

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 106853 A
7(51) C 07 D 213/74

C 07 D 213/643

C 07 D 213/80

C 07 D 213/82

C 07 D 239/48

C 07 D 239/47

C 07 D 487/04

C 07 D 473/34

A 61 K 31/44

A 61 K 31/52

A 61 K 31/505

A 61 P 43/00

(21) Регистров № 106853

(22) Заявено на 20.06.2002

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 176611 (32) 18.01.2000 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 1 на 31.01.2003

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

PFIZER PRODUCTS INC.,

GROTON, CT (US)

(72) Изобретател(и):

Yuhpyng Liang Chen,

Groton, CT (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Румяна Стефанова Слабова, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:

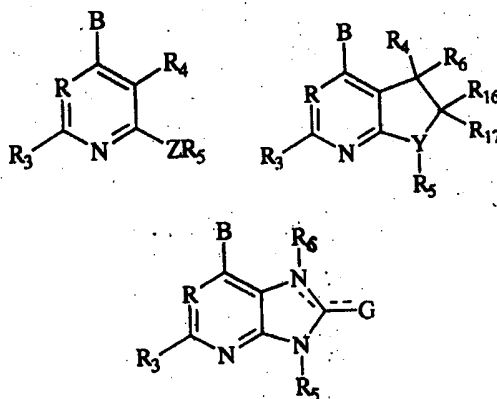
PCT/IB01/00004, 05.01.2001

(87) № и дата на PCT публикация:

WO01/53263, 26.07.2001

(54) АНТАГОНИСТИ НА КОРТИКОТРОПИН ОСВОБОЖДАВАЩ ФАКТОР

(57) Изобретението се отнася до антагонисти на кортикотропин освобождаващ фактор с формули



или

в които значенията на A, B, Y, Z, G, R₃, R₄, R₅, R₆, R₁₆ и R₁₇ са посочени в описанието, и до методи за тяхното получаване. Съединенията и техните фармацевтично приемливи соли се използват за лечение на смущения на централната нервна система и на заболявания, свързани със стрес.

24 претенции

BG 106853 A

2215/02-PC

АНТАГОНИСТИ НА КОРТИКОТРОПИН ОВОБОЖДАВАЩ ФАКТОР

Област на техниката

Изобретението се отнася за пиридини, пиримидини, пуринони, пиролопиримидини и пиролопирдинони, методи за получаване, фармацевтични състави, които ги съдържат и методи за използване за лечение на някои разстройства на централната нервна система (ЦНС), както и други смущения.

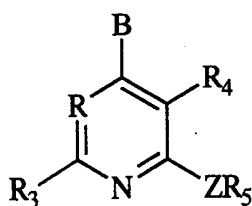
Предшестващо състояние на техниката

КОФ антагонисти се споменават в US Patent 4,605,642, издаден на 5 август 1986 и 5,063,245, издаден на 5 ноември 1991, отнасящи се респективно за пептиди и пиразолинони. КОФ антагонисти са описани и в US Patent 5,962,479, издаден на 5 октомври 1999. Значението на КОФ антагонистите е изложено в литературата, например е дискутирано в US Patent 5,063,245 включен в литературата на изобретението. Наскоро преглед върху различни активности, притежавани от КОФ антагонисти, е публикуван от M. J. Owens et al. във Pharm. Rev., 43, 425-473 (1991), включен в литературата на изобретението. Съгласно изследванията в тези два, както и други литературни източници, КОФ антагонистите са ефективни за лечение на многобройни свързани със стрес заболявания, като деперсия, безпокойство, главоболие, синдром на възбудими черва, възпалителни заболявания, имунна супресия, Алцхаймерова болест, гастроинтестинални заболявания, анорексия невроза, хеморагичен стрес,

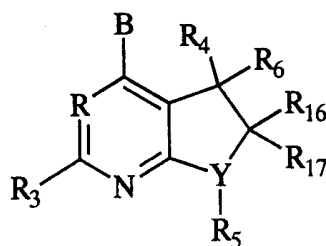
симптоми при отказване на дрога и алкохол, пристрастяване към дрога, безплодие, травма на главата, удар и индуцирани от стрес инфекции в хора и животни. Използване на КОФ антагонисти за лечение на Синдром Х е описано и в Заявка на САЩ № 09/696,822, подадена на 26 октомври 2000 и Европейска Патентна Заявка № 00309441.4, подадена на 26 октомври 2000, които също са включени в литературата. Методи за използване на КОФ антагонисти за лечение на конгестивна сърдечна недостатъчност са описани в US Сериен № 09/248,073, подаден на 10 февруари 1999, понастоящем US Patent 6,043,260 (издаден на 28 март 2000), също включен в изобретението.

Техническа същност на изобретението

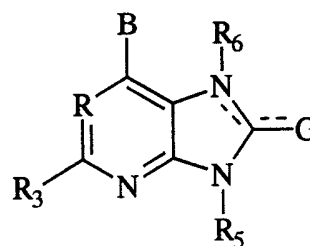
Настоящото изобретение предоставя съединения с формули



(I)



(II)



(III)

и техни фармацевтично приемливи соли,

където пунктирите означават евентуално двойни връзки, при условие, когато пунктирът в C --- G е двойна връзка, то пунктирът в N(R₆) --- C не е двойна връзка; и при условие, когато пунктирът в N(R₆) --- C е двойна връзка, то R₆ отсъства във формула (III), а пунктирът в C --- G не е двойна връзка.

A е ---CR_7 или N;

B е $\text{---NR}_1\text{R}_2$, $\text{---CR}_1\text{R}_2\text{R}_{11}$, $\text{---C(=CR}_2\text{R}_{12})\text{R}_1$, $\text{---NHCHR}_1\text{R}_2$, $\text{---OCHR}_1\text{R}_2$, $\text{---SCHR}_1\text{R}_2$, $\text{---CHR}_2\text{OR}_1$, $\text{---CHR}_1\text{OR}_2$, $\text{---CHR}_2\text{SR}_1$, ---C(S)R_2 , ---C(O)R_2 , $\text{---CHR}_2\text{NR}_1\text{R}_2$, $\text{---CHR}_1\text{NHR}_2$, $\text{---CHR}_1\text{N(CH}_3\text{)R}_2$ или $\text{---NR}_{12}\text{NR}_1\text{R}_2$;

когато пунктирът в $C \equiv G$ е двойна връзка, то G е водород, кислород, сяра, NH или $N(C_1-C_4\text{-алкил})$;

когато пунктирът в $C \equiv G$ не е двойна връзка, то $C \equiv G$ е $C(H)(NH_2)$, CH_2 , $-CH(H)(\text{метокси})$, $-C(H)(\text{етокси})$, $-C(H)(O(C_3-C_4\text{алкил}))$, $-C(H)(\text{хало})$, $-C(H)(\text{трифлуорометокси})$, $-C(H)(\text{метил})$, $-C(H)(\text{етил})$, $-C(H)(C_3-C_4\text{алкил})$, $-C(H)(S(C_1-C_4\text{алкил}))$, $-C(C_1-C_4\text{алкил})(C_1-C_4\text{алкил})(C_1-C_4\text{алкил})$, циклопропил, $-C(H)(\text{циклопропил})$, тиометокси, $-C(H)(NH_2)$, $-C(H)(NHCH_3)$, $-C(H)(N(CH_3)_2)$ или $-C(H)(\text{трифлуорометил})$;

където тези циклопропил, метокси, етокси, $C_3-C_4\text{алкил}$ и C_1-C_4 алкилови групи на $C \equiv G$ могат евентуално да са заместени с една OH, метокси или трифлуорометокси или могат да са заместени от един до шест флуоро атома;

Y е CH или N;

Z е NH, O, S, $-N(C_1-C_2\text{алкил})$, $-NC(O)CF_3$ или $-C(R_{13}R_{14})$, където R_{13} и R_{14} са всеки независимо водород, трифлуорометил или метил, или един от R_{13} и R_{14} е циано, а другият е водород или метил, или $-C(R_{13}R_{14})$ е циклопропилова група, или Z е азот или CH и образува пет до шест членен хетероциклен пръстен, свързан с R_5 , като пръстенът евентуално съдържа два или три други хетероатома, избрани независимо от кислород, азот, NR_{12} , и $S(O)_m$ и евентуално съдържа от една до три двойни връзки и евентуално е заместен с хало, $C_1-C_4\text{алкил}$, $-O(C_1-C_4\text{алкил})$, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CF_3 или OCF_3 при условие този пръстен да не съдържа $-S-S-$, $-S-O-$, $-N-S-$ или $-O-O-$ връзки и да не съдържа повече от два кислорода или $S(O)_m$ хетерогрупи;

R_1 е $-C(O)H$, $-C(O)(C_1-C_6\text{алкил})$, $-C(O)(C_1-C_6\text{алкилен})(C_3-C_8\text{циклоалкил})$, $-C(O)(C_3-C_8\text{циклоалкилен})(C_3-C_8\text{циклоалкил})$, $-C(O)(C_1-C_6\text{алкилен})(C_4-C_8\text{хетероциклоалкил})$, $-C(O)(C_3-C_8\text{циклоалкилен})(C_4-C_8\text{хетероциклоалкил})$, $-C_1-C_6\text{алкил}$, $-C_3-C_8\text{циклоалкил}$, $-C_4-C_8\text{хетероциклоалкил}$, $-(C_1-C_6\text{алкилен})(C_3-C_8\text{хетероциклоалкил})$, $-(C_3-C_8\text{циклоалкилен})(C_3-C_8\text{циклоалкил})$, $-(C_1-$

C_6 алкилен)(C_3 - C_8 циклоалкил), $-(C_3$ - C_8 циклоалкилен)(C_3 - C_8 циклоалкил), $-(C_1$ - C_6 алкилен)(C_4 - C_8 хетероциклоалкил), $-(C_3$ - C_8 циклоалкилен)(C_4 - C_8 хетероциклоалкил или $-O$ -арил или $-O$ -(C_1 - C_6 алкилен)-арил; където този арил, C_4 - C_8 хетероциклоалкил, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_8 циклоалкил, C_3 - C_8 циклоалкилен и C_1 - C_6 алкиленови групи може всеки независимо евентуално да е заместен с един до шест флуорни атома и може всеки независимо евентуално да е заместен с един до два заместители R_8 , независимо избрани от група, съдържаща C_1 - C_4 алкил, $-C_3$ - C_8 циклоалкил, хидроксид, флуоро, хлоро, бром, йодо, CF_3 , $-O$ -(C_1 - C_6 алкил), $-O$ -(C_3 - C_5 циклоалкил), $-O$ -CO-(C_1 - C_4 алкил), $-O$ -CO-NH(C_1 - C_4 алкил), $-O$ -CO-N(R_{24})(R_{25}), $-N$ (R_{24})(R_{25}), $-S$ (C_1 - C_4 алкил), $-S$ (C_3 - C_5 циклоалкил), $-N$ (C_1 - C_4 алкил)CO(C_1 - C_4 алкил), $-NH$ CO(C_1 - C_4 алкил), $-COO$ (C_1 - C_4 алкил), $-CONH$ (C_1 - C_4 алкил), $-CON$ (C_1 - C_4 алкил)(C_1 - C_2 алкил), CN , NO_2 , $-OSO_2$ (C_1 - C_4 алкил), S^+ (C_1 - C_6 алкил)(C_1 - C_2 алкил)I, $-SO$ (C_1 - C_4 алкил) и $-SO_2$ (C_1 - C_4 алкил); и където C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилен, C_5 - C_8 циклоалкил, C_5 - C_8 циклоалкилен и C_5 - C_8 хетероциклоалкил множества на R_1 могат евентуално независимо да съдържат от една до три двойни или тройни връзки; и където C_1 - C_4 алкил множествата и C_1 - C_6 алкил множествата на R_6 могат евентуално независимо да са заместени с хидроксид, C_1 - C_4 алкил, амино, арил, $-CH_2$ -арил, $-C_3$ - C_5 циклоалкил или $-O$ -(C_1 - C_4 алкил) и могат евентуално независимо да бъдат заместени с един до пет флуора и могат евентуално да съдържат една до две двойни или тройни връзки; и където всяка хетероциклоалкилова група на R_1 съдържа от едно до три хетеромножества, избрани от кислород, $S(O)_m$, азот и NR_{12} ;

R_2 е водород, C_1 - C_{12} алкил, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 хетироциклоалкил, $-(C_1$ - C_6 алкилен)(C_3 - C_8 циклоалкил), $-(C_3$ - C_8 циклоалкилен)(C_3 - C_8 циклоалкил), $-(C_1$ - C_6 алкилен)(C_4 - C_8 хетероциклоалкил), $-(C_3$ - C_8 циклоалкилен)(C_4 - C_8 хетероциклоалкил), арил, $-(C_1$ - C_6 алкилен)арил или $(C_3$ - C_8 циклоалкилен)(арил); където всяка от предишните R_2 групи могат евентуално

да са заместени с един до три заместители независимо избрани от хлор, флуор и C_1 - C_6 алкил, където един от тези един до три заместители може понататък да се избере от бром, йодо, C_1 - C_6 алкокси, $-OH$, $-O-CO-(C_1-C_6\text{алкил})$, $-O-CO-N(C_1-C_4\text{алкил})(C_1-C_2\text{алкил})$, $-S(C_1-C_6\text{алкил})$, $-S(O)(C_1-C_6\text{алкил})$, $-S(O)_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $S^+(C_1-C_6\text{алкил})(C_1-C_2\text{алкил})I$, CN и NO_2 ; и където C_1 - C_{12} алкил, $-(C_1-C_6\text{алкилен})$, $-(C_5-C_8\text{циклоалкилен})$ и $-(C_5-C_8\text{хетероциклоалкил})$ множества на R_2 могат евентуално независимо да съдържат от една до три двойни или тройни връзки; и където всяка хетероциклоалкилова група на R_2 съдържа от едно до три хетеромножества, избрани от кислород, $S(O)_m$, азот и NR_{12} ;

или където R_1 и R_2 са както в $-NHCHR_1R_2$, $-OCHR_1R_2$, $-SCHR_1R_2$, $-CHR_1R_2$ или NR_1R_2 , R_1 и R_2 на B може да образува ненаситен 5- до 8-членен пръстен, който евентуално може да съдържа една до две двойни връзки и в който един или два въглерода в пръстена могат евентуално да са заместени с кислород, $S(O)_m$, азот или NR_{12} ; като въглеродният цикъл може евентуално да е заместен с един до два заместители, избрани от групата, съдържаща хидрокси, C_1 - C_4 алкил, флуоро, хлоро, бром, йодо, CF_3 , $-O(C_1-C_4\text{алкил})$, $-O-CO-(C_1-C_4\text{алкил})$, $-O-CO-NH(C_1-C_4\text{алкил})$, $-OCON(C_1-C_4\text{алкил})(C_1-C_2\text{алкил})$, $-NH(C_1-C_4\text{алкил})$, $-N(C_1-C_2\text{алкил})(C_1-C_4\text{алкил})$, $-S(C_1-C_4\text{алкил})$, $N(C_1-C_2\text{алкил})CO(C_1-C_4\text{алкил})$, $NHCO(C_1-C_4\text{алкил})$, $-COO(C_1-C_4\text{алкил})$, $-CONH(C_1-C_4\text{алкил})$, $CON(C_1-C_4\text{алкил})(C_1-C_2\text{алкил})$, CN , NO_2 , $-OSO_2(C_1-C_4\text{алкил})$, $-SO(C_1-C_4\text{алкил})$ и $-SO_2(C_1-C_4\text{алкил})$, където един от тези един до три заместители може понататък да бъде избран от фенил;

R_3 е метил, етил, флуоро, хлоро, бром, йодо, циано, метокси, OCF_3 , NH_2 , $NH(C_1-C_4\text{алкил})$, $N(CH_3)_2$, $-NHCOCF_3$, $-NHCH_2CF_3$, $S(O)_m(C_1-C_4\text{алкил})$, $CONH_2$, $CONHCH_3$, $CON(CH_3)_2$, $-CF_3$ или CH_2OCH_3 ;

R_4 е водород, C_1 - C_4 алкил, C_3 - C_5 циклоалкил, $-(C_1-C_4\text{алкилен})$ (C_3 - C_5 циклоалкил), $-(C_3-C_5\text{циклоалкилен})$ (C_3 - C_5 циклоалкил), циано, флуоро, хлоро,

бромо, йодо, $-OR_{24}$, C_1 - C_6 алкокси, $-O-(C_3-C_5$ циклоалкил), $-O-(C_1-C_4$ алкилен) (C_3-C_5 циклоалкил), $-O-(C_3-C_5$ циклоалкилен) (C_3-C_5 циклоалкил), $-CH_2SC(S)O(C_1-C_4$ алкил), $-CH_2OCF_3$, $-CF_3$, amino, нитро, $-NR_{24}R_{25}$, $-(C_1-C_4$ алкилен)- OR_{24} , $-(C_1-C_4$ алкилен)Cl, $-(C_1-C_4$ алкилен) $NR_{24}R_{25}$, $-NHCOR_{24}$, $-NHCONR_{24}R_{25}$, $-C=NOR_{24}$, $-NHNr_{24}R_{25}$, $-S(O)_mR_{24}$, $-C(O)R_{24}$, $-OC(O)R_{24}$, $-C(O)CN$, $-C(O)NR_{24}R_{25}$, $-C(O)NHR_{24}R_{25}$ и $-COOR_{24}$, където алкил и алкилен групите на R_4 могат евентуално независимо да съдържат една или две двойни или тройни връзки и могат независимо да са заместени с един или два заместители R_{10} , независимо избрани от хидрокси, amino, $-NHCOCH_3$, $-NHCOCH_2Cl$, $-NH(C_1-C_2$ алкил), $-N(C_1-C_2$ алкил) (C_1-C_2 алкил), $-COO(C_1-C_4$ алкил), $-COOH$, $-CO(C_1-C_4$ алкил), C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_3 тиоалкил, циано и нитро, и с един до четири заместители, избрани независимо от флуоро и хлоро.

R_5 е арил или хетероарил и е заместен с един до четири заместители R_{27} , независимо избрани от хало, C_1 - C_{10} алкил, $-(C_1-C_4$ алкилен) (C_3-C_8 циклоалкил), $-(C_1-C_4$ алкилен)(C_4-C_8 хетероциклоалкил), $-(C_3-C_8$ циклоалкил), $-(C_4-C_8$ хетероциклоалкил), $-(C_3-C_8$ циклоалкилен)(C_3-C_8 -циклоалкил), $-(C_3-C_8$ циклоалкилен)(C_4-C_8 хетероциклоалкил), $-C_1-C_4$ халоалкил, $-C_1-C_4$ халоалкокси, нитро, циано, $-NR_{24}R_{25}$, $-NR_{24}COR_{25}$, $-NR_{24}CO_2R_{26}$, $-COR_{24}$, $-OR_{25}$, $-CONR_{24}R_{25}$, $-CO(NOR_{22})R_{23}$, $-CO_2R_{26}$, $-C=N(OR_{22})R_{23}$ и $-S(O)_mR_{23}$; където тези C_1 - C_{10} алкил, C_3 - C_8 циклоалкил, $(C_1-C_4$ алкилен) (C_3 - C_8 циклоалкил), $(C_3$ - C_8 циклоалкилен) и $(C_4$ - C_8 хетероциклоалкил) групи могат евентуално да са заместени с един до три заместители, независимо избрани от C_1 - C_4 алкил, C_3 - C_8 циклоалкил, $(C_1-C_4$ алкилен) (C_3 - C_8 циклоалкил), $-(C_3-C_8$ циклоалкилен) (C_3 - C_8 циклоалкил), C_1 - C_4 халоалкил), хидрокси, C_1 - C_6 алкокси, нитро, хало, циано, $-NR_{24}R_{25}$, $-NR_{24}COR_{25}$, $-NR_{24}CO_2R_{26}$, $-COR_{24}$, $-OR_{25}$, $-CONR_{24}R_{25}$, CO_2R_{26} , $-CO(NOR_{22})R_{25}$ и $-S(O)_mR_{23}$; и където два съседни заместители на R_5 групата могат евентуално да образуват 5-7 членен пръстен, наситен или ненаситен, свързан с R_5 , който

пръстен евентуално може да съдържа един, два или три хетеро члена, независимо избрани от O, $S(O)_m$ и N, но не и $-S-S-$, $-O-O-$, $-S-O-$ или $-N-S-$ връзки и който пръстен може евентуално да е заместен с C_1-C_4 алкил, C_3-C_8 циклоалкил, $-(C_1-C_4$ алкилен) (C_3-C_8 циклоалкил), $-(C_3-C_8$ циклоалкилен) (C_3-C_8 циклоалкил), C_1-C_4 халоалкил, нитро, хало, циано $-NR_{24}R_{25}$, $NR_{24}COR_{25}$, $NR_{24}CO_2R_{26}$, $-COR_{24}$, $-OR_{25}$, $-CONR_{24}R_{25}$, CO_2R_{26} , $-CO(NOR_{26})R_{25}$ или $-S(O)_mR_{23}$; където един от тези един до четири евентуални заместители R_{27} може понататък да бъде избран от $-SO_2NH(C_1-C_4$ алкил), $-SO_2NH(C_1-C_4$ алкилен) (C_3-C_8 циклоалкил), $-SO_2NH(C_3-C_8$ циклоалкил), $-SO_2NH(C_3-C_8$ циклоалкилен) (C_3-C_8 циклоалкил), $-SO_2N(C_1-C_4$ алкил) (C_1-C_2 алкил), $-SO_2NH_2$, $-NHSO_2(C_1-C_4$ алкил), $-NHSO_2(C_3-C_8$ циклоалкил), $-NHSO_2(C_1-C_4$ алкилен) (C_3-C_8 циклоалкил) и $-NHSO_2(C_3-C_8$ циклоалкилен) (C_3-C_8 циклоалкил); и където алкил и алкилен групите на R_5 могат независимо евентуално да съдържат една двойна или тройна връзка;

R_6 е водород, C_1-C_6 алкил, C_3-C_8 циклоалкил, $-(C_1-C_6$ алкилен) (C_3-C_8 алкил) или $-(C_3-C_8$ циклоалкилен) (C_3-C_8 циклоалкил), където този алкил и циклоалкил може евентуално да е заместен с една хидрокси, метокси, етоксид или флуоро група; или където съединението е съединение с формула II, R_6 и R_4 заедно могат да образуват оксо(=O) група или могат да са свързани като образуват 3-8 членен въглероден цикъл, евентуално съдържащ една до три двойни връзки и евентуално съдържащ един, два или три хетеро пръстенни члена, избрани от O, SO_m , N и NR_{12} , но не съдържа $-O-O-$, $-S-O-$, $-S-S-$ или $-N-S-$ връзки и понататък евентуално е заместен с C_1-C_4 алкил или C_3-C_6 циклоалкил, където този C_1-C_4 алкил заместител може евентуално да съдържа една двойна или тройна връзка;

R_7 е водород, метил, флуоро, хлоро, бромо, йодо, циано, хидроксид, $-O(C_1-C_2\text{алкил})$, $-O(\text{циклопропил})$, $-COO(C_1-C_2\text{алкил})$, $-COO(C_3-C_8\text{циклоалкил})$, $-OCF_3$, CF_3 , $-CH_2OH$ или $-CH_2OCH_3$;

R_{11} е водород, хидроксид, флуоро, етокси или метокси;

R_{12} е водород или $C_1-C_4\text{алкил}$;

R_{16} и R_{17} всеки независимо е водород, хидроксид, метил, етил, метокси или етокси, с изключение R_{16} и R_{17} заедно да не са метокси или етокси;

или R_{16} и R_{17} заедно образуват оксо ($=O$) група;

или R_{16} и R_{17} са свързани и образуват 3-8 членен въглероден цикъл, евентуално съдържащ една до три двойни връзки и евентуално съдържащ от един до три члена в хетеропръстена, избрани от O, SO_m , N и NR_{12} , но не съдържа $-O-O-$, $-S-O-$, $-S-S-$ или $-N-S-$ връзки и понататък евентуално заместен с $C_1-C_4\text{алкил}$ или $C_3-C_8\text{циклоалкил}$, където този $C_1-C_4\text{алкил}$ заместител може евентуално да съдържа една двойна или тройна връзка;

R_{22} , независимо къде, е избран от водород, $C_1-C_4\text{алкил}$, $C_1-C_4\text{халоалкил}$, $C_3-C_8\text{алкенил}$, $C_3-C_6\text{алкинил}$, $C_3-C_8\text{циклоалкил}$, $(C_3-C_8\text{циклоалкилен})(C_3-C_8\text{циклоалкил})$ и $(C_1-C_4\text{алкилен})(C_3-C_8\text{циклоалкил})$;

R_{23} , независимо къде, е избран от $C_1-C_4\text{алкил}$, $C_1-C_4\text{халоалкил}$, $C_2-C_8\text{алкоксиалкил}$, $C_3-C_8\text{циклоалкил}$, $-(C_1-C_4\text{алкилен})(C_3-C_8\text{циклоалкил})$; $-(C_3-C_8\text{циклоалкилен})(C_3-C_8\text{циклоалкил})$, арил, $-(C_1-C_4\text{алкилен})\text{арил}$, пиперидин, пиролидин, пиперазин, N-метилпиперазин, морфолин и тиоморфолин;

R_{24} и R_{25} , независимо къде, са избрани от водород, $-C_1-C_4\text{алкил}$, $C_1-C_4\text{халоалкил}$, особено CF_3 , $-CHF_2$, CF_2F_3 или CH_2F_3 , $-(C_1-C_4\text{алкилен})OH$, $-(C_1-C_4\text{алкилен})-O-(C_1-C_4\text{алкил})$, $-(C_1-C_4\text{алкилен})-O-(C_3-C_5\text{циклоалкил})$, $C_3-C_8\text{циклоалкил}$, $-(C_1-C_4\text{алкилен})(C_3-C_8\text{циклоалкил})$, $-(C_3-C_8\text{циклоалкилен})(C_3-C_8\text{циклоалкил})$, $-(C_4-C_8\text{хетероциклоалкил})$, $-(C_1-C_4\text{алкилен})(C_4-C_5\text{хетероциклоалкил})$, $-(C_3-C_8\text{циклоалкилен})(C_4-C_8\text{хетероциклоалкил})$, арил и -

(C₁-C₄алкилен)(арил), където -C₄-C₈хетероциклоалкиловата група може всяка независимо евентуално да е заместена с арил, CH₂арил или C₁-C₄алкил и може евентуално да съдържа една или две двойни, или тройни връзки; или когато R₂₄ и R₂₅ са NR₂₄R₂₅, -C(O)NR₂₄R₂₅, -(C₁-C₄алкилен)NR₂₄R₂₅ или -NHCONR₂₄R₂₅ то NR₂₄R₂₅ може понататък евентуално да образува 4 до 8 членен хетероцикъл, евентуално съдържащ един или два други хетеро члена, независимо избрани от S(O)_m, кислород, азот и NR₁₂ и евентуално да съдържа от една до три двойни връзки;

R₂₆ независимо къде се избира от C₁-C₄алкил, C₁-C₄халоалкил, C₃-C₈циклоалкил, -(C₁-C₄алкилен)(C₃-C₈циклоалкил), -(C₃-C₈циклоалкилен)(C₃-C₈циклоалкил), арил и -(C₁-C₄алкилен)(арил); и

където всеки m независимо е нула, едно или две,

при условие хетероциклоалкил групите на съединение с формула I, II или III да не съдържат -S-S-, -S-O-, -N-S- или -O-O- връзки и да не съдържат повече от два кислорода или S(O)_m хетеро- членове.

В едно изпълнение изобретението предоставя съединения с формула I или II, където R₄ е -NHCH₂CF₃, -CONHNH₂, -CONHNHCH₃. В друго изпълнение R₄ е -OCF₃ или флуоро. В друго изпълнение R₄ е -OCHF₂.

В друго изпълнение изобретението предоставя съединения с формула I или II, за предпочитане с формула I, където R₄ е -C(O)NR₂₄R₂₅ или -C(O)NHNHNR₂₄R₂₅. В предпочитано изпълнение R₄ е -C(O)NR₂₄R₂₅. Ако R₄ е -C(O)NR₂₄R₂₅ или -C(O)NHNHNR₂₄R₂₅, то R₂₄ и R₂₅ в по-предпочитано изпълнение се избират независимо от водород и C₁-C₄алкил. В друго изпълнение R₄ е -C(O)NH₂ или -C(O)NHCH₃. В друго изпълнение R₄ е -C(O)N(CH₃)₂.

В друго по-предпочитано изпълнение изобретението предоставя съединение с формула I или II, за предпочитане I, както е дефинирано по-горе, където R₄ е -C(O)NHCH₂(C₃-C₅циклоалкил), -C(O)NH(C₃-C₅циклоалкил), -

$\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_3\text{-C}_5\text{циклоалкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, където R_{24} и R_{25} образуват 4, 5 или 6 членен хетероциклен пръстен, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_4\text{-C}_8\text{хетероциклоалкил})$ или $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2(\text{C}_4\text{-C}_8\text{хетероциклоалкил}))$.

В друго изпълнение изобретението предоставя съединение с формула I или II, за предпочитане с формула I, където R_4 е $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкилен})\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$. Ако R_4 е $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкилен})\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, тогава R_{24} и R_{25} в по-предпочитано изпълнение се избират независимо от водород, $-\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкилен})(\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкил})$ и $\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкил}$.

В друго изпълнение изобретението предоставя съединение с формула I или II, както е дефинирано по-горе, където R_4 е $-\text{OCH}_2(\text{C}_3\text{-C}_5\text{циклоалкил})$, $-\text{O}(\text{C}_3\text{-C}_5\text{циклоалкил})$, $-\text{SCH}_2(\text{C}_3\text{-C}_5\text{циклоалкил})$ или $-\text{S}(\text{C}_3\text{-C}_5\text{циклоалкил})$.

В друго изпълнение изобретението предоставя съединение с формула I или II, за предпочитане I, както е дефинирано по-горе, където R_4 е $-\text{COOCH}_3$. В друго изпълнение на изобретението се предоставя съединение с формула I или II, за предпочитане I, където R_4 е $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$.

В друго изпълнение изобретението предоставя съединение с формула I или II, за предпочитане I, както е дефинирано по-горе, където R_4 е $-\text{OCH}_3$. В друго изпълнение изобретението предоставя съединения с формула I или II, където R_4 е $-\text{CH}_3$. В друго изпълнение R_4 е $-\text{CH}_2\text{CH}_3$. В друго изпълнение R_4 е хлоро. В друго изпълнение R_4 е бром.

В друго изпълнение се предоставя съединение с формула I или II, за предпочитане I, където R_4 е $-\text{CF}_3$.

В друго изпълнение се предоставя съединение с формула I или II, за предпочитане I, където R_4 е $-\text{CH}_2\text{OH}$.

В друго изпълнение се предоставя съединение с формула I или II, за предпочитане I, където R_4 е $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

В друго изпълнение се предоставя съединение с формула I или II, за предпочитане I, където R_4 е $-\text{CH}_2\text{OCF}_3$.

В друго изпълнение се предоставя съединение с формула I или II, за предпочитане I, където R_4 е $-\text{SCH}_3$.

В друго изпълнение се предоставя съединение с формула I или II, за предпочитане I, където R_4 е $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$.

В друго изпълнение се предоставя съединение с формула I или II, за предпочитане I, където R_4 е $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$.

В друго изпълнение се предоставя съединение с формула I или II, за предпочитане I, където R_4 е $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$.

В друго изпълнение се предоставя съединение с формула I или II, за предпочитане I, където R_4 е $-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$. За предпочитане R_{24} и R_{25} са $-\text{C}_1$ - C_4 алкил или водород. В по-предпочитано изпълнение R_4 е $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$ или $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

В друго изпълнение се предоставя съединение с формула I или II, за предпочитане I, където R_4 е $-\text{NO}_2$.

В друго изпълнение се предоставя съединение с формула I или II, за предпочитане I, където R_4 е $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$.

В друго изпълнение се предоставя съединение с формула I или II, за предпочитане I, където R_4 е $-\text{CN}$.

В друго изпълнение изобретението предоставя съединения с формула I, II или III, както е дефинирано по-горе, където В $-\text{NR}_1\text{R}_2$ или $-\text{NHCHR}_1\text{R}_2$. Ако В е $-\text{NR}_1\text{R}_2$, R_1 за предпочитане е C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_8 циклоалкил или $-(\text{C}_1$ - C_6 алкилен)(C_3 - C_8 циклоалкил), за предпочитане $-(\text{C}_1$ - C_6 алкилен)(C_3 - C_8 циклоалкил) и R_2 за предпочитане е C_1 - C_{12} алкил, евентуално съдържащ от една до три двойни или тройни връзки и евентуално заместен с един до три флуоро атома. За предпочитане В е $-\text{N}(\text{CH}_2\text{-циклопропил})(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ или $-\text{N}(\text{CH}_2\text{-циклопропил})(\text{CH}_2\text{CF}_3)$.

Ако В е $-\text{NHCHR}_1\text{R}_2$, то R_1 за предпочитане е $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$ или $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, където този $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$ евентуално е заместен с един до шест флуоро атома или един или два R_8 , независимо избрани от $-\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил}$, хидроксид и $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$ и R_2 за предпочитане е $-\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{алкил}$, евентуално съдържащ от една до три двойни или тройни връзки и евентуално заместен с един до три заместители, избрани от флуоро и $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$. За предпочитане, ако В е $-\text{NHCHR}_1\text{R}_2$, то R_1 е независимо избран от $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ и $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ и R_2 е независимо избран от $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$ и $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$. За предпочитане В е $-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CF}_2\text{CH}_3)$, $-\text{NHC}(\text{CF}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}(\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3)(\text{CF}_2\text{CH}_3)$, $-\text{NHCH}(\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{NHCH}(\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{NHCH}(\text{C}(\text{O})\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{NHCH}(\text{CH}(\text{O})\text{CH}_3)(\text{CF}_2\text{CH}_3)$, $-\text{NHCH}(\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ или $-\text{NHCH}(\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2)(\text{CF}_2\text{CH}_3)$.

Повече се предпочита В да е $-\text{N}(\text{CH}_2\text{циклопропил})(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{NHCH}(\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3)(\text{CF}_2\text{CH}_3)$, $-\text{NHCH}(\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{NHCH}(\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{NHCH}(\text{C}(\text{O})\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ или $-\text{NHCH}(\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$.

В друго изпълнение на изобретението В е избран от $-\text{OCHR}_1\text{R}_2$, $-\text{SCHR}_1\text{R}_2$, $-\text{CHR}_1\text{NHR}_2$, $-\text{CHR}_1\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}_2$, $-\text{CHR}_2\text{OR}_1$ и $-\text{CHR}_1\text{OR}_2$.

В друго изпълнение на изобретението съединение с формула I, II или III, както е дефинирано по-горе, се предоставя, където R_3 е метил, етил, OCH_3 , $-\text{OCF}_3$, Cl , S-CH_3 или CF_3 . За предпочитане R_3 е метил.

В друго изпълнение на изобретението се предоставя съединение с формула III, както е дефинирано по-горе, където пунктирът $\text{C} \cdots \text{N}(\text{R}_6)$ представлява двойна връзка, а пунктирът в $\text{C} \cdots \text{G}$ не представлява двойна връзка и $\text{C} \cdots \text{G}$ е CH_2 , $\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)_2$ или $\text{C}(\text{H})(\text{CH}_2\text{CH}_3)$.

В друго изпълнение на изобретението се предоставя съединение с формула III, където пунктирът $C\cdots G$ представлява двойна връзка и $C\cdots G$ е $C=O$, $C=S$ или $C=NH$ и $C\cdots N(R_6)$ е $C-NH$ или $C-N(C_1-C_4\text{алкил})$.

В друго изпълнение на изобретението се предоставя съединение с формула II, както е дефинирано по-горе, където $CR_{16}R_{17}$ и CR_4R_6 са независимо избрани от $-C=O$, $-CH_2$, $-CH(C_1-C_4\text{алкил})$, $-C(C_1-C_4\text{алкил})_2$, циклопропил, $-CHON$, $-CHOCH_3$, $-C(OCH_2CH_2)$ и $-C(CH_2OCH_2)$.

В друго изпълнение на изобретението се предоставя съединение с формула II, където $CR_{16}R_{17}$ е избран от $-CH_2$, $-CH(C_1-C_4\text{алкил})$, $-C(C_1-C_4\text{алкил})_2$, циклопропил, $-CHON$, $-CHOCH_3$ и CR_4R_6 е $C=O$, CH_2 , $-CH(C_1-C_2\text{алкил})$ или $CHOCH_3$.

В друго изпълнение на изобретението се предоставя съединение с формула I, II или III, както е дефинирано по-горе, където R_5 е евентуално заместен с арил или хетероарил, избран от евентуално заместен фенил, тиазолил, нафтил, тиенил, бензотиенил, пиридил, хинолил, хиназолинил, хиноксалинил, пиазинил, пиримидинил, индазолил, имидазолил, фуранил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиазолил, бензизоксазолил, изотиазолил, пиразолил, пиролил, индолил, пиролопиридил, оксазолил, бензоксазолил, бензотиадиазолил, пиридил, бензо[1,3]диоксолил и 2,3-дихидро-бензо[1,4]диоксинил.

В друго изпълнение R_5 е заместен с един до четири R_{27} , избран от $C_1-C_4\text{алкил}$, $-O-(C_1-C_4\text{алкил})$, хлоро, бромо, $-CH(CH_3)(OH)$, $-C(CH_3)_2(OH)$, $-CH(CH_3)(OCH_3)$, $-C(CH_3)_2(OCH_3)$, OCF_3 , $OCHF_2$, $-O$ -циклопропил, $-CH_2$ -циклопропил, $-CH(CF_3)(OH)$, $-CH(CF_3)(OCH_3)$, $-C(=O)(CF_3)$, 2-циклопропил-1-ОН, 1-циклопропил-2-ОН, 1-циклопропил-1- NH_2 , $-O$ -оксетанил, $-O$ -тетрахидрофуранил, циклопропил и $-SCH_3$.

В друго изпълнение на изобретението се предоставя съединение с формула I, II или III, както е дефинирано по-горе, където R_5 е фенил, пиридил или пиримидил, заместен с две до три R_{27} групи. В по-предпочитано изпълнение R_5 е фенил, заместен с две до три R_{27} групи.

В друго изпълнение се предоставя съединение с формула I, II или III, за предпочитане I, както е дефинирано по-горе, където R_5 е фенил, пиридил или пиримидил, заместен с две до три R_{27} групи, избрани от хало, $-(C_1-C_4\text{халоалкил})$, $-C(O)R_{24}$, OR_{25} , $-C(O)NR_{24}R_{25}$ и C_1-C_{10} алкил, евентуално заместен с един до три заместители, за предпочитане един заместител, избран от хидрокси, C_1-C_6 алкокси и $-NR_{24}R_{25}$. За предпочитане всеки R_{27} независимо е избран от метил, етил, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)CH_3$, $-CH(OH)CH_3$, хлоро, бром, флуоро, $-OCH_2CH_3$, $-O$ -циклопропил, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_3$ и $-CH(OCH_3)CH_3$. За предпочитане всеки R_{27} независимо е избран от метил, етил, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, хлоро, бром и флуоро.

В друго изпълнение се предоставя съединение с формула I, II или III, за предпочитане I, където R_5 е фенил и е заместен с два или три заместители R_{27} независимо избрани от метил, хлоро, $-OCH_3$, $-OCF_3$, бром и $-C(O)NH_2$.

В друго изпълнение на изобретението се предоставя съединение с формула I, както е дефинирано по-горе, където Z е O, NH или $NC(=O)CF_3$. За предпочитане Z е O.

В предпочитано изпълнение на изобретението се предоставя съединение с формула I, където Z е O; V е $-NHCHR_1R_2$, където R_1 за предпочитане е $-C(O)H$, $-C(O)(C_1-C_6\text{алкил})$ или $C_1-C_6\text{алкил}$, където този $C_1-C_6\text{алкил}$ евентуално е заместен с един до шест флуоро атома или два R_6 , независимо избрани от $-C_1-C_4\text{алкил}$, хидрокси и $-O-(C_1-C_6\text{алкил})$ и където R_2 за предпочитане е $C_1-C_{12}\text{алкил}$, евентуално съдържащ от една до три двойни или тройни връзки и евентуално

заместен с един до три заместители, избрани от флуоро и C_1 - C_6 алкил; R_5 е фенил, пиридил или пиримидил, заместен с две до три R_{27} групи, избрани от хало, $-(C_1-C_4\text{халоалкил})$, $-C(O)R_{24}$, $-OR_{25}$, $-C(O)NR_{24}R_{25}$ и C_1 - C_{10} алкил, който евентуално е заместен с един до три заместители, за предпочитане един заместител, избран от хидрокси, C_1 - C_6 алкокси и $-NR_{24}R_{25}$; и R_4 е $-C(O)NR_{24}R_{25}$. R_{24} и R_{25} на $-C(O)NR_{24}R_{25}$ в по-предпочитано изобретение се избират независимо от водород и C_1 - C_4 алкил.

В друго предпочитано изпълнение на изобретението се предоставя съединение с формула I, където Z е O; В е $-NHCHR_1R_2$, където R_1 на $-NHCHR_1R_2$ за предпочитане е $-C(O)H$, $-C(O)(C_1-C_6\text{алкил})$ или C_1 - C_6 алкил, където този C_1 - C_6 алкил евентуално е заместен с един до шест флуоро атома или един или два R_8 , независимо избрани от C_1 - C_4 алкил, хидрокси и $-O-(C_1-C_6\text{алкил})$ и два R_6 независимо избрани от C_1 - C_4 алкил, хидрокси и $-O-(C_1-C_6\text{алкил})$ и където R_2 на $-NHCHR_1R_2$, за предпочитане е C_1 - C_{12} алкил, евентуално съдържащ от една до три двойни или тройни връзки и евентуално заместен с един до три заместители, избрани от флуоро и C_1 - C_6 алкил; R_5 е фенил, пиридил или пиримидил, заместен с две до три R_{27} групи, избрани от хало, $-(C_1-C_4\text{халоалкил})$, $-C(O)R_{24}$, $-OR_{25}$, $-C(O)NR_{24}R_{25}$ и C_1 - C_{10} алкил, евентуално заместен с един до три заместители, за предпочитане един заместител, избран от хидрокси, C_1 - C_6 алкокси и $-NR_{24}R_{25}$; и R_4 е $-NR_1R_2$, където R_1 на $-NR_1R_2$ за предпочитане е C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_8 алкил, C_3 - C_8 циклоалкил или $-(C_1-C_6\text{алкилен})(C_3-C_8\text{циклоалкил})$, за предпочитане е $-(C_1-C_6\text{алкилен})(C_3-C_8\text{циклоалкил})$ и R_2 на $-NR_1R_2$ за предпочитане е C_1 - C_{12} алкил, евентуално съдържащ от една до три двойни или тройни връзки и евентуално заместен с един до три флуоро атома. За предпочитане В е $-N(CH_2\text{-циклопропил})(CH_2CH_3)$ или $-N(CH_2\text{-циклопропил})(CH_2CF_3)$.

Примери за предпочитани съединения на изобретението са:

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-хидроксиметил-пропиламино)-6,N-диметилникотинамид;

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-метоксиметил-пропиламино)-6,N-диметилникотинамид;

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-хидроксиметил-пропиламино)-6-метилникотинамид;

2-(4-Бромо-2-метокси-фенокси)-4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-никотинамид;

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-етил-2-метокси-пропиламино)-6-метил-никотинамид;

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-етил-2-метокси-пропиламино)-6,N-диметил-никотинамид;

2-(4-Хлоро-2-трифлуорометокси-фенокси)-4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-никотинамид;

2-(4-Хлоро-2-трифлуорометокси-фенокси)-4-(1-етил-пропиламино)-6,N-диметил-никотинамид;

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1S,2R-1-етил-2-метокси-пропиламино)-6,N-диметил-никотинамид;

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1S,2S-1-етил-2-метокси-пропиламино)-6,N-диметил-никотинамид;

и техни фармацевтично приемливи соли.

Други примери за предпочитани съединения на изобретението са:

2-(4-Бромо-2-метокси-фенокси)-4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-никотинонитрил;

4-[4-(1-Етил-пропокси)-3,6-диметил-пиридин-2-илокси]-3,5-диметил-бензамид;

Метиллов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-4-(1-метилсулфанилметил-пропиламино)-никотинова киселина;

Метиллов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-хидроксиметил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина;

2-(4-Бромо-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-никотинонитрил;

Метиллов естер на 2-(4-хлоро-трифлуорометокси-фенокси)-4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина;

Метиллов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-4-(тетрахидрофуран-3-иламино)-никотинова киселина;

и техни фармацевтична приемливи соли.

Други примери за съединения на изобретението са:

2-(4-Бромо-2-метил-фениламино)-4-(1-етил-пропокси)-6-метил-никотинова киселина;

[2-(4-Бромо-2-метил-фениламино)-4-(1-етил-пропокси)-6-метил-пиридин-3-ил]-метанол;

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-хидроксиметил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина;

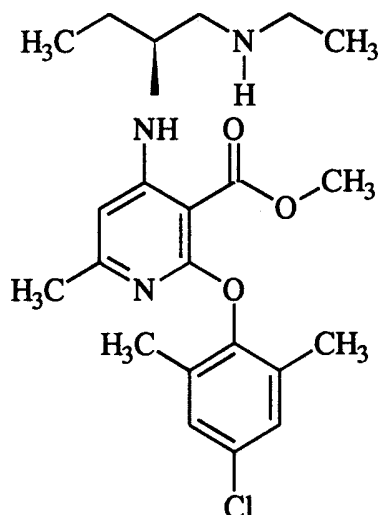
2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-хидроксиметил-пропиламино)-6-метил-никотинамид;

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-N-етил-4-(1-хидроксиметил-пропиламино)-6-метил-никотинамид;

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-хидроксиметил-пропиламино)-6,N-диметил-никотинамид;

Циклопропилметил-[2,5,6-триметил-7-(2,4,6-триметил-фенил)-7Н-пироло[2,3-дипиримидин-4-ил]-амин;

Циклопропилметил-[3,6-диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-етиламин;



Метиллов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-метоксикарбонил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина;

Метиллов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-метоксикарбонил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина;

3,3'6'-Триметил-2'-(2,4,6-триметил-фенокси)-3,4,5,6-тетрахидро-2Н-[1,4']бипиридинил;

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6,N-диметил-4-(S)-(тетрахидрофуран-3-иламино)-никотиамид;

[7-(4-Бромо-2,6-диметил-фенил)-2,5-диметил-7Н-пироло[2,3]пиримидин-4-ил]-(тетрахидрофуран-3-ил)-амин;

2,5,6-Триметил-4-пиролидин-1-ил-7-(2,4,6-триметил-фенил)-7Н-пироло[2,3-d]пиримидин;

(2-Пиролидин-1-ил-етил)-[2,5,6-триметил-7-(2,4,6-триметил-фенил)-7Н-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-амин;

(Тетрахидро-фуран-3-ил)-[2,5,6-триметил-7-(2,4,6-триметил-фенил)-7Н-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-амин;

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-4-(тетрахидро-фуран-3-иламино)-пиридин-3-карбалдехид оксим;

[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-(2-пиролидин-1-ил-етил)-амин;

N-[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-(2,2,2-трифлуоро-N-(2-пиролидин-1-ил-етил)-ацетамид;

N2-[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-N1,N1-диметил-бутан-1,2-диамин;

Метиллов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-етил-2-метиламино-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина;

[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-(3-метил-бутил)-(2-пиролидин-1-ил-етил)-амин;

(3,3-Диметил-бутил)-[3,6-диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-(2-пиролидин-1-ил-етил)-амин;

[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-морфолин-4-ил-амин;

4-(1-Етил-пропокси)-2-(4-метокси-2-метил-фениламино)-6-метил-никотинова киселина;

2-(4-Хлоро-2-метил-фениламино)-4-(1-етил-пропокси)-6-метил-никотинова киселина;

4-(1-Етил-пропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-пиридин-3-илокси)-никотинова киселина;

N2-[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-N1-пиридин-3-илметил-бутан-1,2-диамин;

N2-[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-N1-тиазол-2-илметил-бутан-1,2-диамин;

2-(2,4-Диметил-фениламино)-4-(1-етил-пропокси)-6-метил-никотинова киселина;

[2-(4-Хлоро-2-метил-фениламино)-4-(1-етил-пропокси)-6-метил-пиридин-3-ил]-метанол;

[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-хидроксиметил-пропиламино)-6-метилникотинонитрил;

1-(4-Хлоро-2-метил-фенил)-5-(1-етил-пропокси)-7-метил-1,4-дихидро-2Н-3-окса-1,8-диаза-нафтален;

4-(1-Етил-пропиламино)-2-метил-7-(2,4,6-триметил-фенил)-7Н-пироло[2,3-d]пиримидин-5,6-дион;

4-(1-Етил-пропиламино)-2-метил-7-(2,4,6-триметил-фенил)-5,7-дихидро-пироло[2,3-d]пиримидин-6-он;

4-[3-Циано-4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-пиридин-2-илокси]-3-метокси-бензоена киселина;

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-метоксиметил-пропиламино)-6-метил-никотинамид;

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-метоксиметил-пропиламино)-6,N-диметил-никотинамид;

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-N-(1-хидроксиметил-пропил)-4-(1-хидроксиметил-пропиламино)-6-метил-никотинамид;

и фармацевтично приемливи соли на горните съединения.

Изобретението се отнася и за фармацевтичен състав за лечение на (а) разстройство или състояние, лечението на които може да се повлияе или облекчи от КОФ антагонисти, което включва, но без ограничение, разстройства, индуцирани или облекчавани от КОФ или (б) разстройство или състояние, избрано от възпалителни разстройства като ревматоиден артрит и остеоартрит, болка, астма, псориазис и алергии; генерализирано разстройство породено от

безпокойство, паника, фобия, включително социална фобия, агорафобия и специфични фобии; натрапливо-компулсивно разстройство; пост-травматично разстройство, породено от стрес; безсъние, предизвикано от стрес; усещане за болка като фибромиалгия; разстройства в настроението като депресия; включително основна депресия; единична епизодична депресия, рекурентна депресия; индуцирана от тормоз депресия при деца; смущения в настроението, свързани с предменструален синдром и послеродова депресия; дистимия; биполарни разстройства; циклотимия; хроничен синдром на умора; главоболие, предизвикано от стрес; рак; синдром на раздразнени черва; болест на Крон; спастичен колит; постоперативен илеус; язва; диария; предизвикана от стрес температура; имунен дефицит в резултат на вирусни инфекции при хора; невродегенеративни заболявания като болест на Алцхаймер, Паркинсонова болест и болест на Хънтингтън; гастроинтестинални заболявания; разстройства при хранене като анорексия и булимия невроза; хеморагичен стрес; химична зависимост или пристрастяване включително зависимост или пристрастяване към алкохол, кокаин, хероин, бензодиазепини или други лекарства; симптоми при отказване на дрога и алкохол; индуцирани от стрес психични епизоди; еутиреоиден болестен синдром; синдром на несъответстващ антидиуретичен хормон; общо затлъстяване; безплодие; травма на главата; травма на гръбначния стълб; исхемично невронно увреждане, включително церебрална исхемия, например, церебрална исхемия на хипокампуса; екзитотоксично невронно увреждане; епилепсия; удар; имунни дисфункции включително индуцирани от стрес имунни дисфункции, включително синдром на стрес при свине, треска при транспортиране по море на добитък, пароксимална фибриляция при коне, дисфункция при раждане на пилета, стрес при стригане на овце, стрес породен от контакт хора-животни при кучета; мускулни спазми; незадържане на урина; сенилна деменция тип Алцхаймер; мултиинфарктна

деменция; амиотрофична латерална склероза; хипертензия; тахикардия; конгестивна сърдечна недостатъчност; остеопороза; преждевременно раждане; хипогликемия и Синдром Х при бозайник, включително човек или птица, съдържащо количество съединение с формула I, II и III или фармацевтично приемлива сол, ефективно за лечение на такова разстройство или състояние и фармацевтично приемлив носител.

Изобретението понататък включва метод за лечение на (а) разстройство или състояние, лечението на което може да се повлияе или облекчи с КОФ антагонисти, включително, но без ограничение, на разстройства индуцирани или облекчавани от КОФ или (б) разстройство или състояние, избрано от възпалителни разстройства като ревматоиден артрит и остеоартрит, болка, астма, псориазис и алергии; генерализирано разстройство породено от безпокойство, паника, фобия, включително социална фобия, агорафобия и специфични фобии; натрапливо-компулсивно разстройство; пост-травматично разстройство от стрес; безсъние, предизвикано от стрес; усещане за болка като фибромиалгия; смущения в настроението като депресия; включително основна депресия; единична епизодична депресия, рекурентна депресия; индуцирана от тормоз депресия при деца; смущения в настроението, свързани с предменструален синдром и послеродова депресия; дистимия; биполарни разстройства; циклотимия; хроничен синдром на умора; главоболие, предизвикано от стрес; рак; синдром на раздразнени черва; болест на Крон; спастичен колит; постоперативен илеус; язва; диария; предизвикана от стрес температура; имунен дефицит в резултат на вирусни инфекции при хора; невродегенеративни заболявания като болест на Алцхаймер, Паркинсонова болест и болест на Хънтингтън; гастроинтестинални заболявания; смущения при хранене като анорексия и булимия невроза; хеморагичен стрес; химична зависимост или пристрастяване включително зависимост или пристрастяване

към алкохол, кокаин, хероин, бензодиазепини или други лекарства; симптоми при отказване на дрога и алкохол; индуцирани от стрес психични епизоди; еутиреоиден болестен синдром; синдром на несъответстващ антидиуретичен хормон; общо затлъстяване; безплодие; травма на главата; травма на гръбначния стълб; исхемично невронно увреждане, включително церебрална исхемия, например, церебрална исхемия на хипокампуса; екзитотоксично невронно увреждане; епилепсия; удар; имунни дисфункции включително индуцирани от стрес имунни дисфункции, включително синдром на стрес при свине, треска при транспортиране по море на добитък, пароксизмална фибриляция при коне, дисфункция при раждане на пилета, стрес при стригане на овце, стрес в резултат на контакт хора-животни при кучета; мускулни спазми; незадържане на урина; сенилна деменция тип Алцхаймер; мултиинфарктна деменция; амиотрофична латерална склероза; хипертензия; тахикардия; конгестивна сърдечна недостатъчност; остеопороза; преждевременно раждане; хипогликемия и Синдром X при бозайник, включително човек или птица, включващ прилагане към субект, нуждаещ се от такова лечение на количество съединение с формула I, II и III или фармацевтично приемлива сол, ефективно за лечение на такова разстройство или състояние.

Настоящото изобретение предоставя и фармацевтичен състав и метод за лечение на състояние, включващ приложение на съединение I, II или III на количество ефективно за лечение на това състояние, където състоянието се избира от групата състояща се от: а) атипичен денонощен ритъм; б) депресия, при която се прилага второ съединение за лечение на депресия, като второто съединение за лечение на депресия има начало на действие, забавено по отношение на КОФ антагониста; и с) повръщане. Споменатият по-горе метод може да се практикува съгласно информацията предоставена от Предварителна

Патентна Заявка на САЩ № 60/151,183, подадена на 27 август 1999, която описва лечение на по-горе споменатите състояния като се използват КОФ антагонисти, включена в литературата на изобретението.

Съединенията с формула I, II и III, описани тук, могат да се използват и за лечение на форми сърдечна недостатъчност, описани в U.S. Сериен № 09/248,073, *supra*, поради което могат да се включат във фармацевтични състави.

Примери за по-специфични форми или прояви на атипичен денонощен ритъм, които може да се третират съгласно настоящето изобретение включват, но без ограничение, синдром в резултат на промяна на часовия пояс, разстройства при смяна на сезоните, разстройства в резултат на промяна на времето за сън, нередовен режим сън-събуждане, синдром на забавена фаза сън в резултат на този атипичен денонощен ритъм, напреднал синдром при фаза сън или смущение при не-24 часов режим сън-събуждане в резултат на този атипичен денонощен ритъм. Нещо повече, съединение с формула I, II или III може да се комбинира при метода или фармацевтичния състав за лечение на атипичен денонощен ритъм с второ съединение, полезно за лечение на смущение в съня, например, тахикинин антагонисти, агонисти за GABA мозъчни рецептори, металонергични съединения, агонисти на GABA мозъчен рецептор, антагонисти на 5HT₂ рецептор и свързващи съединения на D4рецептор. И други съединения или вещества полезни за лечение на смущения в съня могат да се комбинират със съединение с формула I, II или III. Такива методи и състави са описани с големи подробности в Предварителна Заявка на САЩ 0 60/151,183, *supra*.

В друго изпълнение състоянието е депресия и второто съединение със забавено действие при лечение на депресия, се избира от групата, състояща се от селективни серотонин реусвояващи инхибитори, трициклени

антидепресанти, норепинефрин усвояващи инхибитори, литий, бупропион, сертралин, флуоксетин, тразодон и трициклени антидепресанти, избрани от групата, включваща имипрамин, амитрипилин, тримипрамин, доксефин, десипрамин, нортриптилин, протриптилин, амоксапин, кломипрамин, мапротилин и карбамазепин и фармацевтично приемливи соли и естери на по-горе изброените съединения.

В друго изпълнение, състоянието, подлежащо на лечение, е повръщане и методът понататък включва приложение на второ съединение за лечение на емеzis. Второто съединение за лечение на повръщане може да бъде избрано от, но без ограничение, антагонисти на тахикинин, антагонисти на 5HT₃, GABA агонисти и инхибитори на вещество Р. По-специфични категории повръщане, които настоящето изобретение включва, са повръщане, предизвикано от състояние или средство, избрано от групата, включваща бременост, вестибуларно разстройство, постоперативно гадене, гастроинтестинална обструкция, намалена гастроинтестинална подвижност, висцерална болка, мигрена, промяна в междучерепното налягане, хемотерапия, радиация, токсини и опиоидни аналгетици.

Подробно описание на изобретението

Методи за получаване на съединенията и съставите на изобретението са описани по-долу. В дискусиата и реакционните схеми, които следват R₁ до R₉, R₁₁, R₁₆, R₁₇, R₁₉, A, B, G, пунктирите и структурни формули I, II, III, X, XI, XII и IV, ако не е указано друго, са дефинирани, както по-горе.

Алкил се отнася за алкилови групи с права и разклонена верига. Например, "C₁-C₆алкил" обхваща алкилови групи с права и разклонена верига от един до шест атома, включително (но без ограничение) метил, етил, изопропил, *трет*-бутил и хексил.

R₂ и R₅ е хетероциклена група, свързана с въглероден атом.

C_1 - C_4 алкил или C_1C_6 алкил, който “може да съдържа една двойна или тройна връзка” в горните дефиниции, означава, че има най-малко два въглеродни атома в алкила за една двойна или тройна връзка.

Хало и халоген означава флуоро, хлоро, бромо или йодо, освен ако не е означено друго.

Терминът “лечение”, “лекуване” и подобни означава както отслабване или обръщане при задълбочаване на разстройството, така и излекуване на смущението. Тези термини включват също облекчаване или намаляване на симптомите на разстройството или състоянието, дори когато разстройството или състоянието не се елиминират в действителност и когато при прогресиране на разстройството или състоянието то не се забавя или обръща. Терминът “лечение” и подобни термини включват и профилактично лечение на разстройства и състояния.

Терминът “халоалкил” се отнася за алкилова група, заместена с един или повече халогенни атоми т.е. един или повече флуоро, бромо, йодо или хлоро атоми. Нещо повече, когато алкилова група съгласно тази спецификация и претенции е заместена, например с един до девет т.е. девет атома, евентуално един до девет флуорни атома, което е само една претенция при достатъчен брой въглеродни атоми, присъстващи в алкиловата група.

Терминът “арил” в горните дефиниции означава, освен при друго обозначение, органичен радикал, получен от ароматен въглеводород чрез отстраняване на един водороден атом. Примери за арилови групи са фенил и нафтил.

Терминът “хетероциклоалкил”, освен при друго обозначение, означава 4 до 8 членен моно-карбоциклен пръстен или бициклен пръстен, където най-малко един въглероден атом е заместен с хетеро член, избран от кислород, азот, N-(алкил) или $S(O)_m$, където m е нула, 1, 2 или 3. Хетероциклоалкилови групи

обикновено съдържат до четири хетеро члена, за предпочитане 1, 2 или 3 хетерочлена. Хетероциклоалколвите групи на съединенията на изобретението могат да съдържат евентуално от една до три двойни връзки. Терминът "хетероциклоалкил" също включва хетероарилови групи. Примери за хетероарилови групи включват тиенил, бензотиенил, пиридил, тиазолил, хинолил, пиазинил, пиримидил, имидазолил, фуранил, бензофуранил, бензотиазолил, изотиазолил, бензотиазолил, бензоизоксазолил, бензимидазолил, индолил и бензоксазолил. Други примери за арилови групи са пиразолил, триазолил, тетразолил, изоксазолил, оксазолил, пиролил, изохинолинил, цинолинил, индазолил, индолизинил, фталазинил, пиридазинил, триазинил, изоиндолил, пуринил, оксадиазолил, тиадиазолил, фуразанил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензооксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил и фуропиридинил. Предпочитани хетероарилови групи са тиазолил, тиенил, бензотиенил, пиридил, хинолил, хиназолинил, хиноксалинил, пиазинил, пиримидинил, индазолил, имидазолил, фуранил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиазолил, бензизоксазолил, изотиазолил, пиразолил, пиролил, индолил, пиролопиридил, оксазолил, бензооксазолил и бензотиадиазолил. Други предпочетени хетероциклоалкилови групи са тетраhydroфурано, тетраhydroпирано, морфолино, пиролидино, пиперидино, пиперазино, [2.2.1]-азабициклени пръстени, [2.2.2]-азабициклени пръстени, [3.3.1]азабициклени пръстени, хинуклидино, азетидино, азетидиноно, оксиндоло, дихидроимидазоло и пиролидиноно. Хетероциклоалкилови групи в съединения на изобретението могат да са С-свързани или N-свързани, където това е възможно.

Съединения с формула I, където В е $-NR_1R_2$, $-NHCHR_1R_2$, $-OCHR_1R_2$ или $-SCHR_1R_2$ и R_3 е метил, етил или хлоро (оттук нататък R_{19}) могат да се получат чрез реакция на съединение с формула IV, където D е Cl и A, R_4 , R_5 и Z са както

са дефинирани по-горе с формула I и съединение с формула BH, където B е дефинирано непосредствено по-горе. Реакцията се провежда в разтворител в присъствие на база при температура между 0°C до около 230°C. Подходящи разтворители са органични разтворители като тетраhydroфуран (THF), ацетонитрил, диметилсулфоксид (DMSO), ацетон, C₂-C₁₅алкилов алкохол, хлороформ (CHCl₃), бензен, ксилен, толуен, сулфолан, пиридин, хинолин, 2,4,6-триметилпиридин, ацетамид, ди-(C₁-C₂)алкилацетамид или 1-метил-2-пиролидинон.

Предпочитан метод за получаване на съединения с формула I, където A е -CR₇ и B е -NR₁R₂ или -NHCHR₁R₂ е двустадийна процедура, описана по-долу. Първо, съединение с формула IV реагира с излишък R₁NH₂ или NH₃ или еквивалент на NH₃ предшественик (например, NaN₃, Bu₄N⁺N₃⁻ или NH₂OH) при температура от около 75°C до около 250°C и при налягане от около 0 до около 300 psi, в подходящ разтворител, както е описано по-горе, като се получава съединение с формула I, където B е -NHR₁, -NH₂, -NH₂OH или -N₃. Съединения с формула I, където B е -N₃ или -NH₂OH могат да се превърнат в съответните съединения с формула I, където B е -NH₂ по методи, добре познати на специалистите като хидриране или редукция. Алкилиране на съединение с формула I, където B е -NHR₁ или -NH₂ и подходящ алкил халид в присъствие на подходяща база като литий или натриев бистриметилсилиламид, литий или натриев диизопропиламид, бутиллитий или калиев *трет*-бутоксид в подходящ разтворител като тетраhydroфуран, диоксан или дихлорометан. Получава се съответното съединение с формула I, където B е -NR₁R₂. Алтернативно, при редукционно аминиране на съединение с формула I, където B е -NHR₁ или -NH₂, например, ацилиране, последвано от редукция с борохидрид (например, натриев борохидрид) се получава съответното съединение с формула I, където B е -NR₁R₂ или -NHCHR₁R₂.

Когато В е $-NR_1R_2$ или $-NHCHR_1R_2$ може да се използва излишък от ВН едновременно като реагент и като база. Бази различни от ВН като калиев карбонат, три-(C_1-C_6)алкиламин или натриев хидрид също могат да се използват. Реакцията се провежда при температура около 75°C до около 230°C . Когато реакцията се провежда в присъствие на база, като натриев хидрид, калиев C_1-C_4 алкоксид или органолитиево съединение като бутиллитий, се използва моларен еквивалент амин.

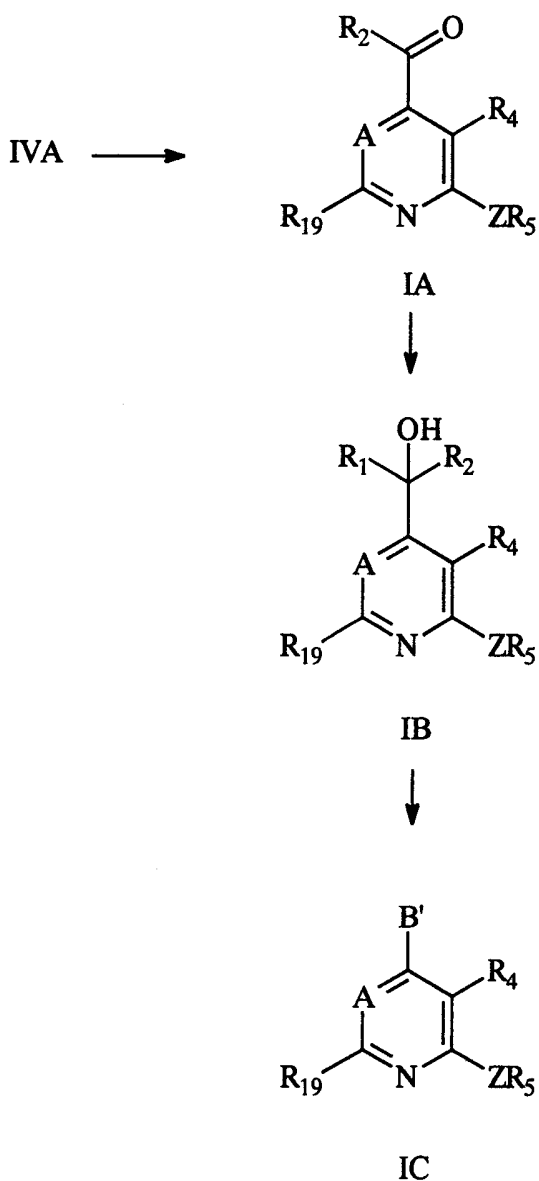
Когато В е $-OCHR_1R_2$ или $-SCHR_1R_2$ може да се използва база, способна която депротонира ВН като хидрид на алкален метал, като натриев или калиев хидрид или органометална база като натриев диизопропиламид, натриев бис(триметилсилил)амид, литиев диизопропиламид, литиев бис(триметилсилил)амид, натриев или калиев C_1-C_4 алкоксид или бутиллитий. Може да се използва разтворител, например, тетраhydroфуран, ацетонитрил, диметилсулфоксид, ацетон, дихлорометан, толуен, C_2-C_5 алкохол, хлороформ, бензен, ксилен или 1-метил-2-пиролидинон и реакционата температура може да е в интервал от около 0°C до около 180°C , за предпочитане от около 50°C до около 80°C .

Съединения с формула I, II и III, където В е дефиниран както във формули I, II и III и R_3 е дефиниран по същия начин, но R_3 не трябва да е метил или етил (оттук нататък R_{20} , който се дефинира като R_3 , но не метил или етил, може да се получи чрез реакция на съединение с формула I, II или III, където R_3 е хлоро и нуклеофил с формула $R_{20}H$ с или без органична или неорганична база. Подходящи бази включват натриев и калиев хидрид, където $R_{20}H$ е алканол или алкан тиол; и по-слаби бази като калиев карбанат или триетиламин, където $R_{20}H$ е амин. Съединения с формула I, където R_{20} е флуоро могат да се получат от съответните съединения, където R_{20} е хлоро чрез реакция с тетрабутиламониев

флуорид. Подходящи разтворители са диметилсулфоксид, тетраhydroфуран или дихлорометан, за предпочитане тетраhydroфуран.

Съединения с формула I, където В е $-\text{CR}_1\text{R}_2\text{R}_{11}$, $-\text{C}(\text{C}=\text{CR}_1\text{R}_{12})\text{R}_1$, $-\text{CHR}_2\text{OR}_{12}$, $-\text{CHR}_2\text{SR}_{12}$ или $-\text{C}(\text{O})\text{R}_2$ и R_3 е R_{19} , както е дефинирано по-горе, могат да се получат, както е показано на Схема 1.

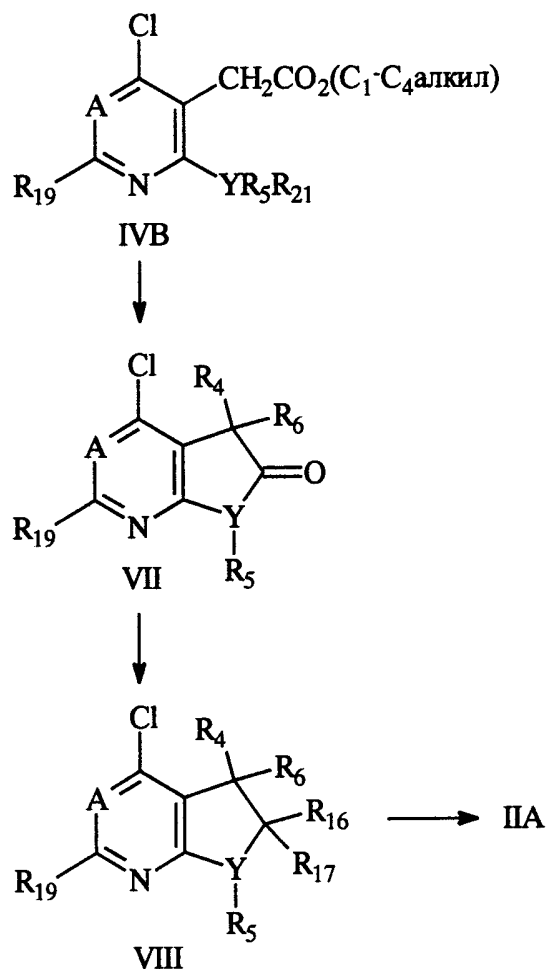
СХЕМА 1



Съединения с формула IV, където D е циано и A, R_4 , R_5 и R_{19} са както са дефинирани по-горе и имат формула IVA (не е показана), се получават чрез

реакция на съответно съединение, където D е хлоро и калиев цианид или меден цианид в диметилсулфоксид, 1-метил-2-пиролидон, N,N-диметилформаид (DMF) или ацетамид и Гриняров реагент, съдържащ група R_2 , както е дефинирано по-горе, като се образуват съединения с формула IA. Следваща реакция на съединение с формула IA и Гриняров реагент, съдържащ R_1 , както е дефинирано по-горе се получава съединение с формула IB. Съответни съединения с формула IC, където B'' е $-CR_1R_2R_{11}$ или $-C(C=CR_2R_{12})R_1$ могат да се получат по конвенционални методи. Така, при реакция на IB и киселина, като концентрирана сярна киселина в оцетна киселина, или Burgess вътрешна сол, като метилов естер на (карбоксисулфамоил)триетиламониев хидроксид се получава съединение с формула IC, където B' е $-C(C=CR_2R_{12})R_1$. При хидриране на съединение, където B' е $-C(C=CR_2R_{12})R_1$, като се използва паладий/въглен (Pd/C) или катализатор платиниев диоксид, се получава съединение IC, където B' е CHR_1R_2 . При реакция на съединение IB с диетиламиносерен трифлуорид или трифенилфосфин/тетрахлорметан се получава съединение IC, където B' респективно е $-CR_1R_2F$ или $-CR_1R_2Cl$. При редукция на съединение с формула IA с натриев борохидрид се получава съединение I, където B е $-CHR_2OH$. При алкилиране на $-CHR_2OH$ групата с алкил халид, например алкил йодид в присъствие на база като натриев хидрид при стайна температура се получава съединение с формула I, където B е $-CHR_2OR_{12}$.

Съединения с формула II, където R_3 е R_{19} , както е дефинирано по-горе, могат да се получат от съединения с формула IV, където R_{19} , R_4 , R_5 и A са дефинирани по-горе, D е хлоро и YR_{21} е NH или $-CHR_{21}$, където R_{21} е циано или $-COO(C_1-C_4\text{алкил})$, отгук нататък формула IVB, както е показано на Схема 2.

CXEMA 2

Съединения с формула VII, където R₄ и R₆ са всеки от тях водород и Y е N, могат да се получат при нагряване на съединения с формула IVB и катализатор киселина в подходящ разтворител като толуен, бензен, *трет*-бутанол, ацетонитрил и ацетон, за предпочитане толуен. Катализаторът може да е сярна киселина, солна киселина, *p*-толуенсулфонова киселина или метилсулфонова киселина, за предпочитане *p*-толуенсулфонова киселина.

Когато Y във формула IVB е CH или N, може да се използва база за депротониране на протон на съединение с формула IVB. Подходящи разтворители са тетраhydroфуран, толуен и дихлорометан, подходяща реакционни температури са между около -78°C и 100°C, за предпочитане около

-78°C до 50°C и подходящи бази са натриев хидрид, калиев хидрид, калиев – *трет*-бутоксид, литиев бис(триметилсилил)амид и литиев или натриев диизопропиламид.

Съединения с формула VII, където R_4 и R_6 са всеки от тях водород, могат да се депротонират с база като натриев хидрид или органометално съединение като литиев бис(триметилсилил)амид, след което се добавя електрофилно съединение, съдържащо група R_4 , като R_4L , където L е напускаща група като йодо, бромо, мезилат, тозилат или *p*-толил-*N*-флуоро-*N*- C_1 - C_6 алкил сулфонамид, йод, *p*-нитробензен, диметилформаид, ди-(C_1 - C_4 алкил)кетон, формалдехид, (C_1 - C_4 алкил)алдехид или бром, за да се получи съединение с формула VII, където R_4 е флуоро, хлоро, бромо, йодо, хидрокси, C_1 - C_4 алкил, $S(C_1$ - C_4 алкил), CHO , $CH(OH)$ (C_1 - C_4 алкил), $C(OH)$ (ди C_1 - C_4 алкил) или CH_2OH . Следващо конвенционално алкилиране на хидрокси групата или окисление на тиаалкил групата води до съединения с формула VII, където R_4 е C_1 - C_4 алкокси и $SO_n(C_1$ - C_4 алкил), където съответно n е 1 или 2. При окисление на съединения с формула VII, където R_4 е хидрокси и R_6 е водород, се получават съответните съединения, където CR_4R_6 е $C=O$, където при редукиционно аминиране с подходящ амин се превръща в съответни съединения, където R_4 е амино. Съединенията с формула VII, където R_4 е нитро или амино, могат да се получат при реакция на съединения с формула VII, където R_4 и R_6 и двата са водород и алкил нитрит, като се получават съединения, където CR_4R_6 е $C=NOH$ и при окисление или редукция се получават съединения с формула VII, където R_4 съответно е нитро или амин.

Съединения с формула VII, където един от R_4 и R_6 е водород, могат да се превърнат в съответни съединения, където и двата R_{16} и R_{17} са водород, чрез редукция с редуциращо средство като литиевоалуминиев хидрид в тетраhydroфуран. При същата редукция се получават съединения, където R_{16} е

водород и R_{17} е хидрокси, където двата R_4 и R_6 не са водород. При алкилиране, когато R_{17} е хидрокси с C_1 - C_4 алкил йодид в присъствие на натриев хидрид се получава съответното съединение, където R_{17} е $O(C_1$ - C_4 алкил). При реакция на съединения с формула VII и органометално съединение като ди(C_1 - C_6 алкил)цинк, C_1 - C_6 алкил литий или C_1 - C_6 алкил магнезиевбромид се получават съединения с формула VIII, където единият от R_{16} или R_{17} е C_1 - C_6 алкил, а другият хидрокси.

Превръщане на съединения с формула VII до съответни съединения с формула IIa се осъществява по описани по-горе методи за получаване на съединения с формула I.

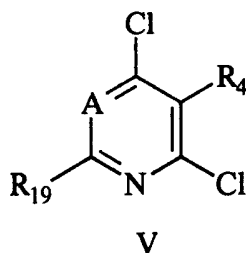
Съединения с формула III, където G е кислород или алкил, могат да се получат чрез реакция на съединение с формула I, където R_4 е amino и Z е NH и фосген, дифосген, трифосген или тиофосген. Реакцията протича в присъствие на база като три(C_1 - C_4 алкил)амин в подходящ разтворител, за предпочитане тетраhydroфуран, при около -78°C до около 50°C , за предпочитане при 0°C до стайна температура. При стандартно алкилиране на тези съединения, където R_6 е водород и подходяща база като натриев хидрид в подходящ разтворител като сух тетраhydroфуран, се получават съединения с формула III, където R_6 е C_1 - C_4 алкил.

Съединения с формула III, където G е алкил могат да се получат чрез реакция на съединение с формула I, където R_4 е amino и Z е NH и съединение с формула $GC(OC_1-C_2\text{алкил})_3$ в присъствие на киселина като p-толуенсулфонова киселина (p-TsOH), метансулфонова киселина (MsOH), HCl газ или концентрирана сярна киселина (H_2SO_4) в подходящ разтворител като толуен, ксилен, бензен, диоксан или тетраhydroфуран при температура от около стайна до около 140°C , за предпочитане от около 50°C до около температурата при нагряване на обратен хладник. Алтернативно, съединение с формула I, където

R_4 е amino и Z е NH , могат да реагират с $[G(C=O)]_2O$, $G(C=O)Cl$ или $G(C=O)F$ в присъствие на база като пиридин, производно на пиридин или три- (C_1-C_4) алкиламин в подходящ разтворител като дихлорометан, хлороформ, тетраhydroфуран, диоксан, толуен или бензен при температура от около $0^\circ C$ до около температура при нагряване на обратен хладник на реакционната смес, за предпочитане от около $0^\circ C$ до около стайна температура, последвано от циклизиране при кисели условия (например, с $pTSON$, $MSOH$, HCl_g , HBr газ или концентрирана сярна киселина). Сключване на пръстена може да се проведе в подходящ разтворител като C_1-C_4 алкохол, толуен, ксилен, бензен, диоксан или тетраhydroфуран. Подходящи температури за тази реакция са в интервал от около стайна температура до около $140^\circ C$. За предпочитане реакционната температура е между около $50^\circ C$ и около температурата при нагряване на обратен хладник.

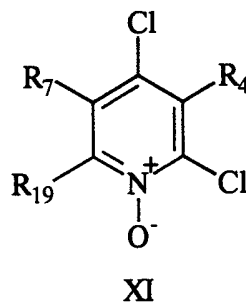
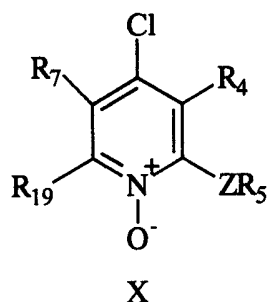
Съединения с формула III, където G е $-O-(C_1-C_2 \text{ алкил})$ или $-OCF_3$ могат да се получат при реакция на съединение с формула III, където G е кислород и R_6 е водород и съединение с формула $GOSO_2CF_3$ в присъствие на база като три- $(C_1-C_4 \text{ алкил})$ амин или литиев бистриметилсилиламид в $HMPA$ или диметилформамид и след това реакция със съединение с формула $GOSO_2OG$ или GX , където X е бром, хлор или SO_3CF_3 .

Съединения с формула IV, където D е хлор и ZR_5 е NHR_5 , могат да се получат от съединения с формула V:



където A и R_4 са както са дефинирани във формула I и R_{19} е дефиниран по-горе, чрез реакция с R_5NH_2 . Реакцията се провежда в тетраhydroфуран или диметилсулфоксид при около $0^\circ C$ до около $150^\circ C$, за предпочитане $50^\circ C$ до $130^\circ C$. Съединения с формула IV, където D е хлоро и Z е O, S, CHR_{21} , където R_{21} е електроно дефицитна група като циано, $C(=O)R$, $COOR$, където R е C_1 - C_4 алкил, бензоил или алил или SO_n -фенил, където $n=0, 1$ или 2 , могат да се получат при реакция на съединения с формула V и R_5OH, R_5SH, R_5NH_2 или R_5CHR_{21} . Реакцията протича в присъствие на база, способна да депротонира R_5ZH като натриев хидрид, калиев хидрид, калиев карбонат, литиев или натриев бис(триметилсилил)амид, литиев или натриев диалкиламид, натриев или калиев (C_1 - C_4 алкоксид) или бутиллитий с или без други органометални халиди като купро (I) бромид, йодид или хлорид, купри (II) оксид, купро (I) оксид, мед метал и триалкилкалаенхлорид. Примери за разтворители, които могат да се използват са тетраhydroфуран, диметилсулфоксид, ацетонитрил, дихлорометан, 1-метил-2-пиролидинон, пиридин, хиолин, N,N -диалкилацетамид, 2,4,6-триметилпиридин, N,N -диалкилформамид, например, N,N -диметилформамид, хексаметил фосфорамид и толуен. Реакционната температура може да е в интервал около $0^\circ C$ до около $180^\circ C$, за предпочитане от около $0^\circ C$ до около $150^\circ C$.

Съединения с формула IV, където A е CR_7 , D е хлоро и Z е O or S, CHR_{21} , могат да се получат при редукция на съединения с формула X, дадено по-долу, където R_7 и Z са дефинирани непосредствено по-горе и редуциращо средство като фосфорен трихлорид в подходящ разтворител като дихлорометан или хлороформ при температура от около $0^\circ C$ до около $100^\circ C$, за предпочитане от около стайна температура до около температурата на разтворителя при нагряване на обратен хладник.



Съединения с формула X могат да се получат от съединения с формула XI, показано по-горе, където R_4 е както е дефинирано по-горе във формула I и R_{19} е дефинирано по-горе (например метил или етил) чрез реакция със съединение с формула R_5OH , R_5SH или R_5CHR_{21} . Реакцията протича в присъствие на база, способна да депротонира R_5ZH като натриев хидрид, калиев хидрид, литий, натриев или калиев бис(триметилсилил)амид, литиев, натриев или калиев диалкиламид, натриев или калиев C_1 - C_4 алкоксид или бутиллитий. Подходящи разтворители включват тетраhydroфуран, диоксан, диметилсулфоксид, 1-метил-2-пиролидинон, пиридин, N,N-ди-(C_1 - C_4 алкил)ацетамиди, ацетамид, N,N-ди-(C_1 - C_4 алкил)формамиди, ацетонитрил, дихлорометан, толуен и ксилен. Подходящи реакционни температури могат да са в интервал от около $-78^\circ C$ до около $150^\circ C$ и за предпочитане между около $-40^\circ C$ до около $150^\circ C$.

Съединения с формула XI могат да се получат при реакция на съответни съединения с формула V, където A е $-CR_7$ и R_4 и R_{19} са както са дефинирани по-горе и окислител като *мета*-хлоропербензоена киселина, пероцетна киселина или пертрифлуороцетна киселина в разтворител като дихлорометан, хлороформ, оцетна киселина, диметилформамид, метанол или смес на един или повече от изброените разтворители при температура от около $0^\circ C$ до около $100^\circ C$, за предпочитане от около стайна температура до около $60^\circ C$.

Когато R_4 е електроноакцепторна група като NO_2 , $-COO(C_1-C_4\text{алкил})$, $-COOH$, CN или $-CO(C_1-C_4\text{алкил})$, редът на реакции на свързване за въвеждане

на В и ZR_5 групи при синтеза на съединения с формула I може да се обърне. В групата може да се въведе преди стадия на свързване на ZR_5 като се използват методи аналогични на тези, описани по-горе. Например, съединения с формула I, където R_4 е електронодефицитна група могат да се получат при реакция на съединение с формула XII и съединение с формула HZR_5 . Съединения с формула XII могат да се получат чрез реакция на съединение с формула V, където А е CR_7 и R_{19} и R_4 са дефинирана по-горе, и съединение с формула В''Н в присъствие на база.

Съединения с формула IV, където D е хлоро и Z е $-N(C_1-C_4\text{алкил})$ могат да се получат чрез реакция на съответни съединения, където Z е NH и база при температура от около -78°C до около 100°C , за предпочитане от около 0°C до около стайна температура, последвано от прибавяне на C_1-C_4 алкил йодид или бромид. Подходящи бази включват например, натриев хидрид, литиев или натриев бис(триметилсилил)амид, литиев или натриев диалкиламид и бутиллитий. Подходящи разтворители включват, например, тетраhydroфуран, диметилсулфоксид, толуен, бензен или дихлорометан.

Съединения с формула IV, където D е хлоро, хидрокси или OR е стандартна защитна група за хидрокси и Z е $-CR_{13}R_{14}$, могат да се получат чрез алкилиране като се използва алкилиращо средство, съдържащо R_{13} , като $R_{13}I$, съединения с формула IV, където Z е CHR_{21} в присъствие на база, способна да депротонира протона в Z групата, както е посочено по-горе, последвано от прибавяне на алкилиращо средство, съдържащо R_{14} , като $R_{14}I$. При нагряване на съединения с формула IV, където D е хлоро или водород и Z е $-CH(CN)$ в около 85% фосфорна киселина при температурата на нагряване на обратен хладник, се получават съответни съединения с формула IV, където D е хидрокси и Z е CH_2 . Депротониране на съединения с формула IV, където Z е CH_2 и база, както е описано по-горе за депротониране на R_5ZH , последвано от прибавяне на

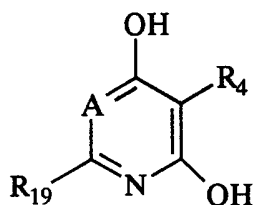
подходящ електрофил като (C_1 - C_4 алкил)йодид, йод, бром, ацетилхлорид, формалдехид, ацетон, *p*-толил-*N*-флуоро-*N*-(C_1 - C_4 алкил)сулфонамид, нитробензен, C_1 - C_6 алкилнитрит, етилен оксид или дихалоетан, като се получават съответни съединения с формула IV, където Z е $-CHR_{13}$, $-CH(OH)$, циклопропил или $-C(NOH)$. При следващо алкилиране на съединения, където Z е $-CHR_{13}$, т.е. както е описано непосредствено по-горе с алкилиращо средство с формула $R_{14}I$ се получават съответните съединения, където Z е $-C(R_{13}R_{14})$.

Превръщане на $-C(R_5)NOH$ или $-CH(OH)R_5$ до $C(O)R_5$ може да се осъществи по познати методи. Хидриране или редукция на съединения, където Z е $-C=NOH$ предоставя съединения, където Z е $-CHNH_2$. Някои интермедиати изискват процедура за защита за контрол на реакционната селективност, като се използват стандартни методи в органичната химия.

Съединения с формула V, където A е N (оттук нататък се говори за съединения с формула VB) или A е CR_7 (т.е. съединения с формула VA) и A е CR_7 (т.е. съединения с формула VA) и R_4 и R_{19} са дефинирани както във формула I, могат да се получат чрез реакция на съответни съединения с формула, респективно VIB и VIA, и 1 еквивалент или излишък $POCl_3$ при температура от около стайна температура до около $180^\circ C$, за предпочитане при температура на нагряване на обратен хладник с или без разтворител. Съединения с формула VIA могат да се получат по методи аналогични на описаните в литературата и добре познати на специалистите (*Helv. Chimica Acta*, 25, 1306-1313 (1942)).

Съединения с формула VIB могат да се получат чрез реакция на 1 еквивалент HCl сол на $R_{19}C(=NH)(NH_2)$, 1 еквивалент на $R_4CH(COO-(C_1-C_4\text{алкил}))_2$ и 2 еквивалента база като натриев алкоксид, например, натриев метоксид в смес алкохол (т.е. метанол) и ацетон при температура от около $50^\circ C$

до около 200°C, за предпочитане при температура на нагряване на обратен хладник.



VIA, A=CR₇

VIB, A=N

Когато съединенията на изобретението съдържат един или повече хирални центъра, е ясно, че изобретението включва рацемични смеси, както и индивидуални енантиомери и диастереомери на съединенията и техни смеси.

Изобретението включва и изотопно белязани съединения, идентични с тези във формули I, II или III, но с един или повече атоми, заместени с атом с атомна маса или масово число, различни от атомната маса или масовото число, на тези намирани в природата. Примери за изотопи, които могат да се вграждат в съединенията на изобретението включват изотопи на водород, въглерод, азот, кислород, фосфор, флуор, йод и хлор като ³H, ¹¹C, ¹⁴C, ¹⁸F, ¹²³I и ¹²⁵I. Съединения на настоящето изобретение и фармацевтично приемливи соли на съединенията, съдържащи по-горе изброените изотопи и/или други изотопи на други атоми са включени в рамките на изобретението. Изотопно белязани съединения на настоящето съединение, например, тези в които се съдържат радиоактивни изотопи като ³H и ¹⁴C, са полезни при анализи на лекарства и/или субстратни тъкани. Конкретно ³H и ¹⁴C изотопите са предпочитани поради лесното получаване и откриване. ¹¹C и ¹⁸F изотопите са конкретно полезни при PET (позитронно-емисионна томография), а ¹²⁵I изотопите са конкретно полезни при SPECT (единична фотонно-емисионна компютаризирана томография), полезни при изображения на мозъка. Понататък, заместването с по-тежки изотопи като

деутерий, т.е. ^2H , има някои терапевтични преимущества, в резултат на по-голяма стабилност на метаболитите, например, увеличен ин виво полу-разпад или намалени изисквания към дозите, поради което могат да бъдат предпочетени в някои случаи. Изотопно белязани съединения с формули I, II или III на изобретението обикновено се получават по процедурите, изложени в Схемите и/или в долните Примери при заместване с лесно достъпен изотопно белязан реагент на не-изотопно белязания реагент.

Киселинно присъединителни соли на съединения с формула I, II и III ("активните съединения на изобретението") могат да се получат по обикновен начин от разтвор или суспензия на съответна свободна база и един химичен еквивалент фармацевтично приемлива киселина. Конвенционално концентриране или прекристализиране се използват за изолиране на солите. Подходящи киселини са оцетна, маслена, янтарна, малеинова, винена, лимонена, глюконова, аскорбинова, бензоена, канелена, фумарова, сярна, фосфорна, солна, бромоводородна, йодоводородна, сулфамова и сулфоновии киселини като метансулфонова, бензенсулфонова, р-толуенсулфонова и подобни киселини.

Активните съединения на изобретението могат да се получат самостоятелно или в комбинация с фармацевтично приемливи носители като единични или многократни дози. Подходящи фармацевтични носители включват инертни твърди разредители или филтри, стерилни водни разтвори и различни органични разтворители. Фармацевтичните състави, получени при комбиниране на нови съединения с формула I, II и III и техни фармацевтично приемливи носители могат лесно да се прилагат като разнообразни дозирани форми таблетки, прахове, бонбони за смучене, сиропи, инжекционни разтвори и подобни. Тези фармацевтични състави е възможно при желание да съдържат допълнителни ingredienti като ароматизиращи средства, свързващи вещества,

ексципиенти и подобни. Така, за перорално приложение, таблетки, съдържащи различни ексципиенти като натриев цитрат, калциев карбонат и калциев фосфат могат да се използват наред с различни дезинтегриращи средства като нишесте, метилцелулоза, алгинова киселина и някои сложни силикати заедно със свързващи средства като поливинилпиролidon, захароза, желатин и акация. Освен това лубриканти като магнезиев стеарат, натриев лаурил сулфат и талк често са полезни при таблетирание. Твърди състави от подобен тип могат да се използват като пълнители в меки и твърди желатинови капсули. Предпочитани продукти включват лактоза или млечна захар и високомолекулни полиетиленови гликоли. Когато водни суспензии или еликсири са желани за перорално приложение, есенциални активни ingredienti могат да се комбинират с различни подсладители или ароматизатори, оцветители или бои и при желание емулгатори или суспендиращи средства заедно с разредители като вода, етанол, пропилен гликол, глицерин и техни комбинации.

За парентерално приложение могат да се използват разтвори, съдържащи активно съединение на изобретението или фармацевтично приемлива сол в сусамово или фастъчено масло, воден пропиленгликол или стерилен воден разтвор. Такива водни разтвори трябва да са подходящо буферирани при необходимост, а течният разредител първо да се изотонизира с достатъчно количество физиологичен разтвор или глюкоза. Тези конкретни водни разтвори са особено подходящи за интравенозно, интрамускулно, подкожно и интраперитонеално приложение. Използваните стерилни водни среди се получава лесно по достъпни стандартни техники, познати на специалистите.

Ефективното дозиране на съединения с формула I, II или III и техни соли зависи от начина на приложение и фактори като възраст и тегло на пациента са добре познати на специалистите. Дозите зависят и от конкретното заболяване, което подлежи на лечение. Например, дневната доза при болести, предизвикани

от стрес, възпалителни смущения, Алцхаймерова болест, гастроинтестинални заболявания, анорексия невроза, хеморагичен стрес и симптоми при отказване от дрога и алкохол, обикновено е от около 0.1 до около 50 mg/kg телесно тегло на лекувания пациент. Ефективната доза може да се определи от специалистите съобразно текстовете, отнасящи се за лечение на конкретно разстройство или състояние, което е предмет на лечението.

Методи, които могат да се използват за определяне на активността на КОФ антагонисти на активните съединения на изобретението и техни фармацевтично приемливи соли са описани в *Endocrinology*, **116**, 1653-1659 (1985) и *Peptides* **10**, 179-188 (1985). Свързващите активности на съединенията с формула I, II и III, изразени като IC₅₀ стойности, обикновено са от около 0.5 наномоларни до около 10 микромоларни.

Настоящото изобретение е илюстрирано със следните примери. Трябва да е ясно, че изобретението не се ограничава до специфичните подробности на тези примери. Точките на топене не са коригирани. Протонните ядреномагнитни спектри (¹H ЯМР) и ¹³C ядреномагнитни спектри (¹³C ЯМР) са получени за разтвори в деутерохлороформ (CDCl₃), а химичните отмествания са дадени в м.ч. (ppm) към по-ниски полета спрямо тетраметилсилан (TMS). Формите на сигналите са означени както следва: s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; m, мултиплет; b, широк.

Следните съкращения са използвани в примерите: Ph=фенил; iPr=изопропил; HRMS=масс спектър с висока разделителна способност.

Примери за изпълнение на изобретението

Пример 1

Долните съединения са получени чрез реакция на (2-хлоро-6-метил-3-нитро-пиридин-4-ил)-(алкил- или диалкил)-амин и заместен фенол по метод,

аналогичен на следния: Към смес (2-хлоро-6-метил-3-нитро-пиридин-4-ил)-(алкил- или диалкил)-амин и 2,4,6-триметилфенол (1 mmol) в сух тетраhydroфуран се прибавя калиев *трет*-бутоксид (1 mmol) и получената реакционна смес се бърка при стайна температура до изчерпване на изходния продукт. Към сместа се прибавя вода и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се суши и концентрира и се получава основното съединение след пречистване чрез колонна хроматография със силикагел.

2-[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-3-нитро-пиридин-4-(S)-иламино]-бутан-1-ол

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.69 (1H), 6.28 (s, 1H), 3.65-3.80 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.8 (brs, 1H), 1.5-1.8 (m, 2H), 1.01 (t, 3H).

(1-Метоксиметил-пропил)-[6-метил-3-нитро-2-(4-трифлуорометокси-фенокси)-пиридин-4-ил]-амин

Жълт твърд продукт, т.т. 75-76°C, анализ. за $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_3$, изчислено C, 52.05; H, 4.85; N, 10.12; намерено C, 52.14; H, 5.04; N, 10.13.

2-(2-Амино-4,6-дихлоро-фенокси)-6-метил-3-нитро-пиридин-4-ил]-(1-метоксиметил-пропил)амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.55 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.99 (t, 3H).

3-Метокси-2-[4-(1-метоксиметил-пропиламино)-6-метил-3-нитро-2-илокси]-бензалдехид

Жълт твърд продукт, т.т. 126.5-130.5°C, анализ. за $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6$, изчислено C, 58.60; H, 5.95; N, 10.79; намерено C, 58.45; H, 6.11; N, 10.32.

[2-(2,6-Дибромо-4-трифлуорометокси-фенокси)-6-метил-3-нитро-пиридин-4-ил]-(1-метоксиметил-пропил)-амин

Жълт твърд продукт, ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.00 (d, 1H), 7.49 (2H), 6.35 (s, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.6-1.9 (m, 4H), 1.04 (t, 3H).

[2-(2-Бромо-4-хлоро-6-метокси-фенокси)-6-метил-3-нитро-пиридин-4-ил]-
(1-метоксиметил-пропил)-амин

Жълт твърд продукт, т.т. 111.8-113.6°C, анализ. за $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{BrCl}$, изчислено C, 45.54; H, 4.46; N, 8.85; намерено C, 45.94; H, 4.32; N, 8.68.

[2-(2,4-Дихлоро-фенокси)-6-метил-3-нитро-пиридин-4-ил]-
(1-метоксиметил-пропил)-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.83 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.82 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.03 (t, 3H).

[2-(2-Бромо-6-хлоро-4-метокси-фенокси)-6-метил-3-нитро-пиридин-4-ил]-
(1-метоксиметил-пропил)-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.88 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.27 9s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 0.99 (t, 3H).

(1-Метоксиметил-пропил)-[6-метил-3-нитро-2-(2,4,6-триметокси-фенокси)-
пиридин-4-ил]-амин

Т.т. 126.8-129.5°C, анализ. за $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7$, изчислено C, 57.00; H, 6.46; N, 9.97; намерено C, 56.94; H, 6.85; N, 9.66.

Пример 2

2-Хлоро-N-[4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-
пиридин-3-ил]-ацетамид

Към разтвор на N-4-(1-етил-пропил)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-3,4-диамин (250 mg, 0.763 mmol) в сух тетраhydroфуран се прибавя хлороацетил хлорид (86 mg, 0.763 mmol) и триетиламин (77 mg, 0.763 mmol) при 0°C. Получената смес се загрява до стайна температура и се бърка 1 час.

Към сместа се добавя вода и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се суши над натриев сулфат, филтрува и концентрира до сухо и се получава основното съединение като твърд продукт. Твърдият продукт се пречиства чрез колонна хроматография със силикагели се получават 280 mg (91 %) жълтеникавокафяви кристали, т.т. 152-154°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.07 (brs, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.33 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.4-1.75 (m, 4H), 0.97 (t, 6H).

Следващите съединения са получени по аналогичен метод на този в предшестващия параграф:

3-Хлоро-N-[4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-3-ил]-пропионамид

Жълтеникавокафяв твърд продукт, т.т. 183-185°C, анализ. за $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_2$, изчислено C, 66.09; H, 7.72; N, 10.05; намерено C, 66.27; H, 7.87; N, 9.99.

2-Хлоро-N-[4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-3-ил]-пропионамид

Т.т. 170-172°C, анализ. за $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_2$, изчислено C, 66.09; H, 7.72; N, 10.05; намерено C, 66.20; H, 7.52; N, 10.09.

Пример 3

N3-Алил-N4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-3,4-диамин

Към разтвор на N-4-(1-етил-пропил)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-3,4-диамин (500 mg, 1.52 mmol) в сух тетраhydroфуран се прибавя 1M разтвор на литиев бис(триметилсилил)амид в тетраhydroфуран (1.6 ml, 1.6 mmol) при -78°C. Бърка се 10 минути при -78°C, прибавя се алилбромид (0.13 ml, 1.52 mmol) и получената смес се бърка при тази температура 20 минути, след което се затопля до стайна температура и престоява една нощ. Към сместа

се добавя вода и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се суши над натриев сулфат, филтрува и концентрира до сухо и се получава основното съединение като синьозелено масло. Маслото се пречиства чрез колонна хроматография със силикагелпри елуент 5% етилацетат в хексан и се получават жълти кристали, т.т. 86-88°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.87 (s, 2H), 6.0 (m, 2H), 5.2-5.35 (m, 2H), 4.8 (d, 1H), 3.54 (d, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.4-1.6 (m, 4H), 0.96 (t, 6H).

Следващите съединения са получени по аналогичен метод:

N3-(3-Хлоро-пропил)-N4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-3,4-диамин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.85 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 4.9 (d, 1H), 3.8 (m, 2H), 3.3 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.7 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 1.0 (m, 6H).

N4-(1-Етил-пропил)-6-метил-N3-пропа-1,2-диенил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-3,4-диамин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.93 (d, 1H), 6.86 (s, 2H), 6.66 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.4-5.6 (m, 2H), 5.54 (d, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.6 (m, 4H), 0.94 (t, 6H).

Пример 4

2-[3-Амино-2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-пиридин-4-(S)-иламино]-бутан-1-ол

Към смес 2-[2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-3-нитро-пиридин-4-(S)-иламино]-бутан-1-ол (120 mg) и Fe (73 mg) в 12 ml 1:1 оцетна киселина:вода се нагрява на обратен хладник 2 часа. Реакционната смес се концентрира до сухо. Към остатъка се добавя вода, алкализира се до pH 12 и се филтрува през целит. Филтратът се екстрахира с хлороформ. Органичният слой се промива със

солен разтвор, суши и концентрира и се получава основното съединение като жълт твърд продукт. Твърдият продукт се пречиства чрез колонна хроматография със силикагелпри елуент етилацетат:хексан 1:1 и се получава основното съединение като бял твърд продукт, т.т. 161-162 °C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.03 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 2.25 (brs, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.5-1.8 (m, 2H), 0.98 (t, 3H).

Пример 5

Метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметилфенокси)-4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

Смес метилов естер на 4-хлоро-6-метил-2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-никотинова киселина (77 mg, 0.226 mmol) и 1-етил-пропил-амин в диметилсулфоксид се нагрява при 120°C 4 часа Към сместа се добавя наситен разтвор на амониев хлорид, вода, солен разтвор и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се суши и концентрира и се получават 140 mg жълт твърд продукт. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.10 (d, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.5-1.7 (m, 4H), 0.96 (t, 6H).

Пример 6

Метилов естер на 2-(4-Бромо-2,6-диметилфенокси)-4-(1-етил-пропил амино)-6-метил-никотинова киселина

Смес метилов естер на 4-хлоро-6-метил-2-(4-бромо-2,6-диметил-фенокси)-никотинова киселина и 1-етил-пропил-амин в диметилсулфоксид се нагрява при 120°C 16 часа Към сместа се добавя вода, солен разтвор и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се суши и концентрира до сухо. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография със силикагелпри елуент хексан до 3% етилацетат в хексан и се получава основното съединение като бял твърд продукт. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.1 (d, 1H), 7.18 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.4-1.7 (m, 4H), 0.96 (t, 6H).

Пример 7Метилов естер на 4-(1-етил-проп-2-иниламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-никотинова киселина

Смес метилов естер на 4-хлоро-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-никотинова киселина и 1-етил-пропил-амин в диметилсулфоксид се нагрива при 130°C 1 нощ. Към сместа се добавя вода, солен разтвор и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се суши и концентрира до сухо. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография със силикагели се получава основното съединение. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.26 (d, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.324 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.92 (q, 2H), 1.16 (t, 3H).

Пример 8Метилов естер на 4-(S)-(1-хидроксиметил-пропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-никотинова киселина

Смес метилов естер на 4-хлоро-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-6-метил-никотинова киселина (500 mg, 1.56 mmol) и (S)-2-амино-1-бутанол (696 mg, 7.82 mmol) в диметилсулфоксид се нагрива при 130°C на маслена баня в продължение на 24 часа. Сместа се охлажда до стайна температура и се добавя вода и екстрахира с етилацетат. Органичният слой се суши, промива с вода, суши над безводен натриев сулфат, филтрува и концентрира до сухо. Получават се 610 mg суров продукт като масло. Маслото се пречиства чрез колонна хроматография със силикагелс елуент 30 % етилацетат в хексан и се получава основното съединение. Анализ. за $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: изчислено C, 66.11; H, 7.66; N, 7.34; намерено C, 66.27; H, 7.60; N, 7.21.

Пример 9Метилов естер на 4-(1-етил-2-хидрокси-пропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-никотинова киселина

Смес метилов естер на 4-хлоро-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-6-метил-никотинова киселина (250 mg, 0.78 mmol) и 3-амино-пентан-2-ол (320 mg, 3.13 mmol) в диметилсулфоксид се нагрива при 130°C на маслена баня в продължение на 24 часа. Сместа се охлажда до стайна температура и се добавя вода и екстрахира с етилацетат. Органичният слой се отделя, промива с вода, суши над безводен натриев сулфат, филтрува и концентрира до сухо. Получават се 280 mg суров продукт под форма на масло. Маслото се пречиства чрез колонна хроматография със силикагелс елуент 20 % етилацетат в хексан и се получава основното съединение като жълт твърд продукт, т.т. 116-120°C. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.17 (m, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.21 и 6.14 (2s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.8-4.0 (m, 2H), 3.5 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.8 (d, 1H), 1.5-1.8 (m, 2H), 1.26 (d, 3H), 0.99 (d, 3H).

Пример 10

Метилов естер на 2-(4-бромо-2,6-диметил-фенокси)-4-(S)-(1-хидроксиметил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

Смес метилов естер на 4-хлоро-2-(4-бромо-2,6-триметил-фенокси)-6-метил-никотинова киселина (850 mg) и (S)-2-амино-1-бутанол в диметилсулфоксид се нагрива при 130°C на маслена баня в продължение на 24 часа. Сместа се охлажда до стайна температура и се добавя вода и екстрахира с етилацетат. Органичният слой се отделя, промива с вода, суши над безводен натриев сулфат, филтрува и концентрира до сухо. Получават се 764 mg суров продукт като масло. Маслото се пречиства чрез колонна хроматография със силикагели се получава основното съединение. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.15 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.5-1.8 (m, 2H), 1.00 (t, 3H).

Пример 11

Метилов естер на 2-(4-бромо-2,6-диметил-фенокси)-4-(S)-(1-метоксиметил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

Смес метилов естер на 4-хлоро-2-(4-бромо-2,6-триметил-фенокси)-6-метил-никотинова киселина и 1-метоксиметил-пропиламин в диметилсулфоксид се нагрява при 130°C на маслена баня в продължение на 24 часа. Сместа се охлажда до стайна температура и се добавя вода и екстрахира с етилацетат. Органичният слой се отделя, промива с вода, суши над безводен натриев сулфат, филтрува и концентрира до сухо и се получава суров продукт. Суровото съединение се пречиства чрез колонна хроматография със силикагели се получава основното съединение.

Пример 12

Метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-хидроксиметил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

Смес метилов естер на 4-хлоро-2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-никотинова киселина (9.000 g, 26.45 mmol) и (S)-2-амино-1-бутанол (12.7 ml) в 1-метил-2-пиридинон се нагрява при 130°C 2 часа, след което при 100°C една нощ. Сместа се охлажда до стайна температура, след което се изсипва в ледена вода и се разрежда с етилацетат. Органичният слой се отделя, промива с вода, суши над безводен натриев сулфат, филтрува и концентрира до сухо. Получават се 13.6 g суров продукт като светло жълто масло. Маслото се пречиства чрез колонна хроматография със силикагелкато се използва хлороформ до 2% метанол в хлороформ за елуент и се получава основното съединение 6.6839 g (64%) като бяла стъкловидна пiana. Добавя се хексан и се получава твърд бял продукт. Твърдият продукт се прекристализира из ди-изопропилов етер и се получават бели кристали, т.т. 122.5-124°C. Анализ. за C₂₀H₂₅ClN₂O₄, изчислено C, 61.41; H, 6.14; N, 7.13; намерено C, 60.98; H, 6.43; N, 6.95.

Пример 13Метиллов естер на 2-(4-хлоро-2-метокси-фенокси)-4-(S)-(1-хидроксиметил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

Смес метилов естер на 4-хлоро-2-(4-хлоро-2-метокси-фенокси)-6-метил-никотинова киселина и (S)-2-амино-1-бутанол в 1-метил-2-пиролидинон се нагрива при 130°C една нощ. Сместа се охлажда до стайна температура, изсипва се в ледена вода и се разрежда с етилацетат. Органичният слой се отделя, промива с вода, суши над безводен натриев сулфат, филтрува и концентрира до сухо. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография със силикагели се получава основното съединение като бял твърд продукт, т.т. 92.8-93.8°C, Анализ. за $C_{19}H_{23}N_2O_5Cl$, изчислено C, 57.80; H, 5.87; N, 7.09; намерено C, 57.70; H, 5.89; N, 7.02.

Пример 14Метиллов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-етил-2-хидроксипропиламино)-6-метил-никотинова киселина

Смес метилов естер на 4-хлоро-2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-никотинова киселина (500 mg, 1.47 mmol) и 3-амино-пентан-2-ол (758 mg, 7.35 mmol) в 1-метил-2-пиролидинон се нагрива при 130°C на маслена баня 24 часа. Сместа се охлажда до стайна температура, добавя се вода и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се отделя, промива с вода, суши над безводен натриев сулфат, филтрува и концентрира до сухо като се получава масло. Маслото се пречиства чрез колонна хроматография със силикагелкато се използва 20 % етилацетат в хексан за елуент и се получава основното съединение като бели кристали, т.т. 133-135°C.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.19 (m, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.20 и 6.14 (2s, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.3 и 3.5 (2m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.75 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.24 (d, 3H), 0.96 (t, 3H).

Пример 15

Метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-етил-2-метокси-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

Към разтвор на метилов естер на 4-хлоро-2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-етил-2-хидрокси-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина (50 mg, 0.123 mmol) в тетраhydroфуран се прибавя NaH и се бърка 20 минути. Прибавя се излишък MeI и получената смес се бърка при стайна температура една нощ. Сместа се охлажда, добавя се вода и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се отделя, промива с вода, суши над безводен натриев сулфат, филтрува и концентрира до сухо, като се получава масло. Маслото се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел, като се използва 20 % етилацетат в хексан за елуент и се получава основното съединение като прозрачно масло. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.20 (d, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.14 и 6.10 (2s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.39 и 3.37 (2s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.75 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.14 (t, 3H), 0.95 (t, 3H).

Пример 16

Метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-етил-2-оксо-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

Основното съединение се получава чрез окисление по Дес Мартин на метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-етил-2-хидрокси-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина. Получава се бял твърд продукт след колонна хроматография върху силикагел. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.6 (d, 1H), 7.01 (s, 2H), 5.89 (s, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.00 (t, 3H).

Пример 17

Метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-формил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

Основното съединение се получава чрез окисление по Дес Мартин на метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-хидроксиметил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина. Основното съединение се получава след колонна хроматография. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.54 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.01 (s, 2H), 5.93 (s, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.05 (t, 3H).

Пример 18

Метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(S)-(4-етил-2-оксо-оксазолидин-3-ил)-6-метил-никотинова киселина

Смес метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-хидроксиметил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина (106 mg, 0.27 mmol), трифосген (27 mg, 0.90 mmol), триетиламин (27 mg, 0.27 mmol) в тетраhydroфуран се бърка при стайна температура 2 часа.. Към сместа се добавя се вода и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се отделя, промива с вода, суши над безводен натриев сулфат, филтрува и концентрира до сухо като се получават 13.6 g суров продукт като стъкловидна пяна. Прибавя се хексан/диетилов етер и се получава бял твърд продукт, т.т. 144-145.5°C, за анализ. за $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_5$, изчислено C, 60.22; H, 5.53; N, 6.69; намерено C, 60.10; H, 5.79; N, 6.66.

Пример 19

Метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(S)-{1-[(2-хидрокси-етиламино)-6-метил-никотинова киселина

Към разтвор на метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-формил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина в дихлорометан се прибавя 2-амино-етанол, натриев цианоборохидрид, оцетна киселина, безводен натриев сулфат. Получената смес се нагрива на обратен хладник и се охлажда до стайна температура. Към сместа се добавя вода и се екстрахира с хлороформ.

Органичният слой се отделя, промива с вода, суши над безводен натриев сулфат, филтрува и концентрира до сухо. След хроматография се получава основното съединение като бяла стъкловидна пяна. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8 (d, 1H), 7.0 (s, 2H), 6.1 (s, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.5 (brs, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.65 (m, 2H), 0.97 (t, 3H).

Пример 20

Метилов естер на 4-[етил-(2-хидрокси-етил)-амино]-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-никотинова киселина

Смес метилов естер на 4-хлоро-6-метил-2-(2,4,6-триметилфенокси)-никотинова киселина и 1-етил-пропил-амин в 1-метил-2-пиролидинон се нагрява при 130°C до изразходване на изходния продукт. Към сместа се добавя вода, солен разтвор и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се суши и концентрира до сухо. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография със силикагели се получава основното съединение. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.85 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 3.43 (t, 2H), 3.31 (q, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.15 (t, 3H).

Пример 21

Метилов естер на 4-[етил-(2-метансулфонилокси-етил)-амино]-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-никотинова киселина

Смес метилов естер на 4-[етил-(2-хидрокси-етил)-амино]-6-метил-2-(2,4,6-триметилфенокси)-никотинова киселина, метансулфонил хлорид и триетиламин в дихлорометан се бъркат при стайна температура до изразходване на изходния продукт. Към сместа се добавя вода, солен разтвор и се екстрахира с дихлорометан. Органичният слой се суши и концентрира до сухо. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография и се получава основното съединение. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.83 (s, 2H), 6.25 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.34 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.6 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 3.0 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.18 (t, 3H).

Пример 22

Метиллов естер на 4-[(2-хидрокси-етил)-тиофен-2-илметиламино]-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-никотинова киселина

Смес метилов естер на 4-хлоро-6-метил-2-(2,4,6-триметилфенокси)-никотинова киселина и 2-[(тиофен-2-илметил)-амино]-етанол в 1-метил-2-пиролидинон се нагрива при 130°C една нощ. Към сместа се добавя вода, солени разтвори и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се суши и концентрира до сухо. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография със силикагели се получава основното съединение. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.22 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.84 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.67 (t, 2H), 3.36 (t, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.07 (s, 6H).

Пример 23

Следните съединения са получени по метод аналогичен на този в Пример 5, от изходен продукт съответен алкилов естер на 4-хлоро-6-метил-2-(заместен-фенокси)-никотинова киселина и подходящ алкил- или диалкил-амин.

Метиллов естер на 4-(2,2-диметил-4-фенил-[1.3]-диоксан-5-иламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.71 (d, 2H), 7.1-7.4 (m, 5H), 6.82 (s, 2H), 5.55 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.29 (d, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.61 (d, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 1.91 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.61 (s, 3H).

Етилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(S)-(1-хидроксиметил-пропиламин)-6-метил-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.01 (d, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.33 (q, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.5-1.8 (m, 2H), 1.33 (t, 3H), 1.00 (t, 3H).

Метиллов естер на 4-[етил(2-метокси-етил)-амино]-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.83 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.35-3.6 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.17 (t, 3H).

Метиллов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(S,R)-&(S,S)-(1-етил-2-хидрокси-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.2 (d, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.20 (s, 0.2H), 6.15 (s, 0.8H), 3.92 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.48 (m, 0.2H), 3.31 (m, 0.8H), 2.08 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.5-1.8 (m, 2H), 1.25 (d, 3H), 0.96 (t, 3H).

Метиллов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(R)-(1-хидроксиметил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.12 (d, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.5-1.8 (m, 2H), 0.98 (t, 3H).

Метиллов естер на 4-(2-хидрокси-1-хидроксиметил-етиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.44 (d, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 3.8-4.0 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.11 (s, 2H), 2.05 (s, 6H).

Метиллов естер на 4-(2-метокси-1-метоксиметил-етиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.38 (d, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.18 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.44 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.09 (s, 6H).

Метиллов естер на 4-(1-хидроксиметил-2-метокси-етиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.44 (d, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.5-3.7 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.09 (s, 6H)..

Метиллов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-етил-2-хидрокси-бутиламино)-6-метил-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.34 (d, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 1.5-1.9 (m, 4H), 1.01 (m, 6H).

Пример 24[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-етил-2-пропиламино)-6-метил-пиридин-3-ил]-метанол

Смес метилов естер на 4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-никотинова киселина (130 mg, 0.332 mmol) и излишък 1М диизобутил алуминиев хидрид в тетраhydroфуран в сух тетраhydroфуран се бърка при – 78°C и след това се затопля до стайна температура. Към сместа се прибавя метанол и се бърка при стайна температура 20 минути, филтрува през целият и промива с метанол и хлороформ. Филтратът се концентрира до сухо. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография със силикагел и се получава основното съединение. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.03 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.03 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.32 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.4-1.7 (m, 4H), 0.96 (t, 6H).

[2-(4-Бромо-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-етил-2-пропиламино)-6-метил-пиридин-3-ил]-метанол

Основното съединение се получава по метод, аналогичен на този в предшестващия параграф. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.18 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.91 (d, 2H), 3.31 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.4-1.7 (m, 4H), 0.96 (t, 6H).

Пример 252-[3-хидроксиметил-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-(S)-иламино]-бутан-1-ол

Смес метилов естер на 4-(S)-(1-хидроксиметил-пропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-никотинова киселина и 1М литиевоалуминиев хидрид и алуминиев хлорид в тетраhydroфуран в сух тетраhydroфуран се нагрява на обратен хладник. Сместа се охлажда и се добавя вода, 2N NaOH и след това вода и се бърка при стайна температура 10 минути. Образува се твърд продукт, филтрува се през целият и се промива с тетраhydroфуран. Филтратът се

концентрира до сухо и се получава основното съединение като бял твърд продукт след колонна хроматография.

Т.т. 135-137°C; анализ за $C_{20}H_{28}N_2O_3$, изчислено С, 69.74; Н, 8.19; N, 8.13; намерено С, 69.42; Н, 8.34; N, 7.95.

Следващите съединения са получени по метод, аналогичен на този в предишния параграф, от изходен продукт съответен естер чрез реакция с литиевоалуминиев хидрид и алуминиев хлорид:

3-[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3-хидроксиметил-6-метил-пиридин-4-иламино]-пентан-2-ол

Т.т. 180-182°C. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7.0 (s, 2H), 6.18 & 6.15 (2s, 1H), 5.1 & 5.22 (m, 2H), 4.92 (m, 2H), 3.80-4.0 (m, 1H), 3.20-3.5 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.4-1.8 (m, 2H), 1.23 (m, 3H), 0.98 (m, 3H).

2-[2-(2,6-Диметил-фенокси)-3-хидроксиметил-6-метил-пиридин-4-иламино]-бутан-1ол

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7.05 (m, 1H), 4.8-5.0 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.0-2.2 (m, 9H), 1.55-1.75 (m, 2H), 0.99 (t, 3H).

3-[3-Хидроксиметил-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-иламино]-пентан-2-ол

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 6.86 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.0 (d, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.8 (d, 1H), 1.4-1.8 (m, 2H), 1.25 (d, 3H), 0.99 (t, 3H).

2-[2-(Хлоро-2-метокси-фенокси)-3-хидроксиметил-6-метил-пиридин-4-иламино]-бутан-1ол

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 6.8-7.0 (m, 3H), 6.2 (s, 1H), 5.02 (d, 1H), 4.7 (ABq, 2H), 3.74 (m, 5H), 3.35-3.5 (m, 2H), 2.9 (brs, 2H), 2.18 9s, 3H), 1.4-1.7 (m, 2H), 1.23 (m, 3H), 0.95 (t, 3H).

Пример 262-[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3-хидроксиметил-6-метил-пиридин-4-иламино]-бутан-1-ол

Смес метилов естер на 4-(S)-(1-хидроксиметил-пропиламино)-6-метил-2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-никотинова киселина и 1M литиевоалуминиев хидрид в тетраhydroфуран се бърка при стайна температура 2 часа. Сместа се охлажда и се добавя вода, 2N NaOH, след което вода и се бърка при стайна температура 10 минути. Образува се твърд продукт, филтрува се през целит и се промива с тетраhydroфуран. Филтратът се концентрира до сухо и се получава основното съединение като бял твърд продукт след колонна хроматография. Т.т. 133-135°C, 1H ЯМР (CDCl₃) δ 7.00 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.12 (d, 1H), 4.90 (m, 2H), 3.4-3.8 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.4-1.6 (m, 2H), 0.99 (t, 3H).

Следващите съединения са получени по метод, аналогичен на този в предишния параграф, от изходен продукт съответен метилов естер и литиевоалуминиев хидрид:

2-{Етил-[3-хидроксиметил-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]амино}-етанол

1H ЯМР (CDCl₃) δ 6.86 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.1-3.3 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.09 (t, 3H).

4-[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3-хидроксиметил-6-метил-пиридин-4-иламино]-хексан-3-ол

Т.т. 145-148°C. 1H ЯМР (CDCl₃) δ 7.05 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.3 (d, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.151 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.4-1.8 (m, 4H), 1.23 (m, 3H), 1.02 (m, 6H).

2-[2-(4-Хлоро-2-метокси-фенокси)-3-хидроксиметил-6-метил-пиридин-4-(S)-иламино]-бутан-1-ол

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.8-7.95 (m, 2H), 5.02 (d, 1H), 4.74 (ABq, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 2.98 (brs, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.4-1.7 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).

4-[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3-хидроксиметил-6-метил-пиридин-4-иламино]-хексан-3-ол

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.05 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.30 (d, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.5-1.9 (m, 4H), 1.01 (m, 6H).

[2-(2,4-Диметокси-фениламино)-4-(1-метоксиметил-пропокси)-6-метил-пиридин-3-ил]-метанол

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.90 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.5-1.85 (m, 2H), 1.02 (t, 3H).

Пример 27

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(S)-(1-хидроксиметил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

Смес метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(S)-(1-хидроксиметил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина и литиев хидроксид в диоксан/тетрахидрофуран/вода се бърка при стайна температура една нощ. Към сместа се добавя амониен хлорид и се екстрахира с хлороформ. Органичният слой се суши и концентрира като се получават 78 mg основно съединение като бял твърд продукт. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 10.55 (brs, 1H), 9.2 (d, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.3 (s, 1H), 3.5-3.8 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.00 (t, 3H).

4-(1-Етил-проп-2-иниламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-никотинова киселина

Т.т. 131-133°C, ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 11.29 (brs, 1H), 9.35 (d, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 4.12 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.96 (m, 2H), 1.17 (t, 6H).

2-(4-Бромо-2,6-диметил-фенокси)-4-(S)-(1-метоксиметил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 10.5 (brs, 1H), 8.6 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 6.25 (s, 1H), 3.3-3.6 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.5-1.85 (m, 2H), 0.91 (t, 3H).

4-(2-Метокси-1-метоксиметил-етиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.44 (d, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.44 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.10 (s, 6H).

Пример 28

Следните съединения са получени чрез реакция на съответен [2-(заместен-фенокси)-3-хлорометил-6-метил-пиридин-4-ил]-(алкил)-амин и подходящ амин.

[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3-изобутоксиметил-6-метил-пиридин-4-ил]-(1-етил-пропил)-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.94 (s, 2H), 6.0 (s, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.7 (s, 2H), 3.2 (m, 1H), 3.16 (d, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.96 (s, 6H), 1.8 (m, 1H), 1.3-1.6 (m, 4H), 0.82 (t, 6H), 0.8 (d, 6H).

[3-Етоксиметил-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-(1-етил-пропил)-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.86 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.30 (d, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.58 (q, 2H), 3.35 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.5-1.78 (m, 4H), 1.23 (t, 3H), 0.967 (t, 6H).

2-[3-Бутоксиметил-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-иламино]-бутан-1-ол

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.85 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.30 (d, 1H), 4.82 (ABq, 2H), 3.5-3.8 (m, 2H), 3.5 (t, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.75 (brs, 1H), 1.5-1.8 (m, 4H), 1.3-1.5 (m, 2H), 1.02 (t, 3H), 0.9 (t, 3H).

Пример 291-[4-(1-Етил-пропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-3-ил]-етанол

Основното съединение се получава чрез реакция на 4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-3-карбалдехид и метил литий в тетраhydroфуран при -78°C . Желаният продукт се изолира след колонна хроматография със силикагел. Получават се 60.1% безцветно масло. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.87 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 5.7 (q, 1H), 3.3 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 2.06 (s, 6H), 1.4-1.7 (m, 4H), 1.59 (d, 3H), 0.8-1.0 (m, 6H).

Пример 30Оцетна киселина 4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-3-илметил естер

Основното съединение се получава при ацетилиране на [2-(2,4,6-триметил-фенокси)-3-хидроксиметил-6-метил-пиридин-4-ил]-(1-етил-пропил)-амин.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.84 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.23 (d, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.4-1.7 (m, 4H), 0.93 (t, 6H).

Пример 312-[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3-(1-хидрокси-1-метил-етил)-6-метил-пиридин-4-(S)-иламино]-бутан-1-ол

Основното съединение се получава чрез реакция на метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-хидроксиметил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина и излишък 1М метилмагнезиев бромид в тетраhydroфуран при стайна температура една нощ. По стандартна процедура се получава основното съединение след колонна хроматография със силикагел.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.4 (brs, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.13 (s, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.5-1.7 (m, 2H), 0.98 (t, 3H).

Пример 32

[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3,6-диметил-пиридин-4-ил]-(1-етил-пропил)-амин

Към разтвор на [2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3-хлорометил-6-метил-пиридин-4-ил]-(1-етил-пропил)-амин (75 mg, 0.196 mmol) в сух тетраhydroфуран се прибавя 1.0M NH_3 в тетраhydroфуран (0.59 ml, 0.59 mmol) и се бърка 2 часа. Към сместа се добавя разредена HCl и се бърка 5 минути. Реакционната смес се неутрализира с 2N NaOH , вода и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се отделя, суши и концентрира до сухо. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография със силикагел и се получава основното съединение като безцветно масло.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.03 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.3 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.4-1.6 (m, 4H), 0.96 (t, 6H).

Пример 33

[2-(2,6-Диметил-фенокси)-3,6-диметил-пиридин-4-ил]-(1-етил-пропил)-амин

Към разтвор на [2-(4-бромо-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-пиридин-3-ил]-метанол (43 mg, 0.106 mmol) в сух тетраhydroфуран се прибавя 1.0M литиевоалуминиев хидрид в диетилов етер (0.25 ml) и алуминиев хлорид (28 mg). Към получената смес се добавя вода, 2NaOH и отново вода. Образува се твърд продукт, филтрува се през целит, промива се с тетраhydroфуран и след това с хлороформ. Филтратът се концентрира до сухо. Остатъкът се разрежда с вода и етилацетат. Органичният слой се отделя, суши и концентрира и се получава суров продукт. Изолира се основното съединение

след хроматография със силикагел. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.9-7.1 (m, 3H), 6.07 (s, 1H), 3.35 (d, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.5-1.8 (m, 4H), 0.97 (t, 6H).

Пример 34

[2-(4-Бромо-2,6-диметил-фенокси)-3,6-диметил-пиридин-4-ил]-(1-етил-пропил)-амин

Основното съединение се получава по метод, аналогичен на описания в Пример 145, като бял твърд продукт. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.19 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 3.36 (d, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.4-1.8 (m, 4H), 0.97 (t, 6H).

Пример 35

4-[4-(1-Етил-пропиламино)-3,6-диметил-пиридин-2-илокси]-3,5-диметил-бензалдехид

Към разтвор на [2-(4-бромо-2,6-диметил-фенокси)-3,6-диметил-пиридин-4-ил]-(1-етил-пропил)-амин в сух тетраhydroфуран се прибавя бутиллитий при -78°C . След бъркане при -78°C 10 минути се прибавя N,N-диметилформамид и получената смес се бърка при -78°C 20 минути и се отстранява ледената баня. След бъркане 5 минути към сместа се добавя разредена HCl, вода, рН се коригира до 7.5 и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се отделя, суши и концентрира до сухо. Остатъкът се пречиства чрез хроматография със силикагел и се получава основното съединение. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.93 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.17 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.4-1.8 (m, 4H), 0.97 (t, 6H).

Пример 36

{4-[4-(1-Етил-пропиламино)-3,6-диметил-пиридин-2-илокси]-3,5-диметил-фенил}-метанол

Смес 4-[4-(1-етил-пропиламино)-3,6-диметил-пиридин-2-илокси]-3,5-диметил-бензалдехид и натриев борохидрид в метанол се бърка при стайна температура. След стандартна процедура и пречистване се получава основното съединение като твърд продукт. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.06 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.74 (d, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.11 (s, 6H).

Пример 37

(1-Етил-пропил)-[2-(4-метоксиметил-2,6-диметил-фенокси)-3,6-диметил-пиридин-4-ил]-амин

Към разтвор на {4-[4-(1-етил-пропиламино)-3,6-диметил-пиридин-2-илокси]-3,5-диметил-фенил}-метанол в сух тетраhydroфуран се прибавя 60% натриева основа в масло и се бърка 5 минути. Прибавя се излишък от CH_3I и се бърка при стайна температура 2 часа. След стандартна процедура и пречистване се получава основното съединение като прозрачно златисто масло. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.02 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 4.40 (s, 3H), 3.72 (d, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.4-1.7 (m, 4H), 0.95 (t, 6H).

Пример 38

[2-(4-Етил-2,6-диметил-фенокси)-3,6-диметил-пиридин-4-ил]-(1-етил-пропил)-амин

Към разтвор на [2-(4-бромо-2,6-диметил-фенокси)-3,6-диметил-пиридин-4-ил]-(1-етил-пропил)-амин в сух тетраhydroфуран се прибавя бутиллитий при -78°C . След 10 минути бъркане при -78°C се прибавя етил йодид, получената смес се бърка 30 минути при -78°C и се отстранява ледената баня. След 5 минути бъркане към сместа се добавя солен разтвор и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се отделя, суши и концентрира до сухо. Остатъкът се пречиства чрез хроматография със силикагел и се получава основното съединение. ЯМР (CDCl_3) δ 6.89 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.34

(m, 1H), 2.58 (q, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.4-1.7 (m, 4H), 1.25 (t, 3H), 0.96 (t, 6H).

Пример 39

2-{4-[4-(1-Етил-пропиламино)-3,6-диметил-пиридин-2-илокси]-3,5-диметил-фенил}-пропан-2-ол

Към разтвор на [2-(4-бромо-2,6-диметил-фенокси)-3,6-диметил-пиридин-4-ил]-(1-етил-пропил)-амин в сух тетраhydroфуран се прибавя бутиллитий при -78°C . След 10 минути бъркане при -78°C се прибавя ацетон и получената смес се бърка 30 минути при -78°C . Отстранява се ледената баня. След 5 минути бъркане към сместа се добавя солен разтвор и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се отделя, суши и концентрира до сухо. Остатъкът се пречиства чрез хроматография със силикагел и се получава основното съединение. ЯМР (CDCl_3) δ 7.17 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.4-1.7 (m, 4H), 1.26 (s, 6H), 0.96 (t, 6H).

Пример 40

1-{4-[4-(1-Етил-пропиламино)-3,6-диметил-пиридин-2-илокси]-3,5-диметил-фенил}-етанол

Към разтвор на [2-(4-бромо-2,6-диметил-фенокси)-3,6-диметил-пиридин-4-ил]-(1-етил-пропил)-амин в сух тетраhydroфуран се прибавя бутиллитий при -78°C . След 10 минути бъркане при -78°C се прибавя ацеталдехид и получената смес се бърка 30 минути при -78°C и се отстранява ледената баня. След 5 минути бъркане към сместа се добавя солен разтвор и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се отделя, суши и концентрира до сухо. Остатъкът се пречиства чрез хроматография със силикагел и се получава основното съединение. ЯМР (CDCl_3) δ 7.06 (s, 2H), 6.84 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 1.4-1.7 (m, 4H), 1.51 (d, 3H), 0.96 (t, 6H).

Пример 41(1-Етил-пропил)-[2-(4-изопропенил-2,6-диметил-фенокси)-3,6-диметил-пиридин-4-ил]-амин

Основното съединение се получава чрез реакция на 2-{4-[4-(1-етил-пропиламино)-3,6-диметил-пиридин-2-илокси]-3,5-диметил-фенил}-пропан-2-ол и вътрешна сол на Burgess ($\text{Et}_3\text{NS}(\text{O})_2\text{NCOOMe}$) в бензен при нагряване на обратен хладник 30 минути. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.17 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.12 и 2.15 (2s, 12H), 1.4-1.6 (m, 4H), 0.97 (t, 6H).

Пример 42(1-Етил-пропил)-[2-(4-изопропил-2,6-диметил-фенокси)-3,6-диметил-пиридин-4-ил]-амин

Основното съединение се получава чрез хидриране на (1-етил-пропил)-[2-(4-изопропенил-2,6-диметил-фенокси)-3,6-диметил-пиридин-4-ил]-амин с катализатор 10% Pd/C в етилацетат при 55 psi до изконсумиране на изходния продукт. Основното съединение се получава като масло след пречистване. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.93 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 3.73 (brs, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.4-1.8 (m, 4H), 1.27 (d, 6H), 0.98 (t, 6H).

Пример 43[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-(1-етил-алил)-амин

Основното съединение се получава като прозрачно масло при редукция на 4-(1-етил-проп-2-иниламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-никотинова киселина с литиевоалуминиев хидрид и алуминиев хлорид. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.87 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.7-5.9 (m, 1H), 5.1-5.3 (m, 2H), 3.75-4.0 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.70 (m, 2H), 1.03 (t, 3H).

Пример 44(1-Етил-пропил)-[2-(4-флуоро-2,6-диметил-фенокси)-3,6-диметил-пиридин-4-ил]-амин

Към разтвор на [2-(4-бромо-2,6-диметил-фенокси)-3,6-диметил-пиридин-4-ил]-(1-етил-пропил)-амин в сух тетраhydroфуран се прибавя бутиллитий при -78°C . След 10 минути бъркане при -78°C се прибавя $(\text{PhSO}_2)\text{NF}$ и получената смес се бърка 30 минути при -78°C и се отстранява ледената баня. След 5 минути бъркане към сместа се добавя солен разтвор и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се отделя, суши и концентрира до сухо. Остатъкът се пречиства чрез хроматография със силикагел и се получава основното съединение ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.77 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.3 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 2.08 (s, 3H), 1.4-1.8 (m, 4H), 0.97 (t, 6H).

Пример 452-[2-(2,6-Диметил-фенокси)-3,6-диметил-пиридин-4-иламино]-бутан-1-ол

Основното съединение се получава по метод, аналогичен на този в Пример 33. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.05 (m, 3H), 6.24 (s, 1H), 3.4-3.8 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.5-1.8 (m, 2H), 0.99 (t, 3H).

Пример 462-[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-(S)-иламино]-бутан-1-ол

Към разтвор на метилов естер на 2-(2,4,6-триметил-фенокси)-4-(1-хидроксиметил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина в сух тетраhydroфуран се прибавя 1.0M литиево алуминиев хидрид в диетилов етер. Получената смес се нагрява на обратен хладник 2 часа. Към сместа се добавя вода, 2NaOH и отново вода и се бърка. Образуваният твърд продукт се филтрува през целит, промива с вода и етилацетат. Органичният слой се отделя, суши, концентрира и пречиства и се получава основното съединение като бял твърд

продукт. Анализ. за $C_{20}H_{28}N_2O_2 \cdot 1/2 H_2O$, изчислено С, 70.90; Н, 8.52; N, 8.01; намерено С, 71.18; Н, 8.66; N, 8.30.

Следващите съединения са получени по метод, аналогичен на този в предшестващия параграф, като е използван съответен метилов естер на 2-(заместен фенокси)-4-(алкил-амино)-6-метил-никотинова киселина и литиево алуминиев хидрид и алуминев хлорид:

3-[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-иламино]-пентан-2-

ол

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 6.86 (s, 2H), 6.17 & 6.13 (2s, 1H), 5.0-5.2 (m, 1H), 4.9 (s, 2H), 3.9-4.1 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.4-1.8 (m, 2H), 1.27 (m, 3H), 0.98 (t, 3H).

3-[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3,6-диметил-пиридин-4-иламино]-

пентан-2-ол

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7.01 (s, 2H), 6.14 & 6.11 (2s, 1H), 4.04 & 3.82 (2d, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.4 & 3.2 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.4-1.8 (m, 2H), 1.25 (2d, 3H), 0.98 & 0.96 (2t, 3H).

Пример 47

Бензил-[3,6-диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-етил-амин

Смес 4-бромо-3,6-диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин (250 mg, 0.78 mmol), бензилетиламин (127 mg, 0.937 mmol), $Pd(OAc)_2$ (3.6 mg, 0.0156 mmol), (S)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (BINAP) (9.7 mg, 0.0156 mmol), калиев *трет*-бутоксид (105 mg, 0.781 mmol) в 25 ml толуен се нагрява на обратен хладник 2 часа. Сместа се охлажда до стайна температура, добавя се вода и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се отделя, суши с натриев сулфат и концентрира, като се получава кафяво масло. Суровият продукт се пречиства с колонна хроматография със силикагел и се получава основното

съединение. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.2-7.4 (m, 5H), 6.86 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.07 (q, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.05 (t, 3H).

Следващите съединения са получени по метод, аналогичен на този в предшестващия параграф, като е използван подходящ 4-бромо-2-(заместен фенокси)-3-метил-6-алкил или алкокси-пиридин и подходящ амин.

[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3,6-диметил-пиридин-4-ил]-(1-метоксиметил-пропил)-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.06 (s, 2H), 6.13 (s, 1H), 4.14 (d, 1H), 3.3-3.6 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.5-1.8 (m, 2H), 1.03 (t, 3H).

2-[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-иламино]-3-фенилпропан-1-ол

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.6 (d, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H), 6.84 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.5-3.7 (m, 2H), 2.95 (d, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.05 (s, 6H).

[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3,6-диметил-пиридин-4-ил]-(1-метоксиметил-пропил)-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.06 (s, 2H), 6.13 (s, 1H), 4.2 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.5-1.8 (m, 2H), 1.03 (t, 3H).

[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3,6-диметил-пиридин-4-ил]-(1-етоксиметил-пропил)-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.06 (s, 2H), 6.14 (s, 1H), 4.24 (d, 1H), 4.4-4.65 (m, 5H), 2.19 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.8 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.25 (t, 3H), 1.03 (t, 3H).

[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметокси-фенокси)-пиридин-4-ил]-(1-метоксиметил-пропил)-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.20 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.8 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.23 (brs, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 0.96 (t, 3H).

[2-(4-Бромо-2,6-диметил-фенокси)-3-метокси-6-метил-пиридин-4-ил]-(1-этил-пропил)-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.18 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 4.43 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 2.10 (s, 9H), 1.4-1.8 (m, 4H), 0.95 (t, 6H).

(1-Этил-пропил)-[3-метокси-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.85 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 2.08 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 0.93 (t, 6H).

[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-3-пропил-пиридин-4-ил]-(1-этил-пропил)-амин

[2-(4-Бромо-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-3-пропил-пиридин-4-ил]-(1-этил-пропил)-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.03 (s, 2H), 6.13 (s, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.38 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.5-1.7 (m, 4H), 0.97 (t, 6H).

(1-Этил-пропил)-[6-метил-3-пропил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-амин

[2-(2,4-Дихлоро-6-метил-фенокси)-3-метокси-6-метил-пиридин-4-ил]-(1-этил-пропил)-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.24 (d, 1H), 6.1 (s, 1H), 4.47 (d, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.22 (s, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.4-1.7 (m, 4H), 0.9 (t, 6H).

[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3-метокси-6-метил-пиридин-4-ил]-(1-этил-пропил)-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.02 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.44 (brs, 1H), 3.8-3.95 (m, 3H), 3.23 (m, 1H), 2.09 (s, 6H), 2.08 (s, 3H), 1.4-1.7 (m, 4H), 0.93 (t, 6H).

[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3-метокси-6-метил-пиридин-4-ил]-(1-метоксиметил-пропил)-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.02 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.71 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.73 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 0.98 (m, 3H).

[2-(2,4-Дихлоро-6-метил-фенокси)-3-метокси-6-метил-пиридин-4-ил]-(1-метоксиметил-пропил)-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.1-7.25 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 4.74 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

[2-(4-Хлоро-2-метокси-фенокси)-3-метокси-6-метил-пиридин-4-ил]-(1-метоксиметил-пропил)-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.8-7.0 (m, 3H), 6.17 (s, 1H), 4.76 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.3-3.5 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.73 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 0.96 (t, 3H).

[2-(3-Хлоро-2,6-диметокси-фенокси)-3-метокси-6-метил-пиридин-4-ил]-(1-метоксиметил-пропил)-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.12 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.73 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.3-3.5 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.5-1.8 (m, 2H), 0.96 (t, 3H).

(1-Метоксиметил-пропил)-[3-метокси-6-метил-2-(2,4,6-триметокси-фенокси)-пиридин-4-ил]-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.19 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.3-3.5 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.78 (m, 1H), 0.96 (t, 3H).

[3-Метокси-2-(4-метокси-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-пиридин-4-ил]-(1-метоксиметил-пропил)-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.59 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 4.70 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.74 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3-етокси-6-метил-пиридин-4-ил]-(1-метоксиметил-пропил)-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.07 (s, 3H), 6.16 (s, 1H), 4.82 (d, 1H), 4.20 (q, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.13 (s, 6H), 1.5-1.9 (m, 2H), 1.43 (t, 3H), 1.02 (t, 3H).

Пример 48

2-[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3,6-диметил-пиридин-4-(S)-иламино]-бутан-1-ол

Към разтвор на [1-(*трет*-бутил-диметил-силанилоксиметил)-пропил]-[2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3,6-диметил-пиридин-4-ил]-амин в сух тетраhydroфуран се прибавя 1M тетрабутиламониев флуорид в тетраhydroфуран при стайна температура. Сместа се бърка при стайна температура 2 часа, добавя се вода, екстрахира се с етилацетат. Органичният слой се отделя, суши и концентрира до сухо. Остатъкът се пречиства чрез Biotage като се използва 15% етилацетат в хексан като елуент и се получава основното съединение като бял твърд продукт. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.06 (s, 2H), 6.18 (s, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.6-1.8 (m, 2H), 1.04 (t, 3H).

Следващите съединения са получени по метод, аналогичен на този в предшестващия параграф, от изходен продукт съответно производно на *трет*-бутил—ди-метил-силанилоксиметил и тетрабутиламониев флуорид.

2-[3-Метокси-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-(S)-иламино]-бутан-1-ол

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.85 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.57 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.5-1.8 (m, 3H), 0.98 (t, 3H).

2-[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3-метокси-6-метил-пиридин-4-иламино]-бутан-1-ол

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.02 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 4.60 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.8 (brs, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 0.99 (t, 3H).

4-[4-(1-Хидроксиметил-пропиламино)-3-метокси-6-метил-пиридин-2-илокси]-3,5-диметил-бензонитрил

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.35 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.7 (brs, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.731 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.14 (m, 9H), 1.8 (brs, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 0.99 (t, 3H).

Пример 49

3-[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3,6-диметил-пиридин-4-иламино]-пентан-2-ол

Основното съединение се получава чрез окисление по Дес Мартин на 2-[2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3,6-диметил-пиридин-4-(S)-иламино]-бутан-1-ол в дихлорометан при стайна температура, последвано от Гринярова реакция с метилмагнезиев бромид в тетраhydroфуран. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.07 (s, 2H), 6.18 (s, 1H), 4.03 (brs, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.22(s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 2.11 (s, 6H), 1.6-1.8 (m, 2H), 1.30 (d, 3H), 1.01 (t, 3H).

Пример 50

2-[2-Метил-6-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-иламино]-бутан-1-ол

Основното съединение се получава като масло при нагряване на 2-(2,4,6-триметил-фенокси)-4-(S)-(1-хидроксиметил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина при 160°C до пълно консумиране на изходния продукт. Анализ. за

$C_{19}H_{26}N_2O_2 \cdot H_2O$, изчислено C, 68.65; H, 8.49; N, 8.42; намерено C, 69.04; H, 8.14; N, 8.91.

Пример 51

(1-Етил-проп-2-инил)-[2-метил-6-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-амин

Основното съединение се получава по метод, аналогичен на този в Пример 163.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 6.89 (s, 2H), 6.12 (d, 1H), 5.41 (d, 1H), 3.9-4.2 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.05 (t, 3H).

Пример 52

2-[4-Бромо-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-пиридин-3-ол

Към разтвор на [2-(4-бромо-2,6-диметил-фенокси)-3-метокси-6-метил-пиридин-4-ил]-(1-етил-пропил)-амин в дихлорометан се прибавя BBr_3 при $0^\circ C$ и се бърка 1 час. Към сместа се добавя се вода и се екстрахира с хлороформ. Органичният слой се отделя, суши и концентрира и се получава основното съединение. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7.20 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.77 (d, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.4-1.8 (m, 4H), 0.97 (t, 6H).

Следващите съединения са получени по метод, аналогичен на този в предшестващия параграф, от изходен продукт съответен [2-(заместен фенокси)-3-метокси-6-метил-пиридин-4-ил]-(алкил)-амин и BBr_3 или BCl_3 .

4-(1-Етил-пропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-3-ол

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 6.85 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.12 (brs, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.09 (s, 9H), 1.5-1.8 (m, 4H), 0.96 (m, 6H).

4-(S)-(1-Хидроксиметил-пропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-3-ол

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.85 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.13 (brs, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.75 (brs, 1H), 1.5-1.7 (m, 2H), 0.99 (t, 3H).

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-хидроксиметил-пропиламино)-6-метил-пиридин-3-ол

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.032 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.2 (brs, 1H), 4.35 (brs, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.07 (s, 9H), 1.8 (brs, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 0.99 (m, 3H).

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-пиридин-3-ол

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.02 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.02 (brs, 1H), 4.22 (brs, 1H), 3.25 (brs, 1H), 2.08 (brs, 9H), 1.62 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 0.95 (brs, 6H).

Пример 53

Хлоро-оцетна киселина 4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-3-ил естер

Основното съединение се получава чрез реакция на 4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-3-ол и хлороацетил хлорид/триетиламин в тетраhydroфуран при 0°C до стайна температура. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.84 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.3 (s, 2H), 4.0 (d, 1H), 3.3 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.6-1.7 (m, 4H), 0.9 (t, 6H).

Пример 54

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-[(1-етил-пропил)-метил-амино]-6-метил-пиридин-3-ол

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.03 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.4 (brs, 1H), 3.93 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.55 (m, 4H), 0.89 (t, 6H).

Пример 55

[4-(1-Етил-пропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-3-ил]-ацетонитрил

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.87 (s, 2H), 6.13 (s, 1H), 3.83 (d, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.38 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 1.4-1.8 (m, 4H), 1.00 (t, 6H).

Пример 56

4-(1-Етил-пропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-3-карбалдехид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 10.52 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 1.45-1.75 (m, 4H), 0.97 (t, 6H).

Пример 57

(1-Етил-пропил)-[3-[(1-етил-пропилимино)-метил]-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 10.33 (d, 1H), 8.94 (s, 2H), 6.89 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.4-1.8 (m, 8H), 0.94 (t, 6H), 0.87 (t, 6H).

Пример 58

Метилов естер на 2-[4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-3-илметил]-малонова киселина

Към разтвор на диметилмалонат (60 mg, 0.44 mmol) и 60% NaH в масло (20 mg, 0.44 mmol) в сух тетраhydroфуран се прибавя [3-хлоро-метил-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-(1-етил-пропил)-амин хидрохлорид (50 mg, 0.146 mmol) при стайна температура 1 час. Към сместа се добавя вода и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се отделя, суши и концентрира до сухо. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография със силикагел и се получава основното съединение като прозрачно масло. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.88

(s, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.03 (t, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.26 (m, 1H), 3.18 (d, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.5-1.8 (m, 4H), 0.97 (t, 6H).

Пример 59

Диизопропилов естер на 2-[4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-3-илметил]-малонова киселина

Основното съединение се получава по метод, аналогичен на този в Пример 58. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.87 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.10 (m, 2H), 4.90 (d, 1H), 3.94 (t, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.16 (d, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.5-1.8 (m, 4H), 1.1-1.3 (2d, 6H), 0.97 (t, 6H).

Пример 60

4-(1-Етил-пропокси)-6-метил-3-нитро-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин

Към смес 2-хлоро-4-(1-етил-пропокси)-6-метил-3-нитро-пиридин (500 mg, 1.93 mmol) и 2,4,6-триметилфенол (289 mg, 2.13 mmol) в сух тетраhydroфуран се прибавя калиев *трет*-бутоксид. Получената смес се бърка при стайна температура една нощ. Към сместа се прибавя вода, солен разтвор и се екстрахира 3 пъти с етилацетат. Органичният слой се отделя, суши с магнезиев сулфат и концентрира до сухо. След пречистване с колонна хроматография със силикагел се получава основното съединение като светло жълти кристали, т.т. 106-109°C. Анализ. за $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$, изчислено C, 67.02; H, 7.31; N, 7.82; намерено C, 67.34; H, 7.40; N, 7.42.

Пример 61

4-(1-Етил-пропокси)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-3-

иламин

Смес 4-(1-етил-пропокси)-6-метил-3-нитро-2-(2,4,6-триметилфенокси)-пиридин (150 mg, 0.418 mmol) и 10% Pd/C (23 mg) в етанол се хидрира при 50 psi 15 часа. Прибавя се допълнително 10% Pd/C и получената смес се хидрира още 24 часа. Сместа се филтрува през целит и филтратът се концентрира до

сухо, като се получават 200 mg суров продукт. След колонна хроматография се получава HCl сол на основното съединение като бял твърд продукт, т.т. 96-98°C.

Пример 62

[4-(1-Етил-пропокси)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-3-ил]-
диметиламин

Към рзтвор на 4-(1-етил-пропокси)-6-метил-2-(2,4,6-триметилфенокси)-пиридин-3-иламин в сух тетраhydroфуран се прибавя литиев бис(триметилсилил)амид при -78°C. След бъркане при -78°C в продължение на 10 минути се добавя излишък от метил йодид. Основното съединение се изолира след разлагане с вода и екстракция с етилацетат. Суровият продукт се пречиства чрез колонна хроматография със силикагели се получава основното съединение като светло кафява пяна.

Пример 63

N-[4-(1-Етил-пропокси)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-3-
ил]-сукцинмоноамид

Смес 4-(1-етил-пропокси)-6-метил-2-(2,4,6-триметилфенокси)-пиридин-3-иламин (100 mg, 0.304 mmol), янтарен анхидрид (31 mg, 0.304 mmol) и триетиламин в дихлорометан се бърка при стайна температура една нощ. Сместа се разлага с вода и се екстрахира с дихлорометан. Органичният слой се отделя, суши и концентрира и се получава твърд продукт. Основното съединение се изолира като бели кристари след колонна хроматография със силикагел.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 6.90 (brs, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 2.6-2.8 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.69 (m, 4H), 0.94 (t, 6H).

Пример 64

4-(1-Етил-пропокси)-3,6-диметил-2-[3-(2,4,6-триметил-пиридинокси)]-
пиридин

Към разтвор на 3-пентанол (0.11 ml) в сух тетраhydroфуран се прибавя натриев хидрид (60% в масло, 20 mg). След бъркане 5 минути се прибавя разтвор на 4-хлоро-2,5-диметил-6-[3-(2,4,6-триметилпиридинокси)]]-пиридин (92 mg, 0.332 mmol) в тетраhydroфуран. Прибавя се диметилсулфоксид и получената смес се нагрива при 130°C на маслена баня една нощ. Към сместа се прибавя вода, солен разтвор и се екстрахира 3 пъти с етилацетат. Органичният слой се отделя, суши с магнезиев сулфат и концентрира до сухо. След пречистване с колонна хроматография със силикагел се получава основното съединение като прозрачно масло. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.88 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.21 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.70 (m, 4H), 0.98 (t, 6H). Маслото получено като съответна HCl сол дава бял твърд продукт (63 mg).

Основните съединения на следващите Примери 65 и 66 са получени по методи, аналогични на Пример 64, от изходен продукт съответен 6-алкил-4-хлоро- или бром-3-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин и 3-пентанол/NaH:

Пример 65

6-Етил-4-(1-етил-пропокси)-3-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.87 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.20 (m, 1H), 2.46 (q, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.72 (m, 4H), 1.05 (t, 3H), 0.99 (t, 6H).

Пример 66

4-(1-Етил-пропокси)-2-(4-флуоро-2,6-диметил-фенокси)-3,6-диметил-пиридин

Безцветно масло. Анализ за $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{FNO}_2$, изчислено C, 72.48; H, 7.91; N, 4.23; намерено C, 72.39; H, 7.77; N, 4.10.

Пример 67

[4-(1-Етил-пропокси)-3,6-диметил-пиридин-2-ил]]-(2,4,6-триметил-фенил)-амин

Към разтвор на 4-(1-етил-пропокси)-6-метил-2-(2,4,6-триметилфенил амино)-никотинова киселина (240 mg, 0.673 mmol) в сух тетраhydroфуран се прибавя литиевоалуминиев хидрид и алуминиев хлорид. Получената смес се нагрява на обратен хладник 3 часа. Към сместа се прибавя 0.1 ml вода и 0.1 ml 2N NaOH и след това вода и етилацетат. Органичният слой се отделя, суши и концентрира и се получава 250 mg кафяво масло. След пречистване с колонна хроматография със силикагелсе получават 170 mg (78%) HCl сол на основното съединение, т.т. 132-133°C. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.87 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 5.39 (brs, 1H), 4.13 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.15 (s, 6H), 1.98 (s, 3H), 1.67 (m, 4H), 0.94 (t, 6H).

Пример 68

[4-(1-Етил-пропокси)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фениламино)-пиридин-3-ил]-метанол

Към разтвор на 4-(1-етил-пропокси)-6-метил-2-(2,4,6-триметилфенил амино)-никотинова киселина (100 mg, 0.281 mmol) в сух тетраhydroфуран се прибавя $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$. Получената смес се нагрява на обратен хладник една нощ. Сместа се разлага с прибавяне на разредена HCl и се бърка 30 минути, pH се коригира до 7.5-8.5, след което се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се отделя, суши и концентрира и се получават 100 mg кафяво масло. След пречистване чрез колонна хроматография със силикагелсе получават 91 mg (95%) основно съединение, като бяла пана, анализ. за $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ изчислено C, 71.76; H, 8.89; N, 7.97; намерено C, 71.97; H, 8.90; N, 7.69.

Пример 69[4-(1-Етил-пропокси)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фениламино)-пиридин-3-ил]-оксо-ацетонитрил

Основното съединение се получава чрез реакция на [4-(1-етил-пропокси)-6-метил-2-(2,4,6-триметилфениламино)-пиридин-3-ил]-метанол и тиотилхлорид в бензен, котцентрира се до сухо, последвано от реакция с диетилалуминиев цианид. След стандартна процедура и колонна хроматография със силикагел се получава основното съединение като жълти кристали, т.т. 108-110°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.57 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.46 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.6-1.8 (m, 4H), 0.99 (t, 6H).

Пример 70[4-(1-Етил-пропокси)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фениламино)-пиридин-3-ил]-имидазол-1-ил-метанон

Към разтвор на [4-(1-етил-пропокси)-6-метил-2-(2,4,6-триметилфениламино)-никотинова киселина (250 mg, 0.701 mmol) в 2 ml диметилформаид се прибавя карбонилдиимидазол (190 mg, 1.19 mmol) и получената смес се бърка при стайна температура една нощ. След стандартна процедура и колонна хроматография със силикагел се получават 260 mg (91.2%) основно съединение като златисти кристали, т.т. 120-122°C, анализ. за $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$ изчислено C, 70.13; H, 7.48; N, 13.63; намерено C, 70.06; H, 7.69; N, 13.37.

Пример 712-[4-(1-Етил-пропокси)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фениламино)-пиридин-3-ил]-пропан-2-ол

Основното съединение се получава чрез реакция на [4-(1-етил-пропокси)-6-метил-2-(2,4,6-триметилфениламино)-пиридин-3-ил]-имидазол-1-ил-метанон и излишък MeMgBr в тетраhydroфуран при стайна температура. След стандартна

процедура и колонна хроматография със силикагел се получава основното съединение като светло кафяв твърд продукт, т.т. 81-83°C, анализ. за $C_{22}H_{30}N_2O_2 \cdot 1.5 H_2O$ изчислено С, 69.49; Н, 9.38; N, 7.04; намерено С, 69.49; Н, 9.27; N, 6.86.

Пример 72

Диметилов естер на 2-[4-(1-етил-пропокси)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фениламино)-пиридин-3-ил]-малонова киселина

Основното съединение се получава чрез реакция на [4-(1-етил-пропокси)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фениламино)-пиридин-3-ил]-метанол и тиотилхлорид в бензен, концентриране до сухо, последвано от реакция с метил малонат/NaN в диметилсулфоксид. След стандартна процедура и колонна хроматография със силикагел се получава основното съединение като твърд продукт, т.т. 96-98°C, анализ. за $C_{26}H_{36}N_2O_5 \cdot 1/3 H_2O$ изчислено С, 67.51; Н, 7.99; N, 6.04; намерено С, 67.48; Н, 7.99; N, 6.02.

Пример 73

3-[4-(1-Етил-пропокси)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фениламино)-пиридин-3-ил]-пропионова киселина

При хидролиза на диметилов естер на 2-[4-(1-етил-пропокси)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фениламино)-пиридин-3-илметил]-малонова киселина и фосфорна киселина/вода при нагряване на обратен хладник и се получава основното съединение като бяла пена. Анализ. за $C_{26}H_{32}N_2O_3 \cdot 3/4 H_2O$ изчислено С, 69.40; Н, 8.48; N, 7.04; намерено С, 69.17; Н, 8.62; N, 6.90.

Пример 74

[3-Аминометил-4-(1-етил-пропокси)-6-метил-пиридин-2-ил]-(2,4,6-триметил-фенил)-амин

Основното съединение се получава чрез реакция на [4-(1-етил-пропокси)-6-метил-2-(2,4,6-триметилфениламино)-пиридин-3-ил]-метанол и тионил хлорид в бензен, концентриране до сухо, последвано от реакция с NH_3 (газ) при стайна температура. След стандартна процедура и колонна хроматография със силикагел се получават основното съединение като златисто масло (80%), анализ. за $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}$. изчислено C, 73.86; H, 9.15; N, 12.3; намерено C, 73.50; H, 9.25; N, 11.39.

Пример 75

2-Хлоро-N-[4-(1-етил-пропокси)-6-метил-пиридин-2-ил]-(2,4,6-триметил-фениламино)-пиридин-3-илметил]-ацетамид

Основното съединение се получава чрез ацилиране на 3-аминометил-4-(1-етил-пропокси)-6-метил-пиридин-2-ил]-(2,4,6-триметил-фенил)-амин и хлороацетил хлорид. След стандартна процедура и колонна хроматография със силикагел се получава основното съединение като безцветни кристали, т.т. 142-144°C; анализ. за $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_2$. изчислено C, 66.09; H, 7.72; N, 10.05; намерено C, 65.81; H, 7.64; N, 9.86.

Пример 76

[3-Диметиламинометил-4-(1-етил-пропокси)-6-метил-пиридин-2-ил]-(2,4,6-триметил-фенил)-амин хидрохлорид

Основното съединение се получава чрез реакция на [4-(1-етил-пропокси)-6-метил-2-(2,4,6-триметилфениламино)-пиридин-3-ил]-метанол и тионил хлорид в бензен, концентриране до сухо, последвано от реакция с диметиламин при стайна температура. След стандартна процедура и колонна хроматография със силикагел се получава основното съединение като масло. Съответната HCl сол се получава като бял твърд продукт, т.т. 85-88°C; анализ. за $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.5 \text{H}_2\text{O}$ изчислено C, 58.83; H, 58.83; N, 8.94; намерено C, 58.32; H, 8.5327; N, 8.64.

Пример 77

Дитиокарбонова киселина О-етил естер S-[4-(1-етил-пропокси)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фениламино)-пиридин-3-илметил]-естер

Основното съединение се получава чрез реакция на [4-(1-етил-пропокси)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фениламино)-пиридин-3-ил]-метанол и тионил хлорид в бензен, концентриране до сухо, последвано от реакция с NaSCSOEt при стайна температура. След стандартна процедура и колонна хроматография със силикагел се получава основното съединение като твърд продукт, т.т. 55-57°C; анализ. за $C_{24}H_{34}N_2O_2S_2$. изчислено С, 64.54; Н, 7.67; N, 6.27; намерено С, 64.67; Н, 7.78; N, 6.26.

Пример 78

4-(1-Етил-пропокси)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фениламино)-никотинамид

Основното съединение се получава чрез реакция на 4-(1-етил-пропокси)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фениламино)-никотинова киселина и тионил хлорид в бензен, концентриране до сухо, последвано от реакция с NH_3 (газ) при стайна температура. След стандартна процедура и колонна хроматография със силикагел се получава основното съединение като безцветно масло. Съответната HCl сол се получава като безцветен твърд продукт. Т.т. 185-187°C; анализ. за $C_{21}H_{29}N_3O_2$. изчислено С, 70.96; Н, 8.22; N, 11.82; намерено С, 71.30; Н, 8.33; N, 11.78.

Пример 79

4-(1-Етил-пропокси)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фениламино)-никотинонитрил

Основното съединение се получава чрез реакция на 4-(1-етил-пропокси)-6-метил-2-(2,4,6-триметилфениламино)-никотинова киселина и трифосген /триетиламин в тетраhydroфуран, т.т. 105-107 °C, 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 6.90 (s, 2H),

6.26 (brs, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.24 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.17(s, 6H), 1.72 (m, 4H), 0.97 (t, 6H).

Пример 80

4-(1-Етил-пропокси)-6,N,N-триметил-2-(2,4,6-триметил-фениламино)- никотинамид

Основното съединение се получава чрез реакция на 4-(1-етил-пропокси)-6-метил-2-(2,4,6-триметилфениламино)-никотинова киселина и тионил хлорид в бензен, концентриране до сухо, последвано от реакция с диетиламин при стайна температура. След стандартна процедура и колонна хроматография със силикагел се получава основното съединение като масло. Съответната HCl сол се получава като бял твърд продукт, т.т. 197-200 °C; анализ. за $C_{23}H_{33}N_3O_2 \cdot H_2O$. изчислено C, 63.07; H, 8.28; N, 9.59; намерено C, 63.24; H, 8.07; N, 9.61.

Пример 81

[4-(1-Етил-пропокси)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фениламино)-пиридин-3-ил]-ацетонитрил

Основното съединение се получава чрез реакция на 4-(1-етил-пропокси)-6-метил-2-(2,4,6-триметилфениламино)-пиридин-3-ил]-метанол и тионил хлорид в бензен, концентриране до сухо, последвано от реакция с калиев цианид в диметилсулфоксид при стайна температура. След стандартна процедура и колонна хроматография със силикагел се получава основното съединение като светло оранжев твърд продукт, т.т. 112-115 °C, 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 6.9 (s, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.6 (brs, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.22(s, 3H), 2.16 (s, 6H), 1.71 (m, 4H), 0.95 (t, 6H).

Пример 82

[2-(4-Бromo-2,6-диметил-фениламино)-4-(1-етил-пропокси)-6-метил- пиридин-3-ил]-метанол

Към разтвор на 4-(1-етил-пропокси)-6-метил-2-(4-бромо-2,6-диметил-фениламино)-никотинова киселина (130 mg, 0.309 mmol) в сух тетраhydroфуран се прибавя $\text{NH}_3 \cdot \text{DMS}$. Получената смес се нагрява на обратен хладник една нощ. Към сместа се добавя разредена HCl и се бърка 30 минути, коригира се рН до 7.5-8.5, след което се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се отделя, суши и концентрира като се получават 100 mg кафяво масло. След колонна хроматография със силикагел се получават 110 mg (87.3%) основно съединение като бял полу-твърд продукт, ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.25 (s, 2H), 6.85 (brs, 1H), 4.8 (brs, 2H), 4.18 (m, 1H), 2.2 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.7 (m, 4H), 0.95 (t, 6H).

Пример 83

[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фениламино)-4-(1-етил-пропокси)-6-метил-пиридин-3-ил]-метанол

Към разтвор на 4-(1-етил-пропокси)-6-метил-2-(4-бромо-2,6-диметил-фениламино)-никотинова киселина в сух тетраhydroфуран се прибавя $\text{NH}_3 \cdot \text{DMS}$. Получената смес се нагрява на обратен хладник една нощ. Към сместа се добавя разредена HCl и се бърка 30 минути, коригира се рН до 7.5-8.5, след което се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се отделя, суши и концентрира като се получават кафяво масло. След колонна хроматография със силикагел се получават основното съединение като зелено масло, ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.02 (s, 2H), 6.83 (brs, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.14 (m, 1H), 2.2 (s, 3H), 2.13 (s, 6H), 1.66 (m, 4H), 0.93 (t, 6H).

Пример 84

[2-(2,4-Дихлоро-фениламино)-4-(1-етил-пропокси)-6-метил-пиридин-3-ил]-метанол

Към разтвор на 4-(1-етил-пропокси)-6-метил-2-(2,4-дихлоро-фениламино)-никотинова киселина в сух тетраhydroфуран се прибавя $\text{NH}_3 \cdot \text{DMS}$. Получената смес се нагрява на обратен хладник една нощ. Към сместа се добавя разредена

HCl и се бърка 30 минути, коригира се pH до 7.5-8.5, след което се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се отделя, суши и концентрира като се получава златисто масло. След колонна хроматография със силикагел се получава основното съединение като златисто масло. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.44 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.21 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.6-1.8 (m, 4H), 0.94 (t, 6H).

Пример 85

[2-(2,4-Диметокси-фениламино)-4-(1-метоксиметил-пропокси)-6-метил-пиридин-3-ил]-метанол

Основното съединение се получава по метод, аналогичен на описания в Пример 84, от изходен продукт съответна никотинова киселина и $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.91 (d, 1H), 6.50 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.281 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.6-1.8 (m, 2H), 1.02 (t, 3H).

Пример 86

[4-(1-Етил-пропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-3-ил]-имидазол-1-ил-метанол

Основното съединение се получава по метод, аналогичен на описания в Пример 70, от изходен продукт съответна никотинова киселина и карбонилдиимидазол. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.1 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.97 (d, 1H), 3.3 (m 1H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.4-1.7 (m, 4H), 0.93 (t, 6H).

Пример 87

1-[4-(1-Етил-пропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-3-ил]-етанол

Основното съединение се получава чрез реакция на [4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-3-ил]-имидазол-1-

ил-метанон и метилмагнезиев бромид/диетилов етер в дихлорометан. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.7 (d, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.5-1.7 (m, 4H), 0.95 (t, 6H).

Пример 88

(1-Етил-пропил)-[6-метил-3-пропил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.84 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.56 (t, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.4-1.7 (6H), 1.02 (t, 3H), 0.93 (t, 6H).

Пример 89

Диметилов естер на 2-[4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-3-илметил]-2-метил-малонова киселина

Основното съединение се получава по метод, аналогичен на този, описан в Пример 72. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.87 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.05 (m, 1H), 3.70 (s, 6H), 3.4 (s, 2H), 3.3 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.4-1.7 (m, 4H), 1.48 (s, 3H), 0.94 (t, 6H).

Пример 90

[4-(1-Етил-пропокси)-6-метил-пиридин-2-ил]-(2,4,6-триметил-фенил)-амин

Основното съединение се получава чрез декарбоксилиране на съответна никотинова киселина при 160°C на маслена баня, т.т. $98-100^\circ\text{C}$; анализ. за $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$. изчислено C, 76.88; H, 9.03; N, 8.97; намерено C, 76.97; H, 9.21; N, 8.99.

Следващите основни съединения на Примери 204 и 205 са получени при реакция на 3-метокси-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-карбалдехид и алкил-магнезиев бромид в тетраhydroфуран.

Пример 91

2-Етил-1-[3-метокси-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-бутан-1-ол

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.87 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.2-1.6 (m, 5H), 0.92 (t, 3H), 0.88 (t, 3H).

Пример 92

1-[3-Метокси-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-2-метил-бутан-1-ол

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.88 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.4-1.9 (m, 3H), 0.992 (t, 3H), 0.989 (d, 3H).

Пример 93

1-(3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил)-пропан-1-ол

Към разтвор на 4-бромо-3,6-диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин в сух тетраhydroфуран при -78°C се прибавя бутиллитий и при тази температура се бърка 20 минути. Прибавя се излишък от пропионалдеhid и се бърка 2 часа при -78°C . Към сместа се добавя вода и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се промива със солен разтвор, суши и концентрира. След колонна хроматография се получава безцветен твърд продукт, т.т. $119-120^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.86 (s, 3H), 4.90 (m, 1H), 2.281 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.65-1.8 (m, 2H), 1.00 (t, 3H).

Пример 94

4-(1-метокси-пропил)-3,6-диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин

Основното съединение се получава чрез реакция на 1-[3,6-диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-пропан-1-ол и натриев хидрид, след което се прибавя метил йодид. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.87 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.6-1.8 (m, 2H), 0.94 (t, 3H).

Пример 95

4-(1-Етокси-пропил)-3,6-диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин

Основното съединение се получава чрез реакция на 1-[3,6-диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-пропан-1-ол и натриев хидрид, след което се прибавя етил йодид. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.86 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.22-3.45 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.6-1.8 (m, 2H), 1.20 (t, 3H), 0.95 (t, 3H).

Пример 96

4-(1-Алилокси-пропил)-3,6-диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин

Основното съединение се получава чрез реакция на 1-[3,6-диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-пропан-1-ол и натриев хидрид, след което се прибавя алил бромид. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.87 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.93 (m, 1H), 5.1-5.3 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.6-1.8 (m, 2H), 0.96 (t, 3H).

Пример 97

4-(1-Бутокси-пропил)-3,6-диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин

Основното съединение се получава чрез реакция на 1-[3,6-диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-пропан-1-ол и натриев хидрид, след което се прибавя бутил йодид. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.86 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.6-1.8 (m, 2H), 1.5-1.65 (m, 2H), 1.3-1.5 (m, 2H), 0.96 (t, 3H), 0.89 (t, 3H).

Основните съединения на следващите Примери 98 до 108 са получени по метод, аналогичен на описания в Пример 93, от изходен продукт съответно производно на 4-бромо-2-(заместен-фенокси)-пиридин и бутиллитий, последвано от прибавяне на съответен алдехид.

Пример 98

1-[2-(2,4-Дихлоро-6-метил-фенокси)-3-метокси-6-метил-пиридин-4-ил]-2-етил-бутан-1-ол

Първи рацемат. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.28 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.3-1.65 (m, 5H), 0.93 (t, 3H), 0.87 (t, 3H).

Втори рацемат. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.18 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.17 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.1-2.25 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.6-1.8 (m, 2H), 1.0-1.3 (m, 2H), 0.93 (t, 3H), 0.72 (t, 3H).

Пример 99

1-[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-2,2,2-трифлуоро-етанол

Т.т. 134-139°C; анализ. за $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_2$. изчислено C, 63.71; H, 5.94; N, 4.13; намерено C, 63.59; H, 6.00; N, 4.02.

Пример 100

1-[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3,6-диметил-пиридин-4-ил]-2,2,2-трифлуоро-етанол

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.97 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 2.14 (s, 6H), 2.06 (s, 6H).

Пример 101

[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3,6-диметил-пиридин-4-ил]-пиридин-2-ил-метанол

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.61 (d, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.03 (s, 6H).

Пример 102

1-[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3-метокси-6-метил-пиридин-4-ил]-2-етил-бутан-1-ол

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.05 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.90 (t, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 2.13 (d, 1H), 1.25-1.65 (m, 5H), 0.92 (t, 3H), 0.87 (t, 3H).

Основните съединения на следващите Примери 103 до 106 са получени чрез окиселение на съответен алкохол с реагент на Дес Мартин в

диметилсулфоксид/дихлорометан или пиридиниев хлорохромат в дихлорометан.

Пример 103

1-[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-пропан-1-он

Т.т. 82-85°C; анализ. за $C_{19}H_{25}NO_2$. изчислено C, 76.74; H, 7.80; N, 4.71; намерено C, 76.61; H, 7.94; N, 4.66.

Пример 104

1-[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3,6-диметил-пиридин-4-ил]-2,2,2-трифлуоро-етанон

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7.06 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.03 (s, 6H).

Пример 105

[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3,6-диметил-пиридин-4-ил]-пиридин-2-ил-метанон

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.72 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.07 (s, 6H).

Пример 106

1-[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3-метокси-6-метил-пиридин-4-ил]-2-етил-бутан-1-он

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7.05 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.09 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.76 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 0.92 (t, 6H).

Пример 107

4-(1-Етоксид-2,2,2-трифлуоро-етил)-3,6-диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин

Основното съединение се получава чрез реакция на съответен алкохол с NaH, след което се добавя етил йодид.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.92 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 4.92 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.26 (t, 3H).

Основните съединения на следващите Примери 108 до 109 са получени чрез реакция на съответен кетон и алкил литий или алкил магнезий.

Пример 108

2-[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-бутан-2-ол

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.86 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.8-2.1 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 0.84 (t, 3H).

Пример 109

3-[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-пентан-3-ол

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.87 (s, 1H), 6.86 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.0-2.2 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 1.7-1.9 (m, 2H), 1.69 (brs, 1H), 0.8 (t, 6H).

Пример 110

1-[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3-хидрокси-6-метил-пиридин-4-ил]-2-етил-бутан-1-он

Основното съединение се получава чрез реакция на 1-[2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3-метокси-6-метил-пиридин-4-ил]-2-етил-бутан-1-он и VBr_3 или BCl_3 в тетраhydroфуран или дихлорометан.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.04 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.80 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 0.91 (t, 6H).

Пример 111

4-(1-Етил-пропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-никотинамид

Към разтвор на 4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-никотинова киселина в безводен дихлорометан се прибавя тионилхлорид. След бъркане 1 час реакционната смес се концентрира до сухо. Остатъкът се разтваря в сух тетраhydroфуран и се барбутира газ амоняк. Към реакционната смес се добавя вода и се екстрахира с етилацетат. Органичният

слой се отделя, суши и концентрира, като се получава светло жълт твърд продукт. Твърдият продукт се пречиства чрез колонна хроматография със силикагелкато се използва 1% метанол в хлороформ за елуент и се получава основното съединение като бял твърд продукт, т.т. 85-88°C. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.69 (brs, 1H), 8.01 (brs, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.48 (brs, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.60 (m, 4H), 0.95 (t, 6H).

Основните съединения на следващите Примери 112 до 118 са получени по метод, аналогичен на описания в предшестващия параграф от изходен продукт съответна никотинова киселина или пиримидин-5-карбоксилно производно и съответен нуклеофил.

Пример 112

4-(1-Етил-пропиламино)-6,N-диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-

никотинамид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.8 (brs, 1H), 8.21 (brs, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.92 (d, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.60 (m, 4H), 0.95 (t, 6H).

Пример 113

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(S)-(1-хидроксиметил-пропиламино)-6-

метил-никотинамид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.7 (d, 1H), 7.9 (brs, 1H), 7.0 (s, 2H), 6.2 (s, 1H), 5.6 (brs, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.068 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.7 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 0.99 (t, 3H).

Пример 114

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(S)-(1-хидроксиметил-пропиламино)-6-

метил-никотинова киселина хидразид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.15 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 2.08 (s, 6H), 2.05 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.5-1.8 (m, 2H), 1.01 (t, 3H).

Пример 115

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-N-этил-4-(S)-(1-гидроксиметил-пропиламино)-6-метил-никотинамид

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 9.74 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 3.5-3.8 (m, 3H), 3.43 (m, 2H), 2.06 (s, 9H), 1.8 (brs, 1H), 1.5-1.7 (m, 2H), 1.19 (t, 3H), 1.00 (t, 3H).

Пример 116

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(S)-(1-гидроксиметил-пропиламино)-6,N-диметил-никотинамид

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 9.80 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.22 (s, 1H), 3.5-3.8 (m, 3H), 3.93 (d, 3H), 2.06 (s, 9H), 1.8 (brs, 1H), 1.5-1.7 (m, 2H), 0.99 (t, 3H).

Пример 117

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-N-циклопентил-4-(S)-(1-гидроксиметил-пропиламино)-6-метил-никотинамид

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 9.69 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.4-3.8 (m, 3H), 2.056 (s, 9H), 1.4-2.0 (m, 10H), 0.99 (t, 3H).

Пример 118

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-N-циклопропилметил-4-(S)-(1-гидроксиметил-пропиламино)-6-метил-никотинамид

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 9.71 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 3.5-3.8 (m, 3H), 3.27 (t, 2H), 2.08 (s, 6H), 2.07 (s, 3H), 1.8 (brs, 1H), 1.5-1.75 (m, 2H), 0.99 (t, 3H), 0.46 (m, 2H), 0.21 (m, 2H).

Основните съединения на следващите Примери 232 до 236 са получени по метод, аналогичен на описания в Пример 224.

Пример 119

4-(1-Этил-пропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фениламино)-никотинамид

Кафяв твърд продукт, т.т. 204-206°C.

Пример 120

4-(1-Етил-пропокси)-2-метил-6-(2,4,6-триметил-фениламино)-пиримидин-

5-карбоксамид

Т.т. 174-176°C; анализ. за $C_{20}H_{28}F_3N_4O_2$. изчислено C, 67.39; H, 7.92; N, 15.72; намерено C, 67.90; H, 8.19; N, 14.66. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7.95 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 5.58 (s, 1H), 5.4 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.15 (s, 6H), 1.75 (m, 4H), 0.96 (t, 6H).

Пример 121

4-(1-Етил-пропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-

никотинонитрил

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 6.85 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 4.72 (d, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.5-1.8 (m, 4H), 0.96 (t, 6H).

Пример 122

[4-(1-Етил-пропокси)-6-метил-3-нитро-пиридин-2-ил]-(2,4,6-триметил-

фенил)-амин

Основното съединение се получава чрез нагряване на 2-бромо (или хлоро)-4-(1-етил-пропокси)-6-метил-3-нитро-пиридин и 2,4,6-триметиланилин в диметилсулфоксид при 130°C. Към реакционната смес се прибавя вода и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се отделя, суши и концентрира като се получава суров продукт. Продуктът се пречиства чрез колонна хроматография със силикагел и се получава основно съединение като жълт твърд продукт. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.52 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.31 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 1.77 (m, 4H), 1.01 (t, 6H).

Пример 123

[4-(1-Етил-пропокси)-6-метил-N2-(2,4,6-триметил-фенил)-пиридин-2,3-

диамин

Основното съединение се получава чрез редукция на съответенно 3-нитро производно с 10% Pd/C в етанол при 50 psi. Получава се светло сив твърд продукт с 97% добив, т.т. 73-75°C. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.89 (s, 2H), 6.18 (s, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.2 (brs, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 1.7 (m, 4H), 0.97 (t, 6H).

Пример 124

2-Хлоро-N-[4-(1-етил-пропокси)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фениламин о)-пиридин-3-ил]-ацетамид

Основното съединение се получава чрез ацилиране на 4-(1-етил-пропокси)-6-метил-N2-(2,4,6-триметил-фенил)-пиридин-2,3-диамин и хлороацетил хлорид, NEt_3 в тетраhydroфуран при стайна температура. Изолира се кафеникав твърд продукт, т.т. 79-82°C. анализ. за $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_2$. изчислено C, 65.41; H, 7.49; N, 10.40; намерено C, 65.56; H, 7.62; N, 10.98.

Пример 125

N-Бутил-N-етил-6-метил-3-нитро-N-(2,4,6-триметил-фенил)-пиридин-2,4-диамин

Смес бутил-(2-хлоро-6-метил-3-нитро-пиридин-4-ил)-етиламид (700 mg, 2.58 mmol) и 2,4,6-триметиланилин в диметилсулфоксид се нагрява при 140°C на маслена баня една нощ, след което се прибавят допълнително 0.75 ml 2,4,6-триметиланилин и получената смес се нагрява още 48 часа. Към сместа се добавя вода, солен разтвор и се екстрахира 3 пъти с етилацетат. Органичният слой се отделя, суши с магнезиев сулфат и концентрира до сухо. След пречистване чрез колонна хроматография със силикагел се получава основното съединение като масло.

Пример 126

4-(1-Етил-пропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фениламино)-никотинова киселина

Основното съединение се получава чрез нагряване на 2-хлоро-4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина и триметиланилин в присъствие на калиев карбонат и мед в диметилформамид. Желаният продукт се изолира чрез колонна хроматография със силикагел при използване на 5% метанол в хлороформ за елуент се получава кафеникав твърд продукт, т.т. 130-135°C.

Пример 127

Метил естер на 4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фениламино)-никотинова киселина

Смес метил естер на 2-хлоро-4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина, триметиланилин, калиев карбонат, мед в диметилформамид и се нагрява на обратен хладник. Към сместа се прибавя амониев хлорид и се бърка 20 минути, филтрува се през целит и се промива с етилацетат. Филтратът се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се отделя, суши и концентрира до сухо. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография със силикагел с елуент 2% метанол в хлороформ и се получава основното съединение като твърд продукт.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.9 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 6.91 (s, 2H), 5.7 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.5-1.7 (m, 4H), 0.96 (t, 6H).

Пример 128

N4-(1-Етил-пропил)-3,6-диметил-N2-(2,4,6-триметил-фенил)-пиридин-2,4-диамин

Основното съединение се получава чрез редукция на 4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фениламино)-никотинова киселина и 1M литиево алуминиев хидрид в диетилов етер и алуминиев трихлорид на обратен хладник. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.9 (s, 2H), 6.0 (s, 1H), 5.4 (brs, 1H), 3.6 (d, 1H), 3.3 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.15 (s, 6H), 1.4-1.7 (m, 4H), 1.0 (t, 6H).

Пример 129

Диметилов естер на 2-[4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фениламино)-пиридин-3-илметил]-малонова киселина

Т.т. 136-138°C. анализ. за $C_{26}H_{37}ClN_3O_4 \cdot 3/4 H_2O$ изчислено C, 66.57; H, 8.27; N, 8.96; намерено C, 66.67; H, 7.95; N, 8.88.

Пример 130

[2-(4-Бромо-2,6-диметил-фениламино)-4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-пиридин-3-ил]-метанол

Основното съединение се получава чрез редукция на съответно производно на никотинова киселина и $BH_3 \cdot DMS$ в тетраhydroфуран на обратен хладник. По стандартна процедура е получено основното съединение като бяла пяна. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7.15 (s, 2H), 6.2 (brs, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.58 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 0.90 (t, 6H).

Пример 131

N2-(2,4-Дихлоро-фенил)-N4-(1-етил-пропил)-3,6-диметил-пиридин-2,4-диамин

Основното съединение се получава по метод, аналогичен на описания в Пример 33. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7.79 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.53 (brs, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.2-3.4 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.4-1.6 (m, 4H), 0.93 (t, 6H).

Пример 132

[2-(2,4-Дихлоро-фениламино)-4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-пиридин-3-ил]-метанол

Основното съединение се получава чрез редукция на съответно производно на никотинова киселина и $BH_3 \cdot DMS$ в тетраhydroфуран на обратен хладник. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7.22 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.7 (brs, 1H),

4.4 (s, 2H), 3.3 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.4-1.6 (m, 4H), 0.92 & 0.91 (2t, 6H).

Пример 133

2-[6-Метил-3-нитро-2-(2,4,6-триметил-фениламино)-пиридин-4-иламино]-бутан-1-ол

Основното съединение се получава чрез нагряване на 2-[6-метил-3-нитро-2-хлоро-пиридин-4-иламино]-бутан-1-ол и триметиланилин в диметилсулфоксид при 130°C. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.38 (brs, 1H), 6.93 (s, 3H), 3.7-3.8 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.8 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.02 (t, 3H).

Пример 134

Етилов естер на 2-[4-(1-етил-пропиламино)-2-метил-6-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиримидин-5-ил]-пропионова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.85 (s, 2H), 5.16 (d, 1H), 4.49 (q, 1H), 4.0-4.2 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.4-1.7 (m, 4H), 1.44 (d, 3H), 1.21 (t, 3H), 0.93 (t, 3H), 0.87 (t, 3H).

Пример 135

[3-Аминометил-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-(1-етил-пропил)-амин

Основното съединение се получава по метод, аналогичен на този описан в Пример 75. Т.т. 117-119°C; анализ. за $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O} \cdot 1/3 \text{H}_2\text{O}$ изчислено С, 72.58; Н, 9.18; N, 12.09; намерено С, 72.93; Н, 9.28; N, 12.02.

Следващите основни съединения на Примери 136-138 са получени чрез реакция на [4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-2-(4-хало-2,6-диметил-фенокси)-пиридин-3-ил]-метанол и тионилхлорид в бензен, концентриране до сухо, последвано от реакция с калиев цианид в диметилсулфоксид при стайна температура.

Пример 136

[2-(4-Бромо-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-пиридин-3-ил]-ацетонитрил

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.2 (s, 2H), 6.1 (s, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.1 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.45-1.7 (m, 4H), 0.99 (t, 6H).

Пример 137

[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-пиридин-3-ил]-ацетонитрил хидрохлорид

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.08 (s, 1H), 4.92 (d, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.54 (m, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.7 (m, 2H), 1.40-1.6 (m, 4H), 0.95 (t, 6H).

Пример 138

[6-(1-Етил-пропокси)-2-метил-пиримидин-4-ил]-(2,4,6-триметил-фенил)-амин

Т.т. 149-151°C; анализ. за C₂₀H₂₆N₄O. изчислено C, 72.81; H, 8.68; N, 13.41; намерено C, 72.70; H, 8.86; N, 13.14.

Пример 139

2-[2-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-пиридин-4-(S)-иламино]-бутан-1-ол

Основното съединение се получава при нагряване на съответно производно на никотинова киселина при 160-170°C на маслена баня. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.05 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 0.89 (t, 3H).

Пример 140

[3-Аминометил-2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-пиридин-4-(S)-ил]-(1-хлорометил-пропил)-амин

Основното съединение се получава чрез реакция на 2-[2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3-пиридин-4-(S)-иламино]-бутан-1-ол и тионилхлорид в

бензен, следва концентриране до сухо и реакция с газ амоняк при стайна температура. По стандартна процедура и колонна хроматография със силикагел и се получава основното съединение. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.00 (s, 2H), 6.3 (brs, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.0-4.2 (m, 2H), 3.9 (brs, 2H), 3.5-3.8 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.6-1.9 (m, 2H), 1.00 (t, 3H).

Следващите основни съединения на Примери 254 и 255 са получени чрез реакция на 2-[2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3-пиридин-4-(S)-иламино]-бутан-1-ол с тионилхлорид в бензен, концентриране до сухо, последвано от реакция със съответен амин в тетраhydroфуран при стайна температура. След стандартна процедура и колонна хроматография със силикагел се получава основното съединение.

Пример 141

2-[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-3-метиламинометил-пиридин-4-(S)-иламино]-бутан-1-ол

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.01 (s, 2H), 6.14 (s, 1H), 4.55 (brs, 1H), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.4 (m, 1H), 2.6 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.02 (brs, 6H), 1.65 (m, 2H), 0.97 (t, 3H).

Пример 142

2-[3-Аминометил-2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-пиридин-4-(S)-иламино]-бутан-1-ол

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.99 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 4.00 (ABq, 2H), 3.5-3.75 (m, 2H), 3.4 (m, 1H), 2.73 (brs, 4H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (brs, 6H), 1.58 (m, 4H), 0.94 (t, 3H).

Основните съединения на следващите Примери 143 до 149 са получени чрез бромиране или хлориране на 2-[2-(заместен-фенокси)-6-метил-пиридин-4-алкиламин и NBS или NCS в дихлорометан или хлороформ при стайна температура.

Пример 143

[3-Бромо-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-(1-этил-пропил)-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.85 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 4.62 (d, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.5-1.7 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).

Пример 144

2-[3,5-Дибромо-2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-пиридин-4-иламино]-бутан-1-ол

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.02 (s, 2H), 4.34 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.5-1.8 (m, 2H), 0.98 (t, 3H).

Пример 145

2-[3-Бромо-6-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-2-метил-пиридин-4-(S)-иламино]-бутан-1-ол

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.05 (s, 2H), 5.62 (s, 1H), 4.86 (d, 1H), 3.55-3.7 (m, 2H), 3.3 (m, 1H), 2.428 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.4-1.7 (m, 3H), 0.91 (t, 3H).

Пример 146

2-[3-Бромо-2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-пиридин-4-(S)-иламино]-бутан-1-ол

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.02 (s, 2H), 6.14 (s, 1H), 4.81 (d, 1H), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.5-1.8 (m, 2H), 1.00 (t, 3H).

Пример 147

2-[3-Хлоро-2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-пиридин-4-(S)-иламино]-бутан-1-ол

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.02 (s, 2H), 6.18 (s, 1H), 4.76 (d, 1H), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.5-1.8 (m, 2H), 0.99 (t, 3H).

Пример 148

2-[3,5-Дихлоро-2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-пиридин-4-иламино]-бутан-1-ол

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.03 (s, 2H), 4.34 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.5-1.8 (m, 2H), 0.99 (t, 3H).

Пример 149

2-[3-Хлоро-6-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-пиридин-4-(S)-иламино]-бутан-1-ол

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.05 (s, 2H), 5.66 (s, 1H), 4.86 (brs, 1H), 3.5-3.8 (m, 2H), 3.3 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.4-1.7 (m, 3H), 0.91 (t, 3H).

Пример 150

2-[4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(S)-(4-этил-2-оксо-оксазолидин-3-ил)-6-метил-никотинонитрил

Основното съединение се получава чрез реакция на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-хидроксиметил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина и трифосген/ NEt_3 в тетраhydroфуран. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.18 (s, 2H), 7.06 (s, 2H), 5.00 (m, 1H), 4.64 (t, 1H), 4.23 (dd, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.5-1.8 (m, 2H), 0.94 (t, 3H).

Пример 151

2-[2,4-Диметокси-фениламино)-4-(1-метоксиметил-пропокси)-6-метил-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.3 (brs, 1H), 6.5 (m, 3H), 6.26 (s, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.91 (m, 2H), 1.07 (t, 3H).

Пример 152

4-(1-Этил-пропокси)-2-метил-6-(2,4,6-триметил-фениламино)-пиримидин-5-карбонитрил

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.92 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.22 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.16 (s, 6H), 1.70 (m, 4H), 0.93 (t, 6H).

Пример 153

N-(1-Етил-пропил)-2,5-диметил-N'-(2,4,6-триметил-фенил)-пиримидин-4,6-диамин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.9 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 4.95 (d, 1H), 4.21 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.13 (s, 6H), 1.4-1.7 (m, 4H), 1.3 (s, 3H), 0.85 (t, 6H).

Пример 154

5-Хлоро-N4-(1-етил-пропил)-2-метил-N6-(2,4,6-триметил-фенил)-пиримидин-4,6-диамин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.85 (s, 2H), 6.0 (s, 1H), 4. (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (s, 6H), 1.4-1.7 (m, 4H), 0.97 (t, 6H).

Пример 155

5-Бromo-N-(1-етил-пропил)-2-метил-N'-(2,4,6-триметил-фенил)-пиримидин-4,6-диамин

Т.т. 117-119°C; анализ. за $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrN}_4$. изчислено C, 58.31; H, 6.95; N, 14.32; намерено C, 58.43; H, 7.08; N, 14.23.

Пример 156

4-(1-Етил-пропиламино)-2-метил-6-(2,4,6-триметил-фениламино)-пиримидин-5-карбоксилна киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 12.2 (brs, 1H), 11.1 (brs, 1H), 6.84 (s, 2H), 4.18 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.15 (s, 6H), 1.56 (m, 4H), 0.90 (t, 6H).

Пример 157

[4-(Циклопропилметил-пропил-амино)-2-метил-6-(2,4,6-трихлоро-фениламино)-пиримидин-5-ил]-метанол

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.4 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.92 (s, 1H), 3.28 (brs, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.54 (m, 2H), 0.95 (m, 1H), 0.81 (t, 3H), 0.44 (m, 2H), 0.19 (m, 2H).

Пример 1586-(1-Етил-пропокси)-2,N5,N5-триметил-N4-(2,4,6-триметил-фенил)-пиримидин-4,5-диамин

Основното съединение се получава чрез метилиране на 6-(1-етил-пропокси)-2-метил-N4-(2,4,6-триметил-фенил)-пиримидин-4,5-диамин и литиев бис(триметилсилил)амид в тетраhydroфуран, последвано от прибавяне на метил йодид. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.35 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 5.16 (m, 1H), 2.73 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 1.6-1.8 (m, 4H), 0.96 (t, 6H).

Пример 159[5-Бромо-6-(1-етил-пропокси)-2-метил-пиримидин-4-ил]-(2,4,6-триметил-фенил)-амин

Основното съединение се получава чрез реакция на [5-бромо-6-(1-етил-пропокси)-2-метил-пиримидин-4-ил]-(2,4,6-триметил-фенил)-амин и 3-пентанол/NaH в тетраhydroфуран на обратен хладник една нощ. След стандартна процедура и пречистване се получава основното съединение като бял твърд продукт, т.т. 94-96°C. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.91 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.13 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (s, 6H), 1.70 (m, 4H), 0.95 (t, 6H).

Пример 1604-(1-Етил-пропокси)-2-метил-6-(2,4,6-триметил-фениламино)-пиримидин-5-карбоксилна киселина

Към разтвор на бутиллитий в тетраhydroфуран се прибавя разтвор на [5-бромо-6-(1-етил-пропокси)-2-метил-пиримидин-4-ил]-(2,4,6-триметил-фенил)-амин в тетраhydroфуран при -78°C . След бъркане в продължение на 10 минути се прибавя CO_2 (газ) при -78°C и се бърка при тази температура 1 час, след което се затопля бавно до стайна температура. Към получената смес се добавя вода, рН се коригира до 2 до 3 и се екстрахира с хлороформ. Органичният слой се отделя, суши и концентрира до сухо. Остатъкът се пречиства чрез колонна

хроматография със силикагели се получава основното съединение като твърд продукт, т.т. 118-120°C, анализ. за $C_{20}H_{27}N_3O_3$. изчислено С, 67.20; Н, 7.61; N, 11.76; намерено С, 67.25; Н, 7.87; N, 11.48.

Пример 161

[4-(1-Етил-пропокси)-2-метил-6-(2,4,6-триметил-фениламино)-пиримидин-5-ил]-метанол

Към разтвор на 4-(1-етил-пропокси)-2-метил-6-(2,4,6-триметил-фениламино)-пиримидин-5 карбоксилна киселина в сух тетраhydroфуран се прибавя $NH_3 \cdot DMS$. Получената смес се нагрява на обратен хладник. Към сместа се добавя разредена HCl и се бърка 30 минути, рН се коригира до 7.5-8.5 и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се отделя, суши и концентрира и се получава суров продукт. Суровият продукт се пречиства чрез колонна хроматография със силикагел и се получава основното съединение като твърд продукт, т.т. 121-123°C, анализ. за $C_{20}H_{29}N_3O_2$. изчислено С, 69.94; Н, 8.51; N, 12.23; намерено С, 69.73; Н, 8.47; N, 11.99.

Пример 162

[6-(1-Етил-пропокси)-5-метоксиметил-2-метил-пиримидин-4-ил]-(2,4,6-триметил-фенил)-амин

Основното съединение се получава чрез реакция на [4-(1-етил-пропокси)-2-метил-6-(2,4,6-триметил-фениламино)-пиримидин-5-ил]-метанол и NaN , след което се прибавя метил йодид. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7.0 (s, 1H), 6.89 ((s, 2H), 5.12 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 1.66 (m, 4H), 0.91 (t, 6H).

Пример 163

[5-Аминометил-6-(1-етил-пропокси)-2-метил-пиримидин-4-ил]-(2,4,6-триметил-фенил)-амин

Към разтвор на [4-(1-етил-пропокси)-2-метил-6-(2,4,6-триметил-фениламино)-пиримидин-5-ил]-метанол в безводен дихлорометан се прибавя тионил хлорид. След бъркане 1 час реакционната смес се концентрира до сухо. Остатъкът се разтваря в сух тетраhydroфуран и се барбутира амоняк (газ). Към реакционната смес се прибавя вода и се екстрахира с етилацетат. Реакционната смес се разработва и пречиства по стандартна процедура, като се получава основното съединение. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.50 (s, 1H), 6.88 ((s, 2H), 5.08 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.15 (s, 6H), 1.74 (brs, 2H), 1.65 (m, 4H), 0.91 (t, 6H).

Пример 164

7-(1-Етил-пропокси)-5-метил-3-(2,4,6-триметил-фенил)-3H-имидазо[4.5-b]-пиридин-2-иламин

Основното съединение се получава чрез реакция на [4-(1-етил-пропокси)-6-метил-N2-(2,4,6-триметил-фенил)-пиримидин-2,3-диамин и BrCN в ацетонитрил при стайна температура една нощ. Към сместа се добавя вода и рН се коригира до 8.0 с наситен разтвор на натриев бикарбонат и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се отделя, суши и концентрира, като се получава суров продукт. Продуктът се пречиства чрез колонна хроматография със силикагели се получава основното съединение, като бял твърд продукт, т.т. 159-161°C. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.05 (s, 2H), 6.5 (s, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.3 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.0 (s, 6H), 1.7 (m, 4H), 1.0 (t, 6H).

Пример 165

7-(1-Етил-пропокси)-5-метил-3-(2,4,6-триметил-фенил)-3H-имидазо[4.5-b]-пиридин

Смес 4-(1-етил-пропокси)-6-метил-N2-(2,4,6-триметил-фенил)-пиридин-2,3-диамин, триметилортоформат и р-толуенсулфонова киселина монохидрат в толуен се нагрява на обратен хладник в апаратура на Дийн-Старк 24 часа.

Сместа се нагрява на обратен хладник една нощ. Към сместа се добавя вода, наситен разтвор на натриев бикарбонат и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се отделя, суши с магнезиев сулфат и концентрира до сухо. След пречистване се изолира основното съединение. Анализ. за $C_{21}H_{29}N_3O \cdot 1/4 H_2O$ изчислено С, 73.76; Н, 8.10; N, 12.29; намерено С, 73.22; Н, 7.96; N, 12.42.

Пример 166

7-(1-Етил-пропокси)-5-метил-3-(2,4,6-триметил-фенил)-1,3-дихидро-имидаз[4.5-b]-пиридин-2-он

Основното съединение се получава чрез реакция на [4-(1-етил-пропокси)-6-метил-N2-(2,4,6-триметил-фенил)-пиримидин-2,3-диамин и трифосген, триетиламин в тетраhydroфуран при стайна температура. Изолира се твърд бял продукт, т.т. 184-186°C. Анализ. за $C_{21}H_{27}N_3O_2$ изчислено С, 71.36; Н, 7.70; N, 11.89; намерено С, 71.09; Н, 7.75; N, 11.63.

Пример 167

7-(1-Етил-пропокси)-1,5-диметил-3-(2,4,6-триметил-фенил)-1,3-дихидро-имидазо[4.5-b]-пиридин-2-он

Основното съединение се получава чрез реакция на 7-(1-етил-пропокси)-5-метил-3-(2,4,6-триметил-фенил)-1,3-дихидро-имидазо[4.5-b]-пиридин-2-он и литиев бис(триметилсилил)амид, след което се прибавя метил йодид, т.т. 151-153°C. Анализ. за $C_{22}H_{29}N_3O_2 \cdot 1/4 H_2O$ изчислено С, 71.03; Н, 7.99; N, 11.30; намерено С, 71.29; Н, 8.01; N, 11.03.

Пример 168

(1-Етил-пропил)-[5-метил-3-(2,4,6-триметил-фенил)-3Н-имидазо[4.5-b]-пиридин-7-иламин

Смес N-4-(1-етил-пропил)-6-метил-N-2-(2,4,6-триметил-фенил)-пиридин-2,3,4-триамин (250 mg, 0.77 mmol), триметилортоформат (0.081 g, 0.766 mmol), p-толуенсулфонова киселина монохидрат (0.01 g) в бензен се нагрява на обратен

основното съединение като кафяв твърд продукт, т.т. 158-160°C. Анализ. за $C_{21}H_{29}N_5 \cdot 1/4H_2O$ изчислено С, 70.85; Н, 8.35; N, 19.67; намерено С, 71.07; Н, 8.30; N, 19.63.

Пример 171

6-(1-Етил-пропиламино)-2,7-диметил-9-(2,4,6-триметил-фенил)-7,9-дихидро-пурин-8-он

Основното съединение се получава чрез метилиране на 6-(1-етил-пропиламино)-2-метил-9-(2,4,6-триметил-фенил)-7,9-дихидро-пурин-8-он и литиев бис(триметилсилил)амид в тетраhydroфуран, последвано от прибавяне на метил йодид. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 6.98 ((s, 2H), 4.45 (d, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.1 (s, 6H), 1.5-1.8 (m, 4H), 1.0 (t, 6H).

Пример 172

6-(1-Етил-пропокси)-2,7-диметил-9-(2,4,6-триметил-фенил)-7,9-дихидро-пурин-8-он

Основното съединение се получава чрез метилиране на 6-(1-етил-пропокси)-2-метил-9-(2,4,6-триметил-фенил)-7,9-пурин-8-он и литиев бис(триметилсилил)амид в тетраhydroфуран, последвано от прибавяне на метил йодид. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7.0 (s, 2H), 5.31 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.79 (m, 4H), 1.01 (t, 6H).

Пример 173

[2-(4-метокси-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-3-нитро-пиридин-4-ил]-(1-метоксиметилпропил)-амин

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7.71 (d, 1H), 6.57 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.37 (m, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.6-1.8 (m, 4H), 0.86 (t, 3H).

Пример 174

(1-Етил-пропил)-2-(4-метокси-2,6-диметил-фенокси)-3,6-диметил-пиридин-4-ил]-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.64 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.13 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.5-1.8 (m, 4H), 0.99 (t, 6H).

Пример 175

2-[2-(4-Метокси-2,6-диметил-фенокси)-3,6-диметил-пиридин-4-иламино]-бутан-1-ол

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.64 (s, 2H), 6.13 (s, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.12 (s, 3H), 1.6-1.8 (m, 2H), 1.04 (t, 3H).

Пример 176

втор-Бутил-[3-метокси-2-(4-метокси-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-пиридин-4-ил]-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.64 (s, 2H), 6.13 (s, 1H), 4.51 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.15 (s, 6H), 1.60 (m, 2H), 1.26 (d, 3H), 1.00 (t, 3H).

Пример 177

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(4-етил-оксазолидин-3-ил)-3,6-диметил-пиридин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.07 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.81 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

Пример 178

4-(1-Етил-оксазолидин-3-ил)-2-(4-метокси-2,6-диметил-фенокси)-3,6-диметил-пиридин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.65 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.119 (s, 6H), 1.82 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 0.99 (t, 3H).

Пример 179

2-(4-Метокси-2,6-диметил-фенокси)-N- 4 -(1-метоксиметил-пропил)-6-метил-пиридин-3,4-диамин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.64 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.2 (brs, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.13 (s, 6H), 1.6-1.8 (m, 2H), 1.03 (t, 3H).

Пример 180

3-[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3-гидроксиметил-6-метил-пиридин-4-иламино]-пентан-2-ол

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.01 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.19 (d, 1H), 4.94 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.73 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.24 (d, 3H), 0.97 (t, 3H).

Пример 181

Метиллов эстер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-етил-2-оксо-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.63 (d, 1H), 7.01 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.8-2.0 (m, 2H), 1.00 (t, 3H).

Пример 182

3-[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3-метоксиметил-6-метил-пиридин-4-иламино]-пентан-2-ол

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.08 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.40 (brs, 1H), 4.83 (q, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.78 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.29 (d, 3H), 1.01 (t, 3H).

Пример 183

3-[2-(4-Метокси-2,6-диметил-фенокси)-3,6-диметил-пиридин-4-иламино]-пентан-2-ол

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.66 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 1.6-1.9 (m, 2H), 1.30 (m, 3H), 1.01 (t, 3H).

Пример 184

Метиллов естер на втор-бутиламино-2-(4-метокси-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.01 (d, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.21 (d, 3H), 0.97 (t, 3H).

Пример 185

Метиллов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-етил-2-хидрокси-2-метил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.28 (d, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.91 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.99 (t, 3H).

Пример 186

Метиллов естер на 4-(1-хидроксиметил-пропиламино)-2-(4-метокси-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.13 (d, 1H), 6.63 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.6-1.85 (m, 2H), 1.05 (t, 3H).

Пример 187

Метиллов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-хидроксиметил-3-метилсулфанил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

Смес метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-хлоро-6-метил-никотинова киселина и L-метионинол в N-метил-2-пиродон (NMP) се нагрява при 134°C на маслена баня 3 часа. По стандартна процедура и пречистване се получава основното съединение. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.25 (d, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.6-3.9 (m, 3H), 2.5-2.7 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.8-2.1 (m, 2H).

Пример 188

Метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-4-(S)-(тетрахидро-фуран-3-иламино)-никотинова киселина

Към разтвор на {3-[2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3-метоксикарбонил-6-метил-пиридин-4-иламино]-4-хидрокси-бутил}-диметил-сулфониев йодид в сух тетраhydroфуран се прибавя *трет*-BuOK при -10°C. Сместа се бърка при -10°C до консумиране на изходния продукт. По стандартна процедура и пречистване със силикагел се получава основното съединение. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.25 (d, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.9-4.1 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.95 (m, 1H).

Пример 189

{3-[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3-метоксикарбонил-6-метил-пиридин-4-иламино]-4-хидрокси-бутил}-диметил-сулфониев йодид

Смес метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-хидроксиметил-3-метилсулфанил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина и метил йодид в етилацетат се нагрява на обратен хладник в заварен съд. Сместа се концентрира до сухо, добавя се диетилов етер и се получава основното съединение. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 7.11 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.6-3.9 (m, 3H), 2.95 (d, 6H), 2.5-2.7 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.8-2.1 (m, 2H).

Пример 190

Метиллов естер на 4-(1-хидроксиметил-3-метилсулфанил-пропиламино)-2-(4-метокси-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.15 (d, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (s, 1H), 3.6-3.9 (m, 3H), 2.5-2.7 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.08-2.1 (m, 2H).

Пример 191

4-(1-Хидроксиметил-пропиламино)-2-(4-метокси-2,6-диметил-фенокси)-6,N-диметил-никотинамид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.84 (d, 1H), 8.31 (m, 1H), 6.66 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.5-3.9 (m, 3H), 2.98 (d, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.6-1.8 (m, 2H), 1.05 (t, 3H).

Пример 192

4-втор-Бутиламино-2-(4-метокси-2,6-диметил-фенокси)-6,N-диметил-никотинамид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.77 (brs, 1H), 8.22 (brs, 1H), 6.61 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 2.93 (d, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.5-1.7 (m, 2H), 1.23 (m, 3H), 0.98 (t, 3H).

Пример 193

Метиллов естер на 2-(4-метокси-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-4-(тетрахидро-фуран-3-иламино)-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.28 (d, 1H), 6.63 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.98-4.1 (m, 2H), 3.8-3.98 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 2.32-2.36 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 1.95 (m, 1H).

Пример 194

4-втор-Бутиламино-2-(4-метокси-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-никотинамид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.74 (ds, 1H), 8.05 (brs, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.55 (brs, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.51 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.5-1.7 (m, 2H), 1.26 (d, 3H), 1.02 (t, 3H).

Следващите Примери 195-256 се отнасят до други съединения с формула на изобретението, където R_4 е $-\text{COOMe}$;

Следващите основни съединения на Примери 195-209 са получени по метод, аналогичен на описания в Пример 13 от изходен продукт метилов естер на 4-хлоро-2-(заместен-фенокси)-6-метил-никотинова киселина и съответен амин:

Пример 195

Метилов естер на 2-(4-етокси-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-хидроксиметил-3-метилсулфанил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.35 (d, 1H), 6.60 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 4.03 (q, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 2.60 (, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 2.03 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.40 (t,).

Пример 196

Метилов естер на 4-(1-хидроксиметил-3-метилсулфанил-пропиламино)-2-[4-(2-метокси-етокси)-2,6-диметил-фенокси]-6-метил-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.38 (d, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (m, 5H), 3.45 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.87 (m, 2H).

Пример 197

Метилов естер на 2-(2,6-диметил-4-трифлуорометокси-фенокси)-4-(1-хидроксиметил-3-метилсулфанил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.21 (brd, 1H, $J=8$ Hz), 6.91 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 2H), 2.53-2.68 (m, 2H), 2.11 (m, 12H), 1.88-2.06 (m, 2H).

Пример 198

Метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(R)-(1-хидроксиметил-3-метилсулфанил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина
 $C_{21}H_{27}ClN_2ON_2O_4S$: MCM M+1 [439.2].

Пример 199

Метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметилокси-фенокси)-4-(1-хидроксиметил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.29 (d, 1H, J=8 Hz), 6.63 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 3.69-3.72 (m, 1H), 3.62-3.66 (m, 1H), 3.52-3.58 (m, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.70-1.77 (m, 1H), 1.54-1.61 (m, 1H), 0.99 (t, 3H, J=7 Hz).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 169.75, 158.50, 153.43, 130.15, 106.96, 101.49, 64.67, 56.95, 56.12, 56.05, 52.18, 46.05, 24.92, 10.67.

Пример 200

Метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметилокси-фенокси)-4-(1-хидроксиметил-3-метилсулфанил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.39 (brd, 1H, J=7 Hz), 6.64 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 3.36-3.39 (m, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.53-2.70 (m, 2H), 2.35-2.39 (m, 1H), 2.14 (d, 3H, J=9 Hz), 1.94-2.07 (m, 2H), 1.79-1.92 (m, 2H).

APCI+ (МС при атмосферно налягане и химична йонизация) m/z = 471.2 (M+1), 473.2 (M+3).

Пример 201

Метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-[(1-хидроксиметил-пропил)-метил-амино]-6-метил-никотинова киселина

Пример 202

Метилов естер на 4-(1-етил-пропиламино)-2-(4-метокси-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-никотинова киселина

APCI+ M=[387.3], 1H ЯМР ($CDCl_3$).

Пример 203

Метилов эстер на 2-(2,6-диметил-4-[1.3.4]оксадиазол-2-ил-фенокси)-4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.43 (s, 1H), 8.22 (brd, 1/2H), 7.80 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.3-3.4 (m, 1H), 2.15-2.2 (m, 9H), 1.5-1.7 (m, 4H), 0.967 (t, 6H, $J=7$ Hz).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ

APCI+ $m/z = 425.3$ ($M+1$)

Пример 204

Метилов эстер на 2-(4-хлоро-2-метокси-фенокси)-4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.14 (d, 1H, $J=8$ Hz), 6.90-7.26 (m, 3H), 6.14 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.32-3.73 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.49-1.67 (m, 4H), 0.94 (t, 6H, $J=7$ Hz).

Пример 205

Метилов эстер на 4-(1-хидроксиметил-пропиламино)-2-(4-метокси-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.21 (d, 1H), 6.60 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.75 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.01 (t, 3H).

Пример 206

Метилов эстер на 2-(4-хлоро-2-флуоро-6-метокси-фенокси)-4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

APCI+ $m/z = 411$ ($M+1$), 413 ($M+3$).

Пример 207

Метилов эстер на 2-(4-хлоро-2-метокси-6-метил-фенокси)-4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.16-8.20 (m, 1H), 6.82 (d, 1H, $J=1.5$ Hz), 6.78 (d, 1H, $J=1.5$ Hz), 6.09 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.3-3.8 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.51-1.67 (m, 4H), 0.95 (t, 6H, $J=7$ Hz).

APCI+ m/z = 407.2 (M+1), 409.2 (M+3).

Пример 208

Метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-метоксиметил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.20 (d, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.14 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.6 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.78 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.00 (t, 3H).

Пример 209

Метилов естер на 2-(4-бромо-2-метокси-фенокси)-4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.14 (brd, 1H), 7.03-7.07 (m 2H), 6.88 (d, 1H, $J=8$ Hz), 6.14 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.32-3.37 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.49-1.68 (m, 4H), 0.94 (t, 6H, $J=7$ Hz).

APCI+ m/z = 437.1 (M+1), 439.1 (M+3).

Пример 210

Метилов естер на 2-(4-хлоро-2-хидрокси-фенокси)-4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

Основното съединение се получава чрез реакция на метилов естер на 2-(4-хлоро-2-метокси-фенокси)-4-(1-етил-пропиламино)-6-метил никотинова киселина и VB_{r_3} в дихлорометан при стайна температура до изконсумиране на изходния продукт. По стандартна процедура се получава основното съединение.

APCI+ m/z = 379.2 (M+1), 381.2 (M+3).

Пример 211

Метилов естер на 2-(4-хлоро-2-етокси-фенокси)-4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.10 (brd, 1H), 6.98 (d, 1H, $J=8$ Hz), 6.86-6.91 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 3.97 (q, 2H, $J=7$ Hz), 3.83 (s, 3H), 3.32-3.337 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.50-1.68 (m, 4H), 1.19 (t, 3H, $J=7$ Hz), 0.94 (t, 6H, $J=7$ Hz).

APCI+ m/z = 407.1 ($M+1$), 409.1 ($M+3$).

Пример 212

Метилов естер на 2-(2-хидроксиметил-етиламино)-2-(4-метокси-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.42 (d, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.05 (s, 6H).

Пример 213

Метилов естер на 4-(1-карбокси-пропиламино)-2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-никотинова киселина

Смес метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-формил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина, 2-метил-2-бутен, излишък NaClO_2 и NaH_2PO_4 се бърка при стайна температура 15 минути. Към сместа се добавя наситен воден разтвор на натриев бикарбонат и се екстрахира с хексан. Водният слой се подкиселява до pH 4 и екстрахира с диетилов етер. Органичният слой се отделя, суши и концентрира и се получава основното съединение. Суровият продукт се пречиства чрез колонна хроматография със силикагел и след прекристализиране се получава желаният продукт като бели кристали. Анализ за $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{Cl}$ изчислено C, 59.04; H, 5.70; N, 6.89; намерено C, 59.29; H, 5.73; N, 6.83.

Пример 214

Метилов естер на 4-(1-карбокси-пропиламино)-2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-5-хлоро-6-метил-никотинова киселина

Основното съединение се получава по метод, аналогичен на този в Пример 213, с изключение на бъркане една нощ в отсъствие на 2-метил-2-бутен вместо 15 минутно реакционно време.

Пример 215

Метилов естер на 4-(1-карбамоил-пропиламино)-5-хлоро-2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-никотинова киселина

Смес 4-(1-карбокси-пропиламино)-2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-5-хлоро-6-метил-никотинова киселина с излишък тионил хлорид в дихлорометан и бъркане 15 минути. Сместа се концентрира до сухо. Остатъкът се разрежда с дихлорометан и се барбатира амоняк в реакционната смес. След бъркане 30 минути, към сместа се добавя вода и се екстрахира с дихлорометан. Органичният слой се концентрира до сухо. Остатъкът се пречиства чрез Biotage със силикагел и се получава основното съединение. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.02 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.92 (d, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.80 (m, 2H), 1.00 (t, 3H).

Следващите съединения (Примери 216-223) са получени по метод, подобен на описания по-горе от изходен продукт карбоксилна киселина и излишък тионил хлорид в дихлорометан, концентриране, добавяне на амоняк, алкиламин, диалкиламин или алканол (например метанол, етанол, др.):

Пример 216

Метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-метоксикарбонил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.52 (d, 1H), 7.02 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.98 (m, 2H), 1.04 (t, 3H).

Пример 217

Метилов естер на 4-(1-карбамоил-пропиламино)-2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.56 (d, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 2.15 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.24 (t, 3H).

Пример 218

Метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-4-(1-метилкарбамоил-пропиламино)-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.49 (d, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 2.83 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (m, 6H), 1.08 (t, 3H).

Пример 219

Метилов естер на 5-хлоро-2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-4-(1-метилкарбамоил-пропиламино)-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.02 (s, 2H), 6.42 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.86 (d, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.04 (m, 6H), 1.78 (m, 2H), 0.98 (t, 3H).

Пример 220

Метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-диметилкарбамоил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.67 (d, 1H), 7.02 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.06 (m, 6H), 1.92 (m, 2H), 1.00 (t, 3H).

Пример 221

Метилов естер на 5-хлоро-2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-диметилкарбамоил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.02 (s, 2H), 6.42 (d, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).

Пример 222

Метиллов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-4-[1-(пиролидин-1-карбонил)-пропиламино]-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.61 (d, 1H), 7.02 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.59 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.01 (m, 12H), 1.02 (t, 3H).

Пример 223

Метиллов естер на 5-хлоро-2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-4-[1-пиролидин-1-карбонил)-пропиламино]-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.02 (s, 2H), 6.41 (d, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 2.00 (m, 6H), 0.91 (t, 3H).

Пример 224

Метиллов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-4-(1-метиламинометил-пропиламино)-никотинова киселина

Смес метиллов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-формил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина (67 mg, 0.17 mmol) в дихлороетан (2 ml) се третира с метиламин, 1 капка оцетна киселина, безводен натриев сулфат и натриев цианоборохидрид и се бърка при стайна температура една нощ. Към сместа се добавя вода и се екстрахира с дихлорометан. Органичният слой се отделя, суши и концентрира и пречиства чрез Biotage със силикагел като се използва елуент дихлорометан до 5% метанол в дихлорометан. Основното съединение се получава като бял твърд продукт. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.07 (d, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.63 (m, 2H), 0.99 (t, 3H).

Следващите съединения (Примери 225-227) са получени по подобен метод на редукиционно аминирание, както е описано в Пример 224.

Пример 225

Метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-4-(1-пиролидин-1-илметил-пропиламино)-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.11 (d, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 2.56 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.84 (m, 6H), 0.96 (t, 3H).

Пример 226

Метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-циклопропиламинометил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.07 (d, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.83 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 0.99 (t, 3H), 0.98 (m, 4H).

Пример 227

Метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-{1-[(циклопропилметил-амино)-метил]-пропиламино}-6-метил-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.07 (d, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.06 (d, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 2.03 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.03 (t, 3H), 0.66 (m, 2H), 0.38 (m, 2H).

Пример 228

Метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-етиламинометил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

Разтвор на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-метансулфонил оксиметил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина в ацетонитрил се третира с натриев йодид, етиламин и триетиламин. Получената смес се нагрява до 70°C една нощ, след това при 85° 6 часа и една нощ при 100°C , докато ТСХ покаже изчерпване на изходния продукт. Към получената смес се прибавя вода и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се отделя,

суши, концентрира и пречиства и се получава основното съединение като масло. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.06 (d, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 2.85 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.64 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.27 (m, 3H), 0.99 (t, 3H).

Пример 229

Метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-{1-[(етил-метил-амино)-метил]-пропиламино}-6-метил-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.18 (d, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.19 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.56 (m, 3H), 3.37 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.80 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.25 (m, 4H), 0.97 (t, 3H).

Пример 230

Метилов естер на 4-(1-Бутиламинометил-пропиламино)-2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.07 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.75 (m, 2H), 1.57 (m, 4H), 1.00 (t, 3H), 0.92 (t, 6H).

Пример 231

Метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-{1-[(циклопропилметил-пропил-амино)-метил]-пропиламино}-6-метил-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.01 (d, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.13 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.82 (m, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.25 (m, 4H), 0.97 (t, 3H), 0.86 (m, 6H).

Пример 232

Метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-4-(1-пропиламинометил-пропиламино)-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.09 (d, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.61 (m, 6H), 0.97 (t, 3H), 0.91 (t, 3H).

Пример 233

Метиллов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-{[(фуран-2-илметил)-амино]-метил}-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.09 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.31 (dd, 2H), 6.17 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.58 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.70 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 0.95 (t, 3H).

Пример 234

Метиллов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-{[(2-метокси-етиламино)-метил]-пропиламино}-6-метил-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.10 (d, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.71 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

Пример 235

Метиллов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-диметиламинометил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.14 (d, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.53 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.78 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

Пример 236

Метиллов естер на 4-[(2-Бутиламино-етил)-етил-амино]-2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.00 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.41 (t, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.51 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 1.12 (t, 3H), 0.89 (t, 3H).

Пример 237

Метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(S,S)-(1-етил-2-метиламино-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

Основното съединение се получава чрез редукиционно аминиране, както е показано по-горе от изходен продукт метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-етил-2-оксо-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина и метил амин. APCI 420.2 (M+1). ^1H ЯМР (CDCl_3)

Пример 238

Метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(S,R)-(1-етил-2-метиламино-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

Основното съединение се получава чрез редукиционно аминиране, както е показано по-горе, от изходен продукт метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-етил-2-оксо-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина и метил амин. APCI 420.2 (M+1). ^1H ЯМР (CDCl_3)

Пример 239

Метилов естер на 2-(4-метокси-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-4-(1-метилсулфанилметил-пропиламино)-никотинова киселина

Смес 2-(4-метокси-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-метансулфонилоксиметил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина и натриев йодид в ацетонитрил се бърка при стайна температура 2 часа, след което се прибавя NaSMe. Сместа се нагрява при 60°C една нощ. Прибавя се диметилсулфоксид и допълнително количество NaSMe и се нагрява допълнителни часове до изчерпване на изходния продукт. Към сместа се добавя вода и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се отделя, суши, концентрира и пречиства, като се получава основното съединение.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.23 (d, 1H), 6.59 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (m, 9H), 1.85 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.00 (t, 3H).

Следващите съединения (Примери 240-243) са получени чрез метод, подобен на описания в Пример 239, от изходен продукт съответен 2-(заместен-фенокси)-4-(1-метансулфонил оксиметил-пропиламино)-3,6-заместен-пиридин и подходящ нуклеофил:

Пример 240

Метилов естер на 2-(4-метокси-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-4-(1-[1.2.4]триазол-1-илметил-пропиламино)-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.23 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 5.92 (s, 1H), 6.59 (s, 2H), 5.93 (s, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.70 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.04 (t, 3H).

Пример 241

Метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-4-(1-метилсулфанилметил-пропиламино)-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.27 (d, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.85 (m, 2H), 1.00 (t, 3H).

Пример 242

Метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(2-етил-азиридин-1-ил)-6-метил-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.02 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 3.957 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.15 (s, 2H), 2.06 (s, 6H), 1.75 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.06 (t, 3H).

Пример 243

Метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-4-[1-(3H-[1.2.3]триазол-4-илсулфанилметил)-пропиламино]-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.32 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.13 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.05 (m, 9H), 1.99 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.01 (t, 3H).

Пример 244

Метиллов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-хидроксиметил-3-метансулфонил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

Основното съединение се получава чрез окисление на метиллов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметилфенокси)-4-(1-хидроксиметил-3-метилсулфанил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина и *мета*-хлоропербензоена киселина в дихлорометан при стайна температура 2 часа. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.32 (d, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.7-3.9 (m, 3H), 3.1-3.3 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.0-2.4 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.07 (s, 6H).

Следващите съединения (Примери 245-248) са получени по метод, аналогичен на описания в Пример 188:

Пример 245

Метиллов естер на 2-(4-етокси-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-4-(тетрахидро-фуран-3-иламино)-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.35 (d, 1H), 6.59 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.01 (m, 4H), 3.99 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.25 (m, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.39 (t, 3H).

Пример 246

Метиллов естер на 2-[4-(2-метокси-етокси-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-4-(тетрахидро-фуран-3-иламино)-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.30 (d, 1H), 6.62 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.10 (m, 3H), 4.02 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.75 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.07 (s, 6H).

Пример 247

Метиллов естер на 2-[4-(2,6-диметил-4-трифлуорометокси-фенокси)-6-метил-4-(тетрахидро-фуран-3-иламино)-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.29 (d, 1H, $J=6$ Hz), 6.91 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 4.11-4.33 (m, 1H), 3.97-4.05 (m, 2H), 3.89-3.93 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72-3.76 (m, 1H), 2.31-2.35 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.94-1.96 (m, 1H).

Пример 248

Метиллов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-4-(R)-(тетрахидро-фуран-3-иламино)-никотинова киселина

APCI+m/z=391.3 (M+1)

Пример 249

Метиллов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-хидроксиметил-3-йодо-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

APCI+m/z=518.9, 520.9

Пример 250

Метиллов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-хидроксиметил-3-метансулфинил-пропиламино)-6-метил никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.31 (d, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.24 (s, 0.5H), 6.28 (s, 0.5H), 3.87 (s, 3H), 3.65-3.9 (m, 3H), 2.7-3.0 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.0-2.4 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.07 (s, 6H).

Пример 251

Метиллов естер на 2-(4-циклопропилокси-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-4-(тетрахидро-фуран-3-иламино)-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.32 (d, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.01 (m, 4H), 3.98 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 0.87 (m, 2H), 0.75 (m, 4H).

Пример 252

Метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметокси-фенокси)-6-метил-4-(тетрахидро-фуран-3-иламино)-никотинова киселина

Пример 253

Метилов естер на 4-втор-бутиламино-6-метил-2-(2,4,6-триметил-пиридин-3-илокси)-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.08 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.63 (m, 2H), 1.21 (d, 3H), 0.98 (t, 3H).

Пример 254

Метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-{етил-[2-(етил-метил-амино)-етил]-амино}-6-метил-никотинова киселина

Пример 255

Метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-[етил-(2-пропиламино-етил)-амино]-6-метил-никотинова киселина

Пример 256

Метилов естер на 4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-пиридин-3-илокси)-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.09 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.63 (m, 4H), 0.94 (t, 6H).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.39 (d, 1H, $J=6\text{Hz}$), 6.63 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 4.08-4.15 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 2H), 3.88-3.92 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.67-3.73 (m, 1H), 2.26-2.35 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.89-1.96 (m, 1H)

Следващите Примери 257-287 се отнася за други съединения с формула I на изобретението, където R_4 е $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$:

Следващите съединения (Примери 257-280) са получени по метод, аналогичен на този в Пример 113, от изходен продукт съответна никотинова киселина или пиримидин-5-карбоксилно производно и се добавя съответен

нуклеофил; тези съединения може да се получат и при свързване на 2-(заместен-фенокси)-6-метил-4-хлоро-никотинамид и/или -N-заместен-никотинамид и съответен амин в NMP при 130-160°C.

Пример 257

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-4-(тетрахидро-фуран-3-иламино)-никотинамид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.99 (d, 1H), 7.85 (brs, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.62 (brs, 1H), 3.7-4.2 (m, 5H), 2.95 (d, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 2.01 (m, 1H).

Пример 258

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(хидроксиметил-3-метилсулфанил-пропиламино)-6-метил-никотинамид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.78 (d, 1H), 7.97 (brs, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.77 (brs, 1H), 3.6-3.9 (m, 3H), 2.5-2.7 (m, 2H), 2.0-2.2 (m, 12H), 1.80-2.0 (m, 2H).

Пример 259

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6,N-диметил-4-(S)-(тетрахидро-фуран-3-иламино)-никотинамид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 10.00 (d, 1H), 8.05 (brs, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.96-4.05 (m, 3H), 3.73 (m, 1H), 2.95 (d, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.96 (m, 1H).

Пример 260

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-етил-пропиламино)-6,N-диметил-никотинамид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.78 (d, 1H), 8.10 (brs, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.13 (s, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.96 (d, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.65 (m, 4H), 0.96 (m, 6H).

Пример 2614-втор-Бутиламино-2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6,N-диметил-никотинамид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.78 (d, 1H), 8.04 (brs, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.14 (s, 1H), 3.46 (m, 1H), 2.95 (d, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.58 (m, 2H), 1.23 (d, 3H), 0.99 (m, 6H).

Пример 2624-(1-Етил-пропиламино)-2-(4-метокси-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-никотинамид

Т.т. 184°C, намерено С, 67.68; Н, 8.12; N, 10.81; изчислено С, 67.90; Н, 7.87; N, 11.31.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.67 (d, 1H), 8.06 (m, 1H), 6.61 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.326 (m, 1H), 2.09 (s, 9H), 1.61 (s, 4H), 0.95 (t, 6H).

Пример 2634-(1-Етил-пропиламино)-2-(4-метокси-2,6-диметил-фенокси)-6,N-диметил-никотинамид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.78 (d, 1H), 8.22 (m, 1H), 6.60 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 2.93 (d, 3H), 2.07 (s, 9H), 1.61 (m, 4H), 0.95 (t, 6H).

Пример 2642-(4-Метокси-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-метоксиметил-пропиламино)-6-метил-никотинамид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.80 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.61 (s, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.79 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 0.99 (t, 3H).

Пример 2652-(4-Метокси-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-метоксиметил-пропиламино)-6,N-диметил-никотинамид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.92 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.62 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.94 (d, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.80 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.00 (t, 3H).

Пример 266

4-(1-Гидроксиметил-пропиламино)-2-(4-метокси-2,6-диметил-фенокси)-6,N-диметил-никотинамид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.79 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 6.62 (s, 2H), 6.24 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.7 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 2.94 (d, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.62 (m, 2H), 1.01 (t, 3H).

Пример 267

4-втор-Бутиламино-2-(4-метокси-2,6-диметил-фенокси)-6,N-диметил-никотинамид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.76 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 6.61 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 2.94 (d, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.64 (m, 2H), 1.24 (m, 3H), 0.98 (t, 3H).

Пример 268

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(S)-(1-метоксиметил-пропиламино)-6,N-диметил-никотинамид

Анализ. за $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_3$, изчислено С, 62.14%; Н, 6.95%; N, 10.35%; намерено С, 62.12%; Н, 6.95%; N, 10.42%.

Пример 269

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(S)-(1-метоксиметил-пропиламино)-6-метил-никотинамид

Анализ. за $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_3$, изчислено С, 61.30%; Н, 6.69%; N, 10.725%; намерено С, 60.97%; Н, 6.53%; N, 10.47%.

Пример 270

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6,N-диметил-4-(1-метилсулфанилметил-пропиламино)-никотинамид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.97 (d, 1H), 8.1 (brs, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 3.56 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.6-2.8 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.6-1.9 (m, 2H), 1.24 (m, 3H), 1.00 (t, 3H).

Пример 271

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-4-(1-метилсулфанилметил-пропиламино)-никотинамид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.89 (d, 1H), 7.9 (brs, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 3.56 (m, 1H), 2.6-2.8 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.6-1.9 (m, 2H), 1.24 (m, 3H), 0.99 (t, 3H).

Пример 272

2-(4-Хлоро-2-метокси-фенокси)-4-(1-этил-пропиламино)-6,N-диметил-никотинамид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.40 (d, 1H, $J=8$ Hz), 8.10 (brs, 1H), 7.17 (d, 1H, $J=9$ Hz), 6.94–6.96 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.27-3.31 (m, 1H), 2.93 (d, $J=5$ Hz), 2.14 (s, 3H), 1.51-1.66 (m, 4H), 0.95 (t, 6H, $J=7$ Hz). ХЙ+ $m/z=392.2$ ($M+1$), 394.2 ($M+3$).

Пример 273

2-(4-Хлоро-2-метокси-фенокси)-4-(1-этил-пропиламино)-6-метил-никотинамид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.40 (d, 1H), 7.92 (brs, 1H), 7.17 (d, 1H, $J=9$ Hz), 6.94–6.96 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.48 (brs, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.28-3.36 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.52-1.66 (m, 4H), 0.94 (t, 6H, $J=7$ Hz).

АН ХЙ+ $m/z=378.1$ ($M+1$), 380.1 ($M+3$)

Пример 274

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-циклопропилметоксиметил-пропиламино)-6-метил-никотинамид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.70 (d, 1H), 7.90 (brs, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.6 (brs, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.33 (d, 3H), 2.09 (s, 6H), 2.07 (s, 3H), 1.5-1.9 (m, 2H), 0.9-1.0 (m, 4H), 0.53 (m, 2H), 0.50 (m, 2H).

Пример 275

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-етоксиметил-пропиламино)-6-метил-никотинамид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.75 (d, 1H), 7.90 (brs, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.6 (brs, 1H), 3.3-3.6 (m, 4H), 2.08 (s, 6H), 2.07 (s, 3H), 1.5-1.9 (m, 2H), 1.20 (t, 3H), 1.00 (t, 3H).

Пример 276

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-етоксиметил-пропиламино)-N-этил-6-метил-никотинамид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.78 (d, 1H), 8.09 (t, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.6 (brs, 1H), 3.3-3.6 (m, 6H), 2.09 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.5-1.9 (m, 2H), 1.20-1.4 (m, 3H), 1.00 (t, 3H).

Пример 277

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-етоксиметил-пропиламино)-6,N-диметил-никотинамид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.8 (d, 1H), 8.1 (brs, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.54 (m, 3H), 3.38 (m, 1H), 2.94 (d, 3H), 2.08 (s, 6H), 2.07 (s, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.20 (t, 3H), 1.00 (t, 3H).

Пример 278

2-(4-Бромо-2-метокси-фенокси)-4-(1-этил-пропиламино)-6,N-диметил-никотинамид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.41 (brd, 1H), 8.08 (brs, 1H), 7.09-7.12 (m, 3H), 6.15 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.28-3.33 (m, 1H), 2.93 (d, 3H, $J=5$ Hz), 2.15 (s, 3H), 1.50-1.65 (m, 4H), 0.95 (t, 6H, $J=8$ Hz).

АНХЙ+ $m/z=436.1$ (M+1), 438.1 (M+3)

Пример 279

2-(4-Бромо-2-метокси-фенокси)-4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-

никотинамид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.39 (brd, 1H), 7.91 (brs, 1H), 7.09-7.11 (m, 3H), 6.15 (s, 1H), 5.49 (brs, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.29-3.34 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.51-1.67 (m, 4H), 0.94 (t, 6H, $J=7$ Hz).

APCI+ $m/z=422.1$ (M+1), 424.1 (M+3)

Пример 280

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-хлорометил-пропиламино)-6-метил-

никотинамид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.93 (d, 1H), 7.9 (brs, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.6 (brs, 1H), 3.4-3.7 (m, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.9 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.03 (t, 3H).

Пример 281

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-формил-пропиламино)-6-метил-

никотинамид

Смес 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-хидроксиметил-пропиламино)-6-метил-никотинамид и реагент на Дес-Мартин в дихлорометан/диметилсулфоксид се бърка при стайна температура 4 часа. Изолира се основното съединение по стандартна процедура и пречистване чрез Biotage със силикагел. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.52 (s, 1H), 8.00 (brs, 1H), 7.06 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.8 (brs, 1H), 3.85 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.8-2.2 (m, 2H), 1.08 (t, 3H).

Пример 2824-(1-Формил-пропиламино)-2-(4-метокси-2,6-диметил-фенокси)-6,N-диметил-никотинамид

Основното съединение се получава по метод, аналогичен на описания в Пример 281.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.51 (s, 1H), 8.32(m, 1H), 6.62 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.96 (m, 3H), 2.08 (m, 9H), 1.89 (m, 2H), 1.09 (t, 3H).

Пример 2832-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-етил-2-хидрокси-пропиламино)-6-метил-никотинамид

Към разтвор на метилмагнезиев бромид в сух тетраhydroфуран се прибавя разтвор на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-формил-пропиламино)-6-метил-никотинамид в сух тетраhydroфуран при -78°C . Сместа се бърка при -78°C 2 часа, след което се добавя разредена киселина. След стандартна процедура и пречистване се получава основното съединение. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.8 (d, 1H), 7.9(brs, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.27 (s, 0.5H), 6.24 (s, 0.5H), 5.6 (brs, 1H), 3.91 (m, 0.5H), 3.89 (m, 0.5H), 3.51 (m, 0.5H), 3.3 (m, 0.5H), 2.09 (s, 9H), 1.5-1.8 (m, 2H), 1.26 (d, 3H), 0.98 (t, 3H).

Пример 2844-(1-Етил-2-метокси-пропиламино)-2-(4-метокси-2,6-диметил-фенокси)-6,N-диметил-никотинамид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.87 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 6.61 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.94 (d, 3H), 2.08 (s, 9H), 1.76 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.17 (d, 3H), 0.98 (t, 3H), . Т.т. 122.6°C .

Пример 2852-(4-Бromo-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-етил-2-пропиламино)-6-метил-никотинамид

Към смес 2-хлоро-4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-никотинамид и 2,6-диметил-4-бромо-фенол в NMP се прибавя t-BuOK. Получената смес се нагрива на маслена баня при 160°C една нощ. Към сместа се добавя вода и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се отделя, суши и концентрира, след което се пречиства чрез Biotage със силикагел и се получава основното съединение. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.69 (d, 1H), 7.89 (brs, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.5 (brs, 1H), 3.3 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.6 (m, 4H), 0.95 (t, 6H).

Пример 286

4-(1-Етил-пропиламино)-6,N-диметил-2-(2,4,6-триметил-пиридин-3-илокси)-никотинамид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.74 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.96 (d, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.60 (m, 4H), 0.95 (t, 3H).

Пример 287

4-(1-Етил-пропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-пиридин-3-илокси)-никотинамид

Т.т. 164°C. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.65 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.60 (m, 4H), 0.95 (t, 6H).

Следващите Примери 288-294 се отнасят за други примери с формула I на изобретението, където R_4 е $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{24}$, например $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$:

Пример 288

1-[4-(1-Етил-пропиламино)-2-(4-метокси-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-пиридин-3-ил]-етанон

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.74 (d, 1H), 6.61 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.10 (s, 9H), 1.62 (m, 4H), 0.94 (t, 6H).

Пример 289

N-[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-N-(2-пиролидин-1-ил-этил)-ацетамид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.89 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.00-4.07 (m, 1H), 3.53-3.59 (m, 1H), 2.59-2.72 (m, 2H), 2.52 (brs, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 1.74 (brs, 4H).

Пример 290

N-[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-N-(2-пиролидин-1-ил-этил)-изобутирамид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.89 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.09-4.17 (m, 1H), 3.38-3.48 (m, 1H), 2.65-2.77 (m, 2H), 2.61 (brs, 4H), 2.33-2.40 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.77 (brs, 4H), 1.04 (t, 6H, $J=7$ Hz).

Пример 291

Етилов эстер на N-[3,6-диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-N-(2-пиролидин-1-ил-этил)-амид на малонова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.89 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 4.11-4.17 (m, 3H), 3.44-3.56 (m, 1H), 3.15 (s, 2H), 2.72 (brs, 2H), 2.57 (brs, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.77 (brs, 4H), 1.24 (t, 3H, $J=7$ Hz).

Пример 292

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-циклопентиламино-6-метил-пиридин-3-карбалдехид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.42 (d, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 4.18 (brs, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.98 (m, 1H).

Пример 293

4-(1-Этил-пропиламино)-2-(4-метокси-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-пиридин-3-карбалдехид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.26 (d, 1H), 6.60 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 1.66 (m, 4H), 0.96 (t, 6H).

Пример 294

1-[2-(4-Хлоро-2-метокси-фенокси)-4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-пиридин-3-ил]-етанон

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9.59 (brd, 1H), 6.93-7.02 (m, 3H), 6.14 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.33-3.38 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.49-1.67 (m, 4H), 0.94 (t, 6H, $J=7$ Hz).

Следващите Примери 295-329 се отнасят за други съединения с формула I на изобретението, където R_4 е метил:

Пример 295

втор-Бутил-[2-(2,6-диметил-4-трифлуорометокси-фенокси)-3,6-диметил-пиридин-4-ил]-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.90 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 3.78 (d, 1H, $J=8$ Hz), 3.45-3.52 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.10 (s, 9H), 1.51-1.67 (m, 2H), 1.23 (d, 3H, $J=8$ Hz), 0.98 (t, 3H, $J=7$ Hz).

Пример 296

[2-(2,6-Диметил-4-трифлуорометокси-фенокси)-3,6-диметил-пиридин-4-ил]-(1-етил-пропил)-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.91 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 3.74 (d, 1H, $J=8$ Hz), 3.31-3.34 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 2.08 (s, 3H), 1.49-1.68 (m, 4H), 0.96 (t, 6H, $J=8$ Hz).

Пример 297

[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-(2-пиролидин-1-ил-етил)-(2,2,2-трифлуоро-етил)-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.87 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 3.78 (q, 2H, $J=9$ Hz), 3.60-3.72 (m, 2H), 2.82-2.98 (m, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.96 (brs, 4H).

Следващите съединения (Примери 298 и 299) са получени от изходен продукт съответен 2-(заместен-фенокси)-4-((1-метансулфонилоксиметил-пропиламино)-3,6-заместен-пиридин и подходящ амин:

Пример 298

N2-[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3,6-диметил-пиридин-4-ил]-N1-циклопропилметил-бутан-1,2-диамин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.01 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.40 (d, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.05 (m, 2H) 2.69 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.70 (m, 2H), 0.98 (t, 3H), 0.96 (m, 4H).

Пример 299

N-[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-N-етил-N',N'-диметил-етан-1,2-диамин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.86 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 3.26 (AB q, 2H), 3.12 (q, 2H, $J=7$ Hz), 2.51 (AB q, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.29 (s, 3H) 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.09 (t, 3H, $J=7$ Hz).

Пример 300

N2-[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-N1-метил-бутан-1,2-диамин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.85 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.56(m, 1H), 2.79 (m, 2H) 2.47 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.14 (d, 6H), 2.06 (s, 6H), 1.62 (m, 2H), 0.97 (t, 3H).

Пример 301

N-2-[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-N-1-етил-бутан-1,2-диамин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.80 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.22 (d, 1H), 3.57 (m, 1H), 2.82 (m, 2H) 2.72 (q, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.13 (d, 6H), 2.06 (s, 6H), 1.63 (m, 2H), 1.16 (t, 3H), 0.97 (t, 3H).

Пример 302

N2-[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-N1-этил-N1-метил-бутан-1,2-диамин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.85 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.49 (m, 4H) 2.28 (s, 6H), 2.14 (s, 6H), 2.06 (s, 6H), 1.66 (m, 2H), 1.08 (m, 3H), 0.96 (t, 3H).

Пример 303

N-1-Бутил-N-2-[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-бутан-1,2-диамин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.85 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.21 (d, 1H), 3.51 (q, 1H), 2.79 (m, 2H) 2.65 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 2.06 (s, 6H), 1.62 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.97 (t, 3H), 0.91 (t, 3H).

Пример 304

N-1-циклопропилметил-N-2-[3,6-диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-N1-пропил-бутан-1,2-диамин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.85 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 4.651 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.61 (m, 4H) 2.28 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.12 (s, 2H), 2.06 (s, 6H), 1.71 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 0.96 (t, 3H), 0.87 (t, 3H).

Пример 305

N-2-[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-N-1-пропил-бутан-1,2-диамин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.85 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.21 (d, 1H), 3.51 (q, 1H), 2.79 (m, 2H) 2.62 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.13 (s, 6H), 2.06 (s, 6H), 1.62 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 0.97 (t, 3H), 0.91 (t, 3H).

Пример 306

N-2-[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-N-1-(2-метокси-этил)-бутан-1,2-диамин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.85 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.18 (d, 1H), 3.51 (m, 3H), 3.35 (s, 2H) 2.82 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 2.06 (s, 6H), 1.62 (m, 2H), 0.97 (t, 3H).

Пример 307

N-2-[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-N-1-фуран-2-илметил-бутан-1,2-диамин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.36 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.32 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.84 (d, 2H), 3.58 (m, 1H) 2.79 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.13 (d, 6H), 2.05 (s, 6H), 1.62 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).

Пример 308

N-1-Циклопропилметил-N-2-[3,6-диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-бутан-1,2-диамин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.85 (s, 2H), 6.14 (s, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.01 (m, 2H) 2.67 (d, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.71 (m, 2H), 0.98 (t, 3H), 0.55 (d, 2H), 0.21 (d, 2H).

Пример 309

[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-(1-тиазолидин-3-илметил-пропил)-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.85 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.21 (d, 1H), 4.06 (d, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.07 (m, 2H) 2.89 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.15 (d, 6H), 2.06 (s, 6H), 1.75 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

Пример 310

N-2-[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-бутан-1,2-диамин

Към разтвор на (1-хидроксиметил-пропил)-[3,6-диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-амин в толуен се прибавя дифенилфосфорил азид и 1,8-дiazбицикло[3.4.0]ундец-7-ен при 0°C . Получената смес се бърка при стайна температура 30 минути, след което се нагрява при 75°C една нощ. Към

реакционната смес се добавя вода и се екстрахира с дихлорометан. Органичният слой се отделя, суши, концентрира и пречиства чрез Biotage със силикагел, като се използва дихлорометан/хексан 1:1 до дихлорометан за елуент и се получава (1-азидометил-пропил)-[3,6-диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-амин като светло жълто масло. Маслото се редуцира с трифенилфосфин и се получава основното съединение. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.86 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.40 (q, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.13 (s, 6H), 2.06 (s, 6H), 1.61 (m, 2H), 0.98 (t, 3H).

Пример 311

1-{2-[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-иламино]-бутил}-3-етил-карбамид

Смес N-2-[3,6-диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-бутан-1,2-диамин и етил изоцианат в дихлороетан се бърка при стайна температура една нощ. По стандартна процедура и пречистване се получава основното съединение.

APCI $[M+1]=399.3$, ^1H ЯМР (CDCl_3)

Пример 312

N-{2-[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-иламино]-бутил}-метансулфонамид

Смес N-2-[3,6-диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-бутан-1,2-диамин и метансулфонил хлорид в дихлороетан се бърка при стайна температура една нощ. След стандартна процедура и пречистване се получава основното съединение. APCI $[M+1]=406.2$, ^1H ЯМР (CDCl_3)

Пример 313

N-{2-[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-иламино]-бутил}-ацетамид

Смес N-2-[3,6-диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-бутан-1,2-диамин и ацетил хлорид в дихлороетан се бърка при стайна температура една нощ. По стандартна процедура и пречистване се получава основното съединение. АН ХЙ $[M+1]=370.3$, ^1H ЯМР (CDCl_3)

Пример 314

Циклопропилметил-[3,6-диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-пропил-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.85 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 3.13 (AB q, 2H), 2.90 (d, 2H, $J=8$ Hz), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.47-1.65 (m, 2H), 0.86-0.92 (m, 4H), 0.42-0.46 (m, 2H), 0.04-0.08 (m, 2H).

APCI+ m/z 353.3 ($M+1$)

Пример 315

Циклопропилметил-[3,6-диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-пропил-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.85 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 3.13 (AB q, 2H), 2.90 (d, 2H, $J=8$ Hz), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.47-1.65 (m, 2H), 0.86-0.92 (m, 4H), 0.42-0.46 (m, 2H), 0.04-0.08 (m, 2H).

APCI+ m/z 353.3 ($M+1$)

Пример 316

3,6-Диметил-4-(2-метил-азиридин-1-ил)-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.86 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 2.04 (s, 6H), 1.44 (d, 3H, $J=5$ Hz).

Пример 317

4-(2-Метоксиметил-пиролидин-1-ил)-3,6-диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.86 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 3.99 (q, 1H, $J=4$ Hz), 3.67 (m, 1H), 3.49 (dd, 1H, $J=9$ Hz, 4Hz), 3.32 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.78-1.97 (m, 4H).

Пример 318

[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3,6-диметил-пиридин-4-ил]-
(тетрахидро-фуран-3-ил)-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.04 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.27 (brs, 1H), 3.7-4.1 (m, 4H), 2.2-2.4 (m, 1H), 2.08 (s, 6H), 2.07 (s, 6H), 1.94 (m, 1H).

Пример 319

[1-(терц-Бутил-диметил-силанилоксиметил)-пропил]-[3,6-диметил-2-
(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.85 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.70 (m, 2H), 0.91 (s, 9H).

Пример 320

[3,6-Диметил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-ил]-етил-(2-
пиролидин-1-ил-етил)-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.86 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 3.25-3.30 (m, 2H), 3.12 (q, 2H, $J=7$ Hz), 2.56-2.66 (m, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.80 (brs, 4H), 1.09 (t, 3H, $J=7$ Hz).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ

APCI+ m/z 382 ($M+1$)

Пример 321

4-[4-(1-Етил-пропокси)-3,6-диметил-пиридин-2-илокси]-3,5-диметил-
бензоена киселина

Към разтвор на интермедиат в сух тетраhydroфуран при -78°C се прибавя бутиллитий. След 10 минути бъркане при тази температура се барбутира CO_2 (газ) в реакционната смес. Получената смес се бърка при -78°C 2 часа и

постепенно се затопля до стайна температура. Към сместа се прибавя разредена солна киселина и се екстрахира с дихлорометан. Органичният слой се отделя, суши концентрира и пречиства и се получава основното съединение като бял твърд продукт, т.т. 168.4°C. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.58 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.24 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 1.75 (m, 4H), 0.99 (t, 6H).

Следващите Примери 322-326 са получени съгласно следната обща процедура: Към разтвор на 4-[4-(1-етил-пропокси)-3,6-диметил-пиридин-2-илокси]-3,5-диметил-бензоена киселина в безводен дихлорометан се прибавя SOCl_2 и се бърка 1 час при стайна температура. Сместа се концентрира до сухо и се получава съответния ацил хлорид. Към ацил хлорида се прибавя съответен нуклеофил (например, NH_3 , MeNH_2 , Me_2NH , EtNH_2 или метанол), бърка се при стайна температура и се получават основните съединения:

Пример 322

4-[4-(1-Етил-пропокси)-3,6-диметил-пиридин-2-илокси]-3,5-диметил-бензамид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.51 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.2 (brs, 1H), 5.7 (brs, 1H), 4.20 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.72 (m, 4H), 0.97 (t, 6H).

Пример 323

4-[4-(1-Етил-пропокси)-3,6-диметил-пиридин-2-илокси]-3,5,N-триметил-бензамид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.43 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.19 (brs, 1H), 4.19 (m, 1H), 2.95 (d, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.71 (m, 4H), 0.97 (t, 6H).

Пример 324

4-[4-(1-Етил-пропокси)-3,6-диметил-пиридин-2-илокси]-3,5,N,N-тетраметил-бензамид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.12 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 2.10 (s, 6H), 1.71 (m, 4H), 0.97 (t, 6H).

Пример 325

N-Етил-4-[4-(1-етил-пропокси)-3,6-диметил-пиридин-2-илокси]-3,5-диметил-бензамид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.46 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.1 (brs, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.12 (s, 6H), 1.72 (m, 4H), 1.25 (t, 3H), 0.97 (t, 6H).

Пример 326

Метилов естер на 4-[4-(1-етил-пропокси)-3,6-диметил-пиридин-2-илокси]-3,5-диметил-бензоена киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.76 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.169 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.712 (m, 4H), 0.97 (t, 6H).

Следващите Примери 327-329 са получени съгласно следната обща процедура: Към разтвор на 4-[4-(1-етил-пропил-амино)-3,6-диметил-пиридин-2-илокси]-3,5-диметил-бензоена киселина в безводен дихлорометан се прибавя SOCl_2 и се бърка 1 час при стайна температура. Сместа се концентрира до сухо и се получава съответния ацил хлорид. Към ацил хлорида се прибавя съответен нуклеофил (например, NH_3 , MeNH_2 или метанол), бърка се при стайна температура и се получават основните съединения:

Пример 327

4-[4-(1-Етил-пропиламино)-3,6-диметил-пиридин-2-илокси]-3,5-диметил-бензамид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.51 (s, 2H), 6.20 (brs, 1H), 6.1 (s, 1H), 5.5 (brs, 1H), 3.9 (d, 1H), 3.3 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 2.12 (s, 3H), 1.7 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 0.96 (t, 6H).

Пример 328

4-[4-(1-Етил-пропиламино)-3,6-диметил-пиридин-2-илокси]-3,5-N-триметил-бензамид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.431 (s, 2H), 6.3 (ds, 1H), 6.091 (s, 1H), 3.8 (d, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.96 (d, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 9H), 1.65 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 0.95 (t, 6H).

Пример 329

4-[4-(1-Етил-пропиламино)-3,6-диметил-пиридин-2-илокси]-3,5-диметил-бензоена киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.751 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (d, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.13 (s, 6H), 2.11 (s, 6H), 1.66 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 0.95 (t, 6H).

Следващите Примери 330-340 се отнасят за други съединения с формула I на изобретението, където R_4 е $-\text{CN}$:

Пример 330

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-4-(тетрахидро-фуран-3-иламино)-никотинонитрил

APCI $[\text{M}+1]$ 358.3

Пример 331

4-(1-Етил-пропиламино)-2-(4-метокси-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-никотинонитрил

Изчислено: C 71.36; H: 7.70; N: 11.89; намерено: C: 71.16, H: 8.09, n: 11.47;
 ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.59 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 4.74 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.64 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 0.96 (t, 6H).

Пример 332

4-(1-Етил-пропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметил-пиридин-3-илокси)-никотинонитрил

Основното съединение се получава чрез нагряване на 2-хлоро-4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-никотинонитрил и 2,4,6-триметил-3-хидрокси-пиридин в NMP.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.02 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.81 (d, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.68 (m, 4H), 0.97 (t, 6H).

Пример 333

2-(4-Метокси-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-метоксиметил-пропиламино)-6-метил-никотинонитрил

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.59 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.08 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.61 (m, 2H), 0.99 (t, 3H).

Пример 334

2-(4-Бромо-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-этил-пропиламино)-6-метил-никотинонитрил

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.19 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 4.77 (d, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.65 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 0.96 (t, 3H).

Пример 335

Метиллов естер на 4-[3-циано-4-(1-этил-пропиламино)-6-метил-пиридин-2-илокси]-3-метокси-бензоена киселина

APCI $[M+1]$ 384.2, ^1H ЯМР (CDCl_3)

Пример 336

4-[3-Циано-4-(1-этил-пропиламино)-6-метил-пиридин-2-илокси]-3-метокси-бензамид

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.52 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.25 (brs, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.8 (brs, 1H), 4.78 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).

Пример 337

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-метоксиметил-пропиламино)-6-метил-никотинонитрил

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.03 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.08 (d, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.76 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 0.99 (t, 6H).

Пример 338

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-метоксиметил-пропил)-метил-амино]-6-метил-никотинонитрил

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.03 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 1.69 (m, 4H), 0.97 (t, 6H).

Пример 339

2-(4-Хлоро-2-метокси-фенокси)-4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-никотинонитрил

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.04 (d, 1H, $J=9$ Hz), 6.91-6.94 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 4.73 (d, 1H, $J=9$ Hz), 3.75 (s, 3H), 3.35-3.38 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.47-1.70 (m, 4H), 0.95 (t, 6H, $J=8$ Hz).

APCI+ m/z = 360.1 ($M+1$), 362.1 ($M+3$)

Пример 340

2-(4-Бромо-2-метокси-фенокси)-4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-никотинонитрил

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.06-7.09 (m, 2H), 6.98-7.00 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.73 (brd, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.35-3.42 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.43-1.72 (m, 4H), 0.95 (t, 6H, $J=7$ Hz).

Други примери за съединения на изобретението са както следва:

Пример 341

[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-пиридин-4-ил]-(1-метоксиметил-пропил)-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.05 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.26 (brd, 1H), 3.34-3.39 (m 1H), 3.31 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.47-1.61 (m, 4H), 0.89 (t, 6H, $J=8$ Hz).

Пример 342

[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-3-метиламинометил-пиридин-4-ил]-(тетрахидро-фуран-3-ил)-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.03 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.8-4.2 (m 5H), 2.57 (s, 3H), 2.2-2.4 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.04 (s, 6H).

Пример 343

[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-4-(тетрахидро-фуран-3-иламино)-пиридин-3-ил]-метанол

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.02 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.49 (brs, 1H), 4.89 (t, 2H), 4.12 (brs 1H), 4.01 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.95 (m, 1H).

Пример 344

2-[2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-пиридин-4-иламино]-4-метилсулфанил-бутан-1-ол

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.06 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.6-3.8 (m 2H), 3.5 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 1.87 (m, 1H), 1.69 (m, 1H).

Процедура А

(6-Хлоро-2-метил-5-нитро-пиримидин-4-ил)-(2,4,6-триметил-пиридин-3-ил)-амин

Към разтвор на 2-метил-5-нитро-4,6-дихлоро-пиримидин (208 mg, 1.00 mmol) в 2.5 ml ацетонитрил се прибавя 2,4,6-триметил-3-амино-пиридин (273 mg, 2 mmol) и се бърка 2 часа при стайна температура. Към сместа се добавя вода и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се промива със солен разтвор, суши и концентрира, и се получава червен остатък. Остатъкът се

пречиства чрез колонна хроматография със силикагел, като се използва елуент хлороформ до 6% метанол в хлороформ и се получава основното съединение (110 mg, 36%) като оранжево масло. ^1H ЯМР (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).

Процедура В

2-Хлоро-4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина

Основното съединение се получава чрез реакция на метилов естер на 2-хлоро-4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина и $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ в смес вода и диоксан при стайна температура. Желаният продукт се подкиселява до рН 3 и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се суши и концентрира до сухо. Основното съединение се получава като бели кристали след добавяне на етилацетат. Т. Т. 164-165°C; анализ. за $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{O}_2$, изчислено С, 56.14; Н, 6.67; N, 10.91; намерено С, 56.40; Н, 6.53; N, 10.93.

Процедура С

4-Хлоро-6-етил-3-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-1-оксид

Към разтвор на 2,4,6-триметилфенол в сух тетраhydroфуран се прибавя NaN и се бърка при стайна температура 20 минути. Прибавя се разтвор на 2,4-дихлоро-6-етил-3-метил-пиридин 1-оксид и получената смес се нагрява на обратен хладник 1.5 часа. Сместа се охлажда до стайна температура, добавя се вода и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се отделя, суши и концентрира и се получава основното съединение, което се използва директно в следващия стадий на реакцията.

Процедура D

4-Хлоро-6-етил-3-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин

Към разтвор на 4-хлоро-6-етил-3-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин 1-оксид в дихлорометан се прибавя PCl_3 и получената смес се нагрява на обратен хладник 20 минути, след което се охлажда до стайна температура.

Сместа се концентрира до сухо. Остатъкът се разработва по стандартната процедура и се получава основното съединение. След пречистване със силикагел основното съединение се получава като бял твърд продукт, т.т. 42-44°C. ; анализ. за $C_{17}H_{20}ClNO$, изчислено C, 70.46; H, 6.96; N, 4.83; намерено C, 70.35; H, 7.13; N, 4.58.

Процедура Е

Диметилов естер на 2-[4-хлоро-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-3-илметил]-малонова киселина

Основното съединение се получава чрез реакция на 4-хлоро-3-хлорометил-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин и диметил малонат/NaH в метанол. Основното съединение се изолира като безцветно масло.

Процедура F

4-Хлоро-3,6-диметил-2-(2,4,6-триметил-3-пиридил)-пиридин

Процедура G

Етилов естер на 2-хлоро-4-(1-метоксиметил-пропокси)-6-метил-никотинова киселина

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 6.72 (s, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.4 (q, 2H), 3.49 (d, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.34 (t, 3H), 0.93 (t, 3H).

Процедура H

2-Хлоро-4-(1-метоксиметил-пропокси)-6-метил-никотинова киселина

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 6.81 (s, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.02 (t, 3H).

Процедура I

2-Хлоро-6-метил-3-нитро-пиридин-4-ил)-(1-метоксиметил-пропил)-амин

Т.т. 63-65°C, анализ. за $C_{11}H_{16}N_3O_3Cl$, изчислено C, 48.27; H, 5.89; N, 15.35; намерено C, 48.65; H, 6.03; N, 15.11.

Процедура J(5-Бромо-6-хлоро-2-метил-пиримидин-4-ил)-(2,4-дихлоро-фенил)-амин

Т.т. 165-167°C, анализ. за $C_{11}H_7BrCl_3$, изчислено С, 35.95; Н, 1.92; N, 11.43; намерено С, 36.41; Н, 1.91; N, 11.05.

Процедура K(5-Хлоро-2-метил-пиримидин-4-ил)-(2,4-дихлоро-фенил)-амин

Т.т. 134-136°C, анализ. за $C_{11}H_8Cl_3N_3$, изчислено С, 45.79; Н, 2.79; N, 14.56; намерено С, 45.91; Н, 2.69; N, 14.50.

Процедура LЕтилов естер на [4-хлоро-6-(1-етил-пропиламино)-2-метил-пиримидин-5-ил]-оцетна киселина

Т.т. 78-80°C, анализ. за $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$, изчислено С, 56.09; Н, 7.40; N, 14.02; намерено С, 56.31; Н, 7.60; N, 13.94.

Процедура MЕтилов естер на 2-[4-бромо-2-метил-6-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиримидин-5-ил]-пропионова киселина

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 6.86 (s, 2H), 4.2-4.35 (m, 2H), 4.0-4.15 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.58 (d, 3H), 1.22 (t, 3H).

Процедура NЕтилов естер на 2-[4,6-дибромо-2-метил-пиримидин-5-ил]-пропионова киселина

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 4.36 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.54 (d, 3H), 1.22 (t, 3H).

Процедура O4-Бромо-3-метокси-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 6.92 (s, 2H), 6.87 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.05 (s, 6H).

Процедура Р4-Бромо-2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3,6-диметил-пиридин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.04 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.03 (s, 6H).

Процедура Q4-Бромо-2-(2,4-дихлоро-6-метил-фенокси)-3-метокси-6-метил-пиридин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.3 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.0 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

Процедура R4-Бромо-2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3-метокси-6-метил-пиридин

Анализ. за $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrClNO}_2$, изчислено C, 50.52; H, 4.24; N, 3.93; намерено C, 50.52; H, 4.37; N, 3.91.

Процедура S4-Бромо-2-(4-хлоро-2-метокси-фенокси)-3-метокси-6-метил-пиридин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.9-7.1 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

Процедура T4-Бромо-2-(3-хлоро-2,6-диметокси-фенокси)-3-метокси-6-метил-пиридин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.17 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.66 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)..

Процедура U4-Бромо-3-метокси-6-метил-2-(2,4,6-триметокси-фенокси)-пиридин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.90 (s, 1H), 6.19 (s, 2H), 3.968 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (s, 6H), 2.18 (s, 3H).

Процедура V4-Бромо-3-метокси-2-(4-метокси-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-пиридин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.92 (s, 1H), 6.60 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.07 (s, 6H).

Процедура W4-Бромо-2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3-етокси-6-метил-пиридин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.09 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 4.28 (q, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.51 (t, 3H).

Процедура X4-Бромо-3,6-диметил-2-(2,4,6-триметокси-фенокси)-пиридин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.99 (s, 1H), 6.25 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

Процедура YМетиллов естер на 4-хлоро-2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-1-окси-никотинова киселинаПроцедура RRМетиллов естер на 4-хлоро-2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-никотинова киселина

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.03 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.05 (s, 6H).

Процедура Z4-Хлоро-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-3-карбалдехид

Основното съединение се получава чрез окисление на 4-хлоро-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-3-ил-метанол с пиридиниев хлорохромат в дихлорометан при стайна температура. Желаният продукт се изолира след колонна хроматография и се получава зелен твърд продукт (80% добив). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 10.66 (s, 1H), 6.91 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

Процедура AAМетиллов естер на 2-(4-бромо-2,6-диметил-фенокси)-4-хлоро-6-метил-никотинова киселина

Т.т. 108-110°C; анализ. за $C_{16}H_{15}BrClNO_3$, изчислено С, 49.96; Н, 3.93; N, 3.64; намерено С, 50.07; Н, 4.10; N, 3.57.

Процедура ВВ

Метилов естер на 4-хлоро-2-(4-хлоро-2-метокси-фенокси)-6-метил-1-окси-никотинова киселина

Т.т. 117-120°C, анализ. за $C_{15}H_{13}NO_5Cl_2$, изчислено С, 50.30; Н, 3.66; N, 3.91; намерено С, 50.41; Н, 3.55; N, 4.00.

Процедура СС

Метилов естер на 4-хлоро-2-(4-хлоро-2-метокси-фенокси)-6-метил-никотинова киселина

Т.т. 92-93°C, анализ. за $C_{15}H_{13}NO_4Cl_2$, изчислено С, 52.65; Н, 3.83; N, 4.09; намерено С, 52.34; Н, 3.85; N, 4.13.

Процедура DD

[1-(трет-Бутил-диметил-силанилоксиметил)-пропил]-[2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3,6-диметил-пиридин-4-ил]-амин

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7.06 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.3 (d, 1H), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.4 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.5-1.8 (m, 2H), 1.03 (t, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.09 (m, 6H).

Следващите съединения са получени по метод, аналогичен на описания в Пример 160, като е използван подходящ 4-бромо-2-(заместен фенокси)-алкил или алкокси-придин и 1-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-пропиламин.

Процедура ЕЕ

[1-(трет-Бутил-диметил-силанилоксиметил)-пропил]-[3-метокси-6-метил-2-(2,4,6-триметил-фенокси)-пиридин-4-(S)-ил]-амин

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 6.84 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 4.8 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.5-3.7 (m, 2H), 3.3 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.75 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 0.97 (t, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

Процедура FF

[1-(*трет*-Бутил-диметил-силанилоксиметил)-пропил]-[2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-3-метокси-6-метил-пиридин-4-ил]-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.02 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 4.80 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.75 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 0.97 (t, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).

Процедура GG

4-[1-(*трет*-Бутил-диметил-силанилоксиметил)-пропиламино]-2-[4-хлоро-2,6-диметил-фенокси]-6-метил-пиридин-3-ол

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.01 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.46 (d, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.5-1.8 (m, 2H), 1.06 (s, 9H), 0.98 (t, 3H), 0.24 (s, 6H).

Процедура HH

[1-(*трет*-Бутил-диметил-силанилоксиметил)-пропил]-[3-метокси-6-метил-(2,4,6-триметокси-фенокси)-пиридин-4-ил]-амин

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6.19 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.3 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.5 (m, 1H), 0.95 (t, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

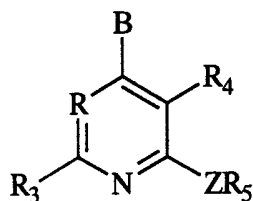
Процедура II

4-{4-[1-(*трет*-Бутил-диметил-силанилоксиметил)-пропиламино]-3-метокси-6-метил-пиридин-2-илокси}-3,5-диметил-бензонитрил

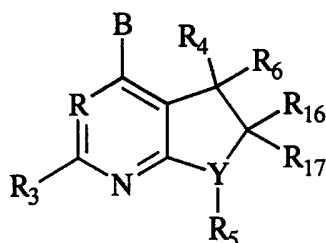
^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.40 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.90 (brs, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 3.3 (m, 1H), 2.19 (m, 9H), 1.5-1.8 (m, 2H), 1.02 (t, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

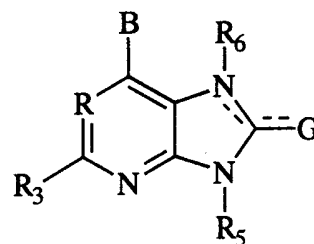
1. Съединение с формула



(I)



(II)



(III)

или фармацевтично приемлива сол, където

пунктирите означават евентуално двойни връзки, при условие, когато пунктирът в C $\equiv$ G е двойна връзка, то пунктирът в N(R₆) $\equiv$ C не е двойна връзка; и при условие, когато пунктирът в N(R₆) $\equiv$ C е двойна връзка, то R₆ отсъства във формула (III), а пунктирът в C $\equiv$ G не е двойна връзка;

A е -CR₇ или N;

B е -NR₁R₂, -CR₁R₂R₁₁, -C(=CR₂R₁₂)R₁, -NHCHR₁R₂, -OCHR₁R₂, -SCHR₁R₂, -CHR₂OR₁, -CHR₁OR₂, -CHR₂SR₁, -C(S)R₂, -C(O)R₂, -CHR₂NR₁R₂, -CHR₁NHR₂, -CHR₁N(CH₃)R₂ или -NR₁₂NR₁R₂;

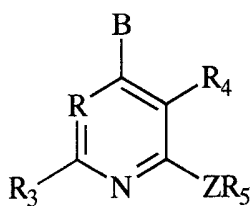
когато пунктирът в C $\equiv$ G е двойна връзка, то G е водород, кислород, сяра, NH или N(C₁-C₄-алкил);

когато пунктирът в C $\equiv$ G не е двойна връзка, то C $\equiv$ G е C(H)(NH₂), CH₂, -CH(H)(метокси), -C(H)(етокси), -C(H)(O(C₃-C₄алкил)), -C(H)(хало), -C(H)(трифлуорометокси), -C(H)(метил), -C(H)(етил), -C(H)(C₃-C₄алкил), -C(H)(S(C₁-C₄алкил)), -C(C₁-C₄алкил)(C₁-C₄алкил), циклопропил, -C(H)(циклопропил), тиометокси, -C(H)(NH₂), -C(H)(NHCH₃), -C(H)(N(CH₃)₂) или -C(H)(трифлуорометил);

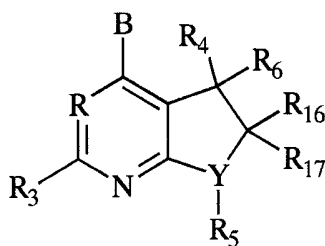
АНТАГОНИСТИ НА КОРТИКОТРОПИН ОСВОБОЖДАВАЩ ФАКТОР

РЕФЕРАТ

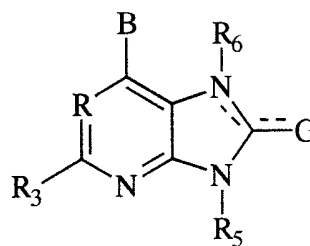
Антагонисти на кортикотропин освобождаващ фактор (КОФ) с формули (I), (II) или (III), където пунктирите А, В, Y, Z, G, R₃, R₄, R₅, R₆, R₁₆ и R₁₇ са такива, както са дефинирани в приложенията и методите за получаване. Съединенията и техните фармацевтично приемливи соли са полезни за лечение на смущения, включващи централната нервна система и свързани със стрес разстройства.



(I)



(II)



(III)

където тези циклопропил, метокси, етокси, C_3 - C_4 алкил и C_1 - C_4 алкилови групи на $C \equiv G$ могат евентуално да са заместени с една ОН, метокси или трифлуорометокси или могат евентуално да са заместени от един до шест флуоро атома;

Y е СН или N;

Z е NH, O, S, $-N(C_1-C_2\text{алкил})$, $-NC(O)CF_3$ или $-C(R_{13}R_{14})$, където R_{13} и R_{14} са всеки независимо водород, трифлуорометил или метил, или един от R_{13} или R_{14} е циано, а другият е водород или метил, или $-C(R_{13}R_{14})$ е циклопропилова група, или Z е азот или СН и образува пет до шест членен хетероциклен пръстен, свързан с R_5 , като пръстенът евентуално съдържа два или три други хетероатома, избрани независимо от кислород, азот, NR_{12} , и $S(O)_m$ и евентуално съдържа от една до три двойни връзки и евентуално е заместен с хало, C_1 - C_4 алкил, $-O(C_1-C_4\text{алкил})$, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CF_3 или OCF_3 при условие този пръстен да не съдържа $-S-S-$, $-S-O-$, $-N-S-$ или $-O-O-$ връзки и да не съдържа повече от два кислорода или $S(O)_m$ хетеро члена;

R_1 е $-C(O)H$, $-C(O)(C_1-C_6\text{алкил})$, $-C(O)(C_1-C_6\text{алкилен})(C_3-C_8\text{циклоалкил})$, $-C(O)(C_3-C_8\text{циклоалкилен})(C_3-C_8\text{циклоалкил})$, $-C(O)(C_1-C_6\text{алкилен})(C_4-C_8\text{хетероциклоалкил})$, $-C(O)(C_3-C_8\text{циклоалкилен})(C_4-C_8\text{хетероциклоалкил})$, $-C_1-C_6\text{алкил}$, $-C_3-C_8\text{циклоалкил}$, $-C_4-C_8\text{хетероциклоалкил}$, $-(C_1-C_6\text{алкилен})(C_3-C_8\text{циклоалкил})$, $-(C_3-C_8\text{циклоалкилен})(C_3-C_8\text{циклоалкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкилен})(C_3-C_8\text{хетероциклоалкил})$, $-(C_3-C_8\text{циклоалкилен})(C_3-C_8\text{хетероциклоалкил})$ или $-O$ -арил или $-O-(C_1-C_6\text{алкилен})$ -арил; където този арил, C_4-C_8 хетероциклоалкил, C_1-C_6 алкил, C_3-C_8 циклоалкил, C_3-C_8 циклоалкилен и C_1-C_6 алкиленови групи може всеки независимо евентуално да е заместен с един до шест флуорни атома и може всеки независимо евентуално да е заместен с един до два заместители R_8 , независимо избрани от група, съдържаща C_1-C_4 алкил, $-C_3-C_8$ циклоалкил, хидрокси, флуоро, хлоро, бромо, йодо, CF_3 , $-O-(C_1-C_6\text{алкил})$, -

O-(C₃-C₅циклоалкил), -O-CO-(C₁-C₄алкил), -O-CO-NH(C₁-C₄алкил), -O-CO-N(R₂₄)(R₂₅), -N(R₂₄)(R₂₅), -S(C₁-C₄алкил), -S(C₃-C₅циклоалкил), -N(C₁-C₄алкил)CO(C₁-C₄алкил), -NHCO(C₁-C₄алкил), -COO(C₁-C₄алкил), -CONH(C₁-C₄алкил), -CON(C₁-C₄алкил)(C₁-C₂алкил), CN, NO₂, -OSO₂(C₁-C₄алкил), S⁺(C₁-C₆алкил)(C₁-C₂алкил)I⁻, -SO(C₁-C₄алкил) и -SO₂(C₁-C₄алкил); и където C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилен, C₅-C₈циклоалкил, C₅-C₈циклоалкилен и C₅-C₈хетероциклоалкил множествата на R₁ могат евентуално независимо да съдържат от една до три двойни или тройни връзки; и където C₁-C₄алкил множествата и C₁-C₆алкил множествата на R₈ могат евентуално независимо да са заместени с хидроксигрупа, C₁-C₄алкил, арил, -CH₂-арил, -C₃-C₅циклоалкил или -O-(C₁-C₄алкил) и могат евентуално независимо да бъдат заместени с един до пет флуоро и могат евентуално да съдържат една до две двойни или тройни връзки; и където всяка хетероциклоалкилова група на R₁ съдържа от едно до три хетеромножества, избрани от кислород, S(O)_m, азот и NR₁₂;

R₂ е водород, C₁-C₁₂алкил, C₃-C₈циклоалкил, C₄-C₈хетироциклоалкил, -(C₁-C₆алкилен)(C₃-C₈циклоалкил), -(C₃-C₈циклоалкилен)(C₃-C₈циклоалкил), -(C₁-C₆алкилен)(C₄-C₈хетероциклоалкил), -(C₃-C₈циклоалкилен)(C₄-C₈хетероциклоалкил), арил, -(C₁-C₆алкилен)арил или (C₃-C₈циклоалкилен)(арил); където всяка от предишните R₂ групи може евентуално да е заместена с един до три заместители независимо избрани от хлор, флуор и C₁-C₆алкил, където един от тези един до три заместители може понататък да се избере от бром, йод, C₁-C₆алкокси, -OH, -O-CO-(C₁-C₆алкил), -O-CO-N(C₁-C₄алкил)(C₁-C₂алкил), -S(C₁-C₆алкил), -S(O)(C₁-C₆алкил), -S(O)₂(C₁-C₆алкил), S⁺(C₁-C₆алкил)(C₁-C₂алкил)I⁻, CN и NO₂; и където C₁-C₁₂алкил, -(C₁-C₆алкилен), -(C₅-C₈циклоалкил), -(C₅-C₈циклоалкилен) и -(C₅-C₈хетероциклоалкил) множествата на R₂ могат евентуално независимо да съдържат от една до три двойни или тройни

връзки; и където всяка хетероциклоалкилова група на R_2 съдържа от едно до три хетеромножества, избрани от кислород, $S(O)_m$, азот и NR_{12} ;

или където R_1 и R_2 са както в $-NHCHR_1R_2$, $-OCHR_1R_2$, $-SCHR_1R_2$, $-CHR_1R_2$ или NR_1R_2 , R_1 и R_2 на B могат да образуват ненаситен 5- до 8-членен пръстен, който евентуално може да съдържа една до две двойни връзки и в който един или два въглерода в пръстена могат евентуално да са заместени с кислород, $S(O)_m$, азот или NR_{12} ; и който въглероден цикъл може евентуално да е заместен с един до три заместители, избрани от групата, съдържаща хидрокси, C_1 - C_4 алкил, флуоро, хлоро, бромо, йодо, CF_3 , $-O(C_1-C_4$ алкил), $-O-CO-(C_1-C_4$ алкил), $-O-CO-NH(C_1-C_4$ алкил), $-OCON(C_1-C_4$ алкил)(C_1-C_2 алкил), $-NH(C_1-C_4$ алкил), $-N(C_1-C_2$ алкил)(C_1-C_4 алкил), $-S(C_1-C_4$ алкил), $N(C_1-C_4$ алкил) $CO(C_1-C_4$ алкил), $NHCO(C_1-C_4$ алкил), $-COO(C_1-C_4$ алкил), $-CONH(C_1-C_4$ алкил), $CON(C_1-C_4$ алкил)(C_1-C_2 алкил), CN , NO_2 , $-OSO_2(C_1-C_4$ алкил), $-SO(C_1-C_4$ алкил) и $-SO_2(C_1-C_4$ алкил), където един от тези един до три заместители може понататък да бъде избран от фенил;

R_3 е метил, етил, флуоро, хлоро, бромо, йодо, циано, метокси, OCF_3 , NH_2 , $NH(C_1-C_4$ алкил), $N(CH_3)_2$, $-NHCOCF_3$, $-NHCH_2CF_3$, $S(O)_m(C_1-C_4$ алкил), $CONH_2$, $-CONHCH_3$, $CON(CH_3)_2$, $-CF_3$ или CH_2OCH_3 ;

R_4 е водород, C_1 - C_4 алкил, C_3 - C_5 циклоалкил, $-(C_1-C_4$ алкилен)(C_3 - C_5 циклоалкил), $-(C_3-C_5$ циклоалкилен)(C_3 - C_5 циклоалкил), циано, флуоро, хлоро, бромо, йодо, $-OR_{24}$, C_1 - C_6 алкокси, $-O-(C_3-C_5$ циклоалкил), $-O-(C_1-C_4$ алкилен)(C_3-C_5 циклоалкил), $-O-(C_3-C_5$ циклоалкилен)(C_3-C_5 циклоалкил), $-CH_2SC(S)O(C_1-C_4$ алкил), $-CH_2OCF_3$, $-CF_3$, amino, нитро, $-NR_{24}R_{25}$, $-(C_1-C_4$ алкилен)- OR_{24} , $-(C_1-C_4$ алкилен)Cl, $-(C_1-C_4$ алкилен) $NR_{24}R_{25}$, $-NHCOR_{24}$, $-NHCONR_{24}R_{25}$, $-C=NOR_{24}$, $-NHNOR_{24}R_{25}$, $-S(O)_mR_{24}$, $-C(O)R_{24}$, $-OC(O)R_{24}$, $-C(O)CN$, $-C(O)NR_{24}R_{25}$, $-C(O)NHR_{24}R_{25}$ и $-COOR_{24}$, където алкил и алкилен групите на R_4 могат евентуално независимо да съдържат една или две двойни

или тройни връзки и могат независимо да са заместени с един или два заместители R_{10} , независимо избрани от хидрокси, amino, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHCOCH}_2\text{Cl}$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_2\text{алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_2\text{алкил})(\text{C}_1\text{-C}_2\text{алкил})$, $-\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$, $-\text{COOH}$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси}$, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{тиоалкил}$, циано и нитро, и с един до четири заместители, избрани независимо от флуоро и хлоро.

R_5 е арил или хетероарил и е заместен с един до четири заместители R_{27} , независимо избрани от хало, $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{алкил}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкилен})(\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкил})$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкилен})(\text{C}_4\text{-C}_8\text{хетероциклоалкил})$, $-(\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкил})$, $-(\text{C}_4\text{-C}_8\text{хетероциклоалкил})$, $-(\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкилен})(\text{C}_3\text{-C}_8\text{-циклоалкил})$, $-(\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкилен})(\text{C}_4\text{-C}_8\text{хетероциклоалкил})$, $-\text{C}_1\text{-C}_4\text{халоалкил}$, $-\text{C}_1\text{-C}_4\text{халоалкокси}$, нитро, циано, $-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, $-\text{NR}_{24}\text{COR}_{25}$, $-\text{NR}_{24}\text{CO}_2\text{R}_{25}$, $-\text{COR}_{24}$, $-\text{OR}_{25}$, $-\text{CONR}_{24}\text{R}_{25}$, $-\text{CO}(\text{NOR}_{22})\text{R}_{23}$, $-\text{C}_2\text{R}_{26}$, $-\text{C}=\text{N}(\text{OR}_{22})\text{R}_{23}$ и $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{23}$; където тези $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{алкил}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкил}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкилен})$, $(\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкил})$, $(\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкилен})$ и $(\text{C}_4\text{-C}_8\text{хетероциклоалкил})$ групи могат евентуално да са заместени с един до три заместители, независимо избрани от $\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкил}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкилен})(\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкил})$, $-(\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкилен})(\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкил})$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{халоалкил}$, хидрокси, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси}$, нитро, хало, циано, $-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, $-\text{NR}_{24}\text{COR}_{25}$, $\text{NR}_{24}\text{CO}_2\text{R}_{26}$, $-\text{COR}_{26}$, $-\text{OR}_{25}$, $-\text{CONR}_{24}\text{R}_{25}$, CO_2R_{26} , $-\text{CO}(\text{NOR}_{22})\text{R}_{25}$ и $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{23}$; и където два съседни заместители на R_5 групата могат евентуално да образуват 5-7 членен пръстен, наситен или ненаситен, свързан с R_5 , който пръстен евентуално може да съдържа един, два или три хетеро члена, независимо избрани от O, $\text{S}(\text{O})_m$ и N, но не и $-\text{S-S-}$, $-\text{O-O-}$, $-\text{S-O-}$ или $-\text{N-S-}$ връзки и който пръстен може евентуално да е заместен с $\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкил}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкилен})(\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкил})$, $-(\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкилен})(\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкил})$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{халоалкил}$, нитро, хало, циано $-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, $\text{NR}_{24}\text{COR}_{25}$, $\text{NR}_{24}\text{CO}_2\text{R}_{26}$, $-\text{COR}_{24}$, $-\text{OR}_{25}$, $-\text{CONR}_{24}\text{R}_{25}$, CO_2R_{26} , $-\text{COR}_{26}$, $-\text{OR}_{25}$, $-\text{CONR}_{24}\text{R}_{25}$, CO_2R_{26} , $-\text{CO}(\text{NOR}_{22})\text{R}_{25}$ и $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{23}$.

$\text{CO}(\text{NOR}_{26})\text{R}_{25}$ или $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{23}$; където един от тези един до четири евентуални заместители R_{27} може понататък да бъде избран от $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкилен})(\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкил})$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкил})$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкилен})(\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкил})$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})(\text{C}_1\text{-C}_2\text{алкил})$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкил})$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкилен})(\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкил})$ и $-\text{NHSO}_2(\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкилен})(\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкил})$; и където алкил и алкилен групите на R_5 могат независимо евентуално да съдържат една двойна или тройна връзка;

R_6 е водород, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкил}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкилен})(\text{C}_3\text{-C}_8\text{алкил})$ или $-(\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкилен})(\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкил})$, където този алкил и циклоалкил може евентуално да е заместен с една хидрокси, метокси, етоксид или флуоро група;

или където съединението е съединение с формула II, R_6 и R_4 заедно могат да образуват оксо($=\text{O}$) група или могат да са свързани като образуват 3-8 членен въглероден цикъл, евентуално съдържащ една до три двойни връзки и евентуално съдържащ един, два или три хетеро члена в пръстена, избрани от O, SO_m , N и NR_{12} , но не съдържа $-\text{O}-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{S}-$ или $-\text{N}-\text{S}-$ връзки и понататък евентуално е заместен с $\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил}$ или $\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкил}$, където този $\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил}$ заместител може евентуално да съдържа една двойна или тройна връзка;

R_7 е водород, метил, флуоро, хлоро, бромид, йодо, циано, хидрокси, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_2\text{алкил})$, $-\text{O}(\text{циклопропил})$, $-\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_2\text{алкил})$, $-\text{COO}(\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкил})$, $-\text{OCF}_3$, CF_3 , $-\text{CH}_2\text{OH}$ или $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$;

R_{11} е водород, хидрокси, флуоро, етоксид или метокси;

R_{12} е водород или $\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил}$;

R_{16} и R_{17} всеки независимо е водород, хидрокси, метил, етил, метокси или етоксид, с изключение R_{16} и R_{17} заедно да не са метокси или етоксид;

или R_{16} и R_{17} заедно образуват оксо ($=O$) група;

или R_{16} и R_{17} са свързани и образуват 3-8 членен въглероден цикъл, евентуално съдържащ една до три двойни връзки и евентуално съдържащ от един до три хетеро- члена в пръстена, избрани от O, SO_m , N и NR_{12} , но не съдържа $-O-O-$, $-S-O-$, $-S-S-$ или $-N-S-$ връзки и понататък евентуално заместен с C_1 - C_4 алкил или C_3 - C_8 циклоалкил, където този C_1 - C_4 алкилов заместител може евентуално да съдържа една двойна или тройна връзка;

R_{22} независимо къде, е избран от водород, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 халоалкил, C_3 - C_8 алкенил, C_3 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, $(C_3$ - C_8 циклоалкилен)(C_3 - C_8 циклоалкил) и $(C_1$ - C_4 алкилен)(C_3 - C_8 циклоалкил);

R_{23} независимо къде, е избран от C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 халоалкил, C_2 - C_8 алкоксиалкил, C_3 - C_8 циклоалкил, $-(C_1$ - C_4 алкилен)(C_3 - C_8 циклоалкил); $-(C_3$ - C_8 циклоалкилен)(C_3 - C_8 циклоалкил), арил, $-(C_1$ - C_4 алкилен)арил, пиперидин, пиролидин, пиперазин, N-метилпиперазин, морфолин и тиоморфолин;

R_{24} и R_{25} независимо къде, са избрани от водород, $-C_1$ - C_4 алкил, C_1 - C_4 халоалкил, особено CF_3 , $-CHF_2$, CF_2F_3 или CH_2F_3 , $-(C_1$ - C_4 алкилен)OH, $-(C_1$ - C_4 алкилен)-O-(C_1 - C_4 алкил), $-(C_1$ - C_4 алкилен)-O-(C_3 - C_5 циклоалкил), C_3 - C_8 циклоалкил, $-(C_1$ - C_4 алкилен)(C_3 - C_8 циклоалкил), $-(C_3$ - C_8 циклоалкилен)(C_3 - C_8 циклоалкил), $-(C_4$ - C_8 хетероциклоалкил), $-(C_1$ - C_4 алкилен)(C_4 - C_5 хетероциклоалкил), $-(C_3$ - C_8 циклоалкилен)(C_4 - C_8 хетероциклоалкил), арил и $-(C_1$ - C_4 алкилен)(арил), където $-C_4$ - C_8 хетероциклоалкил групите може всяка независимо евентуално да е заместена с арил, CH_2 арил или C_1 - C_4 алкил и може евентуално да съдържа една или две двойни или тройни връзки; или когато R_{24} и R_{25} са $NR_{24}R_{25}$, $-C(O)NR_{24}R_{25}$, $-(C_1$ - C_4 алкилен) $NR_{24}R_{25}$ или $NHCONR_{24}R_{25}$ то $NR_{24}R_{25}$ може понататък евентуално да образува 4 до 8 членен хетероцикъл, евентуално съдържащ един или два други хетеро члена,

независимо избрани от $S(O)_m$, кислород, азот и NR_{12} и евентуално съдържащ от една до три двойни връзки;

R_{25} независимо къде се избира от C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 халоалкил, C_3 - C_8 циклоалкил, $-(C_1-C_4$ алкилен) $(C_3-C_8$ циклоалкил), $-(C_3-C_8$ циклоалкилен) $(C_3-C_8$ циклоалкил), арил и $-(C_1-C_4$ алкилен)(арил); и

където всеки m независимо е нула, едно или две,

при условие хетероциклоалкиловите групи на съединение с формула I, II или III да не съдържат $-S-S-$, $-S-O-$, $-N-S-$ или $-O-O-$ връзки и да не съдържат повече от два кислорода или $S(O)_m$ хетеро- члена.

2. Съединение съгласно претенция 1, където R_4 е $-NHCH_2CF_3$, $-CONHNH_2$, $-CONHNHCH_3$, $-OCF_3$, флуоро, $-OCHF_2$, $-OCH_2(C_3-C_5$ циклоалкил), $-O-(C_3-C_5$ циклоалкил), $-SCH_2(C_3-C_5$ циклоалкил), $-S(C_3-C_5$ циклоалкил), OCH_3 , $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, хлоро, бром, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCF_3$, $-SCH_3$, $-S(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NR_{24}R_{25}$, $-NO_2$, $-CH(O)CH_3$ или $-CN$.
3. Съединение съгласно претенция 1, където R_4 е $-C(O)NR_{24}R_{25}$ или $-C(O)NHNHNR_{24}R_{25}$.
4. Съединение съгласно претенция 3, където R_{24} и R_{25} са избрани независимо от водород и $-C_1-C_4$ алкил.
5. Съединение съгласно претенция 1, където R_4 е $-(C_1-C_4$ алкилен) $NR_{24}R_{25}$.
6. Съединение съгласно претенция 1, където R_4 е $-COOCH_3$ или $-COOCH_2CH_3$.
7. Съединение съгласно претенция 6, където R_4 е $-COOCH_3$.

8. Съединение с формула I съгласно претенция 1, където Z е O; В е NHCHR_1R_2 , където R_1 е $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил})$ или $-\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил}$, където този $\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил}$ е евентуално заместен с един до шест флуорни атома или един до два R_6 независимо избрани от $-\text{C}_1-\text{C}_4\text{алкил}$, хидроксид и $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил})$ и където R_2 е $-\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{алкил}$, евентуално съдържащ от една до три двойни или тройни връзки и евентуално заместен с един до три заместители, избрани от флуор и $-\text{C}_1-\text{C}_4\text{алкил}$; R_5 е фенил, пиридил или пиримидил, заместен с две до три R_{27} групи, избрани от хало, $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{халоалкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{24}$, $-\text{OR}_{25}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{24}\text{R}_{26}$ и $\text{C}_1-\text{C}_{10}\text{алкил}$, който евентуално е заместен с един до три заместители, за предпочитане избрани от хидроксид, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкокси}$ и $-\text{NR}_{24}\text{R}_{26}$; и R_4 е $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$.
9. Съединение с формула I съгласно претенция 1, където Z е O; В е NHCHR_1R_2 , където R_1 в $-\text{NHCHR}_1\text{R}_2$ е $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил})$ или $-\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил}$, където този $\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил}$ е евентуално заместен с един до шест флуорни атома или един до два R_6 независимо избрани от $-\text{C}_1-\text{C}_4\text{алкил}$, хидроксид и $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил})$ и където R_2 в $-\text{NHCHR}_1\text{R}_2$ е $-\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{алкил}$, евентуално съдържащ от една до три двойни или тройни връзки и евентуално заместен с един до три заместители, избрани от флуор и $-\text{C}_1-\text{C}_4\text{алкил}$; R_5 е фенил, пиридил или пиримидил, заместен с две до три R_{27} групи, избрани от хало, $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{халоалкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{24}$, $-\text{OR}_{25}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{24}\text{R}_{26}$ и $\text{C}_1-\text{C}_{10}\text{алкил}$, който евентуално е заместен с един до три заместители, за предпочитане един заместител, избран от хидроксид, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкокси}$ и $-\text{NR}_{24}\text{R}_{26}$; и R_4 в $-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, където R_1 е $-\text{NR}_1\text{R}_2$ е $-\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_3-\text{C}_8\text{циклоалкил}$ или $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкилен})(\text{C}_3-\text{C}_8\text{циклоалкил})$ и R_2 в NR_1R_2 е $\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{алкил}$, евентуално съдържащ от една до

три двойни и тройни връзки и евентуално заместен с един до три флуорни атома.

10. Съединение съгласно претенция 1, избрано от:

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-хидроксиметил-пропиламино)-6,N-диметилникотинамид;

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-метоксиметил-пропиламино)-6,N-диметилникотинамид;

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-хидроксиметил-пропиламино)-6-метилникотинамид;

2-(4-Бромо-2-метокси-фенокси)-4-(1-етил-пропиламино)-6-метилникотинамид;

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-етил-2-метокси-пропиламино)-6-метил-никотинамид;

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-етил-2-метокси-пропиламино)-6,N-диметил-никотинамид;

2-(4-Хлоро-2-трифлуорометокси-фенокси)-4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-никотинамид;

2-(4-Хлоро-2-трифлуорометокси-фенокси)-4-(1-етил-пропиламино)-6,N-диметил-никотинамид;

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1S,2R-1-етил-2-метокси-пропил амино)-6,N-диметил-никотинамид;

2-(4-Хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1S,2S-1-етил-2-метокси-пропил амино)-6,N-диметил-никотинамид;

2-(4-Бромо-2-метокси-фенокси)-4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-никотинонитрил;

4-[4-(1-Етил-пропокси)-3,6-диметил-пиридин-2-илокси]-3,5-диметил-бензамид;

Метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-4-(1-метилсулфанилметил-пропиламино)-никотинова киселина;

Метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-хидроксиметил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина;

2-(4-Бромо-2,6-диметил-фенокси)-4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-никотинонитрил;

Метилов естер на 2-(4-хлоро-трифлуорометокси-фенокси)-4-(1-етил-пропиламино)-6-метил-никотинова киселина; и

Метилов естер на 2-(4-хлоро-2,6-диметил-фенокси)-6-метил-4-(тетрахидро-фуран-3-иламино)-никотинова киселина;

и техни фармацевтична приемливи соли.

11. Фармацевтичен състав за лечение на (а) разстройство или състояние, лечението, на които може да се повлияе или облекчи от КОФ, включващ, но без ограничение, разстройства, индуцирани или облекчени от КОФ или (б) разстройство или състояние, избрано от възпалителни разстройства като ревматоиден артрит и остеоартрит, болка, астма, псориазис и алергии; генерализирано разстройство породено от безпокойство, паника, фобия, включително социална фобия, агорафобия и специфични фобии; натрапливо-компулсивно разстройство; смущение след пост-травматичен стрес; смущение в съня, предизвикано от стрес; усещане за болка като фибромиалгия; разстройства в настроението като депресия; включително основна депресия; единична епизодична депресия, рекурентна депресия; индуцирана от тормоз депресия при деца; разстройства в настроението, свързани с предменструален синдром и послеродова депресия; дистемия;

биполарни разстройства; циклотимия; хроничен синдром на умора; главоболие, предизвикано от стрес; рак; синдром на раздразнени черва; болест на Крон; спастичен колит; постоперативен илеус; язва; диария; предизвикана от стрес температура; имунен дефицит в резултат на вирусни инфекции при хора; невродегенеративни заболявания като болест на Алцхаймер, Паркинсонова болест и болест на Хънтингтън; гастроинтестинални заболявания; разстройства при хранене като анорексия и булимия невроза; хеморагичен стрес; химична зависимост или пристрастяване включително зависимост или пристрастяване към алкохол, кокаин, хероин, бензодиазепини или други лекарства; симптоми при отказване на дрога и алкохол; индуцирани от стрес психични епизоди; еутиреоиден болестен синдром; синдром на несъответстващ антидиуретичен хормон; общо затлъстяване; безплодие; травма на главата; травма на гръбначния стълб; исхемично невронно увреждане, включително церебрална исхемия, например, церебрална исхемия на хипокампуса; екзитотоксично невронно увреждане; епилепсия; удар; имунни дисфункции включително индуцирани от стрес имунни дисфункции, включително синдром на стрес при свине, треска при транспортиране по море на добитък, пароксимална фибрилация при коне, дисфункция при раждане на пилета, стрес при стригане на овце, стрес при контакт хора-животни при кучета; мускулни спазми; незадържане на урина; сенилна деменция тип Алцхаймер; мултиинфарктна деменция; амиотрофична латерална склероза; хипертензия; тахикардия; конгестивна сърдечна недостатъчност; остеопороза; преждевременно раждане; хипоглекемия и Синдром Х при бозайник или птица, характеризиращ се с това, че съдържа количество съединение съгласно претенция 1, което е ефективно за лечение на такова разстройство или състояние и фармацевтично приемлив носител.

12. Метод за лечение на (а) разстройство или състояние, лечението на които може да се повлияе или облекчи от КОФ антагонисти, което включва, но без ограничение, разстройства, индуцирани или облекчени от КОФ или (b) разстройство или състояние, избрано от възпалителни разстройства като ревматоиден артрит и остеоартрит, болка, астма, псориазис и алергии; генерализирано разстройство породено от безпокойство, паника, фобия, включително социална фобия, агорафобия и специфични фобии; натрапливо-компулсивно разстройство; пост-травматичен стрес; смущения в съня, предизвикани от стрес; усещане за болка като фибромиалгия; смущения в настроението като депресия; включително основна депресия; единична епизодична депресия, рекурентна депресия; индуцирана от тормоз депресия при деца; смущения в настроението, свързани с предменструален синдром и послеродова депресия; дистемия; биполарни разстройства; циклотимия; хроничен синдром на умора; главоболие, предизвикано от стрес; рак; синдром на раздразнени черва; болест на Крон; спастичен колит; постоперативен илеус; язва; диария; предизвикана от стрес температура; имунен дефицит в резултат на вирусни инфекции при хора; невродегенеративни заболявания като болест на Алцхаймер, Паркинсонова болест и болест на Хънтингтън; гастроинтестинални заболявания; разстройства при хранене като анорексия и булимия невроза; хеморагичен стрес; химична зависимост или пристрастяване включително зависимост или пристрастяване към алкохол, кокаин, хероин, бензодиазепини или други лекарства; симптоми при отказване на дрога и алкохол; индуцирани от стрес психични епизоди; еутиреоиден болестен синдром; синдром на несъответстващ антидиуретичен хормон; общо затлъстяване; безплодие; травма на главата; травма на гръбначния стълб; исхемично невронно

увреждане, включително церебрална исхемия, например, церебрална исхемия на хипокампуса; екзитотоксично невронно увреждане; епилепсия; удар; имунни дисфункции включително индуцирани от стрес имунни дисфункции, включително синдром на стрес при свине, треска при транспортиране по море на добитък, пароксизмална фибрилация при коне, дисфункция при раждане на пилета, стрес при стригане на овце, стрес при контакт хора-животни при кучета; мускулни спазми; незадържане на урина; сенилна деменция тип Алцхаймер; мултиинфарктна деменция; амиотрофична латерална склероза; хипертензия; тахикардия; конгестивна сърдечна недостатъчност; остеопороза; преждевременно раждане; хипоглекемия и Синдром Х при бозайник или птица, характеризиращ се с това, че съдържа количество съединение съгласно претенция 1, което е ефективно при лечение на такова разстройство или състояние.

13. Метод за лечение на състояние, състоящ се в приложение на съединение съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че количеството е ефективно за лечение на това състояние, като състоянието е избрано от групата, включваща:

а) атипичен денонощен ритъм;

б) депресия, и понататък приложение на второ съединение за лечение на депресия, като второто съединение за лечение на депресия има начало на действие, забавено по отношение на КОФ антагониста; и

с) емезис.

14. Метод съгласно претенция 13, където състоянието е атипичен денонощен ритъм, характеризиращ се с това, че съединението е комбинирано с второ съединение полезно за лечение при смущения в съня.

15. Метод съгласно претенция 14, характеризиращ се с това, че второто съединение е избрано от групата, включваща тахикинин антагонисти, агонисти на GABA мозъчни рецептори, металонергични съединения, агонисти на GABA мозъчни рецептори, антагонисти на 5HT₂ рецептор и D4 рецептор свързващи средства.
16. Метод съгласно претенция 13, където състоянието е депресия, характеризиращ се с това, че второто съединение има забавено действие за лечение на депресия, избрано от групата, включваща селективни серотонин реусвояващи инхибитори, трициклени антидепресанти, норепинефрин усвояващи инхибитори, литий, бупропион, сертралин, флуксетин, тразодон и трициклени антидепресанти, избрани от групата, съдържаща имипрамин, амитрипилин, тримипрамин, доксефин, десипрамин, норттриптилин, протриптилин, амоксапин, кломипрамин, мапротилин и карбамазепин и фармацевтично приемливи соли и естери на по-горе изброените съединения.
17. Метод съгласно претенция 13, където състоянието е емеzis, характеризиращ се с това, че понататък включва приложение на второ съединение за лечение на емеzis.
18. Метод съгласно претенция 17, характеризиращ се с това, че второто съединение за лечение на емеzis е избрано от групата, включваща тахикинин антагонисти, 5HT₂ антагонисти, GABA агонисти и инхибитори на вещество Р.

19. Фармацевтичен състав за лечение на състояние, съдържащ съединение съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че количеството е ефективно за лечение на това състояние и фармацевтично приемлив носител, като състоянието е избрано от групата, включваща:

- а) атипичен денонощен ритъм;
- б) депресия, като понататък се прилага второто съединение за лечение на депресия, като второто съединение за лечение на депресия има начало на действие, забавено по отношение на КОФ антагониста; и
- с) емезис.

20. Фармацевтичен състав съгласно претенция 19, където състоянието е атипичен денонощен ритъм, характеризиращ се с това, че съединението се комбинира с второ съединение полезно за лечение на смущение в съня.

21. Фармацевтичен състав съгласно претенция 20, характеризиращ се с това, че второто съединение е избрано от групата включваща тахикинии антагонисти, агонисти на GABA мозъчни рецептори, металонергични съединения, агонисти на GABA мозъчни рецептори, антагонисти на 5HT₂ рецептор и D4 рецептор свързващо средство.

22. Фармацевтичен състав съгласно претенция 19, където състоянието е депресия, характеризиращ се с това, че второто съединение има забавено действие за лечение на депресия и е избрано от групата, включваща селективни серотонин реусвояващи инхибитори, трициклени антидепресанти, норепинефрин усвояващи инхибитори, литий, бупропион, сертралин, флуоксетин, тразодон и трициклени антидепресанти, избрани от групата, съдържаща имипрамин, амитрипилин, тримипрамин, доксефин,

десипрамин, нортриптилин, протриптилин, амоксапин, кломипрамин, мапротилин и карбамазепин и фармацевтично приемливи соли и естери на по-горе изброените съединения.

23. Фармацевтичен състав съгласно претенция 19, където състоянието е емеzis, характеризиращ се с това, че включва приложение на второ съединение за лечение на емеzis.
24. Фармацевтичен състав съгласно претенция 23, характеризиращ се с това, че второто съединение за лечение на емеzis е избрано от групата, включваща тахикинин антагонисти, антагонисти на 5HT₃, GABA агонисти и инхибитори на вещество Р.