SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(22) Dátum podania 06 06.1995

(31) Číslo prioritnej prihlášky. 08/255 514

(32) Dátum priority 08 06.1994

(33) Krajina priority US

(40) Dátum zverejnenia 11 12 2000

(86) Číslo PCT: PCT/IB95/00439, 06 06.1995

(21) Číslo dokumentu

1555-96

(13) Druh dokumentu **A3**

(51) Int Cl [7]

C 07D 487/04
C 07D 239/52
C 07D 239/48
C 07D 239/50
C 07D 473/34
C 07D 213/69
C 07D 213/70
C 07D213/74
A 61K 31/44
A 61K 31/505

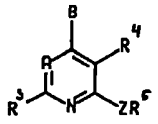
(71) Prihlasovateľ PFIZER INC , New York, NY, US,

(72) Pôvodca vynálezu Chen Yuhpyng Liang, Waterford, CT, US,

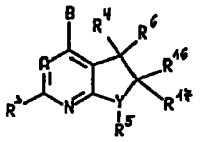
(74) Zástupca Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu. **Antagonisty faktora uvoľňujúceho kortikotropín**

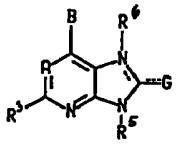
(57) Anotácia:
Sú opísané antagonisty faktora uvoľňujúceho kortikotropín všeobecného vzorca (I), (II) alebo (III), kde jednotlivé všeobecné symboly majú význam uvedený v opise, a ich farmaceuticky prijateľné soli Ďalej je opísaný spôsob ich výroby, medziprodukty tohto spôsobu a farmaceutické prostriedky s ich obsahom, ktoré sú vhodné na liečbu chorôb centrálneho nervového systému vrátane chorôb vyvolaných stresom.



(I)



(II)



(III)

Antagonisti faktoru uvoľňujúceho kortikotropín

Oblasť techniky

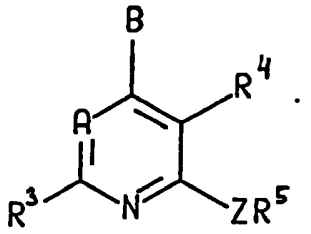
Vynález sa týka určitých pyridínov, pyrimidínov, purinónov, pyrolopyrimidinónov a pyrolopyridinónov, spôsobov ich výroby, farmaceutických prostriedkov, ktoré je obsahujú a ich použitia pri liečbe určitých porúch centrálneho nervového systému a iných chorôb.

Doterajší stav techniky

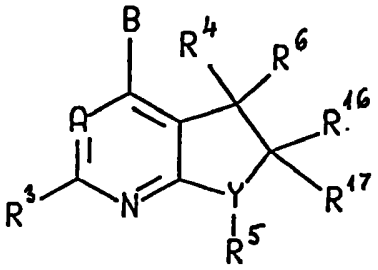
Antagonisti CRF sú zmieňované v US patentoch č. 4 605 642 a 5 063 245, ktoré sa týkajú peptidov a pyrazolinónov. Dôležitosť antagonistov CRF je objasnená v literatúre a je napríklad diskutovaná v US patente č. 5 063 245, ktorý je tu citovaný náhradou za prenesenie jeho celého obsahu do opisu tohto vynálezu. Nedávny prehľad rôznych účinností, ktoré antagonisti CRF vykazujú, je možné nájsť v publikácii M. J. Owens et al., Pharm. Rev. zv. 43, str. 425 až 473 (1991). Tiež celý obsah tejto citácie je relevantný pre opis tohto vynálezu. Na základe výskumu opísaného v týchto dvoch a v iných citáciách sú antagonisti CRF považované za účinné pri liečbe širokého rozsahu chorôb, vrátane chorôb, ktoré majú vzťah k stresu, ako je depresia vyvolaná stresom, stavy úzkosti, bolesť hlavy; syndróm podráždenia čriev; zápalové choroby; potlačenie imunity; Alzheimerova choroba; gastrointestinálne choroby, anorexia nervosa; hemoragický stres; abstinentné príznaky pri prerušení požívania drôg a alkoholu; narkománie; neplodnosť; úrazy hlavy; mŕtvica; a infekcie vyvolané stresom u človeka a zvierat.

Podstata vynálezu

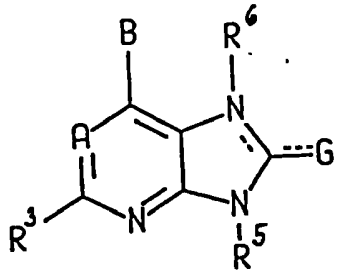
Predmetom vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, II alebo III



(I)



(II)



(III)

kde

prerušovaná čara predstavuje prípadnú prídavnú väzbu;

A predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-CR^7$ alebo atóm dusíka;

B predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-NR^1R^2$, $-CR^1R^2R^{11}$, $-C(=CR^2R^{12})R^1$, $-NHCHR^1R^2$, $-OCHR^1R^2$, $-SCHR^1R^2$, $-CHR^2OR^{12}$, $-CHR^2SR^{12}$, $-C(S)R^2$ alebo $C(O)R^2$;

G predstavuje atóm kyslíka, atóm síry, iminoskupinu, metyliminoskupinu, atóm vodíka, metoxyskupinu, etoxyskupinu, trifluórmetoxyskupinu, metylskupinu, etylskupinu, tiometoxyskupinu, aminoskupinu, metylaminoskupinu, dimetylaminoskupinu alebo trifluórmetylskupinu;

Y predstavuje skupinu -CH alebo atóm dusíka;

Z predstavuje iminoskupinu, atóm kyslíka, atóm síry, skupinu všeobecného vzorca -N-(alkyl) s 1 až 2 atómami uhlíka alebo $-C(R^{13}R^{14})$, kde R^{13} a R^{14} predstavuje každý nezávisle atóm vodíka, trifluórmetylskupinu alebo metylskupinu, alebo jeden z R^{13} a R^{14} predstavuje kyanoskupinu a druhý atóm vodíka alebo metylskupinu;

R^1 predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo dvoma substituentmi R^8 nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, fluór, chlór, bróm, jód, trifluórmetylskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu vzorca -O-CO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -O-CO-NH-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -O-CO-N-(alkyl)(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v prvej a 1 až 2 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, -NH-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, -N-(alkyl)-(alkyl) s 1 až 2 atómami uhlíka v prvej a 1 až 4 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, -S-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, -N-(alkyl)-CO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v prvej a 1 až 4 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, -NHCO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -CONH-(alkyl)

s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -CON-(alkyl)(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v prvej a 1 až 2 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, kyanoskupinu, nitroskupinu, skupinu vzorca -SO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka a $-SO_2$-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, pričom alkylskupina s 1 až 6 atómami uhlíka vo význame R^1 a každý z alkylových zvyškov s 1 až 4 atómami uhlíka v skupinách R^1 prípadne obsahuje jednu dvojnú alebo trojnú väzbu uhlík-uhlík;

R^2 predstavuje alkylskupinu s 1 až 12 atómami uhlíka, arylskupinu alebo -(alkylén)arylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylénovej časti, pričom každá z hore uvedených arylskupín predstavuje fenylskupinu, naftylskupinu, tienylskupinu, benzotienylskupinu, pyridylskupinu, chinolylskupinu, pyrazinylskupinu, pyrimidinylskupinu, imidazolylskupinu, furylskupinu, benzofurylskupinu, benzotiazolylskupinu, izotiazolylskupinu, benzizotiazolylskupinu, benzizoxazolylskupinu, benzimidazolylskupinu, indolylskupinu, alebo benzoxazolylskupinu; trojčlennú až osemčlennú cykloalkylskupinu alebo -(alkylén)cykloalkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylénovej časti, v ktorých, pokiaľ cykloalkylová skupina obsahuje aspoň štyri kruhové členy alebo cykloalkylová časť -(alkylén)cykloalkylovej skupiny obsahuje aspoň štyri kruhové členy, sú prípadne jeden alebo dva kruhové atómy uhlíka nahradené atómom kyslíka alebo síry alebo skupinou $N-R^9$, kde R^9 predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka; a pričom každá z hore uvedených skupín vo význame R^2 je prípadne substituovaná jedným až tromi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho chlór,

fluór a alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo jedným substituentom zo súboru zahŕňajúceho bróm, jód, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu vzorca -O-CO-(alkyl) s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu vzorca -O-CO-N-(alkyl)(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v prvej a 1 až 2 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, skupinu vzorca -S-(alkyl) s 1 až 6 atómami uhlíka, kyanoskupinu, nitroskupinu, skupinu vzorca -SO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka a skupinu vzorca $-SO_2$-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, pričom hore uvedená alkylskupina s 1 až 12 atómami uhlíka alebo alkylénový zvyšok s 1 až 4 atómami uhlíka hore uvedenej -(alkylén)-arylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylénovej časti prípadne obsahuje jednu dvojnú alebo trojnú väzbu uhlík-uhlík; alebo

NR^1R^2 alebo $CR^1R^2R^{11}$ tvoria nasýtený karbocyklický päť- až osemčlenný kruh, ktorý prípadne obsahuje jednu alebo dve dvojné väzby uhlík-uhlík a v ktorom jeden alebo dva kruhové atómy uhlíka sú prípadne nahradené atómom kyslíka alebo síry;

R^3 predstavuje metylskupinu, etylskupinu, fluór, chlór, bróm, jód, kyanoskupinu, metoxyskupinu, trifluórmetoxyskupinu, metyltioskupinu, metylsulfonylskupinu alebo skupinu vzorca CH_2OH alebo CH_2OCH_3;

R^4 predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, fluór, chlór, bróm, jód, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, trifluórmetoxyskupinu alebo skupinu vzorca $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$ alebo $-CH_2OF_3$, trifluórmetylskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, skupinu vzorca -NH-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$,

$-NHCONHCH_3$ alebo $-SO_n$-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, kde n predstavuje číslo 0, 1 alebo 2, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, skupinu vzorca -CO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu vzorca -CHO, kyanoskupinu, alebo skupinu vzorca -COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, kde uvedená alkylskupina s 1 až 4 atómami uhlíka prípadne obsahuje jednu dvojnú alebo trojnú väzbu a je prípadne substituovaná jedným substituentom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, aminoskupinu, skupinu vzorca $-NHCOCH_3$, -NH-(alkyl) s 1 až 2 atómami uhlíka v alkylovej časti, $-N-(alkyl)_2$ s 1 až 2 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, -COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -CO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkoxyskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, tioalkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, fluór, chlór, kyanoskupinu a nitroskupinu;

R^5 predstavuje fenylskupinu, naftylskupinu, tienylskupinu, benzotienylskupinu, pyridylskupinu, chinolylskupinu, pyrazinylskupinu, pyrimidinylskupinu, furylskupinu, benzofurylskupinu, benzotiazolylskupinu alebo indolylskupinu, z ktorých každá je substituovaná jedným až tromi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho fluór, chlór, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo jedným substituentom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, jód, bróm, formylskupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, trifluórmetylskupinu, aminoskupinu, (alkyl)-O-(alkyl)skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v prvej a 1 až 6 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, -COOH, -COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -CO-(alkyl)

s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, $-SO_2NH-$(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, $-SO_2N-$(alkyl)(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v prvej a 1 až 2 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, $-SO_2NH_2$, $-NHSO_2-$(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, -S-(alkyl) s 1 až 6 atómami uhlíka a $-SO_2-$(alkyl) s 1 až 6 atómami uhlíka, kde každá z alkylových častí s 1 až 4 alebo 1 až 6 atómami uhlíka je prípadne substituovaná jedným alebo dvoma atómami fluóru alebo jedným substituentom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, aminoskupinu, metylaminoskupinu, dimetylaminoskupinu a acetylskupinu;

R^6 predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jednou hydroxyskupinou, metoxyskupinou, etoxyskupinou alebo atómom fluóru;

R^7 predstavuje atóm vodíka, metylskupinu, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, kyanoskupinu, hydroxyskupinu alebo skupinu vzorca -O-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, -C(O)-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -C(O)O-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$ alebo $-CH_2OCH_2CH_3$;

R^{11} predstavuje atóm vodíka, hydroxyskupinu, atóm fluóru alebo metoxyskupinu;

R^{12} predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka;

R^{16} a R^{17} každý nezávisle predstavuje atóm vodíka, hydroxyskupinu, metylskupinu, etylskupinu, metoxyskupinu alebo etoxyskupinu, pričom však R^{16} a R^{17}

nepredstavujú obidva zároveň metoxyskupiny alebo etoxyskupiny; alebo

R^{16} a R^{17} dohromady tvoria oxoskupinu vzorca =O;

pričom pokiaľ G predstavuje atóm kyslíka alebo síry alebo iminoskupinu alebo metyliminoskupinu, je táto skupina G pripojená prostredníctvom dvojnej väzby k päťčlennému kruhu vo všeobecnom vzorci III a pričom ďalej R^6 chýba, pokiaľ atóm dusíka, ku ktorému je zvyšok R^6 normálne pripojený, je viazaný prostredníctvom dvojnej väzby k susednému kruhovému atómu uhlíka;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

Do rozsahu zlúčenín podľa vynálezu v konkrétnejšom rozpracovaní spadajú zlúčeniny všeobecného vzorca I, II alebo III, kde:

(a) B predstavuje skupinu vzorca $-NR^1R^2$, $-NHCHR^1R^2$, $-SCHR^1R^2$ alebo $-OCHR^1R^2$; R^1 predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jednou hydroxyskupinou, atómom fluóru, trifluórmetylskupinou alebo alkoxyskupinou s 1 až 2 atómami uhlíka a prípadne obsahuje jednu dvojnú alebo trojnú väzbu; a R^2 predstavuje benzylskupinu alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá prípadne obsahuje jednu dvojnú alebo trojnú väzbu uhlík-uhlík, kde uvedená alkylskupina s 1 až 6 atómami uhlíka alebo fenylová časť uvedenej benzylskupiny sú prípadne substituované fluórom, trifluórmetylskupinou, alkylskupinou s 1 až 2 atómami uhlíka alebo alkoxyskupinou s 1 až 2 atómami uhlíka; alebo

(b) B predstavuje skupinu vzorca $-CR^1R^2R^{11}$, kde R^1 predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je

prípadne substituovaná jednou alkoxyskupinou s 1 až 2 atómami uhlíka, trifluórmetylskupinou, fluórom alebo hydroxyskupinou; R^2 predstavuje benzylskupinu alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, kde uvedená alkylskupina s 1 až 6 atómami uhlíka alebo fenylová časť uvedenej benzylskupiny sú prípadne substituované jednou alkylskupinou s 1 až 2 atómami uhlíka, trifluórmetylskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 2 atómami uhlíka, fluórom, chlórom alebo brómom; a R^{11} predstavuje atóm vodíka alebo fluóru.

Podľa ďalšieho konkrétnejšieho rozpracovania spadajú do rozsahu zlúčenín podľa vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I, II alebo III, kde R^1 predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná fluórom, trifluórmetylskupinou, hydroxyskupinou, alkylskupinou s 1 až 2 atómami uhlíka alebo alkoxyskupinou s 1 až 2 atómami uhlíka a prípadne obsahuje jednu dvojnú alebo trojnú väzbu uhlík-uhlík; a R^2 predstavuje alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná fluórom, chlórom, trifluórmetylskupinou, alkylskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka.

Podľa ďalšieho konkrétnejšieho rozpracovania spadajú do rozsahu zlúčenín podľa vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I, II alebo III, kde R^3 predstavuje metylskupinu, chlór alebo metoxyskupinu, R^4 predstavuje metylskupinu, skupinu vzorca $-CH_2OH$, kyanoskupinu, trifluórmetoxyskupinu, metoxyskupinu, trifluórmetylskupinu, chlór, skupinu vzorca $-COOCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2F$, aminoskupinu alebo nitroskupinu; R^6 predstavuje atóm vodíka, metylskupinu alebo etylskupinu a R^5 predstavuje fenylskupinu alebo pyridylskupinu, pričom uvedená fenylskupina alebo pyridylskupina je substituovaná jedným alebo tromi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho fluór, chlór, bróm, jód,

alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, trifluórmetylskupinu, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jednou hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 2 atómami uhlíka alebo fluórom a prípadne obsahuje jednu dvojnú alebo trojnú väzbu uhlík-uhlík, skupinu vzorca (alkylén)-O-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylénovej a 1 až 2 atómami uhlíka v alkylovej časti, hydroxyalkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, hydroxyskupinu, formylskupinu, skupinu vzorca -COO-(alkyl) s 1 až 2 atómami uhlíka v alkylovej časti, -(alkylén)aminoskupinu s 1 až 2 atómami uhlíka a skupinu vzorca -(C(O)-alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti.

Ako prednostné zlúčeniny podľa vynálezu je možné uviesť:

4-(1-etylpropoxy)-2,5-dimetyl-6-(2,4,6-trimetylbenzyl)-pyrimidín;

2-(4-bróm-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridín;

2-(4-etyl-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridín;

3-etyl-4-(1-etylpropoxy)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín;

2-(2,6-dimetyl-4-propylfenoxy)-4-(1-etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridín;

4-(1-etylpropoxy)-2-(4-metoxy-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridín;

2-(4-etoxy-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridín;

2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridín;

4-(1-metoxymetylpropoxy)-3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín;

[3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-4-yl]dietylamín;

[3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-4-yl]etylpropylamín;

[2,5-dimetyl-6-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyrimidín-4-yl]-(1-etylpropyl)amín;

butyl-[3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-4-yl]-etylamín;

4-(1-etylpropoxy)-3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenylsulfanyl)pyridín;

butyl-[2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridín-4-yl]etylamín;

metylester 4-(1-etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)nikotínovej kyseliny;

[3,6-dimetyl-[2-(2,4,6-trimetylfenylsulfanyl)pyridín-4-yl]etylpropylamín;

4-(1-etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyridín-3-yl]metanol;

[2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridín-4-yl]-etylpropylamín;

1-(etylpropyl)-[6-metyl-3-nitro-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyridín-4-yl]amín;

N4-(1-etylpropyl)-6-metyl-3-nitro-N2-(2,4,6-trimetyl-fenyl)pyridín-2,4-diamín;

N4-(1-etylpropyl)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-3,4-diamín;

3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-4-yl]etyl-(2,2,2-trifluóretyl)amín;

N4-(1-etylpropyl)-6-metyl-N2-(2,4,6-trimetylfenyl)pyridín-2,3,4-triamín;

[3-chlórmetyl-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-4-yl]-(1-etylpropyl)amín;

[3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-4-yl]-(1-etylpropyl)amín;

(1-etylpropyl)-[2-metyl-5-nitro-6-(2,4,6-trimetylpyridín-3-yloxy)pyrimidín-4-yl]amín;

(1-etylpropyl)-[3-metoxymetyl-6-metyl-2-(2,4,6-trimetyl-fenoxy)pyridín-4-yl]amín;

(N-(1-etylpropyl)-2-metyl-5-nitro-N'-(2,4,6-trimetyl-pyridín-3-yl)pyrimidín-4,6-diamín;

[2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridín-4-yl] dietylamín;

4-(1-etylpropoxy)-3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyridín;

butyl[2,5-dimetyl-7-(2,4,6-trimetylfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-4-yl]etylamín;

4-(butyletylamino)-2,5-dimetyl-7-(2,4,6-trimetylfenyl)-5,7-dihydropyrolo[2,3-d]pyrimidín-6-on;

4-(1-etylpropoxy)-2,5-dimetyl-6-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyrimidín;

N-butyl-N-etyl-2,5-dimetyl-N'-(2,4,6-trimetylfenyl)pyrimidín-4,6-diamín;

(1-etylpropyl)-[5-metyl-3-(2,4,6-trimetylfenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridín-7-yl]amín;

[2,5-dimetyl-3-(2,4,6-trimetylfenyl)-3H-imidazo[4,5-b]-pyridín-7-yl]-(1-etylpropyl)amín;

N4-(1-etylpropyl)-6,N3-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyridín-3,4-diamín;

N4-(1-etylpropyl)-6,N3,N3-trimetyl-2-(2,4,6-trimetyl-fenoxy)pyridín-3,4-diamín;

6-(1-etylpropoxy)-2-metyl-N4-(2,4,6-trimetylfenyl)pyrimidín-4,5-diamín;

[4-(1-etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridín-2-yl]-(2,4,6-trimetylfenyl)amín a

6-(etylpropylamino)-2,7-dimetyl-9-(2,4,6-trimetylfenyl)-7,9-dihydropurín-8-on.

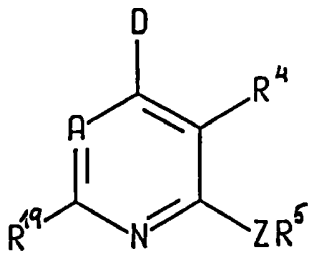
Predmetom vynálezu je ďalej tiež farmaceutický prostriedok pre liečbu (a) porúch, ktorých liečbu je možné vykonať alebo uľahčiť antagonizáciou CRF, pričom ako neobmedzujúce príklady takých porúch je možné uviesť poruchy indukované alebo vyvolané CRF alebo (b) porúch zvolených zo súboru zahŕňajúceho zápalové choroby, ako je reumatoidná artritída a osteoartritída, bolesť, psoriáza a alergie; generalizované úzkostné poruchy, paniku; fóbie; obsesívne kompulzívne poruchy; posttraumatické stresové poruchy; poruchy spánku vyvolané stresom; pocity bolesti, ako je fibromyalgia; poruchy nálady, ako je depresia, vrátane silnej depresie, depresia s jedinou epizódou, rekurentná depresia, depresia indukovaná zneužitím dieťaťa a popôrodné depresie; dystýmiu; bipolárne poruchy; cyklotýmiu; únavový syndróm; bolesť hlavy vyvolanú stresom; rakovinu; syndróm podráždenia čriev; Crohnovu chorobu; kŕče časti hrubého čreva; infekcie spojené s HIV; neurodegeneratíne choroby, ako je Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba a Huntingtonova choroba; gastrointestinálne choroby; poruchy chuti k jedlu, ako je anorexia a bulimia nervosa; hemoragický stres; závislosti od chemikálií a narkománia (napríklad závislosť od alkoholu, kokaínu, heroínu, benzodiazepínov alebo iných liečiv); abstinentné príznaky po prerušení konzumácie drôg a alkoholu; psychotické epizódy indukované stresom; eutyroidný syndróm nevoľnosti; syndróm nevhodného antidiaretického hormónu (ADH); obezitu; neplodnosť; úrazy hlavy; úrazy miechy; ischemické neuronálne poškodenie (napríklad mozgová ischémia, ako je ischémia cerebrálneho hipokampu); excitotoxické neuronálne poškodenie; epilepsia; mŕtvica; imunitné disfunkcie, vrátane imunitných disfunkcií indukovaných stresom (napríklad syndróm stresu ošípaných, "cestovná horúčka" u hovädzieho dobytka, paroxyzmálna fibrilácia u koní, disfunkcie indukované umiestnením v malom priestore u kuriat, stres vyvolaný strihaním oviec alebo stres vyvolaný interakciou medzi človekom a zvieraťom

u psov); svalové kŕče; urinárnu inkontinenciu; senilnú demenciu Alzheimerovho typu; multiinfarktovú demenciu; amyotrofickú laterálnu sklerózu; a hypoglykémiu. Tento prostriedok obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca I, II alebo III alebo jej farmaceuticky vhodnú soľ, v množstve účinnom pre liečbu uvedenej poruchy a farmaceuticky vhodný nosič.

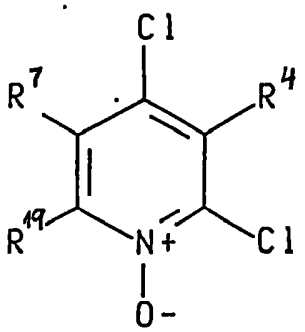
Predmetom vynálezu sú ďalej tiež zlúčeniny všeobecného vzorca I, II alebo III alebo ich farmaceuticky vhodné soli pre použitie ako liečivo pre liečbu (a) porúch, ktorých liečbu je možné vykonať alebo uľahčiť antagonizáciou CRF, pričom ako neobmedzujúce príklady takých porúch je možné uviesť poruchy indukované alebo vyvolané CRF alebo (b) porúch zvolených zo súboru zahŕňajúceho zápalové choroby, ako je reumatoidná artritída a osteoartritída, bolesť, psoriáza a alergie; generalizované úzkostné poruchy, paniku; fóbie; obsesívne kompulzívne poruchy; posttraumatické stresové poruchy; poruchy spánku vyvolané stresom; pocity bolesti, ako je fibromyalgia; poruchy nálady, ako je depresia, vrátane silnej depresie, depresia s jedinou epizódou, rekurentná depresia, depresia indukovaná zneužitím dieťaťa a popôrodné depresie; dystýmiu; bipolárne poruchy; cyklotýmiu; únavový syndróm; bolesť hlavy vyvolanú stresom; rakovinu; syndróm podráždenia čriev; Crohnovu chorobu; kŕče časti hrubého čreva; infekcie spojené s HIV; neurodegeneratíne choroby, ako je Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba a Huntingtonova choroba; gastrointestinálne choroby; poruchy chuti k jedlu, ako je anorexia a bulimia nervosa; hemoragický stres; závislosti od chemikálií a narkománia (napríklad závislosť od alkoholu, kokaínu, heroínu, benzodiazepínov alebo iných liečiv); abstinentné príznaky po prerušení konzumácie drôg a alkoholu; psychotické epizódy indukované stresom; eutyroidný syndróm nevoľnosti; syndróm nevhodného antidiaretického hormónu (ADH); obezitu; neplodnosť; úrazy hlavy; úrazy miechy; ischemické neuronálne poškodenie (napríklad mozgová

ischémia, ako je ischémia cerebrálneho hipokampu); excitotoxické neuronálne poškodenie; epilepsia; mŕtvica; imunitné disfunkcie, vrátane imunitných disfunkcií indukovaných stresom (napríklad syndróm stresu ošípaných, "cestovná horúčka" u hovädzieho dobytka, paroxyzmálna fibrilácia u koní, disfunkcie indukované umiestnením v malom priestore u kuriat, stres vyvolaný strihaním oviec alebo stres vyvolaný interakciou medzi človekom a zvieraťom u psov); svalové kŕče; urinárnu inkontinenciu; senilnú demenciu Alzheimerovho typu; multiinfarktovú demenciu; amyotrofickú laterálnu sklerózu; a hypoglykémiu. Tento prostriedok obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca I, II alebo III alebo jej farmaceuticky vhodnú soľ, v množstve účinnom pre liečbu uvedenej poruchy a farmaceuticky vhodný nosič.

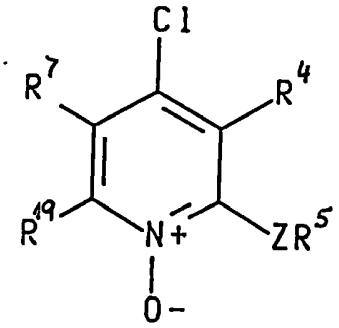
Predmetom vynálezu sú ďalej medziprodukty všeobecného vzorca IV, XI a X



(IV)



(XI)

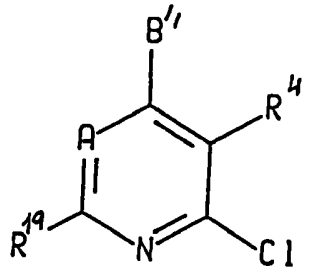


(X)

kde R^4 a R^7 majú význam uvedený v definícii všeobecného vzorca I; D predstavuje chlór, hydroxyskupinu alebo kyanoskupinu; R^{19} predstavuje metylskupinu alebo etylskupinu; R^5 predstavuje fenylskupinu alebo pyridylskupinu a je substituovaný dvoma alebo tromi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, chlór a bróm, pričom však bróm môže predstavovať najviacej jeden taký substituent; A predstavuje dusík, CH alebo CCH_3; a Z predstavuje atóm kyslíka, iminoskupinu, metyliminoskupinu, atóm síry alebo skupinu CH_2, pričom však pokiaľ A predstavuje skupinu CH alebo CCH_3, potom Z musí predstavovať atóm kyslíka alebo síry.

Konkrétnejšie sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca X alebo XI, kde R^7 predstavuje atóm vodíka alebo metylskupinu.

Predmetom vynálezu sú ďalej medziprodukty všeobecného vzorca XII



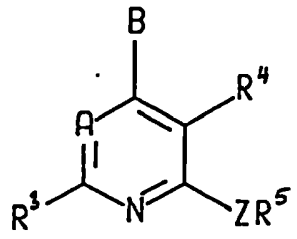
(XII)

kde R^{19} predstavuje metylskupinu alebo etylskupinu; A predstavuje atóm dusíka, skupinu CH alebo CCH_3; pričom pokiaľ A predstavuje atóm dusíka, potom B" má význam uvedený v definícii všeobecného vzorca I pre B a R^4 má význam uvedený v definícii všeobecného vzorca I alebo pokiaľ A predstavuje skupinu CH alebo CCH_3, potom B" predstavuje skupinu vzorca $-NR^1R^2$, $-NHR^1R^2$, $-OCHR^1R^2$ alebo kyanoskupinu a R^4 predsta-

vuje elektróndeficitnú skupinu, ako nitroskupinu, skupinu vzorca -COO-alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, $-C(=O)CH_3$, -COOH alebo CN.

V konkrétnejšom rozpracovaní sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca XII, kde B" predstavuje skupinu vzorca $-NR^1R^2$ alebo $-NHCHR^1R^2$ a A predstavuje skupinu vzorca CH alebo CCH_3.

Predmetom vynálezu je tiež spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca I



kde

A predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-CR^7$ alebo atóm dusíka;

B predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-NR^1R^2$, $-NHCHR^1R^2$ $-OCHR^1R^2$ alebo $-SCHR^1R^2$;

Z predstavuje iminoskupinu, atóm kyslíka, atóm síry, skupinu všeobecného vzorca -N-(alkyl) s 1 až 2 atómami uhlíka alebo $-C(R^{13}R^{14})$, kde R^{13} a R^{14} predstavuje každý nezávisle atóm vodíka, trifluórmetylskupinu alebo metylskupinu, alebo jeden z R^{13} a R^{14} predstavuje kyanoskupinu a druhý atóm vodíka alebo metylskupinu;

R^1 predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo dvoma

substituentmi R^8 nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, fluór, chlór, bróm, jód, trifluórmetylskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, pričom uvedená alkylskupina s 1 až 6 atómami uhlíka a alkylová časť s 1 až 4 atómami uhlíka alkoxyskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka prípadne obsahuje jednu dvojnú alebo trojnú väzbu uhlík-uhlík;

R^2 predstavuje alkylskupinu s 1 až 12 atómami uhlíka, arylskupinu alebo -(alkylén)arylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylénovej časti, pričom každá z hore uvedených arylskupín predstavuje fenylskupinu, naftylskupinu, tienylskupinu, benzotienylskupinu, pyridylskupinu, chinolylskupinu, pyrazinylskupinu, pyrimidinylskupinu, imidazolylskupinu, furylskupinu, benzofurylskupinu, benzotiazolylskupinu, izotiazolylskupinu, benzizotiazolylskupinu, benzizoxazolylskupinu, benzimidazolylskupinu, indolylskupinu, alebo benzoxazolylskupinu; trojčlennú až osemčlennú cykloalkylskupinu alebo -(alkylén)cykloalkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylénovej časti, v ktorých, pokiaľ cykloalkylová skupina obsahuje aspoň štyri kruhové členy alebo cykloalkylová časť -(alkylén)cykloalkylovej skupiny obsahuje aspoň štyri členy, sú prípadne jeden alebo dva kruhové atómy uhlíka nahradené atómom kyslíka alebo síry alebo skupinou $N\text{-}R^9$, kde R^9 predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, pričom každá z hore uvedených skupín vo význame R^2 je prípadne nezávisle substituovaná jedným až tromi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho chlór, fluór a alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo jedným substituentom zo súboru zahŕňajúceho bróm,

jód, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu vzorca -O-CO-(alkyl) s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu vzorca -O-CO-N-(alkyl)(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v prvej a 1 až 2 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, skupinu vzorca -S-(alkyl) s 1 až 6 atómami uhlíka, kyanoskupinu, nitroskupinu, skupinu vzorca -SO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka a skupinu vzorca $-SO_2$-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, pričom hore uvedená alkylskupina s 1 až 12 atómami uhlíka alebo alkylénový zvyšok s 1 až 4 atómami uhlíka hore uvedenej -(alkylén)-arylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylénovom zvyšku prípadne obsahuje dvojnú alebo trojnú väzbu uhlík-uhlík; alebo

NR^1R^2 tvorí nasýtený karbocyklický päťčlenný až osemčlenný kruh, ktorý prípadne obsahuje jednu alebo dve dvojné väzby uhlík-uhlík a v ktorom jeden alebo dva kruhové atómy uhlíka sú prípadne nahradené atómom kyslíka alebo síry;

R^3 predstavuje metylskupinu alebo etylskupinu;

R^4 predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, fluór, chlór, bróm, jód, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, trifluórmetoxyskupinu alebo skupinu vzorca $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$ alebo $-CH_2OF_3$, trifluórmetylskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, skupinu vzorca -NH-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHCONHCH_3$ alebo $-SO_n$-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, kde n predstavuje číslo 0, 1 alebo 2, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, skupinu vzorca -CO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu vzorca -CHO, kyanoskupinu, alebo skupinu vzorca -COO-

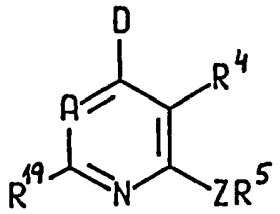
(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, kde uvedená alkylskupina s 1 až 4 atómami uhlíka prípadne obsahuje jednu dvojnú alebo trojnú väzbu a je prípadne substituovaná jedným substituentom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, aminoskupinu, skupinu vzorca $-NHCOCH_3$, -NH-(alkyl) s 1 až 2 atómami uhlíka, $-N-(alkyl)_2$ s 1 až 2 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, -COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -CO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkoxyskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, tio-alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, fluór, chlór, kyanoskupinu a nitroskupinu;

R^5 predstavuje fenylskupinu alebo pyridylskupinu, z ktorých každá je substituovaná jedným až tromi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho fluór, chlór, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo jedným substituentom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, jód, bróm, formylskupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, trifluórmetylskupinu, aminoskupinu, (alkyl)-O-(alkyl)- skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v prvej a 1 až 6 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, -COOH, -COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -CO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, $-SO_2NH-(alkyl)$ s 1 až 4 atómami uhlíka, $-SO_2N-(alkyl)(alkyl)$ s 1 až 4 atómami uhlíka a 1 až 2 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, $-SO_2NH_2$, $-NHSO_2-(alkyl)$ s 1 až 4 atómami uhlíka, -S-(alkyl) s 1 až 6 atómami uhlíka a $-SO_2-(alkyl)$ s 1 až 6 atómami uhlíka, kde každá z uvedených alkylových častí s 1 až 4 alebo 1 až 6 atómami uhlíka je prípadne substituovaná jedným alebo dvoma

atómami fluóru alebo jedným substituentom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, aminoskupinu, metylaminoskupinu, dimetylaminoskupinu a acetylskupinu;

R^7 predstavuje atóm vodíka alebo metylskupinu;

alebo ich farmaceuticky vhodných solí, ktorého podstata spočíva v tom, že sa zlúčenina všeobecného vzorca IV



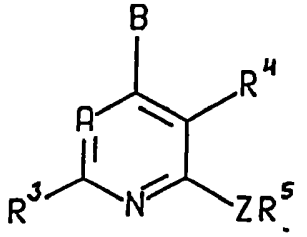
(IV)

kde R^{19} predstavuje metylskupinu alebo etylskupinu, D predstavuje chlór a A, Z, R^4 a R^5 majú hore uvedený význam, nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca

BH

kde B má hore uvedený význam, v prítomnosti bázy; a potom sa prípadne zlúčenina všeobecného vzorca I získaná hore opísanou reakciou premení na farmaceuticky vhodnú soľ.

Ďalej je predmetom vynálezu spôsob výroby zlúčenín vzorca I



(I)

kde

A predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-CR^7$ alebo atóm dusíka;

B predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-NR^1R^2$, $-CR^1R^2R^{11}$, $-C(=CR^2R^{12})R^1$, $-NHCHR^1R^2$, $-OCHR^1R^2$, $-SCHR^1R^2$, $-CHR^2OR^{12}$, $-CHR^2SR^{12}$, $-C(S)R^2$ alebo $C(O)R^2$;

Z predstavuje iminoskupinu, atóm kyslíka, atóm síry, skupinu všeobecného vzorca -N-(alkyl) s 1 až 2 atómami uhlíka alebo $-C(R^{13}R^{14})$, kde R^{13} a R^{14} predstavuje každý nezávisle atóm vodíka, trifluórmetylskupinu alebo metylskupinu, alebo jeden z R^{13} a R^{14} predstavuje kyanoskupinu a druhý atóm vodíka alebo metylskupinu;

R^1 predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo dvoma substituentmi R^8 nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, fluór, chlór, bróm, jód, trifluórmetylskupinu a alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, pričom uvedená alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a alkylová časť s 1 až 4 atómami uhlíka alkoxyskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka prípadne obsahujú jednu dvojnú alebo trojnú väzbu uhlík-uhlík;

R^2 predstavuje alkylskupinu s 1 až 12 atómami uhlíka, arylskupinu alebo -(alkylén)arylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylénovej časti, pričom každá z hore uvedených arylskupín predstavuje fenylskupinu, naftylskupinu, tienylskupinu, benzotienylskupinu, pyridylskupinu, chinolylskupinu, pyrazinylsku-

pinu, pyrimidinylskupinu, imidazolylskupinu, furylskupinu, benzofurylskupinu, benzotiazolylskupinu, izotiazolylskupinu, benzizotiazolylskupinu, benzizoxazolylskupinu, benzimidazolylskupinu, indolylskupinu, alebo benzoxazolylskupinu; trojčlennú až osemčlennú cykloalkylskupinu alebo -(alkylén)-cykloalkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylénovej časti, v ktorých, pokiaľ cykloalkylová skupina obsahuje aspoň štyri kruhové členy alebo cykloalkylová časť -(alkylén)cykloalkylovej skupiny obsahuje aspoň kruhové štyri členy, sú prípadne jeden alebo dva kruhové atómy uhlíka nahradené atómom kyslíka alebo síry alebo skupinou $N-R^9$, kde R^9 predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, pričom každá z hore uvedených skupín vo význame R^2 je prípadne substituovaná jedným až tromi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho chlór, fluór a alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo jedným substituentom zo súboru zahŕňajúceho bróm, jód, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu vzorca -O-CO-(alkyl) s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu vzorca -O-CO-N-(alkyl)(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v prvej a 1 až 2 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, skupinu vzorca -S-(alkyl) s 1 až 6 atómami uhlíka, kyanoskupinu, nitroskupinu, skupinu vzorca -SO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka a skupinu vzorca $-SO_2$-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, pričom hore uvedená alkylskupina s 1 až 12 atómami uhlíka alebo alkylénový zvyšok s 1 až 4 atómami uhlíka hore uvedenej alkylénarylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylénovom zvyšku prípadne obsahuje jednu dvojnú alebo trojnú väzbu uhlík-uhlík; alebo

NR^1R^2 tvorí nasýtený karbocyklický päťčlenný až osemčlenný kruh, ktorý prípadne obsahuje jednu alebo dve dvojné väzby uhlík-uhlík a v ktorom jeden alebo dva kruhové atómy uhlíka sú prípadne nahradené atómom kyslíka alebo síry;

R^3 predstavuje metylskupinu, etylskupinu, fluór, chlór, bróm, jód, kyanoskupinu, metoxyskupinu, trifluórmetoxyskupinu, metyltioskupinu, metylsulfonylskupinu alebo skupinu vzorca CH_2OH alebo CH_2OCH_3;

R^4 predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, fluór, chlór, bróm, jód, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, trifluórmetoxyskupinu alebo skupinu vzorca $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$ alebo $-CH_2OF_3$, trifluórmetylskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, skupinu vzorca -NH-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHCONHCH_3$ alebo $-SO_n$-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, kde n predstavuje číslo 0, 1 alebo 2, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, skupinu vzorca -CO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu vzorca -CHO, kyanoskupinu, alebo skupinu vzorca -COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, kde uvedená alkylskupina s 1 až 4 atómami uhlíka prípadne obsahuje jednu dvojnú alebo trojnú väzbu a je prípadne substituovaná jedným substituentom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, aminoskupinu, skupinu vzorca $-NHCOCH_3$, -NH-(alkyl) s 1 až 2 atómami uhlíka, $-N$-(alkyl)$_2$ s 1 až 2 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, -COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -CO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkoxyskupinu

s 1 až 3 atómami uhlíka, tioalkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, fluór, chlór, kyanoskupinu a nitroskupinu;

R^5 predstavuje fenylskupinu alebo pyridylskupinu, z ktorých každá je substituovaná jedným až tromi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo jedným substituentom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, jód, bróm, formylskupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, trifluórmetylskupinu, aminoskupinu, (alkyl)-O-(alkyl)skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v prvej a 1 až 6 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, -COOH, -COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -CO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, $-SO_2NH$-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, $-SO_2N$-(alkyl)(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v prvej a 1 až 2 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, $-SO_2NH_2$, $-NHSO_2$-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, -S-(alkyl) s 1 až 6 atómami uhlíka a $-SO_2$-(alkyl) s 1 až 6 atómami uhlíka, kde každá z uvedených alkylových častí s 1 až 4 alebo 1 až 6 atómami uhlíka je prípadne substituovaná jedným alebo dvoma atómami fluóru alebo jedným substituentom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, aminoskupinu, metylaminoskupinu, dimetylaminoskupinu a acetylskupinu;

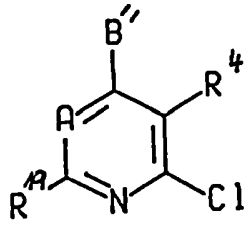
R^7 predstavuje atóm vodíka alebo metylskupinu;

pričom však pokiaľ A predstavuje skupinu vzorca CH alebo CCH_3, potom R^4 predstavuje elektróndeficitnú skupinu, ako

nitroskupinu, skupinu vzorca -COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, $-C(=O)CH_3$, -COOH alebo CN,

alebo ich farmaceuticky vhodných solí;

ktorého podstata spočíva v tom, že sa zlúčenina všeobecného vzorca XII



(XII)

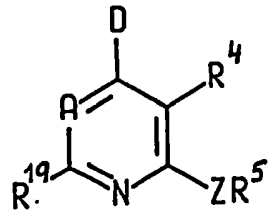
kde R^{19} predstavuje metylskupinu alebo etylskupinu; A predstavuje atóm dusíka, skupinu CH alebo CCH_3; pričom pokiaľ A predstavuje atóm dusíka, potom B" má význam uvedený v definícii všeobecného vzorca I pro B a R^4 má význam uvedený v definícii všeobecného vzorca I alebo pokiaľ A predstavuje skupinu CH alebo CH_3, potom B" predstavuje skupinu vzorca $-NR^1R^2$, $-NHR^1R^2$, $-OCHR^1R^2$ alebo CN a R^4 predstavuje elektróndeficitnú skupinu, ako nitroskupinu, skupinu vzorca -COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, $-C(=O)CH_3$, -COOH alebo CN; nechá reagovať sa zlúčeninou všeobecného vzorca

$$R^5ZH$$

kde R^5 a Z majú hore uvedený význam;

a prípadne sa získaná zlúčenina všeobecného vzorca I premení na farmaceuticky vhodnú soľ.

Predmetom vynálezu je rovnako spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca IV



(IV)

kde

R^{19} predstavuje metylskupinu alebo etylskupinu;

D predstavuje atóm chlóru;

A predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-CR^7$ alebo atóm dusíka;

Z predstavuje iminoskupinu, atóm kyslíka, atóm síry, skupinu všeobecného vzorca -N-(alkyl) s 1 až 2 atómami uhlíka alebo $-C(R^{13}R^{14})$, kde R^{13} a R^{14} predstavuje každý nezávisle atóm vodíka, trifluórmetylskupinu alebo metylskupinu, alebo jeden z R^{13} a R^{14} predstavuje kyanoskupinu a druhý atóm vodíka alebo metylskupinu;

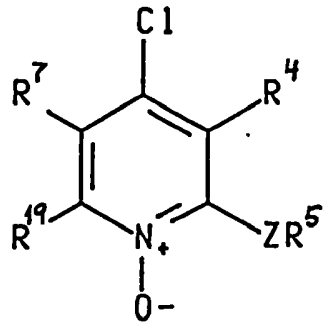
R^4 predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, fluór, chlór, bróm, jód, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, trifluórmetoxyskupinu alebo skupinu vzorca $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$ alebo $-CH_2OF_3$, trifluórmetylskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, skupinu vzorca -NH-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHCONHCH_3$ alebo $-SO_n$-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, kde n predstavuje číslo 0, 1 alebo 2, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, skupinu vzorca -CO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu vzorca

-CHO, kyanoskupinu, alebo skupinu vzorca -COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, kde uvedená alkylskupina s 1 až 4 atómami uhlíka prípadne obsahuje jednu dvojnú alebo trojnú väzbu a je prípadne substituovaná jedným substituentom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, aminoskupinu, skupinu vzorca $-NHCOCH_3$, -NH-(alkyl) s 1 až 2 atómami uhlíka v alkylovej časti, $-N-(alkyl)_2$ s 1 až 2 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, -COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -CO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkoxyskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, tioalkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, fluór, chlór, kyanoskupinu a nitroskupinu;

R^5 predstavuje fenylskupinu alebo pyridylskupinu, z ktorých každá je substituovaná jedným až tromi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo jedným substituentom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, jód, bróm, formylskupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, trifluórmetylskupinu, aminoskupinu, (alkyl)-O-(alkyl)skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v prvej a 1 až 6 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, -COOH, -COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -CO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, $-SO_2NH-(alkyl)$ s 1 až 4 atómami uhlíka, $-SO_2N-(alkyl)(alkyl)$ s 1 až 4 atómami uhlíka v prvej a 1 až 2 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, $-SO_2NH_2$, $-NHSO_2-(alkyl)$ s 1 až 4 atómami uhlíka, -S-(alkyl) s 1 až 6 atómami uhlíka a $-SO_2-(alkyl)$ s 1 až 6 atómami uhlíka, kde každá z uvedených alkylových častí s 1 až 4

alebo 1 až 6 atómami uhlíka je prípadne substituovaná jedným alebo dvoma atómami fluóru alebo jedným substituentom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, aminoskupinu, metylaminoskupinu, dimetylaminoskupinu a acetylskupinu;

ktorého podstata spočíva v tom, že sa zlúčenina všeobecného vzorca X



(X)

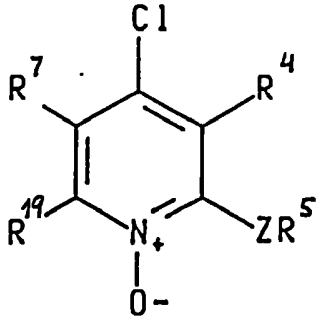
kde

R^{19}, R^4 a R^5 majú hore uvedený význam a

R^7 predstavuje atóm vodíka, metylskupinu, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, kyanoskupinu, hydroxyskupinu alebo skupinu vzorca -O-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, -C(O)-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -C(O)O-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, $-OCF_3$, CF_3, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$ alebo $-CH_2OCH_2CH_3$;

nechá reagovať s chloridom fosforitým.

Predmetom vynálezu je tiež spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca X



(X)

kde

R^{19} predstavuje metylskupinu alebo etylskupinu;

A predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-CR^7$ alebo atóm dusíka;

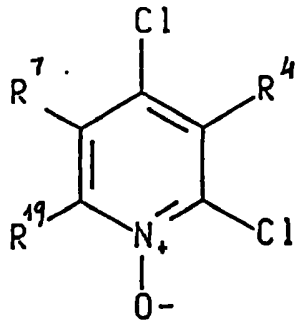
Z predstavuje atóm kyslíka, atóm síry alebo skupinu vzorca $-C(R^{13}R^{14})$, kde R^{13} a R^{14} predstavuje každý nezávisle atóm vodíka, trifluórmetylskupinu alebo metylskupinu, alebo jeden z R^{13} a R^{14} predstavuje kyanoskupinu a druhý atóm vodíka alebo metylskupinu;

R^4 predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, fluór, chlór, bróm, jód, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, trifluórmetoxyskupinu alebo skupinu vzorca $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$ alebo $-CH_2OF_3$, trifluórmetylskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, skupinu vzorca -NH-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHCONHCH_3$ alebo $-SO_n$-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, kde n predstavuje číslo 0, 1 alebo 2, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, skupinu vzorca -CO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu vzorca -CHO, kyanoskupinu, alebo skupinu vzorca -COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, kde uvedená alkylskupina s 1 až 4 atómami uhlíka prípadne obsahuje jednu dvojnú alebo trojnú väzbu a je prípadne substituovaná jedným substituentom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, aminoskupinu, skupinu vzorca $-NHCOCH_3$, -NH-(alkyl) s 1 až 2 atómami uhlíka v alkylovej časti, -N-$(alkyl)_2$ s 1 až 2 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, -COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka

v alkylovej časti, -CO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkoxyskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, tioalkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, fluór, chlór, kyanoskupinu a nitroskupinu;

R^5 predstavuje fenylskupinu alebo pyridylskupinu, z ktorých každá je substituovaná jedným až tromi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho fluór, chlór, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo jedným substituentom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, jód, bróm, formylskupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, trifluórmetylskupinu, aminoskupinu, (alkyl)-O-(alkyl)-skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v prvej a 1 až 6 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, -COOH, -COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -CO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, $-SO_2NH$-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, $-SO_2N$-(alkyl)(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v prvej a 1 až 2 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, $-SO_2NH_2$, $-NHSO_2$-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, -S-(alkyl) s 1 až 6 atómami uhlíka a $-SO_2$-(alkyl) s 1 až 6 atómami uhlíka, kde každá z uvedených alkylových častí s 1 až 4 alebo 1 až 6 atómami uhlíka je prípadne substituovaná jedným alebo dvoma atómami fluóru alebo jedným substituentom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, aminoskupinu, metylaminoskupinu, dimetylaminoskupinu a acetylskupinu;

ktorého podstata spočíva v tom, že sa zlúčenina všeobecného vzorca XI



(XI)

kde

R^4, R^7 a R^{19} majú hore uvedený význam; nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca

$$R^5OH \text{ alebo } R^5SH$$

kde R^5 má hore uvedený význam, v prítomnosti bázy.

Nasleduje podrobný opis vynálezu, v ktorom sú opísané spôsoby výroby zlúčenín a prostriedky podľa vynálezu. V nasledujúcej diskusii a reakčných schémach majú symboly R^1 až R^9, R^{11}, R^{12}, R^{16}, R^{17}, R^{19}, A, B, G, prerušovaná čara a všeobecné vzorce I, II, III, X, XI, XII a IV hore uvedený význam, pokiaľ to nie je uvedené inak.

Pokiaľ sa niekde uvádza alkylskupina s 1 až 6 atómami uhlíka, rozumie sa týmto pojmom alkylskupina obsahujúca jeden až šesť atómov uhlíka s priamym alebo rozvetveným reťazcom, ako metylskupina, etylskupina, izopropylskupina, terc.butylskpuina alebo hexylskupina.

Pokiaľ R^2 alebo R^5 predstavuje heterocyklickú skupinu, je táto skupina pripojená prostredníctvom atómu uhlíka.

Pokiaľ sa niekde uvádza, alkylskupina s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkylskupina s 1 až 6 atómami uhlíka, "ktorá prípadne obsahuje jednu dvojnú alebo trojnú väzbu" v definíciách symbolov R^1, R^2 a R^3, rozumie sa pri tom, že v alkylskupine obsahujúcej jednu dvojnú alebo jednu trojnú väzbu sú prítomné prinajmenšom 2 atómy uhlíka.

Pokiaľ sa niekde v tomto texte uvádza "halogén", potom sa pod týmto pojmom rozumie fluór, chlór, bróm alebo jód, pokiaľ to nie je uvedené inak.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde B predstavuje skupinu všeobecného vzorca NR^1R^2, $NHCHR^1R^2$, $OCHR^1R^2$ alebo $SCHR^1R^2$ a R^3 predstavuje metylskupinu, etylskupinu alebo atóm chlóru (ďalej je tento význam R^3 označovaný symbolom R^{19}), je možné vyrábať reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca IV, kde D predstavuje atóm chlóru a A, R^4, R^5 a Z majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I, so zlúčeninou všeobecného vzorca BH, kde B má význam uvedený v tomto odseku. Táto reakcia sa uskutočňuje v rozpúšťadle v prítomnosti bázy pri teplote v rozmedzí od asi 0 do asi 230°C. Ako vhodné rozpúšťadlá je možné uviesť organické rozpúšťadlá, ako je tetrahydrofurán, acetonitril, dimetylsulfoxid, acetón, alkanoly s 2 až 15 atómami uhlíka, chloroform, benzén, xylén, toluén, sulfolán, pyridín, chinolín, 2,4,6-trimetylpyridín, acetamid, dialkylacetamid s 1 až 2 atómami uhlíka v každej z alkylových častí alebo 1-metyl-2-pyrolidón.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde A predstavuje skupinu vzorca $-CR^7$ a B predstavuje skupinu vzorca $-NR^1R^2$ alebo $-NHCHR^1R^2$ sa prednostne pripravujú dvojstupňovým postupom opísaným ďalej. Najskôr sa zlúčenina všeobecného vzorca IV nechá reagovať s prebytkom zlúčeniny vzorca R^1NH_2 alebo amoniaku alebo ekvivalentným prekurzorom amoniaku (napríklad azidom sodným, NaN_3, tetra-N-butylamónium azidom, $nBu_4N^+N_3^-$, alebo hydroxylamínom, NH_2OH) pri teplote od asi 75°C do asi 250°C a za pretlaku od asi 0 do asi 2,1 MPa, vo vhodnom rozpúšťadle, opísanom hore. Získa sa zlúčenina všeobecného vzorca I, kde B predstavuje skupinu vzorca $-NHR^1$, $-NH_2$, $-NH_2OH$ alebo $-N_3$. Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde B predstavuje skupinu vzorca $-N_3$ alebo $-NH_2OH$, je možné premeniť na zodpovedajúce zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde B predstavuje skupinu vzorca $-NH_2$, spôsobom dobre známym odborníkom v tomto odbore, ako je hydrogenácia alebo redukcia. Alkyláciou zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde B pred-

stavuje skupinu vzorca $-NHR^1$ alebo $-NH_2$ vhodným alkylhalogenidom v prítomnosti vhodnej bázy, ako lítium- alebo nátriumbistrimetylsilylamidu, lítium- alebo nátriumdiizopropylamidu, n-butyllítia alebo terc.butoxidu draselného, vo vhodnom rozpúšťadle, ako tetrahydrofuráne, dioxáne alebo metylénchloride, sa získa zodpovedajúca zlúčenina všeobecného vzorca I, kde B predstavuje skupinu vzorca $-NR^1R^2$. Alternatívne sa redukčnou amináciou zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde B predstavuje skupinu vzorca $-NHR^1$ alebo $-NH_2$, napríklad acyláciou, a následnou redukciou pri použití hydridu bóru (napríklad tetrahydroboritanu sodného) získa zlúčenina všeobecného vzorca I, kde B predstavuje skupinu vzorca $-NR^1R^2$ alebo $-NHCHR^1R^2$.

Pokiaľ B predstavuje skupinu vzorca $-NR^1R^2$ alebo $-NHCHR^1R^2$, môže sa prebytok zlúčeniny vzorca BH použiť ako reakčné činidlo aj ako báza. Okrem zlúčeniny vzorca BH je rovnako možné ako bázu použiť uhličitan draselný, trialkylamín s 1 až 6 atómami uhlíka v každej z alkylových častí alebo nátriumhydrid. Reakcia sa uskutočňuje pri teplote od asi 75 do 230°C. Pokiaľ sa reakcia uskutočňuje v prítomnosti bázy, ako nátriumhydridu, alkoxidu draselného s 1 až 4 atómami uhlíka alebo organolítnej zlúčeniny, ako je n-butyllítium, používa sa molárny ekvivalent amínu.

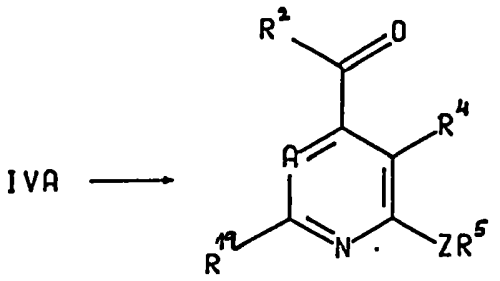
Pokiaľ B predstavuje skupinu všeobecného vzorca $OCHR^1R^2$ alebo $SCHR^1R^2$, môže sa použiť báza, ktorá je schopná deprotónovať zlúčeninu vzorca BH, ako je hydrid alkalického kovu, napríklad hydrid sodný alebo hydrid draselný alebo organokovové bázy, ako je nátriumdiizopropylamid, nátrium-bis(trimetylsilyl)amid, lítiumdiizopropylamid, lítiumbis-(trimetylsilyl)amid, alkoxid sodný alebo draselný s 1 až 4 atómami uhlíka alebo n-butyllítium. Ako vhodné rozpúšťadlo je možné napríklad uviesť tetrahydrofurán, acetonitril, dimetylsulfoxid, acetón, metylénchlorid, toluén, alkanol s 2

až 5 atómami uhlíka, chloroform, benzén, xylén alebo 1-metyl-2-pyrolidinón. Vhodná reakčná teplota leží v rozmedzí od asi 0°C do asi 180°C, prednostne sa pracuje pri teplote od asi 50 do asi 80°C.

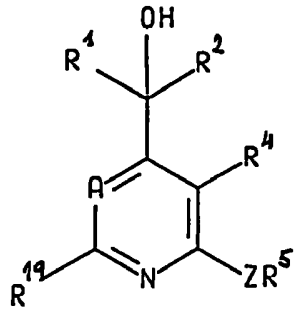
Zlúčeniny všeobecného vzorca I, II a III, kde B má význam uvedený pri všeobecných vzorcoch I, II a III a R^3 má rovnako význam uvedený pri všeobecných vzorcoch I, II a III, pričom však R^3 nepredstavuje metylskupinu alebo etylskupinu (skupiny ktoré majú významy uvedené pre R^3 s výnimkou metylskupiny a etylskupiny sú ďalej označované symbolom R^{20}) je možné vyrobiť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca I, II alebo III, kde R^3 predstavuje atóm chlóru, s nukleofilným činidlom všeobecného vzorca $R^{20}H$, prípadne v prítomnosti organickej alebo anorganickej bázy. V prípade, kedy zlúčenina $R^{20}H$ je alkanol alebo alkántiol, je ako vhodné bázy možné uviesť sodík a nátriumhydrid. Pokiaľ je zlúčeninou vzorca $R^{20}H$ amín, je ako vhodné bázy možné uviesť slabšie bázy, ako uhličitan draselný, alebo trietylamín. Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^{20} predstavuje fluór, je možné vyrobiť reakciou zodpovedajúcej zlúčeniny, kde R^{20} predstavuje chlór, s tetrabutylamóniumfluoridom. Ako vhodné rozpúšťadlá je možné uviesť dimetylsulfoxid, tetrahydrofurán a metylénchlorid, prednostne tetrahydrofurán.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde B predstavuje skupinu vzorca $-CR^1R^2R^{11}$, $-C(C=CR^2R^{12})R^1$, $-CHR^2OR^{12}$, $-CHR^2SR^{12}$ alebo $-C(O)R^2$ a R^3 má význam R^{19}, ako je to uvedené hore, je možné vyrobiť postupom znázorneným v schéme I.

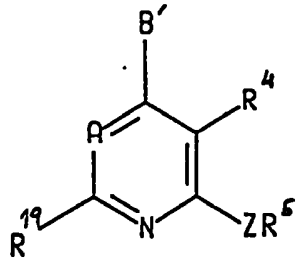
Schéma I



IA



IB

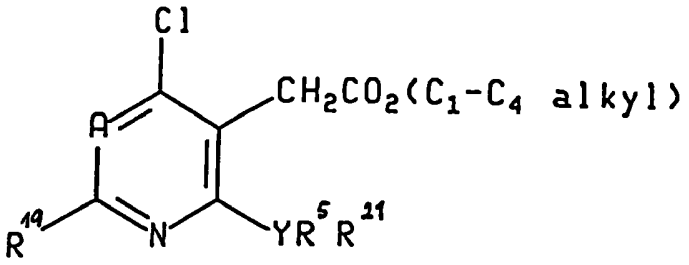


IC

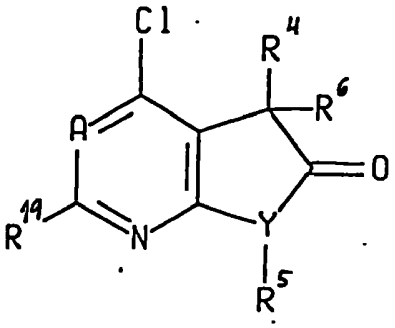
Zlúčeniny všeobecného vzorca IV, kde D predstavuje kyanoskupinu a A, R^4, R^5 a R^{19} majú hore uvedený význam, ktoré zodpovedajú všeobecnému vzorci IVA (nie je znázornený), je možné vyrobiť reakciou zodpovedajúcej zlúčeniny, kde D predstavuje chlór, s kyanidom draselným alebo kyanidom medi v dimetylsulfoxide, 1-metyl-2-pyrolidinóne, N,N- dimetylformamide (DMF) alebo acetamide s Grignardovým reakčným činidlom, ktoré obsahuje skupinu R^2 definovanú hore, za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca IA. Zlúčenina všeobecného vzorca IA sa ďalej nechá reagovať s Grignardovým činidlo, ktoré obsahuje skupinu R^1 definovanú hore, za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca IB. Zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca IC, kde B' predstavuje skupinu $-CR^1R^2R^{11}$ alebo $-C(C=CR^2R^{12})R^1$, je možné vyrobiť konvenčnými metódami. Tak sa zlúčenina všeobecného vzorca IB nechá reagovať s kyselinou, ako koncentrovanou kyselinou sírovou v kyseline octovej, alebo Burgessovou vnútornou soľou ako je (karboxysulfamoyl)trietylamóniumhydroxidmetylester, za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca IC, kde B' predstavuje skupinu $-C(=CR^2R^{12})R^1$. Hydrogenáciou zlúčeniny, kde B' predstavuje skupinu $-C(=CR^2R^{12})R^1$, pri použití paládia na uhlíku alebo oxidu platičitého, ako katalyzátoru, sa získa zlúčenina všeobecného vzorca IC, kde B' predstavuje skupinu CHR^1R^2. Reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca IB s dietylaminosulfurtrifluoridom sa získa zlúčenina všeobecného vzorca IC, kde B' predstavuje skupinu $-CR^1R^2F$ alebo s trifenylfosfínom v tetrachlórmetáne sa získa zlúčenina všeobecného vzorca IC, kde B' predstavuje skupinu $-CR^1R^2Cl$. Redukciou zlúčeniny všeobecného vzorca IA tetrahydroboritanom sodným sa získa zlúčenina všeobecného vzorca I, kde B predstavuje skupinu $-CHR^2OH$. Alkyláciou tejto skupiny $-CHR^2OH$ alkylhalogenidom, ako je alkyljodid, v prítomnosti bázy, ako nátriumhydridu sa pri teplote miestnosti získa zlúčenina všeobecného vzorca I, kde B predstavuje skupinu $-CHR^2OR^{12}$.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde R^3 predstavuje skupinu R^{19} uvedenú hore, je možné vyrobiť zo zlúčenín všeobecného vzorca IV, kde R^{19}, R^4, R^5 a A majú význam uvedený hore, D predstavuje chlór a YR^{21} predstavuje iminoskupinu alebo skupinu $-CHR^{21}$, kde R^{21} predstavuje kyanoskupinu alebo skupinu -COO-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, ktoré sú ďalej označované ako zlúčeniny všeobecného vzorca IVB, spôsobom znázorneným v schéme 2.

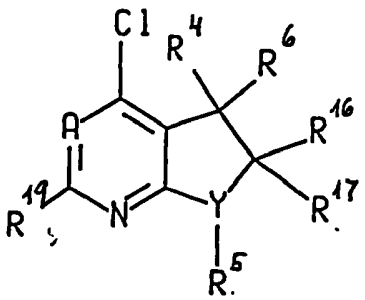
Schéma 2



IVB



VII



IIA

VIII

Zlúčeniny všeobecného vzorca VII, kde R^4 a R^6 predstavuje každý atóm vodíka a Y predstavuje atóm dusíka, je možné vyrobiť zahrievaním zlúčeniny všeobecného vzorca IVB v prítomnosti kyslého katalyzátoru vo vhodnom rozpúšťadle, ako je toluén, benzén, terc.butanol, acetonitril a acetón, prednostne toluén. Ako kyslý katalyzátor je možné uviesť kyselinu sírovú, kyselinu chlorovodíkovú, p-toluénsulfónovú kyselinu alebo metánsulfónovú kyselinu, prednostne p-toluénsulfónovú kyselinu.

Pokiaľ v zlúčeninách všeobecného vzorca IVB Y predstavuje skupinu CH alebo atóm dusíka, môže sa na odstránenie protónu zo zlúčeniny všeobecného vzorca IVB použiť báza. Ako vhodné rozpúšťadlá je možné uviesť tetrahydrofurán, toluén a metyléchlorid, ako vhodnú teplotu je možné uviesť asi -78°C až 100°C, prednostne -78°C až 50°C. Vhodnou bázou na túto reakciu je nátriumhyrid, káliumhydrid, terc.butoxid draselný, lítiumbis(trimetylsilyl)amid a lítium- alebo nátriumdiizopropylamid.

Zlúčeniny všeobecného vzorca VII, kde R^4 a R^6 predstavuje každý atóm vodíka, je možné deprotónovať pôsobením bázy, ako nátriumhydridu, alebo organokovovej zlúčeniny, ako je lítiumbis(trimetylsilyl)amid. Reakčná zmes sa následne rozloží elektrofilnou zlúčeninou, ktorá obsahuje skupinu R^4, ako je zlúčenina vzorca R^4L, kde L predstavuje odstupujúcu skupinu, ako je jód, bróm alebo metánsulfonátová alebo toluénsulfonátová skupina, alebo p-tolyl-N-fluór-N-alkylsulfónamidom s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, jódom, p-nitrobenzénom, dimetylformamidom, dialkylketónom s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, formaldehydom, alkylaldehydom s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo brómom. Získa sa zlúčenina všeobecného vzorca VII, kde R^4 predstavuje atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, hydroxyskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, S-

alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu vzorca CHO, CH(OH)(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, C(OH)(dialkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí alebo CH_2OH. Ďalšou konvenčnou alkyláciou hydroxyskupiny sa získa zlúčenina všeobecného vzorca VII, kde R^4 predstavuje alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo sa oxidáciou tioalkylskupiny získa zlúčenina všeobecného vzorca VII, kde R^4 predstavuje skupinu SO_n-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, kde n predstavuje číslo 1 alebo 2. Oxidáciou zlúčeniny všeobecného vzorca VII, kde R^4 predstavuje hydroxyskupinu a R^6 predstavuje atóm vodíka sa získa zodpovedajúca zlúčenina, v ktorej CR^4R^6 predstavuje skupinu C=O. Táto zlúčenina sa reduktívnou amináciou pôsobením vhodného amínu premení na zodpovedajúcu zlúčeninu, kde R^4 predstavuje aminoskupinu. Zlúčeninu všeobecného vzorca VII, kde R^4 predstavuje nitroskupinu alebo aminoskupinu, je možné získať reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca VII, kde R^4 a R^6 predstavujú obidva atómy vodíka, s alkylnitritom za vzniku zlúčeniny, v ktorej zoskupenie CR^4R^6 predstavuje skupinu C=NOH, ktorá sa oxiduje na zlúčeninu všeobecného vzorca VII, kde R^4 predstavuje nitroskupinu alebo redukuje na zlúčeninu, kde R^4 predstavuje aminoskupinu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca VII, kde jeden zo symbolov R^4 a R^6 predstavuje atóm vodíka, je možné premeniť na zodpovedajúce zlúčeniny, kde R^{16} a R^{17} predstavujú obidva atómy vodíka, redukciou pri použití redukčného činidla, ako je lítiumalumíniumhydrid v tetrahydrofuráne. Rovnakou redukciou sa získajú zlúčeniny, kde R^{16} predstavuje atóm vodíka a R^{17} predstavuje hydroxyskupinu, keď ani R^4 ani R^6 nepredstavuje atóm vodíka. Alkyláciou zlúčeniny, kde R^{17} predstavuje hydroxyskupinu, alkyljodidom s 1 až 4 atómami uhlíka v prítomnosti nátriumhydridu sa získajú zodpovedajúce zlúčeniny, kde R^{17} predstavuje skupinu O-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka. Reakciou zlúčenín všeobecného vzorca VII

s organokovovou zlúčeninou, ako je dialkylzinok s 1 až 6 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, alkyllítium s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkylmagnéziumbromid s 1 až 6 atómami uhlíka, sa získajú zlúčeniny všeobecného vzorca VIII, kde jeden z R^{16} a R^{17} predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a druhý hydroxyskupinu.

Konverzia zlúčenín všeobecného vzorca VIII na zodpovedajúce zlúčeniny všeobecného vzorca IIA sa uskutočňuje spôsobom opísaným hore pre výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I.

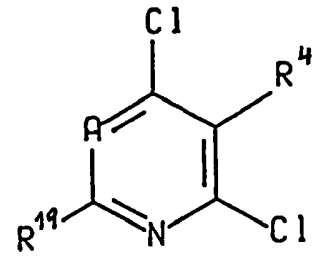
Zlúčeniny všeobecného vzorca III, kde G predstavuje atóm kyslíka alebo síry a R^6 predstavuje atóm vodíka, je možné vyrobiť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^4 predstavuje aminoskupinu a Z predstavuje iminoskupinu, s fosgénom, difosgénom, trifosgénom alebo tiofosgénom. Reakcia sa uskutočňuje v prítomnosti bázy, ako trialkylamínu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí vo vhodnom rozpúšťadle, prednostne tetrahydrofuráne, pri asi -78 až asi 50°C, prednostne pri 0°C až teplote miestnosti. Štandardnou alkyláciou týchto zlúčenín, kde R^6 predstavuje atóm vodíka, pri použití vhodnej bázy, ako nátriumhydridu vo vhodnom rozpúšťadle, ako suchom tetrahydrofuráne, sa získajú zlúčeniny všeobecného vzorca III, kde R^6 predstavuje alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka.

Zlúčeniny všeobecného vzorca III, kde G predstavuje alkylskupinu, je možné pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^4 predstavuje aminoskupinu a Z predstavuje iminoskupinu, so zlúčeninou všeobecného vzorca $GC(O\text{-alkyl})_3$ s 1 až 2 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, v prítomnosti kyseliny, ako p-toluénsulfónovej kyseliny (p-TsOH), metánsulfónovej kyseliny (MsOH), plynového chlorovodíka (HCl_g) alebo koncentrova-

nej kyseliny sírovej (H_2SO_4) vo vhodnom rozpúšťadle, ako toluéne, xyléne, benzéne, dioxáne alebo tetrahydrofuráne, pri teplote od asi teploty miestnosti do asi 140°C, prednostne od asi 50°C približne do teploty spätného toku. Alternatívne je zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^4 predstavuje aminoskupinu a Z predstavuje iminoskupinu, možné nechať reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca $[G(C=O)]_2O$, G(C=O)Cl alebo C(C=O)F v prítomnosti bázy, ako pyridínu, derivátu pyridínu alebo trialkylamínu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, vo vhodnom rozpúšťadle, ako dichlórmetáne, chloroformu, tetrahydrofuráne, dioxáne toluéne alebo benzéne, pri teplote od asi 0°C do asi teploty spätného toku reakčnej zmesi, prednostne od asi 0°C do asi teploty miestnosti, potom sa za kyslých podmienok (napríklad pri použití p-toluénsulfónovej kyseliny, metánsulfónovej kyseliny, plynového chlorovodíka, plynového bromovodíka alebo koncentrovanej kyseliny sírovej) vykoná uzatvorenie kruhu. Uzatvorenie kruhu sa môže vykonať vo vhodno rozpúšťadle, ako je alkohol s 1 až 6 atómami uhlíka, toluén, xylén, benzén, dioxán alebo tetrahydrofurán. Vhodná teplota pre túto reakciu leží v rozmedzí od asi teploty miestnosti do asi 140°C. Prednostne sa reakcia uskutočňuje pri teplote v rozmedzí od asi 50°C do asi teploty spätného toku.

Zlúčeniny všeobecného vzorca III, kde G predstavuje -O-alkylskupinu s 1 až 2 atómami uhlíka alebo skupinu $-OCF_3$, je možné vyrobiť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca III, kde G predstavuje atóm kyslíka a R^6 predstavuje atóm vodíka, so zlúčeninou všeobecného vzorca $GOSO_2CF_3$ v prítomnosti bázy, ako trialkylamínu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, alebo s lítiumbistrimetylsilylamidom v hexametylfosforamide alebo dimetylformamide. Potom sa reakčná zmes rozloží zlúčeninou všeobecného vzorca $GOSO_2OG$ alebo G-X, kde X predstavuje atóm brómu, chlóru alebo skupinu SO_3CF_3.

Zlúčeniny všeobecného vzorca IV, kde D predstavuje atóm chlóru a ZR^5 predstavuje skupinu NHR^5, je možné vyrobiť zo zlúčenín všeobecného vzorca V

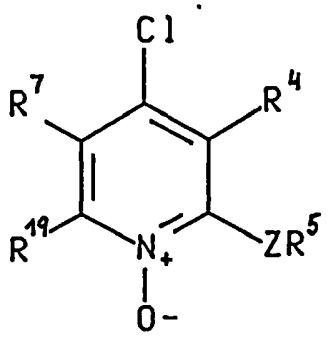


(V)

kde A a R^4 majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I a R^{19} má hore uvedený význam, reakciou so zlúčeninou všeobecného vzorca R^5NH_2. Reakcia sa uskutočňuje v tetrahydrofuráne alebo dimetylsulfoxide pri teplote asi 0 až asi 150, prednostne 50 až 130°C. Zlúčeniny všeobecného vzorca IV, kde D predstavuje atóm chlóru a Z predstavuje atóm kyslíka alebo síry alebo skupinu CHR^{21}, kde R^{21} predstavuje elektróndeficitnú skupinu, ako kyanoskupinu alebo skupinu C(=O)R alebo COOR, kde R predstavuje alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, benzoylskupinu alebo alylskupinu, alebo predstavuje skupinu SO_n-fenyl, kde n predstavuje číslo 0, 1 alebo 2, je možné pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca V so zlúčeninou všeobecného vzorca R^5OH, R^5SH, R^5NH_2 alebo R^5CHR^{21}. Reakcia sa uskutočňuje v prítomnosti bázy, ktorá je schopná deprotónovať R^5ZH, ako je nátriumhydrid, káliumhydrid, uhličitan draselný, lítium- alebo nátriumbis(trimetylsilyl)amid, lítium- alebo nátriumdialkylamid, alkoxid sodný alebo draselný s 1 až 4 atómami uhlíka alebo n-butyllítium, prípadne v prítomnosti iného organokovového halogenidu, ako bromidu, jodidu alebo chloridu meďného, oxidu meďnatého, oxidu meďného, kovovej medi alebo trialkylcínchloridu. Ako príklady rozpúšťadiel vhodných pre použitie pri tejto reakcii je možné uviesť tetrahydrofurán, dimetylsulfoxid, acetonitril, metylénchlorid, 1-metyl-2-pyrolidinón, pyridín, chinolín, N,N-dialkylacetamidy, 2,4,6-trimetylpyridín, N,N-dialkylform-

amidy, ako je N,N-dimetylformamid (DMF), hexametylfosforamid a toluén. Reakčná teplota leží v rozmedzí od asi 0 do asi 180, prednostne od asi 0 do asi 150°C.

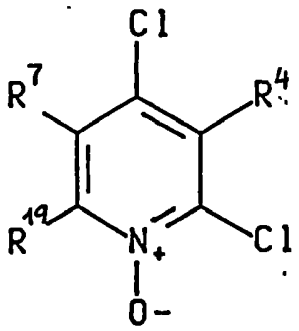
Zlúčeniny všeobecného vzorca IV, kde A predstavuje skupinu vzorca CR^7, D predstavuje atóm chlóru a Z predstavuje atóm kyslíka alebo síry alebo skupinu CHR^{21}, je možné vyrobiť redukciou zlúčeniny všeobecného vzorca X



(X)

kde R^7 a Z majú význam uvedený bezprostredne hore, reakciou s redukčným činidlom, ako je chlorid fosforitý, vo vhodnom rozpúšťadle, ako metylénchloride alebo chloroformu pri teplote od asi 0 do asi 100°C, prednostne od asi teploty miestnosti do asi teploty spätného toku rozpúšťadla.

Zlúčeniny všeobecného vzorca X je možné vyrobiť zo zlúčenín všeobecného vzorca XI



(XI)

kde R^4 má význam uvedený pri všeobecnom vzorci I a R^{19} má význam uvedený hore (tzn. predstavuje metylskupinu alebo

etylskupinu), reakciou so zlúčeninou všeobecného vzorca R^5OH, R^5SH, alebo R^5CHR^{21}. Reakcia sa uskutočňuje v prítomnosti bázy, ktorá je schopná deprotónovať R^5ZH, ako je nátriumhydrid, káliumhydrid, lítium-, nátrium- alebo káliumbis(trimetylsilyl)amid, lítium-, nátrium alebo káliumdialkylamid, alkoxid sodný alebo draselný s 1 až 4 atómami uhlíka alebo n-butyllítium. Ako príklady rozpúšťadiel vhodných pre použitie pri tejto reakcii je možné uviesť tetrahydrofurán, dioxán, dimetylsulfoxid, 1-metyl-2-pyrolidinón, pyridín, N,N-dialkylacetamidy s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, acetamid, N, N-dialkylformamidy s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, acetonitril, metylénchlorid, toluén a xylén. Vhodná reakčná teplota leží v rozmedzí od asi -78 do asi 150, prednostne od asi -40 do asi 150°C.

Zlúčeniny všeobecného vzorca XI je možné vyrobiť reakciou zodpovedajúcich zlúčenín všeobecného vzorca V, kde A predstavuje skupinu $-CR^7$ a R^4 a R^{19} majú hore uvedený význam, s oxidačným činidlom, ako je m-chlórperoxobenzoová kyselina, peroxooctová kyselina alebo trifluórperoxooctová kyselina, v rozpúšťadle, ako je metylénchlorid, chloroform, kyselina octová, dimetylformamid, metanol alebo zmes jedného alebo viacerých predchádzajúcich rozpúšťadiel, pri teplote od asi 0 do asi 100°C, prednostne od asi teploty miestnosti do asi 60°C.

Pokiaľ R^4 predstavuje skupinu priťahujúcu skupinu, ako je skupina vzorca NO_2, -COO-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -COOH, CN alebo -CO-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, je pri kopulačných reakciách, ktorými sa zavádzajú skupiny B a ZR^5 pri syntéze zlúčenín všeobecného vzorca I, možné obrátiť reakčné poradie. Skupinu B je možné zaviesť pred ZR^5 v kopulačnom stupni pri použití podobných metód, aké sú opísané hore. Tak napríklad, zlúče-

niny všeobecného vzorca I, kde R^4 predstavuje elektróndeficitnú skupinu, je možné vyrobiť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XII so zlúčeninou všeobecného vzorca HZR^5. Zlúčeniny všeobecného vzorca XII je možné vyrobiť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca V, kde A predstavuje skupinu CR^7 a R^{19} a R^4 majú hore uvedený význam, so zlúčeninou všeobecného vzorca B"H v prítomnosti bázy.

Zlúčeniny všeobecného vzorca IV, kde D predstavuje atóm chlóru a Z predstavuje skupinu -N-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, je možné vyrobiť reakciou zodpovedajúcich zlúčenín, kde Z predstavuje iminoskupinu, s bázou pri teplote od asi -78 do asi 100°C, prednostne od asi 0 do asi teploty miestnosti. Reakčná zmes sa rozloží alkyljodidom alebo -bromidom s 1 až 4 atómami uhlíka. Ako vhodné bázy je možné napríklad uviesť nátriumhydrid, lítium- alebo nátriumbis(trimetylsilyl)-amid, lítium- alebo nátriumdialkylamid a n-butyllítium. Ako vhodné rozpúšťadlá je možné uviesť napríklad tetrahydrofurán, dimetylsulfoxid, toluén, benzén alebo metylénchlorid.

Zlúčeniny všeobecného vzorca IV, kde D predstavuje atóm chlóru, hydroxyskupinu alebo skupinu vzorca OP, kde P predstavuje obvyklú chrániacu skupinu hydroxyskupiny a Z predstavuje skupinu vzorca $-CR^{13}R^{14}$, je možné vyrobiť alkyláciou pri použití alkylačného činidla obsahujúceho R^{13}, ako je zlúčenina vzorca $R^{13}I$, zlúčeniny všeobecného vzorca IV, kde Z predstavuje skupinu vzorca $-CHR^{21}$ v prítomnosti bázy, ktorá je schopná deprotónovať skupinu Z, ako je to opísané hore. Potom sa reakčná zmes rozloží alkylačný činidlom obsahujúcim R^{14}, ako $R^{14}I$. Zahrievaním zlúčeniny všeobecného vzorca IV, kde D predstavuje atóm chlóru alebo vodíka a Z predstavuje skupinu -CH(CN) v asi 85% kyseline fosforečnej približne na teplotu spätného toku sa získa zodpovedajúca zlúčenina všeobecného vzorca IV, kde D predstavuje hydroxyskupinu a Z predstavuje CH_2. Deprotonáciou zlúčeniny vše-

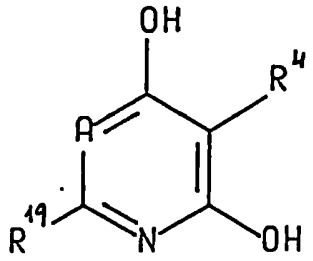
obecného vzorca IV, kde Z predstavuje skupinu CH_2 pri použití bázy, spôsobom opísaným hore pre deprotonáciu R^5ZH, po ktorej nasleduje rozloženie reakčnej zmesi vhodným elektrofilným činidlom, ako alkyljodidom s 1 až 6 atómami uhlíka, jódom, brómom, acetylchloridom, formaldehydom, acetónom, p-tolyl-N-fluór-N-alkylsulfónamidom s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, nitrobenzénom, alkylnitritom s 1 až 6 atómami uhlíka, etylénoxidom alebo dihalogénetánom, sa získa zodpovedajúca zlúčenina všeobecného vzorca IV, kde Z predstavuje skupinu $-CHR^{13}$, -CH(OH), cyklopropylskupinu alebo -C(NOH). Ďalšou alkyláciou zlúčeniny, kde Z predstavuje $-CHR^{13}$, napríklad spôsobom opísaným bezprostredne hore, pri použití alkylačného činidla všeobecného vzorca $R^{14}I$, sa vyrobí zodpovedajúca zlúčenina, kde Z predstavuje skupinu vzorca $-C(R^{13}R^{14})$.

Konverziu skupiny $-C(R^5)NOH$ alebo $-CH(OH)R^5$ na skupinu vzorca $C(O)R^5$ je možné vykonať známymi postupmi. Hydrogenáciou alebo redukciou zlúčeniny, kde Z predstavuje skupinu -C=NOH sa získajú zlúčeniny, kde Z predstavuje skupinu $-CHNH_2$. Niektoré medziprodukty môžu vyžadovať zavádzanie a odštepovanie chrániacich skupín na ovplyvnenie reakčnej selektivity pri použití štandardných postupov organickej chémie.

Zlúčeniny všeobecného vzorca V, kde A predstavuje atóm dusíka (ďalej sú tieto zlúčeniny označované ako zlúčeniny všeobecného vzorca VB) alebo A predstavuje skupinu CR^7 (tzn. zlúčeniny všeobecného vzorca VA) a R^4 a R^{19} majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I, je možné vyrobiť reakciou zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca VIB alebo VIA s 1 ekvivalentom alebo prebytkom oxychloridu fosforečného pri teplote od asi teploty miestnosti do asi 180°C, prednostne pri teplote spätného toku, prípadne v prítomnosti rozpúšťadla. Zlúčeniny všeobecného vzorca VIA je možné vyro-

biť podobnými postupmi, aké sú opísané v literatúre a dobre známe odborníkom v tomto odbore (pozri Helv. Chimica Acta, 25, str. 1306 až 1313 (1942)).

Zlúčeniny všeobecného vzorca VIB je možné vyrobiť reakciou 1 ekvivalentu hydrochloridovej soli zlúčeniny všeobecného vzorca $R^{19}C(=NH)(NH_2)$, 1 ekvivalentu zlúčeniny všeobecného vzorca $R^4CH(COO\text{-alkyl})_2$ s 1 až 2 atómami uhlíka v každej z alkylových častí a 2 ekvivalentmi bázy, ako alkoxidu sodného, napríklad metoxidu sodného v zmesi alkoholu (napríklad metanolu) a acetónu pri teplote od asi 50 do asi 200°C, prednostne pri teplote spätného toku.



VIA, A = CR^7

VIB, A = N

Pokiaľ zlúčeniny podľa vynálezu obsahujú jedno alebo viaceré chirálne centrá, je samozrejmé, že do rozsahu vynálezu spadajú racemické zmesi a všetky jednotlivé diastereoméry a enantioméry týchto zlúčenín.

Adičné soli zlúčenín všeobecného vzorca I, II a III s kyselinami (tzn. účinných zlúčenín podľa vynálezu) sa vyrábajú konvenčným spôsobom tak, že sa na roztok alebo suspenziu voľnej bázy zodpovedajúcej účinnej zlúčeniny pôsobí jedným chemickým ekvivalentom farmaceuticky vhodnej kyseliny. Pri izolácii solí sa používajú bežné koncentračné alebo kryštalizačné techniky. Ako ilustratívne príklady vhodných kyselín je možné uviesť kyselinu octovú, kyselinu

mliečnu, kyselinu jantárovú, kyselinu maleínovú, kyselinu vínnu, kyselinu citrónovú, kyselinu glukónovú, kyselinu askorbovú, kyselinu benzoovú, kyselinu škoricovú, kyselinu fumarovú, kyselinu sírovú, kyselinu fosforečnú, kyselinu chlorovodíkovú, kyselinu bromovodíkovú, kyselinu jodovodíkovú, kyselinu amidosulfónovú, sulfónové kyseliny, ako je kyselina metánsulfónová, kyselina benzénsulfónová a kyselina p-toluénsulfónová a podobné kyseliny.

Účinné zlúčeniny podľa tohto vynálezu je možné podávať samotné alebo v kombináciách s farmaceuticky vhodnými nosičmi buď vo forme jednorázových alebo niekoľkonásobných dávok. Ako vhodné farmaceutické nosiče je možné uviesť inertné pevné riedidlá alebo plnivá sterilné vodné roztoky a rôzne organické rozpúšťadlá. Farmaceutické prostriedky vyrobené zmiešaním nových zlúčenín všeobecného vzorca I, II a III s farmaceuticky vhodnými nosičmi môžu mať rôznu podobu, napríklad podobu tabliet, práškov, pastiliek, sirupov, injekčných roztokov apod., ktoré sa môžu priamo použiť pre podávanie pacientom. Tieto farmaceutické prostriedky môžu prípadne obsahovať prídavné zložky, ako sú príchuti, spojivá, excipienty apod. Pre orálne podávanie sa napríklad môžu použiť tablety, ktoré ako rôzne excipienty môžu obsahovať citran sodný, uhličitan vápenatý a fosforečnan vápenatý. Ďalej môžu tablety obsahovať rôzne napučiavacie látky, ako je škrob, metylcelulóza, kyselina algínová a niektoré komplexné silikáty a spojivá, ako je polyvinylpyrolidón, sacharóza, želatína a živica. Výrobu tabliet je možné často uľahčiť tiež prídavkom lubrikantov ako je stearan horečnatý, laurylsulfát sodný a mastenec. Pevné prostriedky podobného typu sa tiež môžu použiť ako náplne v kapsulách z mäkkej a tvrdej želatíny. Pre túto aplikáciu sa prednostne používa laktóza a vysokomolekulárne polyetylénglykoly. Vo vodných suspenziách alebo elixíroch, ktoré sú určené pre orálne podávanie, môže byť hlavná účinná zlúčenina zmiešaná

s rôznymi sladidlami alebo dochuťovadlami, farbiacimi činidlami a prípadne emulgátormi alebo suspenznými činidlami a ďalej tiež riedidlami, ako je voda, etanol, propylénglykol, glycerol a ich zmesi.

Pre parenterálne podávanie sa môžu používať roztoky účinnej zlúčeniny podľa vynálezu alebo jej farmaceuticky vhodné soli v sezamovom alebo arašidovom oleji, vodnom propylénglykole alebo sterilných vodných roztokoch. Také vodné roztoky by mali byť účelne tlmené a kvapalné riedidlo by malo byť izotonizované dostatočným množstvom roztoku chloridu sodného alebo glukózy. Také vodné roztoky sa hodia najmä na intravenózne, intramuskulárne, subkutánne a intraperitoneálne podávanie. Sterilné vodné médiá potrebné na výrobu týchto prostriedkov sú ľahko dostupné štandardnými technológiami známymi z doterajšieho stavu techniky.

Účinná dávka zlúčeniny všeobecného vzorca I, II alebo III alebo jej soli podľa vynálezu je závislá od zvolenej cesty podávania a iných faktorov, ako je vek a hmotnosť pacienta. Tieto okolnosti sú lekárom známe. Dávkovanie tiež závisí od liečenej choroby. Napríklad pre liečbu chorôb vyvolaných stresom, zápalových chorôb, Alzheimerovej choroby, gastrointestinálnych chorôb, anorexia nervosa, hemoragického stresu, abstinentných syndrómov pri vysadení drogy alebo alkoholu bude vhodná denná dávka ležať v rozmedzí od asi 0,1 do asi 50 mg/kg telesnej hmotnosti ošetrovaného pacienta.

Spôsoby skúšania účinných zlúčenín podľa vynálezu a ich farmaceuticky vhodných solí na antagonistickú účinnosť proti CRF sú opísané v Endocrinology 116, 1653 až 1659 (1985) a Peptides 10, 179 až 188 (1985). Pri tomto skúšaní sa zisťuje väzbová aktivita skúšanej zlúčeniny všeobecného vzorca I, II a III. Hodnoty väzbovej aktivity, vyjadrené ako

hodnoty IC_{50}, obyčajne ležia v rozmedzí od asi 0,5nM do asi 10μM koncentrácie.

Vynález je bližšie objasnený v nasledujúcich príkladoch rozpracovania. Tieto príklady majú výhradne ilustratívny charakter a rozsah vynálezu v žiadnom ohľade neobmedzujú. Uvádzané teploty topenia nie sú korigované. Spektrá protónovej nukleárnej magnetickej rezonancie (^1H NMR) a C^{13}-nukleárnej magnetickej rezonancie (C^{13} NMR) boli merané v roztokoch v deuterochloroformu ($CDCl_3$) a polohy maxím sú vyjadrené v dieloch na milión dielov (ppm) smerom dole od tetrametylsilánu (TMS). Tvary maxím sú označené takto: s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kvartet, m = multiplet, b = široký.

Pod skratkou HRMS sa rozumie hmotnostné spektrum s vysokým rozlíšením.

Príklady rozpracovania vynálezu

P r í k l a d 1

A. Butyl-(6-chlór-2,5-dimetylpyrimidín-4-yl)etylamín

Zmes 2,5-dimetyl-4,6-dichlórpyrimidínu (0,999 g, 5,64 mmol) v 5 ml acetonitrilu sa zmieša s trietylamínom (0,571 g, 5,65 mmol) a N-butyletylamínom (0,570 g, 5,65 mmol). Vzniknutá zmes sa cez noc zahrieva k spätnému toku, ochladí a zriedi vodou a zriedenou kyselinou chlorovodíkovou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa neutralizuje nasýteným uhličitanom draselným, premyje vodným roztokom chloridu sodného, vysuší a skoncentruje. Získa sa 0,877 g (64 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme žltého oleja.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 0,90 (t, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,22 - 1,36 (m, 2H), 1,5 - 1,6 (m, H), 2,20 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,25 - 3,48 (m, 4H) ppm.

B. N-Butyl-N-etyl-2,5-dimetyl-N'-(2,4,6-trimetylfenyl)-pyrimidín-4,6-diamín

Zmes butyl-(6-chlór-2,5-dimetylpyrimidín-4-yl)-etylamínu (398 mg, 1,65 mmol), 2,4,6-trimetylanilínu (4,04 g, 30 mmol) a diizopropyletylamínu (200 mg, 1,55 mmol) sa cez noc zahrieva na 210 až 230°C a potom rozloží vodou a zriedenou kyselinou chlorovodíkovou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom, organická vrstva sa neutralizuje nasýteným uhličitanom draselným, premyje vodným roztokom chloridu sodného, vysuší a skoncentruje. Tmavý olejovitý zvyšok sa predestiluje, čím sa získa 579 mg tmavého oleja, ktorý sa potom prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití zmesi hexánu a chloroformu v pomere 1 : 1, ako

elučného činidla. Získa sa 327 mg zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme žltej pevnej látky.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 0,92 (t, 3H), 1,14 (t, 3H), 1,2 - 1,4 (m, H), 1,45 - 1,60 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 2,16 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,2 - 3,4 (m, 4H), 5,8 (brs, 1H), 6,90 (s, 2H) ppm.

P r í k l a d 2

A. Butyl-(6-chlór-2-metylpyrimidín-4-yl)etylamín

Zmes 2-metyl-4,6-dichlórpyrimidínu (1,63 g, 10 mmol) v 5 ml acetonitrilu sa zmieša s N-butyletylamínom (2,000 g, 20 mmol). Vzniknutá zmes sa 0,5 hodiny zahrieva k spätnému toku, ochladí a zriedi vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyje vodným roztokom chloridu sodného, vysuší a skoncentruje. Získa sa 2,271 g (100 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme svetle hnedého oleja.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 0,93 (t, 3H), 1,13 (t, 3H), 1,22 - 1,36 (m, 2H), 1,45 - 1,6 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 3,25 - 3,60 (m, 4H), 6,15 (s, 1H) ppm.

B. N-Butyl-N-etyl-2-metyl-N'-(2,4,6-trimetylfenyl)pyrimidín-4,6-diamín

Zmes butyl-(6-chlór-2-metylpyrimidín-4-yl)etylamínu (1,006 g, 4,42 mmol) a 2,4,6-trimetylanilínu (3 ml) sa cez noc zahrieva k spätnému toku a potom rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje, čím sa získa 2,862 g hnedého oleja. Olejovitý zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu. Získa sa 981 mg (68 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme žltého oleja.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 0,80 (t, 3H), 1,1 - 1,3 (m, 2H), 1,3 - 1,5 (m, 2H), 2,1 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,2 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 4,66 (s, 1H), 6,90 (s, 3H) ppm

P r í k l a d 3

A. Butyl-(6-chlór-2-metyl-5-etylpyrimidín-4-yl)etylamín

Zmes 2-metyl-5-etyl-4,6-dichlórpyrimidínu (1,009 g, 5,28 mmol) v 5 ml acetonitrilu sa zmieša s trietylamínom (0,571 g, 5,65 mmol) a N-butyletylamínom (0,540 g, 5,31 mmol). Vzniknutá zmes sa cez noc zahrieva k spätnému toku a potom zriedi vodou a zriedenou kyselinou chlorovodíkovou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom, organická vrstva sa neutralizuje nasýteným uhličitanom draselným, premyje vodným roztokom chloridu sodného, vysuší a skoncentruje. Žltý olejovitý zvyšok (1,193 g) sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli, čím sa získa 1,157 g (86 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme žltého oleja.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 0,90 (t, 3H), 1,13 (t, 3H), 1,18 (t, 3H), 1,1 - 1,33 (m, 2H), 1,4 - 1,6 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,62 (q, 2H), 3,25 - 3,48 (m, 4H) ppm

B. N-Butyl-N-etyl-2-metyl-5-etyl-N'-(2,4,6-trimetylfenyl)-pyrimidín-4,6-diamín

Zmes butyl-(6-chlór-2-metyl-5-etylpyrimidín-4-yl)-etylamínu (200 mg, 0,78 mmol) a 2,4,6-trimetylanilínu (0,963 g, 7,1 mmol) sa 4 hodiny zahrieva k spätnému toku. Vzniknutá zmes sa rozloží vodou a vodná zmes extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyje nasýteným uhličitanom draselným a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší a skoncentruje. Tmavý olejovitý zvyšok sa predestiluje, čím sa získa 579 mg tmavého oleja, ktorý sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití chloroformu, ako

elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme hnedého oleja.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 0,93 (t, 3H), 1,14 (t, 3H), 1,1 - 1,4 (m, 4H), 1,45 - 1,60 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,2 - 3,4 (m, 4H), 6,90 (s, 2H) ppm

P r í k l a d 4

2-Metyl-5-nitro-N,N'-bis-(2,4,6-trimetylfenyl)pyrimidín-4,6-diamín

Zmes 2-metyl-5-nitro-4,6-dichlórpyrimidínu (0,513 g, 2,47 mmol) v 6 ml acetonitrilu sa zmieša s 2,4,6-trimetylanilínom (0,333 g, 2,46 mmol) a trietylamínom (1 ml). Reakčná zmes sa 4 hodiny mieša pri teplote miestnosti a potom rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyje vodným roztokom chloridu sodného, vysuší a skoncentruje. Získa sa 0,622 g jasne žltého pevného zvyšku, ktorý sa prečistí stípcovou chromatografiou na silikagéli. Získa sa (6-chlór-2-metyl-5-nitropyrimidín-4-yl)-(2,4,6-trimetylfenyl)amín a zlúčenina uvedená v nadpise.
^{1}H NMR ($CDCl_3$) pro (6-chlór-2-metyl-5-nitropyrimidín-4-yl)-(2,4,6-trimetylfenyl)amín: δ 2,16 (s, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 6,95 (s, 2H), 8,79 (s, 1H) ppm
^{1}H NMR ($CDCl_3$) pro 2-metyl-5-nitri-N,N'-bis-(2,4,6-trimetylfenyl)pyrimidín-4,6-diamín: δ 2,11 (s, 3H), 2,22 (s, 12H), 2,33 (s, 3H), 6,96 (s, 4H), 10,44 (s, 2H) ppm

P r í k l a d 5

N-Butyl-N-etyl-2-metyl-5-nitro-N'-(2,4,6-trimetylfenyl)-pyrimidín-4,6-diamín

Zmes 6-(chlór-2-metyl-5-nitropyrimidín-4-yl)-(2,4,6-trimetylfenyl)amínu (838 mg, 2,10 mmol) a N-etyl-n-butylamínu (555 mg, 5,48 mmol) v 15 ml acetonitrilu sa 2 hodiny zahrieva k spätnému toku a potom rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyje vodným roztokom chloridu sodného, vysuší a skoncentruje. Získa sa 0,837 g žltého oleja, ktorý sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití zmesi hexánu a chloroformu 1 : 1, ako elučného činidla. Získa sa 753 mg zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme žltého oleja.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 0,95 (t, 3H), 1,26 (t, 3H), 1,2 - 1,4 (m, 2H), 1,55 - 1,75 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,4 - 3,6 (m, 4H), 6,93 (s, 2H), 9,43 (s, 1H) ppm

P r í k l a d 6

Nasledujúce zlúčeniny sa vyrobia podobným spôsobom, ktorý je opísaný v príklade 3 alebo 5, pri použití vhodného amínu a vhodného (6-chlór-2-metyl-5-substituovaný pyrimidín-4-yl)-(2,4,6-trimetylfenyl)amínu, ako východiskových látok.

N-Propyl-N-etyl-2-metyl-5-nitro-N'-(2,4,6-trimetylfenyl)-pyrimidín-4,6-diamín

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 0,93 (t, 3H), 1,26 (t, 3H), 1,6 - 1,8 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,4 - 3,55 (m, 4H), 6,93 (s, 2H), 9,41 (s, 1H) ppm.

N-Butyl-5-etyl-2-metyl-N'-(2,4,6-trimetylfenyl)pyrimidín-4,6-diamín

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 0,98 (t, 3H), 1,12 (t, 3H), 1,3 - 1,5 (m, 2H), 1,5 - 1,7 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,4 - 3,5 (m, 2H), 4,30 (brs, 1H), 5,65 (brs, 1H), 6,91 (s, 2H) ppm.

5,N-Dietyl-2-metyl-N'-(2,4,6-trimetylfenyl)pyrimidín-4,6-diamín

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,09 (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,4 - 3,6 (m, 2H), 4,35 (brs, 1H), 6,90 (s, 2H) ppm

P r í k l a d 7

N-Butyl-N-etyl-2-metyl-N'-(2,4,6-trimetylfenyl)pyrimidín-4,5,6-triamín

Zmes N-butyl-N-etyl-2-metyl-5-nitro-N'-(2,4,6-trimetylfenyl)pyrimidín-4,6-diamínu (242 mg, 0,65 mmol) a oxidu platičitého (35 mg) v 50 ml etanolu sa 24 hodín hydrogenuje za tlaku 275 kPa. Reakčná zmes sa prefiltruje cez celit a filtrát sa skoncentruje do sucha. Získa sa 217 mg žltého oleja, ktorý sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu. Získa sa 135 mg (61 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 0,91 (t, 3H), 1,09 (t, 3H), 1,2 - 1,4 (m, 2H), 1,4 - 1,6 (m, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,0 (brs, 2H), 3,1 - 3,3 (m, 4H), 5,89 (s, 1H), 6,92 (s, 2H) ppm

P r í k l a d 8

Spôsobom opísaným v príklade 7 sa hydrogenáciou zodpovedajúcich 5-nitroderivátov vyrobia nasledujúce zlúčeniny:

N-propyl-N-etyl-2-metyl-N'-(2,4,6-trimetylfenyl)-pyrimidín-4,5,6-triamín
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 0,89 (t, 3H), 1,09 (t, 3H), 1,45 - 1,60 (m, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,80 (brs, 2H), 3,1 - 3,30 (m, 4H), 5,95 (brs, 1H), 6,92 (s, 2H) ppm a

2-metyl-N,N'-bis(2,4,6-trimetylfenyl)pyrimidín-4,5,6-triamín

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,04 (brs, 2H), 2,21 (s, 12H), 2,22 (s, 3H), 2,30 (s, 6H), 6,30 (s, 2H), 6,92 (s, 4H) ppm.

P r í k l a d 9

6-(Etylpropylamino-2-metyl-9-(2,4,6-trimetylfenyl)-7,9-dihydropurín-8-on

Zmes N-propyl-N-etyl-2-metyl-N'-(2,4,6-trimetylfenyl)pyrimidín-4,5,6-triamínu (120 mg, 0,35 mmol) a trietylamínu (87 mg, 0,86 mmol) v 5 ml suchého tetrahydrofuránu sa pri 0°C zmieša s trifosgénom (41 mg, 0,14 mmol), pričom ihneď vznikne zrazenina. Reakčná zmes sa ohreje na teplotu miestnosti, mieša 30 minút a potom prefiltruje. Filtrát sa skoncentruje do sucha, čím sa získa 125 mg (100 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme zelenisto zafarbenej látky.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 0,90 (t, 3H), 1,21 (t, 3H), 1,65 (m, 2H), 2,10 (s, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,48 (dd, 2H), 3,58 (q, 2H), 6,99 (s, 2H), 9,63 (s, 1H) ppm

P r í k l a d 1 0

6-(Etylpropylamino)-2,7-dimetyl-9-(2,4,6-trimetylfenyl)-7,9-dihydropurín-8-on

Zmes titulnej zlúčeniny z príkladu 9 (54 mg, 0,15 mmol) v 3 ml suchého tetrahydrofuránu sa pri teplote miestnosti zmieša s nátriumhydridom (9 mg, 0,23 mmol, 60% v oleji). Vzniknutá zmes sa potom zmieša s 0,02 ml metyljodidu. Reakčná zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti a rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje na 60 g hnedého oleja.

Tento olejovitý zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití chloroformu, ako elučného činidla. Získa sa 56 mg zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme žltého oleja, ktorý behom státia vykryštalizuje.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 0,92 (t, 3H), 1,17 (t, 3H), 1,63 (m, 2H), 2,06 (s, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,32 (dd, 2H), 3,40 (q, 2H), 3,63 (s, 3H), 7,00 (s, 2H) ppm

P r í k l a d 1 1

Spôsobom opísaným v príklade 10 sa reakciou titulnej zlúčeniny z príkladu 9 a vhodného alkyljodidu získajú nasledujúce zlúčeniny:

7-etyl-6-(etylpropylamino)-2-metyl-9-(2,4,6-trimetylfenyl)-7,9-dihydropurín-8-on
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 0,92 (t, 3H), 1,14 (t, 3H), 1,23 (m, 3H), 1,58 (m, H), 2,04 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,32 (dd, 2H), 3,36 (q, 2H), 4,08 (q, 2H), 7,00 (s, 2H) ppm

6-(etylpropylamino)-2-metyl-7-propyl-9-(2,4,6-trimetylfenyl)-7,9-dihydropurín-8-on
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 0,87 (t, 3H), 0,90 (t, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,5 - 12,8 (m, 4H), 2,05 (s, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,32 (dd, 2H), 3,38 (q, 2H), 4,01 (q, 2H), 7,00 (s, 2H) ppm

P r í k l a d 1 2

Etylester [4-chlór-2-metyl-6-(2,4,6-trimetylfenylamino)-pyrimidín-5-yl]octovej kyseliny

Zmes etylesteru (2-metyl-4,6-dichlórpyrimidín-5-yl)octovej kyseliny (1,470 g, 5,9 mmol) a 2,4,6-trimetylanilínu (2,56 ml, 17,7 mmol) v 15 ml dimetylsulfoxidu sa cez noc zahrieva na 120°C a 5 hodín na 138°C, potom sa

rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyje vodným roztokom chloridu sodného, vysuší a skoncentruje. Hnedý olejovitý zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu, čím sa získa 1,070 g (52 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme zlatohnedej pevnej látky.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,30 (t, 3H), 2,14 (s,6H), 3,32 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 4,23 (q, 2H), 7,00 (s, 2H), 7,02 (s, 1H) ppm

P r í k l a d 1 3

A. 4-Chlór-2-metyl-7-(2,4,6-trimetylfenylamino)-5,7-dihydropyrolo[2,3-d]pyrimidín-6-on

Zmes titulnej zlúčeniny z príkladu 12 (960 mg, 2,76 mmol) a p-toluénsulfónovej kyseliny (105 mg, 0,55 mmol) v 10 ml toluénu sa 8 hodín zahrieva k spätnému toku pri použití Dean-Starkovho odlučovača. Reakčná zmes sa rozloží vodou a vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyje vodným roztokom chloridu sodného, vysuší a skoncentruje. Získa sa 800 mg hnedej hmoty, ktorá sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu. Získa sa 348 mg (42 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme žltého prášku.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,06 (s, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 7,02 (s, 2H) ppm

B. 4-(1-Hydroxymetylpropylamino)-2-metyl-7-(2,4,6-trimetylfenyl)-5,7-dihydropyrolo[2,3-d]pyrimidín-6-on

Zmes zlúčeniny z odseku A (168 mg, 0,557 mmol) a (S)-2-aminobutanolu (0,27 ml, 2,78 mmol) v 5 ml dimetylsulfoxidu sa 5 hodín zahrieva na 145°C a rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyje vodným roztokom chloridu sodného, vysuší a skon-

centruje. Olejovitý zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu a potom prekryštalizovaním z dietyléteru. Získa sa 166 mg zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme šedej pevnej látky.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,25 (t, 6H), 1,5 - 1,8 (m, 2H), 2,07 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,4 - 3,9 (m, H), 4,0 (m, 1H), 4,8 (d, 1H), 7,00 (s, 2H) ppm

P r í k l a d 1 4

4-Dietylamino-2-metyl-7-(2,4,6-trimetylfenyl)-5,7-dihydropyrolo[2,3-d]pyrimidín-6-on

Spôsobom opísaným v príklade 13 B sa pri použití dietylamínu namiesto (S)-2-aminobutanolu vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,02 (t, 3H), 2,08 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,55 (q, 4H), 3,85 (s, 2H), 6,95 (s, 2H) ppm

P r í k l a d 1 5

A. 4-Chlór-2,5,5-trimetyl-7-(2,4,6-trimetylfenylamino)-5,7-dihydropyrolo[2,3-d]pyrimidín-6-on a 4-chlór-2,5-dimetyl-7-(2,4,6-trimetylfenyl)-5,7-dihydropyrolo[2,3-d]-pyrimidín-6-on

Zmes 4-chlór-2-metyl-7-(2,4,6-trimetylfenylamino)-5,7-dihydropyrolo[2,3-d]pyrimidín-6-onu (93 mg, 0,31 mmol) a nátriumhydridu (14 mg, 0,34 mmol, 60% v oleji) v tetrahydrofuráne (THF) sa 5 minút mieša a potom zmieša s prebytkom metyljodidu. Reakčná zmes sa mieša 1 hodinu a potom rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom, organická vrstva sa premyje vodným roztokom chloridu sodného, vysuší a skoncentruje. Olejovitý zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu, čím sa získa 32 mg

4-chlór-2,5,5-trimetyl-7-(2,4,6-trimetylfenylamino)-5,7-dihydropyrolo[2,3-d]pyrimidín-6-onu a 64 mg 4-chlór-2,5-dimetyl-7-(2,4,6-trimetylfenyl)-5,7-dihydropyrolo[2,3-d]-pyrimidín-6-onu.
^{1}H NMR ($CDCl_3$) (4-chlór-2,5,5-trimetyl-7-(2,4,6-trimetyl-fenylamino)-5,7-dihydropyrolo[2,3-d]pyrimidín-6-on):
δ 1,61 (s, 6H). 2,03 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 7,00 (s, 2H) ppm
^{1}H NMR ($CDCl_3$) (4-chlór-2,5-dimetyl-7-(2,4,6-trimetylfenyl)-5,7-dihydropyrolo[2,3-d]pyrimidín-6-on): δ 1,65 (d, 2H), 2,03 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,72 (q, 1H), 7,00 (s, 2H) ppm

B. 4-(1-Hydroxymetylpropylamino)-2,5,5-trimetyl-7-(2,4,6-trimetylfenyl)-5,7-dihydropyrolo[2,3-d]pyrimidín-6-on

Spôsobom opísaným v príklade 13B sa z 4-chlór-2,5,5-trimetyl-7-(2,4,6-trimetylfenylamino)-5,7-dihydropyrolo-[2,3-d]pyrimidín-6-onu a (S)-2-aminobutanolu v dimetylsulfoxidu (DMSO) pri 140°C získa zlúčenina uvedená v nadpise.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,02 (t, 3H), 1,53 (s,6H), 1,5 - 1,8 (m, 2H), 2,04 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,6 - 3,9 (m, 2H), 4,0 (m, 1H), 4,5 (d, 1H), 5,25 (brs, 1H), 7,00 (s, 2H) ppm.

P r í k l a d 1 6

5-Hydroxy-4-(1-hydroxymetylpropylamino)-2,5-dimetyl-7-(2,4,6-trimetylfenyl)-5,7-dihydropyrolo[2,3-d]pyrimidín-6-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 13B z 4-chlór-2,5-dimetyl-7-(2,4,6-trimetylfenylamino)-5,7-dihydropyrolo[2,3-d]pyrimidín-6-onu a (S)-2-aminobutanolu v dimetylsulfoxide pri 140°C.

Získajú sa dva diastereoméry. Spektrá obidvoch diastereomérov sú uvedené ďalej.

Prvý izomér:
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,03 (t, 3H), 1,55 - 1,75 (m, 2H), 1,77 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,07 (s,3H), 2,32 (s, 3H), 2,37)s, 3H), 3,55 - 3,85 (m, 2H), 4,0 (m, 1H), 5,1 (d, 1H), 5,3 (brs, 1H), 7,00 (s, 2H) ppm
Druhý izomér:
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,03 (t, 3H), 1,55 - 1,75 (m, 2H), 1,73 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,58 (dd, 1H), 3,77 (dd, 1H), 4,1 (m, 1H), 5,03 (d, 1H), 7,000 (s, 2H) ppm

P r í k l a d 1 7

5-Metoxy-4-(butyletylamino)-2,5-dimetyl-7-(2,4,6-trimetylfenyl)-5,7-dihydropyrolo[2,3-d]pyrimidín-6-on

Podľa príkladu 16 sa vyrobí 5-hydroxy-4-(butyletylamino)-2,5-dimetyl-7-(2,4,6-trimetylfenyl)-5,7-dihydropyrolo[2,3-d]pyrimidín-6-on tak, že sa východiskový 4-chlór-2,5-dimetyl-7-(2,4,6-trimetylfenylamino)-5,7-dihydropyrolo-[2,3-d]pyrimidín-6-on a N-butyletylamín v dimetylsulfoxide nechajú reagovať pri 140°C. Získaný 5-hydroxy-4-(butyletylamino)-2,5-dimetyl-7-(2,4,6-trimetylfenyl)-5,7-dihydropyrolo[2,3-d]pyrimidín-6-on sa spôsobom opísaným v príklade 10 podrobia metylačnej reakcii pri použití nátriumhydridu a metyljodidu za vzniku titulnej zlúčeniny.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,97 (d, 2H), 3,5 - 4,0 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,6 - 1,8 (m, 2H), 1,3 - 1,5 (m, 2H), 1,24 (t, 3H), 0,99 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 1 8

4-(Butyletylamino)-2-metyl-7-(2,4,6-trimetylfenyl)-5,7-dihydropyrolo[2,3-d]pyrimidín-6-on

Podobným spôsobom, ktorý je opísaný v príklade 13B, sa 2,5 hodiny pri 135°C nechajú reagovať východiskový 4-chlór-2-metyl-7-(2,4,6-trimetylfenylamino)-5,7-dihydropyrolo[2,3-d]pyrimidín-6-on a N-butyletylamín v dimetylsulfoxide. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oleja. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,00 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,62 (q, 2H), 3,53 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,55 - 1,70 (m, 2H), 1,35 - 1,50 (m, 2H), 1,25 (t, 3H), 1,00 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 1 9

4-(Butyletylamino)-2,5-dimetyl-7-(2,4,6-trimetylfenyl)-5,7-dihydropyrolo[2,3-d]pyrimidín-6-on

Roztok 4-(butyletylamino)-2-metyl-7-(2,4,6-trimetylfenyl)-5,7-dihydropyrolo[2,3-d]pyrimidín-6-onu (285 mg, 0,78 mmol) v 5 ml suchého tetrahydrofuránu sa pri -78°C zmieša s lítiumbis(trimetylsilyl)amidom (1,05 mmol). Reakčná zmes sa 5 hodín mieša a potom rozloží pri -78°C metyljodidom (0,054 ml, 0,858 mmol). Rozložená zmes sa 10 minút mieša, zahreje na 0°C a pri tejto teplote mieša 20 minút a potom sa rozloží nasýteným roztokom chloridu amónneho. Vzniknutá zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyje vodným roztokom chloridu sodného, vysuší a skoncentruje. Tmavočervený zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu. Získa sa 4-(butyletylamino)-2,5-dimetyl-7-(2,4,6-trimetylfenyl)-5,7-dihydropyrolo[2,3-d]pyrimidín-6-on (120 mg) vo forme tmavočerveného skla, 4-(butyletylamino)-2,5,5-trimetyl-7-(2,4,6-trimetylfenyl)-5,7-dihydro-

pyrolo[2,3-d]pyrimidín-6-on (35 mg) vo forme tmavočerveného skla a zmes dvoch hore uvedených zložiek (98 mg) vo forme tmavočerveného skla.
^{1}H NMR ($CDCl_3$) (4-(butyletylamino)-2,5-dimetyl-7-(2,4,6-trimetylfenyl)-5,7-dihydropyrolo[2,3-d]pyrimidín-6-on): δ 6,96 (s, 2H), 3,7 - 3,9 (m, 2H), 3,51 (q, 1H), 3,15 - 3,4 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,30 (s,3H), 2,08 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,53 (d,3H), 1,5 - 1,65 (m, 2H), 1,3 - 1,4 (m, 2H), 1,17 (t, 3H), 0,95 (t,3H) ppm
^{1}H NMR ($CDCl_3$) (4-(butyletylamino)-2,5,5-trimetyl-7-(2,4,6-trimetylfenyl)-5,7-dihydropyrolo[2,3-d]pyrimidín-6-on): δ 6,98 (s, 2H), 3,45 (q, 2H), 3,34 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,55 - 1,7 (m, 2H), 1,3 - 1,45 (m, 2H), 1,23 (t, 3H), 0,99 (t, 3H) ppm.

P r í k l a d 2 0

Butyl-[2,5-dimetyl-7-(2,4,6-trimetylfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-4-yl]etylamín

Roztok (4-butyletylamino)-2,5-dimetyl-7-(2,4,6-trimetylfenyl)-5,7-dihydropyrolo[2,3-d]pyrimidín-6-onu (111 mg, 0,292 mmol) v suchom tetrahydrofuráne sa pri teplote miestnosti zmieša s lítiumalumíniumhydridom. Vzniknutá zmes sa 5 hodín zahrieva k spätnému toku a potom štandardným spôsobom spracuje. Získa sa 97 mg surového produktu vo forme oleja. Tento olej sa prečistí chromatografiou na chromatotróne pri použití 10% etylacetátu v hexáne, ako elučného činidla. Získa sa butyl-[2,5-dimetyl-7-(2,4,6-trimetylfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-4-yl]etylamín vo forme číreho svetle žltého oleja.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,91 (d, 2H), 3,7 - 2,9 (m, 2H), 3,2 - 3,4 (m, 4H), 2,5 (q, 1H), 2,28 (s, 6H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,5 - 1,7 (m, 2H), 1,3 - 1,5 (m, 5H), 1,17 (t, 3H), 0,97 (t, 3H) ppm.

MS s vysokým rozlíšením pre $C_{23}H_{34}N_4$: vypočítané: 366,2776
nájdené: 336,27622

P r í k l a d 2 1

4-(Butyletylamino)-2,5,5-trimetyl-7-(2,4,6-trimetylfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-6-ol

Spôsobom opísaným v príklade 20 sa z východiskového (4-(butyletylamino)-2,5,5-trimetyl-7-(2,4,6-trimetylfenyl)-5,7-dihydropyrolo[2,3-d]pyrimidín-6-onu získa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme svetle žltej pevnej látky s teplotou topenia 142 až 145°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,95 d, 2H), 4,90 (s, 1H), 3,1 - 3,4 (m, 4H), 2,4 (brs, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,25 - 1,60 (m, 4H), 1,11 (t, 3H), 0,94 (t, 3H) ppm.

P r í k l a d 2 2

Butyletyl-[6-metoxy-2,5,5-trimetyl-7-(2,4,6-trimetylfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-4-yl]amín

K roztoku 4-(butyletylamino)-2,5,5-trimetyl-7-(2,4,6-trimetylfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-6-olu (20 mg, 0,05 mmol) v 1 ml suchého tetrahydrofuránu sa pri teplote miestnosti pridá nátriumhydrid (60% v oleji, 4 mg, 0,1 mmol) a potom metyljodid (0,3 ml). Reakčná zmes sa mieša 2,5 hodiny pri teplote miestnosti a potom rozloží nasýteným chloridom amónnym a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyje roztokom chloridu sodného, vysuší a skoncentruje. Získa sa 26 mg surového produktu, ktorý sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití 10% etylacetátu v hexáne, ako elučného

činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (19 mg) vo forme bezfarbého oleja.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,92 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,1 - 3,3 (m, 4H), 3,11 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,19 (s,3H), 1,45 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,4 - 1,52 (m, 2H), 1,2 - 1,4 (m, 2H), 1,10 (t, 3H), 0,90 (t, 3H) ppm.

P r í k l a d 2 3

4-(Butyletylamino)-2-metyl-7-(2,4,6-trimetylfenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5,6-dion

Roztok 4-(butyletylamino)-2-metyl-7-(2,4,6-trimetylfenyl)-5,7-dihydropyrolo[2,3-d]pyrimidín-6-onu (76 mg, 0,207 mmol), oxychloridu fosforečného (0,039 ml, 0,15 mmol), trietylamínu (0,059 ml) a dimetylamínu (1 ml) v 2 ml acetonitrilu sa 1 hodinu zahrieva k spätnému toku a rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje. Hnedý zvyšok (105 mg) sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu. Izoluje sa zlúčenina uvedená v nadpise (10 mg) vo forme žltého skla.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,00 (s, 2H), 3,95 - 4,15 (m, 2H), 3,65 - 3,85 (m, 2Hú, 2,38 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,10)s, 6H), 1,55 - 1,75 (m, 2H), 1,35 - 1,55 (m, 2H), 1,25 (t, 3H), 1,00 (t, 3H) ppm.

P r í k l a d 2 4

N-Butyl-N-etyl-2,5,N'-trimetyl-N'-(2,4,6-trimetylfenyl)-pyrimidín-4,6-diamín

Zmes (6-chlór-2,5-dimetylpyrimidín-4-yl)metyl-(2,4,6-trimetylfenyl)amínu (200 mg) a N-butyletylamínu (0,3 ml) v 1 ml dimetylsulfoxidu sa 15 hodín v olejovom

kúpeli zahrieva na 160°C a potom rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje. Získaný surový produkt sa prečistí chromatografiou na silikagéli pri použití chloroformu, ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oleja.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,83 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,12 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,01 (s, 6H), 1,35 - 1,42 (m, 2H, 1,1 - 1,25 (m, 2H), 1,00 (t, 3H), 0,90 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 5

[2,5-Dimetyl-6-(tetrahydrofurán-3-yloxy)pyrimidín-4-yl]-(2,4,6-trimetylfenyl)amín

Zmes 3-hydroxytetrahydrofuránu (0,5 ml) a nátriumhydridu (60% v oleji, 53 mg, 1,33 mmol) v suchom tetrahydrofuráne sa mieša 5 minút pri teplote miestnosti a pridá sa k nej (6-chlór-2,5-dimetylpyrimidín-4-yl)-(2,4,6-trimetylfenyl)amín (107 mg, 0,388 mmol). Reakčná zmes sa 15 hodín zahrieva k spätnému toku a rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje. Žltý olejovitý zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití 20% etylacetátu v hexánoch, ako elučného činidla. Získa sa 48 mg zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme špinave bielych kryštálov s teplotou topenia 126 až 128°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,89 (s, 2H), 5,60 (brs, 2H), 3,8 - 4,0 (m, 4H), 2,27 (s, 6H), 2,13 (s, 6H), 2,1 - 2,25 (m, 2H), 1,93 (s, 3H) pp

P r í k l a d 2 6

2-(S)-[2,5-Dimetyl-6-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyrimidín-4-ylamino]butanol

Zmes 4-chlór-2,5-dimetyl-6-(2,4,6-trimetylfenyloxy)pyrimidínu (30 mg) a 2-(S)-amino-1-butanol (0,5 ml) v 0,5 ml dimetylsulfoxidu sa 4 hodiny zahrieva pri 130°C a rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje. Získaný surový zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu. Získa sa 24 mg zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bielych kryštálov.

MS s vysokým rozlíšením pre $C_{19}H_{27}N_3O_2$: vypočítané: 329,2103
nájdené: 329,21249

IR (KBr) 3400, 2940, 1580 cm^{-1}

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 6,841 (s, 2H), 5,72 (brs 1H), 4,4r (d, 1H), 3,82 - 3,96 (m, 1H), 3,72 - 3,9 (m, 1H), 3,5 - 3,6 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,02 (s,6H), 1,4 - 1,7 (m, 2H), 1,03 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 7

4-(1-Etylpropoxy)-2,5-dimetyl-6-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyrimidín

Zmes 3-pentanolu (0,3 ml) a nátriumhydridu (60% v oleji, 32 mg, 0,81 mmol) v dimetylsulfoxide sa mieša 5 minút pri teplote miestnosti, potom sa k nej pridá 4-chlór-2,5-dimetyl-6-(2,4,6-trimetylfenyloxy)pyrimidín (150 mg, 0,54 mmol). Reakčná zmes sa zahrieva 5 hodín pri 150°C a rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje. Béžový pevný zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití 20% chloroformu v hexáne, ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 93,5 až 95,5°C.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 6,85 (s, 2H), 5,11 (t, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,68 (p, 4H), 0,92 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 2 8

Etylester [[6-(butyl-N-etylamino)-2-metylpyrimidín-4-yl]-(2,4,6-trimetylfenyl)amino]octovej kyseliny

Zmes etylesteru [(6-chlór-2-metylpyrimidín-4-yl)-(2,4,6-trimetylfenyl)amino]octovej kyseliny (85 mg, 0,244 mmol) a N-butyletylamínu (0,17 ml, 1,1 mmol) v 4 ml dimetylsulfoxidu sa 15 hodín zahrieva na 135°C. Potom sa k zmesi pridá ďalší 1 ml N-butyletylamínu a reakčná zmes sa pri rovnakej teplote udržuje ďalších 15 hodín (kedy chromatografia na tenkej vrstve ukáže, že v zmesi nie je prítomná žiadna východisková látka). Reakčná zmes sa rozloží vodou a vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje. Olejovitý zvyšok (123 mg) svetle jantárového zafarbenia sa prečistí na silikagéli pri použití chromatotrónu a 5% etylacetátu v hexáne, ako elučného činidla. Získa sa 92 mg (91 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bieleho skla.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,94 (s, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,22 (q, 2H), 3,35 (q, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 1,3 - 1,5 (m, 2H), 1,34 (t, 3H), 1,1 - 1,3 (m, 2H), 1,01 (t, 3H), 0,80 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 9

4-(1-Etylpropoxy)-3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyridín

K roztoku 3-pentanolu (0,2 ml, 0,5205 mol) v dimetylsulfoxide (1 ml) sa po častiach pridá 60% nátriumhydrid v oleji (30 mg). Vzniknutá zmes sa mieša 5 minút pri teplote miestnosti a pridá sa k nej roztok 4-chlór-2,5-dimetyl-6-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridínu (98 mg) v 0,5 ml suchého tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa 5 hodín zahrieva

na 130°C a rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje. Žltý pevný zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití 20% chloroformu v hexáne až 100% chloroformu, ako elučného činidla. Získa sa 7 mg zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 72,5 až 74°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,84 (s, 2H), 6,26 (s, 1H), 4,16 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,17 (s, 6H), 2,04 (s, 6H), 1,69 (m, 4H), 0,95 (t, 6H) ppm.

K získanému produktu sa pridá 1 ekvivalent metánsulfónovej kyseliny v etylacetáte. Z etylacetátu sa vylúči metánsulfonátová soľ 4-(1-etylpropoxy)-3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridínu vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 117 až 119°C.

P r í k l a d 3 0

[6-(Butyletylamino)-2,5-dimetylpyrimidín-4-yl]-(2,4,6-trimetylfenyl)acetonitril

Roztok mezytylacetonitrilu (66 mg, 0,41 mmol) v 1 ml dimetylsulfoxidu sa zmieša s nátriumhydridom (60% v oleji, 20 mg, 0,50 mmol). Vzniknutá zmes sa mieša 20 minút pri teplote okolia a pridá sa k nej butyl-(6-chlór-2,5-dimetylpyrimidín-4-yl)etylamín (100 mg, 0,414 mmol). Reakčná zmes sa 15 hodín zahrieva na 130°C a potom rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje. Hnedý olejovitý zvyšok (160 mg) sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití 5% etylacetátu v hexáne, ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme hnedého oleja.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,83 (s, 2H), 5,49 (s, 1H), 3,2 - 3,4 (m, 2H), 3,0 - 3,2 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s,

6H), 1,66 (s, 3H), 1,35 - 1,50 (m, 2H), 1,1 - 1,3 (m, 2H), 1,05 (t, 3H), 0,84 (t, 3H) ppm.

P r í k l a d 3 1

2-[6-(1-Etylpropoxy)-2,5-dimetylpyrimidín-4-yl]-2-(2,4,6-trimetylfenyl)propionitril

K roztoku 3-pentanolu (140 mg, 1,59 mmol) v 2 ml suchého tetrahydrofuránu sa pridá nátriumhydrid (60% v oleji, 38 mg). Vzniknutá zmes sa mieša 5 minút pri teplote miestnosti a potom sa k nej pridá 2-(6-chlór-2,5-dimetylpyrimidín-4-yl)-2-(2,4,6-trimetylfenyl)propionitril (100 mg, 0,319 mmol). Reakčná zmes sa 4 hodiny zahrieva k spätnému toku a potom rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje. Hnedý olejovitý zvyšok (170 mg) sa prečistí na chromatotróne pri použití 20% etylacetátu v hexáne, ako elučného činidla. Získa sa zmes dvoch izomérov vo forme žltého skla, ktoré obidva majú GC/Ms 365 M+.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,8 a 6,76 (s, 2H), 4,08 a 3,96 (m, 1H), 3,25 a 3,22 (s, 3H), 2,36 a 2,30 (s, 3H), 2,21, 2,20 a 2,06 (s, celkom 9H), 1,5 - 1,7 (m, 4H), 1,04 (s, 3H), 0,96 a 0,90 (t, 3H) ppm.

P r í k l a d 3 2

4-(1-Etylpropoxy)-2,5-dimetyl-6-(2,4,6-trimetylbenzyl)-pyrimidín

Podobným spôsobom, ktorý je opísaný v príklade 32 sa z východiskového 4-chlór-2,5-dimetyl-6-(2,4,6-trimetylbenzyl)pyrimidínu a 3-pentanolu vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 82 až 84°C.

Podobným spôsobom, ktorý je opísaný v príklade 27 sa z východiskového vhodného 4-chlór-2-metyl-5-substituovaný (6-substituovaný fenoxy)pyrimidínu a 3-pentanolu vyrobia zlúčeniny uvedené v nadpisoch príkladov 33 až 39.

P r í k l a d 3 3

4-(2,4-Dimetylfenoxy)-6-(1-etylpropoxy)-2,5-dimetyl-pyrimidín

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,8 - 7,0 (m, 3H), 5,13 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,09 (s,3H), 1,68 (m, 4H), 0,92 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 3 4

4-(2,6-Dimetylfenoxy)-6-(1-etylpropoxy)-2,5-dimetyl-pyrimidín

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,04 (m, 3H), 5,12 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,66 (m, 4H), 0,92 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 3 5

4-(1-Etylpropoxy)-2-metyl-6-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyrimidín-5-karbonitril

Teplota topenia: 128 až 130°C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,8 (s, 2H), 5,18 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,00 (s, 6H), 1,4 - 1,58 (m, 4H), 0,90 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 3 6

5-terc.Butyl-4-(1-etylpropoxy)-2-metyl-6-(2,4,6-trimetyl-fenoxy)pyrimidín

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,85 (s, 2H), 5,25 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,65 - 1,80 (m, 4H), 1,52 (s, 9H), 0,90 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 3 7

4-(1-Etylpropoxy)-5-izopropyl-2-metyl-6-(2,4,6-trimetyl-fenoxy)pyrimidín

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,85 (s, 2H), 5,17 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,69 (m, 4H), 1,33 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 0,92 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 3 8

5-Brom-4-(1-etylpropoxy)-2-metyl-6-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyrimidín

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,86 (s, 2H), 5,16 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,65 - 1,80 (m, 4H), 1,52 (s, 9H), 0,95 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 3 9

5-Chlór-4-(1-etylpropoxy)-2-metyl-6-(2,4,6-trimetyl-fenoxy)pyrimidín

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,86 (s, 2H), 5,16 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,65 - 1,80 (m, 4H), 1,52 (s, 9H), 0,94 (t, 6H) ppm.

Titulná zlúčeniny z príkladov 40 a 41 sa vyrobí podobným spôsobom, ktorý je opísaný v príklade 24, pri použití 4-chlór-2,5-dimetyl-6-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyrimidínu a vhodného amínu, ako východiskových látok.

P r í k l a d 4 0

[2,5-Dimetyl-6-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyrimidín-4-yl]-(1-etylpropyl)amín

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,84 (s, 2H), 4,10 (m, 2H, NH a CH), 2,27 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,04 (s, 9H), 1,3 - 1,6 (m, 4H), 0,91 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 4 1

Butyl-[2,5-dimetyl-6-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyrimidín-4-yl]-etylamín

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,87 (s, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,68 (t, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 1,99 (s, 6H), 1,5 - 1,7 (m, 4H), 1,27 (t, 3H),. 0,94 (t, 3H) ppm.

Titulné zlúčeniny z príkladov 42 až 54 sa vyrobia podobným spôsobom, ktorý je opísaný v príklade 29, pri použití vhodného 4-chlór-2-metyl-6-(substituovaný fenoxy alebo tiofenoxy)pyridínu a vhodného alkoholu, ako východiskových látok.

P r í k l a d 4 2

2-(4-Brom-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridín

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,18 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,22 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,05 (s, 6H), 1,73 (m, 4H), 1,00 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 4 3

2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridín

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,05 (s, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,08 (s, 6H), 1,73 (m, 4H), 0,99 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 4 4

3-Etyl-4-(1-etylpropoxy)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyridín

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,85 (s, 2H), 6,26 (s, 1H), 4,18 (m, 1H), 2,73 (q, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), (m, 4H), 1,18 (t, 3H), 0,96 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 4 5

4-(etylpropenyloxy)-3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyridín (zmes cis a trans izomérov)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,85 (s, 2H), 6,30 (s, 0,3H), 6,21 (s, 0,7 H), 5,10 (m, 0,7H), 4,95 (m, 0,3H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 2,1 H), 2,19 (s, 0,9H), 2,14 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,65 (d, 0,9H), 1,50 (d, 2,1H), 1,08 (t, 1,8H), 1,05 (t, 4,2H) ppm.

P r í k l a d 4 6

4-(1-Etylpropoxy)-2,3,5-trimetyl-6-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyridín vo forme soli s metánsulfónovou kyselinou

Teplota topenia: 58 až 60°C
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,90 (s, 2H), 4,20 (m, 1H), 2,70 (s,3H), 2,61 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,5 - 1,8 (m, 4H), 0,96 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 4 7

Metylester 4-(1-etylpropoxy)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetyl-fenoxy)nikotínovej kyseliny

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,84 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,04 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,5 - 1,7 (m, 4H), 0,95 (s, 6H) ppm.

P r í k l a d 4 8

4-(1-Etylpropoxy)-2-metyl-6-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,90 (s, 2H), 6,32 (d, J = 2 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 2 Hz, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,1 (s, 6H), 1,62 (m, 4H), 0,89 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 4 9

3,6-Dimetyl-4-(tetrahydrofurán-3-yloxy)-2-(2,4,6-trimetyl-fenoxy)pyridín

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,88 (s, 2H), 6,25 (s, 1H), 4,99 (m, 1H), 3,9 - 4,1 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,1 - 2,3 (m, 2H), 2,07 (s, 6H) ppm.

P r í k l a d 5 0

4-(1-Metoxymetylpropoxy)-3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetyl-fenoxy)pyridín

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,88 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,5 - 3,7 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 2,07 (s, 6H), 1,7 - 1,85 (m, 2H), 1,02 (t, 3H) ppm.

P r í k l a d 5 1

3-[3,6-Dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-4-yloxy]-pentán-2-ol

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,88 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,25 - 4,45 (m, 1H), 3,6 - 3,8 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,2 - 1,4 (m, 5H), 1,07 (t, 3H) ppm.

P r í k l a d 5 2

4-sek.Butoxy-3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,88 (s, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,7 - 1,9 (m, 2H), 1,34 (d, 3H), 1,01 (t, 3H) ppm.

P r í k l a d 5 3

2-(2,4-Dimetylfenylsulfanyl)-4-(1-etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridín

Zlatý olej.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,19 d), J = 8 Hz, 1H), 7,06 (, 1H), 6,94 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,19 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,69 (m, 4H), 0,95 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 5 4

4-(1-Etylpropoxy)-3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenylsulfanyl)pyridín

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,97 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 2,35 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,68 (m, 4H), 0,95 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 5 5

2-(4-Etyl-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridín

K 2,5N roztoku n-butyllítia v hexáne (0,47 ml, 1,18 mmol) v 5 ml suchého tetrahydrofuránu sa pri -78°C pridá roztok 2-(4-bróm-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridínu (465 mg, 1,18 mmol) v 5 ml suchého tetrahydrofuránu. Vzniknutá zmes sa mieša 5 minút pri tejto teplote, potom sa k nej pridá prebytok etyljodidu (0,4 ml) a v miešaní sa pokračuje 30 minút pri -78°C a 15 minút pri 0°C. Reakčná zmes sa rozloží nasýteným chloridom amónnym a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje. Svetle hnedý olejovitý zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití chloroformu, ako elučného činidla. Získa sa 260 mg zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bielej pevnej látky.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,90 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), e,61 (q, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,70 (m, 4H), 1,30 (t, 3H), 0,98 (t, 6H) ppm.

Titulné zlúčeniny z príkladov 56 až 62 sa vyrobia tak, že sa podobným postupom, ktorý je opísaný v príklade 55, nechá reagovať n-butyllítium a 2-(4-bróm-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridín a reakčná zmes sa potom rozloží vhodným elektrofilom.

P r í k l a d 5 6

4-[4-(1-Etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridín-2-yloxy]-3,5-dimetylbenzaldehyd

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9,94 (s, 1H), 7,61 (s, 2H), 6,32 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,16 (s, 9H), 1,70 (m, 4H), 0,98 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 5 7

2-(2,6-Dimetyl-4-propyfenoxy)-4-(1-etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridín

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,88 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 2,54 (dd, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,6 - 1,8 (m, 6H), 0,9 - 1,1 (m, 9H) ppm.

P r í k l a d 5 8

2-(2,6-Dimetylfenoxy)-4-(1-etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridín

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,06 (m, 3H), 6,30 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 2,21 (s, 6H), 2,11 (s, 6H), 1,73 (m, 4H), 0,99 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 5 9

2-{4-[4-(1-Etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridín-2-yloxy]-3,5-dimetylfenyl}propán-2-ol

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,15 (s, 2H), 6,25 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,85 (brs, 1H), 1,70 (m, 4H), 1,60 (s, 6H), 0,95 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 6 0

4-(1-Etylpropoxy)-2-(4-jód-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridín

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,39 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,19 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,72 (m, 4H), 0,98 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 6 1

4-[4-(1-Etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridín-2-yloxy]-3,5-dimetylfenol

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,85 (brs, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,24 (s, 2H), 4,24 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,02 (s, 6H), 1, 74 (m, 4H), 1,00 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 6 2

1-{4-[4-(1-Etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridín-2-yloxy]-3,5-dimetylfenyl}pyrolidín-2-on

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,30 (s, 2H), 6,3a0 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,88 (t, 2H), 2,61 (t, 2H) ppm.

P r í k l a d 6 3

{4-[4-(1-Etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridín-2-yloxy]-3,5-dimetylfenyl}metanol

Zmes 4-[4-(1-etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridín-2-yloxy]-3,5-dimetylbenzaldehydu (114 mg, 0,41 mmol) a tetrahydroboritanu sodného (63 mg, 1,6 mmol) v 3 ml metanolu sa 2 hodiny mieša pri teplote miestnosti a potom rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje. Žltý olejovitý zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití chloroformu, ako elučného činidla. Získa sa 70 mg zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bezfarbého oleja.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,04 (s, 2H), 6,32 (s, 1H), 4,55 (s,2H), 4,21 (m, 1H), 2,30 (brs, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 1,73 (m, 4H) 0,91 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 6 4

4-(1-Etylpropoxy)-2-(4-metoxy-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridín

K roztoku 4-[4-(1-etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridín-2-yloxy]-3,5-dimetylfenolu (40 mg, 0,12 mmol) v 3 ml suchého tetrahydrofuránu sa pri teplote miestnosti pridá 10 mg 60% nátriumhydridu v oleji. Vzniknutá zmes sa mieša 5 minút a pridá sa k nej 0,3 ml metyljodidu. Reakčná zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti a rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje. Žltý pevný zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití hexánu až zmesi chloroformu a hexánu v pomere 1 : 1, ako elučného činidla. Získa sa 20 mg zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme žltej pevnej látky.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,66 (s, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,79 (s,3H), 2,20 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,17 (m, 4H), 0,97 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 6 5

4-(1-Etylpropoxy)-2-(4-izopropoxy-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridín

K roztoku 4-[4-(1-etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridín-2-yloxy]-3,5-dimetylfenolu (58 mg, 0,176 mmol) v 3 ml suchého tetrahydrofuránu sa pridá trifenylfosfín (70 mg, 0,264 mmol) a izopropylalkohol (60 mg, 0,22 mmol). Vzniknutá zmes sa mieša 5 minút pri teplote miestnosti, potom sa k nej pridá dietylazodikarboxylát (46 mg, 0,264 mmol). Reakčná zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti a pridá sa k nej ďalších 20 mg dietylazodikarboxylátu a v miešaní sa pokračuje ďalšie 4 hodiny. Potom sa zmes rozloží vodou a

vodná zmes sa extrahuje metylénchloridom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje. Olejovitý zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití zmesi hexánu a chloroformu v pomere 1 : 1 až 1 : 2, ako elučného činidla. Získa sa 38 mg (58 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bezfarbého oleja.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,60 (s, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,097 (s, 6H), 1,71 (m, 4H), 1,34 (d, 6H), 0,98 (t, 6H) ppm.

Titulné zlúčeniny z príkladov 66 až 67 sa vyrobia podobným spôsobom, ktorý je opísaný v príklade 64 tak, že sa nechá reagovať vhodný východiskový pyridín-3,5-dimetylfenol alebo pyridín-3,5-dimetylfenylmetanol s bázou a reakčná zmes sa potom rozloží vhodným alkylhalogenidom.

P r í k l a d 6 6

2-(4-Etoxy-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridín

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,60 (s, 2H), 6,28 (s,1H), 4,19 (m, 1H), 3,99 (q, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,74 (m, 4H), 1,40 (t, 3H), 0,97 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 6 7

4-(1-Etylpropoxy)-2-(4-metoxymetyl-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridín

Teplota topenia: 58 až 60°C
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,05 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,72 (m, 4H), 0,98 (s, 6H) ppm.

P r í k l a d 6 8

[3,6-Dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-4-yl]etylamín

Zmes 4-chlór-3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyridínu (1,330 g, 4,822 mmol) a 20 ml etylamínu v 13 ml 1-metyl-2-pyrolidinónu sa v tlakovej reakčnej nádobe za tlaku 1,72 MPa cez noc zahrieva na 150°C, potom za tlaku 2,1 MPa ďalších 24 hodín na 175°C, ochladí na teplotu miestnosti a zriedi vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje. Hnedý olejovitý zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití chloroformu až 2% metanolu v chloroformu, ako elučného činidla. Získa sa 0,820 g (60 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bielej pevnej látky s teplotou topenia 115 až 116°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,87 (s, 2H), 6,22 (s, 1H), 3,85 (t, 1H), 3,24 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,17 (s,3H), 2,13 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,32 (t, 3H) ppm.

Titulné zlúčeniny z príkladov 69 až 71 sa vyrobia podobným postupom, ktorý je opísaný v príklade 68, pri použití vhodného 4-chlór-2-substituovaný fenoxypyridínu a vhodného amínu, ako východiskových látok.

P r í k l a d 6 9

[3,6-Dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenylsulfanyl)pyridín-4-yl]-(1-etylpropyl)amín

Teplota topenia zlúčeniny uvedenej v nadpise: 108 až 110°C
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,95 (s, 2H), 6,09 (s,1H), 3,63 (d, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,36 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,4 - 1,75 (m, 4H), 0,93 (t, 6H) ppm

Teplota topenia hydrochloridovej soli zlúčeniny uvedenej v nadpise: 148 až 150°C
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,95 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 5,75 (d, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,33 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,72 (m, 4H), 0,93 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 7 0

2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridín-4-yl)-etylamín (biela pevná látka)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,04 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 3,88 (t, 1H), 3,24 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,32 (t, 3H) ppm.

P r í k l a d 7 1

[3,6-Dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenylsulfanyl)pyridín-4-yl]-etylamín

Zlatohnedé kryštály s teplotou topenia 114 až 116°C
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,94 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 3,76 (t, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,29 (t, 3H) ppm.

P r í k l a d 7 2

[3,6-Dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-4-yl]etyl-propylamín

K roztoku [3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyridín-4-yl]etylamínu (7,00 g, 24,6 mmol) v 100 ml suchého tetrahydrofuránu sa pri -78°C pridá 1,0M lítium(bistrimetylsilyl)amid v hexáne (32 ml, 32 mmol). Vzniknutá zmes sa pri tejto teplote 10 minút mieša, potom sa k nej pri

-70°C pridá jódpropán (13 ml, 125 mmol). Reakčná zmes sa pri tejto teplote mieša 20 minút, potom sa kúpeľ zo suchého ľadu odstaví a v miešaní sa pokračuje 3 hodiny pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa rozloží vodou a vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje. Olejovitý zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití zmesi chloroformu a hexánu v pomere 1 : 1 až chloroformu, ako elučného činidla. Získa sa [3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-4-yl]etylpropylamín (5,04 g, 62,5 %) vo forme žltej pevnej látky
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,88 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 3,11 (q, 2H), 3,03 (dd, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,55 (m, 2H), 1,08 (t, 3H), 0,90 (t, 3H) ppm.
Zodpovedajúca hydrochloridová soľ má formu bielych kryštálov s teplotou topenia 167 až 169°C.
^{1}H NMR (MeOH-d_4): δ 7,00 (s, 2H), 6,7 5(s, 1H), 3,54 (q, 2H), 3,43 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,69 (m, 2H), 1,25 (t, 3H), 0,94 (t,3H) ppm.

Titulné zlúčeniny z príkladov 73 až 79 sa vyrobia podobným spôsobom, ktorý je opísaný v príklade 72 tak, že sa nechá reagovať vhodný východiskový 2-(substituovaný fenoxy alebo tiofenoxy)pyridín-4-yletylamín a bázy, (lítiumbis(trimetylsilyl)amid alebo lítiumdiizopropylamid) a reakčná zmes sa potom rozloží vhodným alkylhalogenidom.

P r í k l a d 7 3

[3,6-Dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-4-yl]dietylamín

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,87 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 3,10 (q, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,08 (t, 6H) ppm

Hydrochloridová soľ titulnej zlúčeniny má formu bielych kryštálov s teplotou topenia 180 až 181°C.
^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,01 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 3,58 (q, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,32 (s, 6H), 2,10 (s, 6H), 1,28 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 7 4

[3,6-Dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-4-yl]-etylmetylamín

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,86 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 3,05 (q, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,18 (t, 3H) ppm.
Hydrochloridová soľ zlúčeniny uvedenej v nadpise má teplotu topenia 173 až 174°C.

P r í k l a d 7 5

Butyl-[3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-4-yl]-etylamín

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,88 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 3,0 - 3,3 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,08 (s,6H), 1,3 - 1,6 (m, 4H), 1,09 (t, 3H), 0,93 (t, 3H) ppm.

P r í k l a d 7 6

Butyl-[2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridín-4-yl]etylamín

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,03 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 3,09 (q, 2H), 3,01 (dd, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,16 (s,3H), 2,05 (s, 6H), 1,4 - 1,6 (m, 2H), 1,25 -1,40 (m, 2H), 1,06 (t, 3H), 0,87 (t, 3H) ppm

Hydrochloridová soľ zlúčeniny uvedenej v nadpise má teplotu topenia 177 až 178°C.
^{1}H NMR (DMSO-D_6): δ 7,20 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 3,1 - 3,4 (m, 4H), 2,24 (s,3H), 2,17 (s, 3H), 2,00 (s, 6H), 1,4 - 1,6 (m, 2H), 1,25 - 1,40 (m, 2H), 1,05 (t, 3H), 0,86 (t, 3H) ppm.

P r í k l a d 7 7

[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridín-4-yl]-etylpropylamín

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,04 (s, 2H), 6,41 (s,1H), 3,11 (q, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,54 (m, 2H), 1,08 (t, 3H), 0,90 (t, 3H) ppm.
Hydrochloridová soľ zlúčeniny uvedenej v nadpise má formu bielych kryštálov s teplotou topenia 74 až 76°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,23 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 3,58 (q, 2H), 3,46 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,13 (s, 6H), 1,6 - 1,8 (m, 2H), 1,26 (t, 3H), 0,96 (t, 3H) ppm.

P r í k l a d 7 8

[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridín-4-yl]-dietylamín

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,05 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 3,11 (q, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,09 (t, 6H) ppm.
Hydrochloridová soľ zlúčeniny uvedenej v nadpise má formu bielych kryštálov s teplotou topenia 184 až 185°C.
^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7,23 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 3,56 (q, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,33 (s,3H), 2,12 (s, 6H), 1,26 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 7 9

[3,6-Dimetyl-[2-(2,4,6-trimetylfenylsulfanyl)pyridín-4-yl]etylpropylamín

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,95 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 3,02 (q, 2H), 2,97 (dd, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), e,21 (s,6H), 2,20 (s, 3H), 1,49 (m, 2H), 1,02 (t, 3H), 0,86 (t, 3H) ppm.
Hydrochloridová soľ zlúčeniny uvedenej v nadpise má formu bielych kryštálov s teplotou topenia 110 až 112°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,92 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 3,27 (q, 2H), 3,19 (dd, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,32 (s,6H), 2,28 (s, 3H), 1,82 (s, 6H), 1,52 (m, 2H), 1,15 (t, 3H), 0,84 (t,3H) ppm.

P r í k l a d 8 0

N-[3,6-Dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-4-yl]-N-etyl-2,2,2-trifluóracetamid

K roztoku [3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyridín-4-yl]etylamínu (200 mg, 0,7 mmol) v suchom metylénchloride sa pridá trietylamín (0,1 ml, 0,73 mmol) a anhydrid trifluóroctovej kyseliny (0,11 ml, 0,74 mmol). Reakčná zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti a potom rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje. Surový produkt sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití 25% hexánu v chloroformu, ako elučného činidla. Získa sa 225 mg (83 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 110 až 111°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,91 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,26 (t, 3H) ppm.

P r í k l a d 8 1

3,6-Dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-4-yl]etyl-(2,2,2-trifluóretyl)amín

K roztoku N-[3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyridín-4-yl]-N-etyl-2,2,2-trifluóracetamidu (292 mg, 0,77 mmol) v 15 ml suchého tetrahydrofuránu sa pri teplote miestnosti pridá 2M komplex bóran/dimetylsulfoxid v tetrahydrofuráne (0,96 ml, 1,92 mmol). Reakčná zmes sa cez noc zahrieva k spätnému toku a potom rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje. Získa sa 300 mg bielej pevnej látky, ktorá sa prekryštalizuje z hexánu a 2 kvapiek metanolu za vzniku bielych kryštálov (298 mg, 96 %).
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,85 (s, 2H), 6,47 (s, 1H), 3,70 (q, 2H), 3,25 (q, 2H), 2,32 (s,3H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,13 (t, 3H) ppm.
Hydrochloridová soľ zlúčeniny uvedenej v nadpise má formu bielych kryštálov s teplotou topenia 73 až 74°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,97 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 4,09 (q, 2H), 3,46 (q, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 3Hú, 2,05 (s, 6H), 1,17 (t, 3H) ppm.

P r í k l a d 8 2

4-(1-Etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-nikotínová kyselina

Zmes metylesteru 4-chlór-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)nikotínovej kyseliny (500 mg, 1,56 mmol) a 1-etylpropylamínu (0,8 ml) a 1 ml dimetylsulfoxidu sa 15 hodín zahrieva k spätnému toku, potom zriedi nasýteným chloridom amónnym a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje na 445,6 mg žltej pevnej

látky. Táto látka sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití zmesi hexánu a chloroformu v pomere 1 : 1, ako elučného činidla. Získa sa 289 mg (50 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 98 až 102°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,04 (d, 1H), 6,8 5(s, 2H), 6,06 (s, 1H), 3,85 (s,3H), 3,32 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,10 (s,3H), 2,07 (s,3H), 1,62 (m, 4H), 0,95 (t,6H) ppm.

P r í k l a d 8 3

4-(1-Etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyridín-3-yl]metanol

Zmes metylesteru 4-(1-etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)nikotínovej kyseliny (220 mg, 0,594 mmol) a 1M lítiumalumíniumhydridu v tetrahydrofuráne (4 ml, 4 mmol) v suchom tetrahydrofuráne (3 ml) sa 10 minút zahrieva k spätnému toku, potom mieša cez noc pri teplote miestnosti a rozloží prídavkom 0,3 ml vody, 0,3 ml 2N hydroxidu sodného a potom 0,8 ml vody. Vodná zmes sa mieša 10 minút pri teplote miestnosti a vylúčená biela látka sa oddelí filtráciou cez celit. Filtrát sa skoncentruje do sucha, čím sa získa 207 mg (100 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bielej pevnej látky.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,83 (s, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,96 (d, 1H, NH), 4,88 (d, 2H), 3,28 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,04 (s, 6H), 1,4 - 1,6 (m, 4H), 1,4 (t, 1H, OH), 0,94 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 8 4

4-(1-Etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-nikotínová kyselina

Zmes metylesteru 4-(1-etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)nikotínovej kyseliny (16 mg, 0,043 mmol) a hydroxidu lítneho (30 mg) v dioxáne (1 ml) a vode (1 ml) sa mieša cez noc pri teplote miestnosti a potom rozloží vodou. Hodnota pH vodnej zmesi sa nastaví na 7,0 a výsledná zmes sa extrahuje chloroformom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje. Surový produkt sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití 10% etylacetátu v chloroformu, ako elučného činidla. Získa sa 7 mg zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bielej pevnej látky.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9,12 (d, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,4 - 1,6 (m, 4H), 0,94 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 8 5

Hydrochlorid [3-chlórmetyl-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-4-yl]-(1-etylpropyl)amínu

K roztoku 4-(1-etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-3-yl]metanolu (40 mg, 0,117 mmol) v 0,3 ml suchého metylénchloridu sa pridá tionylchlorid (0,15 ml). Vzniknutá zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti. Potom sa zmes skoncentruje do sucha a za vákua zbaví prchavých látok. Získaná biela sklovitá hmota sa trituruje s éterom, čím sa získa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (47 mg, 100 %).
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,92 (s, 2H), 6,24 (s, 1H), 5,50 (d,1H), 4,72 (s, 2H), 3,50 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,15 (s, 6H), 1,5 - 1,8 (m, 4H), 0,97 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 8 6

[3,6-Dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-4-yl]-(1-etylpropyl)amín

K roztoku [3-chlórmetyl-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-4-yl]-(1-etylpropyl)amínu (35 mg, 0,088 mmol) v suchom tetrahydrofuráne (0,5 ml) sa pridá 1M lítiumaluminiumhydrid v tetrahydrofuráne (0,3 ml, 0,3 mmol). Vzniknutá zmes sa mieša 1,5 hodiny pri teplote miestnosti a potom rozloží 0,1 ml vody, 0,1 ml 2N hydroxidu sodného a 0,3 ml vody. Vodná zmes sa mieša 5 minút, prefiltruje, filtračný koláč sa premyje tetrahydrofuránom a filtrát sa skoncentruje do sucha. Zvyšok sa rozpustí v chloroformu, chloroformový roztok sa vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a skoncentruje do sucha. Získa sa 28 mg (100 %) oleja. Tento olejovitý zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití chloroformu, ako elučného činidla. Získa sa 26 mg zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme oleja.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,85 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 3,72 (d, NH, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,30 (s,3H), e,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,45 - 1,75 (m, 4H), 0,98 (t, 6H) ppm.
Vyrobí sa zodpovedajúca hydrochloridová soľ a po triturácii s éterom sa získa 20 mg bielej pevnej látky.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,88 (s,2H), 6,19 (s, 1H), 4,98 (brs, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 2,00 (s, 3H), 1,5 - 1,8 (m, 4H), 0,95 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 8 7

(1-Etylpropyl)-[3-metoxymetyl-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-4-yl]amín

K roztoku 4-(1-etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-3-yl]metanolu (46 mg, 0,134 mmol) v suchom tetrahydrofuráne (0,5 ml) sa pridá 60% nátriumhydrid v oleji (6 mg, 0,134 mmol). Vzniknutá zmes sa mieša 2 minúty a pridá sa k nej metyljodid (0,1 ml) a v miešaní sa pokračuje cez noc pri teplote miestnosti. Potom sa reakčná zmes rozloží

vodou a vodná zmes extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oleja (40 mg, 84 %).
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,84 (s, 2H), 6,06 (s, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,787 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,12 (s, 4H), 2,04 (s, 6H), 1,3 - 1,6 (m, 4H), 0,93 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 8 8

(1-Etylpropyl)-[6-metyl-3-nitro-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyridín-4-yl]amín

K zmesi (2-chlór-6-metyl-3-nitropyridín-4-yl)-(1-etylpropyl)amínu (80 mg, 0,31 mmol) a 2,4,6-trimetylfenolu (43 mg, 0,31 mmol) v 2 ml suchého tetrahydrofuránu sa pridá terc.butoxid draselný (35 mg, 0,31 mmol). Reakčná zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti a zriedi vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje. Žltý pevný zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití zmesi chloroformu a hexánu v pomere 6 : 4, ako elučného činidla. Získa sa 91 mg (83 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme žltej pevnej látky s teplotou topenia 160 až 162°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,62 (d, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,81 (s, 6H), 3,40 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,5 - 1,8 (m, 4H), 0,99 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 8 9

N4-(1-Etylpropyl)-6-metyl-3-nitro-N2-(2,4,6-trimetylfenyl)pyridín-2,4-diamín

Zmes (2-chlór-6-metyl-3-nitropyridín-4-yl)-(1-etylpropyl)amínu (250 mg, 0,97 mmol) a 2,4,6-trimetylanilínu (262 mg, 1,94 mmol) v 4 ml suchého dimetylsulf-

oxidu sa zahrieva cez noc na 130°C a potom rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje. Žltý olejovitý zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu. Získa sa 150 mg (43 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme žltej pevnej látky s teplotou topenia 104 až 107°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10,36 (s, 1H), 9,24 (d, 1H), 6,93 (s, 2H), 5,86 (s, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,18 (s,6H), 2,13 (s, 3H), 1,55 - 1,80 (m, 4H), 0,99 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 9 0

N4-(1-etylpropyl)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-3,4-diamín

Zmes (1-etylpropyl)-[6-metyl-3-nitro-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-4-yl]amínu (40 mg, 0,112 mmol) a 4 mg 10% paládia na uhlíku v 10 ml etanolu sa cez noc hydrogenuje za tlaku 343,5 kPa. Reakčná zmes sa prefiltruje cez celit a filtrát sa skoncentruje do sucha. Svetle hnedý kryštalický zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití zmesi chloroformu a hexánu v pomere 1 : 1, ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme zlatých kryštálov (36 mg, 97 %) s teplotou topenia 105 až 107°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,88 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,00 (brs, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,10 (brs, 2H), 2,31 (s, 3H), e,16 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,45 - 1,75 (m, 4H), 0,98 (t, 6H) ppm.
Zodpovedajúca hydrochloridová soľ sa vyrobí vo forme bielej pevnej látky s teplotou topenia 174 až 178°C.
^{1}H NMR (D_2O): δ 7,09 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,4r - 1,80(m, 4H), 0,91 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 9 1

[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-6-metyl-3-nitropyridín-4-yl]-(1-etylpropyl)amín

K zmesi (2-chlór-6-metyl-3-nitropyridín-4-yl)-(1-etylpropyl)amínu (850 mg, 3,30 mmol) a 4-chlór-2,6-dimetylfenolu (516 mg, 3,30 mmol) v 25 ml suchého tetrahydrofuránu sa pridá terc.butoxid draselný (370 mg, 3,30 mmol). Vzniknutá zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti a potom rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje. Získa sa 1,31 g žltej pevnej látky, ktorá sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití zmesi chloroformu a hexánu v pomere 6 : 4, ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (1,10 g, 88 %) vo forme žltej pevnej látky s teplotou topenia 152 až 154°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,65 (d, 1H), 7,05 (s,2H), 6,21 (s, 1H), 3,41 (m, 1H), 2,15 (s,3H), 2,11 (s,6H), 1,5 - 1,8 (m, 4H), 0,99 (t,6H) ppm.

P r í k l a d 9 2

2-(2,6-Dimetylfenoxy)-N4-(1-etylpropyl)-6-metylpyridín-3,4-diamín

Zmes (1-etylpropyl)-[6-metyl-3-nitro-2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)pyridín-4-yl]amínu (800 mg, 2,12 mmol) a 160 mg 10% paládia na uhlíku v 150 ml etanolu sa hydrogenuje cez noc za tlaku 343,5 kPa. Reakčná zmes sa prefiltruje cez celit a filtrát sa skoncentruje do sucha. Tmavočervený sklovitý zvyšok (810 mg) sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití zmesi chloroformu a hexánu v pomere 1 : 1, ako elučného činidla. Získa

sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme zlatohnedých kryštálov (360 mg) s teplotou topenia 98 až 100°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,05 (m, 3H), 6,11 (s, 1H), 4,00 (brs,1H), 3,28 (m, 1H), 3,09 (brs, 2H), 2,14 (s, 9H), 1,45 - 1,75 (m, 4H), 0,98 (t, 6H) ppm.
Zodpovedajúca hydrochloridová soľ sa vyrobí vo forme bielej pevnej látky s teplotou topenia 158 až 162°C.
^{1}H NMR (D_2O): δ 7,27 s), 3H), 6,67 (s, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,16 (s, 6H), 1,45 - 1,80 (m, 4H), 0,93 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 9 3

N4-(1-etylpropyl)-6-metyl-N2-(2,4,6-trimetylfenyl)pyridín-2,3,4-triamín

Zmes N4-(1-etylpropyl)-6-metyl-3-nitro-N2-(2,4,6-trimetylfenyl)pyridín-2,4-diamínu (40 mg, 0,112 mmol) a 8 mg 10% paládia na uhlíku v 20 ml etanolu sa hydrogenuje cez noc za tlaku 343,5 kPa. Reakčná zmes sa prefiltruje cez celit a filtrát sa skoncentruje do sucha. Získa sa tmavý zvyšok (40 mg).
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,88 (s, 2H), 5,97 (s, 1H), 4,32 (d, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 1,45 - 1,75 (m, 4H), 0,93 (t, 6H) ppm.
Zodpovedajúca dihydrochloridová soľ sa vyrobí vo forme zlatohnedej pevnej látky s teplotou topenia 213 až 216°C.
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 11,1 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,73 (brs, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,54 (m, 4H), 0,88 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 9 4

2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-N4-(1-etylpropyl)-6-metyl-pyridín-3,4-diamín

Zmes (1-etylpropyl)-[6-metyl-3-nitro-2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)pyridín-4-yl]amínu (100 mg, 0,265 mmol) a železa (73 mg, 1,33 mmol) v 12 ml zmesi kyseliny octovej a vody v pomere 1 : 1 sa 3 hodiny zahrieva na 60°C. Reakčná zmes sa skoncentruje do sucha. Zvyšok sa zriedi vodou a vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje, čím sa získa zlúčenina uvedená v nadpise.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,04 (s,2H), 6,12 (s, 1H), 3,60 (brs, 2H), 3,28 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,45 - 1,80 (m, 4H), 0,97 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 9 5

N-(1-Etylpropyl)-2-metyl-5-nitro-N'-(2,4,6-trimetylpyridín-3-yl)pyrimidín-4,6-diamín

K chladenému roztoku (6-chlór-2-metyl-5-nitropyrimidín-4-yl)-(2,4,6-trimetylpyridín-3-yl)amínu (88 mg, 0,29 mmol) v 1 ml suchého tetrahydrofuránu sa pri -78°C pridá 1-etylpropylamín (80 mg, 0,92 mmol). Reakčná zmes sa mieša 3 hodiny pri tejto teplote, behom 1 hodiny zahreje na -10°C a rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje. Získa sa 88 mg (86 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme oranžovej pevnej látky s teplotou topenia 151 až 152°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9,16 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,39(s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,16 (s,3H), 1,5 - 1,80 (m, 4H), 0,94 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 9 6

(1-Etylpropyl)-[2-metyl-6-nitro-6-(2,4,6-trimetylpyridín-3-yloxy)pyrimidín-4-yl]amín

Roztok 3-hydroxy-2,4,6-trimetylpyridínu (41 mg, 0,3 mmol) v 1 ml suchého tetrahydrofuránu sa pri teplote miestnosti zmieša s 60% nátriumhydridom v oleji (13 mg, 0,3 mmol). Reakčná zmes sa ochladí na -78°C a pridá sa k nej roztok (6-chlór-2-metyl-5-nitropyrimidín-4-yl)(1-etylpropyl)amínu (78 mg, 0,3 mmol) v 1 ml suchého tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa mieša 1 hodinu pri -78°C a rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje. Získa sa 91 mg (84 %) titulnej zlúčeniny vo forme bielej pevnej látky s teplotou topenia 134 až 135°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,30 (d,1H), 6,89 (s, 2H), 4,30 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,5 - 1,8 (m, 4H), 0,97 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 9 7

2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-N4-(1-etylpropyl)-6-metylpyridín-3,4-diamín

Zmes [2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-5-metyl-3-nitropyridín-4-yl]-(1-etylpropyl)amínu (810 mg, 2,14 mmol) a železa (Fe) (594 mg, 10,72 mmol) v 96 ml zmesi kyseliny octovej a vody v pomere 1 : 1 sa 2 hodiny zahrieva k spätnému toku, potom sa k nej pridá ďalšie železo (600 mg) a v zahrievaní sa pokračuje 1,5 hodiny. Reakčná zmes sa skoncentruje do sucha a zvyšok sa rozloží vodou. Vodná zmes sa zalkalizuje na pH 9,0 a prefiltruje cez celit. Filtrát sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyje vodným roztokom chloridu sodného, vysuší a skoncentruje. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltého oleja. Olejovitý zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití chloroformu, ako elučného činidla. Získa sa 570 mg 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-N4-(1-etylpropyl)-6-metyl-

pyridín-3,4-diamínu vo forme zlatohnedej pevnej látky s teplotou topenia 72 až 74°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,04 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,4 - 1,75 (m, 4H), 0,97 (t, 6H) ppm.
Zodpovedajúca dihydrochloridová soľ sa vyrobí vo forme bielej pevnej látky s teplotou topenia 208 až 210°C.

P r í k l a d 9 8

N-[4-(1-Etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyridín-3-yl]acetamid

Zmes 2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-N4-(1-etylpropyl)-6-metylpyridín-3,4-diamínu (250 mg, 0,763 mmol), acetanhydridu (72 mg, 0,763 mmol) a trietylamínu (77 mg, 0,763 mmol) v 5 ml metylénchloridu sa mieša 3 hodiny pri teplote miestnosti a potom rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje do sucha. Získa sa 310 mg surového produktu, ktorý sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití 2% metanolu v chloroformu, ako elučného činidla. Získa sa 250 mg (89 %) N-[4-(1-etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyridín-3-yl]acetamidu vo forme zlatohnedé pevnej látky s teplotou topenia 154 až 156°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,97 (0,54H), 6,86 (s, 2H), 6,25 (0,36 H), 6,14 (o, 64H), 6,12 (s, 0,36 H), 4,80 (d, 0,64H), 4,40 (d, 0,36H), 3,2 - 3,4 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,26 (s, 1,9H), 2,17 (s, 1,1H), 2,16 (s, 1,9H), 2,06 (s, 6H), 1,99 (s, 1,1 H), 1,4 - 1,75 (m, 4H), 0,97 (t,6H) ppm.

P r í k l a d 9 9

N-[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etylpropylamino)-6-metylpyridín-3-yl]acetamid

Zlúčenina uvedená v nadpise (35 mg) sa izoluje ako vedľajší produkt pri redukčnej reakcii opísanej v príklade 97. Túto zlúčeninu je rovnako možné vyrobiť štandardnou acyláciou, reakciou 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-N4-(1-etylpropyl)-6-metylpyridínu-3,4-diamínu s acetanyhdridom a trietylamínom v metylénchloride. Titulná zlúčenina sa získa vo forme zlatohnedej pevnej látky s teplotou topenia 161 až 164°C. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,04 (s, 2H), 6,88 (s, 0,6H), 6,26 (s, 0,4H), 6,15 (s, 1H), 4,75 (d, 0,6H), 4,40 (d, 0,4H), 3,30 (m, 1H), 2,27 (s, 1,8H), 2,15 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,98 (s, 1,2H), 1,4 - 1,8 (m, 4H), 0,97 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 1 0 0

1-Etyl-3-[4-(1-etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-3-yl]močovina

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,85 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,68 (s,1H), 4,65 (m, 1H), 3,2 - 3,4 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,4 - 1,7 (m, 4H), 1,10 (t, 3H), 0,93 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 1 0 1

N-[4-(1-Etylpropyl)-2-metyl-N"-(2,4,6-trimetylpyridín-3-yl)pyrimidín-4,5,6-triamín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí hydrogenáciou N-(1-etylpropyl)-2-metyl-5-nitro-N"-(2,4,6-trimetylpyridín-3-yl)pyrimidín-4,5-diamínu, spôsobom opísaným v príklade 93.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,9 (s, 1H), 6,25 (brs, 1H), 4,7 (d, 1H), 4,08 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,45 (s,3H), 2,30 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,45 - 1,7 (m, 4H), 0,98 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 1 0 2

N4-(1-Etylpropyl)-2-metyl-6-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyrimidín-4,5-diamín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí hydrogenáciou (1-etylpropyl)-[2-metyl-5-nitro-6-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyrimidín-4-yl]amínu spôsobom opísaným v príklade 93.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,88 (s, 2H), 4,52 (d, 1H), 4,10(m,1H), 2,94 (brs, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,4 - 1,8 (m, 4H), 0,95 (t, 6H) ppm.
Zodpovedajúca hydrochloridová soľ má teplotu topenia 248 až 250°C.
^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6,91 (s, 2H), 4,00 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,6 - 1,8 (m, 4H), 1,00 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 1 0 3

[6-(1-Etylpropoxy)-2-metyl-5-nitropyrimidín-4-yl]-(2,4,6-trimetylfenyl)amín

Zmes 3-pentanolu (0,5 ml) a 60% nátriumhydridu (NaH) v oleji (89 mg, 2,22 mmol) v 2 ml suchého tetrahydrofuránu sa mieša 2 minúty a potom pri -78°C zmieša s roztokom 6-(chlór-2-metyl-5-nitropyrimidín-4-yl)-(2,4,6-trimetylfenyl)amínu (350 mg, 1,14 mmol) v 3 ml suchého tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa mieša 1 hodinu pri tejto teplote, potom cez noc pri teplote miestnosti a potom sa rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje. Surový produkt sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití zmesi hexánu a chloroformu v pomere 2 : 1, ako elučného činidla. Získa sa 331 mg (85 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme žltej pevnej látky s teplotou topenia 112 až 113°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9,48 (brs, 1H), 6,49 (s, 2H), 5,37 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,29(s, 3H), 2,18 (s, 6H), 1,7 - 1,9 (m,4H), 0,99 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 1 0 4

N-(1-Etylpropyl)-2-metyl-5-nitro-N'-(2,4,6-trimetylfenyl)pyrimidín-4,6-diamín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí podobným postupom, ktorý je opísaný v príklade 5 pri použití 1-etylpropylamínu.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10,48 (s, 1H), 9,25 (d, 1H), 6,94 (s, 2H), 4,37 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 1,5 - 1,8 (m, 4H), 0,97 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 1 0 5

[6-(1-etylpropoxy)-2-metyl-N4-(2,4,6-trimetylfenyl)pyrimidín-4,6-diamín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí z [6-(1-etylpropoxy)-2-metyl-6-nitropyrimidín-4-yl]-(2,4,6-trimetylfenyl)amínu podobným postupom, ktorý je opísaný v príklade 93.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,92 (s, 2H), 5,96 (s, 1H), 5,12 (m, 1H), 2,85 (brs, 1H), 2,31 (s,3H), 2,30 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 1,70 (m, 4H), 0,94 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 1 0 6

6-(1-Etylpropoxy)-2-metyl-5-nitropyrimidín-4-yl]-(2,4,6-trimetylpyridín-3-yl)amín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom opísaným v príklade 103 pri použití (6-chlór-2-metyl-5-nitropyrimidín-4-yl)-(2,4,6-trimetylpyridín-3-yl)amínu a nátrium-3-pentanoxidu, ako východiskových látok.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9,45 (s,1H), 6,95 (s, 1H), 6,35 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,7 -1,9 (m, 4H), 0,98 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 1 0 7

N-(1-Etylpropyl)-2-metyl-N"-(2,4,6-trimetylfenyl)pyrimidín-4,5,6-triamín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom opísaným v príklade 93 pri použití N-(1-etylpropyl)-2-metyl-5-nitro-N'-(2,4,6-trimetylfenyl)pyrimidín-4,6-diamínu, ako východiskovej látky.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,90 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,78 (d, 1H), 4,03 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,20 (s, 6H, +,4 - 1,6 (m, 4H), 0,91 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 1 0 8

6-(1-Etylpropoxy)-2-metyl-9-(2,4,6-trimetylfenyl)-7,9-dihydropurín-8-on

Zmes 6-(1-etylpropoxy)-2-metyl-N4-(2,4,6-trimetylfenyl)pyrimidín-4,5-diamínu (182 mg, 0,554 mmol), trietylamínu (39 mg, 0,388 mmol) a trifosgénu (58 mg, 0,196 mmol) v 6 ml suchého tetrahydrofuránu sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti a potom rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje chloroformom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje. Získa sa 177 mg (90 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bielej pevnej látky s teplotou topenia 159 až 160°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,50 (s, 1H), 6,99 (s, 2H), r,30 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,73 (m, 4H).0,94 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 1 0 9

6-(1-Etylpropoxy)-2-metyl-N4-(2,4,6-trimetylpyridín-3-yl)pyrimidín-4,5-diamín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí podobným spôsobom, ktorý je opísaný v príklade 93, pri použití 6-(1-etylpropoxy)-2-metyl-5-nitropyrimidín-4-yl]-(2,4,6-trimetylpyridín-3-yl)amínu, ako východiskovej látky.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,89 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,29 (m, 1H), 2,90 (brs, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,68 (m, 4H), 0,93 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 1 1 0

6-(1-Etylpropylamino)-2-metyl-9-(2,4,6-trimetylfenyl)-7,9-dihydropurín-8-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí podobným postupom, ktorý je opísaný v príklade 108 pri použití N-(1-etylpropyl)-2-metyl-N'-(2,4,6-trimetylfenyl)pyrimidín-4,5,6-triamínu.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,59 (s,2H), 5,28 (d, 1H), 3,92 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,25 - 1,45 (m, 4H), 0,80 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 1 1 1

N4-(1-Etylpropyl)-6,N3,N3-trimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyridín-3,4-diamín a N4-(1-etylpropyl)-6,N3-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-3,4-diamín

K roztoku N4-(1-etylpropyl)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-3,4-diamínu (0,250 g, 0,763 mmol) v suchom tetrahydrofuráne (6 ml) sa pri -78°C pridá 1M (lítiumbis(trimetylsilyl)amid v tetrahydrofuráne (1,0 ml, 1,0 mmol), vzniknutá zmes sa mieša 10 minút a pridá sa k nej prebytok metyljodidu. Reakčná zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti a potom rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje. Surový produkt sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití 6% etylacetátu v hexáne, ako elučného činidla. Získa sa N4-(1-etylpropyl)-6,N3,N3-trimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-3,4-diamín a N4-(1-etylpropyl)-6,N3-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-3,4-diamín.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (N4-(1-etylpropyl)-6,N3,N3-trimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-3,4-diamín): δ 6,88 (s, 2H), 6,02 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,79 (s,6H), 2,30 (s,3H), 2,10 (s,3H), 2,09 (s,6H), 1,4 - 1,75 (m, 4H), 0,95 (t, 6H) ppm

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (N4-(1-etylpropyl)-6,N3-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-3,4-diamín): δ 6,89 (s, 2H), 6,10 (s,1H), 4,84 (d, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 1,45 - 1,70 (m, 4H), 0,99 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 1 1 2

N4-(1-Etylpropyl)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyrimidín-3-chlór-4-amín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí podobným spôsobom, ktorý je opísaný v príkladoch 33 až 39 pri použití 3,4-dichlór-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyrimidínu a 1-etylpropylamínu, ako východiskových látok.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,87 (s, 2H), 4,97 (d, 1H), 4,12 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s,3H), 2,10 (s, 6H), 1,4 - 1,8 (m, 4H), 0,96 (t, 6H) ppm.

P r í k l a d 1 1 3

Butyl-[2,8-dimetyl-9-(2,4,6-trimetylfenyl)-9H-purín-6-yl]-etylamín

Zmes N-butyl-N-etyl-2-metyl-N'-(2,4,6-trimetylfenyl)pyrimidín-4,5,6-triamínu (105 mg, 0,63 mmol) a trietylortoacetátu (0,204 g, 1,25 mmol) a 10 mg p-toluénsulfónovej kyseliny v toluéne sa cez noc zahrieva k spätnému toku. Reakčná zmes sa skoncentruje do sucha a zvyšok sa rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje. Žltý olejovitý zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití zmesi hexánu a chloroformu v pomere 1 : 1, ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,01 (s, 2H), 3,9 - 4,1 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,91 (s, 6H), 1,6 - 1,8 (m, 2H), 1,35 - 1,5 (m, 2H), 1,29 (t, 3H), 0,99 (t, 3H) ppm.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p A

(6-Chlór-2,5-dimetylpyrimidín-4-yl)-(2,4,6-trimetylfenyl)-amín

Zmes 2,5-dimetyl-4,6-dichlórpyrimidínu (1,77 g, 10 mmol) a trimetylanilínu (2,70 g, 20 mmol) v 6 ml dimetylsulfoxidu sa 4 hodiny zahrieva v olejovom kúpeli na 160°C a potom rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje. Surový produkt sa prečistí na stĺpci silikagélu a trituráciou s hexánom. Získa sa 790 mg bielych kryštálov.

MS s vysokým rozlíšením vypočítané: 275,1185, nájdené: 276,11667; IR (KBr) 3290, 3240, 2900, 1540 cm^{-1}
^1H NMR ($CDCl_3$): δ 6,91 (s, 2H), 5,85 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,12 (s, 6H) ppm.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B

(6-Chlór-2,5-dimetylpyrimidín-4-yl)metyl-(2,4,6-trimetylfenyl)amín

Roztok (6-chlór-2,5-dimetylpyrimidín-4-yl)-2,4,6-trimetylfenyl)amínu (276 mg, 1 mmol) v suchom tetrahydrofuráne (2 ml) sa pri teplote miestnosti zmieša s nátriumhydridom (60% v oleji, 60 mg, 1,5 mmol). Po dvojminútovom miešaní sa k zmesi pridá prebytok metyljodidu (0,5 ml). Vzniknutá zmes sa mieša 20 minút pri teplote miestnosti, potom rozloží nasýteným chloridom amónnym a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje. Získa sa svetle žltá pevná látka (255 mg).
^1H NMR ($CDCl_3$): δ 6,85 (s,2H), 3,26 (s, 3H), 2,50 (s,3H), 2,27 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,39 (s, 3H) ppm.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p C

4-Chlór-2,5-dimetyl-6-(2,4,6-trimetylfenyloxy)pyrimidín

Roztok 2,4,6-trimetylfenolu (2,720 g, 20 mmol) v 60 ml suchého tetrahydrofuránu sa pri teplote miestnosti zmieša s nátriumhydridom (60% v oleji, 1,200 g, 30 mmol). Vzniknutá zmes sa mieša 15 minút pri teplote miestnosti a pridá sa k nej 2,5-dimetyl-4,5-dichlórpyrimidín (3,34 g, 20 mmol). Reakčná zmes sa 15 minút zahrieva k spätnému toku, potom rozloží nasýteným chloridom amónnym a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje. Získa sa 5,4528 g béžovej pevnej látky, ktorá sa prekryštalizuje

z izopropylalkoholu za vzniku 5,1345 g svetle žltej pevnej látky s teplotou topenia 86 až 87°C.
MS s vysokým rozlíšením pre $C_{15}H_{17}ClN_2$: vypočítané: 276,1025, nájdené: 276,10369
^1H NMR ($CDCl_3$): δ 6,87 (s, 2H), 2,37 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,01 (s, 6H) ppm.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p D

2,4-Dichlór-3,6-dimetylpyridín

Zmes 2,4-dihydroxy-3,6-dimetylpyridínu (2,85 g, 20,58 mmol), oxychloridu fosforečného (16 ml) a N,N-dietylanilínu (3,6 ml, 22,64 mmol) sa 3 hodiny zahrieva k spätnému toku, ochladí a naleje do ľadovej vody. Vodná zmes sa extrahuje dietyléterom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje. 3,02 g surového produktu sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití chloroformu, ako elučného činidla. Získa sa 1,3102 g zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme žltého oleja.
^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,07 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,39 (s,3H) ppm.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p E

4-Chlór-3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenyloxy)pyridín

Roztok 2,4,6-trimetylfenolu (450 mg, 3,31 mmol) v 2 ml dimetylsulfoxidu sa zmieša s nátriumhydridom (60% v oleji, 180 mg, 4,5 mmol). Po 5 minútach sa k zmesi pridá 2,4-dichlór-3,6-dimetylpyridín (528 mg, 3 mmol). Reakčná zmes sa 6 hodín zahrieva v olejovom kúpeli na 130°C a potom rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje. Získa sa 812,5 mg surového produktu, ktorý obsahuje dva regioizoméry. Chroma-

tografiou na stĺpci silikagélu pri použití zmesi chloroformu a hexánu v pomere 1 : 1, ako elučného činidla, sa izoluje zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielych kryštálov (141 mg) s teplotou topenia 57 až 62°C.
MS s vysokým rozlíšením pre $C_{16}H_{18}ClNO$: vypočítané: 275,1072, nájdené: 275,70172; IR (KBr) 2951, 2920, 1592, 1564 cm^{-1}
^1H NMR ($CDCl_3$): δ 6,87 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 2,39 (s,3H), 2,29 (s,3H), 2,18 (s,3H), 2,03 (s,6H) ppm.
Regiochémia sa stanoví röntgenovou štruktúrnou analýzou nežiadúceho regioizoméru, 2-chlór-3,6-dimetyl-4-(2,4,6-trimetylfenyloxy)pyridínu.

K roztoku 4-chlór-2,5-dimetyl-6-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-1-oxidu (34 mg) v 1 ml suchého metylénchloridu sa pridá 2M chlorid fosforitý v metylénchloride (0,022 ml). Po dokončení prídavku sa reakčná zmes 0,5 hodiny zahrieva k spätnému toku, ochladí a skoncentruje do sucha. Zvyšok sa naleje do zmesi ľadu a vody a vodná zmes sa extrahuje metylénchloridom. Organická vrstva sa premyje vodným roztokom chloridu sodného, neutralizuje nasýteným uhličitanom sodným, vysuší a skoncentruje. Získa sa 47 mg surového produktu, ktorý behom státia vykryštalizuje. Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí vo forme bielych kryštálov (31 mg, 95 %).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p F

(6-Chlór-2,5-dimetylpyrimidín-4-yl)-(2,4,6-trimetylfenyl)-acetonitril

K roztoku mezytylacetonitrilu (0,900 g, 5,65 mmol) v 8 ml suchého tetrahydrofuránu sa pridá nátriumhydrid (60% v oleji, 0,250 g, 6,21 mmol). Vzniknutá zmes sa mieša 40 minút pri teplote miestnosti, potom sa k nej pridá 2,5-dimetyl-4,6-dichlórpyrimidín (1,000 g, 5,65 mmol). Reakčná

zmes sa 5 hodín zahrieva k spätnému toku a rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje. Žltý olejovitý zvyšok (1,800 g) sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití 10% etylacetátu v hexáne, ako elučného činidla. Získa sa 0,986 g (68,3 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bielej pevnej látky s teplotou topenia 100 až 102°C. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,86 (s, 2H), 5,60 (s, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 1,92 (s, 3H) ppm.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p G

2-(6-Chlór-2,5-dimetylpyrimidín-4-yl)-2-(2,4,6-trimetylfenyl)propionitril

Roztok (6-chlór-2,5-dimetylpyrimidín-4-yl)-(2,4,6-trimetylfenyl)acetonitrilu (0,250 g, 0,834 mmol) v 4 ml suchého tetrahydrofuránu sa ochladí na -78°C a zmieša s lítiumbistrimetylsilylamidom (1,0M v tetrahydrofuráne, 0,92 ml). Vzniknutá zmes sa mieša 45 minút pri teplote miestnosti, potom sa k nej pridá metyljodid (0,426 g, 3,00 mmol). Reakčná zmes sa postupne zahreje na teplotu miestnosti, 1 hodinu mieša a rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje. Žltý olejovitý zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagéli pri použití chromatotrónu a zmesi etylacetátu a hexánu v pomere 4 : 6, ako elučného činidla. Získa sa 161 mg (62 %) žltej pevnej látky s teplotou topenia 181 až 183°C ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,980 (s, 2H), 3,45 (s,3H), 2,40 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 1,25 (s, 3H) ppm.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p H

4-Hydroxy-2,5-dimetyl-6-(2,4,6-trimetylbenzyl)pyrimidín

Zmes 6-chlór-2,5-dimetylpyrimidín-4-yl)-(2,4,6-trimetylfenyl)acetonitrilu (1,5 g, 5,0 mmol) a 60 ml 85% kyseliny fosforečnej sa 2 hodiny zahrieva k spätnému toku, ochladí na teplotu miestnosti a zriedi vodou. Vodná zmes sa extrahuje chloroformom. Organická vrstva sa premyje vodným roztokom chloridu sodného, vysuší a skoncentruje. Získa sa 1,21 g (95 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bielej pevnej látky s teplotou topenia 260 až 262°C.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p I

4-Chlór-2,5-dimetyl-6-(2,4,6-trimetylbenzyl)pyrimidín

Zmes 4-hydroxy-2,5-dimetyl-6-(2,4,6-trimetylbenzyl)-pyrimidínu (1,2 g, 4,68 mmol) a oxychloridu fosforečného (25 ml) sa 1 hodinu zahrieva k spätnému toku, ochladí a odparí do sucha. Zvyšok sa naleje do zmesi ľadu a vody a vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyje vodným roztokom chloridu sodného, vysuší a skoncentruje do sucha. Získa sa 1,24 g (97 %) zlatých kryštálov s teplotou topenia 82 až 84°C.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p J

Nasledujúce zlúčeniny sa vyrobia podobným spôsobom, ktorý je opísaný v preparatívnom postupe C, pri použití 5-substituovaného-4,6-dichlór-2-metylpyrimidínu a substituovaného fenolu v tetrahydrofuráne v prítomnosti bázy (nátrium-hydridu) pri teplote uvedenej ďalej.

5-terc.Butyl-4-chlór-2-metyl-6-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyrimidín

Reakcia sa uskutočňuje pri teplote spätného toku v tetrahydrofuráne. Získajú sa biele kryštály s teplotou topenia 70 až 72°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,92 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,96 (s, 6H), 1,60 (s, 9H) ppm.

4-Chlór-5-izopropyl-2-metyl-6-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyrimidín

Reakcia sa uskutočňuje pri teplote spätného toku v tetrahydrofuráne. Získajú sa biele kryštály s teplotou topenia 68 až 70°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 5,88 (s, 2H), 3,60 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,00 (s, 6H), 1,43 (s, 3H), 1,41 (s, 3H) ppm.

4,5-Dichlór-2-metyl-6-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyrimidín

Reakcia sa uskutočňuje pri teplote miestnosti. Získajú sa biele kryštály s teplotou topenia 68 až 70°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,88 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,04 (s, 6H) ppm.

4-Chlór-5-bróm-2-metyl-6-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyrimidín

Reakcia sa uskutočňuje pri 0°C až teplote miestnosti.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,88 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,03 (s, 6H) ppm.

4-Chlór-2-metyl-6-(2,4,6-trimrtylfenoxy)pyrimidín-5-karbonitril

Reakcia sa uskutočňuje pri -40°C. Získajú sa žlté kryštály s teplotou topenia 89 a 91°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,89 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,04 (s, 6H) ppm.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p K

2,4-Dichlór-3,6-dimetylpyridín-1-oxid

Zmes 2,4-dichlór-3,6-dimetylpyridínu (790 mg, 4,49 mmol) a 50% m-chlórperoxobenzoovej kyseliny (1,544 g, 4,49 mmol) v 10 ml chloroformu sa mieša 20 hodín pri teplote miestnosti a potom rozloží vodou. Vodná zmes sa premyje nasýteným tiosíranom sodným, nasýteným uhličitanom sodným a vodným roztokom chloridu sodného a extrahuje chloroformom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje. Získa sa 954 mg surového produktu, ktorý sa prečistí na silikagéli, čím sa izoluje 562 mg titulnej zlúčeniny vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 131 až 132°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,22 (s, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,47 (s, 3H) ppm.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p L

Nasledujúce zlúčeniny sa vyrobia spôsobom opísaným v preparatívnom postupu K pri použití vhodného 2,4-dichlórpyridínu a oxidačného činidla, ako východiskových látok.

Metylester 2,4-dichlór-6-metyl-1-oxynikotínovej kyseliny

Teplota topenia 90 až 91,5°C. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,26 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,54 (s, 3H) ppm.

(2,4-Dichlór-6-metyl-1-oxypyridín-3-yl)metanol

Teplota topenia: 188 až 191°C. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,13 (s, 1H), 4,87 (d, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,38 (t, 1H, OH) ppm

2,4-Dichlór-3,5,6-trimetylpyridín-1-oxid

Teplota topenia: 146 až 148°C. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,57 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,38 (s, 3H) ppm.

2,4-Dichlór-6-metylpyridín-1-oxid

Teplota topenia: 100 až 102°C. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,42 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 2,55 (s, 3H) ppm.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p M

4-Chlór-2,5-dimetyl-6-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-1-oxid

K roztoku 2,4,6-trimetylfenolu (415 mg, 3,05 mmol) v suchom tetrahydrofuráne (20 ml) sa pri teplote miestnosti pridá 60% nátriumhydrid v oleji (122 mg, 3,05 mmol). Po skončení vývoja vodíka sa k zmesi pridá 2,4-dichlór-3,6-dimetylpyridín-1-oxid (585,4 mg, 3,05 mmol). Vzniknutá zmes sa 2 hodiny zahrieva k spätnému toku, rozloží nasýteným chloridom amónnym a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje do sucha. Pevný zvyšok sa prekryštalizuje z petroléteru. Získa sa 802 mg (90 %) titulnej zlúčeniny vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 106 až 107°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,04 (s, 1H), 6,78 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,06 (s, 6H) ppm

P r e p a r a t í v n y p o s t u p N

Nasledujúce zlúčeniny sa vyrobia spôsobom opísaným v preparatívnom postupe M tak, že sa vhodný východiskový 2,4-dichlórpyridín-1-oxid nechá reagovať s vhodným fenolom alebo tiofenolom v prítomnosti bázy (terc.butoxidu sodného, nátriumhydridu alebo káliumhydridu) pri teplote v rozmedzí od

teploty miestnosti do teploty spätného toku v suchom tetrahydrofuráne.

2-(4-Bróm-2,6-dimetylfenoxy)-4-chlór-3,6-dimetylpyridín-1-oxid

Zlúčenina uvedená v nadpise sa získa vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 137 až 139°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,12 (s, 2H), 7,08 (s, 1), 2,42 (s, 6H), 2,09 (s, 6H) ppm.

4-Chlór-2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridín-1-oxid

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,08 (s, 1H), 6,97 (s,2H), 2,42 (s, 6H), 2,09 (s, 6H) ppm.

Metylester 4-chlór-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-1-oxynikotínovej kyseliny

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,04 (s, 1H), 6,78 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,08 (s, 6H) ppm.

4-Chlór-2,3,5-trimetyl-6-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-1-oxid

Zlúčenina uvedená v nadpise sa získa vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 132 až 134°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,75 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,38 (s,3H), 2,35 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2.04 (s, 6H) ppm.

4-Chlór-2-metyl-6-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-1-oxid

Zlúčenina uvedená v nadpise sa získa vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 191 až 193°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,96 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,13 (s, 6H) ppm.

4-Chlór-2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)-3,6-dimetylpyridín-1-oxid

Zlúčenina uvedená v nadpise sa získa vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 148 až 151°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,23 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,88 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,27 (s, 3H) ppm.

4-Chlór-2-(2,4,6-trimetylfenylsulfanyl)-3,6-dimetylpyridín-1-oxid

Zlúčenina uvedená v nadpise sa získa vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 132 až 134°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,13 (s, 1H), 6,91 (s,2H), 2,46 (s, 3H), 2,31 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,10 (s, 3H) ppm.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p O

Nasledujúce zlúčeniny sa vyrobia podobným spôsobom, ktorý je opísaný v druhom odseku preparatívneho postupu E, pri použití vhodného 4-chlór-6-substituovaný fenoxypyridín-1-oxidu a chloridu fosforitého.

2-(4-Bróm-2,6-dimetylfenoxy)-4-chlór-3,6-dimetylpyridín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa získa vo forme bielych kryštálov.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,22 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,05 (s, 6H) ppm.

4-Chlór-2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa získa vo forme bielych kryštálov.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,07 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,06 (s, 6H) ppm.

Metylester 4-chlór-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-nikotínovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v nadpise sa získa vo forme žltých kryštálov s teplotou topenia 122 až 125°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,84 (s, 2H), 6,82 (s,. 1H), 3,94 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,04 (s, 6H) ppm.

4-chlór-2,3,5-trimetyl-6-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa získa vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 101 až 103°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,85 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,28)s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,01 (s, 6H) ppm.

4-Chlór-2-metyl-6-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa získa vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 46 až 48°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,92 (s, H), 6,84 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,13 (s, 6H) ppm.

4-Chlór-2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)-3,6-dimetylpyridín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa získa vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 148 až 151°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,23 (s,1H), 7,02 (s, 1H), 6,88 (s, 2H),

2,46 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,27 (s, 3H) ppm.
4-Chlór-2-(2,4,6-trimetylfenylsulfanyl)-3,6-dimetylpyridín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa získa vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 132 až 134°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,13 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,31 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,10 (s, 3H) ppm.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p P

Metylester 2-chlór-4-(1-etylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny

Zmes metylesteru 2,4-dichlór-6-metylnikotínovej kyseliny (2,228 g, 10,13 mmol) a 1-etylpropylamínu (1,762 g, 20,26 mmol) v dimetylsulfoxide (4 ml) sa 5 hodín zahrieva na 110°C, potom cez noc na teplotu miestnosti a rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje na 1,796 g surového produktu. Tento surový produkt sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití chloroformu až 5% metanolu v chloroformu, ako elučného činidla. Získa sa 1,167 g (43 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bezfarbého oleja.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,14 (brs, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,27 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,3 - 1,6 (m, 4H), 0,88 (t, 6H) ppm.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p Q

(2-Chlór-6-metyl-3-nitropyridín-4-yl)-(1-etylpropyl)amín

Zmes 2,4-dichlór-6-metyl-3-nitropyridínu (250 mg, 1,21 mmol) a 1-etylpropylamínu (105 mg, 1,21 mmol) v dimetylsulfoxide (4 ml) sa 15 hodín mieša pri teplote miestnosti a potom rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etyl-

acetátom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje na 280 mg žltého oleja. Olejovitý zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití 65% chloroformu v hexáne, ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltých kryštálov s teplotou topenia 82 až 84°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,57 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,39 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,4 - 1,8 (m, 4H), 0,94 (t, 6H) ppm.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p R

(6-Chlór-2-metyl-5-nitropyrimidín-4-yl)-(1-etylpropyl)-amín

Zmes 2-metyl-5-nitro-4,6-dichlórpyrimidínu (208 mg, 1,00 mmol) a 1-etylpropylamínu (87 mg, 1,03 mmol) 2 ml suchého tetrahydrofuránu sa 4 hodiny mieša pri -78°C a potom rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyje vodným roztokom chloridu sodného, vysuší a skoncentruje. Zelený olejovitý zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití zmesi chloroformu a hexánu v pomere 1 : 0 až 1 : 1, ako elučného činidla. Získa sa 93 mg (35 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,50 (brs,1H), 4,29 (m, 1H), 2,51 (s,3H), 1,4 - 1,8 (m, 4H), 0,92 (t, 6H) ppm.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p S

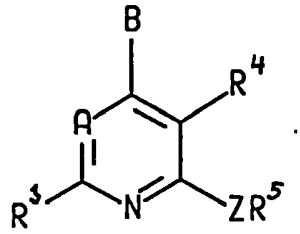
(6-Chlór-2-metyl-5-nitropyrimidín-4-yl)-(2,4,6-trimetyl-pyridín-3-yl)amín

Roztok 2-metyl-5-nitro-4,6-dichlórpyrimidínu (208 mg, 1,00 mmol) v 2,5 ml acetonitrilu sa 2 hodiny pri teplote miestnosti nechá reagovať s 2,4,6-trimetyl-3-aminopyridínom

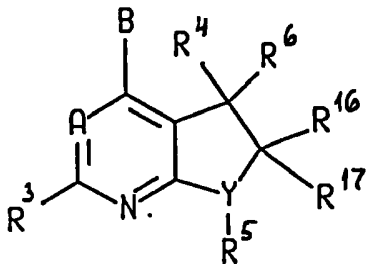
(273 mg, 2 mmol). Reakčná zmes sa rozloží vodou a vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyje vodným roztokom chloridu sodného, vysuší a skoncentruje. Červený zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití chloroformu až 6% metanolu v chloroformu, ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (110 mg, 36 %) vo forme oranžového oleja.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,78 (brs, 1H), 6,97 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,17 (s, 3H) ppm.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

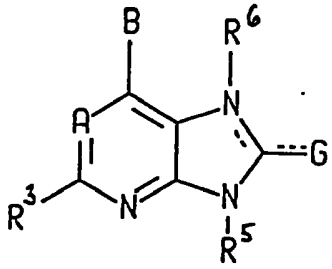
1. Zlúčeniny všeobecného vzorca I, II alebo III



(I)



(II)



(III)

kde

prerušovaná čara predstavuje prípadnú prídavnú väzbu;

A predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-CR^7$ alebo atóm dusíka;

B predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-NR^1R^2$, $-CR^1R^2R^{11}$, $-C(=CR^2R^{12})R^1$, $-NHCHR^1R^2$, $-OCHR^1R^2$, $-SCHR^1R^2$, $-CHR^2OR^{12}$, $-CHR^2SR^{12}$, $-C(S)R^2$ alebo $C(O)R^2$;

G predstavuje atóm kyslíka, atóm síry, iminoskupinu, metyliminoskupinu, atóm vodíka, metoxyskupinu, etoxyskupinu, trifluórmetoxyskupinu, metylskupinu, etylskupinu, tiometoxyskupinu, aminoskupinu, metylaminoskupinu, dimetylaminoskupinu alebo trifluórmetylskupinu;

Y predstavuje skupinu -CH alebo atóm dusíka;

Z predstavuje iminoskupinu, atóm kyslíka, atóm síry, skupinu všeobecného vzorca -N-(alkyl) s 1 až 2 atómami uhlíka alebo $-C(R^{13}R^{14})$, kde R^{13} a R^{14} predstavuje každý nezávisle atóm vodíka, trifluórmetylskupinu alebo metylskupinu, alebo jeden z R^{13} a R^{14} predstavuje kyanoskupinu a druhý atóm vodíka alebo metylskupinu;

R^1 predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo dvoma substituentmi R^8 nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, fluór, chlór, bróm, jód, trifluórmetylskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu vzorca -O-CO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -O-CO-NH-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -O-CO-N-(alkyl)-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v prvej a 1 až 2 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, -NH-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, -N-(alkyl)(alkyl) s 1 až 2 atómami uhlíka v prvej a 1 až 4 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, -S-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, -N-(alkyl)- CO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v prvej a 1 až 4 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, -NHCO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -CONH-

(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -CON-(alkyl)(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v prvej a 1 až 2 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, kyanoskupinu, nitroskupinu, skupinu vzorca -SO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka a $-SO_2$-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, pričom alkylskupina s 1 až 6 atómami uhlíka vo význame R^1 a každý z alkylových zvyškov s 1 až 4 atómami uhlíka v skupinách R^1 prípadne obsahuje jednu dvojnú alebo trojnú väzbu uhlík-uhlík;

R^2 predstavuje alkylskupinu s 1 až 12 atómami uhlíka, arylskupinu alebo -(alkylén)arylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylénovej časti, pričom každá z hore uvedených arylskupín predstavuje fenylskupinu, naftylskupinu, tienylskupinu, benzotienylskupinu, pyridylskupinu, chinolylskupinu, pyrazinylskupinu, pyrimidinylskupinu, imidazolylskupinu, furylskupinu, benzofurylskupinu, benzotiazolylskupinu, izotiazolylskupinu, benzizotiazolylskupinu, benzizoxazolylskupinu, benzimidazolylskupinu, indolylskupinu, alebo benzoxazolylskupinu; trojčlennú až osemčlennú cykloalkylskupinu alebo -(alkylén)cykloalkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylénovej časti, v ktorých, pokiaľ cykloalkylová skupina obsahuje aspoň štyri kruhové členy alebo cykloalkylová časť -(alkylén)cykloalkylovej skupiny obsahuje aspoň štyri kruhové členy, sú prípadne jeden alebo dva kruhové atómy uhlíka nahradené atómom kyslíka alebo síry alebo skupinou $N-R^9$, kde R^9 predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka; a pričom každá z hore uvedených skupín vo význame R^2 je prípadne substituovaná jedným až tromi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho chlór, fluór

a alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo jedným substituentom zo súboru zahŕňajúceho bróm, jód, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu vzorca -O-CO-(alkyl) s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu vzorca -O-CO-N-(alkyl)(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v prvej a 1 až 2 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, skupinu vzorca -S-(alkyl) s 1 až 6 atómami uhlíka, kyanoskupinu, nitroskupinu, skupinu vzorca -SO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka a skupinu vzorca $-SO_2$-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, pričom hore uvedená alkylskupina s 1 až 12 atómami uhlíka alebo alkylénový zvyšok s 1 až 4 atómami uhlíka hore uvedenej -(alkylén)arylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylénovej časti prípadne obsahuje jednu dvojnú alebo trojnú väzbu uhlík-uhlík; alebo

NR^1R^2 alebo $CR^1R^2R^{11}$ tvoria nasýtený karbocyklický päťčlenný až osemčlenný kruh, ktorý prípadne obsahuje jednu alebo dve dvojné väzby uhlík-uhlík a v ktorom jeden alebo dva kruhové atómy uhlíka sú prípadne nahradené atómom kyslíka alebo síry;

R^3 predstavuje metylskupinu, etylskupinu, fluór, chlór, bróm, jód, kyanoskupinu, metoxyskupinu, trifluórmetoxyskupinu, metyltioskupinu, metylsulfonylskupinu alebo skupinu vzorca CH_2OH alebo CH_2OCH_3;

R^4 predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, fluór, chlór, bróm, jód, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, trifluórmetoxyskupinu alebo skupinu vzorca $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$ alebo $-CH_2OF_3$, trifluórmetylskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, skupinu vzorca -NH-

(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHCONHCH_3$ alebo $-SO_n$-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, kde n predstavuje číslo 0, 1 alebo 2, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, skupinu vzorca -CO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu vzorca -CHO, kyanoskupinu, alebo skupinu vzorca -COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, kde uvedená alkylskupina s 1 až 4 atómami uhlíka prípadne obsahuje jednu dvojnú alebo trojnú väzbu a je prípadne substituovaná jedným substituentom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, aminoskupinu, skupinu vzorca $-NHCOCH_3$, -NH-(alkyl) s 1 až 2 atómami uhlíka v alkylovej časti, $-N-(alkyl)_2$ s 1 až 2 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, -COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -CO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkoxyskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, tioalkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, fluór, chlór, kyanoskupinu a nitroskupinu;

R^5 predstavuje fenylskupinu, naftylskupinu, tienylskupinu, benzotienylskupinu, pyridylskupinu, chinolylskupinu, pyrazinylskupinu, pyrimidinylskupinu, furylskupinu, benzofurylskupinu, benzotiazolylskupinu alebo indolylskupinu, z ktorých každá je substituovaná jedným až tromi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho fluór, chlór, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo jedným substituentom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, jód, bróm, formylskupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, trifluórmetylskupinu, aminoskupinu, (alkyl)-O-(alkyl)skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v prvej a 1 až 6 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, -COOH, -COO-(alkyl) s 1 až

4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -CO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, $-SO_2NH-$(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, $-SO_2N-$(alkyl)-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v prvej a 1 až 2 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, $-SO_2NH_2$, $-NHSO_2-$(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, -S-(alkyl) s 1 až 6 atómami uhlíka a $-SO_2-$(alkyl) s 1 až 6 atómami uhlíka, kde každá z alkylových častí s 1 až 4 alebo 1 až 6 atómami uhlíka je prípadne substituovaná jedným alebo dvoma atómami fluóru alebo jedným substituentom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, aminoskupinu, metylaminoskupinu, dimetylaminoskupinu a acetylskupinu;

R^6 predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jednou hydroxyskupinou, metoxyskupinou, etoxyskupinou alebo atómom fluóru;

R^7 predstavuje atóm vodíka, metylskupinu, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, kyanoskupinu, hydroxyskupinu alebo skupinu vzorca -O-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, -C(O)-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -C(O)O-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$ alebo $-CH_2OCH_2CH_3$;

R^{11} predstavuje atóm vodíka, hydroxyskupinu, atóm fluóru alebo metoxyskupinu;

R^{12} predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka;

R^{16} a R^{17} každý nezávisle predstavuje atóm vodíka, hydroxyskupinu, metylskupinu, etylskupinu, metoxysku-

pinu alebo etoxyskupinu, pričom však R^{16} a R^{17} nepredstavujú obidva zároveň metoxyskupiny alebo etoxyskupiny; alebo

R^{16} a R^{17} dohromady tvoria oxoskupinu vzorca =O;

pričom pokiaľ G predstavuje atóm kyslíka alebo síry alebo iminoskupinu alebo metyliminoskupinu, je táto skupina G pripojená prostredníctvom dvojnej väzby k päťčlennému kruhu vo všeobecnom vzorci III a pričom ďalej R^6 chýba, pokiaľ atóm dusíka, ku ktorému je zvyšok R^6 normálne pripojený, je viazaný prostredníctvom dvojnej väzby k susednému kruhovému atómu uhlíka;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

2. Zlúčeniny podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, II alebo III, kde B predstavuje skupinu vzorca $-NR^1R^2$, $-NHCHR^1R^2$, $-SCHR^1R^2$ alebo $-OCHR^1R^2$; R^1 predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jednou hydroxyskupinou, atómom fluóru, trifluórmetylskupinou alebo alkoxyskupinou s 1 až 2 atómami uhlíka a prípadne obsahuje jednu dvojnú alebo trojnú väzbu; a R^2 predstavuje benzylskupinu alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá prípadne obsahuje jednu dvojnú alebo trojnú väzbu uhlík-uhlík, kde uvedená alkylskupina s 1 až 6 atómami uhlíka alebo fenylová časť uvedenej benzylskupiny sú prípadne substituované fluórom, trifluórmetylskupinou, alkylskupinou s 1 až 2 atómami uhlíka alebo alkoxyskupinou s 1 až 2 atómami uhlíka; a ich farmaceuticky vhodné soli.

3. Zlúčeniny podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, II alebo III, kde R^1 predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná fluórom, trifluórmetylskupinou, hydroxyskupinou, alkylskupinou s 1 až

2 atómami uhlíka alebo alkoxyskupinou s 1 až 2 atómami uhlíka a prípadne obsahuje jednu dvojnú alebo trojnú väzbu uhlík-uhlík; a ich farmaceuticky vhodné soli.

4. Zlúčeniny podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, II alebo III, kde R^2 predstavuje alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná fluórom, chlórom, trifluórmetylskupinou, alkylskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka; a ich farmaceuticky vhodné soli.

5. Zlúčeniny podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, II alebo III, kde R^3 predstavuje metylskupinu, chlór alebo metoxyskupinu; a ich farmaceuticky vhodné soli.

6. Zlúčeniny podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, II alebo III, kde R^4 predstavuje metylskupinu, skupinu vzorca $-CH_2OH$, kyanoskupinu, trifluórmetoxyskupinu, metoxyskupinu, trifluórmetylskupinu, chlór, skupinu vzorca $-COOCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2F$, etylskupinu, aminoskupinu alebo nitroskupinu; a ich farmaceuticky vhodné soli.

7. Zlúčeniny podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, II alebo III, kde R^5 predstavuje fenylskupinu substituovanú dvoma alebo tromi substituentmi; a ich farmaceuticky vhodné soli.

8. Zlúčeniny podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, II alebo III, kde R^6 predstavuje atóm vodíka, metylskupinu, alebo etylskupinu; a ich farmaceuticky vhodné soli.

9. Zlúčeniny podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, II alebo III, kde R^5 predstavuje pyridylskupinu substituovanú dvoma alebo tromi substituentmi; a ich farmaceuticky vhodné soli.

10. Zlúčeniny podľa nároku 7 všeobecného vzorca I, II alebo III, kde substituenty sú nezávisle zvolené zo súboru zahŕňajúceho fluór, chlór, bróm, jód, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, trifluórmetylskupinu, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jednou hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo fluórom a prípadne obsahuje jednu dvojnú alebo trojnú väzbu uhlík-uhlík, skupinu vzorca (alkylén)-O-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylénovej a 1 až 2 atómami uhlíka v alkylovej časti, hydroxyalkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, hydroxyskupinu, formylskupinu, skupinu vzorca -COO-(alkyl) s 1 až 2 atómami uhlíka v alkylovej časti, -(alkylén)aminoskupinu s 1 až 2 atómami uhlíka a skupinu vzorca -(C(O)-alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti; a ich farmaceuticky vhodné soli.

11. Zlúčeniny podľa nároku 9 všeobecného vzorca I, II alebo III, kde substituenty sú nezávisle zvolené zo súboru zahŕňajúceho fluór, chlór, bróm, jód, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, trifluórmetylskupinu, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jednou hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo fluórom a prípadne obsahuje jednu dvojnú alebo trojnú väzbu uhlík-uhlík, skupinu vzorca (alkylén)-O-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylénovej a 1 až 2 atómami uhlíka v alkylovej časti, hydroxyalkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, hydroxyskupinu, formylskupinu, skupinu vzorca -COO-(alkyl) s 1 až 2 atómami uhlíka v alkylovej časti, -(alkylén)aminoskupinu s 1 až 2 atómami uhlíka a skupinu vzorca -(C(O)-alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti; a ich farmaceuticky vhodné soli.

12. Zlúčeniny podľa nároku 1 zvolené zo súboru zahŕňajúceho:

4-(1-etylpropoxy)-2,5-dimetyl-6-(2,4,6-trimetylbenzyl)-pyrimidín;

2-(4-bróm-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridín;

2-(4-etyl-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridín;

3-etyl-4-(1-etylpropoxy)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín;

2-(2,6-dimetyl-4-propylfenoxy)-4-(1-etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridín;

4-(1-etylpropoxy)-2-(4-metoxy-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridín;

2-(4-etoxy-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridín;

2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridín;

4-(1-metoxymetylpropoxy)-3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín;

[3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-4-yl]dietylamín;

[3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-4-yl]etylpropylamín;

[2,5-dimetyl-6-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyrimidín-4-yl]-(1-etylpropyl)amín;

butyl-[3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-4-yl]-etylamín;

4-(1-etylpropoxy)-3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenylsulfanyl)pyridín;

butyl-[2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridín-4-yl]etylamín;

metylester 4-(1-etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)nikotínovej kyseliny;

[3,6-dimetyl-[2-(2,4,6-trimetylfenylsulfanyl)pyridín-4-yl]etylpropylamín;

4-(1-etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyridín-3-yl]metanol;

[2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridín-4-yl]-etylpropylamín;

1-(etylpropyl)-[6-metyl-3-nitro-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyridín-4-yl]amín;

N4-(1-etylpropyl)-6-metyl-3-nitro-N2-(2,4,6-trimetylfenyl)pyridín-2,4-diamín;

N4-(1-etylpropyl)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-3,4-diamín;

3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-4-yl]etyl-(2,2,2-trifluóretyl)amín;

N4-(1-etylpropyl)-6-metyl-N2-(2,4,6-trimetylfenyl)pyridín-2,3,4-triamín;

[3-chlórmetyl-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-4-yl]-(1-etylpropyl)amín;

[3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-4-yl]-(1-etylpropyl)amín;

(1-etylpropyl)-[2-metyl-5-nitro-6-(2,4,6-trimetylpyridín-3-yloxy)pyrimidín-4-yl]amín;

(1-etylpropyl)-[3-metoxymetyl-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-4-yl]amín;

(N-(1-etylpropyl)-2-metyl-5-nitro-N'-(2,4,6-trimetylpyridín-3-yl)pyrimidín-4,6-diamín;

[2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridín-4-yl] dietylamín;

4-(1-etylpropoxy)-3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyridín;

n-butyl[2,5-dimetyl-7-(2,4,6-trimetylfenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-4-yl]etylamín;

4-(butyletylamino)-2,5-dimetyl-7-(2,4,6-trimetylfenyl)-5,7-dihydropyrolo[2,3-d]pyrimidín-6-on;

4-(1-etylpropoxy)-2,5-dimetyl-6-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyrimidín;

N-butyl-N-etyl-2,5-dimetyl-N'-(2,4,6-trimetylfenyl)pyrimidín-4,6-diamín;

(1-etylpropyl)-[5-metyl-3-(2,4,6-trimetylfenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridín-7-yl]amín;

[2,5-dimetyl-3-(2,4,6-trimetylfenyl)-3H-imidazo[4,5-b]-pyridín-7-yl]-(1-etylpropyl)amín;

N4-(1-etylpropyl)-6,N3-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyridín-3,4-diamín;

N4-(1-etylpropyl)-6,N3,N3-trimetyl-2-(2,4,6-trimetyl-fenoxy)pyridín-3,4-diamín;

6-(1-etylpropoxy)-2-metyl-N4-(2,4,6-trimetylfenyl)pyri-midín-4,5-diamín;

[4-(1-etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridín-2-yl]-(2,4,6-tri-metylfenyl)amín a

6-(etylpropylamino)-2,7-dimetyl-9-(2,4,6-trimetylfenyl)-7,9-dihydropurín-8-on;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

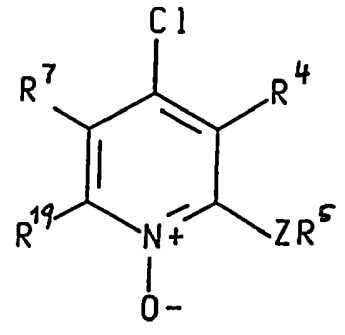
13. Farmaceutický prostriedok pre liečbu (a) porúch, ktorých liečbu je možné uskutočniť alebo uľahčiť antagonizáciou CRF, pričom ako neobmedzujúce príklady takých porúch je možné uviesť poruchy indukované alebo vyvolané CRF alebo (b) porúch zvolených zo súboru zahŕňajúceho zápalové choroby, ako je reumatoidná artritída a osteoartritída, bolesť, astma, psoriáza a alergie; generalizované úzkostné poruchy, paniku; fóbie; obsesívne kompulzívne poruchy; post-traumatické stresové poruchy; poruchy spánku vyvolané stresom; pocity bolesti, ako je fibromyalgia; poruchy nálady, ako je depresia, vrátane silnej depresie, depresia s jedinou epizódou, rekurentná depresia, depresia indukovaná zneužitím dieťaťa a popôrodná depresia; dystýmia; bipolárne poruchy; cyklotýmia; únavový syndróm; bolesť hlavy vyvolaná stresom; rakovinu; syndróm podráždenia čriev; Crohnovu chorobu; kŕče

časti hrubého čreva; infekcie spojené s HIV; neurodegeneratívne choroby, ako je Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba a Huntingtonova choroba; gastrointestinálne choroby; poruchy chuti k jedlu, ako je anorexia a bulimia nervosa; hermoragický stres; závislosti od chemikálií a narkománia; abstinentné príznaky po prerušení konzumácie drôg a alkoholu; psychotické epizódy indukované stresom; eutyroidný syndróm nevoľnosti; syndróm nevhodného antidiaretického hormónu; obezitu; neplodnosť; úrazy hlavy; úrazy miechy; ischemické neuronálne poškodenie; excitotoxické neuronálne poškodenie; epilepsie; mŕtvice; imunitné disfunkcie, vrátane imunitných disfunkcií indukovaných stresom; svalové kŕče; urinárnu inkontinenciu; senilnú demenciu Alzheimerovho typu; multiinfarktovú demenciu; amyotrofickú laterálnu sklerózu; a hypoglykémiu u cicavcov, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca I, II alebo III podľa nároku 1 alebo jej farmaceuticky vhodnú soľ, v množstve účinnom pre liečbu uvedenej poruchy a farmaceuticky vhodný nosič.

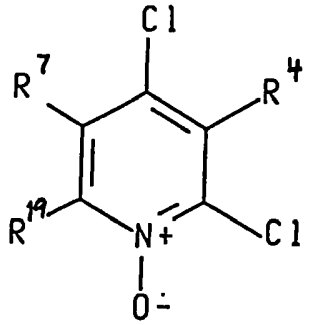
14. Zlúčeniny všeobecného vzorca I, II alebo III podľa nároku 1 pre použitie ako liečivo pre liečbu (a) porúch, ktorých liečbu je možné uskutočniť alebo uľahčiť antagonizáciou CRF, pričom ako neobmedzujúce príklady takých porúch je možné uviesť poruchy indukované alebo vyvolané CRF alebo (b) porúch zvolených zo súboru zahŕňajúceho zápalové choroby, ako je reumatoidná artritída a osteoartritída, bolesť, astma, psoriáza a alergie; generalizované úzkostné poruchy, paniku; fóbie; obsesívne kompulzívne poruchy; posttraumatické stresové poruchy; poruchy spánku vyvolané stresom; pocity bolesti, ako je fibromyalgia; poruchy nálady, ako je depresia, vrátane silnej depresie, depresia s jedinou epizódou, rekurentná depresia, depresia indukovaná zneužitím dieťaťa a popôrodná depresia; dystýmia; bipolárne poruchy; cyklotýmia; únavový syndróm; bolesť hlavy vyvolaná stresom;

rakovinu; syndróm podráždenia čriev; Crohnovu chorobu; kŕče časti hrubého čreva; infekcie spojené s HIV; neurodegeneratívne choroby, ako je Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba a Huntingtonova choroba; gastrointestinálne choroby; poruchy chuti k jedlu, ako je anorexia a bulimia nervosa; hermoragický stres; závislosti od chemikálií a narkománia; abstinentné príznaky po prerušení konzumácie drôg a alkoholu; psychotické epizódy indukované stresom; eutyroidný syndróm nevoľnosti; syndróm nevhodného antidiaretického hormónu; obezitu; neplodnosť; úrazy hlavy; úrazy miechy; ischemické neuronálne poškodenie; excitotoxické neuronálne poškodenie; epilepsie; mŕtvice; imunitné disfunkcie, vrátane imunitných disfunkcií indukovaných stresom; svalové kŕče; urinárnu inkontinenciu; senilnú demenciu Alzheimerovho typu; multiinfarktovú demenciu; amyotrofickú laterálnu sklerózu; a hypoglykémiu u cicavcov,

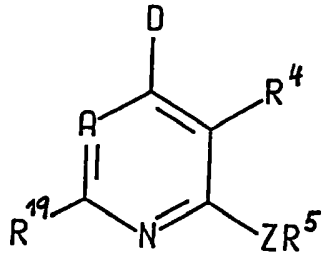
15. Zlúčeniny všeobecného vzorca X, XI a IV



(X)



(XI)



(IV)

kde

R^7 predstavuje atóm vodíka, metylskupinu, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, kyanoskupinu, hydroxyskupinu alebo skupinu vzorca -O-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, -C(O)-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -C(O)O-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$ alebo $-CH_2OCH_2CH_3$;

D predstavuje chlór, hydroxyskupinu alebo kyanoskupinu;

R^{19} predstavuje metylskupinu alebo etylskupinu;

R^5 predstavuje fenylskupinu alebo pyridylskupinu a je substituovaný dvoma alebo tromi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, chlór a bróm, pričom však bróm môže predstavovať najviacej jeden taký substituent;

R^4 predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, fluór, chlór, bróm, jód, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, trifluórmetoxyskupinu alebo skupinu vzorca $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$ alebo $-CH_2OF_3$, trifluórmetylskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, skupinu vzorca -NH-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHCONHCH_3$ alebo $-SO_n$-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, kde n predstavuje číslo 0, 1 alebo 2, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, skupinu vzorca -CO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu vzorca -CHO, kyanoskupinu, alebo skupinu vzorca -COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, kde uvedená alkylskupina s 1 až 4 atómami uhlíka prípadne obsa-

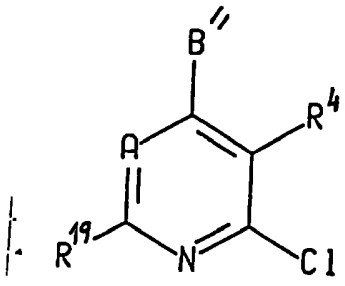
huje jednu dvojnú alebo trojnú väzbu a je prípadne substituovaná jedným substituentom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, aminoskupinu, skupinu vzorca $-NHCOCH_3$, -NH-(alkyl) s 1 až 2 atómami uhlíka v alkylovej časti, $-N-(alkyl)_2$ s 1 až 2 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, -COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -CO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkoxyskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, tioalkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, fluór, chlór, kyanoskupinu a nitroskupinu;

A predstavuje dusík, CH alebo CCH_3; a

Z predstavuje atóm kyslíka, iminoskupinu, metyliminoskupinu, atóm síry alebo skupinu CH_2, pričom však pokiaľ A predstavuje skupinu CH alebo CCH_3, potom Z musí predstavovať atóm kyslíka alebo síry.

16. Zlúčeniny podľa nároku 15 všeobecného vzorca XI, kde R^7 predstavuje atóm vodíka alebo metylskupinu a R^4 predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu vzorca -O-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, atóm chlóru alebo kyanoskupinu.

17. Zlúčeniny všeobecného vzorca XII



(XII)

kde

R^{19} predstavuje metylskupinu alebo etylskupinu;

R^4 predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, fluór, chlór, bróm, jód, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, trifluórmetoxyskupinu alebo skupinu vzorca $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$ alebo $-CH_2OF_3$, trifluórmetylskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, skupinu vzorca -NH-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHCONHCH_3$ alebo $-SO_n$-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, kde n predstavuje číslo 0, 1 alebo 2, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, skupinu vzorca -CO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu vzorca -CHO, kyanoskupinu, alebo skupinu vzorca -COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, kde uvedená alkylskupina s 1 až 4 atómami uhlíka prípadne obsahuje jednu dvojnú alebo trojnú väzbu a je prípadne substituovaná jedným substituentom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, aminoskupinu, skupinu vzorca $-NHCOCH_3$, -NH-(alkyl) s 1 až 2 atómami uhlíka v alkylovej časti, $-N-(alkyl)_2$ s 1 až 2 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, -COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -CO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkoxyskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, tioalkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, fluór, chlór, kyanoskupinu a nitroskupinu;

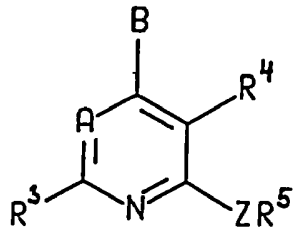
A predstavuje atóm dusíka, skupinu CH alebo CCH_3;

B" predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-NR^1R^2$, $-CR^1R^2R^{11}$, $-C(=CR^2R^{12})R^1$, $-NHCHR^1R^2$, $-OCHR^1R^2$, $-SCHR^1R^2$, $-CHR^2OR^{12}$, $-CHR^2SR^{12}$, $-C(S)R^2$ alebo $C(O)R^2$;

pričom pokiaľ A predstavuje skupinu CH alebo CCH_3, potom B" predstavuje skupinu vzorca $-NR^1R^2$, $-NHR^1R^2$, $-OCHR^1R^2$ alebo kyanoskupinu a R^4 predstavuje elektróndeficitnú skupinu, ako nitroskupinu, skupinu vzorca -COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, $-C(=O)CH_3$, -COOH alebo CN.

18. Zlúčeniny podľa nároku 17 všeobecného vzorca XII, kde B" predstavuje skupinu vzorca $-NR^1R^2$ alebo $-NHCHR^1R^2$ a A predstavuje skupinu vzorca CH alebo CCH_3.

19. Spôsob výroby zlúčenín podľa nároku 1 všeobecného vzorca I



(I)

kde

A predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-CR^7$ alebo atóm dusíka;

B predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-NR^1R^2$, $-NHCHR^1R^2$, $-OCHHR^1R^2$ alebo $-SCHR^1R^2$;

Z predstavuje iminoskupinu, atóm kyslíka, atóm síry, skupinu všeobecného vzorca -N-(alkyl) s 1 až 2 atómami uhlíka alebo $-C(R^{13}R^{14})$, kde R^{13} a R^{14} predstavuje každý nezávisle atóm vodíka, trifluórmetylskupinu alebo metylskupinu, alebo jeden z R^{13} a R^{14} predstavuje kyanoskupinu a druhý atóm vodíka alebo metylskupinu;

R^1 predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo dvoma

substituentmi R^8 nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, fluór, chlór, bróm, jód, trifluórmetylskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, pričom uvedená alkylskupina s 1 až 6 atómami uhlíka a alkylová časť s 1 až 4 atómami uhlíka alkoxyskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka prípadne obsahuje jednu dvojnú alebo trojnú väzbu uhlík-uhlík;

R^2 predstavuje alkylskupinu s 1 až 12 atómami uhlíka, arylskupinu alebo -(alkylén)arylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylénovej časti, pričom každá z hore uvedených arylskupín predstavuje fenylskupinu, naftylskupinu, tienylskupinu, benzotienylskupinu, pyridylskupinu, chinolylskupinu, pyrazinylskupinu, pyrimidinylskupinu, imidazolylskupinu, furylskupinu, benzofurylskupinu, benzotiazolylskupinu, izotiazolylskupinu, benzizotiazolylskupinu, benzizoxazolylskupinu, benzimidazolylskupinu, indolylskupinu, alebo benzoxazolylskupinu; trojčlennú až osemčlennú cykloalkylskupinu alebo -(alkylén)cykloalkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylénovej časti, v ktorých, pokiaľ cykloalkylová skupina obsahuje aspoň štyri kruhové členy alebo cykloalkylová časť -(alkylén)cykloalkylovej skupiny obsahuje aspoň štyri členy, sú prípadne jeden alebo dva kruhové atómy uhlíka nahradené atómom kyslíka alebo síry alebo skupinou $N-R^9$, kde R^9 predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, pričom každá z hore uvedených skupín vo význame R^2 je prípadne nezávisle substituovaná jedným až tromi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho chlór, fluór a alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo jedným substituentom zo súboru

zahŕňajúceho bróm, jód, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu vzorca -O-CO-(alkyl) s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu vzorca -O-CO-N-(alkyl)(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v prvej a 1 až 2 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, skupinu vzorca -S-(alkyl) s 1 až 6 atómami uhlíka, kyanoskupinu, nitroskupinu, skupinu vzorca -SO- (alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka a skupinu vzorca $-SO_2$-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, pričom hore uvedená alkylskupina s 1 až 12 atómami uhlíka alebo alkylénový zvyšok s 1 až 4 atómami uhlíka hore uvedenej -(alkylén)arylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylénovom zvyšku prípadne obsahuje dvojnú alebo trojnú väzbu uhlík-uhlík; alebo

NR^1R^2 tvorí nasýtený karbocyklický päťčlenný až osemčlenný kruh, ktorý prípadne obsahuje jednu alebo dve dvojné väzby uhlík-uhlík a v ktorom jeden alebo dva kruhové atómy uhlíka sú prípadne nahradené atómom kyslíka alebo síry;

R^3 predstavuje metylskupinu alebo etylskupinu;

R^4 predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, fluór, chlór, bróm, jód, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, trifluórmetoxyskupinu alebo skupinu vzorca $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$ alebo $-CH_2OF_3$, trifluórmetylskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, skupinu vzorca -NH-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHCONHCH_3$ alebo $-SO_n$-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, kde n predstavuje číslo 0, 1 alebo 2, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, skupinu vzorca -CO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu vzorca -CHO, kyanoskupinu, alebo skupinu vzorca -COO-(alkyl)

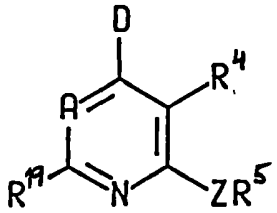
s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, kde uvedená alkylskupina s 1 až 4 atómami uhlíka prípadne obsahuje jednu dvojnú alebo trojnú väzbu a je prípadne substituovaná jedným substituentom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, aminoskupinu, skupinu vzorca $-NHCOCH_3$, -NH-(alkyl) s 1 až 2 atómami uhlíka, $-N-(alkyl)_2$ s 1 až 2 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, -COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -CO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkoxyskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, tioalkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, fluór, chlór, kyanoskupinu a nitroskupinu;

R^5 predstavuje fenylskupinu alebo pyridylskupinu, z ktorých každá je substituovaná jedným až tromi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho fluór, chlór, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo jedným substituentom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, jód, bróm, formylskupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, trifluórmetylskupinu, aminoskupinu, (alkyl)-O-(alkyl)-skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v prvej a 1 až 6 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, -COOH, -COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -CO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, $-SO_2NH-(alkyl)$ s 1 až 4 atómami uhlíka, $-SO_2N-(alkyl)(alkyl)$ s 1 až 4 atómami uhlíka a 1 až 2 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, $-SO_2NH_2$, $-NHSO_2-(alkyl)$ s 1 až 4 atómami uhlíka, -S-(alkyl) s 1 až 6 atómami uhlíka a $-SO_2-(alkyl)$ s 1 až 6 atómami uhlíka, kde každá z uvedených alkylových častí s 1 až 4 alebo 1 až 6 atómami uhlíka je prípadne substituovaná

jedným alebo dvoma atómami fluóru alebo jedným substituentom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, aminoskupinu, metylaminoskupinu, dimetylaminoskupinu a acetylskupinu;

R^7 predstavuje atóm vodíka alebo metylskupinu;

alebo ich farmaceuticky vhodných solí, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa zlúčenina všeobecného vzorca IV



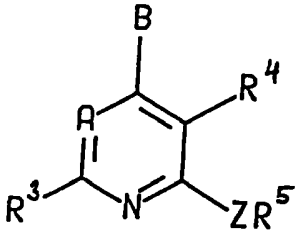
(IV)

kde R^{19} predstavuje metylskupinu alebo etylskupinu, D predstavuje chlór a A, Z, R^4 a R^5 majú hore uvedený význam, nechá reagovať sa zlúčeninou všeobecného vzorca

BH

kde B má hore uvedený význam, v prítomnosti bázy; a potom sa prípadne zlúčenina všeobecného vzorca I získaná hore opísanou reakciou premení na farmaceuticky vhodnú soľ.

20. Spôsob výroby zlúčenín podľa nároku 1 všeobecného vzorca I



(I)

kde

A predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-CR^7$ alebo atóm dusíka;

B predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-NR^1R^2$, $-CR^1R^2R^{11}$, $-C(=CR^2R^{12})R^1$, $-NHCHR^1R^2$, $-OCHR^1R^2$, $-SCHR^1R^2$, $-CHR^2OR^{12}$, $-CHR^2SR^{12}$, $-C(S)R^2$ alebo $C(O)R^2$;

Z predstavuje iminoskupinu, atóm kyslíka, atóm síry, skupinu všeobecného vzorca -N-(alkyl) s 1 až 2 atómami uhlíka alebo $-C(R^{13}R^{14})$, kde R^{13} a R^{14} predstavuje každý nezávisle atóm vodíka, trifluórmetylskupinu alebo metylskupinu, alebo jeden z R^{13} a R^{14} predstavuje kyanoskupinu a druhý atóm vodíka alebo metylskupinu;

R^1 predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo dvoma substituentmi R^8 nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, fluór, chlór, bróm, jód, trifluórmetylskupinu a alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, pričom uvedená alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a alkylová časť s 1 až 4 atómami uhlíka alkoxyskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka prípadne obsahujú jednu dvojnú alebo trojnú väzbu uhlík-uhlík;

R^2 predstavuje alkylskupinu s 1 až 12 atómami uhlíka, arylskupinu alebo -(alkylén)arylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylénovej časti, pričom každá z hore uvedených arylskupín predstavuje fenylskupinu, naftylskupinu, tienylskupinu, benzotienylskupinu, pyridylskupinu, chinolylskupinu, pyrazinylsku-

pinu, pyrimidinylskupinu, imidazolylskupinu, furylskupinu, benzofurylskupinu, benzotiazolylskupinu, izotiazolylskupinu, benzizotiazolylskupinu, benzizoxazolylskupinu, benzimidazolylskupinu, indolylskupinu, alebo benzoxazolylskupinu; trojčlennú až osemčlennú cykloalkylskupinu alebo -(alkylén)-cykloalkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylénovej časti, v ktorých, pokiaľ cykloalkylová skupina obsahuje aspoň štyri kruhové členy alebo cykloalkylová časť -(alkylén)cykloalkylovej skupiny obsahuje aspoň kruhové štyri členy, sú prípadne jeden alebo dva kruhové atómy uhlíka nahradené atómom kyslíka alebo síry alebo skupinou $N-R^9$, kde R^9 predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, pričom každá z hore uvedených skupín vo význame R^2 je prípadne substituovaná jedným až tromi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho chlór, fluór a alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo jedným substituentom zo súboru zahŕňajúceho bróm, jód, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu vzorca -O-CO-(alkyl) s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu vzorca -O-CO-N-(alkyl)(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v prvej a 1 až 2 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, skupinu vzorca -S-(alkyl) s 1 až 6 atómami uhlíka, kyanoskupinu, nitroskupinu, skupinu vzorca -SO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka a skupinu vzorca $-SO_2$-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, pričom hore uvedená alkylskupina s 1 až 12 atómami uhlíka alebo alkylénový zvyšok s 1 až 4 atómami uhlíka hore uvedenej alkylénarylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylénovom zvyšku prípadne obsahuje jednu dvojnú alebo trojnú väzbu uhlík-uhlík; alebo

NR^1R^2 tvorí nasýtený karbocyklický päťčlenný až osemčlenný kruh, ktorý prípadne obsahuje jednu alebo dve dvojné väzby uhlík-uhlík a v ktorom jeden alebo dva kruhové atómy uhlíka sú prípadne nahradené atómom kyslíka alebo síry;

R^3 predstavuje metylskupinu, etylskupinu, fluór, chlór, bróm, jód, kyanoskupinu, metoxyskupinu, trifluórmetoxyskupinu, metyltioskupinu, metylsulfonylskupinu alebo skupinu vzorca CH_2OH alebo CH_2OCH_3;

R^4 predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, fluór, chlór, bróm, jód, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, trifluórmetoxyskupinu alebo skupinu vzorca $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$ alebo $-CH_2OF_3$, trifluórmetylskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, skupinu vzorca -NH-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHCONHCH_3$ alebo $-SO_n$-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, kde n predstavuje číslo 0, 1 alebo 2, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, skupinu vzorca -CO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu vzorca -CHO, kyanoskupinu, alebo skupinu vzorca -COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, kde uvedená alkylskupina s 1 až 4 atómami uhlíka prípadne obsahuje jednu dvojnú alebo trojnú väzbu a je prípadne substituovaná jedným substituentom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, aminoskupinu, skupinu vzorca $-NHCOCH_3$, -NH-(alkyl) s 1 až 2 atómami uhlíka, $-N-(alkyl)_2$ s 1 až 2 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, -COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -CO- (alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkoxy-

skupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, tioalkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, fluór, chlór, kyanoskupinu a nitroskupinu;

R^5 predstavuje fenylskupinu alebo pyridylskupinu, z ktorých každá je substituovaná jedným až tromi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo jedným substituentom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, jód, bróm, formylskupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, trifluórmetylskupinu, aminoskupinu, (alkyl)-O-(alkyl)-skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v prvej a 1 až 6 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, -COOH, -COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -CO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, $-SO_2NH$-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, $-SO_2N$-(alkyl)(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v prvej a 1 až 2 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, $-SO_2NH_2$, $-NHSO_2$-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, -S-(alkyl) s 1 až 6 atómami uhlíka a $-SO_2$-(alkyl) s 1 až 6 atómami uhlíka, kde každá z uvedených alkylových častí s 1 až 4 alebo 1 až 6 atómami uhlíka je prípadne substituovaná jedným alebo dvoma atómami fluóru alebo jedným substituentom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, aminoskupinu, metylaminoskupinu, dimetylaminoskupinu a acetylskupinu;

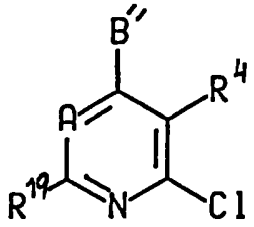
R^7 predstavuje atóm vodíka alebo metylskupinu;

pričom však pokiaľ A predstavuje skupinu vzorca CH alebo CCH_3, potom R^4 predstavuje elektróndeficitnú skupinu, ako

nitroskupinu, skupinu vzorca -COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, $-C(=O)CH_3$, -COOH alebo CN,

alebo ich farmaceuticky vhodných solí;

v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa zlúčenina všeobecného vzorca XII



(XII)

kde R^{19} predstavuje metylskupinu alebo etylskupinu; A predstavuje atóm dusíka, skupinu CH alebo CCH_3; pričom pokiaľ A predstavuje atóm dusíka, potom B" má význam uvedený v definícii všeobecného vzorca I pro B a R^4 má význam uvedený v definícii všeobecného vzorca I alebo pokiaľ A predstavuje skupinu CH alebo CH_3, potom B" predstavuje skupinu vzorca $-NR^1R^2$, $-NHR^1R^2$, $-OCHR^1R^2$ alebo CN a R^4 predstavuje elektróndeficitnú skupinu, ako nitroskupinu, skupinu vzorca -COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, $-C(=O)CH_3$, -COOH alebo CN; nechá reagovať sa zlúčeninou všeobecného vzorca

$$R^5ZH$$

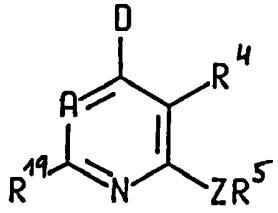
kde R^5 a Z majú hore uvedený význam;

a prípadne sa získaná zlúčenina všeobecného vzorca I premení na farmaceuticky vhodnú soľ.

21. Spôsob podľa nároku 20, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že R^4 predstavuje nitroskupinu ako v

zlúčenine všeobecného vzorca I, tak v zlúčenine všeobecného vzorca IV.

22. Spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca IV



(IV)

kde

R^{19} predstavuje metylskupinu alebo etylskupinu;

D predstavuje atóm chlóru;

A predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-CR^7$ alebo atóm dusíka;

Z predstavuje iminoskupinu, atóm kyslíka, atóm síry, skupinu všeobecného vzorca -N-(alkyl) s 1 až 2 atómami uhlíka alebo $-C(R^{13}R^{14})$, kde R^{13} a R^{14} predstavuje každý nezávisle atóm vodíka, trifluórmetylskupinu alebo metylskupinu, alebo jeden z R^{13} a R^{14} predstavuje kyanoskupinu a druhý atóm vodíka alebo metylskupinu;

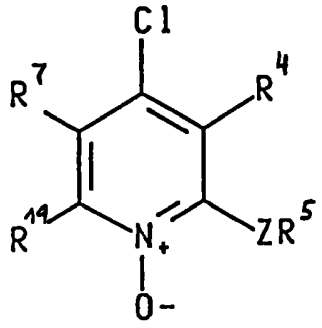
R^4 predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, fluór, chlór, bróm, jód, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, trifluórmetoxyskupinu alebo skupinu vzorca $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$ alebo $-CH_2OF_3$, trifluórmetylskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, skupinu vzorca -NH-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHCONHCH_3$ alebo $-SO_n$-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, kde n predstavuje číslo 0, 1 alebo 2, kyanoskupinu,

hydroxyskupinu, skupinu vzorca -CO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu vzorca -CHO, kyanoskupinu, alebo skupinu vzorca -COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, kde uvedená alkylskupina s 1 až 4 atómami uhlíka prípadne obsahuje jednu dvojnú alebo trojnú väzbu a je prípadne substituovaná jedným substituentom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, aminoskupinu, skupinu vzorca $-NHCOCH_3$, -NH-(alkyl) s 1 až 2 atómami uhlíka v alkylovej časti, $-N-(alkyl)_2$ s 1 až 2 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, -COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -CO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkoxyskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, tioalkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, fluór, chlór, kyanoskupinu a nitroskupinu;

R^5 predstavuje fenylskupinu alebo pyridylskupinu, z ktorých každá je substituovaná jedným až tromi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo jedným substituentom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, jód, bróm, formylskupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, trifluórmetylskupinu, aminoskupinu, (alkyl)-O-(alkyl)-skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v prvej a 1 až 6 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, -COOH, -COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -CO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, $-SO_2NH-(alkyl)$ s 1 až 4 atómami uhlíka, $-SO_2N-(alkyl)(alkyl)$ s 1 až 4 atómami uhlíka v prvej a 1 až 2 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, $-SO_2NH_2$, $-NHSO_2-(alkyl)$ s 1 až 4 atómami uhlíka, -S-(alkyl) s 1 až 6 ató-

mami uhlíka a $-SO_2-$(alkyl) s 1 až 6 atómami uhlíka, kde každá z uvedených alkylových častí s 1 až 4 alebo 1 až 6 atómami uhlíka je prípadne substituovaná jedným alebo dvoma atómami fluóru alebo jedným substituentom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, aminoskupinu, metylaminoskupinu, dimetylaminoskupinu a acetylskupinu;

v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa zlúčenina všeobecného vzorca X



(X)

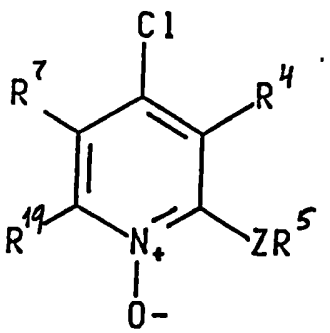
kde

R^{19}, R^4 a R^5 majú hore uvedený význam a

R^7 predstavuje atóm vodíka, metylskupinu, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, kyanoskupinu, hydroxyskupinu alebo skupinu vzorca -O-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, -C(O)-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -C(O)O-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, $-OCF_3$, CF_3, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$ alebo $-CH_2OCH_2CH_3$;

nechá reagovať s chloridom fosforitým.

23. Spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca X



(X)

kde

R^{19} predstavuje metylskupinu alebo etylskupinu;

A predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-CR^7$ alebo atóm dusíka;

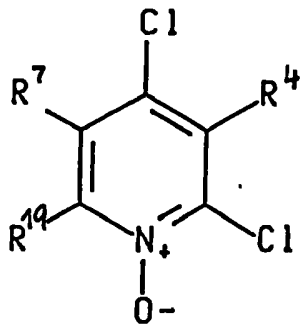
Z predstavuje atóm kyslíka, atóm síry alebo skupinu vzorca $-C(R^{13}R^{14})$, kde R^{13} a R^{14} predstavuje každý nezávisle atóm vodíka, trifluórmetylskupinu alebo metylskupinu, alebo jeden z R^{13} a R^{14} predstavuje kyanoskupinu a druhý atóm vodíka alebo metylskupinu;

R^4 predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, fluór, chlór, bróm, jód, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, trifluórmetoxyskupinu alebo skupinu vzorca $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$ alebo $-CH_2OF_3$, trifluórmetylskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, skupinu vzorca -NH-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHCONHCH_3$ alebo $-SO_n$-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, kde n predstavuje číslo 0, 1 alebo 2, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, skupinu vzorca -CO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu vzorca -CHO, kyanoskupinu, alebo skupinu vzorca -COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, kde uvedená alkylskupina s 1 až 4 atómami uhlíka prípadne obsahuje jednu dvojnú alebo trojnú väzbu a je prípadne substituovaná jedným substituentom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, aminoskupinu, skupinu vzorca $-NHCOCH_3$, -NH-(alkyl) s 1 až 2 atómami uhlíka v alkylovej časti, $-N-(alkyl)_2$ s 1 až 2 atómami uhlíka v každej z alkylových častí,

-COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -CO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkoxyskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, tioalkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, fluór, chlór, kyanoskupinu a nitroskupinu;

R^5 predstavuje fenylskupinu alebo pyridylskupinu, z ktorých každá je substituovaná jedným až tromi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho fluór, chlór, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo jedným substituentom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, jód, bróm, formylskupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, trifluórmetylskupinu, aminoskupinu, (alkyl)-O-(alkyl)-skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v prvej a 1 až 6 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, -COOH, -COO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, -CO-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, $-SO_2NH$-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, $-SO_2N$-(alkyl)(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v prvej a 1 až 2 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, $-SO_2NH_2$, $-NHSO_2$-(alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka, -S-(alkyl) s 1 až 6 atómami uhlíka a $-SO_2$-(alkyl) s 1 až 6 atómami uhlíka, kde každá z uvedených alkylových častí s 1 až 4 alebo 1 až 6 atómami uhlíka je prípadne substituovaná jedným alebo dvoma atómami fluóru alebo jedným substituentom zvoleným zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, aminoskupinu, metylaminoskupinu, dimetylaminoskupinu a acetylskupinu;

v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa zlúčenina všeobecného vzorca XI



(XI)

kde

R^4, R^7 a R^{19} majú hore uvedený význam; nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca

R^5OH alebo R^5SH

kde R^5 má hore uvedený význam, v prítomnosti bázy.