

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) 2866-92

(13) A3

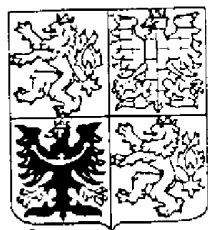
(51) Int. Cl.⁵:

C 07 D 213/81

C 07 D 213/89

A 61 K 31/44

(19)



(22) 17.09.92

(32) 19.09.91

(31) 91/4131219

(33) DE

(40) 16.06.93

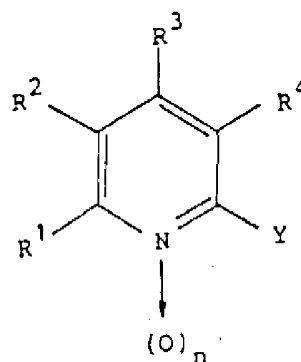
ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLAŠTICTVÍ

(71) HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, Frankfurt am Main, DE;

(72) Weidmann Klaus dr., Kronberg/Taunus, DE;
Bickel Martin dr., Bad Homburg, DE;
Kessler Kurt dr., Bad Soden am Taunus, DE;
Scharbert Bernd dr., Frankfurt am Main, DE;

(54) 2-hydroxymethylpyridiny, odpovídající pyridin-N-oxidy a jejich deriváty, způsob jejich výroby a jejich použití

(57) Nové 2-hydroxymethylpyridiny a jejich pyridin-N-oxidy obecného vzorce I, ve které Y znamená methyl nebo skupinu $-\text{CH}_2\text{OR}^5$ a n znamená číslo 0 nebo 1, jejich deriváty, které obsahují v příslušné aminoskupině nebo hydroxyskupině ochrannou skupinu a fyziologicky účinné soli, způsob výroby sloučenin vzorce I a jejich použití jako léčiv k aplikaci jako fibrosupresiva a k ovlivňování látkové výměny kolagenu a látek podobných kolagenu.



(I)

2-Hydroxymethylpyridiny, odpovídající pyridin-N-oxidy a jejich deriváty, způsob jejich výroby, jakož i jejich použití

Oblast techniky

Vynález se týká nových 2-hydroxymethylpyridinů, odpovídajících pyridin-N-oxidů a jejich derivátů. Dále se vynález týká způsobu výroby těchto sloučenin, jakož i jejich použití jako fibrosupresiv a látek použitelných k ovlivňování metabolismu kolagenu a látek podobných kolagenu.

Dosavadní stav techniky

Sloučeniny, které inhibují enzymy prolin- a lysinhydroxylázu, způsobují v důsledku ovlivňování hydroxylačních reakcí, které jsou specifické pro kolagen, velmi selektivní potlačení biosyntézy kolagenu. V jejich průběhu se prolin nebo lysin vázaný na protein hydroxyluje enzymy prolin- popřípadě lysinhydroxylázou. Zne- možní-li se tato reakce pomocí inhibitorů, pak vznikne nefunkční molekula kolagenu s nedostatkem hydroxylových skupin, která může být odevzdávána buňkami jen v nepatrné míře do extracelulárního prostoru. Kolagen s nedostatkem hydroxylových skupin nelze kromě toho vestavět do matrice kolagenu a velmi snadno se proteolyticky odbourává. V důsledku těchto vlivů se snižuje celkové množství extracelulárně ukládaného kolagenu.

Je známo, že enzym prolinhydroxyláza se účinně potlačuje působením pyridin-2,4- a -2,5-dikarboxylové kyseliny (srov. K. Majamaa a další, Eur. J. Biochem. 138 (1984), 239-245). Tyto sloučeniny jsou však jakožto inhibitory v buněčné kultuře účinné jen ve velmi vysokých koncentracích (srov. Tschank, G. a další, Biochem. J. 238 (1987) 625-633).

V evropské patentové přihlášce EP-A-0 176 741 se popisují diestery pyridin-2,4- a -2,5-dikarboxylové kyseliny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části esteru k inhibici prolin- a lysinhydroxylázy. Tyto diestery, které obsahují v esterovém zbytku nižší alkylovou skupinu, mají však tu nevýhodu, že se v organismu

štěpí příliš rychle na kyseliny a nedostávají se tak v dostatečně vysoké koncentraci na místo svého účinku v buňce a jsou tudíž méně vhodné pro případnou aplikaci ve formě léčiva.

V evropských patentových přihláškách EP-A-O 278 453, EP-A-O 278 454 a EP-A-O 278 452 se popisují v obecné formě smíšené esteramidy, diestery obsahující v esterovém zbytku vyšší alkylové skupiny a diamidy pyridin-2,4- a -2,5-dikarboxylové kyseliny, které při modelovém pokusu na zvířatech účinně inhibují biosyntézu kolagenu.

Tak se v evropské patentové přihlášce EP-A-O 278 453 popisuje kromě jiného syntéza N,N'-bis(2-methoxyethyl)diamidu pyridin-2,4-dikarboxylové kyseliny a N,N'-bis-(3-isopropoxypropyl)diamidu pyridin-2,4-dikarboxylové kyseliny.

V evropské patentové přihlášce EP-A-O 353 668 se navrhuje zlepšený způsob výroby N,N'-bis(2-methoxyethyl)diamidu pyridin-2,4-dikarboxylové kyseliny. V evropské patentové přihlášce EP-A-O 409 119 se navrhuje nové N,N'-bis(alkoxyalkyl)diamidy pyridin-2,4-dikarboxylové kyseliny.

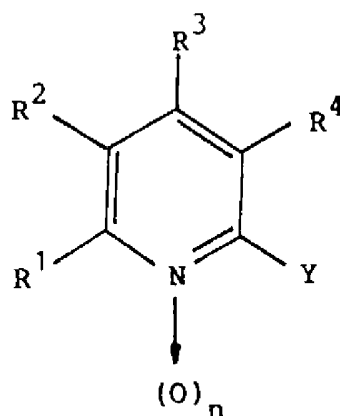
V německé patentové přihlášce P 40 01 002.3 se navrhuje di-(nitroxyalkyl)amidy pyridin-2,4- a -2,5-dikarboxylové kyseliny k inhibici biosyntézy kolagenu.

Ze shora uvedeného je patrné, že existovala nutnost hledat další sloučeniny, které mají ^{silnější} /antifibrotickou účinnost.

S překvapením bylo nyní zjištěno, že deriváty pyridinu, které obsahují v poloze 2 methylovou skupinu nebo hydroxymethylovou skupinu, která je popřípadě chráněna chránicí skupinou alkoholické funkce, mají silnější antifibrotický účinek.

Podstata vynálezu

Předmětem předloženého vynálezu jsou deriváty pyridinu obecného vzorce I



(I),

ve kterém

R^1 , R^4 a jeden z obou symbolů R^2 nebo R^3 jsou stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají atom vodíku, atom halogenu, zejména atom fluoru, chloru nebo bromu, kyanoskupinu, nitroskupinu, trifluormethylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, skupinu vzorce $-O-[CH_2-]_x C_{10} H_{(2f+1-g)} F_g$, $-OCF_2 Cl$, $-O-CF_2-CHFC l$, alkylmerkaptoskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, karbamoylovou skupinu, N-alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, N,N-dialkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylových částech, alkylkarbonyloxyskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, benzylovou skupinu, fenoxyskupinu, benzyloxyskupinu, anilinoskupinu, N-methylanilinoskupinu, fenylmerkaptoskupinu, fenylsulfonylovou skupinu, fenylsulfinylovou skupinu, nebo skupinu $-NR'-R''$, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku v alkoxylové i alkylové části, alkoxyalkoxyskupinu s 1 až 12 atomy uhlíku v obou alkoxylových částech, nebo znamenají nesubstituovanou nebo substituovanou aryloxyskupinu se 6 až 12 atomy uhlíku nebo aralkyloxyskupinu se 7 až 11 atomy uhlíku, která obsahuje v arylové části 1, 2, 3, 4 nebo 5 stejných nebo navzájem rozdílných substituentů zvolených ze souboru, který je tvořen atomem halogenu, kyanoskupinu,

nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou $-O[CH_2]_x C_{12f+1-g} F_g$, $-OCF_2Cl$, $-O-CF_2-CHFCl$, alkylmerkaptoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, karbamoylovou skupinou, N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, N,N-dialkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylových částech, alkylkarbonyloxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 atomy uhlíku, fenylovou skupinou, benzylovou skupinou, fenoxyskupinou, benzyloxyskupinou, skupinou $NR'-R''$, fenylmerkaptoskupinou, fenylsulfonylovou skupinou, fenylsulfinylovou skupinou, sulfamoylovou skupinou, N-alkylsulfamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo N,N-dialkylsulfamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylových částech, zejména až 3 ze shora uvedených stejných nebo rozdílných substituentů,

a druhý ze symbolů R^2 a R^3 odpovídá obecnému vzorci II



příčemž

X znamená atom kyslíku nebo atom síry,

R^6 znamená/

/rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku nebo alkinylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, přičemž tyto skupiny jsou jednou nebo několikrát substituovány

atomem halogenu, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, aminoskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxyskupinou s 1 až

10 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 12 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkoxykarbonylovou skupinou se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkoxylové části, aralkoxykarbonylovou skupinou se 7 až 16 atomy uhlíku v aralkoxylové části, aryloxykarbonylovou skupinou se 6 až 12 atomy uhlíku v arylové části, alkylkarbonyloxyskupinou s 1 až 12 atomy uhlíku v alkylové části, alkanoylaminoskupinou ^{s 1 až 12 atomy uhlíku,} /cykloalkanoylaminoskupinou se 3 až 8 atomy uhlíku, hydroxyalkanoylaminoskupinou s 1 až 12 atomy uhlíku, aroylaminoskupinou se 6 až 12 atomy uhlíku, aralkanoylaminoskupinou se 7 až 11 atomy uhlíku, alkoxyalkanoylaminoskupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkoxylové části a s 1 až 12 atomy uhlíku v alkanoylové části, alkoxykarbonyloxyskupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkoxyalkoxykarbonyloxyskupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v obou alkoxylových částech, aryloxykarbonyloxyskupinou se 6 až 12 atomy uhlíku v arylové části, aralkyloxykarbonyloxyskupinou se 7 až 11 atomy uhlíku v aralkylové části, aralkylkarbonyloxyskupinou se 7 až 11 atomy uhlíku v aralkylové části, arylkarbonyloxyskupinou se 6 až 12 atomy uhlíku v arylové části, alkenylkarbonyloxyskupinou se 3 až 8 atomy uhlíku v alkenylové části, alkinylkarbonyloxyskupinou se 3 až 8 atomy uhlíku v alkinylové části, cykloalkylkarbonyloxyskupinou se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části, alkoxyalkoxyskupinou s 1 až 12 atomy uhlíku v obou alkoxylových částech, alkoxyaminoskupinou s 1 až 12 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkoxy-N-alkylaminoskupinou s 1 až 12 atomy uhlíku v alkoxylové části a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxy-N,N-dialkylaminoskupinou s 1 až 12 atomy uhlíku v alkoxylové části a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylových částech, karbamoyloxyskupinou, N-alkylkarbamoyloxyskupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, alkylkarbamoyloxyskupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, N-cykloalkylkarbamoyloxyskupinou se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové

části, alkylmerkaptoskupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkylkarbonylovou skupinou se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, fenylmerkaptoskupinou, fenylsulfonylovou skupinou, fenylsulfinylovou skupinou, sulfamoylovou skupinou, N-alkylsulfamoylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, N,N-dialkylsulfamoylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylových částech, alkylsulfonamid skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, arylsulfonamid skupinou, karbamoylovou skupinou, N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, N,N-dialkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylových částech, N-cykloalkylkarbamoylovou skupinou se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části, N-arylkarbamoylovou skupinou se 6 až 12 atomy uhlíku v arylové části, N-aralkylkarbamoylovou skupinou se 7 až 16 atomy uhlíku v aralkylové části, N-alkyl-N-arylkarbamoylovou skupinou s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylové části a se 6 až 12 atomy uhlíku v arylové části, N-alkyl-N-aralkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylové části a se 7 až 16 atomy uhlíku v aralkylové části, N-alkoxyalkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkoxylové části a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, N-hydroxyalkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo O-acylovaným derivátem těchto skupin,

nebo substituovanou arylovou skupinou se 6 až 12 atomy uhlíku, aralkylovou skupinou se 7 až 11 atomy uhlíku nebo heteroarylovou skupinou, přičemž arylová část těchto skupin obsahuje 1, 2, 3, 4 nebo 5 stejných nebo různých substituentů zvolených ze souboru, který je tvořen hydroxyskupinou, atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy

uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinou, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou $-O-|CH_2-|_x C_f H_{(2f+1-g)} F_g$, skupinou $-OCF_2Cl$, $-OCF_2-CHFCl$, alkylmerkaptoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylovou skupinou a 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, karbamoylovou skupinou, N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, N,N-dialkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylových částech, alkylkarbonyloxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 atomy uhlíku, fenylovou skupinou, benzylovou skupinou, fenoxyskupinou, benzyloxyskupinou, skupinou $NR'-R''$, fenylmerkaptoskupinou, fenylsulfonylovou skupinou, fenylsulfinylovou skupinou, sulfamoylovou skupinou, N-alkylsulfamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo N,N-dialkylsulfamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylových částech, zejména až 3 ze shora uvedených stejných nebo navzájem rozdílných substituentů,

nebo substituovanou aryloxyskupinou se 6 až 12 atomy uhlíku, aralkoxyskupinou se 7 až 11 atomy uhlíku nebo heteroaryloxyskupinou, přičemž arylová část těchto skupin obsahuje 1, 2, 3, 4 nebo 5 stejných nebo rozdílných substituentů zvolených ze souboru, který je tvořen hydroxyskupinou, atomem halogenu, kyano skupinou, nitroskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinou, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou $-O-|CH_2-|_x C_f H_{(2f+1-g)} F_g$, $-OCF_2Cl$, $-OCF_2-CHFCl$, alkylmerkaptoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylkar-

bonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, karbamoylovou skupinou, N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, N,N-dialkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylových částech, alkylkarbonyloxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 atomy uhlíku, fenyllovou skupinou, benzylovou skupinou, fenoxyskupinou, benzyloxyskupinou, skupinou $\text{NR}'\text{-R}''$, fenylmerkaptoskupinou, fenylsulfonylovou skupinou, fenylsulfinylovou skupinou, sulfamoylovou skupinou, N-alkylsulfamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, N,N-dialkylsulfamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylových částech, zejména až 3 ze shora uvedených stejných nebo navzájem rozdílných substituentů,

R^6 znamená dále alkoxyskupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, cykloalkoxyskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku nebo arylovou skupinu se 6 až 12 atomy uhlíku, aralkylovou skupinu se 7 až 11 atomy uhlíku nebo heteroarylovou skupinu, přičemž arylová část těchto skupin obsahuje 1, 2, 3, 4 nebo 5 stejných nebo rozdílných substituentů zvolených ze souboru, který je tvořen hydroxyskupinou, atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinou, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou $-\text{O}-[\text{CH}_2-]_x \text{C}_f \text{H}_{(2f+1-g)} \text{F}_g$, $-\text{OCF}_2\text{Cl}$, $-\text{OCF}_2-\text{CHFCl}$, alkylmerkaptoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, karbamoylovou skupinou, N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, N,N-dialkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylových částech, N-cykloalkylkarbamoylovou skupinou se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části, N-aryl-

karbamoylovou skupinou se 6 až 12 atomy uhlíku v arylové části, N-aralkylkarbamoylovou skupinou se 7 až 16 atomy uhlíku v aralkylové části, N-alkyl-N-arylkarbamoylovou skupinou s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylové části a se 6 až 12 atomy uhlíku v arylové části, N-alkyl-N-aralkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylové části a se 7 až 16 atomy uhlíku v aralkylové části, alkylkarbonyloxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 atomy uhlíku, fenylovou skupinou, benzylovou skupinou, fenoxyskupinou, benzyloxyskupinou, skupinou $\text{NR}'\text{-R}''$, fenylmerkaptoskupinou, fenylsulfonylovou skupinou, fenylsulfinylovou skupinou, sulfamoylovou skupinou, N-alkylsulfamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo N,N-dialkylsulfamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylových částech, zejména až 3 ze shora uvedených stejných nebo navzájem rozdílných substituentů,

příčemž

R' a R'' jsou stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají atom vodíku, arylovou skupinu se 6 až 12 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, aminoalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, N-alkylaminoalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v první a s 1 až 12 atomy uhlíku v druhé alkylové části, N,N-dialkylaminoalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylových částech amino-skupiny a s 1 až 12 atomy uhlíku v alkylové části, aralkylovou skupinu se 7 až 14 atomy uhlíku, nebo znamenají společně skupinu $|\text{CH}_2|_n-$, kde je jedna skupina CH_2 popřípadě nahrazena O,S,N-alkanoyliminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo N-alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

a substituent

R^6 je popřípadě substituován skupinou obecného vzorce III

kde

Z znamená aminokyselinu vázanou přes svůj acylový zbytek nebo derivát takové aminokyseliny nebo znamená zbytek R^5 ,

nebo skupinou obecného vzorce IV



(IV),

kde

U znamená polypeptid vázaný přes aminoskupinu, výhodně tripeptid nebo dipeptid, nebo derivát aminokyseliny, vázaný přes aminoskupinu, výhodně derivát L-aminokyseliny, zejména derivát L-alaninu nebo derivát glycinu,

R^7 znamená nezávisle na významu R^6 atom vodíku nebo může mít význam symbolu R^6 , přičemž zbytky R^6 a R^7 mohou také společně s atomem dusíku tvořit 5-, 6- nebo 7-členný nasycený heterocyklický kruh, přičemž tento heterocyklický kruh může obsahovat také druhý atom dusíku a kromě toho může být heterocyklický kruh substituován fenylovou skupinou nebo fenylalkylovou skupinou obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku,

Y znamená methylovou skupinu nebo skupinu $-CH_2-OR^5$, přičemž

R^5 znamená atom vodíku, zbytek Z nebo zbytek fyziologicky snášitelné, výhodně v játrech nebo za fyziologických podmínek odštěpitelné chránicí skupiny alkoholu,
a

n znamená číslo 0 nebo 1,

f znamená číslo 1 až 8, výhodně číslo 1 až 5,

g znamená číslo 0,1 až $(2f+1)$ a

x znamená číslo 0, 1, 2 nebo 3, výhodně číslo 0 nebo 1,

včetně všech derivátů, které obsahují v odpovídající aminoskupině nebo hydroxyskupině chránicí skupinu, jakož i fyziologicky účinné soli.

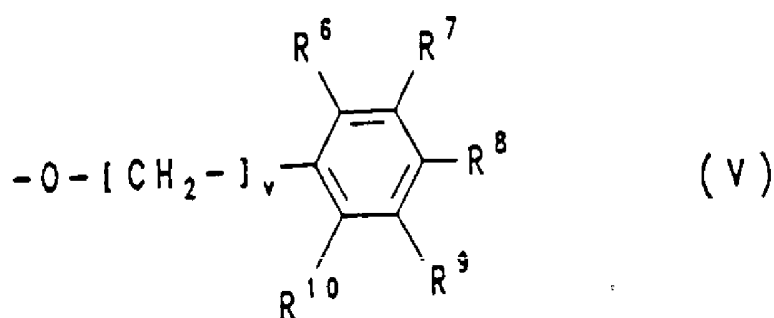
Atomem halogenu se rozumí atom fluoru, chloru, bromu a jodu. Arylovou skupinou se rozumí fenylová skupina a naftylová skupina a heteroarylovou skupinou se rozumí 5- a 6-členné aromatické kruhy s 1, 2 nebo 3 atomy dusíku nebo/a atomy kyslíku nebo/a atomy síry, které mohou mít popřípadě ještě naanelovány benzenové kruhy. V případě heteroarylových skupin, se přitom jedná zejména o pyridylové, pyridazylové, ^{pyrimidylové,} pyrazolylové, 1,3,5-triazolylové, pyrolylové, pyrazolylové, imidazolylové, triazolylové, thienylové, oxazolylové a thiazolylové zbytky a popřípadě jejich deriváty s anelovaným benzenovým kruhem.

Alkylovou skupinou se rozumí lineární, rozvětvená nebo cyklická skupina s 1 až 12 atomy uhlíku. Pokud jsou přítomny cyklické alkylové skupiny, pak tyto skupiny obsahují 3 až 10, výhodně 5 nebo 6 atomů uhlíku. Rozvětvené alkylové skupiny jsou výhodné o to častěji, oč vyšší počet atomů uhlíku je ve zbytku přítomen.

Alkylové skupiny mohou být také jednou nebo několikrát nenasyceny. Výhodnými jsou však nasycené alkylové skupiny. Pokud jsou však přítomny nenasycené skupiny, pak se výhodně jedná o lineární, nerozvětvené skupiny.

Zmíněné alkylové skupiny mohou obsahovat jak chirální, tak i achirální atomy uhlíku.

Aralkyloxyskupinou se 7 až 11 atomy uhlíku se výhodně rozumí substituovaná fenylalkyloxyskupina obecného vzorce V



ve kterém

R^6 , R^7 , R^8 a R^{10} jsou stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají atom vodíku, atom halogenu, kyanoskupinu, nitroskupinu, trifluormethylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu $-O|CH_2-|_xC_fH_{(2f+1-g)}F_g$, skupinu $-OCF_2Cl$, $-O-CF_2-CHFCl$, alkylmerkaptoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylnitroskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, karbamoylovou skupinu, N-alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, N,N-dialkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylových částech, alkylkarbonyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, benzylovou skupinu, fenoxyskupinu, benzyloxyskupinu, skupinu $NR'R''$, jako aminoskupinu, anilinoskupinu, N-methylanilinoskupinu, fenylmerkaptoskupinu, fenylsulfonylovou skupinu, fenylsulfinylovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, N-alkylsulfamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo N,N-dialkylsulfamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylových částech, nebo dva sousední substituenty znamenají společně řetězec $-|CH_2-|_n$ nebo $-CH=CH-CH=CH-$, přičemž jedna skupina CH_2 řetězce je popřípadě nahrazena atomem kyslíku, síry, skupinou SO , SO_2 nebo NR' , a
v znamená číslo 1, 2, 3 nebo 4, výhodně 0 a 1.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 , R^4 a jeden ze zbytků R^2 nebo R^3 jsou stejné nebo různé a znamenají atom vodíku, atom halogenu, zejména fluoru, chloru nebo bromu, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 5 atomy

uhlíku v alkoxylové části, alkylkarbonyloxyskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, skupinu $-NR'R''$, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxyalkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v obou alkoxylových částech nebo znamenají substituovanou aryloxyskupinu se 6 až 12 atomy uhlíku nebo aralkyloxyskupinu se 7 až 11 atomy uhlíku, která obsahuje 1, 2 nebo 3 stejné nebo navzájem rozdílné substituenty zvolené ze souboru, který je tvořen atomem halogenu, zejména fluoru nebo chloru, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku v alkoxylové části,

a přičemž R' a R'' jsou stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají atom vodíku, arylovou skupinu se 6 až 12 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo alkylkarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,

n znamená číslo 0 nebo 1 a

druhý ze symbolů R^2 nebo R^3 odpovídá obecnému vzorci II, kde

X znamená atom kyslíku,

Y znamená skupinu $-CH_2-OR^5$,

R^6 znamená rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, která je substituována jednou nebo dvakrát, zejména jednou hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkoxykarbonylovou skupinou se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkoxylové části, aralkoxykarbonylovou skupinou se 7 až 12 atomy uhlíku v aralkoxylové části, aryloxykarbonylovou skupinou se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, karbamoylovou skupinou, N-alkoxyalkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkoxylové a s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části, N-hydroxyalkylkarbamoylovou skupinou

s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo jejich O-acylovaným derivátem, alkylkarbonyloxyskupinou s 1 až 12 atomy uhlíku v alkylové části, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonyloxyskupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkoxylové části, aryloxykarbonyloxyskupinou s 6 až 12 atomy uhlíku v arylové části, aralkyloxykarbonyloxy-skupinou se 7 až 11 atomy uhlíku v aralkylové části, aralkylkarbonyloxyskupinou se 7 až 11 atomy uhlíku v aralkylové části, arylkarbonyloxyskupinou se 6 až 12 atomy uhlíku v arylové části, cykloalkylkarbonyloxy-skupinou se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části, karbamoyloxyskupinou, N-alkylkarbamoyloxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, N,N-di-alkylkarbamoyloxyskupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylových částech, N-cykloalkylkarbamoyloxyskupinou se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části, alkylkarbonylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkylkarbonylovou skupinou se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části, dále skupinou NR'R" nebo acylovaným zbytkem N-derivatizované aminokyseliny, nebo je substituována

substituovanou arylovou skupinou se 6 až 12 atomy uhlíku, která obsahuje jeden nebo dva substituenty zvolené ze souboru, který je tvořen atomem halogenu, zejména fluoru, chloru, trifluormethylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, alkylkarbonyloxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo

substituovanou aryloxyskupinou se 6 až 12 atomy uhlíku, aralkyloxyskupinou se 7 až 11 atomy uhlíku nebo heteroaryloxyskupinou, zejména fenoxyskupinou nebo benzyloxyskupinou, přičemž tyto skupiny obsahují jeden nebo dva substituenty zvolené ze souboru, který je tvořen hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinou s 1 až 5 ato-

my uhlíku, alkylkarbonyloxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^6 znamená dále arylovou skupinu se 6 až 12 atomy uhlíku, která je jedenkrát, dvakrát nebo třikrát substituována hydroxyskupinou, halogenem, zejména chlorem nebo bromem, kyanoskupinou, nitroskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinou, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou $-O-|CH_2|_x C_f H_{(2f+1g)} F_g$, $-OCF_2 Cl$, $-OCF_2-CHFCl$, alkylkarbonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, karbamoylovou skupinou, N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, N,N-dialkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylových částech, alkylkarbonyloxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, fenylovou skupinou, benzylovou skupinou, fenoxyskupinou, benzyloxyskupinou nebo/a skupinou $-NR'R''$,

R^7 může znamenat nezávisle na symbolu R^6 atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,

R^5 znamená atom vodíku nebo chránicí skupinu alkoholu, přičemž OR^5 znamená zejména substituovaný nebo nesubstituovaný methylether, substituovaný nebo nesubstituovaný ethylether, substituovaný nebo nesubstituovaný benzylether, silylether, ester, karbonát, karbamát nebo sulfonát.

Jako chránicí skupiny alkoholu se mohou používat následující skupiny:

Ve formě substituovaných methyletherů:

methoxymethyl, methylthiomethyl, terc.-butylthiomethyl, (fenyldimethylsilyl)methoxymethyl, benzyloxymethyl, p-methoxybenzyloxymethyl, (4-methoxyfenoxy)methyl, guajakolmethyl, terc.butoxymethyl, 4-pentenylloxymethyl, siloxymethyl, 2-methoxyethoxymethyl, 2,2,2-trichlorethoxymethyl, bis-(2-chlorethoxy)methyl,

2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl, tetrahydropyranyl, 3-brom-tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, 1-methoxycyklohexyl, 4-methoxytetrahydropyranyl, 4-methoxytetrahydrothiopyranyl, 4-methoxytetrahydrothiopyranyl-S,S-dioxo, 1-[2-chlor-4-methyl)fenyl]-4-methoxypiperidin-4-yl, 1,4-dioxan-2-yl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiofuranyl.

Ve formě substituovaných ethyletherů:

1-ethoxyethyl, 1-(2-chlorethoxy)ethyl, 1-methyl-1-methoxyethyl, 1-methyl-1-benzyloxyethyl, 1-methyl-1-benzyloxy-2-fluorethyl, 2,2,2-trichlorethyl, 2-trimethylsilylethyl, 2-(fenylselenyl)ethyl, terc.butyl, allyl, p-chlorfenyl, p-methoxyfenyl, 2,4-dinitrofenyl, benzyl.

Ve formě substituovaných benzyletherů:

p-methoxybenzyl, 3,4-dimethoxybenzyl, o-nitrobenzyl, p-nitrobenzyl, p-halogenbenzyl, 2,6-dichlorbenzyl, p-kyanbenzyl, p-fenylbenzyl, 2- a 4-pikolyl, 3-methyl-2-pikolyl-N-oxido, difenylmethyl, p,p'-dinitrobenzhydryl, trifenylmethyl, alfa-naftyldifenylmethyl, p-methoxyfenyldifenylmethyl, di-(p-methoxyfenyl)fenylmethyl, tri-(p-methoxyfenyl)methyl, 4-(4'-bromfenacyloxy)fenyldifenylmethyl, 4, 4', 4"-tris(4,5-dichlorftalimido)fenyl)methyl, 4,4',4"-tris(levulinooxyfenyl)methyl, 4, 4', 4"-tris(benzoyloxyfenyl)methyl, 3-(imidazol-1,4'-methyl)bis(4',4"-dimethoxyfenyl)methyl, 1,1-bis(4-methoxyfenyl)-1'-pyrenylmethyl, 9-anthryl, 9-(9-fenyl)-xanthenyl, 9-(9-fenyl-10-oxo)anthryl.

Ve formě silyletherů:

trimethylsilyl, triethylsilyl, triisopropylsilyl, dimethylisopropylsilyl, diethylisopropylsilyl, dimethylhexylsilyl, terc.butyldimethylsilyl, terc.butyldifenylsilyl, tribenzylsilyl, tri-p-xylylsilyl, trifenylsilyl, difenylmethylsilyl, terc.butylmethoxyfenylsilyl.

Ve formě esterů:

formiáty, benzoylformiáty, estery aminokyselin, acetáty,

chloracetát, dichloracetát, trichloracetát, trifluoracetát, methoxyacetát, trifenylmethoxyacetát, fenoxycetát, p-chlorfenoxycetát, p-fluorfenylacetát, 3-fenylpropionát, 4-oxopentanoát (levulinát), 4,4-(ethylenedithio)pentanoát, pivaloát, adamantoát, krotonát, 4-methoxykrotonát, benzoát, p-fenylbenzoát, 2,4,6-trimethylbenzoát (mesitoát).

Ve formě karbonátů:

methyl-, 9-fluor^{enyl}methyl-, ethyl-, 2,2,2-trichlorethyl-, 2-(trimethylsilyl)ethyl-, 2-(fenylsulfonyl)ethyl-, 2-(trifenylfosfonio)ethyl-, isobutyl-, vinyl-, allyl-, p-nitrofenyl-, benzyl-, p-methoxybenzyl-, 3,4-dimethoxybenzyl-, o-nitrobenzyl-, p-nitrobenzyl-, S-benzylthio-karbonáty, 4-ethoxy-1-naftyl-, methyl-dithiokarbonáty.

Ve formě dalších esterů:

2,6-dichlor-4-methylfenoxycetát, 2,6-dichlor-4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)fenoxycetát, 2,4-bis(1,1-dimethylpropyl)fenoxycetát, chlordinfenylacetát, isobutyryl, monosukcinát, (E)-2-methyl-2-butenóat (tigloát), O-(methoxykarbonyl)benzoát, p-P-benzoát, alfa-naftoát, nitrát, alkyl-N,N,N',N'-tetramethylfosforodiamidát, N-fenylkarbamát, boráty, dimethylfosfinothioyl, 2,4-dinitrofenylsulfenát.

Ve formě sulfonátů:

sulfáty, methansulfonát (mesy lát), benzylsulfonát, tosyláty.

Jako chránicí skupiny ve významu symbolu R^5 jsou zejména výhodné následující chránicí skupiny:

alkanoylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylkarbamoylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, dialkylkarbamoylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylových částech, N-cykloalkylkarbamoylová skupina se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, aryloxykarbonylová skupina se 6 až 12 atomy uhlíku v arylové části, aralkyloxy-

karbonylová skupina se 7 až 11 atomy uhlíku v aralkylové části, zejména benzyloxykarbonylová skupina, arylkarbonylová skupina se 6 až 12 atomy uhlíku v arylové části, aralkylkarbonylová skupina se 7 až 11 atomy uhlíku v aralkylové části, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, zbytek alkylesteru karbamové kyseliny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, acyloxyalkylová skupina s 1 až 10 atomy uhlíku v acylové části a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, výhodně alkanoyloxyalkylová skupina s 1 až 10 atomy uhlíku v alkanoylové části a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, benzyloxyalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, benzyloxykarbonyloxyalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonyloxyalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, fenylová skupina, benzylová skupina, přičemž fenylová skupina může být popřípadě substituována, zbytek esteru aminokyseliny nebo tetrahydropyranylová skupina.

Chránicí skupiny aminoskupiny jsou popsány v publikaci R. Geigera a W. Königa "The Peptides", Vol. 3, "Protection of Functional Groups in Peptide Synthesis", vyd. E. G. Gross, J. Meienhöfer, Academic Press, New York (1981), zejména str. 7 - 46.

Rovněž tak se takové skupiny popisují v publikaci A. Hubbuch, Chránicí skupiny v syntéze peptidů, Katante 3/79, str. 19 až 23.

Zvláště výhodné jsou následující chránicí skupiny aminoskupiny:

acetamidomethyl

1-adamantyloxykarbonyl

1-(1-adamantyl)-1-methylethoxykarbonyl

allyloxykarbonyl

terc.butyloxykarbonyl

1-(4-bifenyl)-1-methylethoxykarbonyl

dicyklohexylkarbodiimid

alfa,alfa-dimethyl-3,5-dimethoxybenzyloxykarbonyl

4-dihydroxyborylbenzyloxykarbonyl

9-fluorenylmethyloxykarbonyl
1-hydroxybenzotriazol
3-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin
isobornyloxykarbonyl
1-methylcyklobutyloxykarbonyl
4-methoxybenzyloxykarbonyl
methylsulfonylethyloxykarbonyl
4-pyridylmethyloxykarbonyl
2,2,2-trichlor-terc.butyloxykarbonyl
benzyloxykarbonyl
halogenem substituovaný benzyloxykarbonyl
4-nitrobenzyloxykarbonyl
2-fosfonmethyloxykarbonyl
fenylsulfonylethoxykarbonyl
toluensulfonylethoxykarbonyl
2,3,5-trimethyl-4-methoxyfenylsulfonyl
benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)fosfonium-parafluorfos-
fát.

Zcela zvláště výhodně znamená R^5 atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, benzylovou skupinu, alkylkarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, fenylkarbonylovou skupinu a deriváty karbamoylové skupiny, které byly uvedeny shora.

Zvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Y znamená skupinu $-CH_2OR^5$, $n = 0$ a

R^1 a R^4 jakož i jeden ze symbolů R^2 nebo R^3 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, atom fluoru, chloru nebo alkoxy skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,

a druhý symbol R^2 nebo R^3 , odpovídá skupině obecného vzorce II, přičemž

X znamená atom kyslíku,

R^6 znamená rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, která je jedenkrát substituována hydroxyskupinou, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s

1 až 9 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkoxykarbonylovou skupinou se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkoxylové části, benzyloxykarbonylovou skupinou, alkylkarbonyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo/a alkoxykarbonylmethylkarbamoylovou skupinou s 1 až 9 atomy uhlíku v alkoxylové části, nebo

R^6 znamená arylovou skupinu se 6 až 12 atomy uhlíku, která je jednou nebo dvakrát substituována hydroxyskupinou, halogenem, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinou, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou vzorce $-O-CH_2-/_x C_f H_{(2f+1-g)} F_g$ nebo/a skupinou $-NR'R''$, a

R^7 znamená atom vodíku.

Výhodné jsou takové sloučeniny, ve kterých je skupina R^6 substituována vždy v koncové poloze.

Zcela zvlášť výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1, R^4 jakož i jeden ze zbytků R^2 nebo R^3 znamená atom vodíku.

K použití jsou zvláště vhodné následující sloučeniny:

(3-methoxypropyl)amid 6-hydroxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny,

(3-hydroxypropyl)amid 6-hydroxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny,

(3-hydroxypropyl)amid 6-methoxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny,

(2-hydroxyethyl)amid 6-hydroxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny,

(2-hydroxyethyl)amid 6-hydroxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny.

Dále se vynález týká použití sloučenin obecného vzorce I jakož i fyziologicky snášenlivých solí k výrobě antifibroticky účinného léčiva.

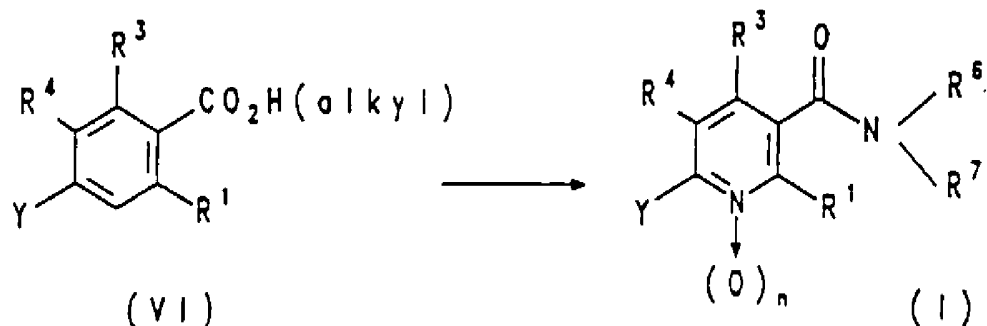
Konečně se vynález týká sloučenin obecného vzorce I k použití jakožto léčiva.

Zejména se vynález týká sloučenin obecného vzorce I k použití jakožto fibrosupresiv a k ovlivňování látkové výměny kolagenu a látek podobných kolagenu.

Dále se vynález týká způsobu výroby sloučenin obecného vzorce I.

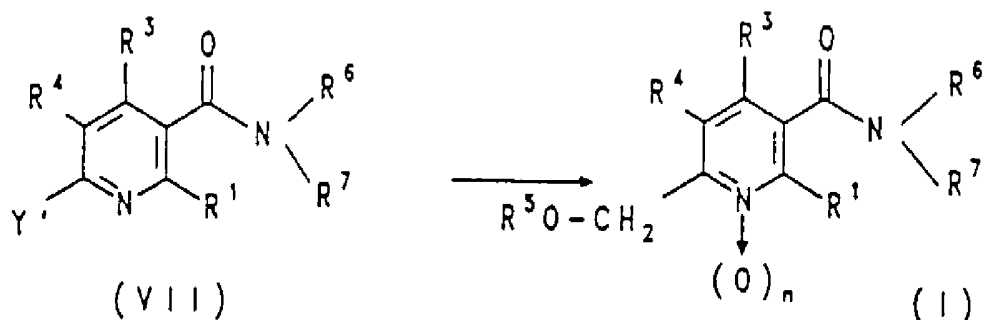
Sloučeniny obecného vzorce I se připravují buď

a) z příslušně substituovaných pyridin-4- (nebo -5-)karboxylových kyselin či jejich esterů obecného vzorce VI (zde je uvedeno jako příklad použití 5-karboxylových kyselin) podle známých metod syntézy amidů (například podle metod syntézy peptidů nebo aminolýzy esterů), popřípadě s následující oxidací za vzniku pyridin-N-oxidu, jak znázorňuje následující schéma:



nebo

b) z derivátů amidů pyridin-4- (nebo -5-)karboxylových kyselin obecného vzorce VII, ve kterém Y znamená substituent, který lze přeměnit na zbytek $\text{-CH}_2\text{-OR}^5$, popřípadě s následující oxidací za vzniku pyridin-N-oxidu podle následujícího reakčního schématu:



přičemž

b₁) sloučeniny obecného vzorce VII, ve kterém Y' znamená skupinu CH₃ a n = 0, se halogenují na sloučeniny obecného vzorce VII, ve kterém Y' = -CH₂W (kde W znamená atom halogenu, zejména chloru nebo bromu), a tyto sloučeniny se poté uvádějí v reakci s činidly obecného vzorce MOR⁵, kde M znamená atom vodíku, kation alkalického kovu nebo kation kovu alkalické zeminy,

nebo se

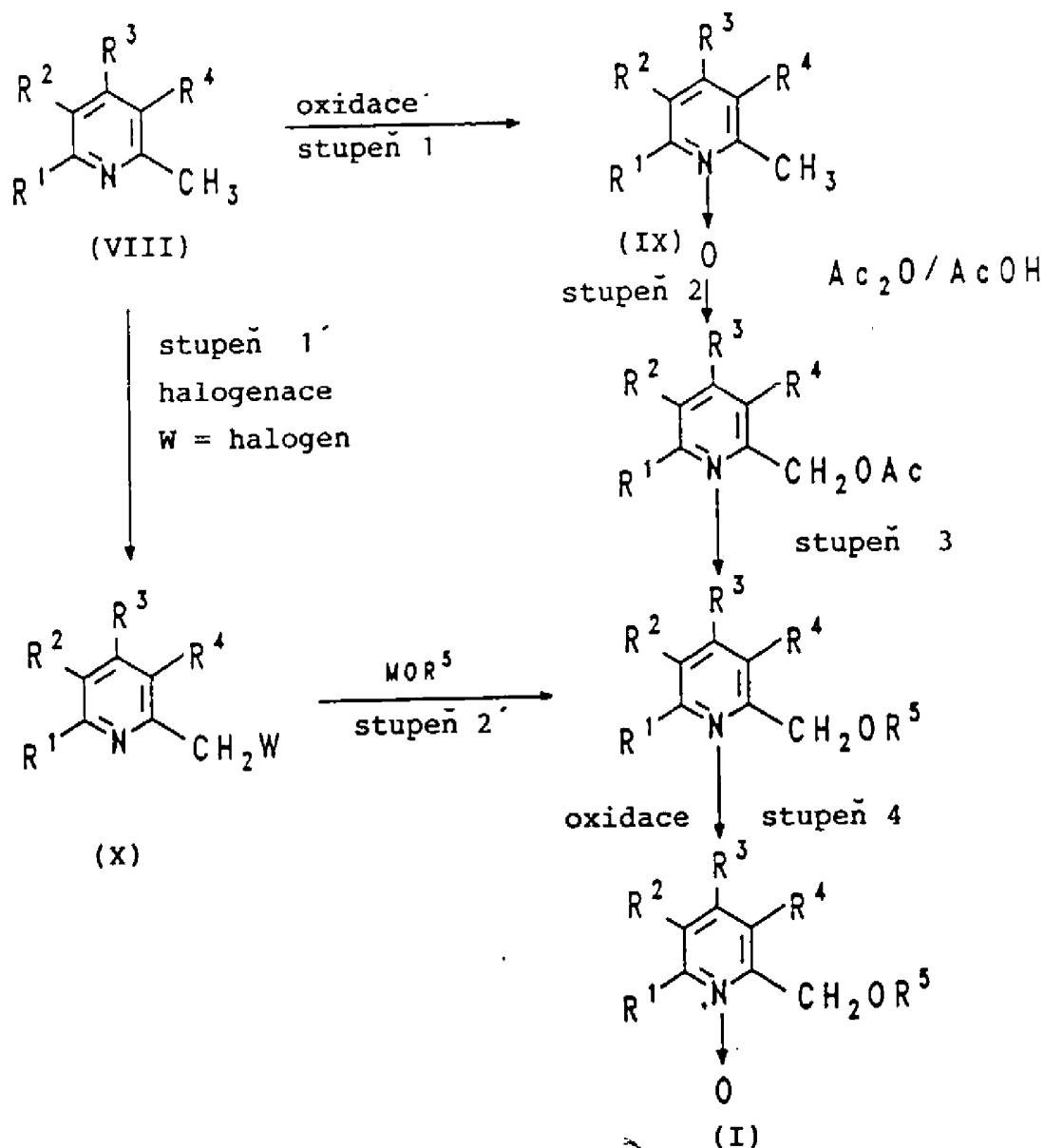
b₂) sloučeniny obecného vzorce VII, ve kterém Y' = CH₃ a n = 1, nechají reagovat podle reakčního schématu 1 se směsí Ac₂O a AcOH za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém Y znamená skupinu -CH₂-OAc,

nebo se

b₃) sloučeniny obecného vzorce VII, ve kterém Y' = -CO₂H, -CO₂-alkyl nebo -CHO a n = 0, redukují metodami známými pro odborníka, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém Y znamená skupinu -CH₂OH (srov. schéma 2).

Následující reakční schéma 1 znázorňuje přehled speciálních sloučenin obecného vzorce I:

Reakční schéma 1:



Podle stupňů 1 a 4 se deriváty pyridinu vzorce VIII popřípadě vzorce I převádějí na odpovídající pyridin-N-oxidy vzorce IX popřípadě vzorce I.

Tato oxidace se daří nejjednodušším způsobem tím, že se přidá oxidační činidlo, jako například peroxid vodíku nebo perkysli-ny, jako peroctová kyselina, perfluorooctová kyselina, perbenzo-ová kyselina nebo metachlorperbenzoová kyselina do rozpouštědel,

jako jsou chlorované uhlovodíky, jako například methylenchlorid, chloroform, tri- nebo tetrachlorethylen, benzen nebo toluen, k derivátům pyridinu, které se mají oxidovat, a které mohou být rovněž rozpuštěny ve shora uvedených rozpouštědlech, a směs se míchá při teplotách mezi -30 a $+40$ °C, výhodně při teplotách mezi 0 a $+25$ °C, po dobu mezi 30 minutami a 3 dny. Konec reakce se dá určit například pomocí chromatografie na tenké vrstvě. Výhodně se dají sloučeniny vzorce I připravovat tím, že se použije derivát pyridinu a oxidační činidlo v ekvimolárním množství až v asi 5-násobném nadbytku oxidačního činidla.

Nadbytek perkyseliny lze popřípadě odstranit také tím, že se do reakčního roztoku zavádí například plynný amoniak a poté se vzniklá sraženina oddělí filtrací od reakčního roztoku.

Zpracování produktů se může popřípadě provádět extrakcí nebo chromatografickým na silikagelu. Isolovaný produkt lze překrystalovat.

Obecný předpis této oxidační metody je popsán také například v publikaci E. Klingsberga, Pyridine and its Derivatives, Interscience Publishers, New York, 1961, část 2, 93.

Oxidace peroxidem vodíku je popsána například v publikaci E. Ochiai, J. Org. Chem. 18, 534 (1953).

Rovněž tak se mohou sloučeniny podle vynálezu připravovat oxidací, která se popisuje v německých patentových přihláškách P 41 31 217.1 a P 41 31 220.1.

Příprava různých derivátů pyridinu, které jsou nutné pro zde popsanou oxidaci, se uvádí v patentových přihláškách, které již byly citovány ve stavu techniky. Jmenovat nutno DE-A-38 26 471, 38 28 140, 39 24 093 a P 40 01 002.3 jakož i DE-A-37 03 959, 37 03 962 a 37 03 963.

Ve stupni 2 se popisuje přeměna pyridin-N-oxidu vzorce IX na derivát pyridinu vzorce I. Tato přeměna se provádí pomocí trifluoracetanhydridu při teplotě 0 °C nebo pomocí acetanhydridu, popřípadě v přítomnosti kyseliny, jako například ledové kyseliny octové, při teplotách 80 až 120 °C, přičemž se získá acetát vzorce I. Tato přeměna je popsána také v publikaci Kat-

ritzky, A. R., Lagowski, J. M., Chemistry of the Heterocyclic N-oxides", Academic Press: New York, 1972, IV. 2, str. 352 až 365.

Zmýdelnění podle stupně 3 se provádí podle známých postupů. Zejména se pro tento účel používá hydroxidů nebo uhličitů alkalických kovů v methanolu, ethanolu, vodě nebo v podobných prostředích.

Stupeň 1'

Sloučeniny vzorce I, ve kterém R^5 znamená atom vodíku, $n = 0$ a R^1 až R^4 mají shora uvedené významy, se mohou připravovat halogenací 2-pikolinů vzorce VIII N-halogenamidy, jako N-bromsukcinimidem nebo N-chlorftalimidem nebo trichlorisokyanurovou kyselinou (srov. Chem. Ber. 120, 649-651 (1987)).

Stupeň 2'

Reakce takto získaných 2-pikolyhalogenidů vzorce X se solemi obsahujícími hydroxylovou skupinu způsobem, který je pro odborníka běžný, vede ke sloučeninám vzorce I podle vynálezu.

Také reakcí sloučenin vzorce I, ve kterém OR^5 představuje odštěpitelnou skupinu, obsahující kyslík, jako je tosylátová skupina, brosylátová skupina, mesylátová skupina nebo triflátová skupina a $n = 0$, s bázemi obsahujícími hydroxylovou skupinu, se mohou připravovat sloučeniny uvedené v názvu vzorce I, ve kterém R^5 znamená atom vodíku.

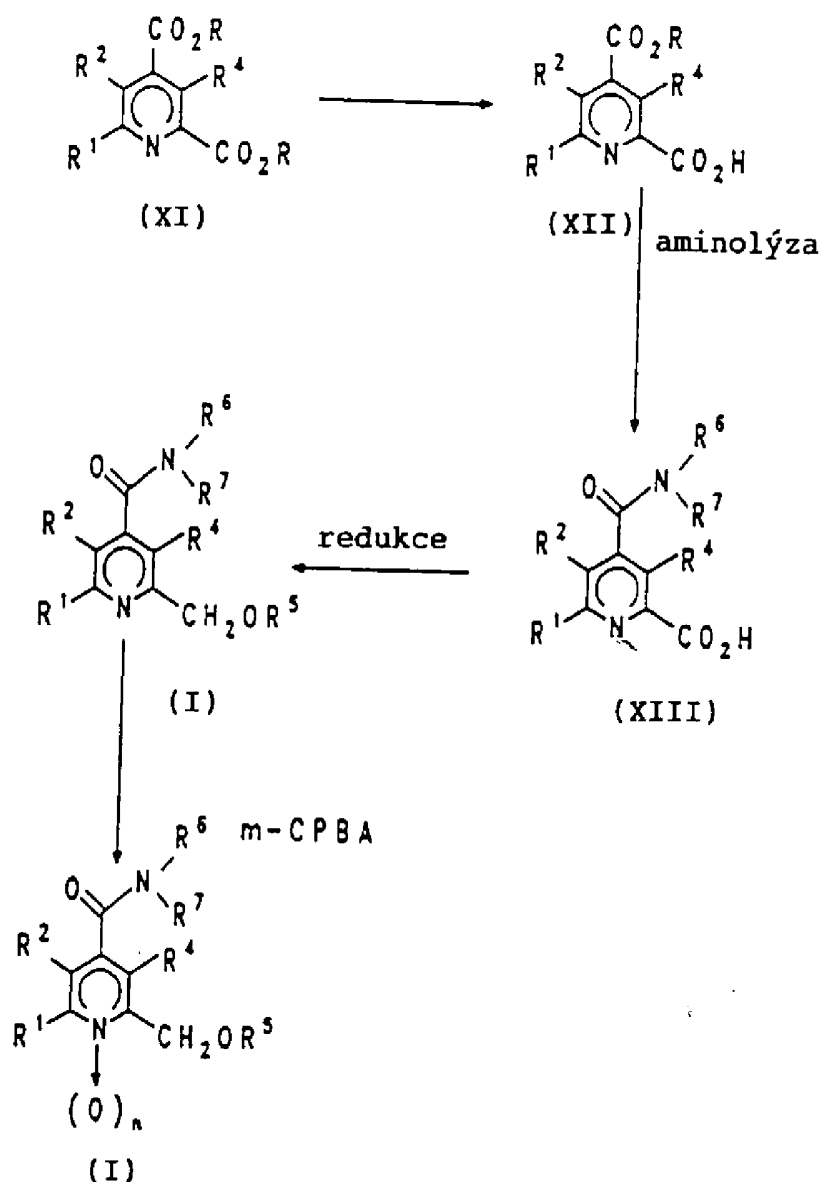
Příprava derivátů, které mohou být substituovány také na pyridinovém kruhu, je objasněna v následujícím reakčním schématu 2.

Diestery pyridin-2,4- (a -2,5-)dikarboxylové kyseliny s různými substituenty R^2 (R^3), jako je například halogen, hydroxyskupina, alkoxyskupina, aminoskupina, 4-butinyl-1-ol, alkoxykarbonylalkylová skupina, hydroxyalkylová skupina, 3-propinyl-1-ol, jsou známy z německé patentové přihlášky DE-A-37 07 429.

Selektivní zmýdelnění esterové skupiny v poloze 2, například štěpení esteru zprostředkované měďnatou solí podle J. De-large-ho, Pharm. Acta Helv. 44, str. 637-643, 1969, dovoluje diferenciaci obou esterových skupin a vede ke sloučeninám vzorce XII. Aminolýza těchto sloučenin vede k amidům 4-karboxylové kyseliny vzorce XIII, jejichž redukce vede podle redukčních metod, které jsou pro odborníka běžné, jako například pomocí hydridu boritého v tetrahydrofuranu, boran-tetrahydrofuranu nebo komplexu boran-dimethylsulfidu ke sloučeninám vzorce I.

Následující reakční schéma 2 slouží k objasnění přípravy pyridin-4-karboxylových kyselin:

Reakční schéma 2



Sloučeniny vzorce I, ve kterém R^5 znamená atom vodíku a $n = 0$, se mohou dále získávat redukcí odpovídajících pyridin-2-aldehydů nebo esterů pyridin-2-karboxylové kyseliny podle metod, které jsou pro odborníka běžné.

Vhodnými redukčními činidly jsou například lithiualumini-
umhydrid, lithiumborhydrid, natriumborhydrid a deriváty bo-
ranu.

Sloučeniny vzorce I podle vynálezu mají cenné farmakolo-
gické vlastnosti a vykazují zejména účinnost jako inhibitory
prolin- a lysinhydroxylázy, jako fibrosupresiva, imunosupresi-
va a jako antiatherosklerotikum.

Antifibrotický účinek lze stanovit na modelu fibrosy ja-
ter, která byla vyvolána tetrachlormethanem. Za tímto účelem
se krysy dvakrát týdně ošetřují tetrachlormethanem (1 ml/kg) -
- rozpuštěným v olivovém oleji. Testovaná látka se aplikuje
denně, popřípadě dokonce dvakrát denně perorálně nebo intrape-
ritoneálně - rozpuštěna ve vhodném snášitelném rozpouštědle.
Míra fibrosy jater se určí histologicky a analyzuje se podíl
kolagenu v játrech stanovením hydroxyprolinu, jak popisuje Ki-
virikko a další (Anal. Biochem. 19, 249 a další (1967)). Akti-
vita fibrogenese se dá určit radioimunologickým stanovením
fragmentů kolagenu a prokollagenpeptidů v séru. Sloučeniny po-
dle vynálezu jsou při tomto modelu účinné v koncentraci 1 až
100 mg/kg.

Aktivita fibrogenese se může určit radioimunologickým
stanovením N-terminálního propeptidu kolagenu typu III nebo
dominantního N- popřípadě C-terminálního zesíťení kolagenu ty-
pu IV (7s-kolagen popřípadě typ IV kolagen-NC₁) v séru.

Za tímto účelem se měří koncentrace hydroxyprolinu, pro-
kollagen-III-peptidu, 7s-kolagenu a kolagen-NC typu IV v ját-
rech

- a) neošetřených krys (kontrola)
- b) krys, kterým byl aplikován tetrachlormethan (kontrola
CCl₄) a

c) krys, kterým byl nejdřív aplikován tetrachlormethan a poté sloučenina podle vynálezu

(tuto testovací metodu popisuje Rouiller, C.: Experimental toxic injury of the liver, v The Liver, C. Rouiller, Vol. 2, 5. 335-476, New York, Academic Press, 1964).

Dalším modelem k vyhodnocení antibiotického účinku je fibrosa plic indukovaná bleomycinem, jak ji popisují Kelley a další (J. Lab. Clin. Med. 96, 954, (1980)). Pro vyhodnocení účinku sloučenin podle vynálezu v granulační tkáni lze použít modelu s granulomem způsobeným chomáčkem vaty, jak ji popisují Meier a další, Experimentia 6, 469 (1950).

Sloučeniny vzorce I se mohou používat jako léčiva ve formě farmaceutických přípravků, které obsahují sloučeniny podle vynálezu popřípadě společně se snášenlivými farmaceutickými nosnými látkami. Sloučeniny se mohou používat jako léčiva, například ve formě farmaceutických přípravků, které obsahují tyto sloučeniny ve směsi s farmaceutickým, organickým nebo anorganickým nosičem, vhodným pro enterální, perkutánní nebo parenterální aplikaci, jako je například voda, arabská guma, želatina, laktóza, škrob, hořečnatá sůl kyseliny stearové, masetek, rostlinné oleje, polyalkylenglykoly, vaselina atd.

Pro tento účel se mohou sloučeniny podle vynálezu aplikovat perorálně v dávkách od 0,1 do 25 mg/kg/den, výhodně v dávkách od 1 do 5 mg/kg/den nebo parenterálně v dávkách od 0,01 do 5 mg/kg/den, výhodně v dávkách od 0,01 do 2,5 mg/kg/den, zejména v dávkách od 0,5 do 1,0 mg/kg/den. Dávkování lze v závažných případech také zvýšit. V mnoha případech postačí však také menší dávky. Tyto údaje se vztahují na dospělé pacienty o hmotnosti asi 75 kg.

Předložený vynález zahrnuje dále použití sloučenin podle vynálezu při výrobě léčiv, která se používají k léčení a k prevenci shora zmíněných poruch látkové výměny.

Dalším předmětem vynálezu jsou léčiva, která obsahují jednu nebo několik sloučenin podle vynálezu vzorce I nebo/a jejich fyziologicky snášenlivých solí.

Léčiva se připravují podle o sobě známých, každému odborníkovi běžných metod. Jako léčiva se farmakologicky účinné sloučeniny podle vynálezu (= účinná látka) používají buď jako takové nebo výhodně v kombinaci s vhodnými farmaceutickými pomocnými látkami nebo nosnými látkami ve formě tablet, dražé, kapslí, čípků, emulzí, suspenzí nebo roztoků, přičemž obsah účinné látky činí až ^{asi} 95 %, výhodně mezi 10 a 75 %.

Vhodnými pomocnými látkami popřípadě nosnými látkami pro požadovanou formulaci léčiva jsou například vedle rozpouštědel, gelotvorných látek, základů pro přípravu čípků, pomocných látek pro tabletování a dalších nosičů účinných látek také antioxidační prostředky, dispergátory, emulgátory, prostředky proti pění, prostředky pro úpravu chuti, konzervační prostředky, pomocná rozpouštědla nebo barviva.

Následující příklady slouží k objasnění vynálezu. Rozsah vynálezu však v žádném směru neomezují.

Příklady provedení vynálezu

V následujících příkladech se kromě jiných používá jako výchozí látky methyl-2-hydroxymethylpyridin-4-karboxylátu. Výroba této sloučeniny se provádí způsobem popsaným T. Sugiyamou a dalšími, Chem. Let. 1982, 917-920 fotochemickou hydroxymethylací nebo z methyl-2-methylpyridin-4-karboxylátu, jak popisují J. K. Seydel a další, J. Med. Chem. 1976, 19, 483-492.

Příklad 1

(2-methoxyethyl)amid 6-hydroxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

10,0 g (59,8 mmol) methyl-2-hydroxymethylpyridin-4-karboxylátu se zahřívá ve 150 ml 2-methoxyethylaminu 5 hodin k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ponechá vychladnout na teplotu místnosti a nadbytečný amin se oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethyl-

acetátu a methanolu v poměru 5:1.

Získá se bezbarvý olej. Hodnota R_f přibližně 0,27.

Sumární vzorec: $C_{10}H_{14}N_2O_3$

Hmotnostní spektrum: $m/e = 211,2$ (M+H).

Příklad 2

(3-methoxypropyl)amid 6-hydroxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připravuje analogickým způsobem jako v příkladu 1 z 1,67 g (10 mmol) methyl-2-hydroxymethylpyridin-4-karboxylátu a 20 ml 3-methoxypropylaminu.

Získá se 1,7 g bezbarvého oleje. Hodnota R_f přibližně 0,36

Sumární vzorec: $C_{11}H_{16}N_2O_3$

Hmotnostní spektrum: $m/e = 225,3$ (M+H).

Příklad 3

(2-hydroxyethyl)amid 6-hydroxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

1,67 g (10 mmol) methyl-6-hydroxymethylpyridin-4-karboxylátu se míchá v 15 ml 2-aminoethanolu 3 hodiny při teplotě 105 až 110°C. Nadbytečný amin se oddestiluje za sníženého tlaku a surový produkt se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a methanolu v poměru 5:1.

Hodnota R_f přibližně 0,16.

Získají se 2 g olejovitého surového produktu, který se přivede ke krystalizaci v ethylacetátu. Teplota tání 81 až 82°C.

Příklad 4

(3-hydroxypropyl)amid 6-hydroxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připravuje analogickým postupem jako v příkladu 3 z 10 g (59,8 mmol) methyl-6-hydroxymethylpyridin-4-karboxylátu a 30 ml 1-amino-3-propanolu (4 hodiny, 120 až 125°C).

Po chromatografování za použití směsi ethylacetátu a methanolu v poměru 5:1 se získá 10,4 g bezbarvého olejovitého produktu o hodnotě R_f přibližně 0,16.

Sumární vzorec: $C_{10}H_{14}N_2O_3$

Hmotnostní spektrum: $m/e = 211 (M^+ + H)$

Příklad 5

(2-methoxyethyl)amid-N-oxid 6-hydroxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny .

K 0,7 g (3,3 mmol) sloučeniny uvedené v názvu v příkladu 1 v 50 ml dichlormethanu se za míchání přidá 1,2 g (4,95 mmol) m-chlorperbenzoové kyseliny (70%). 3-chlorbenzoová kyselina se vysráží zaváděním plynného amoniaku a sraženina se odfiltruje. Filtrát se zahustí a přidáním diisopropyletheru se přivede ke krystalizaci. Takto bylo možno získat 0,66 g bezbarvých krystalů o teplotě tání 101 až 103°C.

Sumární vzorec: $C_{10}H_{14}N_2O_4$

Hmotnostní spektrum: $m/e = 227 (M^+ + H)$.

Příklad 6

(2-methoxyethyl)amid 6-methoxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

a) Za míchání se k roztoku 1,5 g methylesteru 6-hydroxy-methylpyridin-4-karboxylové kyseliny v 50 ml dichlormethanu přikape za chlazení ledem 3,0 ml thionylchloridu (SOCl_2), rozpuštěného v 5 ml dichlormethanu. Po zahřátí na teplotu místnosti se reakční směs míchá ještě 1 hodinu, poté se zahustí za sníženého tlaku, ke zbytku se přidá diethylether a produkt se odfiltruje. Získá se 1,8 g hydrochloridu methylesteru 6-chlormethylpyridin-4-karboxylové kyseliny ve formě bezbarvých krystalů.

Teplota tání 116 až 118°C.

b) 2,2 g (10 mmol) sloučeniny z příkladu 6a se rozpustí v 50 ml bezvodého methanolu a k získanému roztoku se při teplotě 20°C za míchání přidá 3,6 ml (20 mmol) 5,5M roztoku methoxidu sodného. Reakční směs se zahřívá 6 hodin k varu pod zpětným chladičem, poté se nechá ochladit na teplotu 20°C a zahustí se za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá voda a provede se třikrát extrakce dichlormethanem. Po oddestilování rozpouštědla se získá 1,0 g methylesteru 2-methoxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny ve formě olejovitého surového produktu.

c) 0,9 g (5 mmol) sloučeniny z příkladu 6b se zahřívá ve 20 ml 6-methoxyethylaminu 3 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se směs zahustí za sníženého tlaku a olejovitý zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a methanolu v poměru 10:1. Získá se 0,85 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bezbarvého oleje. Hodnota $R_f = 0,40$.

Sumární vzorec: $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$

Hmotnostní spektrum: $m/e = 225,3$ ($\text{M}^+ + \text{H}$)

Příklad 7

(2-acetoxyethyl)amid 6-acetoxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

0,63 g (3,3 mmol) sloučeniny uvedené v názvu příkladu 3 se suspenduje v 50 ml 1,4-dioxanu a 20 ml dichlormethanu. Potom se přidá 0,1 g 4-N,N-dimethylaminopyridinu a 1,1 ml (8 mmol) triethylaminu. Potom se přikape 0,47 ml (6,6 mmol) acetylchloridu a směs se míchá 2 hodiny při teplotě 20°C. Potom se reakční směs zahustí, ke zbytku se přidá voda, provede se extrakce dichlormethanem, dichlormethanový roztok se vysuší a zbaví se rozpouštědla. Získá se 0,21 g bezbarvého oleje.

$R_f = 0,40$ (směs ethylacetátu a methanolu v poměru 5:1).

Sumární vzorec: $C_{13}H_{16}N_2O_5$

Hmotnostní spektrum: $m/e = 281 (M^+ + H)$

Příklad 8

(2-methoxyethyl)amid 6-benzoyloxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

K 0,7 g (3,3 mmol) titulní sloučeniny z příkladu 1 v 50 ml dichlormethanu se přidá 100 ml 4-N,N-dimethylaminopyridinu a 0,54 ml (4 mmol) triethylaminu. Potom se přikape 0,39 ml (3,3 mmol) benzoylchloridu, směs se míchá 2 hodiny při teplotě 20°C, zahustí se za sníženého tlaku, ke zbytku se přidá voda, provede se extrakce dichlormethanem, organická fáze se vysuší, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se přidáním diethyletheru přivede ke krystalizaci. Získá se 0,65 g bezbarvých krystalů o teplotě tání 81 až 82°C.

Sumární vzorec: $C_{17}H_{18}N_2O_4$.

Příklad 9

(3-methoxypropyl)amid 6-methoxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

a) K 2,0 g (8,93 mmol) titulní sloučeniny z příkladu 2 v 80 ml dichlormethanu se za chlazení ledem přidá po kapkách 6 ml thionylchloridu ve 20 ml dichlormethanu. Po 0,5 hodiny se reakční směs zahustí za sníženého tlaku, zbytek se přidavkem diethyletheru přivede ke krystalizaci a získá se 2,3 g hydrochloridu (3-methoxypropyl)amidu 6-chlormethylpyridin-4-karboxylové kyseliny ve formě bezbarvé krystalické látky o teplotě tání 128 až 130°C.

b) K 1,7 g (6,1 mmol) sloučeniny z příkladu 9a v 50 ml methanolu a při teplotě 20°C se přidá 2,8 ml 5,5M roztoku methoxidu sodného. Potom se reakční směs zahřívá 5 hodin k varu pod zpětným chladičem, směs se zahustí za sníženého tlaku, ke zbytku se přidá 50 ml vodného roztoku chloridu amonného, provede se extrakce dichlormethanem, dichlormethanový roztok se vysuší, zahustí, přičemž se získá 1,4 g olejovité titulní sloučeniny.

Sumární vzorec: $C_{12}H_{18}N_2O_3$

Hmotnostní spektrum: $m/e = 239 (M^+ + H)$

Příklad 10

(3-hydroxypropyl)amid 6-methoxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

2,7 g (14,9 mmol) methylesteru 6-methoxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny (sloučenina z příkladu 6b) se zahřívá v 10 ml 3-aminopropanolu 1,5 hodiny na teplotu 80°C. Po zahuštění za sníženého tlaku a chromatografování na silikage-lu za použití směsi ethylacetátu a methanolu v poměru 93:7

jako elučního činidla se získá titulní sloučenina ve formě světležlutého oleje. Hodnota R_f asi 0,17.

Sumární vzorec: $C_{11}H_{16}N_2O_3$

Hmotnostní spektrum: $m/e = 225 (M^+ + H)$

Příklad 11

(3-methoxypropyl)amid 6-(N-cyklohexylkarbamoyloxymethyl)pyridin-4-karboxylové kyseliny

1,1 g (4,9 mmol) (3-methoxypropyl)amidu 6-hydroxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny (titulní sloučenina z příkladu 2) v 50 ml dichlormethanu se při teplotě $0^\circ C$ za míchání smísí s přísávkem 3,5 ml (25 mmol) cyklohexylisokyanátu, který se přidá po kapkách, načež se směs zahřívá 2 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se přidá 20 ml vody a organická fáze se oddělí. Po oddestilování rozpouštědla se získá olejovitý produkt, který se přísávkem diethyletheru přivede ke krystalizaci.

Získá se 1,3 g bezbarvých krystalů o teplotě tání 117 až $119^\circ C$.

Sumární vzorec: $C_{18}H_{27}N_3O_4$

Příklad 12

(3-methoxypropyl)amid 6-benzyloxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

Titulní sloučenina se může připravit analogicky jako v příkladu 6a) a b) z hydrochloridu (3-methoxypropyl)amidu 6-chlormethylpyridin-4-karboxylové kyseliny. Produkt se získá ve formě bezbarvého oleje.

Sumární vzorec: $C_{18}H_{22}N_2O_3$

Hmotnostní spektrum: $m/e = 315 (M^+ + H)$

Příklad 13

(2-methoxyethyl)amid 6-benzyloxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

Titulní sloučenina se připravuje analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 12.

Sumární vzorec: $C_{17}H_{20}N_2O_3$

Hmotnostní spektrum: $m/e = 301 (M^+ + H)$

Příklad 14

(2-hydroxyethyl)amid 6-benzyloxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

a) Hydrochlorid methylesteru 6-chlormethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

K roztoku 16,7 g (0,01 mol) methylesteru 2-hydroxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny v 500 ml dichlormethanu se za míchání a za chlazení ledem přikape 30 ml thionylchloridu rozpuštěného v 70 ml dichlormethanu. Po zahřátí na teplotu místnosti se směs míchá 1 hodinu, zahustí se za sníženého tlaku, ke zbytku se přidá diethylether a získá se 23 g produktu ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 116 až 118°C.

b) 6-benzyloxymethylpyridin-4-karboxylová kyselina

K 60 ml (0,6 mol) benzylalkoholu v 500 ml N,N-dimethylacetamidu se po částech přidá 14,4 g (asi 0,5 mol) 80% hydridu sodného. Směs se míchá 30 minut při teplotě 60°C, poté se ochladí na 20°C, po částech se přidá 23 g (0,1 mol) sloučeniny z příkladu 2a, směs se míchá 2 hodiny při teplotě 75°C a poté se přidá 300 ml vody. Tmavý roztok se zahustí za sníženého tlaku, přidá se dalších 100 ml vody a poté se přidává 2N roztok hydroxidu sodného až do vzniku čirého

roztoku. Po filtraci se upraví hodnota pH filtrátu přidavkem 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové na 4, sraženina s se odfiltruje, promyje se vodou, vysuší se a získá se 10,8 g produktu o teplotě tání 173 až 175°C.

c) 1,8 g (7,5 mmol) shora uvedené sloučeniny se rozpustí ve 100 ml bezvodého tetrahydrofuranu a při teplotě 0°C se za míchání přidá 1,1 ml (8 mmol) triethylaminu a 0,8 ml (8 mmol) ethylesteru chlormravenčí kyseliny. Po 30 minutách se při teplotě 0°C přikape 0,5 ml (8 mmol) ethanolaminu a směs se míchá další hodinu při teplotě 0°C. Po chromatografické kontrole na tenké vrstvě se reakční směs zahustí, přidá se 100 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, provede se třikrát extrakce dichlormethanem, organická fáze se vysuší a zahustí se. Získá se 2,5 g olejovitého zbytku, který se čistí chromatografickým na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Hodnota R_f^* 0,32.

Získá se 1,8 g titulní sloučeniny ve formě bezbarvého oleje.

Sumární vzorec: $C_{16}H_{18}N_2O_3$

Hmotnostní spektrum: $m/e = 287 (M^+ + H)$

Příklad 15

(2-hydroxyethyl)amid 6-methyloxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

a) Methylester 6-methoxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

52 g (0,28 mol) methylesteru 6-chlormethylpyridin-3-karboxylové kyseliny (připraveného chlorací methylesteru 6-methylpyridin-3-karboxylové kyseliny pomocí trichlorisokyanurové kyseliny (srov. Chem. Ber. 120, 649-651 (1987))) se zahřívá v 500 ml methanolu spolu s 54 ml (asi 0,3 mol) 30% roztoku methoxidu sodného a 4,5 g jodidu sodného a směs se

zahřívá 3 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku, zbytek se extrahuje teplým diisopropyletherem a chromatografuje se na silikagelu za použití směsi n-heptanu a ethylacetátu v poměru 2:1 jako elučního činidla.

Získá se 42,8 g produktu o teplotě tání 34 až 36°C (z petroletheru).

b) 4,8 g (26,5 mmol) shora zmíněné sloučeniny se míchá ve 100 ml 2-aminoethanolu 5 hodin při teplotě 50°C. Poté se směs zahustí za sníženého tlaku, zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a methanolu v poměru 5:1 jako elučního činidla, přičemž se získá 4,3 g titulní sloučeniny ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 102 až 103°C.

Sumární vzorec: $C_{10}H_{14}N_2O_3$

Hmotnostní spektrum: $m/e = 211 (M^+ + H)$

Příklad 16

(2-hydroxyethyl)amid 6-hydroxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

1 g (4,8 mmol) methylesteru 6-acetoxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny (připraveného z N-oxidu methylesteru 6-methylpyridin-3-karboxylové kyseliny a směsi ledové kyseliny octové a acetanhydridu při teplotě 110 až 115°C, o teplotě tání 92 až 93°C (z diisopropyletheru)) se míchá v 5 ml 2-aminoethanolu 2 hodiny při teplotě 80°C. Nadbytečný amin se oddestiluje za sníženého tlaku a zbytek se přivede ke krystalizaci ze směsi ethylacetátu a ethanolu v poměru 10:1. Získá se 0,7 g titulní sloučeniny o teplotě tání 131 až 133°C.

Sumární vzorec: $C_9H_{12}N_2O_3$

Hmotnostní spektrum: $m/e = 197 (M^+ + H)$

Příklad 17

3-|((4-ethyloxyfenyl)amino)karbonyl|-6-hydroxymethylpyridin

a) 6-chlormethylpyridin-3-karboxylová kyselina

2,8 g (15,0 mmol) methylesteru 6-chlormethylpyridin-3-karboxylové kyseliny (připraveného chlorací methylesteru 6-methylpyridin-3-karboxylové kyseliny trichlorisokyanurovou kyselinou) ve 100 ml 1,4-dioxanu se smísí s roztokem 0,6 g (15 mmol) hydroxidu sodného ve 20 ml vody a směs se míchá 2 hodiny při 20°C za kontroly chromatografií na tenké vrstvě. Poté se přidá dalších 5 ml 1N vodného roztoku hydroxidu sodného, směs se míchá 0,5 hodiny při 20°C, zahustí se za sníženého tlaku, zfiltruje se, sraženina se promyje vodou, a po vysušení se získá 1,7 g produktu o teplotě tání 159 až 161°C.

Vodný filtrát se dvakrát extrahuje ethylacetátem, organická fáze se vysuší, poté se zahustí a zbytek se přivede ke krystalizaci přidáním směsi diisopropyletheru a ethylacetátu v poměru 4:1.

Získá se dalších 0,8 g produktu.

Teplota tání 159 až 161°C.

b) 3-|((4-ethyloxyfenylamino)karbonyl|-6-chlormethylpyridin

2,6 g (15 mmol) sloučeniny připravené podle předchozího odstavce se rozpustí ve 100 ml bezvodého tetrahydrofuranu a k získanému roztoku se při teplotě -5°C přidá 2,4 ml (17 mmol) triethylaminu. Po uplynutí 0,5 hodiny se ke směsi přikape 2,1 ml (17 mmol) pivaloylchloridu. Po uplynutí další hodiny se při stejné teplotě přidá 2,2 ml (17 mmol) p-fenetidinu. Směs se dále míchá po dobu 1 hodiny při teplotě 0°C a poté se nechá samovolně zahřát na teplotu 25°C.

Získaná reakční směs se zahustí za sníženého tlaku a poté se k ní přidá voda. Vyloučená látka se odfiltruje. Odfiltrovaný produkt se rozpustí v dichlormethanu a tento dichlormethanový roztok se protřepává nejprve s 2N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a potom s nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Potom se extrakt vysuší a dichlormethan se oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek, který se takto získá, se smísí při teplotě 20°C se 100 ml ethylacetátu a po působení ethylacetátu se krystalický produkt odfiltruje a promyje se ethylacetátem. Po vysušení se získá 1,4 g produktu o teplotě tání 172 až 174°C.

c) Sloučenina uvedená v názvu tohoto příkladu se získá tím, že se 0,9 g (3 mmol) sloučeniny z předcházejícího odstavce b) zahřívá v 50 ml 1,4-dioxanu za míchání s 20 ml 1N vodného roztoku hydroxidu sodného po dobu 3 hodin na teplotu 60°C. Po ochlazení se směs zahustí za sníženého tlaku a ke zbytku, který se takto získá, se přidá 2N vodný roztok kyseliny chlorovodíkové. Krystalická sraženina se odfiltruje, vysuší se a získá se 0,6 g surového produktu. Teplota tání surového produktu činí asi 220°C. Na tento surový produkt se dále působí za účelem vyčištění směsí acetonu a tetrahydrofuranu (v poměru 1:1).

Získá se 0,4 g produktu o teplotě tání 234 až 235°C. Tento produkt je možno dále překrystalovat buď z methanolu nebo z N,N-dimethylformamidu, přičemž se získá látka o teplotě tání 236 až 238°C.

Příklad 18

3-|(4-methoxyfenylamino)karbonyl|-6-hydroxymethylpyridin

Příklad 19

3-|(4-n-hexyloxyfenylamino)karbonyl|-6-hydroxymethylpyrin

Příklad 20

3-|(4-(4-fluorfenoxy)fenylamino)karbonyl|-6-hydroxymethylpyridin

Příklad 21

3-|(2-methoxyfenylamino)karbonyl|-6-hydroxymethylpyridin

Příklad 22

3-|(4-n-butyلفenylamino)karbonyl|-6-hydroxymethylpyridin

Příklad 23

3-|((3-trifluormethyl)fenylamino)karbonyl|-6-hydroxymethylpyridin

Příklad 24

3-|(4-chlorfenylamino)karbonyl|-6-hydroxymethylpyridin

Příklad 25

3-|(4-fluorfenylamino)karbonyl|-6-hydroxymethylpyridin

Příklad 26

3-|(2-fluorfenylamino)karbonyl|-6-hydroxymethylpyridin

Příklad 27

3-|(fenylamino)karbonyl|-6-hydroxymethylpyridin

Příklad 28

3-|(3-chlorfenylamino)karbonyl|-6-hydroxymethylpyridin

Příklad 29

3-|(4-(N,N-dimethylamino)fenylamino)karbonyl|-6-hydroxymethylpyridin

Příklad 30

3-|(4-(2,2,2-trifluorethyloxy)fenylamino)karbonyl|-6-hydroxymethylpyridin

Příklad 31

3-|(4-((2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutyl)oxy)fenylamino)karbonyl|-6-hydroxymethylpyridin

Příklad 32

3-|(4-ethyloxyfenylamino)karbonyl|-6-methyloxymethylpyridin

Příklad 33

3-|(4-n-hexyloxyfenylamino)karbonyl|-6-methyloxymethylpyridin

Příklad 34

3-|(4-(4-fluorfenoxy)fenylamino)karbonyl|-6-methyloxymethylpyridin

Příklad 35

3-|(2-methoxyfenylamino)karbonyl|-6-methyloxymethylpyridin

Příklad 36

3-|(4-n-butylfenylamino)karbonyl|-6-methyloxymethylpyridin

Příklad 37

3-|((3-trifluormethyl)fenylamino)karbonyl|-6-methyloxymethylpyridin

Příklad 38

3-|(4-chlorfenylamino)karbonyl|-6-methyloxymethylpyridin

Příklad 39

3-|(4-fluorfenylamino)karbonyl|-6-methyloxymethylpyridin

Příklad 40

3-|(2-fluorfenylamino)karbonyl|-6-methyloxymethylpyridin

Příklad 41

3-|(fenylamino)karbonyl|-6-methyloxymethylpyridin

Příklad 42

3-|(3-chlorfenylamino)karbonyl|-6-methyloxymethylpyridin

Příklad 43

3-|(4-(N,N-dimethylamino)fenylamino)karbonyl|-6-methoxy-
methylpyridin

Příklad 44

3-|(4-((2,2,2-trifluorethyl)oxy)fenylamino)karbonyl|-6-methyl-
oxymethylpyridin

Příklad 45

3-|(4-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutyl)oxy)fenylamino)karbo-
nyl|-6-methyloxymethylpyridin

Příklad 46

3-|(4-ethyloxyfenylamino)karbonyl|-6-ethyloxymethylpyridin

Příklad 47

3-|(4-n-hexyloxyfenylamino)karbonyl|-6-ethyloxymethylpyridin

Příklad 48

3-|(4-(4-fluorfenoxy)fenylamino)karbonyl|-6-ethyloxymethylpyridin

Příklad 49

3-|(2-methoxyfenylamino)karbonyl|-6-ethyloxymethylpyridin

Příklad 50

3-|(4-n-butylfenylamino)karbonyl|-6-ethyloxymethylpyridin

Příklad 51

3-|((3-trifluormethyl)fenylamino)karbonyl|-6-ethyloxymethylpyridin

Příklad 52

3-|(4-chlorfenylamino)karbonyl|-6-ethyloxymethylpyridin

Příklad 53

3-|(4-fluorfenylamino)karbonyl|-6-ethyloxymethylpyridin

Příklad 54

3-|(2-fluorfenylamino)karbonyl|-6-ethyloxymethylpyridin

Příklad 55

3-|(fenylamino)karbonyl|-6-ethyloxymethylpyridin

Příklad 56

3-|(3-chlorfenylamino)karbonyl|-6-ethyloxymethylpyridin

Příklad 57

3-|(4-(N,N-dimethylamino)fenylamino)karbonyl|-6-ethyloxymethylpyridin

Příklad 58

3-|(4-(2,2,2-trifluorethyloxy)fenylamino)karbonyl|-6-ethyl-oxymethylpyridin

Příklad 59

3-|(4-((2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutyl)oxy)fenylamino)karbonyl|-6-ethyloxymethylpyridin

Příklad 60

3-|(4-ethyloxyfenylamino)karbonyl|-6-benzyloxymethylpyridin

Příklad 61

3-|(4-n-hexyloxyfenylamino)karbonyl|-6-benzyloxymethylpyridin

Příklad 62

3-|(4-(4-fluorfenoxy)fenylamino)karbonyl|-6-benzyloxymethylpyridin

Příklad 63

3-|(2-methoxyfenylamino)karbonyl|-6-benzyloxymethylpyridin

Příklad 64

3-|(4-n-butylfenylamino)karbonyl|-6-benzyloxymethylpyridin

Příklad 65

3-|((3-trifluormethyl)fenylamino)karbonyl|-6-benzyloxymethylpyridin

Příklad 66

3-|(4-chlorfenylamino)karbonyl|-6-benzyloxymethylpyridin

Příklad 67

3-|(4-fluorfenylamino)karbonyl|-6-benzyloxymethylpyridin

Příklad 68

3-|(2-fluorfenylamino)karbonyl|-6-benzyloxymethylpyridin

Příklad 69

3-|(fenylamino)karbonyl|-6-benzyloxymethylpyridin

Příklad 70

3-|(3-chlorfenylamino)karbonyl|-6-benzyloxymethylpyridin

Příklad 71

3-|(4-(N,N-dimethylamino)fenylamino)karbonyl|-6-benzyloxymethylpyridin

Příklad 72

3-|(4-(2,2,2-trifluorethyloxy)fenylamino)karbonyl|-6-benzyloxymethylpyridin

Příklad 73

3-|(4-((2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutyl)oxy)fenylamino)karbonyl|-6-benzyloxymethylpyridin

Příklad 74

3-|(4-ethyloxyfenylamino)karbonyl|-6-acetoxymethylpyridin

Příklad 75

3-|(4-n-hexyloxyfenylamino)karbonyl|-6-acetoxymethylpyridin

Příklad 76

3-|(4-(4-fluorfenoxy)fenylamino)karbonyl|-6-acetoxymethylpyridin

Příklad 77

3-|(2-methoxyfenylamino)karbonyl|-6-acetoxymethylpyridin

Příklad 78

3-|(4-n-butylfenylamino)karbonyl|-6-acetoxymethylpyridin

Příklad 79

3-|((3-trifluormethyl)fenylamino)karbonyl|-6-acetoxymethylpyridin

Příklad 80

3-|(4-chlorfenylamino)karbonyl|-6-acetoxymethylpyridin

Příklad 81

3-|(4-fluorfenylamino)karbonyl|-6-acetoxymethylpyridin

Příklad 82

3-|(2-fluorfenylamino)karbonyl|-6-acetoxymethylpyridin

Příklad 83

3-|(fenylamino)karbonyl|-6-acetoxymethylpyridin

Příklad 84

3-|(3-chlorfenylamino)karbonyl|-6-acetoxymethylpyridin

Příklad 85

3-|(4-(N,N-dimethylamino)fenylamino)karbonyl|-6-acetoxymethylpyridin

Příklad 86

3-|(4-(2,2,2-trifluorethyloxy)fenylamino)karbonyl|-6-acetoxymethylpyridin

Příklad 87

3-|(4-((2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutyl)oxy)fenylamino)karbonyl|-6-acetoxymethylpyridin

Příklad 88

3-|(4-ethyloxyfenylamino)karbonyl|-6-benzoyloxymethylpyridin

Příklad 89

3-|(4-n-hexyloxyfenylamino)karbonyl|-6-benzoyloxymethylpyridin

Příklad 90

3-|(4-(4-fluorfenoxy)fenylamino)karbonyl|-6-benzoyloxymethylpyridin

Příklad 91

3-|(2-methoxyfenylamino)karbonyl|-6-benzoyloxymethylpyridin

Příklad 92

3-|(4-n-butyloxyfenylamino)karbonyl|-6-benzoyloxymethylpyridin

Příklad 93

3-|((3-trifluormethyl)fenylamino)karbonyl|-6-benzoyloxymethylpyridin

Příklad 94

3-|(4-chlorfenylamino)karbonyl|-6-n-butyloxymethylpyridin

Příklad 95

3-|(4-fluorfenylamino)karbonyl|-6-n-butyloxymethylpyridin

Příklad 96

3-|(2-fluorfenylamino)karbonyl|-6-n-butyloxymethylpyridin

Příklad 97

3-|(fenylamino)karbonyl|-6-n-butyloxymethylpyridin

Příklad 98

3-|(3-chlorfenylamino)karbonyl|-6-n-butyloxymethylpyridin

Příklad 99

3-|(4-(N,N-dimethylamino)fenylamino)karbonyl|-6-n-butyloxy-methylpyridin

Příklad 100

3-|(4-(2,2,2-trifluorethyloxy)fenylamino)karbonyl|-6-(2-propyloxy)methylpyridin

Příklad 101

3-|(4-((2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutyl)oxy)fenylamino)karbo-
nyl|-6-(2-propyloxy)methylpyridin

Příklad 102

3-|(4-ethyloxyfenylamino)karbonyl|-6-cyklohexanoyloxymethyl-
pyridin

Příklad 103

3-|(4-n-hexyloxyfenylamino)karbonyl|-6-(2-methylbenzoyl)-
methylpyridin

Příklad 104

3-|(4-(4-fluorfenoxy)fenylamino)karbonyl|-6-(2-methylben-
zoyl)methylpyridin

Příklad 105

3-|(2-methoxyfenylamino)karbonyl|-6-(2-methylpropionyloxy)-
methylpyridin

Příklad 106

3-|(4-n-butylfenylamino)karbonyl|-6-propionyloxymethylpyridin

Příklad 107

3-|((3-trifluormethyl)fenylamino)karbonyl|-6-propionyloxy-methylpyridin

Příklad 108

3-|(4-chlorfenylamino)karbonyl|-6-(2-methylpropionyl)oxy-methylpyridin

Příklad 109

3-|(4-fluorfenylamino)karbonyl|-6-(2-methylpropionyl)oxy-methylpyridin

Příklad 110

3-|(2-fluorfenylamino)karbonyl|-6-(2-methylpropionyl)oxy-pyridin

Příklad 111

3-|(fenylamino)karbonyl|-6-(2-methylbenzoyl)oxymethylpyridin

Příklad 112

3-|(3-chlorfenylamino)karbonyl|-6-(2-methylpropionyl)oxy-methylpyridin

Příklad 113

3-|(4-(N,N-dimethylamino)fenylamino)karbonyl|-6-butanoyl-oxymethylpyridin

Příklad 114

3-|(4-(2,2,2-trifluorethyloxy)fenylamino)karbonyl|-6-butanoyloxymethylpyridin

Příklad 115

3-|(4-((2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutyl)oxy)fenylamino)karbonyl|-6-butanoyloxymethylpyridin

Příklad 116

(glycylmethylester)amid 6-benzyloxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

3,6 g (15 mmol) 6-benzyloxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny se suspenduje v 80 ml acetonitrilu a získaná suspenze se míchá 20 hodin při teplotě 20°C s 1,9 g (15 mmol) hydrochloridu methylesteru glycinu, 3,8 ml (30 mmol) N-ethylmorpholinu, 2,2 g (16,5 mmol) hydrátu 1-hydroxy-1H-benzotriazolu a 3,1 g (15 mmol) N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu. Nerozpustné podíly se odfiltrují, promyjí se acetonitrilem, filtrát se zahustí za sníženého tlaku, zbytek se vyjme dichlormethanem, organická fáze se extrahuje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, poté vodným roztokem chloridu amonného, organická fáze se vysuší, zahustí se a zbytek (4,5 g) se chromatografuje na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se 3,3 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bezbarvého oleje.

Hodnota $R_f = 0,5$.

Sumární vzorec: $C_{17}H_{18}N_2O_4$

MS: $m/e = 315 (M^+ + H)$.

Příklad 117

(glycylbenzylester)amid 6-methyloxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

a) 6-methyloxymethylpyridin-3-karboxylová kyselina

6,2 g (34,2 mmol) methylesteru 6-methyloxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny (srov. příklad 15a) se zmýdelní ve 200 ml methanolu a 34,3 ml 1N vodného roztoku hydroxidu sodného. Po zahuštění, okyselení kyselinou chlorovodíkovou se provede extrakce ethylacetátem.

Výtěžek 4,3 g.

b) K 4,3 g (25,7 mmol) shora uvedené sloučeniny ve 100 ml bezvodého tetrahydrofuranu se při teplotě 5°C přidá 7,9 ml (56,5 mmol) triethylaminu. Po 20 minutách se přikape 3,47 ml

(28,6 mmol) pivaloylchloridu a směs se dále míchá 2 hodiny při teplotě 0 až 5°C. Potom se přidá 9,65 g (28,6 mmol) tosylátu benzylesteru glycinu, směs se míchá 30 minut při teplotě 0°C, poté se nechá teplota vystoupit na 20°C, míchá se 16 hodin, přidá se 400 ml ethylacetátu, směs se promyje vodou, poté nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a n-heptanu v poměru 3:1 jako elučního činidla. Získají se 2 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bezbarvých krystalů. Teplota tání 75 až 76°C.

Sumární vzorec: $C_{17}H_{18}N_2O_4$

Hmotnostní spektrum (MS): $m/e = 315 (M^+ + H)$.

Příklad 118

(glycylethylester)amid 6-ethyloxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 119

(glycyl-(2-propyl)ester)amid 6-ethyloxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 120

(glycyl-(3-pentyl)ester)amid 6-ethyloxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 121

(glycyl-(4-heptyl)ester)amid 6-ethyloxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 122

(glycyl-(5-nonyl)ester)amid 6-ethyloxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 123

(glycyl-(2,5-dimethyl-3-pentyl)ester)amid 6-ethyloxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 124

(glycyl-(3-methyl-3-pentyl)ester)amid 6-ethyloxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 125

(glycyl)-((R)-2-butyl)ester)amid 6-ethyloxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 126

(glycyl)-((S)-2-butyl)ester)amid 6-ethyloxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 127

(glycylcyklohexyl)ester)amid 6-ethyloxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 128

(glycylcyklopentyl)ester)amid 6-ethyloxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 129

(glycylglycylmethylester)amid 6-ethyloxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 130

(glycylglycyl-(2-propyl)ester)amid 6-ethyloxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 131

(glycylethylester)amid 6-acetoxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 132

(glycyl-(2-propyl)ester)amid 6-acetoxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 133

(glycyl-(3-pentyl)ester)amid 6-acetoxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 134

(glycyl-(4-heptyl)ester)amid 6-acetoxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 135

(glycyl-(5-nonyl)ester)amid 6-acetoxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 136

(glycyl-(2,5-dimethyl-3-pentyl)ester)amid 6-acetoxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 137

(glycyl-(3-methyl-3-pentyl)ester)amid 6-acetoxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 138

(glycyl-((R)-2-butyl)ester)amid 6-acetoxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 139

(glycyl-((S)-2-butyl)ester)amid 6-acetoxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 140

(glycylcyklohexyl)ester)amid 6-acetoxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 141

(glycylcyklopentyl)ester)amid 6-acetoxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 142

(glycylglycylmethylester)amid 6-acetoxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 143

(glycylglycyl-(2-propyl)ester)amid 6-acetoxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 144

(glycylethylester)amid 6-hydroxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 145

(glycyl-(2-propyl)ester)amid 6-hydroxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 146

(glycyl-(3-pentyl)ester)amid 6-hydroxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 147

(glycyl-(4-heptyl)ester)amid 6-hydroxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 148

(glycyl-(5-nonyl)ester)amid 6-hydroxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 149

(glycyl-(2,5-dimethyl-3-pentyl)ester)amid 6-hydroxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 150

(glycyl-(3-methyl-3-pentyl)ester)amid 6-hydroxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 151

(glycyl)-((R)-2-butyl)ester)amid 6-hydroxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 152

(glycyl)-((S)-2-butyl)ester)amid 6-hydroxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 153

(glycylcyklohexyl)ester)amid 6-hydroxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 154

(glycylcyklopentyl)ester)amid 6-hydroxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 155

(glycylglycylmethylester)amid 6-hydroxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 156

(glycylglycyl-(2-propyl)ester)amid 6-hydroxymethylpyridin-3-karboxylové kyseliny

Příklad 157

(glycylethylester)amid 6-acetoxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

Příklad 158

(glycyl-(2-propyl)ester)amid 6-acetoxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

Příklad 159

(glycyl-(3-pentyl)ester)amid 6-acetoxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

Příklad 160

(glycyl-(4-heptyl)ester)amid 6-acetoxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

Příklad 161

(glycyl-(5-nonyl)ester)amid 6-acetoxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

Příklad 162

(glycyl-(2,5-dimethyl-3-pentyl)ester)amid 6-acetoxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

Příklad 163

(glycyl-(3-methyl-3-pentyl)ester)amid 6-acetoxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

Příklad 164

(glycyl-((R)-2-butyl)ester)amid 6-acetoxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

Příklad 165

(glycyl-((S)-2-butyl)ester)amid 6-acetoxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

Příklad 166

(glycyl-cyklohexyl)ester)amid 6-acetoxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

Příklad 167

(glycylcyklopentyl)ester)amid 6-acetoxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

Příklad 168

(glycylglycylmethylester)amid 6-acetoxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

Příklad 169

(glycylglycyl)-(2-propyl)ester)amid 6-acetoxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

Příklad 170

(glycylethylester)amid 6-hydroxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

Příklad 171

(glycyl-(2-propyl)ester)amid 6-hydroxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

Příklad 172

(glycyl-(3-pentyl)ester)amid 6-hydroxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

Příklad 173

(glycyl-(4-heptyl)ester)amid 6-hydroxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

Příklad 174

(glycyl-(5-nonyl)ester)amid 6-hydroxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

Příklad 175

(glycyl-(2,5-dimethyl-3-pentyl)ester)amid 6-hydroxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

Příklad 176

(glycyl-(3-methyl-3-pentyl)ester)amid 6-hydroxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

Příklad 177

(glycyl)-((R)-2-butyl)ester)amid 6-hydroxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

Příklad 178

(glycyl)-((S)-2-butyl)ester)amid 6-hydroxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

Příklad 179

(glycylcyklohexyl)ester)amid 6-hydroxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

Příklad 180

(glycylcyklopentyl)ester)amid 6-hydroxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

Příklad 181

(glycylglycylmethylester)amid 6-hydroxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

Příklad 182

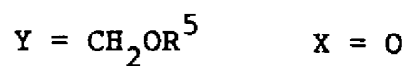
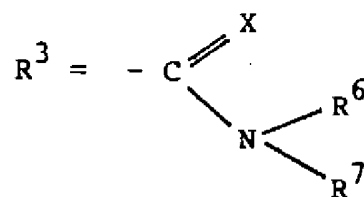
(glycylglycyl-(2-propyl)ester)amid 6-hydroxymethylpyridin-4-karboxylové kyseliny

V další části se uvádějí příklady dalších sloučenin ve smyslu předloženého vynálezu, které byly připraveny analogickým způsobem.

Zkratky v těchto příkladech uváděné mají následující významy:

Et = ethyl
Me = methyl
Bu = butyl
Hex = hexyl
Ph = fenyl
C = cyklo

1)

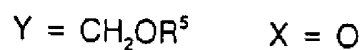
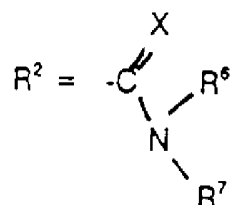


n	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
0	H	H	H	Et	H	CH ₂ CH ₂ OMe
0	H	H	H	Et	H	CH ₂ CH ₂ OH
0	H	H	H	Et	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
0	H	H	H	Et	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
0	H	H	H	Bu	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
0	H	H	H	Bu	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
0	H	H	H	Ph	H	CH ₂ CH ₂ OMe
0	H	H	H	Ph	H	CH ₂ CH ₂ OH
0	H	Cl	H	Me	H	CH ₂ CH ₂ OMe
0	H	Cl	H	H	H	CH ₂ CH ₂ OMe
0	H	Cl	H	H	H	CH ₂ CH ₂ OH
0	H	Me	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
0	H	Me	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
0	H	H	H	CO-2-Me-Ph	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
0	H	H	H	CO-2-Me-Ph	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
0	H	H	H	CO-c-Hex	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
0	H	H	H	CO-c-Hex	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
0	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ O-CO-n-Bu
0	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ O-CO-Et
0	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ O-CO-c-Hex
0	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-CO-2-Me-Ph
0	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ O-CO-NHEt

n	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
0	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ O-CO-NHnBu
0	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ O-CO-NH-c-Hex
0	H	H	H	Me	H	CH ₂ CH ₂ O-CO-n-Bu
0	H	H	H	Me	H	CH ₂ CH ₂ O-CO-Ph
0	H	H	H	Me	H	CH ₂ O-CO-2-Me-Ph
0	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-CO-OEt
0	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-CO-O-c-Hex

n	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
1	H	H	H	Et	H	CH ₂ CH ₂ OMe
1	H	H	H	Et	H	CH ₂ CH ₂ OH
1	H	H	H	Et	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1	H	H	H	Et	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1	H	H	H	Bu	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1	H	H	H	Bu	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1	H	H	H	Ph	H	CH ₂ CH ₂ OMe
1	H	H	H	Ph	H	CH ₂ CH ₂ OH
1	H	Cl	H	Me	H	CH ₂ CH ₂ OMe
1	H	Cl	H	H	H	CH ₂ CH ₂ OMe
1	H	Cl	H	H	H	CH ₂ CH ₂ OH

n	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
1	H	Me	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1	H	Me	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1	H	H	H	CO-2-Me-Ph	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1	H	H	H	CO-2-Me-Ph	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1	H	H	H	CO-c-Hex	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1	H	H	H	CO-c-Hex	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ O-CO-n-Bu
1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ O-CO-Et
1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ O-CO-c-Hex
1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-CO-2-Me-Ph
1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ O-CO-NHEt
1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ O-CO-NH-n-Bu
1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ O-CO-NH-c-Hex
1	H	H	H	Me	H	CH ₂ CH ₂ O-CO-n-Bu
1	H	H	H	Me	H	CH ₂ CH ₂ O-CO-Ph
1	H	H	H	Me	H	CH ₂ O-CO-2-Me-Ph
1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-CO-OEt
1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-CO-O-c-Hex



n	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
0	H	H	H	Et	H	CH ₂ CH ₂ OMe
0	H	H	H	Et	H	CH ₂ CH ₂ OH
0	H	H	H	Et	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
0	H	H	H	Et	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
0	H	H	H	Bn	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
0	H	H	H	Bn	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
0	H	H	H	Ph	H	CH ₂ CH ₂ OMe
0	H	H	H	Ph	H	CH ₂ CH ₂ OH
0	H	Cl	H	Me	H	CH ₂ CH ₂ OMe
0	H	Cl	H	H	H	CH ₂ CH ₂ OMe
0	H	Cl	H	H	H	CH ₂ CH ₂ OH
0	H	Me	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
0	H	Me	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
0	H	H	H	CO-2-Me-Ph	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
0	H	H	H	CO-2-Me-Ph	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
0	H	H	H	CO-c-Hex	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe

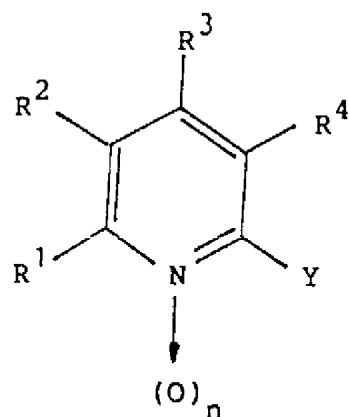
n	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
0	H	H	H	CO-c-Hex	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
0	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ O-CO-n-Bu
0	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ O-CO-Et
0	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ O-CO-c-Hex
0	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-CO-2-Me-Ph
0	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ O-CO-NHEt
0	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ O-CO-NH-n-Bu
0	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ O-CO-NH-c-Hex
0	H	H	H	Me	H	CH ₂ CH ₂ O-CO-n-Bu
0	H	H	H	Me	H	CH ₂ CH ₂ O-CO-Ph
0	H	H	H	Me	H	CH ₂ O-CO-2-Me-Ph
0	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-CO-OEt
0	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-CO-O-c-Hex

n	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
1	H	H	H	Et	H	CH ₂ CH ₂ OMe
1	H	H	H	Et	H	CH ₂ CH ₂ OH
1	H	H	H	Et	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1	H	H	H	Et	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1	H	H	H	Bu	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe

n	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
1	H	H	H	Bu	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1	H	H	H	Ph	H	CH ₂ CH ₂ OMe
1	H	H	H	Ph	H	CH ₂ CH ₂ OH
1	H	Cl	H	Me	H	CH ₂ CH ₂ OMe
1	H	Cl	H	H	H	CH ₂ CH ₂ OMe
1	H	Cl	H	H	H	CH ₂ CH ₂ OH
1	H	Me	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1	H	Me	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1	H	H	H	CO-2-Me-Ph	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1	H	H	H	CO-2-Me-Ph	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1	H	H	H	CO-c-Hex	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1	H	H	H	CO-c-Hex	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ O-CO-n-Bu
1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ O-CO-Et
1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ O-CO-c-Hex
1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-CO-2-Me-Ph
1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ O-CO-NHEt
1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ O-CO-NH-n-Bu
1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ O-CO-NH-c-Hex
1	H	H	H	Me	H	CH ₂ CH ₂ O-CO-n-Bu
1	H	H	H	Me	H	CH ₂ CH ₂ O-CO-Ph
1	H	H	H	Me	H	CH ₂ O-CO-2-Me-Ph

n	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-CO-OEt
1	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-CO-O-c-Hex

1. 2-Hydroxymethylpyridiny, odpovídající pyridin-N-oxidy a jejich deriváty obecného vzorce I



ve kterém

R^1 , R^4 a jeden z obou symbolů R^2 nebo R^3 jsou stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají atom vodíku, atom halogenu, zejména atom fluoru, chloru nebo bromu, kyanoskupinu, nitroskupinu, trifluormethylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, skupinu vzorce $-O-[CH_2-]_x C_1 H_{(2f+1-g)} F_g$, $-OCF_2 Cl$, $-O-CF_2-CHFC l$, alkylmerkaptoskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, karbamoylovou skupinu, N-alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, N,N-dialkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylových částech, alkylkarbonyloxyskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, benzylovou skupinu, fenoxyskupinu, benzyloxyskupinu, anilinoskupinu, N-methylanilinoskupinu, fenylmerkaptoskupinu, fenylsulfonylovou skupinu, fenylsulfinylovou skupinu, nebo skupinu $-NR'-R''$, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku v alkoxylové i alkylové části, alkoxyalkoxyskupinu s 1 až 12 atomy uhlíku v obou alkoxylových částech, nebo

znamenají nesubstituovanou nebo substituovanou aryloxyskupinu se 6 až 12 atomy uhlíku nebo aralkyloxyskupinu se 7 až 11 atomy uhlíku, která obsahuje v arylové části 1, 2, 3, 4 nebo 5 stejných nebo navzájem rozdílných substituentů zvolených ze souboru, který je tvořen atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou $-O[CH_2]_x C_{12f+1-g} F_g$, $-OCF_2Cl$, $-O-CF_2-CHFC1$, alkylmerkaptoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, karbamoylovou skupinou, N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, N,N-dialkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylových částech, alkylkarbonyloxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 atomy uhlíku, fenylovou skupinou, benzylovou skupinou, fenoxyskupinou, benzyloxyskupinou, skupinou $NR'-R''$, fenylmerkaptoskupinou, fenylsulfonylovou skupinou, fenylsulfinylovou skupinou, sulfamoylovou skupinou, N-alkylsulfamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo N,N-dialkylsulfamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylových částech, zejména až 3 ze shora uvedených stejných nebo rozdílných substituentů, přičemž jedna skupina CH_2 alkylového řetězce aralkyloxyskupiny je popřípadě nahrazena atomem kyslíku, síry, skupinou SO , SO_2 nebo NR' , a druhý ze symbolů R^2 a R^3 odpovídá obecnému vzorci II



přičemž

X znamená atom kyslíku nebo atom síry,

R^6 znamená rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až

12 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s až 12 atomy uhlíku nebo alkinylovou skupinu s až 12 atomy uhlíku, přičemž tyto skupiny jsou jednou nebo několikrát substituovány

atomem halogenu, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, aminoskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxyskupinou s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 12 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkoxykarbonylovou skupinou se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkoxylové části, aralkoxykarbonylovou skupinou se 7 až 16 atomy uhlíku v aralkoxylové části, aryloxykarbonylovou skupinou se 6 až 12 atomy uhlíku v arylové části, alkylkarbonyloxyskupinou s 1 až 12 atomy uhlíku v alkylové části, alkanoylaminoskupinou s 1 až 12 atomy uhlíku, cykloalkanoylaminoskupinou se 3 až 8 atomy uhlíku, hydroxyalkanoylaminoskupinou s 1 až 12 atomy uhlíku, aroylaminoskupinou se 6 až 12 atomy uhlíku, aralkanoylaminoskupinou se 7 až 11 atomy uhlíku, alkoxyalkanoylaminoskupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkoxylové části a s 1 až 12 atomy uhlíku v alkanoylové části, alkoxykarbonyloxyskupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkoxyalkoxykarbonyloxyskupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v obou alkoxylových částech, aryloxykarbonyloxyskupinou se 6 až 12 atomy uhlíku v arylové části, aralkyloxykarbonyloxyskupinou se 7 až 11 atomy uhlíku v aralkylové části, aralkylkarbonyloxyskupinou se 7 až 11 atomy uhlíku v aralkylové části, arylkarbonyloxyskupinou se 6 až 12 atomy uhlíku v arylové části, alkenylkarbonyloxyskupinou se 3 až 8 atomy uhlíku v alkenylové části, alkinylkarbonyloxyskupinou se 3 až 8 atomy uhlíku v alkinylové části, cykloalkylkarbonyloxyskupinou se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části, alkoxyalkoxyskupinou s 1 až 12 atomy uhlíku v obou alkoxylových částech, alkoxyaminoskupinou s 1 až 12 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkoxy-N-alkylaminoskupinou s 1 až 12 atomy uhlíku v alkoxylové části a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxy-N,N-dialkylaminoskupinou s 1 až 12 atomy uhlíku v alkoxylové části a s 1 až 6

atomy uhlíku v alkylových částech, karbamoyloxyskupinou, N-alkylkarbamoyloxyskupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, N,N-dialkylkarbamoyloxyskupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v obou alkylových částech, N-cykloalkylkarbamoyloxyskupinou se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části, alkylmerkaptoskupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkylkarbonylovou skupinou se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, fenylmerkaptoskupinou, fenylsulfonylovou skupinou, fenylsulfinylovou skupinou, sulfamoylovou skupinou, N-alkylsulfamoylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, N,N-dialkylsulfamoylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylových částech, alkylsulfonamid skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, arylsulfonamid skupinou, karbamoylovou skupinou, N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, N,N-dialkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylových částech, N-cykloalkylkarbamoylovou skupinou se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části, N-arylkarbamoylovou skupinou se 6 až 12 atomy uhlíku v arylové části, N-aralkylkarbamoylovou skupinou se 7 až 16 atomy uhlíku v aralkylové části, N-alkyl-N-arylkarbamoylovou skupinou s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylové části a se 6 až 12 atomy uhlíku v arylové části, N-alkyl-N-aralkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylové části a se 7 až 16 atomy uhlíku v aralkylové části, N-alkoxyalkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkoxylové části a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, N-hydroxyalkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo O-acylovaným derivátem těchto skupin,

nebo substituovanou arylovou skupinou se 6 až 12 atomy uhlíku, aralkylovou skupinou se 7 až 11 atomy uhlíku nebo heteroarylovou skupinou, přičemž arylová část

těchto skupin obsahuje 1, 2, 3, 4 nebo 5 stejných nebo různých substituentů zvolených ze souboru, který je tvořen hydroxyskupinou, atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkokyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinou, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou $-O-|CH_2-|_x C_f H_{(2f+1-g)} F_g$, skupinou $-OCF_2Cl$, $-OCF_2-CHFCI$, alkylmerkaptoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylovou skupinou a 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, karbamoylovou skupinou, N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, N,N-dialkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylových částech, alkylkarbonyloxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 atomy uhlíku, fenylovou skupinou, benzylovou skupinou, fenoxyskupinou, benzyloxyskupinou, skupinou $NR'-R''$, fenylmerkaptoskupinou, fenylsulfonylovou skupinou, fenylsulfinylovou skupinou, sulfamoylovou skupinou, N-alkylsulfamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo N,N-dialkylsulfamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylových částech, zejména až 3 ze shora uvedených stejných nebo navzájem rozdílných substituentů,

nebo substituovanou aryloxyskupinou se 6 až 12 atomy uhlíku, aralkoxyskupinou se 7 až 11 atomy uhlíku nebo heteroaryloxyskupinou, přičemž arylová část těchto skupin obsahuje 1, 2, 3, 4 nebo 5 stejných nebo rozdílných substituentů zvolených ze souboru, který je tvořen hydroxyskupinou, atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkokyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinou, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou

-O-|CH₂-|_xC_fH_(2f+1-g)F_g, -OCF₂Cl, -OCF₂-CHFCl, alkylmerkaptoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, karbamoylovou skupinou, N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, N,N-dialkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylových částech, alkylkarbonyloxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 atomy uhlíku, fenyllovou skupinou, benzylovou skupinou, fenoxyskupinou, benzyloxyskupinou, skupinou NR'-R'', fenylmerkaptoskupinou, fenylsulfonylovou skupinou, fenylsulfinylovou skupinou, sulfamoylovou skupinou, N-alkylsulfamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, N,N-dialkylsulfamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylových částech, zejména až 3 ze shora uvedených stejných nebo navzájem rozdílných substituentů,

R⁶ znamená dále alkoxyskupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, cykloalkoxyskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku nebo arylovou skupinu se 6 až 12 atomy uhlíku, aralkylovou skupinu se 7 až 11 atomy uhlíku nebo heteroarylovou skupinu, přičemž arylová část těchto skupin obsahuje 1, 2, 3, 4 nebo 5 stejných nebo rozdílných substituentů zvolených ze souboru, který je tvořen hydroxyskupinou, atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinou, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou -O-|CH₂-|_xC_fH_(2f+1-g)F_g, -OCF₂Cl, -OCF₂-CHFCl, alkylmerkaptoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, karbamoylovou skupinou, N-alkylkar-

bamoylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, N,N-dialkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylových částech, N-cykloalkylkarbamoylovou skupinou se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části, N-arylkarbamoylovou skupinou se 6 až 12 atomy uhlíku v arylové části, N-aralkylkarbamoylovou skupinou se 7 až 16 atomy uhlíku v aralkylové části, N-alkyl-N-arylkarbamoylovou skupinou s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylové části a se 6 až 12 atomy uhlíku v arylové části, N-alkyl-N-aralkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylové části a se 7 až 16 atomy uhlíku v aralkylové části, alkylkarbonyloxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 atomy uhlíku, fenylovou skupinou, benzylovou skupinou, fenoxyskupinou, benzyloxyskupinou, skupinou $NR'R''$, fenylmerkaptoskupinou, fenylsulfonylovou skupinou, fenylsulfinylovou skupinou, sulfamoylovou skupinou, N-alkylsulfamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo N,N-dialkylsulfamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylových částech, zejména až 3 ze shora uvedených stejných nebo navzájem rozdílných substituentů,

přičemž

R' a R'' jsou stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají atom vodíku, arylovou skupinu se 6 až 12 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, aminoalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, N-alkylaminoalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v první a s 1 až 12 atomy uhlíku v druhé alkylové části, N,N-dialkylaminoalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylových částech amino skupiny a s 1 až 12 atomy uhlíku v alkylové části, aralkylovou skupinu se 7 až 14 atomy uhlíku, nebo znamenají společně skupinu $[CH_2]_n-$, kde je jedna skupina CH_2 popřípadě nahrazena O, S, N-alkanoyliminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo N-alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části,

a substituent

R^6 je popřípadě substituován skupinou obecného vzorce III



kde

Z znamená aminokyselinu vázanou přes svůj acylový zbytek nebo derivát takové aminokyseliny nebo znamená zbytek R^5 ,

nebo skupinou obecného vzorce IV



kde

U znamená polypeptid vázaný přes aminoskupinu, výhodně tripeptid nebo dipeptid, nebo derivát aminokyseliny, vázaný přes aminoskupinu, výhodně derivát L-aminokyseliny, zejména derivát L-alaninu nebo derivát glycinu,

R^7 znamená nezávisle na významu R^6 atom vodíku nebo může mít význam symbolu R^6 , přičemž zbytky R^6 a R^7 mohou také společně s atomem dusíku tvořit 5-, 6- nebo 7-členný nasycený heterocyklický kruh, přičemž tento heterocyklický kruh může obsahovat také druhý atom dusíku a kromě toho může být heterocyklický kruh substituován fenylovou skupinou nebo fenylalkylovou skupinou obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku,

Y znamená methylovou skupinu nebo skupinu $-CH_2-OR^5$, přičemž

R^5 znamená atom vodíku, zbytek Z nebo zbytek fyziologicky snášitelné, výhodně v játrech nebo za fyziologických podmínek odštěpitelné chránicí skupiny alkoholu,

a

n znamená číslo 0 nebo 1,

f znamená číslo 1 až 8, výhodně číslo 1 až 5,

g znamená číslo 0,1 až $(2f+1)$ a

x znamená číslo 0, 1, 2 nebo 3, výhodně číslo 0 nebo 1,

včetně všech derivátů, které obsahují v odpovídající aminoskupině nebo hydroxyskupině chránicí skupinu, jakož i fyziologicky účinné soli.

2. Sloučeniny podle nároku I obecného vzorce I, ve kterém

R^1 , R^4 a jeden ze zbytků R^2 nebo R^3 jsou stejné nebo různé a znamenají atom vodíku, atom halogenu, zejména fluoru, chloru nebo bromu, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylkarbonyloxyskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, skupinu $-NR'R''$, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxyalkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v obou alkoxylových částech nebo znamenají substituovanou aryloxyskupinu se 6 až 12 atomy uhlíku nebo aralkyloxyskupinu se 7 až 11 atomy uhlíku, která obsahuje 1, 2 nebo 3 stejné nebo navzájem rozdílné substituenty zvolené ze souboru, který je tvořen atomem halogenu, zejména fluoru nebo chloru, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku v alkoxylové části, a přičemž R' a R'' jsou stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají atom vodíku, arylovou skupinu se 6 až 12 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo alkylkarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,

n znamená číslo 0 nebo 1 a

druhý ze symbolů R^2 nebo R^3 odpovídá obecnému vzorci II, kde

X znamená atom kyslíku,

Y znamená skupinu $-CH_2-OR^5$,

R^6 znamená rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, která je substituována

jednou nebo dvakrát, zejména jednou hydroxyskupinou, alkoxykupinou s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkoxykarbonylovou skupinou se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkoxylové části, aralkoxykarbonylovou skupinou se 7 až 12 atomy uhlíku v aralkoxylové části, aryloxykarbonylovou skupinou se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, karbamoylovou skupinou, N-alkoxyalkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkoxylové a s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části, N-hydroxyalkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo jejich O-acylovaným derivátem, alkylkarbonyloxyskupinou s 1 až 12 atomy uhlíku v alkylové části, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonyloxyskupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkoxylové části, aryloxykarbonyloxyskupinou s 6 až 12 atomy uhlíku v arylové části, aralkyloxykarbonyloxyskupinou se 7 až 11 atomy uhlíku v aralkylové části, aralkylkarbonyloxyskupinou se 7 až 11 atomy uhlíku v aralkylové části, arylkarbonyloxyskupinou se 6 až 12 atomy uhlíku v arylové části, cykloalkylkarbonyloxyskupinou se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části, karbamoyloxyskupinou, N-alkylkarbamoyloxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, N,N-di-alkylkarbamoyloxyskupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylových částech, N-cykloalkylkarbamoyloxyskupinou se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části, alkylkarbonylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkylkarbonylovou skupinou se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části, dále skupinou "NR'R" nebo acylovaným zbytkem N-derivatizované aminokyseliny, nebo je substituována

substituovanou arylovou skupinou se 6 až 12 atomy uhlíku, která obsahuje jeden nebo dva substituenty zvolené ze souboru, který je tvořen atomem halogenu, zejména fluoru, chloru, trifluormethylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku,

alkylkarbonyloxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo substituovanou aryloxyskupinou se 6 až 12 atomy uhlíku, aralkyloxyskupinou se 7 až 11 atomy uhlíku nebo heteroaryloxyskupinou, zejména fenoxyskupinou nebo benzyloxyskupinou, přičemž tyto skupiny obsahují jeden nebo dva substituenty zvolené ze souboru, který je tvořen hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, alkylkarbonyloxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^6 znamená dále arylovou skupinu se 6 až 12 atomy uhlíku, která je jedenkrát, dvakrát nebo třikrát substituována hydroxyskupinou, halogenem, zejména chlorem nebo bromem, kyanoskupinou, nitroskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinou, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou $-O-[CH_2]_x C_f H_{(2f+1g)} F_g$, $-OCF_2 Cl$, $-OCF_2 -CHFCl$, alkylkarbonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, karbamoylovou skupinou, N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, N,N-dialkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylových částech, alkylkarbonyloxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, fenylovou skupinou, benzylovou skupinou, fenoxyskupinou, benzyloxyskupinou nebo/a skupinou $-NR^6 R^7$,

R^7 může znamenat nezávisle na symbolu R^6 atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,

R^5 znamená atom vodíku nebo chránicí skupinu alkoholu, přičemž OR^5 znamená zejména substituovaný nebo nesubstituovaný methylether, substituovaný nebo nesubsti-

tuovaný ethylether, substituovaný nebo nesubstituovaný benzylether, silylether, ester, karbonát, karbamát nebo sulfonát.

3. Sloučeniny podle nároků 1 nebo 2 obecného vzorce I, ve kterém

R^5 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, benzylovou skupinu, alkylkarbonylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, fenyلكarbonylovou skupinu a karbamoylovou skupinu.

4. Sloučeniny podle nároků 1 až 3 obecného vzorce I, ve kterém

n znamená číslo 0 a

Y znamená skupinu $-CH_2OR^5$,

R^1 a R^4 jakož i jeden ze symbolů R^2 a R^3 , zejména R^2 , znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, atom fluoru, chloru nebo alkoxy skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,

a druhý symbol R^2 nebo R^3 , zejména R^3 odpovídá skupině obecného vzorce II, přičemž

X znamená atom kyslíku,

R^6 znamená rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, která je jedenkrát substituována hydroxyskupinou, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 9 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkoxykarbonylovou skupinou se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkoxylové části, benzyloxykarbonylovou skupinou, alkylkarbonyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo/a alkoxykarbonylmethylkarbamoylovou skupinou s 1 až 9 atomy uhlíku v alkoxylové části, nebo

R^6 znamená arylovou skupinu se 6 až 12 atomy uhlíku, která je jednou nebo dvakrát substituována

hydroxyskupinou, halogenem, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinou, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou vzorce

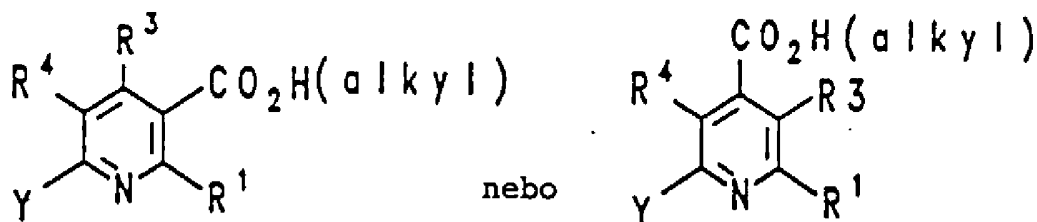
$-O-CH_2-CH_2-CF_2F_{2f+1-g}F_g$ nebo/a skupinou $-NR^7R^8$, a

R^7 znamená atom vodíku.

5. Sloučeniny podle nároků 1 až 4 obecného vzorce I, ve kterém je zbytek R^6 substituován vždy v koncové poloze.

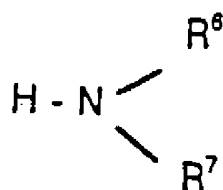
6. Sloučeniny podle nároků 1 až 5 obecného vzorce I, ve kterém R^1 , R^4 , jakož i jeden ze zbytků R^2 nebo R^3 znamenají atom vodíku.

7. Způsob výroby sloučenin podle nároků 1 až 6, v y - z n a č u j í c í s e t í m, že se pyridin-4- nebo -5- -karboxylové kyseliny nebo jejich estery obecného vzorce VI



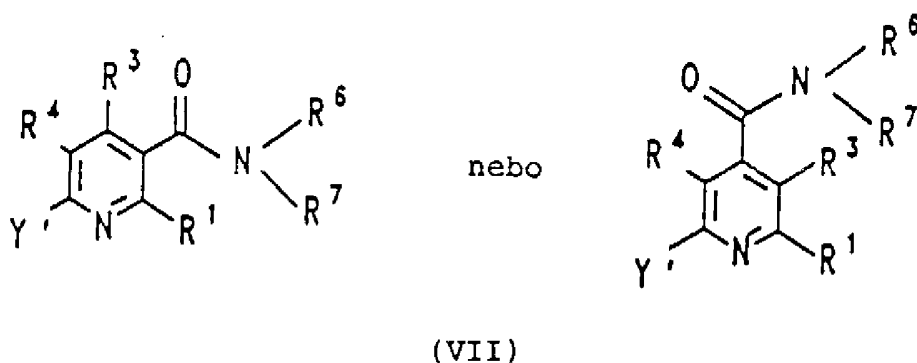
(VI)

uvádějí v reakci s aminem obecného vzorce



za vzniku sloučenin obecného vzorce I.

8. Způsob výroby sloučenin podle nároků 1 až 6 obecného vzorce I, ve kterém Y znamená skupinu $-\text{CH}_2-\text{OR}^5$, a podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se pyridin-4- nebo -5-karboxylové kyseliny obecného vzorce VII



ve kterém

Y' znamená substituent, který lze přeměnit na skupinu vzorce $-\text{CH}_2-\text{OR}^5$,

a) v případě, že $\text{Y}' = \text{CH}_3$ a $n = 0$, halogenují za vzniku sloučenin obecného vzorce VII, ve kterém $\text{Y}' = \text{CH}_2\text{W}$, kde W znamená halogen, zejména chlor nebo brom, načež se tyto sloučeniny nechají reagovat s činidly obecného vzorce MOR^5 za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém M znamená atom vodíku, atom alkalického kovu nebo atom kovu alkalické zeminy,

nebo se

b) v případě, že $\text{Y}' = \text{CH}_3$ a $n = 1$, nechají reagovat se směsí Ac_2O a AcOH za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém $\text{Y} = -\text{CH}_2-\text{OAc}$,

nebo se

c) v případě, že $\text{Y}' = -\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{Alkyl}$ nebo $-\text{CHO}$ a $n = 0$, redukují na sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém $\text{Y} = \text{CH}_2\text{OH}$.

9. Sloučeniny podle jednoho z nároků 1 až 6 k použití jako fibrosupresiva.

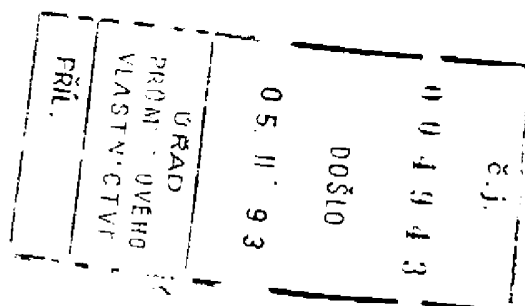
10. Sloučeniny podle nároků 1 až 6 k ovlivňování látkové výměny kolagenu a látek podobných kolagenu.

11. Léčivo obsahující sloučeninu vzorce I a farmaceuticky snášitelnou nosnou látku.

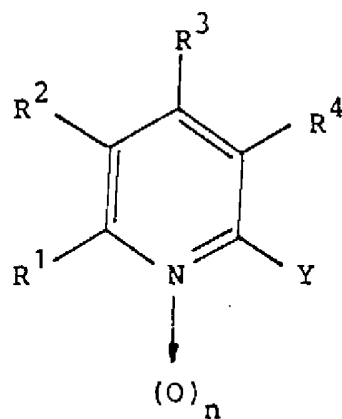
12. Sloučeniny obecného vzorce I k ovlivňování látkové výměny kolagenu a látek podobných kolagenu.

13. Sloučeniny obecného vzorce I jako fibrosupresiva.

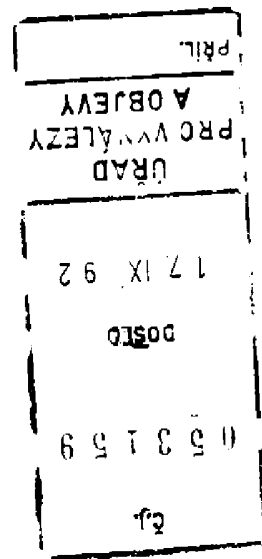
14. Způsob výroby léčiv k ovlivňování látkové výměny kolagenu a látek podobných kolagenu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučenina vzorce I jakožto účinná látka smísí s alespoň jednou farmaceuticky snášitelnou nosnou látkou.



Vzorec pro anotaci (I)



(I)



Heinrich