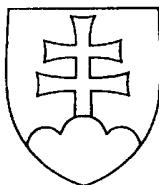


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **5. 1. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/176 611**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **18. 1. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 5. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **5/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/IB01/00004**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO01/53263**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1006-2002

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**C07D213/74,
C07D213/643,
C07D213/80,
C07D213/82,
C07D239/48,
C07D239/47,
C07D487/04,
C07D473/34,
A61K 31/44,
A61K 31/52,
A61K 31/505,
A61P 43/00
//(C07D487/04,
C07D235:00,
C07D221:00)**

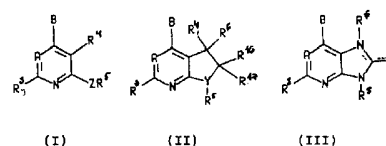
(71) Prihlasovateľ: **Pfizer Products Inc., Groton, CT, SPOJENÉ ŠTÁTY AMERICKÉ;**

(72) Pôvodca: **Chen Yuhpyng Liang, Groton, CT, SPOJENÉ ŠTÁTY AMERICKÉ;**

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

(54) Názov: **Antagonisty faktora uvoľňujúceho kortikotropín**

(57) Anotácia:
Opísané sú antagonisty faktora uvoľňujúceho kortikotropín (CRF) všeobecného vzorca (I), (II) alebo (III) a spôsoby ich výroby. Tieto zlúčeniny a ich farmaceuticky vhodné soli sú užitočné pri liečení porúch, ako porúch CNS a porúch súvisiacich so stresom.



Antagonisty faktoru uvoľňujúceho kortikotropín

Oblasť techniky

Vynález sa týka pyridínov, pyrimidínov, purinónov, pyrolopyrimidinónov a pyrolopyridinónov, spôsobov ich výroby, farmaceutických kompozícií na ich báze a použitia týchto zlúčenín pri liečení niektorých porúch centrálneho nervového systému a iných porúch.

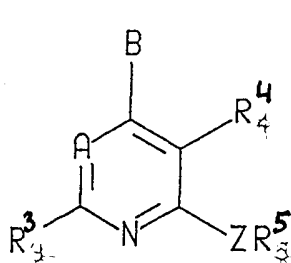
Doterajší stav techniky

Antagonisty CRF sú spomínané v US patentoch č. 4 605 642, vydanom 12. augusta 1986, ktorý sa týka peptidov a 5 063 245, vydanom 5. novembra 1991, ktorý sa týka pyrazolinónov. Význam antagonistov CRF je objasnený v literatúre, ako je napríklad diskutovaný v US patente 5 063 245, ktorý je citovaný náhradou za prenesenie jeho obsahu do tohto textu. Nedávny prehľad rôznych účinností, ktoré antagonisy CRF vykazujú, je možné nájsť v publikácii M. J. Owens et al., Pharm. Rev. sv. 43, str. 425 až 473 (1991). Tiež celý obsah tejto citácie je relevantný pre opis tohto vynálezu. Na základe výskumu opísaného v týchto dvoch a v iných citáciách sú antagonisy CRF považované za účinné pri liečbe širokého rozsahu chorôb so vzťahom k stresu, ako sú depresia, úzkosť, bolesť hlavy, syndróm dráždivého čreva, zápalové choroby, znížená imunita, Alzheimerova choroba, gastrointestinálne choroby, anorexia nervosa, hemoragický stres, symptómy po odňatí drog a alkoholu, drogová závislosť, neplodnosť, trauma hlavy, mŕtvica a infekcie indukované stresom u ľudí a zvierat. V US patentovej prihláške č. 09/696 822, podanej 26. októbra 2000 a európskej patentovej prihláške č. 003099441.4, podanej 26. októbra 2000, je tiež opísané použitie antagonistov CRF na liečenie syndrómu X. V US prihláške č. 09/248 073, podanej 10. januára

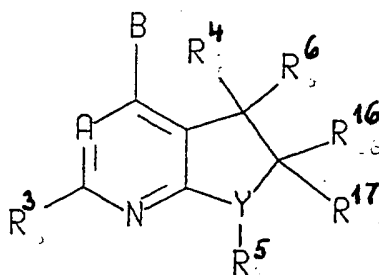
1999, teraz US patente 6 043 260 (vydanom 28. marca 2000) sú opísané spôsoby použitia antagonistov CRF na liečenie hromadivého srdcového zlyhania. Hore uvedené publikácie sú rovnako citované náhradou za prenesenie ich obsahu do tohto textu.

Podstata vynálezu

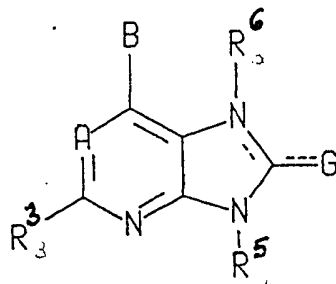
Predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I, II alebo III



(I)



(II)



(III)

kde

prerušovaná čara predstavuje vždy prípadnú dvojnú väzbu, pričom keď prerušovaná čara v zvyšku C---G predstavuje dvojnú väzbu, potom prerušovaná čara v zvyšku C---N(R⁶) nepredstavuje dvojnú väzbu; a pričom, keď prerušovaná čara v zvyšku C---N(R⁶) predstavuje dvojnú väzbu, R⁶ vo vše-

obecnom vzorci III chýba a prerušovaná čara v
zvyšku $C\text{---}G$ nepredstavuje dvojnú väzbu;

- A predstavuje skupinu CR^7 alebo atóm dusíka;
- B predstavuje skupinu vzorca $-NR^1R^2$, $-CR^1R^2R^{11}$,
 $-C(=CR^2R^{12})R^1$, $-NHCHR^1R^2$, $-OCHR^1R^2$, $-CHR^1R^2$,
 $-CHR^2OR^1$, $-CHR^1OR^2$, $-CHR^2SR^1$, $-C(S)R^2$, $-C(O)R^2$,
 $-CHR^2NR^2R^2$, $-CHR^1NHR^2$, $-CHR^1N(CH_3)R^2$ alebo
 $-NR^{12}NR^1R^2$;

keď prerušovaná čara v zvyšku $C\text{---}G$ predstavuje dvojnú
väzbu, potom G predstavuje vodík, kyslík, síru alebo
skupinu NH alebo N-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka;

keď prerušovaná čara v zvyšku $C\text{---}G$ nepredstavuje dvojnú
väzbu, potom $C\text{---}G$ predstavuje skupinu $C(H)(NH_2)$,
 CH_2 , $-C(H)(\text{metoxy})$, $-C(H)(\text{etoxy})$, $-C(H)(O(\text{alkyl}$
s 3 až 4 atómami uhlíka)), $-C(H)(\text{halogén})$, $-C(H)-$
(trifluórmetyloxy), $-C(H)(\text{metyl})$, $-C(H)(\text{etyl})$,
 $-C(H)(\text{alkyl s 3 až 4 atómami uhlíka})$, $-C(H)(S(\text{alkyl}$
s 1 až 4 atómami uhlíka)), $-C(\text{alkyl s 1 až 4 atómami}$
uhlíka)(alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka), cyklopropyl,
 $-C(H)(\text{cyklopropyl})$, tiometyloxy, $-C(H)(NH_2)$,
 $-C(H)(NHCH_3)$, $-C(H)(N(CH_3)_2)$ alebo $-C(H)(\text{trifluór-}$
metyl);

pričom cyklopropylskupina, metoxyskupina, etoxy-
skupina, alkylskupina s 3 až 4 atómami uhlíka a
alkylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka zvyšku $C\text{---}G$
sú prípadne substituované jednou hydroxyskupini-
nou, metoxyskupinou alebo trifluórmetyloxykupinou
alebo sú prípadne substituované 1 až 6 atómami
fluóru;

- Y predstavuje skupinu CH alebo N;
- Z predstavuje skupinu NH, kyslík, síru, skupinu N-alkyl s 1 až 2 atómami uhlíka, $-\text{NC}(\text{O})\text{CF}_3$ alebo $-\text{C}(\text{R}^{13}\text{R}^{14})$, kde R^{13} a R^{14} každý nezávisle predstavuje vodík, trifluórmetylskupinu alebo metylskupinu, alebo jeden z R^{13} a R^{14} predstavuje kyanoskupinu a druhý atóm vodíka alebo metylskupinu, alebo $-\text{C}(\text{R}^{13}\text{R}^{14})$ predstavuje cyklopropylskupinu, alebo Z predstavuje dusík alebo skupinu CH a tvorí päť- až šesťčlenný heterocyklický kruh anelovaný s R^5 , pričom tento kruh prípadne obsahuje dva alebo tri ďalšie heterológne členy nezávisle zvolené z kyslíka, dusíka, NR^{12} a $\text{S}(\text{O})_m$ a prípadne obsahuje jednu až tri dvojné väzby a je prípadne substituovaný halogénom, alkylskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinou -O-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, NH_2 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CF_3 alebo OCF_3 , pričom tento kruh nemôže obsahovať žiadnu väzbu -S-S-, -S-O-, -N-S- alebo -O-O- a neobsahuje viac ako dva heterológne členy O alebo $\text{S}(\text{O})_m$;
- R^1 predstavuje skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})(\text{alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{alkylén s 1 až 6 atómami uhlíka})$ - (cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka), $-\text{C}(\text{O})(\text{cykloalkylén s 3 až 8 atómami uhlíka})(\text{cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{alkylén s 1 až 6 atómami uhlíka})(\text{heterocykloalkyl s 4 až 8 atómami uhlíka})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{cykloalkylén s 3 až 8 atómami uhlíka})(\text{heterocykloalkyl s 4 až 8 atómami uhlíka})$, -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, -cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka, -heterocykloalkyl s 4 až 8 atómami uhlíka, -(alkylén s 1 až 6 atómami uhlíka)(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka), -(cykloalkylén s 3 až 8 atómami uhlíka)(heterocykloalkyl s 4 až 8 atómami

uhlíka) alebo -O-aryl alebo -O-(alkylén s 1 až 6 atómami uhlíka)aryl; pričom tento aryl, heterocykloalkyl s 4 až 8 atómami uhlíka, alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylén s 3 až 8 atómami uhlíka a alkylén s 1 až 6 atómami uhlíka je každý nezávisle prípadne substituovaný 1 až 6 atómami fluóru a je každý nezávisle prípadne substituovaný 1 alebo 2 substituentmi R^8 nezávisle zvolenými zo súboru skladajúceho sa z alkylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, -cykloalkylskupiny s 3 až 8 atómami uhlíka, hydroxyskupiny, fluóru, chlóru, brómu, jódu, skupiny CF_3 , -O-(alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka), -O-(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka), -O-CO-(alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka), -O-CO-NH(alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka), -O-CO-N(R^{24} R^{25}), -N(R^{24})(R^{25}), -S(alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka), -S(cykloalkyl s 3 až 5 atómami uhlíka), -N(alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka)CO(alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka), -NHCO(alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka), -COO(alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka), -CONH(alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka), -CON(alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka)(alkyl s 1 až 2 atómami uhlíka), CN, NO_2 , -OSO₂(alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka), S^+ (alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka)(alkyl s 1 až 2 atómami uhlíka) I^-), -SO(alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka) a -SO₂(alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka); a pričom alkylové zvyšky s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylénové zvyšky s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylové zvyšky s 5 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylénové zvyšky s 5 až 8 atómami uhlíka a heterocykloalkylové zvyšky s 5 až 8 atómami uhlíka R^1 prípadne nezávisle obsahujú 1 až 3 dvojné alebo trojité väzby; a pričom alkylové zvyšky s 1 až 4 atómami uhlíka a alkylové zvyšky s 1 až 6 atómami uhlíka R^8 sú prípadne nezávisle substituované hy-

droxyskupinou, alkylskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, aminoskupinou, arylskupinou, skupinou $-\text{CH}_2\text{-aryl}$, $-\text{cykloalkyl}$ s 3 až 5 atómami uhlíka alebo $-\text{O-(alkyl}$ s 1 až 4 atómami uhlíka) a sú prípadne nezávisle substituované 1 až 5 atómami fluóru a prípadne obsahujú jednu alebo dve dvojné alebo trojité väzby; a pričom každá heterocykloalkylskupina R^1 obsahuje 1 až 3 heterológne členy zvolené z kyslíka, skupiny S(O)_m , dusíka a NR^{12} ;

R^2 predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylskupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, heterocykloalkyl s 4 až 8 atómami uhlíka, $-(\text{alkylén}$ s 1 až 6 atómami uhlíka)(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka), $-(\text{cykloalkylén}$ s 3 až 8 atómami uhlíka)- (cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka), $-(\text{alkylén}$ s 1 až 6 atómami uhlíka)(heterocykloalkyl s 4 až 8 atómami uhlíka), $-(\text{cykloalkylén}$ s 3 až 8 atómami uhlíka)(heterocykloalkyl s 4 až 8 atómami uhlíka), arylskupinu, $-(\text{alkylén}$ s 1 až 6 atómami uhlíka)aryl alebo $-(\text{cykloalkylén}$ s 3 až 8 atómami uhlíka)(aryl), pričom každá z hore uvedených skupín R^2 je prípadne substituovaná 1 až 3 substituentmi nezávisle zvolenými z chlóru, fluóru a alkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, kde jeden z 1 až 3 substituentov môže byť ďalej zvolený z brómu, jódu, alkoxyskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, skupiny $-\text{OH}$, $-\text{O-CO(alkyl}$ s 1 až 6 atómami uhlíka), $-\text{O-CO-N(alkyl}$ s 1 až 4 atómami uhlíka)(alkyl s 1 až 2 atómami uhlíka), $-\text{S(alkyl}$ s 1 až 6 atómami uhlíka), $-\text{S(O)(alkyl}$ s 1 až 6 atómami uhlíka), $-\text{S(O)}_2(\text{alkyl}$ s 1 až 6 atómami uhlíka), $\text{S}^+(\text{alkyl}$ s 1 až 6 atómami uhlíka- (alkyl s 1 až 2 atómami uhlíka) I^+ , CN a NO_2 , a zvyšky alkyl s 1 až 12 atómami uhlíka, $-(\text{alkylén}$ s 1 až 6 atómami uhlíka), $-(\text{cykloalkyl}$ s 5 až 8

atómami uhlíka), -(cykloalkylén s 5 až 8 atómami uhlíka a -(heterocykloalkyl s 5 až 8 atómami uhlíka) R^2 môžu prípadne nezávisle obsahovať 1 až 3 dvojné alebo trojité väzby; a pričom každá heterocykloalkylskupina R^2 obsahuje 1 až 3 heterológne členy zvolené z kyslíka, $S(O)_m$, dusíka a NR^{12} ;

alebo keď R^1 a R^2 sú ako v $-NHCHR^1R^2$, $-OCHR^1R^2$, $-SCHR^1R^2$, $-CHR^1R^2$ alebo $-NR^1R^2$, R^1 a R^2 zvyšku B môžu tvoriť nasýtený päť- až osemčlenný kruh, ktorý prípadne obsahuje 1 alebo 2 dvojné väzby a v ktorom jeden alebo dva kruhové atómy uhlíka sú prípadne nahradené kyslíkom, skupinou $S(O)_m$, dusíkom alebo NR^{12} ; a tento karbocyklický kruh je prípadne substituovaný 1 až 3 substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru skladajúceho sa z hydroxyskupiny, alkylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, fluóru, chlóru, brómu, jódu, skupiny CF_3 , $-O-(alkyl$ s 1 až 4 atómami uhlíka), $-O-CO-(alkyl$ s 1 až 4 atómami uhlíka), $-O-CO-NH(alkyl$ s 1 až 4 atómami uhlíka), $-O-CON(alkyl$ s 1 až 4 atómami uhlíka)- $(alkyl$ s 1 až 2 atómami uhlíka), $-NH(alkyl$ s 1 až 4 atómami uhlíka), $-N(alkyl$ s 1 až 2 atómami uhlíka) $(alkyl$ s 1 až 4 atómami uhlíka), $-S(alkyl$ s 1 až 4 atómami uhlíka), $-N(alkyl$ s 1 až 4 atómami uhlíka) $CO(alkyl$ s 1 až 4 atómami uhlíka)-, $-NHCO(alkyl$ s 1 až 4 atómami uhlíka), $-COO(alkyl$ s 1 až 4 atómami uhlíka), $-CONH(alkyl$ s 1 až 4 atómami uhlíka), $-CON(alkyl$ s 1 až 4 atómami uhlíka) $(alkyl$ s 1 až 2 atómami uhlíka), CN , NO_2 , $-OSO_2(alkyl$ s 1 až 4 atómami uhlíka), $-SO(alkyl$ s 1 až 4 atómami uhlíka) a $-SO_2(alkyl$ s 1 až 4 atómami uhlíka), pričom jeden z týchto 1 až 3 substituentov môže byť ďalej zvolený z fenylskupiny;

- R^3 predstavuje metylskupinu, etylskupinu, fluór, chlór, bróm, jód, kyanoskupinu, metoxyskupinu, OCF_3 , NH_2 , NH (alkyl s 1 až 2 atómami uhlíka), $N(CH_3)_2$, $-NHCOCF_3$, $-NHCH_2CF_3$, $S(O)_m$ (alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka), $CONH_2$, $-CONHCH_3$, $CON(CH_3)_2$, $-CF_3$ alebo $-CH_2OCH_3$;
- R^4 predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkylskupinu s 3 až 5 atómami uhlíka, $-(alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka)(cykloalkyl s 3 až 5 atómami uhlíka)$, $(cykloalkylén s 3 až 5 atómami uhlíka)(cykloalkyl s 3 až 5 atómami uhlíka)$, kyano-skupinu, fluór, chlór, bróm, jód, $-OR^{24}$, alkoxy-skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, $-O-(cykloalkyl s 3 až 5 atómami uhlíka)$, $-O-(alkylén a 1 až 4 atómami uhlíka)(cykloalkyl s 3 až 5 atómami uhlíka)$, $-O-(cykloalkylén s 3 až 5 atómami uhlíka)(cykloalkyl s 3 až 5 atómami uhlíka)$, $-CH_2SC(S)O(alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka)$, $-CH_2OCF_3$, $-CF_3$, aminoskupinu, nitroskupinu, $-NR^{24}R^{25}$, $-(alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka)-OR^{24}$, $-(alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka)Cl$, $-(alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka)R^{24}R^{25}$, $-NHCOR^{24}$, $-NHCONR^{24}R^{25}$, $-C=NOR^{24}$, $-NHN R^{24}R^{25}$, $-S(O)_m R^{24}$, $-C(O)R^{24}$, $-OC(O)R^{24}$, $-C(O)CN$, $-C(O)NR^{24}R^{25}$, $-C(O)NHN R^{24}R^{25}$ a $-COOR^{24}$, pričom alkylové a alkylénové skupiny zvyšku R^4 prípadne nezávisle obsahujú 1 alebo 2 dvojné alebo trojité väzby a sú prípadne nezávisle substituované 1 alebo 2 substituentmi R^{10} nezávisle zvolenými z hydroxyskupiny, aminoskupiny, skupinu $-NHC OCH_3$, $-NHC OCH_2Cl$, $-NH^-$ (alkyl s 1 až 2 atómami uhlíka), $-N(alkyl s 1 až 2 atómami uhlíka)(alkyl s 1 až 2 atómami uhlíka)$, $-COO(alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka)$, $-COOH$, $-CO(alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka)$, alkoxyskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, tioalkylskupiny s 1 až 3

atómami uhlíka, kyanoskupiny a nitroskupiny a 1 až 4 substituentmi nezávisle zvolenými z fluóru a chlóru;

R⁵ predstavuje arylskupinu alebo heteroarylskupinu a je substituovaný 1 až 4 substituentmi R²⁷ nezávisle zvolenými z halogénu, alkylskupiny s 1 až 10 atómami uhlíka, skupiny -(alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka)-(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka), -(alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka)(heterocykloalkyl s 4 až 8 atómami uhlíka), -(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka), -(heterocykloalkyl s 4 až 8 atómami uhlíka), -(cykloalkylén s 3 až 8 atómami uhlíka)(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka), -(cykloalkylén s 3 až 8 atómami uhlíka)(heterocykloalkyl s 4 až 8 atómami uhlíka), halogénalkylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, halogénalkoxyskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, nitroskupiny, kyanoskupiny, -NR²⁴R²⁵, -NR²⁴COR²⁵, -NR²⁴CO₂R²⁶, -COR²⁴, -OR²⁵, -CONR²⁴R²⁵, -CO(NOR₂₂)R²³, -CO₂R²⁶, -C=N(OR²²)R²³ a -S(O)_mR²³, pričom skupiny alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka, cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka, (alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka), (cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka), (cykloalkylén s 3 až 8 atómami uhlíka) a (heterocykloalkyl s 4 až 8 atómami uhlíka) sú prípadne substituované 1 až 3 substituentmi nezávisle zvolenými z alkylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkylskupiny s 3 až 8 atómami uhlíka, skupiny (alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka)(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka), -(cykloalkylén s 3 až 8 atómami uhlíka)(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka), -(cykloalkylén s 3 až 8 atómami uhlíka)(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka), halogénalkylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, hydroxyskupiny, alkoxyskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupiny, halogénu, kyanoskupiny, -NR²⁴R²⁵, -NR²⁴COR²⁵, -NR²⁴CO₂R²⁶, -COR²⁴, -OR²⁵,

$-\text{CONR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{26}$, $-\text{CO}(\text{NOR}^{22})\text{R}^{23}$ a $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{23}$;
a pričom dva susedné substituenty skupiny R^5 môžu
prípadne tvoriť päť- až sedemčlenný kruh, nasýtený
alebo nenasýtený, anelovaný k R^5 , a tento kruh
prípadne obsahuje 1, 2 alebo 3 heterológne členy
nezávisle zvolené z kyslíka, skupiny $\text{S}(\text{O})_m$ a N, ale
neobsahuje žiadne väzby $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{O}-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{O}-$ alebo
 $-\text{N}-\text{S}-$ a je prípadne substituovaný alkylskupinou
s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkylskupinou s 3
až 8 atómami uhlíka, skupinou $-(\text{alkylén s 1 až 4}$
 $\text{atómami uhlíka})(\text{cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka})$,
 $-(\text{cykloalkylén s 3 až 8 atómami uhlíka})(\text{cykloalkyl}$
 $\text{s 3 až 8 atómami uhlíka})$, halogénalkylskupinou s
1 až 4 atómami uhlíka, nitroskupinou, halogénom,
kyanoskupinou, $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{NR}^{24}\text{COR}^{25}$, $-\text{NR}^{24}\text{CO}_2\text{R}^{26}$,
 $-\text{COR}^{24}$, $-\text{OR}^{25}$, $-\text{CONR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{26}$, $-\text{CO}(\text{NOR}^{26})\text{R}^{25}$
a $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{23}$; pričom jeden z 1 až 4 prípadných
substituentov R^{27} môže byť ďalej zvolený zo skupín
 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka})$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{alkyl-}$
 $\text{lén s 1 až 4 atómami uhlíka})(\text{cykloalkyl s 3 až 8}$
 $\text{atómami uhlíka})$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{cykloalkyl s 3 až 8 atómami}$
 $\text{uhlíka})$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{cykloalkylén s 3 až 8 atómami uhlíka})-$
 $(\text{cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka})$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{alkyl}$
 $\text{s 1 až 4 atómami uhlíka})(\text{alkyl s 1 až 2 atómami}$
 $\text{uhlíka})$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2(\text{alkyl s 1 až 4 atómami}$
 $\text{uhlíka})$, $-\text{NHSO}_2(\text{cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka})$,
 $-\text{NHSO}_2(\text{alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka})(\text{cykloalkyl}$
 $\text{s 3 až 8 atómami uhlíka})$ a $-\text{NHSO}_2(\text{cykloalkylén}$
 $\text{s 3 až 8 atómami uhlíka})(\text{cykloalkyl s 3 až 8 ató-}$
 $\text{mami uhlíka})$; a pričom alkylové a alkylénové sku-
piny zvyšku R^5 môžu nezávisle prípadne obsahovať
jednu dvojnú alebo trojitú väzbu;

R^6 predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atómami
uhlíka, cykloalkylskupinu s 3 až 8 atómami uhlíka,

-(alkylén s 1 až 6 atómami uhlíka)(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka) alebo -(cykloalkylén s 3 až 8 atómami uhlíka)(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka), pričom táto alkylskupina a cykloalkylskupina sú prípadne substituované jednou hydroxyskupinou, metoxyskupinou, etoxyskupinou alebo skupinou fluóru; alebo, keď je zlúčeninou zlúčenina všeobecného vzorca II, R^6 a R^4 môžu dohromady tvoriť oxoskupinu ($=O$) alebo môžu byť spojené za vzniku troj- až osemčlenného karboxyklického kruhu, ktorý prípadne obsahuje 1 až 3 dvojné väzby a prípadne obsahuje 1, 2 alebo 3 heterológne kruhové členy zvolené z kyslíka, SO_m , dusíka a NR^{12} , ale neobsahuje žiadne väzby $-O-O-$, $-S-O-$, $-S-S-$ alebo $-N-S-$, a ďalej je prípadne substituovaný alkylskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo cykloalkylskupinou s 3 až 6 atómami uhlíka, pričom alkylový substituent s 1 až 4 atómami uhlíka prípadne obsahuje jednu dvojnú alebo trojitú väzbu;

R^7 predstavuje vodík, metylskupinu, fluór, chlór, bróm, jód, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, skupinu $-O(alkyl \text{ s } 1 \text{ až } 2 \text{ atómami uhlíka})$, $-O(cyklopropyl)-$, $-COO(alkyl \text{ s } 1 \text{ až } 2 \text{ atómami uhlíka})$, $-COO(cykloalkyl \text{ s } 3 \text{ až } 8 \text{ atómami uhlíka})$, $-OCF_3$, CF_3 , $-CH_2OH$ alebo CH_2OCH_3 ;

R^{11} predstavuje vodík, hydroxyskupinu, fluór, etoxyskupinu alebo metoxyskupinu;

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

R^{16} a R^{17} predstavuje každý nezávisle vodík, hydroxyskupinu, metylskupinu, etylskupinu, metoxyskupinu alebo

etoxyskupinu, pričom však R^{16} a R^{17} nepredstavujú obidva metoxyskupinu alebo etoxyskupinu; alebo R^{16} a R^{17} dohromady tvoria oxoskupinu ($=O$); alebo R^{16} a R^{17} sú spojené za vzniku troj- až osemčlenného karbocyklického kruhu, ktorý prípadne obsahuje 1 až 3 dvojné väzby a prípadne obsahuje 1 až 3 heterológne kruhové členy zvolené z kyslíka, skupiny SO_m , dusíka a NR^{12} , ale neobsahuje žiadne väzby $-O-O-$, $-S-O-$, $-S-S-$ alebo $-N-S-$ a ďalej je prípadne substituovaný alkylskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo cykloalkylskupinou s 3 až 6 atómami uhlíka, pričom alkylový substituent s 1 až 4 atómami uhlíka môže prípadne obsahovať jednu dvojnú alebo trojitú väzbu;

R^{22} nezávisle pri každom svojom výskyte predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, halogénalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkenylskupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, alkynylskupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylskupinu s 3 až 8 atómami uhlíka alebo skupinu (cykloalkylén s 3 až 8 atómami uhlíka)(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka) alebo (alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka)(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka);

R^{23} nezávisle pri každom svojom výskyte predstavuje alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, halogénalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxyalkylskupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylskupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, skupinu $-(alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka)(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka),$
 $-(cykloalkylén s 3 až 8 atómami uhlíka)(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka),$ arylskupinu, $-(alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka)aryl,$ piperidín, pyrrolidín, piperazín, N-metylpiperazín, morfolín a tiomorfolín;

R^{24} a R^{25} je nezávisle pri každom svojom výskyte zvolený z vodíka, skupiny -alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, halogénalkylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, najmä $-CF_3$, $-CHF_2$, CF_2CF_3 alebo CH_2CF_3 , -(alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka)OH, -(alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka)-O-(alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka), -(alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka)-O-(cykloalkyl s 3 až 5 atómami uhlíka), cykloalkylskupiny s 3 až 8 atómami uhlíka, -(alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka)(heterocykloalkyl s 4 až 8 atómami uhlíka), -(cykloalkylén s 3 až 8 atómami uhlíka)(heterocykloalkyl s 4 až 8 atómami uhlíka), arylskupiny a skupiny -(alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka)(aryl), kde skupiny -heterocykloalkyl s 4 až 8 atómami uhlíka sú vždy nezávisle prípadne substituované arylskupinou, skupinou CH_2 -aryl alebo alkylskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, a môžu prípadne obsahovať 1 alebo 2 dvojné alebo trojité väzby; alebo keď R^{24} a R^{25} sú ako $NR^{24}R^{25}$, $-C(O)NR^{24}R^{25}$, -(alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka)- $NR^{24}R^{25}$ alebo $-NHCONR^{24}R^{25}$, potom $NR^{24}R^{25}$ môže ďalej prípadne tvoriť štvor- až osemčlenný heterocyklický kruh, ktorý prípadne obsahuje 1 alebo 2 ďalšie heterológne členy nezávisle zvolené z $S(O)_m$, kyslíka, dusíka a NR^{12} a prípadne obsahuje 1 až 3 dvojné väzby;

R^{26} nezávisle pri každom svojom výskyte predstavuje alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, halogénalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkylskupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, skupinu -(alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka)(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka), -(cykloalkylén s 3 až 8 atómami uhlíka)(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka), arylskupinu alebo skupinu -(alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka)(aryl); a

m vždy nezávisle predstavuje číslo 0, 1 alebo 2,

pričom heterocykloalkylové skupiny zlúčenín všeobecného vzorca I, II alebo III neobsahujú žiadne väzby -S-S-, -S-O-, -N-S- alebo -O-O-, a neobsahujú viac ako dva heterológne členy O a S(O) $_m$;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

Podľa jedného rozpracovania sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo II, kde R⁴ predstavuje skupinu -NHCH₂CF₃, -CONHNH₂, -CONHNHCH₃. Podľa iného rozpracovania R⁴ predstavuje -OCF₃ alebo fluór. Podľa iného rozpracovania R⁴ predstavuje -OCHF₂.

Podľa iného rozpracovania sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo II, prednostne všeobecného vzorca I, kde R⁴ predstavuje skupinu -C(O)NR²⁴R²⁵ alebo -C(O)NHNHNR²⁴R²⁵. V prednostnom rozpracovaní R⁴ predstavuje -C(O)NR²⁴R²⁵. Pokiaľ R⁴ predstavuje skupinu -C(O)NR²⁴R²⁵ alebo -C(O)NHNHNR²⁴R²⁵, potom R²⁴ a R²⁵ sú s výhodou nezávisle zvolené z vodíka a skupiny -alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka. V ďalšom rozpracovaní R⁴ predstavuje skupinu -C(O)NH₂ alebo -C(O)NHCH₃. V ďalšom rozpracovaní R⁴ predstavuje skupinu -C(O)N(CH₃)₂.

V ďalšom konkrétnejšom rozpracovaní sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo II, prednostne všeobecného vzorca I, definovaného hore, kde R⁴ predstavuje skupinu -C(O)NHCH₂(cykloalkyl s 3 až 5 atómami uhlíka), -C(O)NH(cykloalkyl s 3 až 5 atómami uhlíka), -C(O)N(cykloalkyl s 3 až 5 atómami uhlíka), -C(O)NR²⁴R²⁵, kde R²⁴ a R²⁵ tvoria štvor-, päť- alebo šesťčlenný heterocyklický kruh, -C(O)NH(heterocykloalkyl s 4 až 8 atómami uhlíka) alebo -C(O)NH(CH₂(heterocykloalkyl s 4 až 8 atómami uhlíka)).

V ďalšom rozpracovaní sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo II, prednostne I, kde R^4 predstavuje skupinu $-(\text{alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka})\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$. Pokiaľ R^4 predstavuje skupinu $-(\text{alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka})\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, potom R^{24} a R^{25} sú v konkrétnejšom rozpracovaní nezávisle zvolené z vodíka, skupiny $-\text{alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka}$, $-(\text{alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka})(\text{cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka})$ a $\text{cykloalkylskupiny s 3 až 8 atómami uhlíka}$.

V ďalšom rozpracovaní sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo II definovaného hore, kde R^4 predstavuje skupinu $-\text{OCH}_2(\text{cykloalkyl s 3 až 5 atómami uhlíka})$, $-\text{O}-(\text{cykloalkyl s 3 až 5 atómami uhlíka})$, $-\text{SCH}_2-(\text{cykloalkyl s 3 až 5 atómami uhlíka})$ alebo $-\text{S}(\text{cykloalkyl s 3 až 5 atómami uhlíka})$.

V ďalšom rozpracovaní v zlúčeninách všeobecného vzorca I alebo II, prednostne I, R^4 predstavuje skupinu $-\text{COOCH}_3$. V ďalšom rozpracovaní v zlúčeninách všeobecného vzorca I alebo II, prednostne I, R^4 predstavuje skupinu $-\text{COOCHCH}_3$.

Podľa ďalšieho rozpracovania sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo II, prednostne I, definované hore, kde R^4 predstavuje skupinu $-\text{OCH}_3$. Podľa ďalšieho rozpracovania v zlúčeninách všeobecného vzorca I alebo II R^4 predstavuje skupinu $-\text{CH}_3$. Podľa ďalšieho rozpracovania R^4 predstavuje skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}_3$. Podľa ďalšieho rozpracovania R^4 predstavuje chlór. Podľa ďalšieho rozpracovania R^4 predstavuje bróm.

Podľa ďalšieho rozpracovania sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo II, prednostne I, kde R^4 predstavuje skupinu $-\text{CF}_3$.

Podľa ďalšieho rozpracovania sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo II, prednostne I, kde R^4 predstavuje skupinu $-\text{CH}_2\text{OH}$.

Podľa ďalšieho rozpracovania sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo II, prednostne I, kde R^4 predstavuje skupinu $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

Podľa ďalšieho rozpracovania sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo II, prednostne I, kde R^4 predstavuje skupinu $-\text{CH}_2\text{OCF}_3$.

Podľa ďalšieho rozpracovania sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo II, prednostne I, kde R^4 predstavuje skupinu $-\text{SCH}_3$.

Podľa ďalšieho rozpracovania sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo II, prednostne I, kde R^4 predstavuje skupinu $-\text{SCH}_3$.

Podľa ďalšieho rozpracovania sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo II, prednostne I, kde R^4 predstavuje skupinu $-\text{S(O)}_2\text{CH}_3$.

Podľa ďalšieho rozpracovania sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo II, prednostne I, kde R^4 predstavuje skupinu $-\text{C(O)CH}_3$.

Podľa ďalšieho rozpracovania sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo II, prednostne I, kde R^4 predstavuje skupinu $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$. R^{24} a R^{25} prednostne predstavujú skupinu -alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka alebo atóm vodíka. V konkrétnejšom rozpracovaní R^4 predstavuje skupinu $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$ alebo $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

Podľa ďalšieho rozpracovania sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo II, prednostne I, kde R^4 predstavuje skupinu $-\text{NO}_2$.

Podľa ďalšieho rozpracovania sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo II, prednostne I, kde R^4 predstavuje skupinu $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$.

Podľa ďalšieho rozpracovania sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo II, prednostne I, kde R^4 predstavuje skupinu $-\text{CN}$.

Podľa ďalšieho rozpracovania sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I, II alebo III, kde B predstavuje skupinu $-\text{NR}^1\text{R}^2$ alebo $-\text{NHCHR}^1\text{R}^2$. Pokiaľ B predstavuje skupinu $-\text{NR}^1\text{R}^2$, R^1 prednostne predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylskupinu s 3 až 8 atómami uhlíka alebo skupinu $-(\text{alkylén s 1 až 6 atómami uhlíka})-(\text{cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka})$, výhodnejšie skupinu $-(\text{alkylén s 1 až 6 atómami uhlíka})(\text{cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka})$, a R^2 prednostne predstavuje alkylskupinu s 1 až 12 atómami uhlíka, ktorá prípadne obsahuje 1 až 3 dvojné alebo trojité väzby a je prípadne substituovaná 1 až 3 atómami fluóru. B prednostne predstavuje skupinu $-\text{N}(\text{CH}_2\text{-cyklopropyl})(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ alebo $-\text{N}(\text{CH}_2\text{-cyklopropyl})(\text{CH}_2\text{CF}_3)$.

Pokiaľ B predstavuje skupinu $-\text{NHCHR}^1\text{R}^2$, potom R^1 prednostne predstavuje skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})(\text{alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka})$ alebo $-\text{alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka}$, pričom alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka je prípadne substituovaný 1 až 6 atómami fluóru alebo jedným alebo dvoma R^8 nezávisle zvolenými zo skupiny $-\text{alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka}$, hydroxyskupiny a skupiny $-\text{O}-(\text{alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka})$, a R^2 prednostne predstavuje $-\text{alkyl s 1 až 12 atómami uhlíka}$,

ktorá prípadne obsahuje 1 až 3 dvojné alebo trojité väzby a je prípadne substituovaná 1 až 3 substituentmi zvolenými z fluóru a alkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka. V prednostnom rozpracovaní pokiaľ B predstavuje skupinu $\text{-NHCHR}^1\text{R}^2$, kde R^1 je nezávisle zvolený zo skupín $\text{-CH}_2\text{CH}_3$, $\text{-CF}_2\text{CH}_3$, -CH(OH)CH_3 , $\text{-CH(OCH}_3\text{)CH}_3$, $\text{-C(OH)(CH}_3\text{)}_2$ a -C(O)CH_3 .

B prednostne predstavuje skupinu $\text{-NHCH(CH}_2\text{CH}_3\text{)}_2$, $\text{-NHCH(CH}_2\text{CH}_3\text{(CF}_2\text{CH}_3\text{))}$, $\text{-NHCH(CF}_2\text{CH}_3\text{)}_2$, $\text{-NHCH(CH(OH)CH}_3\text{)(CF}_2\text{CH}_3\text{)}$, $\text{-NHCH(CH(OH)CH}_3\text{)(CH}_2\text{CH}_3\text{)}$, $\text{-NHCH(CH(OCH}_3\text{)CH}_3\text{(CH}_2\text{CH}_3\text{))}$, $\text{-NHCH(C(O)CH}_3\text{)(CH}_2\text{CH}_3\text{)}$, $\text{-NHCH(C(O)CH}_3\text{)(CF}_2\text{CH}_3\text{)}$, $\text{-NHCH(C(OH)(CH}_3\text{)}_2\text{(CH}_2\text{CH}_3\text{))}$ alebo $\text{-NHCH(C(OH)(CH}_3\text{)}_2\text{(CF}_2\text{CH}_3\text{))}$ alebo prednostne B predstavuje skupinu $\text{-N(CH}_2\text{-cyklopropyl)(CH}_2\text{CH}_3\text{)}$, $\text{-NHCH(CH}_2\text{CH}_3\text{)}_2$, $\text{-NHCH(CH(OH)CH}_3\text{)(CF}_2\text{CH}_3\text{)}$, $\text{-NHCH(CH(OH)CH}_3\text{)(CH}_2\text{CH}_3\text{)}$, $\text{-NHCH(CH(OCH}_3\text{)CH}_3\text{(CH}_2\text{CH}_3\text{))}$, $\text{-NHCH(C(O)CH}_3\text{)(CH}_2\text{CH}_3\text{)}$ alebo $\text{-NHCH(C(OH)(CH}_3\text{)}_2\text{(CH}_2\text{CH}_3\text{))}$.

Podľa ďalšieho rozpracovania je B zvolené zo skupiny $\text{-CHR}^1\text{R}^2$, SCHR^1R^2 , $\text{-CHR}^1\text{NHR}^2$, $\text{-CHR}^1\text{N(CH}_3\text{)R}^2$, $\text{-CHR}^2\text{OR}^1$ a $\text{-CHR}^1\text{OR}^2$.

Podľa ďalšieho rozpracovania sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I, II alebo III, definované hore, kde R^3 predstavuje metylskupinu, etylskupinu, skupinu O-CH_3 , -OCF_3 , Cl , S-CH_3 alebo CF_3 . R^3 prednostne predstavuje metylskupinu.

Podľa ďalšieho rozpracovania sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca III, definovaného hore, kde prerušovaná čara v zvyšku $\text{C---N(R}^6\text{)}$ predstavuje dvojnú väzbu a prerušovaná čara v zvyšku C---G nepredstavuje dvojnú väzbu a zvyšok C---G predstavuje skupinu CH_2 , $\text{C(H)(CH}_3\text{)}$ alebo $\text{C(H)(CH}_2\text{CH}_3\text{)}$.

Podľa ďalšieho rozpracovania sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca III, kde prerušovaná čara v zvyšku $C\text{---}G$ predstavuje dvojnú väzbu, a zvyšok $C\text{---}G$ predstavuje skupinu $C=O$, $C=S$ alebo $C=NH$, a zvyšok $C\text{---}N(R^6)$ predstavuje skupinu $C-NH$ alebo $C-N(\text{alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka})$.

Podľa ďalšieho rozpracovania sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca II, definovaného hore, kde $CR^{15}R^{17}$ a CR^4R^6 je každý nezávisle zvolený zo skupín $-C=O$, $-CH_2$, $-CH(\text{alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka})$, $-C(\text{alkyl s 1 až 2 atómami uhlíka})_2$, cyklopropyl, $-CHOH$, $-CHOCH_3$, $-C(OCH_2CH_2)$ a $-C(CH_2OCH_2)$.

Podľa ďalšieho rozpracovania sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde $CR^{16}R^{17}$ je zvolený zo skupinu $-CH_2$, $-CH(\text{alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka})$, $-C(\text{alkyl s 1 až 2 atómami uhlíka})_2$, cyklopropyl, $-CHOH$ a $-CHOCH_3$, a CR^4R^6 predstavuje skupinu $C=O$, CH_2 , $CH(\text{alkyl s 1 až 2 atómami uhlíka})$ alebo $-CHOCH_3$.

Podľa ďalšieho rozpracovania sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I, II alebo III, definované hore, kde R^5 predstavuje prípadne substituovanú arylskupinu alebo heteroarylskupinu zvolenú zo súboru skladajúceho sa z prípadne substituované fenyl-, tiazolyl-, naftyl-, tienyl-, benzotienyl-, pyridyl-, chinolyl-, chinazolinyl-, chinoxaliny-, pyrazinyl-, pyrimidinyl-, indazolyl-, imidazolyl-, furyl-, benzimidazolyl-, benzofuryl-, benzotiazolyl-, benzizoxazolyl-, izotiazolyl-, pyrazolyl-, pyrolyl-, indolyl-, pyrolopyridyl-, oxazolyl-, benzoxazolyl-, benzotiadiazolylyl-, pyridyl-, benzo[1,3]dioxolyl-, a 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxinylskupiny.

Podľa ďalšieho rozpracovania R^6 je substituovaný 1 až 4 substituentmi R^{27} nezávisle zvolenými zo súboru skladajúceho sa z alkylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, skupiny $-O(\text{alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka})$, chlóru, brómu, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{OH})$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{OH})$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{OCH}_3)$, OCF_3 , OCHF_2 , $-O\text{-cyklopropyl}$, $-(\text{-CH}_2\text{-cyklopropyl})$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)(\text{OH})$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)(\text{OCH}_3)$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CF}_3)$, $-2\text{-cyklopropyl-1-OH}$, $1\text{-cyklopropyl-2-OH}$, $-1\text{-cyklopropyl-1-NH}_2$, $-O\text{-oxetanyl}$, $-O\text{-tetrahydrofuryl}$, cyklopropyl a $-\text{SCH}_3$.

Podľa ďalšieho rozpracovania sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I, II alebo III, definované hore, kde R^5 predstavuje fenyl-, pyridyl- alebo pyrimidinylskupinu substituovanú 2 alebo 3 skupinami R^{27} . V konkrétnejšom rozpracovaní R^5 predstavuje fenylskupinu substituovanú 2 alebo 3 skupinami R^{27} .

Podľa ďalšieho rozpracovania sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I, II alebo III, prednostne I, definované hore, kde R^5 predstavuje fenyl-, pyridyl- alebo pyrimidinylskupinu substituovanou 2 alebo 3 skupinami R^{27} zvolenými z halogénu, skupiny $-(\text{halogénalkyl s 1 až 4 atómami uhlíka})$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{OR}^{25}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ a alkylskupiny s 1 až 10 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná 1 až 3 substituentmi, prednostne jedným substituentom, zvolenými z hydroxyskupiny, alkoxyskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka a $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$. R^{27} je prednostne vždy nezávisle zvolený z metylskupiny, etylskupiny, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, chlóru, brómu, fluóru, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-O\text{-cyklopropyl}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ a $-\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3$. Vo výhodnejšom rozpracovaní je R^{27} vždy nezávisle zvolené z metylskupiny, etylskupiny, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, chlóru, brómu a fluóru.

Podľa ďalšieho rozpracovania sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I, II alebo III, prednostne I, kde - predstavuje fenylskupinu a je substituovaný 2 alebo 3 substituentmi R^{27} nezávisle zvolenými z metylskupiny, chlóru, $-OCH_3$, $-OCF_3$, brómu a $-C(O)NH_2$.

Podľa ďalšieho rozpracovania sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I definované hore, kde Z predstavuje O, NH alebo $NC(=O)CF_3$. Z prednostne predstavuje O.

V prednostnom rozpracovaní sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde Z predstavuje O; B predstavuje skupinu $-NHCHR^1R^2$, kde R^1 prednostne predstavuje skupinu $-C(O)H$, $-C(O)(\text{alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka})$ alebo -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, pričom alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka je prípadne substituovaný 1 až 6 atómami fluóru alebo 1 alebo 2 R^8 nezávisle zvolenými zo skupiny -alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, hydroxyskupiny a $-O-(\text{alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka})$, a R^2 prednostne predstavuje skupinu -alkyl s 1 až 12 atómami uhlíka, ktorá prípadne obsahuje 1 až 3 dvojné alebo trojité väzby a je prípadne substituovaná 1 až 3 substituentmi zvolenými z fluóru a alkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka; R^5 a R^6 predstavuje fenyl-, pyridyl- alebo pyrimidinylskupinu substituovanú 2 alebo 3 skupinami R^{27} zvolenými z halogénu, skupiny $-(\text{halogénalkyl s 1 až 4 atómami uhlíka})$, $-C(O)R^{24}$, $-OR^{25}$, $-C(O)NR^{24}R^{25}$ a alkylskupiny s 1 až 10 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná 1 až 3 substituentmi, prednostne jedným substituentom, zvolenými z hydroxyskupiny, alkoxyskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka a $-NR^{24}R^{25}$; a R^4 predstavuje skupinu $-C(O)NR^{24}R^{25}$. R^{24} a R^{25} skupiny $-C(O)NR^{24}R^{25}$ sú v konkrétnejšom rozpracovaní nezávisle zvolené z vodíka a skupiny -alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka.

V ďalšom prednostnom rozpracovaní sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde Z predstavuje O; B predstavuje skupinu $\text{-NHCHR}^1\text{R}^2$, kde R^1 prednostne predstavuje skupinu -C(O)H , $\text{-C(O)(alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka)}$ alebo $\text{-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka}$, pričom alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka je prípadne substituovaný 1 až 6 atómami fluóru alebo 1 alebo 2 R^8 nezávisle zvolenými zo skupiny $\text{-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka}$, hydroxyskupiny a $\text{-O-(alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka)}$, a R^2 prednostne predstavuje skupinu $\text{-alkyl s 1 až 12 atómami uhlíka}$, ktorá prípadne obsahuje 1 až 3 dvojné alebo trojité väzby a je prípadne substituovaná 1 až 3 substituentmi zvolenými z fluóru a alkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka; R^5 predstavuje fenyl-, pyridyl- alebo pyrimidinylskupinu substituovanú 2 alebo 3 skupinami R^{27} zvolenými z halogénu, skupiny $\text{-(halogénalkyl s 1 až 4 atómami uhlíka)}$, -C(O)R^{24} , -OR^{25} , $\text{-C(O)NR}^{24}\text{R}^{25}$ a alkylskupiny s 1 až 10 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná 1 až 3 substituentmi, prednostne jedným substituentom, zvolenými z hydroxyskupiny, alkoxy skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka a $\text{-NR}^{24}\text{R}^{25}$; a R^4 predstavuje skupinu $\text{-NR}^1\text{R}^2$, kde R^1 prednostne predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylskupiny s 3 až 8 atómami uhlíka alebo skupinu $\text{-(alkylén s 1 až 6 atómami uhlíka)(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka)}$, výhodnejšie skupinu $\text{(alkylén s 1 až 6 atómami uhlíka)(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka)}$ a R^2 prednostne predstavuje alkylskupinu s 1 až 12 atómami uhlíka, ktorá prípadne obsahuje 1 až 3 dvojné alebo trojité väzby a je prípadne substituovaná 1 až 3 atómami fluóru. B prednostne predstavuje skupinu $\text{-N(CH}_2\text{-cyklopropyl)(CH}_2\text{CH}_3\text{)}$ alebo $\text{-N(CH}_2\text{-cyklopropyl)(CH}_2\text{CF}_3\text{)}$.

Ako príklady prednostných zlúčenín je možné uviesť zlúčeniny zvolené zo súboru skladajúceho sa z

2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-hydroxymetylpropyl-amino)-6,N-dimetylnikotínamidu,

2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-metoxymetylpropyl-amino)-6,N-dimetylnikotínamidu,

2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-metoxymetylpropyl-amino)-6-metylnikotínamidu,

2-(4-bróm-2-metoxifyenoxy)-4-(1-etylpropylamino)-6-metylnikotínamidu,

2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etyl-2-metoxypropyl-amino)-6-metylnikotínamidu,

2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etyl-2-metoxypropyl-amino)-6,N-dimetylnikotínamidu,

2-(4-chlór-2-trifluórmetoxifyenoxy)-4-(1-etylpropylamino)-6-metylnikotínamidu,

2-(4-chlór-2-trifluórmetoxifyenoxy)-4-(1-etylpropylamino)-6-N-dimetylnikotínamidu,

2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1S,2R-1-etyl-2-metoxypropylamino)-6,N-dimetylnikotínamidu a

2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1S,2S-1-etyl-2-metoxypropylamino)-6,N-dimetylnikotínamidu

a ich farmaceuticky vhodných solí.

Ako iné príklady prednostných zlúčenín podľa vynálezu je možné uviesť zlúčeniny zvolené zo súboru skladajúceho sa z

2-(4-bróm-2-metoxifyenoxy)-4-(1-etylpropylamino)-6-metyl-
nikotinonitrilu,

4-[4-(1-etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridin-2-yloxy]-3,5-di-
metylbenzamidu,

metylesteru 2-(4-chlór-2,6-dimetylfeoxy)-6-metyl-4-(1-
-metylsulfanylmetylpropylamino)nikotínovej kyseliny,

metylesteru 2-(4-chlór-2,6-dimetylfeoxy)-4-(1-hydroxy-
metylpropylamino)-6-metyl nikotínovej kyseliny,

2-(4-bróm-2,6-dimetylfeoxy)-4-(1-etylpropylamino)-6-
-metyl nikotinonitrilu,

metylesteru 2-(4-chlór-2-trifluórmetyoxyfeoxy)-4-(1-
-etylpropylamino)-6-metyl nikotínovej kyseliny a

metylesteru 2-(4-chlór-2,6-dimetylfeoxy)-6-metyl-4-
-(tetrahydrofuran-3-ylamino)nikotínovej kyseliny

a ich farmaceuticky vhodných solí.

Ako príklady zlúčenín podľa vynálezu je možné
uviesť zlúčeniny zvolené zo súboru skladajúceho sa z

2-(4-bróm-2-metylfenylamino)-4-(1-etylpropoxy)-6-metyl-
nikotínovej kyseliny,

[2-(4-bróm-2-metylfenylamino)-4-(1-etylpropoxy)-6-metyl-
pyridin-3-yl]metanolu,

2-(4-chlór-2,6-dimetylfeoxy)-4-(1-hydroxymetylpropyl-
amino)-6-metyl nikotínovej kyseliny,

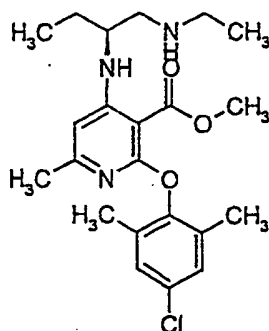
2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-hydroxymetylpropyl-amino)-6-metylnikotínamidu,

2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-N-etyl-4-(1-hydroxymetyl-propylamino)-6-metylnikotínamidu,

2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-hydroxymetylpropyl-amino)-6,N-dimetylnikotínamidu,

cyklopropylmetyl-[2,5,6-trimetyl-7-(2,4,6-trimetylfenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amínu;

cyklopropylmetyl-[3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyridin-4-yl]etylaminu;



metylesteru 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-metoxycarbonylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny,

metylesteru 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-metoxycarbonylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny,

3,3',6'-trimetyl-2'-(2,4,6-trimetylfenoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyľu,

2-(4-chlór-2,6-dimetylfenyl)-2,5-dimetyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl](tetrahydrofuran-3-yl)amínu,

2,5,6-trimetyl-4-pyrolidin-1-yl-7-(2,4,6-trimetylfenyl)-
-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidínu,

(2-pyrolidin-1-yletyl)-[2,5,6-trimetyl-7-(2,4,6-tri-
metylfenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amínu,

(tetrahydrofuran-3-yl)-[2,5,6-trimetyl-7-(2,4,6-trimetyl-
fenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amínu,

2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-6-metyl-4-(tetrahydrofuran-
-3-ylamino)pyridín-3-karbaldehydóxiu;

[3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-yl]-(2-
-pyrolidin-1-yletyl)amínu,

N-[3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-yl]-2,2,2-
-trifluór-N-(2-pyrolidin-1-yletyl)acetamidu,

N2-[3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-yl]-
-N1,N1-dimetylbután-1,2-diamínu,

metylesteru 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etyl-2-
-metylaminopropylamino)-6-metyl nikotínovej kyseliny,

[3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-yl]-(3-
-metylbutyl)-(2-pyrolidin-1-yletyl)amínu,

(3,3-dimetylbutyl)-[3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-
pyridin-4-yl]-(2-pyrolidin-1-yletyl)amínu,

[3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-yl]morfo-
lin-4-ylamínu,

4-(1-etylpropoxy)-2-(4-metoxi-2-metylfenylamino)-6-
-metyl nikotínovej kyseliny,

2-(4-chlór-2-metylfenylamino)-4-(1-etylpropoxy)-6-metyl-
nikotínovej kyseliny,

4-(1-etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylpyridin-
-3-yloxy)nikotínovej kyseliny,

N2-[3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-yl]-N1-
-pyridin-3-ylmetylbután-1,2-diamínu,

N2-[3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-yl]-N1-
-tiazol-2-ylmetylbután-1,2-diamínu,

2-(2,4-dimetylfenylamino)-4-(1-etylpropoxy)-6-metyl-
nikotínovej kyseliny,

[2-(4-chlór-2-metylfenylamino)-4-(1-etylpropoxy)-6-metyl-
pyridin-3-yl]metanolu,

2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-hydroxymetylpropyl-
amino)-6-metyl-
nikotinonitrilu,

1-(4-chlór-2-metylfenyl)-5-(1-etylpropoxy)-7-metyl-1,4-
-dihydro-2H-3-oxa-1,8-diazanaftalénu,

4-(1-etylpropylamino)-2-metyl-7-(2,4,6-trimetylfenyl)-
-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidín-5,6-diónu,

4-(1-etylpropylamino)-2-metyl-7-(2,4,6-trimetylfenyl)-
-5,7-dihydropyrololo[2,3-d]pyrimidín-6-ónu,

4-[3-kyano-4-(1-etylpropylamino)-6-metylpyridin-2-yloxy]-
-3-metoxybenzoovej kyseliny,

2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-metoxymetylpropyl-amino)-6-metylnikotínamidu,

2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-metoxymetylpropyl-amino)-6,N-dimetylnikotínamidu,

2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-N-(1-hydroxymetylpropyl)-4-(1-hydroxymetylpropylamino)6-metylnikotínamidu

a ich farmaceuticky vhodných solí.

Predmetom vynálezu je ďalej farmaceutická kompozícia na liečenie (a) porúch alebo stavov, ktorých liečenie je možné uskutočňovať alebo uľahčovať antagonizáciou CRF, ktorých neobmedzujúcim príkladom sú poruchy, vyvolané alebo uľahčené CRF, alebo (b) porúch alebo stavov zvolených zo súboru skladajúceho sa zo zápalových porúch, ako je reumatoidná artritída a osteoartritída, bolesť, astma, psoriáza a alergia; generalizovaných úzkostných porúch; paniky; fóbií, ako sociálna fóbia, agorafóbia a špecifických fóbií; obsesívne-kompulzívnej poruchy; posttraumatickej stresovej poruchy; porúch spánku indukovaných stresom; percepcie bolesti, ako je fibromyalgia; porúch nálady, ako sú depresia, ako veľká depresia, depresia s jedinou epizódou, rekurentná depresia, depresia zneužitých detí, poruchy nálady spojené s premenštruačným syndrómom a popôrodná depresia; dystémia; bipolárnych porúch; cyklotýmie; syndrómu chronickej únavy; bolesti hlavy vyvolanej stresom; rakoviny; syndrómu dráždivého čreva; Crohnovej choroby; spastickej časti hrubého; pooperačnej nepriechodnosti čriev; vredov; diarrhey; horúčky vyvolanej stresom; infekciou vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti; neurodegeneratívnych chorôb, ako Alzheimerovej choroby, Parkinsonovej choroby a Huntingtonovej choroby; gastrointestinálnych chorôb; porúch príjmu potravy, ako anorexia a bulimia nervosa; hemoragického stresu; závislostí

a návykov od chemických látok, ako závislosti od alkoholu, kokaínu, heroínu, benzodiazepínov alebo iných látok; symptómov po odňatí alkoholu a drôg; psychotických epizód indukovaných stresom; eutyroidného chorobného syndrómu; syndrómu nevhodného antidiarrheického hormónu; obezity; neplodnosti; poranenia hlavy; poranenia miechy; ischemického poškodenia neurónov, ako cerebrálnej ischemie, ako ischemie podmozgovej žlázy; excitotoxického poškodenia neurónov; epilepsie; mŕtvice; imunitných dysfunkcií, ako imunitných dysfunkcií indukovaných stresom, ako stresového syndrómu ošipaných, kinetóz hovädzieho dobytku, paroxyzmálnej fibrilácie koní, dysfunkcie indukovanej obmedzeným pohybom hydiny, stresu po ostrihaní oviec alebo stresu u psov vyvolaného interakciou človek-zviera; svalových kŕčí; inkontinencie moča; senilnej demencie Alzheimerovho typu; multiinfarktovej demencie; amyotrofickej laterálnej sklerózy; hypertenzie; tachykardie; hromadivého srdcového zlyhania; osteoporózy; predčasného pôrodu; hypoglykémie a syndrómu X u cicavcov, vrátane človeka, a vtákov, ktorej podstata spočíva v tom, že obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca I, II alebo III alebo jej farmaceuticky vhodnú soľ v množstve účinnom na liečenie takých porúch alebo stavov, a farmaceuticky vhodný nosič.

Predmetom vynálezu je ďalej tiež spôsob liečenia (a) porúch alebo stavov, ktorých liečenie je možné uskutočňovať alebo uľahčovať antagonizáciou CRF, ktorých neobmedzujúcim príkladom sú poruchy, vyvolané alebo uľahčené CRF, alebo (b) porúch alebo stavov zvolených zo súboru skládajúceho sa zo zápalových porúch, ako je reumatoidná artritída a osteoartritída, bolesť, astma, psoriáza a alergia; generalizovaných úzkostných porúch; paniky; fóbií, ako sociálna fóbia, agorafóbia a špecifických fóbií; obsesívne-kompulzívnej poruchy; posttraumatickej stresovej poruchy; porúch spánku indukovaných stresom; percepcie bolesti, ako je fibromyalgia; porúch nálady, ako sú depresie, ako veľká de-

presia, depresia s jedinou epizódou, rekurentná depresia, depresia zneužitých detí, poruchy nálady spojené s premenštruačným syndrómom a popôrodné depresie; dystémie; bipolárnych porúch; cyklotýmie; syndrómu chronickej únavy; bolesti hlavy vyvolané stresom; rakoviny; syndrómu dráždivého čreva; Crohnovej choroby; spastickej časti hrubého čreva; pooperačnej nepriechodnosti čriev; vredov; diarrhey; horúčky vyvolanej stresom; infekciou vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti; neurodegeneratívnych chorôb, ako Alzheimerovej choroby, Parkinsonovej choroby a Huntingtonovej choroby; gastrointestinálnych chorôb; porúch príjmu potravy, ako anorexia a bulimia nervosa; hemorrhagického stresu; závislostí a návykov od chemických látok, ako závislosti od alkoholu, kokaínu, heroínu, benzodiazepínov alebo iných látok; symptómov po odňatí alkoholu a drog; psychotických epizód indukovaných stresom; eutyroidného chorobného syndrómu; syndrómu nevhodného antidiarrheického hormónu; obezity; neplodnosti; poranenia hlavy; poranenia miechy; ischemického poškodenia neurónov, ako cerebrálna ischemie, ako ischemia podmozgovej žľazy; excitotoxického poškodenia neurónov; epilepsia; mŕtvica; imunitných dysfunkcií, ako imunitných dysfunkcií indukovaných stresom, ako stresového syndrómu ošipaných, kinetóz hovädzieho dobytku, paroxyzmálnej fibrilácie koní, dysfunkcie indukovanej obmedzeným pohybom hydiny, stresu po ostrihaní oviec alebo stresu u psov vyvolaného interakciou človek-zviera; svalových kŕčí; inkontinencie moča; senilnej demencie Alzheimerovho typu; multiinfarktovej demencie; amyotrofickej laterálnej sklerózy; hypertenzie; tachykardie; hormadivého srdcového zlyhania; osteoporózy; predčasného pôrodu; hypoglykémie a syndrómu X u cicavcov, vrátane človeka, a vtákov, pri ktorom sa subjektom, ktoré také liečenie potrebujú, podáva zlúčenina všeobecného vzorca I, II alebo III alebo jej farmaceuticky vhodná soľ v množstve účinnom pri liečení takej poruchy alebo stavu.

Ďalej je predmetom vynálezu farmaceutická kompozícia a spôsob na liečenie stavu, ktorých podstata spočíva v tom, že sa podáva zlúčenina všeobecného vzorca I, II alebo III v množstve, ktoré je účinné pri liečení takého stavu, pričom tento stav je zvolený zo súboru skladajúceho sa z a) abnormálneho cirkadiálneho rytmu; b) depresie, pričom pri liečení depresie sa podáva druhá zlúčenina na liečenie depresii, ktorej nástup účinku je oproti nástupu účinku takého antagonistu CRF oneskorený; a c) emesie. Hore uvedený spôsob je možné realizovať na základe informácií uvedených v US predbežnej patentovej prihláške č. 60/151 183, podanej 18. augusta 1999, v ktorej je opísané liečenie hore menovaných stavov pri použití antagonistov CRF všeobecne. Tento dokument je citovaný náhradou za prenesenie jeho obsahu do tohto textu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, II alebo III podľa vynálezu je tiež možné používať pri liečení foriem srdcového zlyhania opísaných v US prihláške č. 09/248 073, pozri hore, a pre tieto indikácie je tiež možné pripravovať farmaceutické kompozície na báze týchto zlúčenín.

Ako neobmedzujúce príklady konkrétnejších foriem alebo manifestácií abnormálneho cirkadiálneho rytmu, ktoré je možné liečiť podľa tohto vynálezu, je možné uviesť syndróm vyvolaný časovým posunom, sezónnu afektívnu poruchu, poruchu spánku vyvolanú pracou na smeny, nepravidelný cyklus spánok-bdenie, syndróm posunu spánkovej fázy dozadu vyvolaný takým abnormálnym cirkadiálnym rytmom, syndróm posunu spánkovej fázy dopredu alebo cyklus spánku a bdenia, ktorý nie je synchronizovaný s 24hodinovým dňom vyvolaný takým abnormálnym cirkadiálnym rytmom. Zlúčeninu všeobecného vzorca I, II alebo III je tiež pri spôsobe a vo farmaceutickej kompozícii pri liečení abnormálneho cirkadiálneho rytmu možné kombinovať s druhou zlúčeninou, ktorá je užitočná pri lie-

čení porúch spánku, ako sú napríklad antagonisty tachykinínu, agonisty mozgových receptorov GABA, melatonergické zlúčeniny, agonisty mozgových receptorov GABA, antagonisty receptoru 5HT₂ a zlúčeniny viažuce receptor D4. So zlúčeninami všeobecného vzorca I, II alebo III je však možné použiť aj iné zlúčeniny alebo látky, ktoré sú užitočné pri liečení porúch spánku. Také spôsoby a kompozície sú podrobnejšie opísané v US predbežnej prihláške č. 60/151 183, pozri hore.

Podľa ďalšieho rozpracovania je takým stavom depresia a druhá zlúčenina s oneskoreným účinkom na liečenie depresie je zvolená zo súboru skladajúceho sa zo selektívnych inhibítorov spätného vychytávania serotonínu, tricyklických antidepresív, inhibítorov spätného vychytávania norepinefrinu, lítia, bupropionu, sertralínu, fluoxetinu, trazodonu a tricyklických antidepresív zvolených zo súboru skladajúceho sa z imipraminu, amitriptylinu, trimipraminu, doxepinu, desipraminu, nortriptylinu, protriptylinu, amoxapinu, klomipraminu, maprotilínu a karbamazepinu a ich farmaceuticky vhodných solí a esterov.

Podľa ďalšieho rozpracovania je liečeným stavom emesia a spôsob ďalej zahŕňa podávanie druhej zlúčeniny na liečenie emesie. Ako neobmedzujúce príklady druhých zlúčenín na liečenie emesie je možné uviesť látky zvolené zo súboru zahŕňajúceho antagonisty tachykinínu, antagonisty 5HT₃, agonisty GABA a inhibítory látky P. Ako konkrétnejšie kategórie emesie spadajúce do rozsahu tohto vynálezu je možné uviesť emesiu indukovanú stavom alebo faktorom zvoleným zo súboru skladajúceho sa z ťarchavosti, vestibulárnej poruchy, pooperačnej nevoľnosti, gastrointestinálnej obštrukcie, zníženej gastrointestinálnej motility, viscerálnej bolesti, migrény, zmeny interkraniálneho tlaku, chemoterapie, ožiarenia, toxínov a opioidných analgetik.

Nasleduje podrobnejší opis vynálezu.

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

Pod pojmom "alkyl" sa rozumie alkylskupiny s reťazcom priamym i rozvetveným. Napríklad do rozsahu pojmu "alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka" spadajú alkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka s reťazcom priamym i rozvetveným, ktorých neobmedzujúcimi príkladmi sú metylskupina, etylskupina, izopropylskupina, terc-butylskupina a hexylskupina.

V prípade, že R^2 alebo R^5 predstavuje heterocyklickú skupinu, je táto skupina viazaná prostredníctvom atómu uhlíka.

Alkylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka a alkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, ktoré môžu obsahovať jednu dvojnú alebo trojitú väzbu, v prípade jej prítomnosti budú obsahovať aspoň dva atómy uhlíka.

Pod pojmom "halogén" sa rozumie fluór, chlór, bróm alebo jód, pokiaľ to nie je uvedené inak.

Pod pojmom "liečenie" alebo "liečba" apod. sa rozumie spomaľovanie alebo reverzovanie progresie poruchy a tiež kuraatívne liečenie, a tiež zmierňovanie alebo redukovanie symptómov poruchy alebo stavu, dokonca i pokiaľ porucha alebo stav nie sú skutočne eliminované a dokonca i pokiaľ porucha alebo stav nie sú spomalené alebo reverzované. Do rozsahu pojmu "liečenie" takisto spadá profylaxia porúch a stavov.

Pod pojmom "halogénalkyl" sa rozumie alkylskupina substituovaná jedným alebo viacerými atómami halogénu, tzn. jedným alebo viacerými atómami fluóru, brómu, jódu alebo chlóru. V prípade, že alkylskupina môže byť, v súlade s opisom a nárokmi, substituovaná napríklad 1 až 9, napríklad 9 atómami, je táto prípadná substitúcia 1 až 9 atómami fluóru možná iba pokiaľ daná alkylskupina obsahuje dostatočný počet atómov uhlíka.

Pod pojmom "aryl" sa rozumie, pokiaľ to nie je uvedené inak, organický zvyšok, ktorý je odvodený od aromatického uhľovodíka odstránením jedného atómu vodíka. Ako príklady arylskupín je možné uviesť fenylskupinu a naftylskupinu.

Pod pojmom "heterocykloalkyl" sa rozumie, pokiaľ to nie je uvedené inak, štvor- až osemčlenný monokarbocyklický kruh alebo bicyklický kruh, kde je aspoň jeden atóm uhlíka nahradený heterológny členom zvoleným z kyslíka, dusíka a skupiny N-(alkyl) a S(O)_m, kde m predstavuje číslo 1, 2 alebo 3. Heterocykloalkylové skupiny zvyčajne obsahujú až štyri, prednostne 1, 2 alebo 3, heterológne členy. Heterocykloalkylové skupiny v zlúčeninách podľa vynálezu môžu obsahovať prípadne 1 až 3 dvojné väzby. Do rozsahu pojmu "heterocykloalkyl" tiež spadajú heteroarylskupiny. Ako príklady heteroarylskupín je možné uviesť tienyl-, benzotienyl-, pyridyl-, tiazolyl-, chinolyl-, pyrazinyl-, pyrimidinyl-, imidazolyl-, furyl-, benzofuryl-, benzo- tiazolyl-, izotiazolyl-, benzizotiazolyl-, benzizoxazolyl-, benzimidazolyl-, indolyl- a benzoxazolylskupinu. Ako iné príklady arylskupín je možné uviesť pyrazolyl-, triazolyl-, tetrazolyl-, izoxazolyl-, oxazolyl-, pyrolyl-, izochinolyl-, cinolinyl-, indazolyl-, indolizinylnyl-, ftalazinyl, pyridazinyl-, triazinyl-, izoindolyl-, purinyl-, oxadiazolyl-, tiadiazolyl-, furazanyl-,

benzofurazanyl-, benzotiofenyl-, benzotiazolyl-, benzoxazolyl-, chinazolinyl-, chinoxalinyll-, naftyridinyl- a furo-pyridinylskupinu. Ako prednostné heteroarylové skupiny je možné uviesť tiazolyl-, tienyl-, benzotienyl-, pyridyl-, chinolyl-, chinazolinyl-, chinoxalinyll-, pyrazinyl-, pyrimidinyl-, indazolyl-, imidazolyl-, furyl-, benzimidazolyl-, benzofuryl-, benzotiazolyl-, benzizoxazolyl-, izotiazolyl-, pyrazolyl, pyrolyl-, indolyl-, pyrolopyridyl-, oxazolyl, benzoxazolyl- a benzotiadiazolyllskupinu. Inými prednostnými heterocykloalkylskupinami sú tetrahydrofurano, tetrahydropyrano, morfolino, pyrrolidino, piperidino, piperazino, [2,2,1]azabicyklické kruhy, [2,2,2]azabicyklické kruhy, [3,3,1]azabicyklické kruhy, chinuklidino, azetidino, azetidino, oxindolo, dihydroimidazolo a pyrrolidinono. Heterocykloalkylové skupiny v zlúčeninách podľa vynálezu môžu byť viazané prostredníctvom atómu uhlíka alebo atómu dusíka, pokiaľ je to možné.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde B predstavuje skupinu $-NR^1R^2$, $-NHCHR^1R^2$, $-OCHR^1R^2$ alebo $-SCHR^1R^2$, a R^3 predstavuje metylskupinu, etylskupinu alebo chlór (ďalej R^{19}), je možné pripravovať reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca IV, kde D predstavuje chlór, a A, R^4 , R^5 a Z majú hore uvedený význam, so zlúčeninou všeobecného vzorca BH, kde B má význam uvedený bezprostredne hore. Táto reakcia sa vykonáva v rozpúšťadle v prítomnosti bázy pri teplote od asi 0 do asi 230°C. Vhodnými rozpúšťadlami sú organické rozpúšťadlá, ako tetrahydrofurán (THF), acetonitril, dimetylsulfoxid (DMSO), acetón, alkanoly s 2 až 15 atómami uhlíka, chloroform ($CHCl_3$), benzén, xylén, toluén, sulfolan, pyridín, chinolín, 2,4,6-trimetylpyridín, acetamid, dialkylacetamid s 1 až 2 atómami uhlíka v každej z alkylových častí alebo 1-metyl-2-pyrrolidinón.

Prednostným spôsobom výroby zlúčenín všeobecného vzorca I, kde A predstavuje skupinu $-\text{CR}^7$, a B predstavuje skupinu $-\text{NR}^1\text{R}^2$ alebo $-\text{NHCHR}^1\text{R}^2$, je ďalej opísaný dvojstupňový spôsob. Najskôr sa zlúčenina všeobecného vzorca IV nechá reagovať s nadbytkom zlúčeniny vzorca R^1NH_2 alebo NH_3 alebo ekvivalentného prekursoru NH_3 (napríklad NaN_3 , $\text{nBu}_4\text{N}^+\text{N}_3^-$ alebo NH_2OH) pri teplote od asi 75 do asi 250°C za tlaku od asi 0 do asi 2061 kPa vo vhodnom rozpúšťadle uvedenom hore za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde B predstavuje skupinu $-\text{NHR}^1$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2\text{OH}$ alebo $-\text{N}_3$. Zlúčeninu všeobecného vzorca I, kde B predstavuje skupinu $-\text{N}_3$ alebo $-\text{NH}_2\text{OH}$ je možné meniť na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca I, kde B predstavuje skupinu $-\text{NH}_2$ známymi spôsobmi hydrogenácie alebo redukcie. Alkyláciou zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde B predstavuje skupinu $-\text{NHR}^1$ alebo $-\text{NH}_2$, vhodným alkylhalogenidom v prítomnosti vhodnej bázy, ako lítium- alebo natriumbistrimetylsilylamidu, lítium- alebo natriumdiizopropylamidu, n-butyllítia alebo terc-butoxidu draselného, vo vhodnom rozpúšťadle, ako tetrahydrofuráne, dioxáne alebo metylénchloride, sa získa zodpovedajúca zlúčenina všeobecného vzorca I, kde B predstavuje skupinu $-\text{NR}^1\text{R}^2$. Alternatívne sa redukčnou amináciou zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde B predstavuje skupinu $-\text{NHR}^1$ alebo $-\text{NH}_2$, napríklad acyláciou, a následnou redukciou tetrahydroboritanom (napríklad tetrahydroboritanom sodným) získa zlúčenina všeobecného vzorca I, kde B predstavuje skupinu $-\text{NR}^1\text{R}^2$ alebo $-\text{NHCHR}^1\text{R}^2$.

V prípade, že B predstavuje skupinu $-\text{NR}^1\text{R}^2$ alebo $-\text{NHCHR}^1\text{R}^2$, môže prebytok zlúčeniny všeobecného vzorca BH slúžiť ako reakčné činidlo, tak ako báza. Je možné tiež použiť iné bázy ako zlúčeniny vzorca BH, ako je uhličitan draselný, trialkylamín s 1 až 6 atómami uhlíka v každej z alkylových častí alebo hydrid sodný. Reakcia sa vykonáva pri teplote od asi 75 do asi 230°C. Pokiaľ sa reakcia uskutočňuje v prítom-

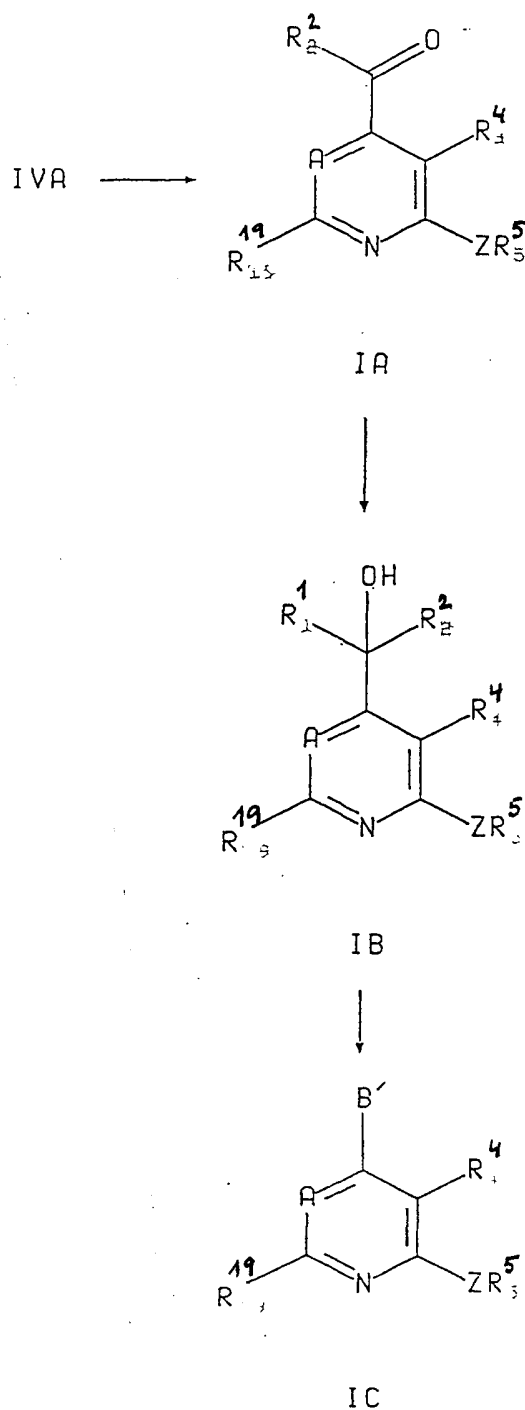
nosti bázy, ako hydridu sodného, alkoxidu draselného s 1 až 4 atómami uhlíka alebo organolítnej zlúčeniny, ako n-butyllítia, používa sa molárny ekvivalent amínu.

Keď B predstavuje skupinu $-\text{OCHR}^1\text{R}^2$ alebo $-\text{SCHR}^1\text{R}^2$, je možné použiť bázu, ktorá je schopná deprotónovať zlúčeninu vzorca BH, ako je hydrid alkalického kovu, ako hydrid sodný alebo draselný, alebo organokovová báza, ako natriumdiizopropylamid, natriumbis(trimetylsilyl)amid, lítiumdiizopropylamid, lítiumbis(trimetylsilyl)amid, alkoxid sodný alebo draselný s 1 až 4 atómami uhlíka alebo n-butyllítium. Ako rozpúšťadlo je možné použiť napríklad tetrahydrofurán, acetonitril, dimetylsulfoxid, acetón, metylénchlorid, toluén, alkanol s 2 až 5 atómami uhlíka, chloroform, benzén, xylén alebo 1-metyl-2-pyrolidinón. Reakčná teplota leží v rozmedzí od asi 0 do asi 180°C, prednostne od asi 50 do asi 80°C.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, II a III, kde B má význam uvedený v definícii týchto vzorcov, a R^3 má význam uvedený v definícii týchto vzorcov, ale nepredstavuje metylskupinu alebo etylskupinu (ďalej označovaný ako R^{20} , ktorý je definovaný ako R^3 , s tým rozdielom, že nemôže predstavovať metylskupinu alebo etylskupinu), je možné pripravovať reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca I, II alebo III, kde R^3 predstavuje chlór, s nukleofilom všeobecného vzorca R^{20}H , prípadne pri použití organickej alebo anorganickej bázy. Ako vhodnú bázu je možné uviesť sodík a hydrid sodný v prípade, že R^{20}H predstavuje alkanol alebo alkántiol; a slabšie bázy, ako uhličitan draselný alebo trietylamín, keď R^{20} predstavuje amín. Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^{20} predstavuje fluór, je možné pripravovať zo zodpovedajúcich zlúčenín, kde R^{20} predstavuje chlór, reakciou s tetrabutylamóniumfluoridom. Ako vhodné rozpúšťadlá je možné uviesť dimetylsulfoxid, tetrahydrofurán alebo metylénchlorid, prednostne tetrahydrofurán.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde B predstavuje skupinu vzorca $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{C}=\text{CR}^2\text{R}^{12})\text{R}^1$, $-\text{CHR}^2\text{OR}^{12}$, $-\text{CHR}^2\text{SR}^{12}$ alebo $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$, a R^3 a R^{19} majú hore uvedený význam, je možné pripravovať spôsobom znázorneným v schéme I.

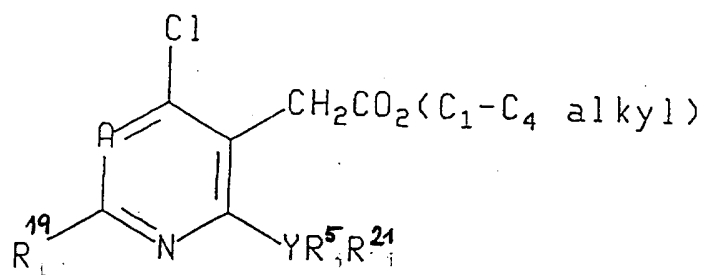
S c h é m a I



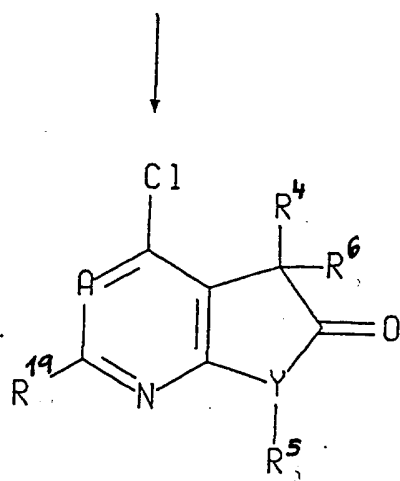
Zlúčeniny všeobecného vzorca IV, kde D predstavuje kyanoskupinu, a A, R^4 , R^5 a R^{19} majú hore uvedený význam, ktoré zodpovedajú všeobecnému vzorcu IVA (nie je znázornený), pripravené reakciou zodpovedajúcej zlúčeniny, kde D predstavuje chlór, s kyanidom draselným alebo kyanidom meďným v dimetylsulfoxide, 1-metyl-2-pyrolidinóne, N,N-dimetylformamide (DMF) alebo acetamide, sa nechajú reagovať s Grignardovým činidlom obsahujúcim skupinu R^2 definovanú hore, za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca IA. Ďalšou reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca IA s Grignardovým činidlom obsahujúcim skupinu R^1 definovanú hore sa získa zlúčenina všeobecného vzorca IB. Zodpovedajúce zlúčeniny všeobecného vzorca IC, kde B' predstavuje skupinu $-CR^1R^2R^{11}$ alebo $-C(C=CR^2R^{12})R^1$, je možné pripravovať obvyklými spôsobmi. Reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca IB s kyselinou, ako koncentrovanou kyselinou sírovou v kyseline octovej, alebo Burgessovou vnútornou soľou, ako metylesterom (karboxysulfamoyl)trietylamóniumhydroxidu, sa získa zlúčenina všeobecného vzorca IC, kde B' predstavuje skupinu $-C(=CR^2R^{12})R^1$. Hydrogenáciou zlúčeniny všeobecného vzorca IC, kde B' predstavuje skupinu $-C(=CR^2R^{12})R^1$, pri použití paládia na uhlíku (Pd/C) alebo oxidu platičitého, ako katalyzátoru sa získa zlúčenina všeobecného vzorca IC, kde B' predstavuje skupinu $-CHR^1R^2$. Reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca IB s dietylaminosulfurtrifluoridom alebo trifenyľfosfínom/tetrachlórmetánom, sa získa zlúčenina všeobecného vzorca IC, kde B' predstavuje skupinu $-CR^1R^2F$ (pri použití dietylaminosulfurtrifluoridu) alebo $-CR^1R^2Cl$ (pri použití trifenyľfosfínu/tetrachlórmetánu). Redukciou zlúčeniny všeobecného vzorca IA tetrahydroboritanom sodným sa získa zlúčenina všeobecného vzorca I, kde B predstavuje skupinu $-CHR^2OH$. Alkyláciou tejto skupiny $-CHR^2OH$ alkylhalogenidom, ako alkyljodidom, v prítomnosti bázy, ako hydridu sodného, pri teplote miestnosti, sa získa zlúčenina všeobecného vzorca I, kde B predstavuje skupinu $-CHR^2OR^{12}$.

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

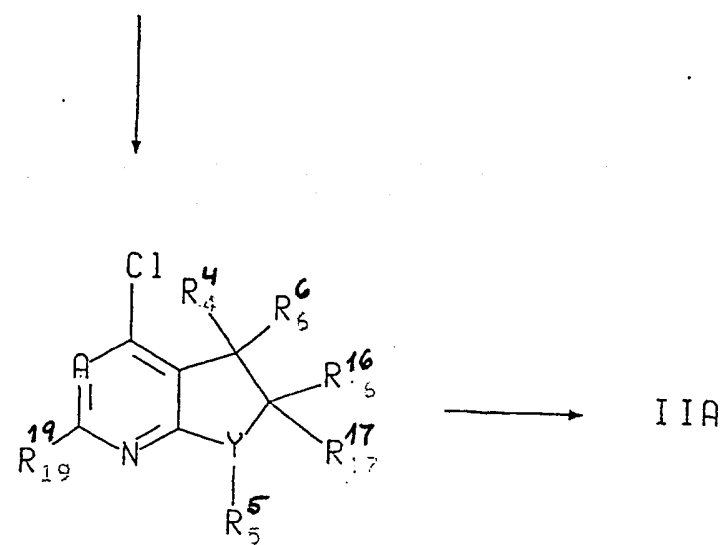
S c h é m a 2



IVB



VII



VIII

IIA

Zlúčeniny všeobecného vzorca VII, kde R^4 a R^6 predstavujú atómy vodíka a Y predstavuje dusík, je možné pripravovať tak, že sa zahrieva zlúčenina všeobecného vzorca IVB s kyslým katalyzátorom vo vhodnom rozpúšťadle, ako toluéne, benzéne, terc-butanole, acetonitrile a acetóne, prednostne toluéne. Kyslým katalyzátorom môže byť kyseliny sírová, kyselina chlorovodíková, kyselina p-toluénsulfónová alebo kyselina metylsulfónová, prednostne kyselina p-toluénsulfónová.

Keď Y vo všeobecnom vzorci IVB predstavuje skupinu CH alebo dusík, je na deprotonáciu protónu zlúčeniny všeobecného vzorca IVB možné použiť bázu. Ako vhodné rozpúšťadlá je možné uviesť tetrahydrofurán, toluén a metylénchlorid. Vhodná reakčná teplota leží v rozmedzí od -78 do 100°C , prednostne od -78 do 50°C . Vhodnými bázami sú hydrid sodný, hydrid draselný, terc-butoxid draselný, lítiumbis(trimetylsilyl)amid a lítium- alebo natriumdiizopropylamid.

Zlúčeniny všeobecného vzorca VII, kde R^4 a R^6 predstavujú atómy vodíka, je možné deprotónovať pri použití bázy, ako hydridu sodného, alebo organokovovej zlúčeniny, ako lítiumbis(trimetylsilyl)amidu s následným rozložením pri použití elektrofilnej zlúčeniny obsahujúcej skupinu R^4 , ako zlúčeniny vzorca R^4L , kde L predstavuje odstupujúcu skupinu, ako jód, bróm, metánsulfonátovú skupinu alebo p-toluénsulfonátovú skupinu, alebo p-tolyl-N-fluór-N-alkylsulfónamidom s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, jódom, p-nitrobenzénom, dimetylformamidom, di(alkyl)ketónom s 1 až 2 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, formaldehydom, alkylaldehydom s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo brómom, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca VII, kde R^4 predstavuje fluór, chlór, bróm, jód, hydroxyskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu S(alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka), CHO, CH(OH)(alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka), C(OH)(di(alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka)) alebo CH_2OH . Ďalšie

konvenčné alkylácie hydroxyskupiny alebo oxidácie tioalkylskupiny vedú k zlúčeninám všeobecného vzorca VII, kde R^4 predstavuje alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo skupinu SO_n (alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka), kde n predstavuje číslo 1 alebo 2. Oxidáciou zlúčenín všeobecného vzorca VII, kde R^4 predstavuje hydroxyskupinu a R^6 predstavuje vodík, sa získajú zodpovedajúce zlúčeniny, kde CR^4R^6 predstavuje skupinu $C=O$, ktorú je možné redukčnou amináciou vhodným aminorom premeniť na zodpovedajúce zlúčeniny, kde R^4 predstavuje aminoskupinu. Zlúčeniny všeobecného vzorca VII, kde R^4 predstavuje nitroskupinu alebo aminoskupinu, je možné pripravovať tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca VII, kde R^4 a R^6 obidva predstavujú vodík, nechá reagovať s alkylnitritom za vzniku zlúčeniny, kde CR^4R^6 predstavuje skupinu $C=NOH$, ktorá sa oxiduje alebo redukuje za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca VII, kde R^4 predstavuje nitroskupinu alebo aminoskupinu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca VII, kde jeden z R^4 a R^6 predstavuje vodík, je možné premeniť na zodpovedajúce zlúčeniny, kde R^{16} a R^{17} obidva predstavujú vodík, redukciou pri použití redukčného činidla, ako lítiumalumíniumhydridu v tetrahydrofuráne. Rovnaká redukcia vedie k zlúčeninám, kde R^{16} predstavuje vodík a R^{17} predstavuje hydroxyskupinu, v prípade, že R^4 a R^6 nepredstavujú obidva súčasne vodík. Pokiaľ R^{17} predstavuje hydroxyskupinu, alkyláciou pri použití alkyljodidu s 1 až 4 atómami uhlíka v prítomnosti hydridu sodného sa získania zodpovedajúcej zlúčeniny, kde R^{17} predstavuje O (alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka). Reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca VII s organokovovou zlúčeninou, ako dialkylzinkom s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkyllítium s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkylmagnéziumbromidom s 1 až 6 atómami uhlíka, sa získa zlúčenina všeobecného vzorca VIII, kde jeden z R^{16} a R^{17} predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a druhý predstavuje hydroxyskupinu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca VIII sa na zodpovedajúce zlúčeniny všeobecného vzorca IIA menia spôsobmi opísanými hore v súvislosti s výrobou zlúčenín všeobecného vzorca I.

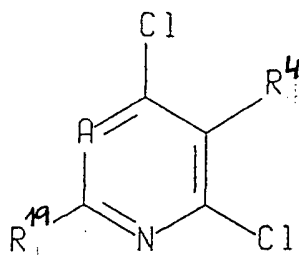
Zlúčeniny všeobecného vzorca III, kde G predstavuje kyslík alebo síru, a R^6 predstavuje vodík, je možné pripravovať tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca I, kde R^4 predstavuje aminoskupinu, a Z predstavuje skupinu NH, nechá reagovať s fosgénom, difosgénom, trifosgénom alebo tiofosgénom. Reakcia sa vykonáva v prítomnosti bázy, ako trialkylamínu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí vo vhodnom rozpúšťadle, prednostne tetrahydrofuráne, pri teplote od -78°C do asi 50°C , prednostne pri 0°C až teplote miestnosti. Štandardnou alkyláciou týchto zlúčenín, kde R^6 predstavuje vodík, pri použití vhodnej bázy, ako hydridu sodného vo vhodnom rozpúšťadle, ako suchom tetrahydrofuráne, sa získajú zlúčeniny všeobecného vzorca III, kde R^6 predstavuje alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka.

Zlúčeniny všeobecného vzorca III, kde G predstavuje alkylskupinu, je možné pripravovať reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^4 predstavuje aminoskupinu, a Z predstavuje skupinu NH, so zlúčeninou vzorca $\text{GC}(\text{O-alkyl s 1 až 2 atómami uhlíka})_3$ v prítomnosti kyseliny, ako kyseliny p-toluénsulfónovej (p-TsOH), kyseliny metánsulfónovej (MsOH), plynného chlóróvodíka (HCl_g) alebo koncentrovanej kyseliny sírovej (H_2SO_4), vo vhodnom rozpúšťadle, ako toluéne, xyléne, benzéne, dioxáne alebo tetrahydrofuráne, pri teplote približne od teploty miestnosti do asi 140°C , prednostne pri asi 50°C až približne teplote spätného toku. Alternatívne je zlúčeninu všeobecného vzorca I, kde R^4 predstavuje aminoskupinu, a Z predstavuje skupinu NH, možné nechať reagovať so zlúčeninou vzorca $[\text{G}(\text{C}=\text{O})]_2\text{O}$, $\text{G}(\text{C}=\text{O})\text{Cl}$

alebo $G(C=O)F$ v prítomnosti bázy, ako pyridínu, derivátu pyridínu alebo trialkylamínu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, vo vhodnom rozpúšťadle, ako dichlórmetáne, trichlórmetáne, tetrahydrofuráne, dioxáne, toluéne alebo benzéne, pri teplote od asi $0^{\circ}C$ približne od teploty spätného toku reakčnej zmesi, prednostne od asi $0^{\circ}C$ približne do teploty miestnosti a potom sa vykoná cyklizácia kruhu za kyslých podmienok (napríklad pri použití kyseliny p-toluénsulfónovej, kyseliny metánsulfónovej, plynného chlór vodíka, plynného bromovodíka (HBr) alebo koncentrovanej kyseliny sírovej). Cyklizáciu je možné realizovať vo vhodnom rozpúšťadle, ako alkanole s 1 až 5 atómami uhlíka, toluéne, xyléne, benzéne, dioxáne alebo tetrahydrofuráne. Vhodná teplota na túto reakciu leží v rozmedzí od asi teploty miestnosti do asi $140^{\circ}C$. Prednostne sa reakcia vykonáva pri asi $50^{\circ}C$ až asi teplote spätného toku.

Zlúčeniny všeobecného vzorca III, kde G predstavuje skupinu $-O-(alkyl \text{ s } 1 \text{ až } 2 \text{ atómami uhlíka})$ alebo $-OCF_3$, je možné pripravovať tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca III, kde G predstavuje kyslík, a R^6 predstavuje vodík, nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca $GOSO_2CF_3$ v prítomnosti bázy, ako trialkylamínu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, alebo lítiumbistrimetylsilylamidom v HMPA alebo dimetylformamidu, a reakčná zmes sa potom rozloží reakciou so zlúčeninou všeobecného vzorca $GOSO_2OG$ alebo $G-X$, kde X predstavuje bróm, chlór alebo SO_3CF_3 .

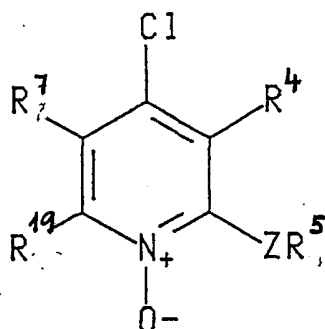
Zlúčeniny všeobecného vzorca IV, kde D predstavuje chlór, a ZR^5 predstavuje skupinu NHR^5 , je možné pripravovať zo zlúčenín všeobecného vzorca V



(V)

kde A a R^4 majú význam uvedený v definícii všeobecného vzorca I, a R^{19} má hore uvedený význam, reakciou so zlúčeninou vzorca R^5NH_2 . Reakcia sa vykonáva v tetrahydrofuráne alebo dimetylsulfoxide pri teplote od asi 0 do asi 150°C, prednostne pri asi 50 až 130°C. Zlúčeniny všeobecného vzorca IV, kde D predstavuje chlór, a Z predstavuje kyslík, síru alebo CHR^{21} , kde R^{21} predstavuje elektróndeficitnú skupinu, ako kyanoskupinu, $C(=O)R$, $COOR$, kde R predstavuje alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, benzoylskupinu alebo alylskupinu, alebo SO_n -fenyl, kde n predstavuje číslo 0, 1 alebo 2, je možno pripravovať tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca V nechá reagovať so zlúčeninou vzorca R^5OH , R^5SH , R^5NH_2 alebo R^5CHR^{21} . Táto reakcia sa vykonáva v prítomnosti bázy, ktorá je schopná deprotónovať zlúčeninu vzorca R^5ZH , ako hydridu sodného, hydridu draselného, uhličitanu draselného, lítium- alebo natriumbis(trimetylsilyl)amidu, dialkylamidu lítneho alebo sodného, alkoxidu sodného alebo draselného s 1 až 4 atómami uhlíka alebo n-butyllítia, prípadne v prítomnosti iných organokovových halogenidov, ako bromidu, jodidu alebo chloridu meďného, oxidu meďnatého, oxidu meďného, medi a trilakylcínchloridu. Ako príklady rozpúšťadiel, ktoré je možné použiť pri tejto reakcii, je možné uviesť tetrahydrofurán, dimetylsulfoxid, acetonitril, metylénchlorid, 1-metyl-2-pyrolidinón, pyridín, chinolín, N,N-dialkylacetamidy, 2,4,6-trimetylpyridín, N,N-dialkylformamidy, napríklad N,N-dimetylformamid (DMF), hexametylfosforamid a toluén. Reakčná teplota leží v rozmedzí od asi 0°C do asi 180°C, prednostne od asi 0 do asi 150°C.

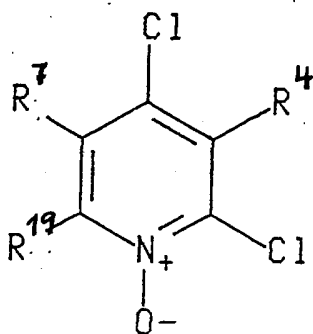
Zlúčeniny všeobecného vzorca IV, kde A predstavuje skupinu CR^7 , D predstavuje chlór a Z predstavuje kyslík, síru alebo skupinu CHR^{21} , je možné pripravovať redukciou zlúčenín všeobecného vzorca X



(X)

kde R^7 a Z majú význam uvedený bezprostredne hore, s redukčným činidlom, ako chloridom fosforitým, vo vhodnom rozpúšťadle, ako metylénchloride alebo chloroformu, pri teplote od asi 0 do asi $100^{\circ}C$, prednostne približne od teploty miestnosti približne do teploty spätného toku rozpúšťadla.

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



(XI)

kde R^4 má význam uvedený v definícii všeobecného vzorca I, a R^{19} má hore uvedený význam (tzn. metyl alebo etyl), re-

akciou so zlúčeninou všeobecného vzorca R^5OH , R^5SH alebo R^5CHR^{21} . Táto reakcia sa vykonáva v prítomnosti bázy, ktorá je schopná deprotónovať R^5ZH , ako hydridu sodného, hydridu draselného, bis(trimetylsilyl)amidu lítneho, sodného alebo draselného, dialkylamidu lítneho, sodného alebo draselného, alkoxidu sodného alebo draselného s 1 až 4 atómami uhlíka alebo n-butyllítia. Ako vhodné rozpúšťadlá je možné uviesť tetrahydrofurán, dioxán, dimetylsulfoxid, 1-metyl-2-pyrrolidinón, pyridín, N,N-di(alkyl)acetamidy s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, acetamid, N,N-di(alkyl)-formamidy s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, acetonitril, metylénchlorid, toluén a xylén. Vhodná reakčná teplota môže ležať v rozmedzí od asi -78 do asi $150^{\circ}C$, prednostne od asi -40 do asi $150^{\circ}C$.

Zlúčeniny všeobecného vzorca XI je možné pripravovať reakciou zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca V, kde A predstavuje skupinu $-CR^7$, a R^4 a R^{19} majú hore uvedený význam, s oxidačným činidlom, ako m-chlórperbenzoovou kyselinou, peroctovou kyselinou alebo pertrifluóroctovou kyselinou, v rozpúšťadle, ako metylénchloride, chloroformu, kyseliny octovej, dimetylformamide, metanole alebo zmesi jedného alebo viacerých z hore uvedených rozpúšťadiel, pri teplote od asi 0 do asi $100^{\circ}C$, prednostne približne pri teplote miestnosti až asi $60^{\circ}C$.

Keď R^4 predstavuje skupinu odoberajúcu elektróny, ako skupinu NO_2 , $-COO(alkyl)$ s 1 až 4 atómami uhlíka), $-COOH$, CN alebo $-CO(alkyl)$ s 1 až 4 atómami uhlíka), je možné obrátiť reakčný poriadok kopulačných reakcií, ktorými sa zavádzajú skupiny B a ZR^5 pri syntéze zlúčenín všeobecného vzorca I. Skupinu B je možné zaviesť pred ZR^5 kopulačným stupňom pri použití podobných spôsobov, aké sú opísané hore. Napríklad zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^4 predstavuje elektrón-deficitnú skupinu, je možné pripravovať reakciou zlúčeniny

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

Zlúčeniny všeobecného vzorca IV, kde D predstavuje chlór, a Z predstavuje skupinu $-\text{N}(\text{alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka})$, je možné pripravovať reakciou zodpovedajúcej zlúčeniny, kde Z predstavuje skupinu NH , s bázou, pri teplote od asi -78 do asi 100°C , prednostne pri asi 0°C až asi teplote miestnosti a následným rozložením alkyljodidom alebo -bromidom s 1 až 4 atómami uhlíka. Ako vhodné bázy je možné uviesť napríklad hydrid sodný, bis(trimetylsilyl)amid lítny alebo sodný, dialkylamid lítny alebo sodný a n-butyllítium. Vhodnými rozpúšťadlami sú napríklad tetrahydrofurán, dimetylsulfoxid, toluén, benzén alebo metylénchlorid.

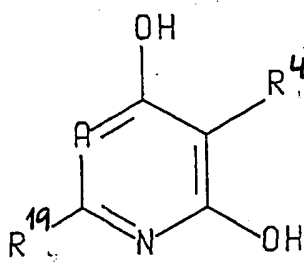
Zlúčeniny všeobecného vzorca IV, kde D predstavuje chlór, hydroxyskupinu alebo skupinu OP , kde P predstavuje štandardnú chrániacu skupinu hydroxyskupiny, a Z predstavuje skupinu $-\text{CR}^{13}\text{R}^{14}$, je možné pripravovať alkyláciou pri použití alkylačného činidla obsahujúceho R^{13} , ako R^{13}I , zlúčenín všeobecného vzorca IV, kde Z predstavuje skupinu $-\text{CHR}^{21}$ v prítomnosti bázy, ktorá je schopná deprotonovať protón v skupine Z, ako je uvedené hore, a následným rozložením pri použití alkylačného činidla obsahujúceho R^{14} , ako R^{14}I . Zahrievaním zlúčeniny všeobecného vzorca IV, kde D predstavuje chlór alebo vodík, a Z predstavuje skupinu $-\text{CH}(\text{CN})$, v asi 85% kyseline fosforečnej približne na teplotu spätného toku sa získa zodpovedajúca zlúčenina všeobecného vzorca IV, kde D predstavuje hydroxyskupinu a Z predstavuje skupinu CH_2 . Deprotonáciou zlúčenín všeobecného vzorca IV, kde Z predstavuje skupinu CH_2 , bázou, ako bázou uvedenou hore v súvislosti s deprotonáciou zlúčenín vzorca R^5ZH ,

a následným rozložením vhodným elektrofilom, ako alkyljodidom s 1 až 6 atómami uhlíka, jódom, brómom, acetylchloridom, formaldehydom, acetónom, p-tolyl-N-fluór-N-alkylsulfónamidom s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, nitrobenzénom, alkylnitritom s 1 až 6 atómami uhlíka, etylénoxidom alebo dihalogénetánom, sa získa zodpovedajúca zlúčenina všeobecného vzorca IV, kde Z predstavuje skupinu $-\text{CHR}^{13}$, $-\text{CH}(\text{OH})$, cyklopropylskupinu alebo $-\text{C}(\text{NOH})$. Ďalšou alkyláciou zlúčeniny, kde Z predstavuje skupinu $-\text{CHR}^{13}$, napríklad ako je uvedené bezprostredne hore, alkylačným činidlom všeobecného vzorca R^{14}I , sa získa zodpovedajúca zlúčenina, kde Z predstavuje skupinu $-\text{C}(\text{R}^{13}\text{R}^{14})$.

Skupinu $-\text{C}(\text{R}^5)\text{NOH}$ alebo $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}^5$ je možné na skupinu $\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ meniť pri použití známych spôsobov. Hydrogenáciou alebo redukciou zlúčenín, kde Z predstavuje skupinu $-\text{C}=\text{NOH}$, sa získa zlúčenina, kde Z predstavuje skupinu $-\text{CHNH}_2$. Niektoré medziprodukty môžu vyžadovať zavádzanie a odstraňovanie chrániacich skupín, ktorými sa v rámci štandardných postupov v organickej chémii ovplyvňuje reakčná selektivita.

Zlúčeniny všeobecného vzorca V, kde A predstavuje dusík (ktoré sú ďalej označované ako zlúčeniny všeobecného vzorca VB) alebo A predstavuje skupinu CR^7 (tzn. zlúčeniny všeobecného vzorca VA), a R^4 a R^{19} majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I, je možné pripravovať tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca VIB alebo VIA nechá reagovať s 1 ekvivalentom alebo nadbytkom oxychloridu fosforečného pri teplote od asi teploty miestnosti do asi 180°C , prednostne pri teplote spätného toku, prípadne pri použití rozpúšťadla. Zlúčeniny všeobecného vzorca VIA je možné pripravovať podobnými spôsobmi, aké sú opísané v literatúre a odborníkom v tomto odbore sú dobre známe (pozri *Helv. Chimica Acta*, 25, str. 1306 až 1313, 1942).

Zlúčeniny všeobecného vzorca VIB je možné pripravovať tak, že sa nechá reagovať 1 ekvivalent hydrochloridovej soli zlúčeniny vzorca $R^{19}C(=NH)(NH_2)$, 1 ekvivalent zlúčeniny vzorca $R^4CH(COO(\text{alkyl s 1 až 2 atómami uhlíka}))_2$ a 2 ekvivalenty bázy, ako alkoxidu sodného, napríklad metoxidu sodného, v zmesi alkoholu (napríklad metanolu) a acetónu, pri teplote od asi 50 do asi 200°C, prednostne pri teplote spätného toku.



VIA, A = CR⁷

VIB, A = N

V prípade, že zlúčeniny podľa vynálezu obsahujú jedno alebo viac center chiralít, do rozsahu vynálezu spadajú racemické zmesi i všetky individuálne enantioméry a diastereoméry takých zlúčenín a ich zmesi.

Do rozsahu vynálezu také spadajú zlúčeniny značené izotopmi, ktoré sú identické so zlúčeninami všeobecného vzorca I, II alebo III až na to, že v nich je jeden atóm alebo viac atómov nahradených atómom s atómovou hmotnosťou alebo hmotnostným číslom odlišným od atómovej hmotnosti alebo hmotnostného čísla s akým sa zvyčajne nachádzajú v prírode. Ako príklady izotopov, ktoré je možné začleniť do nových zlúčenín podľa tohto vynálezu je možné uviesť izotopy vodíka, uhlíka, dusíka, kyslíka, fosforu, fluóru, jódu a chlóru, ako je 3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I a ^{125}I . Do rozsahu tohto vynálezu

spadajú zlúčeniny podľa vynálezu a ich farmaceuticky vhodné soli, ktoré obsahujú hore uvedené izotopy a/alebo iné izotopy iných atómov. Zlúčeniny podľa vynálezu značené izotopmi, napríklad zlúčeniny značené rádioaktívnymi izotopmi, ako ^3H alebo ^{14}C , sú užitočné pri skúškach distribúcie liečiva alebo substrátu v tkanivách. Osobitná prednosť sa venuje trítiovaným izotopom tzn. ^3H , a ^{14}C izotopom, pretože ich je možné ľahko pripravovať a detekovať. ^{11}C a ^{18}F izotopy sú osobitne užitočné pri PET (pozitrónovej emisnej tomografii) a ^{125}I izotopy sú osobitne užitočné pri SPECT (jednofotónovej emisnej počítačovej tomografii), ktoré sa používajú ako metódy zobrazovania mozgu. Nahradením ťažšími izotopmi, ako deutériom, tzn. ^2H , je možné dosiahnuť určité terapeutické výhody vyplývajúce z vyššej metabolickej stability, napríklad predĺženie polčasu in vivo alebo zníženie potrebných dávok, čo má za určitých okolností prednosť. Zlúčeniny všeobecného vzorca I, II alebo III značené izotopy je možné zvyčajne pripravovať spôsobmi znázornenými v schémach alebo opísanými v príkladoch rozpracovania, pri ktorých sa reagensy neznačené izotopmi nahradia ľahko dostupnými reagensmi značenými izotopmi.

Adičné soli zlúčenín všeobecného vzorca I, II alebo III sa vyrábajú konvenčným spôsobom tak, že sa na roztok alebo suspenziu voľnej bázy zlúčeniny všeobecného vzorca I, II alebo III pôsobí jedným chemickým ekvivalentom farmaceuticky vhodnej kyseliny. Pri izolácii solí sa používajú bežné koncentračné alebo kryštalizačné techniky. Ako ilustratívne príklady vhodných kyselín na tvorbu farmaceuticky vhodných solí je možné uviesť kyselinu octovú, kyselinu mliečnu, kyselinu jantárovú, kyselinu maleínovú, kyselinu vínnu, kyselinu citrónovú, kyselinu glukónovú, kyselinu askorbovú, kyselinu benzoovú, kyselinu škoricovú, kyselinu fumarovú, kyselinu sírovú, kyselinu fosforečnú, kyselinu chlorovodíkovú, kyselinu bromovodíkovú, kyselinu

jodovodíkovú, kyselinu amidosulfónovú, sulfónové kyseliny, ako je kyselina metánsulfónová, kyselina benzénsulfónová a kyselina p-toluénsulfónová a podobné kyseliny.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, II alebo III a ich farmaceuticky vhodné soli (tieto zlúčeniny sú ďalej označované ako "účinné zlúčeniny podľa vynálezu") je možné podávať samotné alebo v kombináciách s farmaceuticky vhodnými nosičmi buď vo forme jednorázových alebo niekoľkonásobných dávok. Ako vhodné farmaceutické nosiče je možné uviesť interné pevné riedidlá alebo plnivá, sterilné vodné roztoky, a rôzne organické rozpúšťadlá. Farmaceutické kompozície vyrobené zmiešaním nových zlúčenín všeobecného vzorca I, II alebo III s farmaceuticky vhodnými nosičmi môžu mať rôznu podobu, napríklad podobu tabliet, práškov, pastiliek, sirupov, injekčných roztokov apod. Tieto farmaceutické kompozície môžu prípadne obsahovať prídavné zložky, ako sú aromatizačné prísady, spojivá, excipienty apod. Na perorálne podávanie sa napríklad môžu použiť tablety, ktoré ako rôzne excipienty môžu obsahovať citran sodný, uhličitan vápenatý a fosforečnan vápenatý. Ďalej môžu tablety obsahovať rôzne rozvoľňovadlá, ako je škrob, metylcelulóza, kyselina algínová a niektoré komplexné silikáty a spojivá, ako je polyvinylpyrolidón, sacharóza, želatína a živica. Výrobu tabliet je možné často uľahčiť tiež prídavkom lubrikantov, ako je stearan horečnatý, laurylsulfát sodný a mastenec. Pevné prostriedky podobného typu sa tiež môžu použiť ako náplne toboliiek z mäkkej a tvrdej želatíny. Na túto aplikáciu sa prednostne používa laktóza a vysokomolekulárne polyetylén-glykoly. Vo vodných suspenziách alebo elixíroch, ktoré sú určené na perorálne podávanie, môže byť hlavná účinná zlúčenina zmiešaná s rôznymi sladidlami alebo aromatizačnými látkami, farbiacimi činidlami a prípadne emulgátormi alebo suspenznými činidlami a ďalej tiež riedidlami, ako je voda, etanol, propylénglykol, glycerol a ich zmesi.

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

Účinná dávka zlúčenín všeobecného vzorca I, II alebo III a ich solí je závislá od zvolenej cesty podávania a iných faktorov, ako je vek a hmotnosť pacienta. Tieto okolnosti sú lekárom známe. Dávkovanie tiež závisí od konkrétnej choroby, ktorá je liečená. Napríklad na liečenie chorôb indukovaných stresom, zápalových porúch, Alzheimerovej choroby, gastrointestinálnych chorôb, anorexia nervosa, hemorrhagického stresu a symptómov po odňatí drogy a alkoholu bude denná dávka ležať v rozmedzí od asi 0,1 do asi 50 mg/kg telesnej hmotnosti liečeného pacienta.

Spôsoby skúšania účinných zlúčenín podľa vynálezu a ich farmaceuticky vhodných solí na antagonistickú aktivitu proti CRF sú opísané v Endocrinology 116, 1653 až 1659 (1985) a Peptides 10, 179 až 188 (1985). Hodnoty väzbovej aktivity zlúčenín všeobecného vzorca I, II a III, vyjadrené ako hodnoty IC_{50} , zvyčajne ležia v rozmedzí od asi 0,5nM do asi 10 μ M koncentrácie.

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

Teploty topenia uvádzané v týchto príkladoch sú nekorigované. Spektrá protónovej nukleárnej magnetickej rezonancie (^1H NMR) a spektrá C^{13} nukleárnej magnetickej rezonancie (^{13}C NMR) boli namerané pre roztoky v deuteriochloroformu (CDCl_3) a polohy pikov sú vyjadrené v dieloch na milión dielov (ppm) smerom dole od tetrametylsilánu (TMS). Tvary pikov sú označované nasledujúcimi skratkami: s - singlet, d - dublet, t - triplet, q - kvartet, m - multiplet, br - široký. HRMS znamená hmotnostné spektrum s vysokým rozlíšením.

Príklady uskutočnenia vynálezu

P r í k l a d 1

Ďalej uvedené zlúčeniny sa pripravujú reakciou (2-chlór-6-metyl)-3-nitropyridin-4-yl)(alkyl alebo dialkyl)-amínu so substituovaným fenolom podobným spôsobom, aký je opísaný ďalej: K zmesi (2-chlór-6-metyl-3-nitropyridin-4-yl)(alkyl- alebo dialkyl)amínu (1 mmol) a 2,4,6-trimetyl-fenolu (1 mmol) v suchom tetrahydrofuráne sa pridá terc-butoxid draselný (1 mmol). Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti, kým všetky východiskové látky nie sú spotrebované, potom sa rozloží vodou a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje. Po prečistení stĺpcovou chromatografiou na silikagéli sa získa zlúčenina uvedená v nadpise.

2-[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-6-metyl-3-nitropyridin-4-(S)-ylamino]butan-1-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,69 (1H), 6,289 (s, 1H), 3,65 - 3,80 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,8 (brs, 1H), 1,5 - 1,8 (m, 2H), 1,01 (t, 3H) ppm

(1-Metoxymetylpropyl)-[6-metyl-3-nitro-2-(4-trifluór-metoxifyenoxy)pyridin-4-yl]amín

Žltá pevná látka s teplotou topenia 75 až 76°C.

Analýza pre $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_3$: vyrátané: C 52,05, H 4,85, N 10,12, zistené: C 52,14, H 5,04, N 10,13

2-(2-Amino-4,6-dichlórfenoxy)-6-metyl-3-nitropyridin-4-yl]--(1-metoxymetylpropyl)amín

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,55 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,05 (s, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,78 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 0,99 (t, 3H) ppm

3-Metoxý-2-[4-(1-metoxymetylpropylamino)-6-metyl-3-nitro-pyridin-2-yloxy]benzaldehyd

Žltá pevná látka s teplotou topenia 126,5 až 130,5°C.

Analýza pre $C_{19}H_{23}N_3O_6$: vyrátané: C 58,60, H 5,95, N 10,79, zistené: C 58,45, H 6,11, N 10,32

[2-(2,6-Dibróm-4-trifluórmetyloxyfenoxý)-6-metyl-3-nitro-pyridin-4-yl]-(1-metoxymetylpropyl)amín

Žltá pevná látka. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,00 (d, 1H), 7,49 (,2H), 6,35 (s, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,6 - 1,9 (m, 4H), 1,04 (t, 3H) ppm

[2-(2-Bróm-4-chlór-6-metoxýfenoxý)-6-metyl-3-nitropyridin-4-yl]-(1-metoxymetylpropyl)amín

Žltá pevná látka s teplotou topenia 111,8 až 113,6°C

Analýza pre $C_{15}H_{21}N_3O_5BrCl$: vyrátané: C 45,54, H 4,46, N 8,85, zistené: C 45,94, H 4,32, N 8,68

[2-(2,4-Dichlórfenoxý)-6-metyl-3-nitropyridin-4-yl]-(1-metoxymetylpropyl)amín

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,83 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,03 (t, 3H) ppm

[2-(2-Bróm-6-chlór-4-metoxýfenoxý)-6-metyl-3-nitropyridin-4-yl]-(1-metoxymetylpropyl)amín

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,88 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,4 - 3,5 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,78 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 0,99 (t, 3H)

(1-Metoxymetylpropyl)-[6-metyl-3-nitro-2-(2,4,6-tri-metoxýfenoxý)pyridin-4-yl]amín

Teplota topenia 126,8 až 129,5°C.

Analýza pre $C_{20}H_{20}N_3O_6$: vyrátané: C 57,00, H 6,4ž, N 9,97,
zistené: C 56,94, H 6,85, N 9,66

P r í k l a d 2

2-Chlór-N-[4-(1-etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-tri-
metylfenoxy)pyridin-3-yl]acetamid

K roztoku N-4-(1-etylpropyl)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-3,4-diamínu (250 mg, 0,763 mmol) v suchom tetrahydrofuráne sa pri 0°C pridá chlóracetýlchlorid (86 mg, 0,763 mmol) a trietylamin (77 mg, 0,763 mmol). Výsledná zmes sa zahreje na teplotu miestnosti, 1 hodinu mieša a potom rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a filtrát sa skoncentruje do sucha. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme pevnej látky. Táto pevná látka sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli. Získa 280 mg (91 %) zlatohnedých kryštálov s teplotou topenia 152 až 154°C.

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravujú podobným spôsobom, aký je opísaný v predchádzajúcom odseku.

3-Chlór-N-[4-(1-etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-3-yl]propiónamid

Zlatohnedá pevná látka s teplotou topenia 183 až 185°C

Analýza pre $C_{23}H_{23}ClN_3O_2$: vyrátané: C 66,09, H 7,72, N 10,05, zistené: C 66,27, H 7,87, N 9,99

2-Chlór-N-[4-(1-etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-3-yl]propiónamid

Teplota topenia: 170 až 172°C.

Analýza pre $C_{23}H_{23}ClN_3O_2$: vyrátané: C 66,09, H 7,72, N 10,05, zistené: C 66,20, H 7,52, N 10,09

P r í k l a d 3

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

K roztoku N-4-(1-etylpropyl)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-3,4-diamínu (500 mg, 1,52 mmol) v suchom tetrahydrofuráne sa pri -78°C pridá bis(trimetylsilylamid) lítňy (1M v tetrahydrofuráne, 1,6 ml, 1,6 mmol). Vzniknutá zmes sa 10 minút mieša pri -78°C a pridá sa k nej allylbromid (0,13 ml, 1,52 mmol). Reakčná zmes sa 20 minút mieša pri tejto teplote, potom cez noc zahreje na teplotu miestnosti, rozloží vodou a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a filtrát sa skoncentruje do sucha. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme zelenožltého oleja. Tento olej sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití 5% etylacetátu v hexáne ako elučného činidla. Získajú sa žlté kryštály s teplotou topenia 86 až 88°C .

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,87 (s, 2H), 6,0 (m, 2H), 5,2 - 5,35 (m, 2H), 4,8 (d, 1H), 3,54 (d, 2H), 3,3 (m, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,4 - 1,6 (m, 4H), 0,96 (t, 6H) ppm

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravlia podobným spôsobom.

N3-(3-Chlórpropyl)-N4-(1-etylpropyl)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-3,4-diamín

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,9 (d, 1H), 3,8 (m, 2H), 3,3 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,159 (s, 3H), 2,04 (s, 6H), 1,79 (m, 2H), 1,5 (m, 2H), 1,0 (m, 6H) ppm

N4-(1-Etylpropyl)-6-metyl-N3-propa-1,2-dienyl-2-(2,4,6-trimetoxyfenoxy)pyridín-3,4-diamín

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,93 (d, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,66 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,4 - 5,6 (m, 2H), 5,54 (d, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,6 (m, 4H), 0,94 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 4

2-[3-Amino-2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-6-metylpyridin-4-(S)-ylamino]butan-1-ol

Zmes 2-[2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-6-metyl-3-nitropyridin-4-(S)-ylamino]butan-1-olu (120 mg) a Fe (73 mg) v 12 ml zmesi kyseliny octovej a vody v pomere 1 : 1 sa 2 hodiny zahrieva k spätnému toku a potom skoncentruje do sucha. Zvyšok sa rozloží vodou. Vodný roztok sa zalkalizuje na pH 12 a prefiltruje cez celit. Filtrát sa extrahuje chloroformom. Organická vrstva sa premyje vodným chloridom sodným, vysuší a skoncentruje. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltej pevnej látky. Táto látka sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi etylacetátu a hexánu v pomere 1 : 1 ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky s teplotou topenia 161 až 162°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,03 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 2,25 (brs, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,5 - 1,8 (m, 2H), 0,98 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 5

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etylpropyl-amino)-6-metylnikotínovej kyseliny

Zmes metylesteru 4-chlór-6-metyl-2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)nikotínovej kyseliny (77 mg, 0,226 mmol) a 1-etylpropylamínu v dimetylsulfoxide sa 4 hodiny zahrieva na 120°C, potom rozloží nasýteným chloridom amónnym, vodou a vodným chloridom sodným a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje. Získa sa 140 mg žltej pevnej látky.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,10 (d, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,5 - 1,7 (m, 4H), 0,96 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 6

Metylester 2-(4-bróm-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny

Zmes metylesteru 4-chlór-6-metyl-2-(4-bróm-2,6-dimetylfenoxy)nikotínovej kyseliny a 1-etylpropylamínu v dimetylsulfoxide sa 16 hodín zahrieva na 120°C, rozloží vodou a vodným chloridom sodným a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje do sucha. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití 3% etylacetátu v hexáne ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltej pevnej látky. ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,1 (d, 1H), 7,18 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,4 - 1,7 (m, 4H), 0,96 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 7

Metylester 7-(1-etylprop-2-ynylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)nikotínovej kyseliny

Zmes metylesteru 4-chlór-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)nikotínovej kyseliny a 1-etylpropylamínu v

dimetylsulfoxide sa cez noc zahrieva na 130°C, potom rozloží vodou a vodným chloridom sodným a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa skoncentruje do sucha. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití hexánu až 3% etylacetátu v hexáne ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,1 (d, 1H), 7,18 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,4 - 1,7 (m, 4H), 0,96 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 7

Metylester 4-(1-etylprop-2-ynylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)nikotínovej kyseliny

Zmes metylesteru 4-chlór-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)nikotínovej kyseliny a 1-etylpropylamínu v dimetylsulfoxide sa cez noc zahrieva na 130°C, potom rozloží vodou a vodným chloridom sodným a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší skoncentruje do sucha. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,26 (d, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,26 (s, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,324 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,92 (q, 2H), 1,16 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 8

Metylester 4-(S)-(1-hydroxymetylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)nikotínovej kyseliny

Zmes metylesteru 4-chlór-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-6-metyl-2-(S)-(1-hydroxymetylpropylamino)nikotínovej kyseliny (500 mg, 1,56 mmol) a (S)-2-amino-1-butanolu (696 mg, 7,82 mmol) v dimetylsulfoxide

sa v olejovom kúpeli 24 hodín zahrieva na 130°C, potom ochladí na teplotu miestnosti a rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, premyje vodou, vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a filtrát sa skoncentruje do sucha. Získa sa 610 mg surového produktu vo forme oleja. Tento olej sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití 30% etylacetátu v hexáne ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise. Analýza pre $C_{21}H_{28}N_2O_4 \cdot 1/2H_2O$: vyrátané: C 66,11, H 7,66, N 7,34, zistené: C 66,27, H 7,60, N 7,21

P r í k l a d 9

Metylester 4-(1-etyl-2-hydroxypropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)nikotínovej kyseliny

Zmes metylesteru 4-chlór-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-6-metylnikotínovej kyseliny (250 mg, 0,78 mmol) a 3-aminopentan-2-olu (320 mg, 3,13 mmol) v dimetylsulfoxide sa v olejovom kúpeli 24 hodín zahrieva na 130°C, potom ochladí na teplotu miestnosti a rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, premyje vodou, vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a filtrát sa skoncentruje do sucha. Získa sa 280 mg surového produktu vo forme oleja. Tento olej sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití 20% etylacetátu v hexáne ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltej pevnej látky s teplotou topenia 116 až 120°C. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,17 (m, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,21&6,14 (dva s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,8 - 4,0 (m, 2H), 3,5 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,8 (d, 1H), 1,5 - 1,8 (m, 2H), 1,26 (d, 3H), 0,99 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 1 0

Metylester 2-(4-bróm-2,6-dimetylfenoxy)-4-(S)-(1-hydroxy-metylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny

Zmes metylesteru 4-chlór-2-(2,6-trimetylfenoxy)-6-metylnikotínovej kyseliny (850 mg, 0,78 mmol) a (S)-2-aminobutan-2-olu v dimetylsulfoxide sa v olejovom kúpeli 24 hodín zahrieva na 130°C, potom ochladí na teplotu miestnosti a rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, premyje vodou, vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a filtrát sa skoncentruje do sucha. Získa sa 764 mg surového produktu vo forme oleja. Tento olej sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,15 (d, 1H), 7,16 (s, 2H), 6,18 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,5 - 1,8 (m, 2H), 1,00 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 1 1

Metylester 2-(4-bróm-2,6-dimetylfenoxy)-4-(S)-(1-metoxymetylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny

Zmes metylesteru 4-chlór-2-(2,6-trimetylfenoxy)-6-metylnikotínovej kyseliny a 1-metoxymetylpropylamínu v dimetylsulfoxide sa v olejovom kúpeli 24 hodín zahrieva na 130°C, potom ochladí na teplotu miestnosti a rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, premyje vodou, vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a filtrát sa skoncentruje do sucha. Získa sa surový produkt, ktorý sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise.

P r í k l a d 1 2

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-hydroxy-metylpropylamino)-6-metyl nikotínovej kyseliny

Zmes metylesteru 4-chlór-2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-6-metyl nikotínovej kyseliny (9,000 g, 26,45 mmol) a (S)-2-amino-1-butanolu (12,7 ml) v 1-metyl-2-pyrolidinóne sa 2 hodiny zahrieva na 130°C a potom cez noc na 100°C, ochladí na teplotu miestnosti, naleje do ľadovej vody a zriedi etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, premyje vodou, vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a filtrát sa skoncentruje do sucha. Získa sa 13,6 g surového produktu vo forme svetložltého oleja. Tento olej sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití chloroformu až 2% metanolu v chloroformu ako elučného činidla. Získa sa 6,6839 g (64 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme sklovitej peny. Táto sklovitá pena sa triture s hexánom. Výsledná pevná látka sa prekryštalizuje z diizopropyléteru. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 122,5 až 124°C. Analýza pre $C_{20}H_{25}ClN_2O_4$: vyrátané: C 61,14, H 6,41, N 7,13, zistené: C 60,98, H 6,43, N 6,95

P r í k l a d 1 3

Metylester 2-(4-chlór-2-metoxifyenoxy)-4-(S)-(1-hydroxy-metylpropylamino)-6-metyl nikotínovej kyseliny

Zmes metylesteru 4-chlór-2-(4-chlór-2-metoxifyenoxy)-6-metyl nikotínovej kyseliny a (S)-2-amino-1-butanolu sa cez noc zahrieva na 130°C, potom ochladí na teplotu miestnosti, naleje do ľadovej vody a zriedi etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, premyje vodou, vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a filtrát sa skoncen-

truje do sucha. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme pevnej látky s teplotou topenia 92,8 až 93,8°C.

Analýza pre $C_{19}H_{23}N_2O_5Cl$: vyrátané: C 57,80, H 5,87, N 7,09, zistené: C 57,70, H 5,89, N 7,02

P r í k l a d 1 4

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etyl-2-hydroxypropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny

Zmes metylesteru 4-chlór-2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-6-metylnikotínovej kyseliny (500 mg, 1,47 mmol) a 3-aminopentan-2-olu (758 mg, 7,35 mmol) v 1-metyl-2-pyrolidinóne sa v olejovom kúpeli 24 hodín zahrieva na 130°C, potom ochladí na teplotu miestnosti a rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, premyje vodou, vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a filtrát sa skoncentruje do sucha. Získa sa olejovitý produkt, ktorý sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití 20% etylacetátu v hexáne ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 133 až 135°C. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,19 (m, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,20 & 6,14 (dve sady s, 1H), 3,8 - 3,9 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,3 & 3,5 (dve sady m, 1H), 2,07 (s, 3H), 3,06 (s, 6H), 1,75 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,24 (d, 3H), 0,96 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 1 5

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etyl-2-metoxypopylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny

K roztoku metylesteru 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etyl-2-hydroxypropylamino)-6-metylnikotínovej

kyseliny (50 mg, 0,123 mmol) v suchom tetrahydrofuráne sa pridá hydrid sodný. Výsledná zmes sa 20 minút mieša, potom sa k nej pridá metyljodid (v nadbytku). Výsledná zmes sa cez noc mieša pri teplote miestnosti a rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, premyje vodou, vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a filtrát sa skoncentruje do sucha. Získa sa olejovitý produkt, ktorý sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití 20% etylacetátu v hexáne ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme číreho oleja.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,20 (d, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,14 a 6,10 (dve sady s, 1H), 3,859 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,39 a 3,37 (dve sady s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,75 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,14 (t, 3H), 0,95 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 1 6

Metylester 2-(chlór-2,6-dimetyofenoxy)-4-(1-etyl-2-oxo-propylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny

Dess-Martinovou oxidáciou metylesteru 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etyl-2-hydroxypropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny sa získa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (po stĺpcovej chromatografii na silikagéli).

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,6 (d, 1H), 7,01 (s, 2H), 5,899 (s, 1H), 3,9 - 4,0 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,859 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,00 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 1 7

Metylester 2-(chlór-2,6-dimetyofenoxy)-4-(1-formyl-propylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny

Dess-Martinovou oxidáciou metylesteru 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-hydroxymetylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny sa získa zlúčenina uvedená v nadpise (po stĺpcovej chromatografii na silikagéli).

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,54 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,01 (s, 2H), 5,93 (s, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,05 (t, 3H), ppm

P r í k l a d 1 8

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(S)-(4-etyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-6-metylnikotínovej kyseliny

Zmes metylesteru 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-hydroxymetylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny (106 mg, 0,27 mmol), trifosgénu (27 mg, 0,090 mmol), trietylaminu (27 mg, 0,27 mmol) v suchom tetrahydrofuráne sa 2 hodiny mieša pri teplote miestnosti a potom rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, premyje vodou, vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a filtrát sa skoncentruje do sucha. Získa sa 13,6 g surového produktu vo forme bielej sklovitej peny. Táto pena sa tritureuje so zmesou hexánu a dietyléteru. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky s teplotou topenia 144 až 145,5°C.

Analýza pre $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_5$: vyrátané: C 60,22, H 5,53, N 6,69, zistené: C 60,10, H 5,79, N 6,66

P r í k l a d 1 9

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(S)-{1-[(2-hydroxyetylamino)metyl]propylamino}-6-metylnikotínovej kyseliny

K roztoku metylesteru 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-formylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny v dichlóretáne sa pridá 2-aminoetanol, natriumkyanobórhydrid, kyselina octová a bezvodý síran sodný. Vzniknutá zmes sa zahrieva k spätnému toku, ochladí na teplotu miestnosti a rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, premyje vodou, vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a filtrát sa skoncentruje do sucha. Po chromatografii sa získa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej sklovitej peny.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,3 (d, 1H), 7,0 (s, 2H), 6,1 (s, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,64 (m, 2H), 3,57 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,5 (brs, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,65 (m, 2H), 0,97 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 20

Metylester 4-[etyl-(2-hydroxyetyl)amino]-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)nikotínovej kyseliny

Zmes metylesteru 4-chlór-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)nikotínovej kyseliny a 1-etylpropylamínu v 1-metyl-2-pyrolidinóne sa zahrieva na 130°C až do úplného spotrebovania východiskovej látky a potom rozloží vodou a vodným chloridom sodným. Vzniknutá zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje do sucha. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,31 (q, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,15 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 1

Metylester 4-[etyl-(2-metánsulfonyloxyetyl)amino]-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)nikotínovej kyseliny

Zmes metylesteru 4-[etyl-(2-hydroxyetyl)amino]-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)nikotínovej kyseliny, metánsulfonylchloridu a trietylaminu v metylénchloride sa mieša pri teplote miestnosti až do úplného spotrebovania východiskovej látky. Reakčná zmes sa rozloží vodou a vodným chloridom sodným. Vzniknutá zmes sa extrahuje metylénchloridom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje do sucha. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,83 (s, 2H), 6,25 (s, 1H), 4,34 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,6 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,04 (s, 6H), 1,18 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 2

Metylester 4-[(2-hydroxyetyl)tiofen-2-ylmetylamino]-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)nikotínovej kyseliny

Zmes metylesteru 4-chlór-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)nikotínovej kyseliny a 2-[(tiofen-2-ylmetyl)-amino]etanolu v 1-metyl-2-pyrolidinóne sa cez noc zahrieva na 130°C a potom rozloží vodou a vodným chloridom sodným. Vzniknutá zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje do sucha. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,22 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,84 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,679 (t, 2H), 3,369 (t, 2H), 2,279 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,07 (s, 6H) ppm

P r í k l a d 23

Nasledujúce zlúčeniny sa vyrobia podobným spôsobom, aký je opísaný v príklade 5 pri použití vhodného východiskového alkylesteru 4-chlór-6-metyl-2-(substituovaný fenoxi)-nikotínovej kyseliny a vhodného alkyl- alebo dialkylamínu.

Metylester 4-(2,2-dimetyl-4-fenyl-[1,3]dioxan-5-ylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxi)nikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,71 (d, 2H), 7,1 - 7,4 (m, 5H), 6,82 (s, 2H), 5,55 (s, 1H), 5,229 (s, 1H), 4,29 (d, 1H), 3,97 (d, 1H), 3,869 (s, 3H), 3,61 (d, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,01 (s, 6H), 1,91 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,61 (s, 3H) ppm

Etylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxi)-4-(S)-(1-hydroxymetylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,01 (d, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 4,33 (q, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,5 - 1,8 (m, 2H), 1,33 (t, 3H), 1,00 (t, 3H) ppm

Metylester 4-[etyl-(2-metoxetyl)amino]-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxi)nikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,83 (s, 2H), 6,19 (s, 1H), 3,869 (s, 3H), 3,35 - 3,6 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,179 (t, 3H) ppm

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxi)-4-(S,R)-(S,S)-(1-etyl-2-hydroxypropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,2 (d, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,20 (s, 0,2H), 6,15 (s, 0,8 H), 3,92 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,48 (m, 0,2H), 3,31 (m, 0,8 Hz), 2,08 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,5 - 1,8 (m, 2H), 1,25 (d, 3H), 0,96 (t, 3H) ppm

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(R)-(1-hydroxy-metylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,12 (d, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,6 - 3,8 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,5 - 1,8 (m, 2H), 0,98 (t, 3H) ppm

Metylester 4-(2-hydroxy-1-hydroxymetyletylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)nikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,44 (d, 1H), 6,84 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 3,8 - 4,0 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,11 (s, 2H), 2,05 (s, 6H) ppm

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

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,38 (d, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,18 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,44 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,09 (s, 6H) ppm

Metylester 4-(1-hydroxymetyl-2-metoxietylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)nikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,44 (d, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,21 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 3,5 - 3,7 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,09 (s, 6H) ppm

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etyl-2-hydroxybutylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,34 (d, 1H), 7,069 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,5 - 1,9 (m, 4H), 1,01 (m, 6H) ppm

P r í k l a d 2 4

[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etylpropylamino)-6-metylpyridin-3-yl]metanol

Zmes metylesteru 4-(1-etylpropylamino)-6-metyl-
-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)nikotínovej kyseliny (130 mg, 0,332 mmol) a 1M diizobutylalumíniumhydridu v tetrahydrofuráne (v nadbytku) v suchom tetrahydrofuráne sa 10 minút mieša pri -78°C, potom zahreje na teplotu miestnosti a rozloží metanolom. Metanolická zmes sa 20 minút mieša pri teplote miestnosti, prefiltruje cez celit a premyje metanolom a chloroformom. Filtrát sa skoncentruje do sucha. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,03 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,03 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,32 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,4 - 1,7 (m, 4H), 0,96 (t, 6H), ppm

[2-(4-Bróm-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etylpropylamino)-6-metylpyridin-3-yl]metanol

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí podobným spôsobom, aký je opísaný v predchádzajúcom odseku.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,18 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,05 (d, 1H), 4,91 (d, 2H), 3,31 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,4 - 1,7 (m, 4H), 0,96 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 2 5

2-[3-Hydroxymetyl-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyridin-4-(S)-ylamino]butan-1-ol

Zmes metylesteru 4-(S)-(1-hydroxymetylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)nikotínovej kyseliny a 1M lítiumalumíniumhydridu a chloridu hlinitého v tetrahydrofuráne v suchom tetrahydrofuráne sa zahrieva k spätnému toku, potom ochladí a rozloží vodou, 2M hydroxidom sodným a potom vodou. Výsledná zmes sa 10 minút mieša pri teplote miestnosti. Vzniknutá biela pevná látka sa izoluje filtrá-

ciou cez celit a premyje tetrahydrofuránom. Filtrát sa skoncentruje do sucha. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (po stĺpcovej chromatografii) s teplotou topenia 135 až 137°C.

Analýza pre $C_{20}H_{28}N_2O_3$: vyrátané: C 69,74, H 8,19, N 8,13, zistené: C 69,42, H 8,34, N 7,95

Nasledujúce zlúčeniny sa vyrábajú podobným spôsobom, aký je opísaný v predchádzajúcom odseku pri použití zodpovedajúceho východiskového esteru (jeho reakciou s lítiumaluminiumhydridom a chloridom hlinitým).

3-[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3-hydroxymetyl-6-metylpyridin-4-ylamino]pentan-2-ol

Teplota topenia 180 až 182°C. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,0 (s, 2H), 6,18 & 6,15 (dve sady s, 1H), 5,1 a 5,22 (m, 1H), 4,92 (m, 2H), 3,80 - 4,0 (m, 1H), 3,20 - 3,5 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,04 (s, 6H), 1,4 - 1,8 (m, 2H), 1,23 (m, 3H), 0,98 (m, 3H) ppm

2-[2-(2,6-Dimetylfenoxy)-3-hydroxymetyl-6-metylpyridin-4-ylamino]butan-1-ol

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,05 (m, 3H), 6,20 (s, 1H), 4,8 - 5,0 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,0 až 2,29 (m, 9H), 1,55 - 1,75 (m, 2H), 0,99 (t, 3H) ppm

3-[3-Hydroxymetyl-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-ylamino]pentan-2-ol

1H NMR ($CDCl_3$): δ 6,86 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 4,0 (d, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,8 (d, 1H), 1,4 - 1,8 (m, 2H), 1,25 (d, 3H), 0,99 (t, 3H) ppm

2-[2-(4-Chlór-2-metoxifyenoxy)-3-hydroxymetyl-6-metylpyridin-4-ylamino]butan-1-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,8 - 7,0 (m, 3H), 6,2 (s, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,7 (ABq, 2H), 3,74 (m, 5H), 3,350 - 3,50 (m, 2H), 2,9 (brs, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,4 - 1,7 (m, 2H), 1,23 (m, 3H), 0,95 (t, 3H), ppm

P r í k l a d 2 6

2-[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3-hydroxymetyl-6-metyl-pyridin-4-ylamino]butan-2-ol

Zmes metylesteru 4-(s)-(1-hydroxymetylpropylamino)-6-metyl-2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)nikotínovej kyseliny a 1M lítiumalumíniumhydridu v tetrahydrofuráne sa 2 hodiny mieša pri teplote miestnosti, potom ochladí a rozloží vodou, 2M hydroxidom sodným a potom vodou. Výsledná zmes sa 10 minút mieša pri teplote miestnosti. Vzniknutá biela pevná látka sa izoluje filtráciou cez celit a premyje tetrahydrofuránom. Filtrát sa skoncentruje do sucha. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (po stĺpcovej chromatografii) s teplotou topenia 133 až 135°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,00 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 5,12 (d, 1H), 4,90 (m, 2H), 3,4 - 3,8 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,04 (s, 6H), 1,4 - 1,6 (m, 2H), 0,99 (t, 3H) ppm

Nasledujúce zlúčeniny sa vyrobia spôsobom opísaným v predchádzajúcom odseku pri použití zodpovedajúceho východiskového metylesteru a lítiumalumíniumhydridu.

2-{Etyl-[3-hydroxymetyl-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyridin-4-yl]amino}etanol

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,86 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,1 - 3,3 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,04 (s, 6H), 1,09 (t, 3H) ppm

4-[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3-hydroxymetyl-6-metyl-
pyridin-4-ylamino]hexan-3-ol

Teplota topenia 145 až 148°C. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,05 (s, 2H),
6,16 (s, 1H), 5,3 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,40
(m, 1H), 2,151 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,4 - 1,8 (m, 4H),
1,23 (m, 3H), 1,02 (m, 6H) ppm

2-[2-(4-chlór-2-metoxifyenoxy)-3-hydroxymetyl-6-metyl-
pyridin-4-(S)-ylamino]butan-1-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,8 - 7,95 (m, 2H), 5,02 (d, 1H), 4,74
(ABq, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 2,98
(brs, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,4 - 1,7 (m, 2H), 0,95 (t, 3H) ppm

4-[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3-hydroxymetyl-6-metyl-
pyridin-4-ylamino]hexan-3-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,05 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,30 (d, 1H),
4,94 (s, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,09
(s, 6H), 1,5 - 1,9 (m, 4H), 1,01 (m, 6H) ppm

[2-(2,4-Dimetoxifyenylamino)-4-(1-metoxymetylpropoxy)-6-
-metylpyridin-3-yl]metanol

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,90 (d, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,40 (d, 1H),
5,91 (s, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76
(s, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,5 -
1,85 (m, 2h), 1,02 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 27

2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(S)-(1-hydroxymetylpropyl-
amino)-6-metylnikotínová kyselina

Zmes metylesteru 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-
-(S)-(1-hydroxymetylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny
(113 mg) a hydroxidu lítneho v zmesi dioxánu, tetrahydrofu-
ránu a vody sa cez noc mieša pri teplote miestnosti, potom

rozloží chloridom amónnym a extrahuje chloroformom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje. Získa sa 78 mg zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bielej pevnej látky.

^1H NMR (CDCl_3): δ 10,55 (brs, 1H), 9,2 (d, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,3 (s, 1H), 3,5 - 3,8 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,78 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,00 (t, 3H) ppm

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

Teplota topenia: 131 až 133°C. ^1H NMR (CDCl_3): δ 11,29 (brs, 1H), 9,35 (d, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 4,12 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,96 (m, 2H), 1,17 (t, 6H) ppm

2-(4-Bróm-2,6-dimetylfenoxy)-4-(S)-(1-metoxymetylpropylamino)-6-metylnikotínová kyselina

^1H NMR (CDCl_3): δ 10,5 (brs, 1H), 8,6 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,25 (s, 1H), 3,3 - 3,6 (m, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,5 - 1,85 (m, 2H), 0,91 (t, 3H) ppm

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

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,44 (d, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,44 (s, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (s, 6H) ppm

P r í k l a d 28

Nasledujúce zlúčeniny sa vyrobia reakciou zodpovedajúceho [2-(substituovaný fenoxi)-3-chlórmetyl-6-metylpyridin-4-yl]-(alkyl)amínu s vhodným amínom.

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

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,94 (s, 2H), 6,0 (s, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,7 (s, 2H), 3,2 (m, 1H), 3,16 (d, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,96 (s, 6H), 1,8 (m, 1H), 1,3 - 1,6 (m, 4H), 0,82 (t, 6H), 0,8 (d, 6H) ppm

[3-Etoxymetyl-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-yl]-(1-etylpropyl)amín

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,86 (s, 2H), 6,03 (s, 1H), 5,30 (d, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,58 (q, 2H), 3,35 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,5 - 1,78 (m, 4H), 1,23 (t, 3H), 0,967 (t, 6H) ppm

2-[3-Butoxymetyl-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-ylamino]butan-1-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 6,179 (s, 1H), 5,3 (d, 1H), 4,82 (Abq, 2H), 3,5 - 3,8 (m, 2H), 3,5 (t, 2H), 2,3 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,02 (s, 6H), 1,75 (brs, 1H), 1,5 - 1,8 (m, 4H), 1,3 - 1,5 (m, 2H), 1,02 (t, 3H), 0,9 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 29

1-[4-(1-Etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyridin-3-yl]etanol

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí reakciou 4-(1-etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-3-karbaldehydu s metyllítom v tetrahydrofuráne pri -78°C . Po stĺpcovej chromatografii na silikagéli sa izoluje požadovaný produkt vo forme bezfarebného oleja (61 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,87 (s, 2H), 6,06 (s, 1H), 5,7 (q, 1H), 3,3 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 2,069 (s, 3H), 1,4 - 1,7 (m, 4H), 1,59 (d, 3H), 0,8 - 1,0 (m, 6H) ppm

P r í k l a d 3 0

4-(1-Etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-
pyridin-3-ylmetylester octovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí acetyláciou
[2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-3-hydroxymetyl-6-metylpyridin-
-4-yl]-(1-etylpropyl)amínu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,84 (s, 2H), 6,04 (s, 1H), 5,35 (s, 2H),
5,23 (d, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,08
(s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,4 - 1,7 (m, 4H), 0,94 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 3 1

2-[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3-(1-hydroxy-1-metyl-
etyl)-6-metylpyridin-4-(S)-ylamino]butan-1-ol

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-
-hydroxymetylpropylamino)-6-metyl nikotínovej kyseliny sa
nechá cez noc pri teplote miestnosti reagovať s nadbytkom
1M metylmagnéziumbromidu v tetrahydrofuráne. Po štandardnom
spracovaní a chromatografii na silikagéli sa získa zlúče-
nina uvedená v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,4 (brs, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,13 (s, 1H),
3,7 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,03
(s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,5 - 1,7 (m, 2H), 0,98 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 3 2

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

K roztoku [2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3-chlór-
metyl-6-metylpyridin-4-yl]-(1-etylpropyl)amínu (75 mg,

0,196 mmol) v suchom tetrahydrofuráne sa pridá 1,0M hydrid boritý v tetrahydrofuráne (0,59 ml, 0,59 mmol). Výsledná zmes sa 2 hodiny mieša, rozloží zriedenou kyselinou chlorovodíkovou, 5 minút mieša, zneutralizuje 2M hydroxidom sodným a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje do sucha. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,03 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,3 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,4 - 1,6 (m, 4H), 0,96 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 3 3

[2-(2,6-Dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridin-4-yl]-(1-etylpropyl)amín

K roztoku [2-(4-bróm-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etylpropylamino)-6-metylpyridin-3-yl]metanolu (43 mg, 0,106 mmol) v suchom tetrahydrofuráne sa pridá 1,0M lítiumaluminiumhydrid v dietylétere (0,25 ml) a chlorid hlinitý (28 mg). Vzniknutá zmes sa cez noc mieša pri teplote miestnosti a rozloží vodou 2M hydroxidom sodným a potom vodou. Výsledná pevná látka sa izoluje filtráciou cez celit a premyje tetrahydrofuránom a potom chloroformom. Filtrát sa skoncentruje do sucha. Zvyšok sa zriedi vodou a etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje na surovú látku. Zlúčenina uvedená v nadpise sa izoluje stĺpcovou chromatografiou na silikagéli.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,9 - 7,1 (m, 3H), 6,07 (s, 1H), 3,35 (d, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 1,5 - 1,8 (m, 4H), 0,97 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 3 4

[2-(4-Bróm-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridin-4-yl]-
-(1-etylpropyl)amín

Podobným spôsobom, aký je opísaný v príklade 145 sa vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,19 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 3,36 (d, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,4 - 1,8 (m, 4H), 0,97 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 3 5

4-[4-(1-Etylpropylamino)-3,6-dimetylpyridin-2-yloxy]-3,5-
-dimetylbenzaldehyd

K roztoku [2-(4-bróm-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridin-4-yl]-(1-etylpropyl)amínu v suchom tetrahydrofuráne sa pri -78°C pridá n-butyllítium. Výsledná zmes sa 10 minút mieša pri -78°C a pridá sa k nej N,N-dimetylformamid. Vzniknutá zmes sa 20 minút mieša pri -78°C a ľadový kúpeľ sa odstaví. Po 5minútovom miešaní sa reakčná zmes rozloží zriedenou kyselinou chlorovodíkovou a vodou a hodnota jej pH sa upraví na 7,5. Získaná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje do sucha. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,93 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,17 (s, 6H), 2,13 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,4 - 1,8 (m, 4H), 0,97 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 3 6

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

Zmes 4-[4-(1-etylpropylamino)-3,6-dimetylpyri-
din-2-yloxy]-3,5-dimetylbenzaldehydu a tetrahydroboritanu
sodného sa mieša pri teplote miestnosti. Po štandardnom
spracovaní a prečistení sa získa zlúčenina uvedená v
nadpise vo forme pevnej látky.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,06 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 4,64 (s, 2H),
3,74 (d, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,11
(s, 6H) ppm

P r í k l a d 3 7

(1-Etylpropyl)-[2-(4-metoxymetyl-2,6-dimetylfenoxy)-3,5-
-dimetylpyridin-4-yl]amín

K roztoku {4-[4-(1-etylpropylamino)-3,6-dimetyl-
pyridin-2-yloxy]-3,5-dimetylfenyl}metanolu v suchom tetra-
hydrofuráne sa pridá 60% hydrid sodný v oleji. Výsledná zmes
sa 5 minút mieša, potom sa k nej pridá metyljodid (v nadbytku).
Reakčná zmes sa 2 hodiny mieša pri teplote miestnosti.
Po štandardnom spracovaní a prečistení sa získa zlúčenina
uvedená v nadpise vo forme číreho zlatistého oleja.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,02 (s, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,40 (s, 3H),
3,72 (d, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,36 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,11
(s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,4 - 1,7 (m, 4H), 0,95 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 3 8

[2-(4-Etyl-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridin-4-yl]-
-(1-etylpropyl)amín

K roztoku [2-(4-bróm-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridin-4-yl]-(1-etylpropyl)amínu v suchom tetrahydrofuráne sa pri -78°C pridá n-butyllítium. Výsledná zmes sa 10 minút mieša pri -78°C a pridá sa k nej etyljodid. Získaná zmes sa 30 minút mieša pri -78°C a kúpeľ zo suchého ľadu sa odstaví. Po 5minútovom miešaní sa reakčná zmes rozloží vodným chloridom sodným a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje do sucha. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,89 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,58 (q, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,4 - 1,7 (m, 4H), 1,25 (t, 3H), 0,96 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 39

2-{4-[4-(1-Etylpropylamino)-3,6-dimetylpyridin-2-yloxy]-3,5-dimetylfenyl}propan-2-ol

K roztoku [2-(4-bróm-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridin-4-yl]-(1-etylpropyl)amínu v suchom tetrahydrofuráne sa pri -78°C pridá n-butyllítium. Výsledná zmes sa 10 minút mieša pri -78°C a pridá sa k nej acetón. Kúpeľ zo suchého ľadu sa odstaví. Po 5minútovom miešaní sa reakčná zmes rozloží vodným chloridom sodným a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje do sucha. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,17 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 1,4 - 1,7 (m, 4H), 1,26 (s, 6H), 0,96 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 4 0

1-{4-[4-(1-Etylproylamino)-3,6-dimetylpyridin-2-yloxy]-
-3,5-dimetylfenyl}etanol

K roztoku [2-(4-bróm-2,6-dimetylphenoxy)-3,6-dimetylpyridin-4-yl]-(1-etylpropyl)amínu v suchom tetrahydrofuráne sa pri -78°C pridá n-butyllítium. Výsledná zmes sa 10 minút mieša pri -78°C a pridá sa k nej acetaldehyd. Získaná zmes sa 30 minút mieša pri -78°C a kúpeľ zo suchého ľadu sa odstaví. Po 5minútovom miešaní sa reakčná zmes rozloží vodným chloridom sodným a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje do sucha. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,06 (s, 2H), 4,84 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,4 - 1,7 (m, 4H), 1,51 (d, 3H), 0,95 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 4 1

(1-Etylpropyl)-[2-(4-izopropenyl-2,6-dimetylfenoxi)-3,6-dimetylpyridin-4-yl]amín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí tak, že sa 2-{4-[4-(1-etylpropylamino)-3,6-dimetylpyridin-2-yloxy]-3,5-dimetylfenyl}propan-2-ol nechá 30 minút pri teplote spätného toku reagovať s Burgessovou vnútornou soľou ($\text{Et}_3\text{NS}(\text{O})_2\text{NCOOMe}$) v benzéne.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,17 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,12 a 2,15 (dve sady s, 12H), 1,4 - 1,6 (m, 4H), 0,97 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 4 2

(1-Etylpropyl)-[2-(4-izopropyl-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridin-4-yl]amín

(1-Etylpropyl)-[2-(4-izopropenyl-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridin-4-yl]amín sa hydrogenuje v prítomnosti 10% paládia na uhlíku, ako katalyzátoru, v etylacetáte za tlaku 378 kPa, kým východisková látka nie je spotrebovaná. Zlúčenina uvedená v nadpise sa získa po prečistení vo forme oleja.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,93 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 3,73 (brs, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 1,4 - 1,8 (m, 4H), 1,27 (d, 6H), 0,98 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 4 3

[3,6-Dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-yl]-(1-etylalyl)amín

Redukciou 4-(1-etylprop-2-ynylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)nikotínovej kyseliny pri použití lítiumalumíniumhydridu a chloridu hlinitého sa vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise vo forme číreho oleja.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,87 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 5,7 - 5,9 (m, 1H), 5,1 - 5,3 (m, 2H), 3,75 - 4,0 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,70 (m, 2H), 1,03 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 4 4

(1-Etylpropyl)-[2-(4-fluór-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridin-4-yl]amín

K roztoku [2-(4-bróm-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpýridin-4-yl]-(1-etylpropyl)amínu v suchom tetrahydrofuráne sa pri -78°C pridá n-butyllítium. Výsledná zmes sa 10 minút mieša pri -78°C a pridá sa k nej $(\text{PhSO}_2)_2\text{NF}$. Získaná zmes sa 30 minút mieša pri -78°C a kúpeľ zo suchého ľadu sa odstaví. Po 5minútovom miešaní sa reakčná zmes rozloží vodným chloridom sodným a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje do sucha. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,77 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,3 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 2,08 (s, 3H), 1,4 - 1,8 (m, 4H), 0,97 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 4 5

2-[2-(2,6-Dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpýridin-4-ylamino]- butan-1-ol

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom opísaným v príklade 33.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,05 (m, 3H), 6,24 (s, 1H), 3,4 - 3,8 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,5 - 1,8 (m, 2H), 0,99 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 4 6

2-[3,6-Dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pýridin-4-(S)-yl- amino]butan-1-ol

K roztoku metylesteru 2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-4-(1-hydroxymetylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny v suchom tetrahydrofuráne sa pridá 1,0M lítiumalumíniumhydrid v dietylétere (0,25 ml) a chlorid hlinitý. Vzniknutá zmes sa 2 hodiny zahrieva k spätnému toku, rozloží vodou,

2M hydroxidom sodným a potom vodou a mieša. Výsledná pevná látka sa izoluje filtráciou cez celit a premyje vodou a etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje. Po prečistení sa získa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky.

Analýza pre $C_{20}H_{28}N_2O_2 \cdot 1/2H_2O$: vyrátané: C 70,90, H 8,52, N 8,01, zistené: C 71,18, H 8,66, N 8,30

Nasledujúce zlúčeniny sa vyrobia podobným spôsobom aký je opísaný v predchádzajúcom odseku pri použití zodpovedajúceho metylesteru 2-(substituovaný fenoxi)-4-(alkylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny a lítiumalumíniumhydridu a chloridu hlinitého.

3-[3,6-Dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxi)pyridin-4-ylamino]pentan-2-ol

1H NMR ($CDCl_3$): δ 6,86 (s, 2H), 6,17 a 6,1 (dve sady s, 1H), 5,0 až 5,2 (m, 1H), 4,9 (s, 2H), 3,9 - 4,1 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,4 - 1,8 (m, 2H), 1,27 (m, 3H), 0,98 (m, 3H) ppm

3-[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxi)-3,6-dimetylpyridin-4-ylamino]pentan-2-ol

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,01 (s, 2H), 6,14 a 6,11 (dve sady s, 1H), 4,04 a 3,82 (dve sady d, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,4 a 3,2 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,4 - 1,8 (m, 2H), 1,25 (dve sady d, 3H), 0,98 a 0,96 (dve sady t, 3H) ppm

P r í k l a d 4 7

Benzyl-[3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxi)pyridin-4-yl]etylamin

Zmes 4-bróm-3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyridínu (250 mg, 0,78 mmol), benzyletylamínu (127 mg, 0,937 mmol), octanu paladnatého (3,6 mg, 0,0156 mmol), (S)-2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftylu (BINAP) (9,7 mg, 0,0156 mmol), terc-butoxidu draselného (105 mg, 0,781 mmol) v 25 ml toluénu sa 2 hodiny zahrieva k spätnému toku, potom ochladí na teplotu miestnosti, rozloží vodou a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší síranom sodným, prefiltruje a skoncentruje na hnedý olejovitý zvyšok. Táto surová látka sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,2 - 7,4 (m, 5H), 6,86 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,07 (q, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,05 (t, 3H) ppm

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravlia podobným spôsobom, aký je opísaný v predchádzajúcom odseku, pri použití zodpovedajúceho 4-bróm-2-(substituovaný fenoxý)-3-metyl-6-alkyl- alebo -alkoxypyridínu a vhodného amínu.

[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridin-4-yl]-
-(1-metoxymetylpropyl)amín

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,06 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 4,14 (d, 1H), 3,3 - 3,6 (m, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,5 - 1,8 (m, 2H), 1,03 (t, 3H) ppm

2-[3,6-Dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-ylamino]-
-3-fenylpropan-1-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,2 - 7,4 (m, 5H), 6,84 (s, 2H), 6,169 (s, 1H), 4,099 (d, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,5 - 3,7 (m, 2H), 2,95 (d, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,05 (s, 6H) ppm

[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridin-4-yl]-
-(1-metoxymetylpropyl)amín

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,06 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,5 - 1,8 (m, 2H), 1,03 (t, 3H) ppm

[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridin-4-yl]-
-(1-etoxymetyl)propyl)amín

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,06 (s, 2H), 6,14 (s, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,4 - 4,65 (m, 5H), 2,19 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,8 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,25 (t, 3H), 1,03 (t, 3H) ppm

[3,6-Dimetyl-2-(2,4,6-trimetoxyfenoxy)pyridin-4-yl]-
-(1-metoxymetylpropyl)amín

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,20 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,73 (s, 6H), 3,8 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,23 (brs, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,74 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 0,969 (t, 3H) ppm

[2-(4-Bróm-2,6-dimetylfenoxy)-3-metoxi-6-metylpyridin-4-yl]-
(1-etylpropyl)amín

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,18 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,43 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 2,10 (s, 9H), 1,4 - 1,8 (m, 4H), 0,95 (t, 6H) ppm

(1-Etylpropyl)-[3-metoxi-6-metyl-2-(2,4,6-trimetyl-
fenoxy)pyridin-4-yl]amín

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 2,27 (m, 3H), 2,09 (s, 6H), 2,08 (s, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,93 (m, 6H) ppm

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

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

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,03 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,38 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,50 - 1,7 (m, 4H), 0,97 (t, 6H) ppm

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

[2-(2,4-Dichlór-6-metylfenoxy)-3-metoxý-6-metylpyridin-4-yl]-(1-etylpropyl)amín

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,24 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 6,1 (s, 1H), 4,47 (d, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,4 - 1,7 (m, 4H), 0,9 (t, 6H) ppm

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

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,02 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 4,44 (brs, 1H), 3,8 - 3,95 (m, 3H), 3,23 (m, 1H), 2,09 (s, 6H), 2,08 (s, 3H), 1,4 - 1,7 (m, 4H), 0,93 (t, 6H) ppm

[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3-metoxý-6-metylpyridin-4-yl]-(1-metoxymetylpropyl)amín

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,02 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,71 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,73 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 0,98 (m, 3H) ppm

[2-(2,4-Dichlór-6-metylfenoxy)-3-metoxý-6-metylpyridin-4-yl]-(1-metoxymetylpropyl)amín

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,1 - 7,25 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 4,74 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,78 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 0,98 (t, 3H) ppm

[2-(4-Chlór-2-metoxýfenoxy)-3-metoxý-6-metylpyridin-4-yl]-(1-metoxymetylpropyl)amín

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,8 - 7,0 (m, 3H), 6,17 (s, 1H), 4,76 (d, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,3 - 3,5 (m, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,73 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 0,96 (t, 3H) ppm

[2-(3-Chlór-2,6-dimetoxyfenoxi)-3-metoxy-6-metilpyridin-4-yl]-(1-metoximetilpropil)amín

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,12 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,73 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,3 - 3,5 (m, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,5 - 1,8 (m, 2H), 0,96 (t, 3H) ppm

(1-Metoximetilpropil)-[3-metoxy-6-metil-2-(2,4,6-trimetoxyfenoxi)pyridin-4-yl]amín

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,19 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,73 (s, 6H), 3,3 - 3,5 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,78 (m, 1H), 1,5 (m, 1H), 0,96 (t, 3H) ppm

[3-Metoxy-2-(4-metoxy-2,6-dimetilfenoxi)-6-metilpyridin-4-yl]-(1-etoximetilpropil)amín

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,59 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,70 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,74 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 0,98 (t, 3H) ppm

[2-(4-Chlór-2,6-dimetilfenoxi)-3-etoxi-6-metilpyridin-4-yl]-(1-metoximetilpropil)amín

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,07 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 4,82 (d, 1H), 4,20 (q, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,13 (s, 6H), 1,5 - 1,9 (m, 2H), 1,439 (t, 3H), 1,02 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 4 8

2-[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridin-4-(S)-
-ylamino]butan-1-ol

K roztoku [1-(terc-butyldimetylsilanyloxymetyl)-propyl]-[2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridin-4-yl]amínu v suchom tetrahydrofuráne sa pri teplote miestnosti pridá 1M tetrabutylamóniumfluorid v tetrahydrofuráne. Reakčná zmes sa 2 hodiny mieša pri teplote miestnosti, rozloží vodou a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje do sucha. Zvyšok sa prečistí na Biotage pri použití 15% etylacetátu v hexáne ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,06 (s, 2H), 6,18 (s, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,6 - 1,8 (m, 2H), 1,04 (t, 3H) ppm

Nasledujúce zlúčeniny sa vyrobia podobným spôsobom, aký je opísaný v predchádzajúcom odseku pri použití zodpovedajúceho východiskového terc-butyldimetylsilynaloxymetylového derivátu a tetrabutylamóniumfluoridu.

2-[3-Metoxi-6-metyl-2-(2,5,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-(S)-
-ylamino]butan-1-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,57 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,5 - 1,8 (m, 3H), 0,98 (t, 3H) ppm

2-[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3-metoxi-6-metylpyridin-4-ylamino]butan-1-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,02 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 4,60 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,10

(s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,8 (brs, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 0,99 (t, 3H) ppm

4-[4-(1-Hydroxymetylpropylamino)-3-metoxi-6-metylpyridin-2-yloxy]-3,5-dimetylbenzonitril

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,35 (s, 2H), 6,19 (s, 1H), 4,7 (brs, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,731 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,14 (m, 9H), 1,8 (brs, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 0,99 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 4 9

3-[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfeoxy)-3,6-dimetylpyridin-4-yl-amino]pentan-2-ol

Dess-Martinovou oxidáciou 2-[2-(4-chlór-2,6-dimetylfeoxy)-3,6-dimetylpyridin-4-(S)-ylamino]butan-1-olu metylénchloridu pri teplote miestnosti a následnou Grignardovou reakciou pri použití metylmagnéziumbromidu v tetrahydrofuráne sa vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,07 (s, 2H), 6,18 (s, 1H), 4,3 (brs, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,6 - 1,8 (m, 2H), 1,30 (d, 3H), 1,01 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 5 0

2-[2-Metyl-6-(2,4,6-trimetylfeoxy)pyridin-4-ylamino]butan-2-ol

Zahrievaním 2-(2,4,6-trimetylfeoxy)-4-(S)-(1-hydroxypropylamino)-6-metyl nikotínovej kyseliny na 160°C až do úplného spotrebovania východiskovej látky sa získa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oleja.

Analýza pre $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: vyrátané: C 68,65, H 8,49, N 8,42, zistené: 69,04, H 8,14, N 8,91

P r í k l a d 5 1

(1-Etylprop-2-ynyl)-[2-metyl-6-(2,4,6-trimetylfenoxy)-
pyridin-4-yl]amín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí podobným
spôsobom, aký je opísaný v príklade 163.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,89 (s, 2H), 6,12 (d, 1H), 5,41 (d, 1H),
3,9 - 4,2 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (m, 1H),
1,76 (m, 2H), 1,05 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 5 2

2-(4-Bróm-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etylpropylamino)-6-
-metylpyridin-3-ol

K roztoku [2-(4-bróm-2,6-dimetylfenoxy)-3-metox-
-6-metylpyridin-4-yl]-(1-etylpropyl)amínu v metylénchloride
sa pri 0°C pridá bromid boritý. Výsledná zmes sa mieša a
potom rozloží vodou a extrahuje etylacetátom. Organická
vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje. Získa sa zlúčenina
uvedená v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,20 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,77 (d, 1H),
3,27 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,4 - 1,8 (m, 4H),
0,97 (t, 6H) ppm

Nasledujúce zlúčeniny sa vyrobia podobným spôsobom,
aký je opísaný v predchádzajúcom odseku pri použití vhodného
východiskového [2-(substituovaný fenoxy)-3-metox-6-metylpyri-
din-4-yl]-(alkyl)amínu a bromidu boritého alebo chloridu
boritého.

4-(1-Etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-
pyridin-3-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 5,12 (brs, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,09 (s, 9H), 1,5 - 1,8 (m, 4H), 0,96 (m, 6H) ppm

4-(S)-(1-Hydroxymetylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-3-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 5,13 (brs, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,75 (brs, 1H), 1,5 - 1,7 (m, 2H), 0,99 (t, 3H) ppm

2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-hydroxymetylpropylamino)-6-metylpyridin-3-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,032 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 5,2 (brs, 1H), 4,35 (brs, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,07 (s, 9H), 1,8 (brs, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 0,99 (m, 3H) ppm

2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etylpropylamino)-6-metylpyridin-3-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,02 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 5,02 (brs, 1H), 4,22 (brs, 1H), 3,25 (brs, 1H), 2,08 (brs, 9H), 1,62 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 0,95 (brs, 6H) ppm

P r í k l a d 5 3

4-(1-Etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyridin-3-ylester chlóractovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí reakciou 4-(1-etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyridin-3-olu s chlóracetylchloridom/trietylamiénom v tetrahydrofuráne pri 0°C až teplote miestnosti.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,84 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,3 (s, 2H), 4,0 (d, 1H), 3,3 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,6 - 1,7 (m, 4H), 0,9 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 5 4

2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-[(1-etylpropyl)metyl-
amino]-6-metylpyridin-3-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,03 (s, 2H), 6,25 (s, 1H), 5,4 (brs, 1H), 3,93 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,55 (m, 4H), 0,89 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 5 5

[4-(1-Etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-
pyridin-3-yl]acetonitril

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,87 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,38 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 1,4 - 1,8 (m, 4H), 1,00 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 5 6

4-(1-Etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-
pyridín-3-karbaldehyd

^1H NMR (CDCl_3): δ 10,52 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,45 - 1,75 (m, 4H), 0,97 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 5 7

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

^1H NMR (CDCl_3): δ 10,33 (d, 1H), 8,94 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 3,41 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,4 - 1,89 (m, 8H), 0,94 (t, 6H), 0,87 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 5 8

Dimetyléster 2-[4-(1-etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-3-ylmetyl]malónovej kyseliny

K roztoku dimetylmalonátu (60 mg, 0,44 mmol) a 60% hydridu sodného v oleji (20 mg, 0,44 mmol) v suchom tetrahydrofuráne sa pri teplote miestnosti pridá hydrochlorid [3-chlórmetyl-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-yl]-(1-etylpropyl)amínu (50 mg, 0,146 mmol). Po 1 hodine sa reakčná zmes rozloží vodou a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje do sucha. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme číreho oleja. ^1H NMR (CDCl_3): δ 6,88 (s, 2H), 6,03 (s, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,03 (t, 1H), 3,73 (s, 6H), 3,26 (m, 1H), 3,18 (d, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,5 - 1,8 (m, 4H), 0,97 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 5 9

Diizopropylester 2-[4-(1-etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-3-ylmetyl]malónovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom opísaným v príklade 58.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,87 (s, 2H), 6,03 (s, 1H), 5,10 (m, 2H), 4,90 (d, 1H), 3,94 (t, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,16 (d, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,5 - 1,8 (m, 4H), 1,1 - 1,3 (dve sady d, 6H), 0,97 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 6 0

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

K zmesi 2-chlór-4-(1-etylpropoxy)-6-metyl-3-nitropyridínu (500 mg, 1,93 mmol) a 2,4,6-trimetylfenolu (289 mg, 2,13 mmol) v suchom tetrahydrofuráne sa pridá terc-butoxid draselný. Výsledná zmes sa cez noc mieša pri teplote miestnosti, potom rozloží vodou a vodným chloridom sodným a extrahuje trikrát etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší síranom horečnatým a skoncentruje do sucha. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme svetložltých kryštálov s teplotou topenia 106 až 109°C. Analýza pre $C_{20}H_{26}N_2O_4$: vyrátané: C 67,02, H 7,31, N 7,82, zistené: C 67,34, H 7,40, N 7,42

P r í k l a d 6 1

4-(1-Etylpropoxy)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-
pyridin-3-ylamín

Zmes 4-(1-etylpropoxy)-6-metyl-3-nitro-2-(2,4,6-trimetylfemoxy)pyridínu (150 mg, 0,418 mmol) a 10% paládia na uhlíku (23 mg) v etanole sa 15 hodín hydrogenuje za tlaku 343,5 kPa, potom sa k nej pridá ďalšia dávka paládia na uhlíku a v hydrogenácii sa pokračuje počas 24 hodín. Výsledná zmes sa prefiltruje cez celit a filtrát sa skoncentruje do sucha. Získa sa 200 mg surovej látky, ktorá sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme hydrochloridovej soli ako biela pevná látka s teplotou topenia 96 až 98°C.

P r í k l a d 6 2

[4-(1-Etylpropoxy)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyridin-3-yl]dimetylamín

K roztoku 4-(1-etylpropoxy)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-3-ylamínu v suchom tetrahydrofuráne sa pri -78°C pridá lítiumbis(trimetylsilyl)amid. Výsledná zmes sa 10 minút mieša a potom sa k nej pridá metyljodid (v nadbytku). Reakčná zmes sa rozloží vodou a extrahuje etylacetátom. Surová látka sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme zlatohnedej peny.

P r í k l a d 6 3

N-[4-(1-Etylpropoxy)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyridin-3-yl]sukcínamovej kyseliny

Zmes 4-(1-etylpropoxy)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-3-ylamínu (100 mg, 0,304 mmol), anhydridu kyseliny jantárovej (31 mg, 0,304 mmol) a trietylamínu v metylénchloride sa cez noc mieša pri teplote miestnosti, potom rozloží vodou a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje do sucha. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielych kryštálov.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,90 (brs, 1H), 6,84 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 4,2 (m, 1H), 2,6 - 2,8 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,69 (m, 4H), 0,94 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 6 4

4-(1-Etylpropoxy)-3,6-dimetyl-2-[3-(2,4,6-trimetylpyridín-
oxy)]pyridín

K roztoku 3-pentanolu (0,11 ml) v suchom tetrahydrofuráne sa pridá hydrid sodný (60% v oleji, 20 mg). Výsledná zmes sa 5 minút mieša a potom sa k nej pridá 4-chlór-2,5-dimetyl-6-[3-(2,4,6-trimetylpyridín-oxi)]pyridín (92 mg, 0,332 mmol) v tetrahydrofuráne a potom dimetylsulf-oxid. Reakčná zmes sa v olejovom kúpeli cez noc zahrieva na 130°C, potom rozloží vodou a vodným chloridom sodným a extrahuje 3 x etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší síranom horečnatým a skoncentruje do sucha. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme číreho oleje.

¹H NMR (CDCl₃): δ 6,88 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,21 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,70 (m, 4H), 0,98 (t, 6H)

Zlúčeniny z príkladov 65 a 68 sa vyrobia podobným spôsobom, aký je opísaný v príklade 64 pri použití vhodného východiskového 6-alkyl-4-chlór- alebo -bróm-3-metyl-2-(2,4,6-trimetyl-fenoxy)pyridínu a 3-pentanolu/hydridu sodného.

P r í k l a d 6 5

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

P r í k l a d 6 6

4-(1-Etylpropoxy)-2-(4-fluór-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-di-
metylpyridín

Bezfarbý olej. Analýza pre $C_{20}H_{25}FNO_2$: vyrátané: C 72,48, H 7,91, N 4,23, zistené: C 72,39, H 7,77, N 4,10

P r í k l a d 6 7

[4-(1-Etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridin-2-yl]-(2,4,6-trimetylfenyl)amín

K roztoku 4-(1-etylpropoxy)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenylamino)nikotínovej kyseliny (240 mg, 0,673 mmol) v suchom tetrahydrofuráne sa pridá lítiumalumíniumhydrid a chlorid hlinitý. Výsledná zmes sa 3 hodiny zahrieva k spätnému toku, potom rozloží 0,1 ml vody a 0,1 ml 2M hydroxidu sodného, potom vodou a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje. Získa sa 250 mg hnedého oleja, ktorý sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli. Získa sa 170 mg (78 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme hydrochloridovej soli ako biela pevná látka s teplotou topenia 132 až 133°C.

1H NMR ($CDCl_3$): δ 6,87 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 5,399 (brs, 1H), 4,13 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,15 (s, 6H), 1,98 (s, 3H), 1,67 (m, 4H), 0,94 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 6 8

[4-(1-Etylpropoxy)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenylamino)-pyridin-3-yl]metanol

K roztoku 4-(1-etylpropoxy)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenylamino)nikotínovej kyseliny (100 mg, 0,281 mmol) v suchom tetrahydrofuráne sa pridá $BH_3 \cdot DMS$. Výsledná zmes sa cez noc zahrieva k spätnému toku, potom rozloží zriedenou kyselinou chlorovodíkovou, 30 minút mieša a jej pH sa upraví na 7,5 až 8,5. Vzniknutá zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje

na 100 mg hnedého oleja. Tento olej sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli. Získa sa 91 mg (95 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bielej peny.

Analýza pre $C_{21}H_{30}N_2O_2 \cdot 1/2 H_2O$: vyrátané: C 71,76, H 8,89, N 7,97, zistené: C 71,97, H 8,90, N 7,69

P r í k l a d 69

[4-(1-Etylpropoxy)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenylamino)-pyridin-3-yl]oxoacetonitril

[4-(1-Etylpropoxy)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenylamino)pyridin-3-yl]metanol sa nechá reagovať s tionylchloridom v benzéne. Reakčná zmes sa skoncentruje do sucha a zvyšok sa nechá reagovať s dietylalumíniumkyanidom. Po štandardnom spracovaní a chromatografii na stĺpci silikagélu sa získa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltých kryštálov s teplotou topenia 108 až 110°C.

1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,57 (s, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 4,46 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,6 - 1,8 (m, 4H), 0,99 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 70

[4-(1-Etylpropoxy)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenylamino)-pyridin-3-yl]imidazol-1-ylmetanón

K roztoku 4-(1-etylpropoxy)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenylamino)nikotínovej kyseliny (250 mg, 0,701 mmol) v 2 ml dimetylformamidu sa pridá karbonyldiimidazol (190 mg, 1,19 mmol). Výsledná zmes sa cez noc mieša pri teplote miestnosti. Po štandardnom spracovaní a chromatografiou na stĺpci silikagélu sa získa 260 mg (91,2 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme zlatých kryštálov s teplotou topenia 120 až 122°C.

Analýza pre $C_{24}H_{30}N_4O_2 \cdot 1/4H_2O$: vyrátané: C 70,13, H 7,48, N 13,63, zistené: C 70,06, H 7,69, N 13,37

P r í k l a d 7 1

2-[4-(1-Etylpropoxy)-6-metyl-2-[2,4,6-trimetylfenylamino)-pyridin-3-yl]propan-2-ol

[4-(1-Etylpropoxy)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetyl-fenylamino)pyridin-3-yl]imidazol-1-ylmetanón sa pri teplote miestnosti nechá reagovať s nadbytkom metylmagnéziumbromidu v tetrahydrofuráne. Po štandardnom spracovaní a chromatografii na stĺpci silikagélu sa získa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme zlatohnedej pevnej látky s teplotou topenia 81 až 83°C. Analýza pre $C_{22}H_{30}N_2O_2 \cdot 1,5H_2O$: vyrátané: C 64,49, H 9,36, N 7,04, zistené: C 69,49, H 9,27, N 6,86

P r í k l a d 7 2

Dimetyléster 2-[4-(1-etylpropoxy)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenylamino)pyridin-3-ylmetyl]malónovej kyseliny

[4-(1-Etylpropoxy)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetyl-fenylamino)pyridin-3-yl]metanol sa nechá reagovať s tionylchloridom v benzéne. Reakčná zmes sa skoncentruje do sucha a zvyšok sa nechá reagovať s metylmalonátom/hydridom sodným v dimetylsulfoxide. Po štandardnom spracovaní a chromatografii na stĺpci silikagélu sa získa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme pevnej látky s teplotou topenia 96 až 98°C. Analýza pre $C_{26}H_{36}N_2O_5 \cdot 1/3H_2O$: vyrátané: C 67,51, H 7,99, N 6,04, zistené: C 67,48, H 7,99, N 6,02

P r í k l a d 7 3

3-[4-(1-Etylpropoxy)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenylamino)-pyridin-3-yl]propiónová kyselina

Hydrolyzou dimetylésteru 2-[4-(1-etylpropoxy)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenylamino)pyridin-3-ylmetyl]malónovej kyseliny pri použití kyseliny fosforečnej/voda pri teplote spätného toku sa získa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej peny. Analýza pre $C_{23}H_{32}N_2O_3 \cdot 3/4H_2O$: vyrátané: C 69,40, H 8,48, N 7,04, zistené: C 69,17, H 8,62, N 6,90

P r í k l a d 7 4

[3-Aminometyl-4-(1-etylpropoxy)-6-metylpyridin-2-yl]-(2,4,6-trimetylfenyl)amín

[4-(1-Etylpropoxy)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenylamino)pyridin-3-yl]metanol sa nechá reagovať s tionylchloridom v benzéne. Reakčná zmes sa skoncentruje do sucha a zvyšok sa pri teplote miestnosti nechá reagovať s plynným amoniakom. Po štandardnom spracovaní a chromatografii na stĺpci silikagélu sa získa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme zlatého oleja (80 %).

Analýza pre $C_{21}H_{31}N_3O$: vyrátané: C 73,86, H 9,15, N 12,3, zistené: C 73,50, H 9,25, N 11,39

P r í k l a d 7 5

2-Chlór-N-[4-(1-etylpropoxy)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenylamino)pyridin-3-ylmetyl]acetamid

3-Aminometyl-4-(1-etylpropoxy)-6-metylpyridin-2-yl]-(2,4,6-trimetylfenyl)amín sa acyluje chlóracetyl-

chloridom. Po štandardnom spracovaní a chromatografii na stípci silikagélu sa získa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme špinavo bielych kryštálov s teplotou topenia 142 až 144°C.

Analýza pre $C_{23}H_{32}ClN_3O_2$: vyrátané: C 66,09, H 7,72, N 10,05, zistené: C 65,81, H 7,64, N 9,86

P r í k l a d 7 6

Hydrochloridová soľ [3-dimetylaminometyl-4-(1-etylpropoxy)-6-metylpyridin-2-yl]-(2,4,6-trimetylfenyl)amínu

[4-(1-Etylpropoxy)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenylamino)pyridin-3-yl]metanol sa nechá reagovať s tionylchloridom v benzéne. Reakčná zmes sa skoncentruje do sucha a zvyšok sa pri teplote miestnosti nechá reagovať s dimetylaminom. Po štandardnom spracovaní a chromatografii na stípci silikagélu sa získa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oleja. Pripraví sa zodpovedajúca hydrochloridová soľ vo forme bielej pevnej látky s teplotou topenia 85 až 88°C. Analýza pre $C_{23}H_{35}N_3O \cdot 1,5H_2O$: vyrátané: C 58,83, H 8,588, N 8,94, zistené: C 58,32, H 8,5327, N 8,64

P r í k l a d 7 7

O-Etylester S-[4-(1-etylpropoxy)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenylamino)pyridin-3-ylmetyl]ester ditiouhličitej kyseliny

[4-(1-Etylpropoxy)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenylamino)pyridin-3-yl]metanol sa nechá reagovať s tionylchloridom v benzéne. Reakčná zmes sa skoncentruje do sucha a zvyšok sa pri teplote miestnosti nechá reagovať s $NaSCSOEt$. Po štandardnom spracovaní a chromatografii na stípci silikagélu sa získa zlúčenina uvedená v nadpise vo

forme bielej pevnej látky s teplotou topenia 55 až 57°C.
Analýza pre $C_{24}H_{34}N_2O_2S_2$: vyrátané: C 64,54, H 7,67,
N 6,27, zistené: C 64,67, H 7,78, N 6,26

P r í k l a d 7 8

4-(1-Etylpropoxy)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenylamino)- nikotínamid

4-(1-Etylpropoxy)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetyl-fenylamino)nikotínová kyselina sa nechá reagovať s tionylchloridom v benzéne. Reakčná zmes sa skoncentruje do sucha a zvyšok sa pri teplote miestnosti nechá reagovať s plynným amoniakom. Po štandardnom spracovaní a chromatografii na stípci silikagélu sa získa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oleja. Pripraví sa zodpovedajúca hydrochloridová soľ vo forme špinavej bielej pevnej látky s teplotou topenia 185 až 187°C.

Analýza pre $C_{21}H_{29}N_3O_2$: vyrátané: C 70,96, H 8,22, N 11,82,
zistené: C 71,30, H 8,33, N 11,78

P r í k l a d 7 9

4-(1-Etylpropoxy)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenylamino)- nikotinonitril

Reakciou 4-(1-etylpropoxy)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenylamino)nikotínamidu s trifosgénom/trietylaminom v tetrahydrofuráne sa pripraví zlúčenina uvedená v nadpise s teplotou topenia 105 až 107°C.

1H NMR ($CDCl_3$): δ 6,90 (s, 2H), 6,28 (brs, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,24 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,17 (s, 6H), 1,72 (m, 4H), 0,97 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 8 0

4-(1-Etylpropoxy)-6,N,N-trimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenyl-amino)nikotínamid

4-(1-Etylpropoxy)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetyl-fenylamino)nikotínová kyselina sa nechá reagovať s tionyl-chloridom v benzéne. Reakčná zmes sa skoncentruje do sucha a zvyšok sa pri teplote miestnosti nechá reagovať s dimetyl-aminom. Po štandardnom spracovaní a chromatografii na stĺpci silikagélu sa získa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oleja. Pripraví sa zodpovedajúca hydrochloridová soľ vo forme špinavej bielej pevnej látky s teplotou topenia 197 až 200°C.

Analýza pre $C_{23}H_{33}N_3O_2 \cdot H_2O$: vyrátané: C 63,07, H 8,28, N 9,59, zistené: C 63,24, H 8,07, N 9,61

P r í k l a d 8 1

[4-(1-Etylpropoxy)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenylamino)-pyridin-3-yl]acetonitril

[4-(1-Etylpropoxy)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetyl-fenylamino)pyridin-3-yl]metanol sa nechá reagovať s tionyl-chloridom v benzéne. Reakčná zmes sa skoncentruje do sucha a zvyšok sa pri teplote miestnosti nechá reagovať s kyanidom draselným v dimetylsulfoxide. Po štandardnom spracovaní a chromatografii na stĺpci silikagélu sa získa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme svetlej oranžovej pevnej látky s teplotou topenia 112 až 115°C. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 6,9 (s, 2H), 6,14 (s, 1H), 5,6 (brs, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,16 (s, 6H), 1,71 (m, 4H), 0,95 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 8 2

[2-(4-Bróm-2,6-dimetylfenylamino)-4-(1-etylpropoxy)-6-metylpyridin-3-yl]metanol

K roztoku 4-(1-etylpropoxy)-6-metyl-2-(4-bróm-2,6-dimetylfenylamino)nikotínovej kyseliny (130 mg, 0,309 mmol) v suchom tetrahydrofuráne sa pridá BH_3 .DMS. Výsledná zmes sa cez noc zahrieva k spätnému toku, potom rozloží zriedenou kyselinou chlorovodíkovou, 30 minút mieša a jej pH sa upraví na 7,5 až 8,5. Vzniknutá zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje na 100 mg hnedého oleja. Tento olej sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli. Získa sa 110 mg (87,3 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme polotuhej bielej látky.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,25 (s, 2H), 6,85 (brs, 1H), 4,8 (brs, 2H), 4,18 (m, 1H), 2,2 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,7 (m, 4H), 0,95 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 8 3

[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenylamino)-4-(1-etylpropoxy)-6-metylpyridin-3-yl]metanol

K roztoku 4-(1-etylpropoxy)-6-metyl-2-(4-chlór-2,6-dimetylfenylamino)nikotínovej kyseliny v suchom tetrahydrofuráne sa pridá BH_3 .DMS. Výsledná zmes sa cez noc zahrieva k spätnému toku, potom rozloží zriedenou kyselinou chlorovodíkovou, 30 minút mieša a jej pH sa upraví na 7,5 až 8,5. Vzniknutá zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje na hnedý olej. Tento olej sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme zeleného oleja.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,02 (s, 2H), 6,83 (brs, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,14 (m, 1H), 2,2 (s, 3H), 2,13 (s, 6H), 1,66 (m, 4H), 0,94 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 84

[2-(2,4-Dichlórfenylamino)-4-(1-etylpropoxy)-6-metylpyridin-3-yl]metanol

K roztoku 4-(1-etylpropoxy)-6-metyl-2-(2,4-dichlórfenylamino)nikotínovej kyseliny v suchom tetrahydrofuráne sa pridá BH_3 .DMS. Výsledná zmes sa cez noc zahrieva k spätnému toku, potom rozloží zriedenou kyselinou chlorovodíkovou, 30 minút mieša a jej pH sa upraví na 7,5 až 8,5. Vzniknutá zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje na hnedý olej. Tento olej sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme zlatého oleja.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,44 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,21 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,6 - 1,8 (m, 4H), 0,94 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 85

[2-(2,4-Dimetoxifyenylamino)-4-(1-metoxymetylpropoxy)-6-metylpyridin-3-yl]metanol

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí podobným spôsobom, aký je opísaný v príklade 84 pri použití zodpovedajúcej východiskovej nikotínovej kyseliny a BH_3 .DMS.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,91 (d, 1H), 6,50 (m, 2H), 5,91 (s, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,281 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,6 - 1,8 (m, 2H), 1,02 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 8 6

[4-(1-Etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-
pyridin-3-yl]imidazol-1-ylmetanón

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí podobným spôsobom, aký je opísaný v príklade 70, pri použití zodpovedajúcej východiskovej nikotínovej kyseliny a karbonyldiimidazolu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,1 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 5,97 (d, 1H), 3,3 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,00 (s, 6H), 1,4 - 1,7 (m, 4H), 0,93 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 8 7

1-[4-(1-Etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-
pyridin-3-yl]etanón

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí reakciou [4-(1-etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyridin-3-yl]imidazol-1-ylmetanónu s metylmangéziumbromidom/etyléterom v metylénchloride.

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,7 (d, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,5 - 1,7 (m, 4H), 0,95 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 8 8

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

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,84 (s, 2H), 6,04 (s, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,56 (t, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,04 (s, 6H), 1,4 - 1,7 (6H), 1,02 (t, 3H), 0,93 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 89

Dimetyléster 2-[4-(1-etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-3-ylmetyl]-2-metylmalónovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom opísaným v príklade 72.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,87 (s, 2H), 6,01 (s, 1H), 5,05 (m, 1H), 3,70 (s, 5H), 3,4 (s, 2H), 3,3 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,4 - 1,7 (m, 4H), 1,48 (s, 3H), 0,94 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 90

[4-(1-Etylpropoxy)-6-metylpyridin-2-yl]-(2,4,6-trimetylfenyl)amín

Dekarboxyláciou zodpovedajúcej nikotínovej kyseliny v olejovom kúpeli pri 160°C sa vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise s teplotou topenia 98 až 100°C .

Analýza pre $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$: vyrátané: C 76,88, H 9,03, N 8,97, zistené: C 76,97, H 9,21, N 8,99

Zlúčeniny z príkladov 204 a 205 sa vyrobia reakciou 3-metoxi-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-4-karbaldehydu s alkylmagnéziumbromidom v tetrahydrofuráne.

P r í k l a d 91

2-Etyl-1-[3-metoxi-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-yl]butan-1-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,87 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 4,90 (t, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,2 - 1,6 (m, 5H), 0,92 (t, 3H), 0,88 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 9 2

1-[3-Metoxý-6-metyl-2-(2,4,6-trimetyl-fenoxý)pyridín-4-yl]-2-metylbután-1-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,88 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,4 - 1,9 (m, 3H), 0,992 (t, 3H), 0,989 (d, 3H) ppm

P r í k l a d 9 3

1-[3,6-Dimetyl-2-(2,4,6-trimetyl-fenoxý)pyridín-4-yl]-propan-1-ol

K roztoku 4-bróm-3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetyl-fenoxý)pyridínu v suchom tetrahydrofuráne ochladenému na -78°C sa pridá n-butyllítium. Výsledná zmes sa 20 minút mieša a potom sa k nej pridá propiónaldehyd (v nadbytku). Reakčná zmes sa 2 hodiny mieša pri -78°C , rozloží vodou a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje. Po stĺpcovej chromatografii sa získa špinavo biela pevná látka s teplotou topenia 119 až 120°C .

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,86 (s, 3H), 4,90 (m, 1H), 2,281 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,02 (s, 6H), 1,65 - 1,8 (m, 2H), 1,00 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 9 4

4-(1-Metoxýpropyl)-3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetyl-fenoxý)-pyridín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí reakciou 1-[3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-yl]-propan-1-olu s hydridom sodným. Reakčná zmes sa rozloží metyljodidom.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,87 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,6 - 1,8 (m, 2H), 0,94 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 9 5

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

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí reakciou 1-[3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-yl]-propan-1-olu s hydridom sodným. Reakčná zmes sa rozloží etyljodidom.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,86 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,22 - 3,45 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,6 - 1,8 (m, 2H), 1,20 (t, 3H), 0,95 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 9 6

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

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí reakciou 1-[3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-yl]-propan-1-olu s hydridom sodným. Reakčná zmes sa rozloží alylbromidom.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,87 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 5,93 (m, 1H), 5,1 - 5,3 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,6 - 1,8 (m, 2H), 0,96 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 9 7

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

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí reakciou 1-[3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-yl]-propan-1-olu s hydridom sodným. Reakčná zmes sa rozloží butyljodidom.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,86 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,6 - 1,8 (m, 2H), 1,5 - 1,65 (m, 2H), 1,3 - 1,5 (m, 2H), 0,96 (t, 3H), 0,89 (t, 3H) ppm

Zlúčeniny z príkladov 98 až 102 sa vyrobia podobným spôsobom, aký je opísaný v príklade 93, pri použití vhodného východiskového 4-bróm-2-(substituovaný fenoxy)pyridínového derivátu a n-butyllítia a následným rozložením vhodným aldehydom.

P r í k l a d 9 8

1-[2-(2,4-Dichlór-6-metylfenoxy)-3-metoxi-6-metylpyridin-
-4-yl]etylbutan-1-ol

Prvý racemát: ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,28 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,92 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,3 - 1,65 (m, 5H), 0,94 (t, 3H), 0,87 (t, 3H) ppm
Druhý racemát: ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,18 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 5,17 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,1 - 2,25 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,6 - 1,8 (m, 2H), 1,0 - 1,3 (m, 2H), 0,93 (t, 3H), 0,72 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 9 9

1-[3,6-Dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-yl]-2,2,2-trifluóretanol

Teplota topenia: 134 až 139°C

Analýza pre $C_{18}H_{20}F_3NO_2$: vyrátané: C 63,71 H 5,94, N 4,13, zistené: C 63,59, H 6,00, N 4,02

P r í k l a d 1 0 0

1-[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridin-4-yl]-2,2,2-trifluóretanol

1H NMR ($CDCl_3$): δ 6,979 (s, 2H), 6,19 (s, 1H), 2,14 (s, 6H), 2,06 (s, 6H) ppm

P r í k l a d 1 0 1

[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridin-4-yl]-pyridin-2-ylmetanol

1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,61 (d, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,03 (s, 6H) ppm

P r í k l a d 1 0 2

1-[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3-metoxo-6-metylpyridin-4-yl]-2-etylbutan-1-ol

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,05 (s, 2H), 6,759 (s, 1H), 4,90 (t, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 2,13 (d, 1H), 1,25 - 1,65 (m, 5H), 0,92 (t, 3H), 0,87 (t, 3H) ppm

Zlúčeniny z príkladov 103 až 107 sa vyrobia oxidáciou zodpovedajúceho alkoholu Dess-Martinovým činidlom v DMSO/metylénchloride alebo pyridíniumchlórchromátom v metylénchloride.

P r í k l a d 1 0 3

1-[3,6-Dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-yl]-
propan-1-on

Teplota topenia 82 až 85,5°C. Analýza pre C₁₉H₂₅NO₂: vyrátané:
C 76,74, H 7,90, N 4,71, zistené: C 76,61, H 7,94, N 4,66

P r í k l a d 1 0 4

1-[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridin-4-yl]-
-2,2,2-trifluóretanón

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,06 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 2,42 (s, 3H),
2,30 (s, 3H), 2,03 (s, 6H) ppm

P r í k l a d 1 0 5

[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridin-4-yl]-
pyridin-2-ylmetanón

¹H NMR (CDCl₃): δ 8,72 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,95 (m, 1H),,
7,52 (m, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,22
(s, 3H), 2,07 (s, 6H) ppm

P r í k l a d 1 0 6

1-[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3-metoxi-6-metylpyridin-
-4-yl]-2-etylbutan-1-on

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,05 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,09 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,76 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 0,92 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 1 0 7

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

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí reakciou zodpovedajúceho alkoholu s hydridom sodným a následným rozložením etyljodidom.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,92 (s, 1H), 6,87 (s, 2H), 4,92 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 2,349 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,26 (t, 3H) ppm

Zlúčeniny z príkladov 108 až 109 sa vyrobia reakciou zodpovedajúceho ketónu s alkyllítom alebo alkylmagnéziom.

P r í k l a d 1 0 8

2-[3,6-Dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-yl]butan-2-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,86 (m, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,02 (s, 6H), 1,8 - 2,1 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 0,84 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 1 0 9

3-[3,6-Dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-yl]-pentan-3-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,87 (s, 1H), 6,86 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,0 - 2,2 (m, 2H), 2,02 (s, 6H), 1,7 - 1,9 (m, 2H), 1,69 (brs, 1H), 0,8 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 1 1 0

1-[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3-hydroxy-6-metylpyridin-4-yl]-2-etylbutan-1-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí reakciou 1-[2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3-metoxi-6-metylpyridin-4-yl]-2-etylbutan-1-onu s bromidom boritým alebo chloridom boritým v tetrahydrofuráne alebo metylénchloride.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,04 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,80 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 0,91 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 1 1 1

4-(1-Etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-nikotínamid

K roztoku 4-(1-etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)nikotínovej kyseliny v bezvodom metylénchloride sa pridá tionylochlorid. Výsledná zmes sa 1 hodinu mieša a potom skoncentruje do sucha. Zvyšok sa rozpustí v tetrahydrofuráne a tetrahydrofuránovým roztokom sa nechá prebublávať plynný amoniak. Reakčná zmes sa rozloží vodou a vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje na svetložltú pevnú látku. Táto pevná látka sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití 1% metanolu v chloroforme ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky s teplotou topenia 85 až 88°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,69 (brs, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,48 (brs, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,60 (m, 4H), 0,95 (t, 6H) ppm

Zlúčeniny z príkladov 112 až 118 sa vyrobia podobným spôsobom, aký je opísaný v predchádzajúcom odseku, pri použití vhodnej východiskovej nikotínovej kyseliny alebo pyrimidín-5-karboxylového derivátu a rozložením pri použití vhodného nukleofilu.

P r í k l a d 1 1 2

4-(1-Etylpropylamino)-6,N-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-
nikotínamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,8 (brs, 1H), 8,21 (brs, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,92 (d, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,60 (m, 4H), 0,95 (t, 5H) ppm

P r í k l a d 1 1 3

2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(S)-(1-hydroxymetylpropyl-
amino)-6-metylnikotínamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,7 (d, 1H), 7,9 (brs, 1H), 7,0 (s, 2H), 6,2 (s, 1H), 5,6 (brs, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,068 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,7 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 0,99 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 1 1 4

Hydrazid 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(S)-(1-hydroxy-
metylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,15 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,23 (s, 1H),

3,6 - 3,8 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 2,08 (s, 6H), 2,05 (s, 3H),
2,04 (s, 3H), 1,5 - 1,8 (m, 2H), 1,01 (t, 3H), ppm

P r í k l a d 1 1 5

2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-N-etyl-4-(S)-(1-hydroxy-
metylpropylamino)-6-metyl nikotínamid

¹H NMR (CDCl₃): δ 9,74 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,05 (s, 2H),
6,23 (s, 1H), 3,5 - 3,8 (m, 3H), 3,43 (m, 2H), 2,06 (s, 9H),
1,8 (brs, 1H), 1,5 - 1,7 (m, 2H), 1,19 (t, 3H), 1,00 (t, 3H)
ppm

P r í k l a d 1 1 6

2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(S)-(1-hydroxymetylpropyl-
amino)-6,N-dimetyl nikotínamid

¹H NMR (CDCl₃): δ 9,80 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,04 (s, 2H),
6,22 (s, 1H), 3,5 - 3,8 (m, 3H), 2,93 (d, 3H), 2,06 (s, 9H),
1,8 (brs, 1H), 1,5 - 1,7 (m, 2H), 0,99 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 1 1 7

2-(4-Chlór-2,5-dimetylfenoxy)-N-cyklopentyl-4-(S)-(1-
-hydroxymetylpropylamino)-6-metyl nikotínamid

¹H NMR (CDCl₃): δ 9,69 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,04 (s, 2H),
6,22 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,4 - 3,8 (m, 3H), 2,056 (s,
9H), 1,4 - 2,0 (m, 10H), 0,99 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 1 1 8

2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-N-cyklopropylmetyl-4-(S)-
-(1-hydroxymetylpropylamino)-6-metyl nikotínamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,71 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 3,5 - 3,8 (m, 3H), 3,27 (t, 2H), 2,08 (s, 6H), 2,07 (s, 3H), 1,8 (brs, 1H), 1,5 - 1,75 (m, 2H), 0,99 (t, 3H), 0,46 (m, 2H), 0,21 (m, 2H) ppm

Zlúčeniny z príkladov 232 až 236 sa vyrobia podobným spôsobom, aký je opísaný v príklade 224.

P r í k l a d 1 1 9

4-(1-Etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenyl-amino)nikotínamid

Hnedá pevná látka s teplotou topenia 204 až 206°C.

P r í k l a d 1 2 0

Amid 4-(1-etylpropoxy)-2-metyl-6-(2,4,6-trimetylfenyl-amino)pyrimidin-5-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia: 174 až 176°C. Analýza pre $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$:
vyrátané: C 67,39, H 7,92, N 15,72, zistené: C 67,90, H 8,19, N 14,66. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,95 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 5,58 (s, 1H), 5,4 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (s, 6H), 1,75 (m, 4H), 0,95 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 1 2 1

4-(1-Etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-nikotinonitril

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,72 (d, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,5 - 1,8 (m, 4H), 0,96 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 1 2 2

[4-(1-Etylpropoxy)-6-metyl-3-nitropyridin-2-yl]-(2,4,6-trimetylfenyl)amín

2-Bróm- alebo -chlór-4-(1-etylpropoxy)-6-metyl-3-nitropyridín sa s 2,4,6-trietylanilínom v DMSO zahrieva na 130°C. Reakčná zmes sa rozloží vodou a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje. Surová látka sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltej pevnej látky.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,52 (d, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,31 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 1,77 (m, 4H), 1,01 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 1 2 3

4-(1-Etylpropoxy)-6-metyl-N2-(2,4,6-trimetylfenyl)pyridín-2,3-diamín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí hydrogenáciou zodpovedajúceho 3-nitroderivátu v prítomnosti 10% paládia na uhlíku v etanole za tlaku 343,5 kPa. Získa sa svetlá šedá pevná látka (výťažok 91 %) s teplotou topenia 73 až 75°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,52 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,31 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 1,77 (m, 4H), 1,01 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 1 2 4

2-Chlór-N-[4-(1-etylpropoxy)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenylamino)pyridin-3-yl]acetamid

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí acyláciou 4-(1-etylpropoxy)-6-metyl-N2-(2,4,6-trimetylfenyl)pyridín-2,3-diamínu chlóracetylchloridom v prítomnosti trietylaminu v tetrahydrofuráne pri teplote miestnosti. Izoluje sa zlatohnedá pevná látka s teplotou topenia 79 až 82°C. Analýza pre $C_{22}H_{30}ClN_3O_2$: vyrátané: C 65,41, H 7,49, N 10,40, zistené: C 65,56, H 7,62, N 10,98

P r í k l a d 1 2 5

N-Butyl-N-etyl-6-metyl-3-nitro-N-(2,4,6-trimetylfenyl)-pyridín-2,4-diamín

Zmes butyl-(2-chlór-6-metyl-3-nitropyridín-4-yl)-etylaminu (700 mg, 2,58 mmol) a 2,4,6-trimetylanilínu v dimetylsulfoxide sa cez noc v olejovom kúpeli zahrieva na 140°C. K reakčnej zmesi sa pridá ďalších 0,75 ml 2,4,6-trimetylanilínu a v zahrievaní sa pokračuje ďalších 48 hodín. Reakčná zmes sa rozloží vodou a vodným chloridom sodným a extrahuje 3 x etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje do sucha. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oleja.

P r í k l a d 1 2 6

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

2-Chlór-4-(1-etylpropylamino)-6-metylnikotínová kyselina a trimetylanilín sa zahrievajú v prítomnosti uhličitanu draselného a medi v dimetylformamide. Požadovaný produkt sa izoluje po chromatografii na stĺpci silikagélu pri použití 5 % metanolu v chloroformu ako elučného činidla.

Získa sa zlatohnedá pevná látka s teplotou topenia 130 až 135°C.

P r í k l a d 1 2 7

Metylester 4-(1-etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenylamino)nikotínovej kyseliny

Zmes metylesteru 2-chlór-4-(1-etylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny, trimetylanilínu, uhličitanu draselného a medi v dimetylformamide sa zahrieva k spätnému toku. Reakčná zmes sa rozloží chloridom amónnym, 20 minút mieša, prefiltruje cez celit a premyje etylacetátom. Filtrát sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje do sucha. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití 2% metanolu v chloroformu ako elučného činidla. Získa sa titulná zlúčenina vo forme pevnej látky.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,9 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 6,91 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,37 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,5 - 1,7 (m, 4H), 0,96 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 1 2 8

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

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí redukciou 4-(1-etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenylamino)nikotínovej kyseliny 1M lítiumalumíniumhydridom v dietylétere a chloridom hlinitým pri teplote spätného toku.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,9 (s, 2H), 6,0 (s, 1H), 5,4 (brs, 1H), 3,6 (d, 1H), 3,3 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,15 (s, 6H), 1,4 - 1,7 (m, 4H), 1,0 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 1 2 9

Dimetylester 2-[4-(1-etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenylamino)pyridin-2-ylmetyl]malónovej kyseliny

Teplota topenia 136 až 138°C. Analýza pre $C_{25}H_{37}N_3O_4 \cdot 3/4H_2O$:
vyrátané: C 66,57, H 8,27, N 8,96, zistené: C 66,67, H 7,95, N 8,88

P r í k l a d 1 3 0

[2-(4-Bróm-2,6-dimetylfenylamino)-4-(1-etylpropylamino)-6-metylpyridin-3-yl]metanol

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí redukciou zodpovedajúceho derivátu nikotínovej kyseliny pri použití $BH_3 \cdot DMS$ v tetrahydrofuráne pri teplote spätného toku. Po štandardnom spracovaní sa získa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej peny.

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,15 (s, 2H), 6,2 (brs, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,479 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,25 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,56 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 0,90 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 1 3 1

N2-(2,4-Dichlórfenyl)-N4-(1-etylpropyl)-3,6-dimetylpyridín-2,4-diamín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom opísaným v príklade 33.

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,79 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,53 (brs, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,2 - 3,4 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,4 - 1,6 (m, 4H), 0,93 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 1 3 2

[2-(2,4-Dichlórfenylamino)-4-(1-etylpropylamino)-6-metyl-
pyridin-3-yl]metanol

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí redukciou zodpovedajúceho derivátu nikotínovej kyseliny pri použití BH_3 .DMS v tetrahydrofuráne pri teplote spätného toku.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,22 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,7 (brs, 1H), 4,4 (s, 2H), 3,3 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,4 - 1,6 (m, 4H), 0,92 a 0,91 (dve sady t, 6H) ppm

P r í k l a d 1 3 3

2-[6-Metyl-3-nitro-2-(2,4,6-trimetylfenylamino)pyridín-
-4-ylamino]butan-1-ol

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí tak, že sa 2-[6-metyl-3-nitro-2-chlóropyridin-4-ylamino]butan-1-ol zahrieva s trimetylanilínom v dimetylsulfoxide na 130°C .

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,38 (brs, 1H), 6,93 (s, 3H), 3,7 - 3,8 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,12 (s, 6H), 1,8 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,02 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 1 3 4

Etyl ester 2-[4-(1-etylpropylamino)-2-metyl-6-(2,4,6-tri-
metylfenoxy)pyrimidin-5-yl]propiónovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 5,16 (d, 1H), 4,49 (q, 1H), 4,0 - 4,2 (m, 3H), 2,289 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,4 - 1,7 (m, 4H), 1,44 (d, 3H), 1,21 (t, 3H), 0,93 (t, 3H), 0,87 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 1 3 5

[3-Aminometyl-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-yl]-(1-etylpropyl)amín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí podobným spôsobom, aký je opísaný v príklade 75. Teplota topenia 117 až 119°C. Analýza pre $C_{21}H_{31}N_3O \cdot 1/3H_2O$: vyrátané: C 72,58, H 9,16, N 12,09, zistené: C 72,93, H 9,28, N 12,02

Zlúčeniny z príkladu 136 až 138 sa vyrobí reakciou [4-(1-etylpropylamino)-6-metyl-2-(4-halogen-2,6-dimetylfenoxy)pyridin-3-yl]metanolu s tionylchloridom v benzéne. Reakčná zmes sa skoncentruje do sucha a zvyšok sa pri teplote miestnosti nechá reagovať s kyanidom draselným v dimetylsulfoxide.

P r í k l a d 1 3 6

[2-(4-Bróm-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etylpropylamino)-6-metylpyridin-3-yl]acetonitril

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,2 (s, 2H), 6,1 (s, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,7 (s, 2H), 3,34 (m, 1H), 2,1 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,45 - 1,7 (m, 4H), 0,99 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 1 3 7

Hydrochlorid [2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etylpropylamino)-6-metylpyridin-3-yl]acetonitrilu

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,08 (s, 2H), 6,2 (s, 1H), 4,92 (d, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,549 (m, 2H), 2,14 (s, 6H), 1,7 (m, 2H), 1,40 - 1,6 (m, 4H), 0,95 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 1 3 8

[6-(1-Etylpropoxy)-2-metylpyrimidin-4-yl]-(2,4,6-tri-metylfenyl)amín

Teplota topenia 149 až 151°C. Analýza pre C₂₀H₂₆N₄O: vyrátané: C 72,81, H 8,68, N 13,41, zistené: C 72,70, H 8,86, N 13,14

P r í k l a d 1 3 9

2-[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-6-metylpyridin-4-(S)-ylamino]butan-1-ol

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí zahrievaním zodpovedajúceho derivátu nikotínovej kyseliny v olejovom kúpeli na 160 až 170°C.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,05 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,60 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 0,89 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 1 4 0

[3-Aminometyl-2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-6-metylpyridin-4-(S)-yl]-(1-chlórmetylpropyl)amín

2-[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-6-metylpyridin-4-(S)-ylamino]butan-1-ol sa nechá reagovať s tionylchloridom v benzéne. Reakčná zmes sa skoncentruje do sucha a nechá pri teplote miestnosti reagovať s plynným amoniakom. Po štandardnom spracovaní a stĺpcovej chromatografii na silikagéli sa získa zlúčenina uvedená v nadpise.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,00 (s, 2H), 6,3 (brs, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,0 - 4,2 (m, 2H), 3,9 (brs, 2H), 3,5 - 3,8 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,6 - 1,9 (m, 2H), 1,00 (t, 3H) ppm

Nasledujúce zlúčeniny z príkladov 254 a 255 sa vyrobí tak, že sa [2-[2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3-pyridin-4-(S)-ylamino]butan-1-ol nechá reagovať s tionylchloridom v benzéne. Reakčná zmes sa skoncentruje do sucha a pri teplote miestnosti nechá reagovať s vhodným amínom v tetrahydrofuráne. Po štandardnom spracovaní a chromatografii na silikagéli sa získa titulná zlúčenina.

P r í k l a d 1 4 1

2-[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-6-metyl-3-metylamino-metylpyridin-4-(S)-ylamino]butan-1-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,01 (s, 2H), 6,14 (s, 1H), 4,55 (brs, 1H), 3,6 - 3,8 (m, 2H), 3,4 (m, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,02 (brs, 6H), 1,65 (m, 2H), 0,97 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 1 4 2

2-[3-Aminometyl-2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-6-metylpyridin-4-(S)-ylamino]butan-1-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,99 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,4,00 (Abq, 2H), 3,5 - 3,75 (m, 2H), 3,4 (M, 1H), 2,73 (brs, 4H), 2,08 (s, 3H), 2,00 (s, 6H), 1,58 (m, 4H), 0,94 (t, 3H) ppm

Zlúčeniny z príkladov 143 až 149 sa vyrobia bromáciou alebo chloráciou 2-[2-(substituovaný fenoxý)-6-metylpyridín-4-alkylamínu pri použití NBS alebo NCS v metylénchloride alebo chloroformu pri teplote miestnosti.

P r í k l a d 1 4 3

[3-Bróm-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-yl]-(1-etylpropyl)amín

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,62 (d, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,5 - 1,7 (m, 2H), 0,95 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 1 4 4

2-[3,5-Dibróm-2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-6-metylpýridín-4-ylamino]bután-1-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,02 (s, 2H), 4,34 (m, 1H), 3,6 - 3,8 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,5 - 1,8 (m, 2H), 0,98 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 1 4 5

2-[3-Bróm-6-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-2-metylpýridín-4-(S)-ylamino]bután-1-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,05 (s, 2H), 5,62 (s, 1H), 4,86 (d, 1H), 3,55 - 3,7 (m, 2H), 3,3 (m, 1H), 2,428 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,4 - 1,7 (m, 3H), 0,91 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 1 4 6

2-[3-Bróm-2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-6-metylpýridín-4-(S)-ylamino]bután-1-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,02 (s, 2H), 6,14 (s, 1H), 4,81 (d, 1H), 3,6 - 3,8 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,5 - 1,8 (m, 2H), 1,00 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 1 4 7

2-[3-Chlór-2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-6-metylpýridín-4-(S)-ylamino]bután-1-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,02 (s, 2H), 6,18 (s, 1H), 4,76 (d, 1H), 3,6 - 3,8 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,5 - 1,8 (m, 2H), 0,99 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 1 4 8

2-[3,5-Dichlór-2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-6-metylpyridin-4-ylamino]butan-1-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,03 (s, 2H), 4,34 (m, 1H), 3,6 - 3,8 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,5 - 1,8 (m, 2H), 0,99 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 1 4 9

2-[3-Chlór-6-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-2-metylpyridin-4-(S)-ylamino]butan-2-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,05 (s, 2H), 5,66 (s, 1H), 4,86 (brs, 1H), 3,5 - 3,8 (m, 2H), 3,3 (m, 1H), 2,09 (s, 6H), 1,4 - 1,7 (m, 3H), 0,91 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 1 5 0

2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(S)-(4-etyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-6-metylnikotinonitril

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí reakciou 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-hydroxymetylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny s trifosgénom/trietylamiénom v tetrahydrofuráne.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,18 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 5,00 (m, 1H), 4,64 (t, 1H), 4,23 (dd, 1H), 2,339 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,5 - 1,8 (m, 2H), 0,949 (t, 3H), ppm

P r í k l a d 1 5 1

2-(2,4-Dimetoxyfenylamino)-4-(1-metoxymetylpropoxy)-6-
-metylnikotínová kyselina

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,3 (brs, 1H), 6,5 (m, 3H), 6,26 (s, 1H),
4,66 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,66 (m, 2H), 3,43
(s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,07 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 1 5 2

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

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,92 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 5,22 (m, 1H),
2,29 (s, 6H), 2,16 (s, 6H), 1,70 (m, 4H), 0,93 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 1 5 3

N-(1-Etylpropyl)-2,6-dimetyl-N'-(2,4,6-trimetylfenyl)-
pyrimidín-4,6-diamín

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,9 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 4,95 (d, 1H),
4,21 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,13 (s, 6H), 1,4
- 1,7 (m, 4H), 1,3 (s, 3H), 0,85 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 1 5 4

5-Chlór-N4-(1-etylpropyl)-2-metyl-N6-(2,4,6-trimetylfenyl)-
pyrimidín-4,6-diamín

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 6,0 (s, 1H), 4,0 (m, 1H),
4,2 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,17 (s, 6H), 1,4 -
1,70 (m, 4H), 0,97 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 1 5 5

5-Bróm-N-(1-etylpropyl)-2-metyl-N'-(2,4,6-trimetylfenyl)-
pyrimidín-4,6-diamín

Teplota topenia 117 až 119°C. Analýza pre $C_{19}H_{21}BrN_4$:
vyrátané: C 58,31, H 6,95, N 14,32, zistené: C 58,43,
H 7,08, N 14,23

P r í k l a d 1 5 6

4-(1-Etylpropylamino)-2-metyl-6-(2,4,6-trimetylfenylamino)-
pyrimidín-5-karboxylová kyselina

1H NMR ($CDCl_3$): δ 12,2 (brs, 1H), 11,1 (brs, 1H), 6,84 (s, 2H), 4,18 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,15 (s, 6H), 1,56 (m, 4H), 0,90 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 1 5 7

[4-(Cyklopropylmetylpropylamino)-2-metyl-6-(2,4,6-trichlór-
fenylamino)pyrimidín-5-yl]metanol

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,49 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,92 (s, 1H), 3,28 (brs, 4H), 2,359 (s, 3H), 1,54 (m, 2H), 0,95 (m, 1H), 0,81 (t, 3H), 0,44 (m, 2H), 0,19 (m, 2H) ppm

P r í k l a d 1 5 8

6-(1-Etylpropoxy)-2,N5,N5-trimetyl-N4-(2,4,6-trimetyl-
fenyl)pyrimidín-4,5-diamín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí metyláciou
6-(1-etylpropoxy)-2-metyl-N4-(2,4,6-trimetylfenyl)pyri-
midín-4,5-diamínu pri použití bis(trimetylsilyl)amidu

lítneho v tetrahydrofuráne a následným rozložením metyljodidom.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,35 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 5,16 (m, 1H), 2,73 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 1,6 - 1,8 (m, 4H), 0,96 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 1 5 9

[5-Bróm-6-(1-etylpropoxy)-2-metylpyrimidin-4-yl]-(2,4,6-trimetylfenyl)amín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí reakciou [5-bróm-6-(1-etylpropoxy)-2-metylpyrimidin-4-yl]-(2,4,6-trimetylfenyl)amínu s 3-pentanolom/hydridom sodným v tetrahydrofuráne uskutočnenou cez noc pri teplote spätného toku. Po štandardnom spracovaní a prečistení sa získa produkt vo forme bielej pevnej látky s teplotou topenia 94 až 96°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,91 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 5,13 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,17 (s, 6H), 1,70 (m, 4H), 0,95 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 1 6 0

4-(1-Etylpropoxy)-2-metyl-6-(2,4,6-trimetylfenylamino)-pyrimidín-5-karboxylová kyselina

K roztoku n-butyllítia v tetrahydrofuráne sa pri -78°C pridá roztok [5-bróm-6-(1-etylpropoxy)-2-metylpyrimidin-4-yl]-(2,4,6-trimetylfenyl)amínu v tetrahydrofuráne. Po 10minútovom miešaní sa zmes pri -78°C uvedie do styku s plynným oxidom uhličitým a pri tejto teplote 1 hodinu mieša a potom postupne zahreje na teplotu miestnosti. Výsledná zmes sa rozloží vodou, pH vodnej zmesi sa upraví na 2 až 3 a zmes se extrahuje chloroformom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje do sucha. Zvyšok sa prečistí

stĺpcovou chromatografiou na silikagéli. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme pevnej látky s teplotou topenia 118 až 120°C.

Analýza pre $C_{20}H_{27}N_3O_3$: vyrátané: C 67,20, H 7,61, N 11,76, zistené: C 67,25, H 7,87, N 11,48

P r í k l a d 1 6 1

[4-(1-Etylpropoxy)-2-metyl-6-(2,4,6-trimetylfenylamino)-pyrimidin-5-yl]metanol

K roztoku 4-(1-etylpropoxy)-2-metyl-6-(2,4,6-trimetylfenylamino)pyrimidín-5-karboxylovej kyseliny v suchom tetrahydrofuráne sa pridá $BH_3 \cdot DMS$. Výsledná zmes sa zahrieva k spätnému toku, potom rozloží zriedenou kyselinou chlorovodíkovou, 30 minút mieša a jej pH sa upraví na 7,5 až 8,5. Vzniknutá zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje na surový produkt. Tento produkt sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme pevnej látky s teplotou topenia 121 až 123°C. Analýza pre $C_{20}H_{29}N_3O_2$: vyrátané: C 69,94, H 8,51, N 12,23, zistené: C 69,73, H 8,47, N 11,99

P r í k l a d 1 6 2

[6-(1-Etylpropoxy)-5-metoxymetyl-2-metylpyridin-4-yl]-(2,4,6-trimetylfenyl)amín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí reakciou [4-(1-etylpropoxy)-2-metyl-6-(2,4,6-trimetylfenylamino)-pyrimidin-5-yl]metanolu s hydridom sodným a následným rozložením metyljodidom.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,0 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 5,12 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 1,66 (m, 4H), 0,91 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 1 6 3

[5-Aminometyl-6-(1-etylpropoxy)-2-metylpyrimidin-4-yl]-
(2,4,6-trimetylfenyl)amín

K roztoku [4-(1-etylpropoxy)-2-metyl-6-(2,4,6-trimetylfenylamino)pyrimidin-5-yl]metanolu v bezvodom metylénchloride sa pridá tionylchlorid. Výsledná zmes sa 1 hodinu mieša a potom skoncentruje do sucha. Zvyšok sa rozpustí v tetrahydrofuráne a tetrahydrofuránovým roztokom sa nechá prebublávať plynň amoniak. Reakčná zmes sa rozloží vodou a vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Po štandardnom spracovaní a prečistení sa získa zlúčenina uvedená v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,50 (s, 1H), 6,88 (s, 2H), 5,08 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (s, 6H), 1,74 (brs, 2H), 1,65 (m, 4H), 0,91 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 1 6 4

7-(1-Etylpropoxy)-5-metyl-3-(2,4,6-trimetylfenyl)-3H-
-imidazo[4,5-b]pyridin-4-ylamín

4-(1-Etylpropoxy)-6-metyl-N2-(2,4,6-trimetylfenyl)pyridín-2,3-diamín sa cez noc pri teplote miestnosti nechá reagovať s BrCN. Reakčná zmes sa rozloží vodou a pH vodnej zmesi sa pri použití hydrogenuhličitanu sodného upraví na pH 8,0. Výsledná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje na surový produkt. Tento surový produkt sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli. Získa sa zlúčenina uvedená v nad-

pise vo forme bielej pevnej látky s teplotou topenia 159 až 161°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,05 (s, 2H), 6,5 (s, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,3 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,0 (s, 6H), 1,7 (m, 4H), 1,0 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 1 6 5

7-(1-Etylpropoxy)-5-metyl-3-(2,4,6-trimetylfenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridín

Zmes 4-(1-etylpropoxy)-6-metyl-N2-(2,4,6-trimetylfenyl)pyridín-2,3-diamínu, trimetylortoformiátu a monohydrátu p-toluénsulfónovej kyseliny sa 24 hodín pri použití Dean-Starkovho zariadenia zahrieva k spätnému toku. Výsledná zmes sa cez noc zahrieva k spätnému toku a potom rozloží vodou a nasýteným hydrogenuhličitanom sodným a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší síranom horečnatým a skoncentruje do sucha. Po prečistení sa získa zlúčenina uvedená v nadpise. Analýza pre $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: vyrátané: C 73,76, H 8,10, N 12,29, zistené: C 73,22, H 7,96, N 12,42

P r í k l a d 1 6 6

7-(1-Etylpropoxy)-5-metyl-3-(2,4,6-trimetylfenyl)-1,3-dihydroimidazo[4,5-b]pyridín-2-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí reakciou 4-(1-etylpropoxy)-6-metyl-N2-(2,4,6-trimetylfenyl)pyridín-2,3-diamínu s trigosgénom/trietylaminom v tetrahydrofuráne pri teplote miestnosti. Izuluje sa biela pevná látka s teplotou topenia 184 až 186°C. Analýza pre $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$: vyrátané: C 71,36, H 7,70, N 11,89, zistené: C 71,09, H 7,75, N 11,63

P r í k l a d 1 6 7

7-(1-Etylpropoxy)-1,5-dimetyl-3-(2,4,6-trimetylfenyl)-
-1,3-dihydroimidazo[4,5-b]pyridin-2-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí reakciou
7-(1-etylpropoxy)-5-metyl-3-(2,4,6-trimetylfenyl)-1,3-di-
hydroimidazo[4,5-b]pyridin-2-onu s bis(trimetylsilyl)amidom
lítym v tetrahydrofuráne a následným rozložením metyl-
jodidom.

Teplota topenia: 151 až 153°C. Analýza pre $C_{22}H_{29}N_3O_2 \cdot 1/4H_2O$:
vyrátané: C 71,03, H 7,99, N 11,30, zistené: C 71,29, H 8,01,
N 11,03

P r í k l a d 1 6 8

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

Zmes N-4-(1-etylpropyl)-6-metyl-N-2-(2,4,6-tri-
metylfenyl)pyridín-2,3,4-triamínu (250 mg, 0,77 mol),
trimetylortoformiátu (0,081 g, 0,766 mmol) a monohydrátu
p-toluénsulfónovej kyseliny (0,01 g) v benzén sa 24 hodín
pri použití Dean-Starkovho zariadenia zahrieva k spätnému
toku. Benzén sa odstráni a k zvyšku sa pridá toluén a nad-
bytok trimetylortoformiátu (0,084 ml). Výsledná zmes sa
cez noc zahrieva k spätnému toku a potom rozloží vodou a
nasýteným hydrogenuhličitanom sodným a extrahuje etylace-
tátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší síranom horečnatým
a skoncentruje do sucha. Po prečistení sa získa zlúčenina
uvedená v nadpise vo forme bielych kryštálov s teplotou
topenia 78 až 80°C.

P r í k l a d 1 6 9

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

Zmes N-4-(1-etylpropyl)-6-metyl-N-2-(2,4,6-trimetylfenyl)pyridín-2,3,4-triamínu (250 mg, 0,77 mol), trimetylortoacetátu (0,184 g, 1,532 mmol) a monohydrátu p-toluénsulfónovej kyseliny (0,01 g) v toluéne sa 3 hodiny pri použití Dean-Starkovho zariadenia zahrieva k spätnému toku. Výsledná zmes sa rozloží vodou a vodným chloridom sodným a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší síranom horečnatým a skoncentruje do sucha. Po prečistení sa získa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 101 až 103°C. Analýza pre $C_{22}H_{30}N_4$: vyrátané: C 75,39, H 8,63, N 15,98, zistené: C 75,44, H 8,95, N 15,95

P r í k l a d 1 7 0

N7-(1-Etylpropyl)-5-metyl-3-(2,4,6-trimetylfenyl)-3H-imidazol[4,5-b]pyridín-2,7-diamín

N4-(1-Etylpropyl)-6-metyl-N2-(2,4,6-trimetylfenyl)pyridín-2,3,4-triamín sa cez noc pri teplote miestnosti nechá reagovať s BrCN v acetonitrile. Reakčná zmes sa rozloží vodou a jej pH sa pri použití hydrogenuhličitanu sodného upraví na 8,0. Výsledná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje na surový produkt. Tento surový produkt sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme hnedej pevnej látky s teplotou topenia 158 až 160°C. Analýza pre $C_{21}H_{29}N_5 \cdot 1/4H_2O$: vyrátané: C 70,85, H 8,35, N 19,67, zistené: C 71,07, H 8,30, N 19,63

P r í k l a d 1 7 1

6-(1-Etylpropylamino)-2,7-dimetyl-9-(2,4,6-trimetylfenyl)-
-7,9-dihydropurin-8-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí metyláciou
6-(1-etylpropylamino)-2-metyl-9-(2,4,6-trimetylfenyl)-
-7,9-dihydropurin-8-onu pri použití bis(trimetylsilyl)amidu
lítneho v tetrahydrofuráne a následným rozložením metyl-
jodidom.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,98 (s, 2H), 4,45 (d, 1H), 4,3 (m, 1H),
3,7 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,1 (s, 6H), 1,5 -
1,8 (m, 4H), 1,0 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 1 7 2

6-(1-Etylpropoxy)-2,7-dimetyl-9-(2,4,6-trimetylfenyl)-
-7,9-hydropurin-8-on

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí metyláciou
6-(1-etylpropoxy)-2-metyl-9-(2,4,6-trimetylfenyl)-7,9-
-dihydropurin-8-onu pri použití bis(trimetylsilyl)amidu
lítneho v tetrahydrofuráne a následným rozložením metyl-
jodidom.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,00 (s, 2H), 5,31 (m, 1H), 3,66 (s, 3H),
2,47 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,79 (m, 4H), 1,01
(t, 6H) ppm

P r í k l a d 1 7 3

[2-(4-Metoxi-2,6-dimetylfenoxy)-6-metyl-3-nitropyridin-
-4-yl]-(1-metoxymetylpropyl)amín

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,71 (d, 1H), 6,57 (s, 2H), 6,21 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,59 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,6 - 1,8 (m, 4H), 0,86 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 1 7 4

(1-Etylpropyl)-[2-(4-metoxy-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpýridin-4-yl]amín

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,64 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,36 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,13 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,5 - 1,8 (m, 4H), 0,99 (t, 6H)

P r í k l a d 1 7 5

2-[2-(4-Metoxy-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpýridin-4-ylamino]butan-1-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,64 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,7 - 3,8 (m, 2H), 3,57 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,12 (s, 3H), 1,6 - 1,8 (m, 2H), 1,04 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 1 7 6

sek-Butyl-[3-metoxy-2-(4-metoxy-2,6-dimetylfenoxy)-6-metylpýridin-4-yl]amín

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,64 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 4,51 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,15 (s, 6H), 1,60 (m, 2H), 1,26 (d, 3H), 1,00 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 1 7 7

2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(4-etyloxazolidin-3-yl)-
-3,6-dimetylpyridín

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,07 (s, 2H), 6,36 (s, 1H), 4,98 (m, 1H),
4,78 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 2,28
(s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,81 (m, 1H), 1,58 (m,
1H), 0,98 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 1 7 8

4-(4-Etyloxazolidin-3-yl)-2-(4-metoxy-2,6-dimetylfenoxy)-
-3,6-dimetylpyridín

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,65 (s, 2H), 6,36 (s, 1H), 4,98 (m, 1H),
4,77 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 2,29
(s, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,82 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 0,99 (t,
3H) ppm

P r í k l a d 1 7 9

2-(4-Metoxy-2,6-dimetylfenoxy)-N4-(1-metoxymetylpropyl)-
-6-metylpyridín-3,4-diamín

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,64 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 4,3 (m, 1H),
3,82 (s, 3H), 3,6 - 3,8 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,2 (brs,
2H), 2,18 (s, 3H), 2,13 (s, 6H), 1,6 - 1,8 (m, 2H), 1,03
(t, 3H) ppm

P r í k l a d 1 8 0

3-[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3-hydroxymetyl-6-metyl-
pyridin-4-ylamino]pentan-2-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,01 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,19 (d, 1H), 4,94 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,73 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,24 (d, 3H), 0,97 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 1 8 1

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etyl-2-oxo-propylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,63 (d, 1H), 7,01 (s, 2H), 5,90 (s, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,8 - 2,0 (m, 2H), 1,00 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 1 8 2

3-[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3-metoxymetyl-6-metylpyridin-4-ylamino]pentan-2-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,08 (s, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,40 (brs, 1H), 4,83 (q, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,78 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,29 (d, 3H), 1,01 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 1 8 3

3-[2-(4-Metoxý-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridin-4-ylamino]pentan-2-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,66 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 1,6 - 1,9 (m, 2H), 1,30 (m, 3H), 1,01 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 1 8 4

Metylester 4-sek-butylamino-2-(4-metoxi-2,6-dimetylfenoxy)-
-6-metylnikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,01 (d, 1H), 6,58 (s, 2H), 6,06 (s, 1H),
3,85 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,21
(d, 3H), 0,97 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 1 8 5

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etyl-2-hydroxy-
-2-metylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,28 (d, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,32 (s, 1H),
3,92 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 1,91
(m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 0,99 (s,
3H) ppm

P r í k l a d 1 8 6

Metylester 4-(1-hydroxymetylpropylamino)-2-(4-metoxi-2,6-
-dimetylfenoxy)-6-metylnikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,13 (d, 1H), 6,63 (s, 2H), 6,21 (s, 1H),
3,91 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,81 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 2,16
(s, 3H), 2,12 (s, 6H), 1,6 - 1,85 (m, 2H), 1,05 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 1 8 7

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-hydroxymetyl-
sulfanylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny

Zmes metylesteru 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-
-chlór-6-metylnikotínovej kyseliny a L-metioninolu v N-metyl-

-2-pyrodóne (NMP) sa v olejovom kúpeľi 3 hodiny zahrieva na 134°C. Po štandardnom spracovaní a prečistení sa získa zlúčenina uvedená v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,25 (d, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,6 - 3,9 (m, 3H), 2,5 - 2,7 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,8 - 2,1 (m, 2H) ppm

P r í k l a d 1 8 8

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-6-metyl-4-(S)-
-(tetrahydrofuran-3-ylamino)nikotínovej kyseliny

K roztoku {3-[2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3-metoxkarbonyl-6-metylpyridin-4-ylamino]-4-hydroxybutyl}-dimetylsulfóniumjodidu v suchom tetrahydrofuráne sa pri -10°C pridá terc-butoxid draselný. Reakčná zmes sa pri -10°C mieša až do úplného spotrebovania východiskovej látky. Po štandardnom spracovaní a prečistení chromatografiou na silikagéli sa získa zlúčenina uvedená v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,25 (d, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,9 - 4,1 (m, 2H), 3,8 - 3,9 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 2,2 - 2,4 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,95 (m, 1H) ppm

P r í k l a d 1 8 9

{3-[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3-metoxkarbonyl-6-metylpyridin-4-ylamino]-4-hydroxybutyl}dimetylsulfónium-jodid

Zmes metylesteru 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-hydroxymetyl-3-metylsulfanylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny a metyljodidu v etylacetáte sa v uzatvorenej skúmavke zahrieva k spätnému toku. Vzniknutá zmes sa skoncentruje do sucha a zvyšok sa tritureuje s dietyléterom.

Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise.

^1H NMR (CD_3OD): δ 7,11 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,6 - 3,9 (m, 3H), 2,95 (d, 6H), 2,5 - 2,7 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,8 - 2,1 (m, 2H) ppm

P r í k l a d 1 9 0

Metylester 4-(1-hydroxymetyl-3-metylsulfanylpropylamino)-
-2-(4-metoxi-2,6-dimetylfenoxy)-6-metylnikotínovej
kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,15 (d, 1H), 6,58 (s, 2H), 6,28 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,6 - 3,9 (m, 3H), 2,5 - 2,7 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,8 - 2,1 (m, 2H) ppm

P r í k l a d 1 9 1

4-(1-hydroxymetylpropylamino)-2-(4-metoxi-2,6-dimetyl-
fenoxy)-6,N-dimetylnikotínamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,84 (d, 1H), 8,31 (m, 1H), 6,66 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,5 - 3,9 (m, 3H), 2,98 (d, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 1,6 - 1,8 (m, 2H), 1,05 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 1 9 2

4-sek-Butylamino-2-(4-metoxi-2,6-dimetylfenoxy)-6,N-di-
metylnikotínamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,77 (brs, 1H), 8,22 (brs, 1H), 6,61 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,45 (m, 1H), 2,93 (d, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,5 - 1,7 (m, 2H), 1,23 (m, 3H), 0,98 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 1 9 3

Metylester 2-(4-metoxy-2,6-dimetylfenoxy)-6-metyl-4-
-(tetrahydrofuran-3-ylamino)nikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,28 (d, 1H), 6,63 (s, 2H), 6,09 (s, 1H),
4,15 (m, 1H), 3,988 - 4,1 (m, 2H), 3,8 - 3,98 (m, 1H), 3,90
(s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (m, 1H), 2,32 - 2,36 (m, 1H),
2,19 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,95 (m, 1H) ppm

P r í k l a d 1 9 4

4-sek-Butylamino-2-(4-metoxy-2,6-dimetylfenoxy)-6-metyl-
nikotínamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,74 (ds, 1H), 8,05 (brs, 1H), 6,65 (s,
2H), 6,16 (s, 1H), 5,55 (brs, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,51 (m,
1H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 1,5 - 1,7 (m, 2H), 1,26
(d, 3H), 1,02 (t, 3H) ppm

Príklady 195 až 256 sa týkajú iných zlúčenín vše-
obecného vzorca I podľa vynálezu, kde R^4 predstavuje skupinu
-COOCH.

Zlúčeniny z nasledujúcich príkladov 195 až 209 sa
pripravlia podobným spôsobom, aký je opísaný v príklade 13
pri použití metylesteru 4-chlór-2-(substituovaný fenoxi)-6-
-metylnikotínovej kyseliny ako východiskovej látky a vhodného
amínu.

P r í k l a d 1 9 5

Metylester 2-(4-etoxy-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-hydroxy-
metyl-3-metylsulfanylpropylamino)-6-metylnikotínovej
kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,35 (d, 1H), 6,60 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 4,03 (q, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 2,60 (,2H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 2,03 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,40 (t, 1,39) ppm

P r í k l a d 1 9 6

Metylester 4-(1-hydroxymetyl-3-metylsulfanylpropylamino)-
-2-[4-(2-metoxyetoxy)-2,6-dimetylfenoxy]-6-metylnikotí-
novej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,38 (d, 1H), 6,64 (s, 2H), 6,42 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,73 (m, 5H), 3,45 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,87 (m, 2H) ppm

P r í k l a d 1 9 7

Metylester 2-(2,6-dimetyl-4-trifluórmetoxifyenoxy)-4-(1-
-hydroxymetyl-3-metylsulfanylpropylamino)-6-metyl-
nikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,21 (brd, 1H, $J = 8$ Hz), 6,91 (s, 2H), 6,28 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,84 (m, 1H), 3,70 - 3,76 (m, 2H), 2,53 - 2,68 (m, 2H), 2,11 (m, 12H), 1,88 - 2,06 (m, 2H)

P r í k l a d 1 9 8

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(R)-(1-hydroxy-
metyl-3-metylsulfanylpropylamino)-6-metylnikotínovej
kyseliny

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$: MS $M+1$ [439,2]

P r í k l a d 1 9 9

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetoxyfenoxy)-4-(1-hydroxy-metylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,29 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 6,63 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,74 (s, 6H), 3,69 - 3,72 (m, 1H), 3,62 - 3,66 (m, 1H), 3,52 - 3,58 (m, 1H), 2,83 (s, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,70 - 1,77 (m, 1H), 1,54 - 1,61 (m, 1H), 0,99 (t, 3H, $J = 7$ Hz)
 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 169,75, 158,50, 153,43, 130,15, 106,96, 101,49, 64,67, 56,95, 52,12, 56,05, 52,18, 46,05, 24,92, 10,67

P r í k l a d 2 0 0

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetoxyfenoxy)-4-(1-hydroxy-metyl-3-metylsulfanylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,39 (brd, 1H, $J = 7$ Hz), 6,64 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,75 (s, 6H), 3,36 - 3,39 (m, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,53 - 2,70 (m, 2H), 2,35 - 2,39 (m, 1H), 2,14 (d, 3H, $J = 9$ Hz), 1,94 - 2,07 (m, 2H), 1,79 - 1,92 (m, 2H) ppm
APCI+m/z = 471,2 (M+1), 473,2 (M+3)

P r í k l a d 2 0 1

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-[(1-hydroxy-metylpropyl)metylamino]-6-metylnikotínovej kyseliny

P r í k l a d 2 0 2

Metylester 4-(1-etylpropylamino)-2-(4-metoxý-2,6-dimetyl-
fenoxý)-6-metyl nikotínovej kyseliny

APCI M = [387,3], ^1H NMR (CDCl_3): δ

P r í k l a d 2 0 3

Metylester 2-(2,6-dimetyl-4-[1,3,4]oxadiazol-2-ylfenoxý)-
-4-(1-etylpropylamino)-6-metyl nikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,43 (s, 1H), 8,22 (brd, 1/2H), 7,80 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,3 - 3,4 (m, 1H), 2,15 - 2,2 (m, 9H), 1,5 - 1,7 (m, 4H), 0,967 (t, 6H, $J = 7$ Hz)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ

APCI+m/z = 425,3 (M+1)

P r í k l a d 2 0 4

Metylester 2-(4-chlór-2-metoxýfenoxý)-4-(1-etylpropyl-
amino)-6-metyl nikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,14 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 6,90 - 7,26 (m, 3H), 6,14 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,32 - 3,73 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,49 - 1,67 (m, 4H), 0,94 (t, 6H, $J = 7$ Hz) ppm

P r í k l a d 2 0 5

Metylester 4-(1-hydroxymetylpropylamino)-2-(4-metoxý-2,6-
-dimetyl fenoxý)-6-metyl nikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,21 (d, 1H), 6,60 (s, 2H), 6,30 (s, 1H),

3,87 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,65 (m, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,75 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,01 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 0 6

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

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

P r í k l a d 2 0 7

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

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,16 - 8,20 (m, 1H), 6,82 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 6,78 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 6,09 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,3 - 3,8 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,51 - 1,67 (m, 4H), 0,95 (t, 6H, $J = \text{Hz}$) ppm
APCI+m/z = 407,2 (M+1), 409,2 (M+3)

P r í k l a d 2 0 8

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenox)-4-(1-metoxymetylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,2 (d, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,14 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,6 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,78 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,00 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 0 9

Metylester 2-(4-bróm-2-metoxyfenox)-4-(1-etylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,14 (brd, 1H), 7,03 - 7,07 (m, 2H), 6,88 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 6,14 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,32 - 3,37 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,49 - 1,68 (m, 4H), 0,94 (t, 6H, $J = \text{Hz}$)
APCI+m/z = 437,1 (M+1), 439,1 (M+3)

P r í k l a d 2 1 0

Metylester 2-(4-chlór-2-hydroxyfenoxy)-4-(1-etylpropyl-amino)-6-metylnikotínovej kyseliny

Metylester 2-(4-chlór-2-metoxifenoxy)-4-(1-etylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny sa pri teplote miestnosti nechá reagovať s bromidom boritým v metylénchloride až do úplného spotrebovania východiskovej látky. Po štandardnom spracovaní sa získa zlúčenina uvedená v nadpise.
APCI+ m/z = 379,2 (M+1), 381,2 (M+3)

P r í k l a d 2 1 1

Metylester 2-(4-chlór-2-etoxifenoxy)-4-(1-etylpropyl-amino)-6-metylnikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,10 (brd, 1H), 6,98 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 6,86 - 6,91 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 3,97 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 3,83 (s, 3H), 3,32 - 3,37 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,50 - 1,68 (m, 4H), 1,19 (t, 3H, $J = 7$ Hz), 0,94 (t, 6H, $J = 7$ Hz) ppm
APCI+ m/z = 407 (M+1), 409,1 (M+3)

P r í k l a d 2 1 2

Metylester 4-(2-hydroxy-1-hydroxymetyletylamino)-2-(4-metoxi-2,6-dimetylfenoxi)-6-metylnikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,42 (d, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,85 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,05 (s, 6H) ppm

P r í k l a d 2 1 3

Metylester 4-(1-karboxypropylamino)-2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-6-metylnikotínovej kyseliny

Zmes metylesteru 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-formylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny, 2-metyl-2-butén, nadbytok NaClO_2 a NaH_2PO_4 sa 15 minút miešajú pri teplote miestnosti. Výsledná zmes sa rozloží nasýteným hydrogenuhličitanom sodným a extrahuje hexánom. Vodná vrstva sa okyslí na pH 4 a extrahuje dvakrát dietyléterom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje do sucha. Surový produkt sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli. Po prekryštalizovaní sa získa požadovaný produkt vo forme kryštálov.

Analýza pre $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}$: vyrátané: C 59,04, H 5,70, N 6,89, zistené: C 59,29, H 5,73, N 6,83

P r í k l a d 2 1 4

Metylester 4-(1-karboxypropylamino)-2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-5-chlór-6-metylnikotínovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom opísaným v príklade 214 s tým rozdielom, že reakčná zmes sa mieša cez noc v neprítomnosti 2-metyl-2-buténu, a nie 15 minút.

P r í k l a d 2 1 5

Metylester 4-(1-karbamoylpropylamino)-5-chlór-2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-6-metylnikotínovej kyseliny

Zmes metylesteru 4-(1-karboxypropylamino)-2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-5-chlór-6-metylnikotínovej kyseliny a tionylchloridu v metylénchloride sa 15 minút mieša a potom skoncentruje do sucha. Zvyšok sa zriedi metylénchloridom a reakčnou zmesou sa nechá prebublávať amoniak. Zmes sa 30 minút mieša a potom rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje metylénchloridom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje do sucha. Zvyšok sa prečistí na silikagéli Biotage. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,02 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,92 (d, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,80 (m, 2H), 1,00 (t, 3H) ppm

Zlúčeniny z príkladov 216 až 223 sa vyrobia podobným spôsobom, aký je opísaný hore. Karboxylová kyselina sa nechá reagovať s nadbytkom tionylchloridu. Reakčná zmes sa skoncentruje a rozloží amoniakom, alkylamínom, dialkylamínom alebo alkanolom (napríklad metanolom, etanolom apod.).

P r í k l a d 2 1 6

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-metoxycarbonylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,52 (d, 1H), 7,02 (s, 2H), 5,97 (s, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,98 (m, 2H), 1,04 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 1 7

Metylester 4-(1-karbamoylpropylamino)-2-(4-chlór-2,6-di-metylfenoxy)-6-metylnikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,56 (d, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (m, 1H), 2,15 (s, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,24 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 1 8

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-6-metyl-4-(1-metylkarbamoylpropylamino)nikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,05 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,90 (m, 1H), 2,83 (m, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,08 (m, 6H), 1,08 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 1 9

Metylester 5-chlór-2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-6-metyl-4-(1-metylkarbamoylpropylamino)nikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,02 (s, 2H), 6,32 (m, 1H), 5,80 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,86 (d, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,04 (m, 6H), 1,78 (m, 2H), 0,98 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 2 0

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-dimetylkarbamoylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,67 (d, 1H), 7,02 (s, 2H), 5,97 (s, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,06 (m, 6H), 1,92 (m, 2H), 1,00 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 2 1

Metylester 5-chlór-2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-dimetylkarbamoylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,02 (s, 2H), 6,42 (d, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 0,90 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 2 2

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-6-metyl-4-[1-(pyrolidin-1-karbonyl)propylamino]nikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,61 (d, 1H), 7,02 (s, 2H), 5,97 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,59 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,01 (m, 12H), 1,02 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 2 3

Metylester 5-chlór-2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-6-metyl-4-[1-pyrolidin-1-karbonyl)propylamino]nikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,02 (s, 2H), 6,41 (d, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), e,06 (s, 6H), 2,00 (m, 6H), 0,91 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 2 4

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-6-metyl-4-(1-metylaminometylpropylamino)nikotínovej kyseliny

Zmes metylesteru 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-formylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny (67 mg,

0,17 mmol) v dichlórmetáne (2 ml) sa zmieša s metylamínom, 1 kvapkou kyseliny octovej, bezvodým síranom sodným a kyano-bórhydridom sodným. Reakčná zmes sa cez noc mieša pri teplote miestnosti, potom rozloží vodou a extrahuje metylénchloridom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje. Zvyšok sa prečistí na silikagéli Biotage pri použití 50% metanolu v metylénchloride ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme špinavej bielej pevnej látky.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,07 (d, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,63 (m, 2H), 0,99 (t, 3H) ppm

Zlúčeniny z príkladov 225 až 227 sa vyrobia podobnou redukčnou amináciou, aká je opísaná v príklade 224.

P r í k l a d 2 2 5

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-6-metyl-4-(1-pyrrolidin-1-ylmetylpropylamino)nikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,11 (d, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,54 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 2,56 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,84 (m, 6H), 0,96 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 2 6

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-cyklopropylaminometylpropylamino)-6-metyl nikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,07 (d, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,3 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,79 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,63 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 0,99 (t, 3H), 0,98 (m, 4H) ppm

P r í k l a d 2 2 7

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-{1-[(cyklopropylmetylamino)metyl]propylamino}-6-metylnikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,07 (d, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,06 (d, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 2,03 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 1,03 (t, 3H), 0,66 (m, 2H), 0,38 (m, 2H) ppm

P r í k l a d 2 2 8

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etylaminometylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny

Roztok metylesteru 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-metánsulfonyloxymetylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny v acetonitrile sa zmieša s jodidom sodným, etylamínom a trietylamiénom. Výsledná zmes sa cez noc zahrieva na 70°C, 6 hodín na 85°C a potom cez noc na 100°C, kým sa chromatografiou na tenkej vrstve nepotvrdí, že v zmesi už nie je prítomná žiadna východisková látka. Reakčná zmes sa potom rozloží vodou a vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje a zvyšok sa prečistí. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oleja.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,06 (d, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,31 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (m, 1H), 2,85 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,64 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,27 (m, 3H), 0,99 (t, 3H)

P r í k l a d 2 2 9

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-{1-[(etyl-metylamino)metyl]propylamino}-6-metylnikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,18 (d, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,19 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,56 (m, 3H), 3,37 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,80 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,25 (m, 4H), 0,97 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 3 0

Metylester 4-(1-butylaminopropylamino)-2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-6-metylnikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,07 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,79 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,75 (m, 2H), 1,57 (m, 4H), 1,00 (t, 3H), 0,92 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 2 3 1

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-[(cyklopropylmetylpropylamino)metyl]propylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,01 (d, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,82 (m, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,25 (m, 4H), 0,97 (t, 3H), 0,86 (m, 6H) ppm

P r í k l a d 2 3 2

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-6-metyl-4-(1-propylaminometylpropylamino)nikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,09 (d, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,19 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,61 (m, 6H), 0,97 (t, 3H), 0,91 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 3 3

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-[(furan-2-ylmetyl)amino]metyl}propylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,09 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,31 (dd, 2H), 6,17 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,58 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,70 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 0,95 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 3 4

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-{1-[(2-metoxyletylamino)metyl]propylamino}-6-metylnikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,10 (d, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,19 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,84 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,71 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 0,98 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 3 5

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-dimetylamino-metylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,14 (d, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,53 (m, 1H), 2,44 (m, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,78 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 0,97 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 3 6

Metylester 4-[(2-butylaminoethyl)ethylamino]-2-(4-chlór-
-2,6-dimetylfenoxy)-6-metylnikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,00 (s, 2H), 6,31 (s, 1H), 3,88 (s, 3H),
3,41 (t, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,15
(s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,51 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 1,12 (t,
3H), 0,89 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 3 7

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(S,S)-(1-etyl-
-2-metylaminopropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí redukčnou
amináciou opísanou hore pri použití metylesteru 2-(4-chlór-
-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etyl-2-oxopropylamino)-6-metyl-
nikotínovej kyseliny a metylamínu.

APCI M+1 [420,2], ^1H NMR (CDCl_3): δ

P r í k l a d 2 3 8

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(S,R)-(1-etyl-
-2-metylaminopropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí redukčnou
amináciou opísanou hore pri použití metylesteru 2-(4-chlór-
-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etyl-2-oxopropylamino)-6-metyl-
nikotínovej kyseliny a metylamínu.

APCI M+1 [420,2], ^1H NMR (CDCl_3): δ

P r í k l a d 2 3 9

Metylester 2-(4-metoxy-2,6-dimetylfenoxy)-6-metyl-4-(1-metylsulfanylmetylpropylamino)nikotínovej kyseliny

Zmes metylesteru 2-(4-metoxy-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-metánsulfanyloxymetylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny a jodidu sodného v acetonitrile sa 2 hodiny mieša pri teplote miestnosti a pridá sa k nej NaSMe. Reakčná zmes sa cez noc zahrieva na 60°C, pridá sa k nej dimetylsulfoxid a ďalší NaSMe a v zahrievaní sa pokračuje, kým východisková látka nie je celkom spotrebovaná. Potom sa zmes rozloží vodou a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje a prečistí. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,23 (s, 1H), 6,59 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,08 (m, 9H), 1,85 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,00 (t, 3H) ppm

Zlúčeniny z príkladov 240 až 243 sa vyrabia podobným spôsobom, aký je opísaný v príklade 239, pri použití vhodného 2-(substituovaný fenoxý)-4-(1-metánsulfonyloxymetylpropylamino)-3,6-substituovaného pyridínu a vhodného nukleofilu.

P r í k l a d 2 4 0

Metylester 2-(4-metoxy-2,6-dimetylfenoxy)-6-metyl-4-(1-[1,2,4]triazol-1-ylmetylpropylamino)nikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,24 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 5,92 (s, 1H), 6,59 (s, 2H), 5,93 (s, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,70 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,04 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 4 1

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-6-metyl-4-(1-metylsulfanylmetylpropylamino)nikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,27 (d, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,85 (m, 2H), 1,00 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 4 2

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(2-etylaziridin-1-yl)-6-metylnikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,02 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 2,06 (s, 6H), 1,75 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,06 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 4 3

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-6-metyl-4-[1-(3H-[1,3,4]triazol-4-ylsulfanylmetyl)propylamino]nikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,32 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,05 (m, 9H), 1,99 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,01 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 4 4

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-hydroxymetyl-3-metánsulfonylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí oxidáciou metylesteru 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-hydroxy-metyl-3-metylsulfanylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny m-chlórperbenzoovou kyselinou v metylénchloride (2 hodiny pri teplote miestnosti).

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,32 (d, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,7 - 3,9 (m, 3H), 3,1 - 3,3 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,0 - 2,4 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,07 (s, 6H) ppm

Zlúčeniny z príkladov 245 až 248 sa vyrobia podobným spôsobom, aký je opísaný v príklade 188.

P r í k l a d 2 4 5

Metylester 2-(4-etoxy-2,6-dimetylfenoxy)-6-metyl-4-(tetrahydrofuran-3-ylamino)nikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,35 (d, 1H), 6,59 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 4,03 (m, 1H), 4,01 (m, 4H), 3,99 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,25 (m, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,39 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 4 6

Metylester 2-[4-(2-metoxyetoxy)-2,6-dimetylfenoxy]-6-metyl-4-(tetrahydrofuran-3-ylmaino)nikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,30 (d, 1H), 6,62 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 4,10 (m, 3H), 4,02 (m, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,75 (m, 3H), 3,45 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,07 (s, 6H) ppm

P r í k l a d 2 4 7

Metylester 2-(2,6-dimetyl-4-trifluórmetyoxyfenoxy)-6-metyl-4-(tetrahydrofuran-3-ylamino)nikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,29 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6,91 (s, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,11 - 4,33 (m, 1H), 3,97 - 4,05 (m, 2H), 3,89 - 3,93 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,72 - 3,76 (m, 1H), 2,31 - 2,35 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,94 - 1,96 (m, 1H) ppm
APCI+ m/z 44,2 (M+1)

P r í k l a d 2 4 8

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxý)-6-metyl-4-(R)-
-(tetrahydrofuran-3-ylamino)nikotínovej kyseliny
APCI+ $m/z = 391,3$ (M+1)

P r í k l a d 2 4 9

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxý)-4-(1-hydroxymetyl-3-jódpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny
APCI [M+1] 518,9, 520,9

P r í k l a d 2 5 0

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxý)-4-(1-hydroxymetyl-3-metánsulfinylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,31 (d, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,24 (s, 0,5H), 6,28 (s, 0,5H), 3,87 (s, 3H), 3,65 - 3,9 (m, 3H), 2,7 - 3,0 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,0 - 2,4 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,07 (s, 6H) ppm

P r í k l a d 2 5 1

Metylester 2-(4-cyklopropyloxy-2,6-dimetylfenoxy)-6-metyl-
-4-(tetrahydorfuran-3-ylamino)nikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,32 (d, 1H), 6,73 (s, 2H), 6,07 (s, 1H),
4,13 (m, 1H), 4,01 (m, 4H), 3,98 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,72
(m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 0,87 (m, 2H), 0,75 (m,
4H) ppm

P r í k l a d 2 5 2

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetoxyfenoxy)-6-metyl-4-
-(tetrahydorfuran-3-ylamino)nikotínovej kyseliny

P r í k l a d 2 5 3

Metylester 4-sek-butylamino-6-metyl-2-(2,4,6-trimetyl-
pyridin-3-yloxy)nikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,08 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,09 (s, 1H),
3,86 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,08
(s, 6H), 1,63 (s, 6H), 1,63 (m, 2H), 1,21 (d, 3H), 0,98 (t,
3H) ppm

P r í k l a d 2 5 4

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-{etyl-[2-
-(etylmetylamino)etyl]amino}-6-metylnikotínovej kyseliny

P r í k l a d 2 5 5

Metylester 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-[etyl-(2-pro-
pylaminoetyl)amino]-6-metylnikotínovej kyseliny

P r í k l a d 2 5 6

Metylester 4-(1-etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-tri-metylpyridin-3-yloxy)nikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,09 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,63 (m, 4H), 0,94 (t, 6H) ppm

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,39 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6,63 (s, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,08 - 4,15 (m, 1H), 3,95 - 4,05 (m, 2H), 3,88 - 3,92 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,73 (s, 6H), 3,67 - 3,73 (m, 1H), 2,26 - 2,35 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,89 - 1,96 (m, 1H) ppm

Príklady 257 až 287 sa týkajú iných zlúčenín všeobecného vzorca I podľa vynálezu, kde R^4 predstavuje skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$.

Zlúčeniny z príkladov 257 až 280 sa vyrobia podobným spôsobom, aký je opísaný v príklade 133 pri použití zodpovedajúcej východiskovej nikotínovej kyseliny alebo pyrimidín-5-karboxylového derivátu. Reakčná zmes sa rozloží vhodným nukleofilom. Tieto zlúčeniny je možné tiež pripraviť kopuláciou 2-(substituovaný fenoxý)-6-metyl-4-chlórnikotínamidu a/alebo -N-substituovaného nikotínamidu s vhodným amínom v NMP pri 130 až 160°C.

P r í k l a d 2 5 7

2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxý)-6-metyl-4-(tetrahydrofuran-3-ylamino)nikotínamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,99 (s, 1H), 7,85 (brs, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,62 (brs, 1H), 3,7 - 4,2 (m, 5H), 2,95

(d, 3H), 2,31 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 2,01 (m, 1H), ppm

P r í k l a d 2 5 8

2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-hydroxymetyl-3-metyl-sulfanylpropylamino)-6-metylnikotínamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,78 (d, 1H), 7,97 (brs, 1H), 7,06 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 5,77 (brs, 1H), 3,6 - 3,9 (m, 3H), 2,5 - 2,7 (m, 2H), 2,0 - 2,2 (m, 12H), 1,8 - 2,0 (m, 2H) ppm

P r í k l a d 2 5 9

2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-6,N-dimetyl-4-(S)-(tetrahydrofuran-3-ylamino)nikotínamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 10,00 (d, 1H), 8,05 (brs, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,96 - 4,05 (m, 3H), 3,73 (m, 1H), 2,95 (d, 3H), 2,31 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,96 (m, 1H) ppm

P r í k l a d 2 6 0

2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etylpropylamino)-6,N-dimetylnikotínamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,78 (d, 1H), 8,10 (brs, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,96 (d, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,65 (m, 4H), 0,96 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 2 6 1

4-sek-Butylamino-2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-6,N-dimetylnikotínamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,78 (d, 1H), 8,04 (brs, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,14 (s, 1H), 3,46 (m, 1H), 2,95 (d, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,58 (m, 2H), 1,23 (d, 3H), 0,99 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 2 6 2

4-(1-Etylpropylamino)-2-(4-metoxi-2,6-dimetylfenoxy)-6-metylnikotínamid

Teplota topenia 184°C. Zistené: C 67,68, H 8,12, N 10,81, vyrátané: C 67,90, H 7,87, N 11,31

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,67 (d, 1H), 8,06 (m, 1H), 6,61 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,32 (m, 1H), 2,09 (s, 9H), 1,61 (s, 4H), 0,95 (t, 6H), ppm

P r í k l a d 2 6 3

4-(1-Etylpropylamino)-2-(4-metoxi-2,6-dimetylfenoxy)-6,N-dimetylnikotínamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,78 (d, 1H), 8,22 (m, 1H), 6,60 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 2,93 (d, 3H), 2,07 (s, 9H), 1,61 (m, 4H), 0,95 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 2 6 4

2-(4-Metoxi-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-metoxymetylpropylamino)-6-metylnikotínamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,80 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,61 (s, 2H), 6,18 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,51 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,79 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 0,99 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 6 5

2-(4-Metoxý-2,6-dimetylfeoxy)-4-(1-metoxymetylpropyl-
amino)-6,N-dimetylňikotínamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,92 (d, 1H), 8,22 (s, 3H), 6,62 (s, 2H),
6,19 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,5 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,94
(d, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,80 (m, 1H), 1,61 (m,
1H), 1,00 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 6 6

4-(1-Hydroxymetylpropylamino)-2-(4-metoxý-2,6-dimetyl-
feoxy)-6,N-dimetylňikotínamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,79 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 6,62 (s, 2H),
6,24 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 2,94
(d, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,62 (m, 2H), 1,01 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 6 7

4-sek-Butylamino-2-(4-metoxý-2,6-dimetylfeoxy)-6,N-di-
metylňikotínamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,76 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 6,61 (s, 2H),
6,12 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 2,94 (d, 3H), 2,09
(s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,64 (m, 2H), 1,24 (m, 3H), 0,98 (t,
3H) ppm

P r í k l a d 2 6 8

2-(4-Chlór-2,6-dimetylfeoxy)-4-(S)-(1-metoxymetylpropyl-
amino)-6,N-dimetylňikotínamid

Analýza pre $C_{21}H_{28}ClN_3O_3$: vyrátané: C 62,14, H 6,95, N 10,35,
zistené: C 62,12, H 6,95, N 10,42 %

P r í k l a d 2 6 9

2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(S)-(1-metoxymetylpropyl-
amino)-6-metylnikotínamid

Analýza pre $C_{20}H_{25}NlN_3O_3$: vyrátané: C 61,30, H 6,69, N 10,725,
zistené: C 60,97, H 6,53, N 10,47 %

P r í k l a d 2 7 0

2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-6,N-dimetyl-4-(1-metyl-
sulfanylmetylpropylamino)nikotínamid

1H NMR ($CDCl_3$): δ 9,97 (d, 1H), 8,1 (brs, 1H), 7,06 (s, 2H),
6,16 (s, 1H), 3,56 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,6 - 2,8 (m, 2H),
2,17 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,6 - 1,9 (m, 2H),
1,24 (m, 3H), 1,00 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 7 1

2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-6-metyl-4-(1-metylsulfanyl-
metylpropylamino)nikotínamid

1H NMR ($CDCl_3$): δ 9,89 (d, 1H), 7,9 (brs, 1H), 7,06 (s, 2H),
6,16 (s, 1H), 3,56 (m, 1H), 2,6 - 2,8 (m, 2H), 2,17 (s, 3H),
2,11 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,6 - 1,9 (m, 2H), 1,24 (m, 3H),
0,99 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 7 2

2-(4-Chlór-2-metoxymetoxifenoxy)-4-(1-etylpropylamino)-6,N-di-
metylnikotínamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,40 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8,10 (brs, 1H), 7,17 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 6,94 - 6,96 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,27 - 3,31 (m, 1H), 2,93 (d, $J = 5$ Hz), 2,14 (s, 3H), 1,51 - 1,66 (m, 4H), 0,95 (t, 6H, $J = 7$ Hz) ppm
CI+m/z = 392,2 (M+1), 394,2 (M+3)

P r í k l a d 2 7 3

2-(4-Chlór-2-metoxifyenoxy)-4-(1-etylpropylamino)-6-metyl-
nikotínamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,40 (d, 1H), 7,92 (brs, 1H), 7,17 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 6,94 - 6,96 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,48 (brs, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,28 - 3,36 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,52 - 1,66 (m, 4H), 0,94 (t, 6H, $J = 7$ Hz) ppm
APCI+m/z = 378,1 (M+1), 380,1 (M+3)

P r í k l a d 2 7 4

2-(4-Chlór-2,6-dimetylfeoxy)-4-(1-cyklopropylmetoxy-
metylpropylamino)-6-metylnikotínamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,70 (d, 1H), 7,90 (brs, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,6 (brs, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,33 (d, 3H), 2,09 (s, 6H), 2,07 (s, 3H), 1,5 - 1,9 (m, 2H), 0,9 - 1,0 (m, 4H), 0,53 (m, 2H), 0,50 (m, 2H) ppm

P r í k l a d 2 7 5

2-(4-Chlór-2,6-dimetylfeoxy)-4-(1-etoxymetylpropylamino)-
-6-metylnikotínamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,75 (d, 1H), 7,90 (brs, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,6 (brs, 1H), 3,3 - 3,6 (m, 4H), 2,08

(s, 6H), 2,07 (s, 3H), 1,5 - 1,9 (m, 2H), 1,20 (t, 3H),
1,00 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 7 6

2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etoxymetylpropylamino)-
-N-etyl-6-metylnikotínamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,78 (d, 1H), 8,09 (t, 1H), 7,06 (s, 1H),
6,22 (s, 1H), 5,6 (brs, 1H), 3,3 - 3,6 (m, 6H), 2,09 (s,
3H), 2,08 (s, 6H), 1,5 - 1,9 (m, 2H), 1,20 - 1,4 (m, 6H),
1,00 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 7 7

2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etoxymetylpropylamino)-
-6,N-dimetylnikotínamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,8 (d, 1H), 8,1 (brs, 1H), 7,06 (s, 1H),
6,22 (s, 1H), 3,54 (m, 3H), 3,38 (m, 1H), 2,94 (d, 3H), 2,08
(s, 6H), 2,07 (s, 3H), 1,83 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,20 (t,
3H), 1,00 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 7 8

2-(4-Bróm-2-metoxifyenoxy)-4-(1-etylpropylmino)-6,N-di-
metylnikotínamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,41 (brd, 1H), 8,08 (brs, 1H), 7,09 -
7,12 (m, 3H), 6,15 (s, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,28 - 3,33 (m,
1H), 2,93 (d, 3H, $J = 5$ Hz), 2,15 (s, 3H), 1,501 - 1,65
(m, 4H), 0,95 (t, 6H, $J = 8$ Hz).

APCI+m/z = 436,1 (M+1), 438,1 (M+3)

P r í k l a d 2 7 9

2-(4-Bróm-2-metoxifyenoxy)-4-(1-etylpropylamino)-6-
-metyl nikotínamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,39 (brd, 1H), 7,91 (brs, 1H), 7,09 - 7,11 (m, 3H), 6,15 (s, 1H), 5,49 (brs, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,29 - 3,34 (m, 1H); 2,15 (s, 3H), 1,51 - 1,67 (m, 4H), 0,94 (t, 6H, $J = 7$ Hz) ppm
APCI+m/z = 422,1 (M+1), 424,1 (M+3)

P r í k l a d 2 8 0

2-(4-Chlór-2,6-dimetylfeoxy)-4-(1-chlórmetylpropylamino)-
-6-metyl nikotínamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,93 (d, 1H), 7,9 (brs, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,6 (brs, 1H), 3,4 - 3,7 (m, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,9 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,03 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 8 1

2-(4-Chlór-2,6-dimetylfeoxy)-4-(1-formylpropylamino)-6-
-metyl nikotínamid

Zmes 2-(4-chlór-2,6-dimetylfeoxy)-4-(1-hydroxymetylpropylamino)-6-metyl nikotínamidu a Dess-Martinova činidla v metylénchloride/DMSO sa 4 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Po štandardnom spracovaní a prečistení na silikagéli Biotage sa izoluje zlúčenina uvedená v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,52 (s, 1H), 8,00 (brs, 1H), 7,06 (s, 22H), 5,99 (s, 1H), 5,8 (brs, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,8 - 2,2 (m, 2H), 1,08 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 8 2

4-(1-Formylpropylamino)-2-(4-metoxi-2,6-dimetyl-fenoxi)-
-6,N-dimetyl-nikotínamid

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom
opísaným v príklade 281.

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,51 (s, 1H), 8,32 (m, 1H), 6,62 (s, 2H),
5,97 (s, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,96 (m, 3H), 2,08
(m, 9H), 1,89 (m, 2H), 1,09 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 8 3

2-(4-Chlór-2,6-dimetyl-fenoxi)-4-(1-etyl-2-hydroxypropyl-
amino)-6-metyl-nikotínamid

K roztoku metylmagnéziumbromidu v suchom tetra-
hydrofuráne sa pri -78°C pridá roztok 2-(4-chlór-2,6-di-
metyl-fenoxi)-4-(1-formylpropylamino)-6-metyl-nikotínamidu
v suchom tetrahydrofuráne. Výsledná zmes sa 2 hodiny mieša
pri -78°C a rozloží zriedenou kyselinou. Po štandardnej
extrakcii a prečistení sa získa zlúčenina uvedená v nadpise.
 ^1H NMR (CDCl_3): δ 9,8 (d, 1H), 7,9 (brs, 1H), 7,05 (s, 2H),
6,27 (s, 0,5H), 6,24 (s, 0,5H), 5,6 (brs, 1H), 3,91 (m,
0,5H), 3,89 (m, 0,5H), 3,51 (m, 0,5H), 3,3 (m, 0,5H), 2,09
(s, 9H), 1,5 - 1,8 (m, 2H), 1,26 (d, 3H), 0,98 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 2 8 4

4-(1-Etyl-2-metoxi-propylamino)-2-(4-metoxi-2,6-dimetyl-
fenoxi)-6,N-dimetyl-nikotínamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,87 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 6,61 (s, 2H),
6,16 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,94
(d, 3H), 2,08 (s, 9H), 1,76 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,25 (m,

1H), 1,17 (d, 3H), 0,98 (t, 3H) ppm

Teplota topenia 122,6°C

P r í k l a d 2 8 5

2-(4-Bróm-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etylpropylamino)-6-
-metylnikotínamid

K zmesi 2-chlór-4-(1-etylpropylamino)-6-metyl-
nikotínamidu a 2,6-dimetyl-4-brómfenolu v NMP sa pridá
terc-butoxid draselný. Výsledná zmes sa v olejovom kúpeli
cez noc zahrieva na 160°C, potom rozloží vodou a extrahuje
etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skon-
centruje a prečistí na silikagéli Biotage. Získa sa zlú-
čenina uvedená v nadpise.

¹H NMR (CDCl₃): δ 9,69 (s, 1H), 7,89 (brs, 1H), 7,20 (s,
2H), 6,13 (s, 1H), 5,5 (brs, 1H), 3,3 (m, 1H), 2,10 (s,
3H), 2,09 (s, 6H), 1,6 (m, 4H), 0,95 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 2 8 6

4-(1-Etylpropylamino)-6,N-dimetyl-2-(2,4,6-trimetyl-
pyridin-3-yloxy)nikotínamid

¹H NMR (CDCl₃): δ 9,74 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 6,90 (s, 1H),
6,12 (s, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,96 (d, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,30
(s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,60 (m, 4H), 0,95 (t,
3H) ppm

P r í k l a d 2 8 7

4-(1-Etylpropylamino)-9-metyl-2-(2,4,6-trimetylpyridin-
-3-yloxy)nikotínamid

Teplota topenia: 164,3°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,65 (d, 1H), 7,8 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,60 (m, 4H), 0,95 (t, 6H) ppm

Príklady 288 až 294 sa týkajú iných zlúčenín všeobecného vzorca I, kde R^4 predstavuje skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$, napríklad $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$.

P r í k l a d 2 8 8

1-[4-(1-Etylpropylamino)-2-(4-metoxi-2,6-dimetylfenoxy)-6-metylpyridin-3-yl]etanón

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,74 (d, 1H), 6,61 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,39 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,10 (s, 9H), 1,62 (m, 4H), 0,94 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 2 8 9

N-[3,6-Dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-yl]-N-(2-pyrrolidin-1-yletyl)acetamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,89 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,00 - 4,07 (m, 1H), 3,53 - 3,59 (m, 1H), 2,59 - 2,72 (m, 2H), 2,52 (brs, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,04 (s, 6H), 1,84 (s, 3H), 1,74 (brs, 4H) ppm

P r í k l a d 2 9 0

N-[3,6-Dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-yl]-N-(2-pyrrolidin-1-yletyl)izobutyramid

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,89 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,09 - 4,17 (m, 1H), 3,38 - 3,48 (m, 1H), 2,65 - 2,77 (m, 2H), 2,61

(brs, 4H), 2,33 - 2,40 (m, 1H), 2,30 (s, 3H) 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H) 2,05 (s, 6H), 1,77 (brs, 4H), 1,04 (t, 6H, J = 7 Hz) ppm

P r í k l a d 2 9 1

Etylester N-[3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-yl]-N-(2-pyrolidin-1-yletyl)malonamovej kyseliny

¹H NMR (CDCl₃): δ 6,89 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 4,11 - 4,17 (m, 3H), 3,44 - 3,56 (m, 1H), 3,15 (s, 2H), 2,72 (brs, 2H), 2,57 (brs, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,04 (s, 6H), 1,77 (brs, 4H), 1,24 (t, 3H, J = 7 Hz)

P r í k l a d 2 9 2

2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-cyklopentylamino-6-metylpyridín-3-karbaldehyd

¹H NMR (CDCl₃): δ 9,42 (d, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,18 (brs, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,98 (m, 1H) ppm

P r í k l a d 2 9 3

4-(1-Etylpropylamino)-2-(4-metoxy-2,6-dimetylfenoxy)-6-metylpyridín-3-karbaldehyd

¹H NMR (CDCl₃): δ 9,26 (d, 1H), 6,60 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,66 (m, 4H), 0,96 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 2 9 4

1-[2-(4-Chlór-2-metoxifyenoxy)-4-(1-etylpropylamino)-6-metylpyridin-3-yl]etanón

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,59 (brd, 1H), 6,93 - 7,02 (m, 3H), 6,14 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,33 - 3,38 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,49 - 1,67 (m, 4H), 0,94 (t, 6H, $J = 7$ Hz) ppm

P r í k l a d 2 9 5

sek-Butyl-[2-(2,6-dimetyl-4-trifluórmetyoxyfenoxy)-3,6-dimetylpyridin-4-yl]amín

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,90 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 3,78 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 3,45 - 3,52 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,10 (s, 9H), 1,51 - 1,67 (m, 2H), 1,23 (d, 3H, $J = 8$ Hz), 0,98 (t, 3H, $J = 7$ Hz) ppm

P r í k l a d 2 9 6

[2-(2,6-dimetyl-4-trifluórmetyoxyfenoxy)-3,6-dimetylpyridin-4-yl]-(1-etylpropyl)amín

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,91 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 3,74 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 3,31 - 3,34 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 2,08 (s, 3H), 1,49 - 1,68 (m, 4H), 0,96 (t, 6H, $J = 8$ Hz) ppm

P r í k l a d 2 9 7

[3,6-Dimetyl-2-(2,4,6-trimetyl-fenoxy)pyridin-4-yl]-(2-pyrolidin-1-yletyl)-(2,2,2-trifluóretyl)amín

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,87 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 3,78 (q, 2H, $J = 9$ Hz), 3,60 - 3,72 (m, 2H), 2,82 - 2,98 (m, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,96 (brs, 4H) ppm

Zlúčeniny z príkladov 298 a 299 sa pripravujú pri použití vhodného 2-(substituovaný fenoxý)-4-(1-metánsulfonyloxymetylpropylamino)-3,6-substituovaného pyridínu a vhodného amínu.

P r í k l a d 2 9 8

N2-[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxý)-3,6-dimetylpyridin-4-yl]-N1-cyklopropylmetylbután-1,2-diamín

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,01 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 4,40 (d, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,20 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,04 (s, 6H), 1,70 (m, 2H), 0,98 (t, 3H), 0,96 (m, 4H) ppm

P r í k l a d 2 9 9

N-[3,6-Dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxý)pyridin-4-yl]-N-etyl-N',N'-dimetyletán-1,2-diamín

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,86 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 3,26 (AB kvartet, 2H), 3,12 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 2,51 (AB kvartet, 2H), 2,34 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,09 (t, 3H, $J = 7$ Hz) ppm

P r í k l a d 3 0 0

N-2-[3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxý)pyridin-4-yl]-N-1-metylbután-1,2-diamín

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,012 (d, 1H), 3,56 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,47 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (d, 6H), 2,06 (s, 6H), 1,62 (m, 2H), 0,97 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 3 0 1

N-2-[3,6-Dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-yl]-N-
-1-etylbután-1,2-diamín

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,80 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,22 (d, 1H), 3,57 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,72 (q, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,13 (s, 6H), 2,06 (s, 6H), 1,63 (m, 2H), 1,16 (t, 3H), 0,97 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 3 0 2

N2-[3,6-Dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-yl]-N1-
-etyl-N1-metylbután-1,2-diamín

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 2,49 (m, 4H), 2,28 (s, 6H), 2,14 (s, 6H), 2,06 (s, 6H), 1,66 (m, 2H), 1,08 (m, 3H), 0,96 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 3 0 3

N-1-Butyl-N-2-[3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-
-4-yl]bután-1,2-diamín

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,21 (d, 1H), 3,51 (q, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 2,06 (s, 6H), 1,62 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 0,97 (t, 3H), 0,91 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 3 0 4

N-1-Cyklopropylmetyl-N-2-[3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetyl-fenoxy)pyridin-4-yl]-N1-propylbután-1,2-diamín

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,61 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,12 (s, 2H), 2,06 (s, 6H), 1,71 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 0,96 (t, 3H), 0,87 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 3 0 5

N-2-[3,6-Dimetyl-2-(2,4,6-trimetyl-fenoxy)pyridin-4-yl]-N-1-propylbután-1,2-diamín

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,21 (d, 1H), 3,051 (q, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,13 (s, 6H), 2,06 (s, 6H), 1,62 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 0,97 (t, 3H), 0,91 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 3 0 6

N-2-[3,6-Dimetyl-2-(2,4,6-trimetyl-fenoxy)pyridin-4-yl]-N-1-(2-metoxytehyl)bután-1,2-diamín

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,18 (d, 1H), 3,51 (m, 3H), 3,35 (s, 2H), 2,82 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 2,06 (s, 6H), 1,62 (m, 2H), 0,97 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 3 0 7

N-2-[3,6-Dimetyl-2-(2,4,6-trimetyl-fenoxy)pyridin-4-yl]-N-1-furan-2-ylmetylbután-1,2-diamín

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,36 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,32 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,15 (d, 1H), 3,84 (d, 2H), 3,58 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,13 (d, 6H), 2,05 (s, 6H), 1,62 (m, 2H), 0,95 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 3 0 8

N-1-Cyklopropylmetyl-N-2-[3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetyl-fenoxy)pyridin-4-yl]bután-1,2-diamín

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 6,14 (s, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,67 (d, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,71 (m, 2H), 0,98 (t, 3H), 0,55 (d, 2H), 0,21 (d, 2H) ppm

P r í k l a d 3 0 9

[3,6-Dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-yl]-(1-tiazolidin-3-ylmetylpropyl)amín

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,06 (d, 2H), 3,41 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,15 (d, 6H), 2,06 (s, 6H), 1,75 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 0,98 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 3 1 0

N-2-[3,6-Dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-yl]-bután-1,2-diamín

K roztoku (1-hydroxypropyl)-[3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-yl]amínu v toluéne sa pri 0°C pridá difenylfosforylazid a 1,8-diazabicyklo[3,4,0]-undec-7-en. Výsledná zmes sa 30 minút mieša pri teplote miestnosti, potom cez noc zahrieva na 75°C a rozloží vodou.

Vodná zmes sa extrahuje metylénchloridom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší, skoncentruje a prečistí na silikagéli Biotage pri použití zmesi metylénchloridu a hexánu v pomere 1 : 1 ako elučného činidla. Získa sa (1-azidometylpropyl)-[3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-yl]amín vo forme svetložltého oleja, ktorý sa redukuje trifenyľfosfínom. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,86 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,40 (q, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,13 (s, 6H), 2,06 (s, 6H), 1,61 (m, 2H), 0,98 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 3 1 1

1-(2-[3,6-Dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-yl-amino]butyl)-3-etylmočovina

Zmes N-2-[3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyridin-4-yl]bután-1,2-diamínu a etylizokyanátu v dichlóretáne sa cez noc mieša pri teplote miestnosti. Po štandardnom spracovaní a prečistení sa získa zlúčenina uvedená v nadpise.

APCI $[M+1] = 399,3$, ^1H NMR (CDCl_3): δ

P r í k l a d 3 1 2

N-(2-[3,6-Dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-yl-amino]butyl)metánsulfónamid

Zmes N-2-[3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-pyridin-4-yl]butan-1,2-diamínu a metánsulfonylchloridu v dichlóretáne sa cez noc mieša pri teplote miestnosti. Po štandardnom spracovaní a prečistení sa získa zlúčenina uvedená v nadpise.

APCI $[M+1] = 406,2$, ^1H NMR (CDCl_3): δ

P r í k l a d 3 1 3

N-{2-[3,6-Dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-yl-
amino]butyl}acetamid

Zmes N-2-[3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-
pyridin-4-yl]bután-1,2-diamínu a acetylchloridu v dichlór-
etáne sa cez noc mieša pri teplote miestnosti. Po štandard-
nom spracovaní a prečistení sa získa zlúčenina uvedená
v nadpise. APCI [M+1] = 370,3, ^1H NMR (CDCl_3): δ

P r í k l a d 3 1 4

Cyklopropylmetyl-[3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-
pyridin-4-yl]proylamín

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 3,13 (ABq, 2H), 2,90 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 2,28 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,47 - 1,65 (m, 2H), 0,86 - 0,92 (m, 4H), 0,42 - 0,46 (m, 2H), 0,04 - 0,08 (m, 2H)
APCI+ $m/z = 353,3$ (M+1)

P r í k l a d 3 1 5

Cyklopropylmetyl-[3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-
pyridin-4-yl]propylamín

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 3,13 (ABq, 2H), 2,90 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,47 - 1,65 (m, 2H), 0,86 - 0,92 (m, 4H), 0,42 - 0,46 (m, 2H), 0,04 - 0,08 (m, 2H)
APCI+ $m/z = 353,3$ (M+1)

P r í k l a d 3 1 6

3,6-Dimetyl-4-(2-metylaziridin-1-yl)-2-(2,4,6-trimetyl-
fenoxy)pyridín

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,86 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 2,31 (s, 3H),
2,29 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 2,04
(s, 6H), 1,44 (d, 3H, $J = 5$ Hz)

P r í k l a d 3 1 7

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

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,86 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 3,99 (q, 1H,
 $J = 4$ Hz), 3,67 (m, 1H), 3,49 (dd, 1H, $J = 9$ Hz), 4 Hz),
3,32 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 3H),
2,16 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,78 - 1,97 (m, 4H) ppm

P r í k l a d 3 1 8

[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridin-4-yl]-
(tetrahydrofuran-3-yl)amín

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,04 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,27 (brs,
1H), 3,7 - 4,1 (m, 4H), 2,2 - 2,4 (m, 1H), 2,08 (s, 6H),
2,07 (s, 6H), 1,94 (m, 1H) ppm

P r í k l a d 3 1 9

[1-(terc-Butyldimetylsilanyloxymetyl)propyl]-[3,6-di-
metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-yl]amín

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,70 (m, 2H), 0,91 (s, 9H) ppm

P r í k l a d 3 2 0

[3,6-Dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-yl]etyl-
-(2-pyrrolidin-1-yletyl)amín

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,86 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 3,25 - 3,30 (m, 2H), 3,12 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 2,56 - 2,66 (m, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,80 (brs, 4H), 1,09 (t, 3H, $J = 7$ Hz)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ

APCI+m/z = 382 (M+1)

P r í k l a d 3 2 1

4-[4-(1-Etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridin-2-yloxy]-3,5-dimetylbenzoová kyselina

K roztoku medziproduktu v suchom tetrahydrofuráne s teplotou -78°C sa pridá n-butyllítium. Výsledná zmes sa 10 minút mieša pri tejto teplote a nechá sa nej prebublávať plynný oxid uhličitý. Reakčná zmes sa 2 hodiny mieša pri -78°C , postupne zahreje na teplotu miestnosti, rozloží zriedenou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje metylénchloridom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší, skoncentruje a prečistí. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky s teplotou topenia $168,4^\circ\text{C}$.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,58 (s, 2H), 6,36 (s, 1H), 4,24 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 1,75 (m, 4H), 0,99 (t, 6H) ppm

Zlúčeniny z príkladov 322 až 326 sa pripravujú nasledujúcim postupom: K roztoku 4-[4-(1-etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridin-2-yloxy]-3,5-dimetylbenzoovej kyseliny v bezvodom metylénchloride sa pridá SOCl_2 . Výsledná zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote miestnosti a potom skoncentruje do sucha. Získa sa zodpovedajúci acylchlorid. Tento acylchlorid sa nechá reagovať s vhodným nukleofilom (napríklad amoniakom, metylamínom, dimetylamiom, etylamínom alebo metanolom) a mieša pri teplote miestnosti. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise:

P r í k l a d 3 2 2

4-[4-(1-Etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridin-2-yloxy]-3,5-dimetylbenzamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,51 (s, 2H), 6,32 (s, 1H), 6,2 (brs, 1H), 5,7 (brs, 1H), 4,20 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 1,72 (m, 4H), 0,97 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 3 2 3

4-[4-(1-Etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridin-2-yloxy]-3,5,N-trimetylbenzamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,43 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,19 (brs, 1H), 4,19 (m, 1H), 2,95 (d, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,71 (m, 4H), 0,97 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 3 2 4

4-[4-(1-Etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridin-2-yloxy]-3,5,N,N-tetrametylbenzamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,12 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,10 (s, 6H), 2,10 (s, 6H), 1,71 (m, 4H), 0,97 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 3 2 5

N-Etyl-4-[4-(1-etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridin-2-yloxy]-
-3,5-dimetylbenzamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,46 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,1 (brs, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,12 (s, 6H), 1,72 (m, 4H), 1,25 (t, 3H), 0,97 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 3 2 6

Metylester 4-[4-(1-etylpropoxy)-3,6-dimetylpyridin-2-yl-
oxy]-3,5-dimetylbenzoovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,76 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,169 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 1,172 (m, 4H), 0,97 (t, 6H) ppm

Zlúčeniny z príkladov 327 až 329 sa pripravujú pri použití nasledujúceho postupu: K roztoku 4-[4-(1-etylpropylamino)-3,6-dimetylpyridin-2-yloxy]-3,5-dimetylbenzoovej kyseliny v bezvodom metylénchloride sa pridá SOCl_2 . Výsledná zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote miestnosti a potom skoncentruje do sucha. Získa sa zodpovedajúci acylchlorid. Tento acylchlorid sa nechá reagovať s vhodným nukleofilom (napríklad amoniakom, metylamínom alebo metanolom) a mieša pri teplote miestnosti. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise:

P r í k l a d 3 2 7

4-[4-(1-Etylpropylamino)-3,6-dimetylpyridin-2-yloxy]-3,5-
-dimetylbenzamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,51 (s, 2H), 6,2 (brs, 1H), 6,1 (s, 1H),
5,5 (brs, 1H), 3,9 (d, 1H), 3,3 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,14
(s, 6H), 2,12 (s, 3H), 1,7 (m, 2H), 1,5 (m, 2H), 0,96 (t, 6H)
ppm

P r í k l a d 3 2 8

4-[4-(1-Etylpropylamino)-3,6-dimetylpyridin-2-yloxy]-3,5,N-
-trimetylbenzamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,431 (s, 2H), 6,3 (ds, 1H), 6,091 (s,
1H), 3,8 (d, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,96 (d, 3H), 2,16 (s, 3H),
2,12 (s, 9H), 1,65 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 0,95 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 3 2 9

Metylester 4-[4-(1-etylpropylamino)-3,6-dimetylpyridin-2-
-yloxy]-3,5-dimetylbenzoovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,751 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 3,89 (s, 3H),
3,80 (d, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,13 (s, 6H), 2,11 (s, 6H), 1,66
(m, 2H), 1,54 (m, 2H), 0,95 (t, 6H) ppm

Príklady 330 až 340 sa týkajú iných zlúčenín vše-
obecného vzorca I, kde R^4 predstavuje skupinu -CN.

P r í k l a d 3 3 0

2-(4-Chlór-2,6-dimetylfeoxy)-6-metyl-4-(tetrahydro-
furan-3-ylamino)nikotinonitril

APCI $[\text{M}+1]$ 358,3

P r í k l a d 3 3 1

4-(1-Etylpropylamino)-2-(4-metoxo-2,6-dimetylfenoxy)-6-metylnikotinonitril

Vyrátané: C 71,36, H 7,70, N 11,89, zistené: 71,16, H 8,09, N 11,47. ^1H NMR (CDCl_3): δ 6,59 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 4,74 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,64 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 0,96 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 3 3 2

4-(1-Etylpropylamino)-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylpyridin-3-yloxy)nikotinonitril

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí tak, že sa 2-chlór-4-(1-etylpropylamino)-6-metylnikotinonitril zahrieva s 2,4,6-trimetyl-3-hydroxypyridínom v NMP.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,02 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,81 (d, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,68 (m, 4H), 0,97 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 3 3 3

2-(4-Metoxo-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-metoxymetylpropylamino)-6-metylnikotinonitril

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,59 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,06 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,61 (m, 2H), 0,99 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 3 3 4

2-(4-Bróm-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etylpropylamino)-6-metylnikotinonitril

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,19 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,77 (d, 1H), 3,39 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,65 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 0,96 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 3 3 5

Metylester 4-[3-kyano-4-(1-etylpropylamino)-6-metylpyridin-2-yloxy]-3-metoxybenzoovej kyseliny

APCI $[\text{M}+1]$ 384,2, ^1H NMR (CDCl_3): δ

P r í k l a d 3 3 6

4-[3-Kyano-4-(1-etylpropylamino)-6-metylpyridin-2-yloxy]-3-metoxybenzamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,52 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,25 (brs, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,8 (brs, 1H), 4,78 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,39 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,67 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 0,95 (t, 3H) ppm

P r í k l a d 3 3 7

2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-metoxymetylpropylamino)-6-metylnikotinonitril

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,03 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,08 (d, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,76 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 0,99 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 3 3 8

2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-[(1-metoxymetylpropyl)-metylamino]-6-metylnikotinonitril

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,03 (s, 2H), 6,27 (s, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,69 (m, 4H), 0,97 (t, 6H) ppm

P r í k l a d 3 3 9

2-(4-Chlór-2-metoxifyenoxy)-4-(1-etylpropylamino)-6-
-metylnikotinonitril

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,04 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 6,91 - 6,94 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,73 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 3,75 (s, 3H), 3,35 - 3,38 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,47 - 1,70 (m, 4H), 0,95 (t, 6H, $J = 8$ Hz),
APCI+ m/z 360,1 (M+1), 362,1 (M+3)

P r í k l a d 3 4 0

2-(4-Bróm-2-metoxifyenoxy)-4-(1-etylpropylamino)-6-metyl-
nikotinonitril

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,06 - 7,09 (m, 2H), 6,98 - 7,00 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,73 (brd, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,35 - 3,42 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,43 - 1,72 (m, 4H), 0,95 (t, 6H, $J = 7$ Hz) ppm

Ako iné príklady zlúčenín podľa vynálezu je možné uviesť:

P r í k l a d 3 4 1

[2-(4-Chlór-2,6-dimtylfenoxy)-6-metylpyridin-4-yl]-(1-
-metoxymetylpropyl)amín

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,05 (s, 2H), 6,04 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,26 (brd, 1H), 3,34 - 3,39 (m, 1H), 3,31 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 1,47 - 1,61 (m, 4H), 0,89 (t, 6H, $J = 8$ Hz) ppm

P r í k l a d 3 4 2

[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-6-metyl-3-metylamino-metylpýridín-4-yl](tetrahydrofuran-3-yl)amín

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,03 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,8 - 4,2 (m, 5H), 2,57 (s, 3H), 2,2 - 2,4 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,04 (s, 6H) ppm

P r í k l a d 3 4 3

[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-6-metyl-4-(tetrahydrofuran-3-ylamino)pyridín-3-yl]metanol

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,02 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 5,49 (brs, 1H), 4,89 (t, 2H), 4,12 (brs, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,95 (m, 1H) ppm

P r í k l a d 3 4 4

2-[2-(4-Chlór-2,6-dimetylfenoxy)-6-metylpýridín-4-ylamino]-4-metylsulfanylbután-1-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,06 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 3,6 - 3,8 (m, 2H), 3,5 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 2,03 (s, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,69 (m, 1H) ppm

P r e p a r a t í v n y p o s t u p A

(6-Chlór-2-metyl-5-nitropyrimidin-4-yl)-(2,4,6-trimetylpyridin-3-yl)amín

Roztok 2-metyl-5-nitro-4,6-dichlórpyrimidínu (208 mg, 1,00 mmol) v 2,5 ml acetonitrilu sa zmieša s 2,4,6-trimetyl-3-aminopyridínom (273 mg, 2 mmol). Reakčná zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti a potom rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyje vodným chloridom sodným, vysuší a skoncentruje. Červený zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití chloroformu až 6% metanolu v chloroformu ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (110 mg, 36 %) vo forme oranžového oleja.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,78 (brs, 1H), 6,97 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,17 (s, 3H) ppm

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B

2-Chlór-4-(1-etylpropylamino)-6-metylnikotínová kyselina

Metylester 2-chlór-4-(1-etylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny sa pri teplote miestnosti nechá reagovať s $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ v zmesi vody a dioxánu. Požadovaný produkt sa okyslí na pH 3 a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje do sucha. Po triturácii s etylacetátom sa získa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 164 až 165°C.

Analýza pre $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{O}_2$: vyrátané: C 56,14, H 6,67, N 10,91, zistené: C 56,40, N 6,53, H 10,93

P r e p a r a t í v n y p o s t u p C

4-Chlór-6-etyl-3-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-
-1-oxid

K roztoku 2,4,6-trimetylfenolu v suchom tetrahydrofuráne sa pridá hydrid sodný. Vzniknutá zmes sa 20 minút mieša pri teplote miestnosti a potom sa k nej pridá roztok 2,4-dichlór-6-etyl-3-metylpyridín-1-oxidu. Reakčná zmes sa 1,5 hodiny zahrieva k spätnému toku, potom ochladí na teplotu miestnosti a rozloží vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a skoncentruje. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise, ktoré sa použije priamo v nasledujúcom stupni.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p D

4-Chlór-6-etyl-3-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín

K roztoku 4-chlór-6-etyl-3-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-1-oxidu v metylénchloride sa pridá PCl_3 . Výsledná zmes sa 20 minút zahrieva k spätnému toku, ochladí na teplotu miestnosti a skoncentruje do sucha. Zvyšok sa podrobí štandardnému spracovaniu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise, po prečistení na silikagéli vo forme bielej pevnej látky s teplotou topenia 42 až 44°C. Analýza pre $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClNO}$: vyrátané: C 70,46, H 6,96, N 4,83, zistené: C 70,35, H 7,13, N 4,58

P r e p a r a t í v n y p o s t u p E

Dimetyléster 2-[4-chlór-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)-
pyridin-3-ylmetyl]malónovej kyseliny

Reakciou 4-chlór-6-etyl-3-metyl-2-(2,4,6-trimetyl-fenoxy)pyridínu s dimetylmalonátom/NaH v metanole sa získa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p F

4-Chlór-3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetyl-3-pyridyl)pyridín

P r e p a r a t í v n y p o s t u p G

Etyl ester 2-chlór-4-(1-metoxymetylpropoxy)-6-metyl-nikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,72 (s, 1H), 4,5 (m, 1H), 4,4 (q, 2H), 3,49 (d, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,34 (t, 3H), 0,93 (t, 3H) ppm

P r e p a r a t í v n y p o s t u p H

2-Chlór-4-(1-metoxymetylpropoxy)-6-metylnikotínová kyselina

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,81 (s, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,02 (t, 3H) ppm

P r e p a r a t í v n y p o s t u p I

(2-Chlór-6-metyl-3-nitropyridin-4-yl)-(1-metoxymetyl-propyl)amín

Teplota topenia 63 až 65°C. Analýza pre $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$:
vyrátané: C 48,27, H 5,89, N 15,35, zistené: C 48,65,
H 6,03, N 15,11

P r e p a r a t í v n y p o s t u p J

(5-Bróm-6-chlór-2-metylpyrimidin-4-yl)-(2,4-dichlórfenyl)-
amín

Teplota topenia 165 až 167°C. Analýza pre $C_{11}H_7BrCl_3$:
vyrátané: C 35,95, H 1,92, N 11,43, zistené: C 36,41,
H 1,91, N 11,05

P r e p a r a t í v n y p o s t u p K

(6-Chlór-2-metylpyrimidin-4-yl)-(2,4-dichlórfenyl)amín

Teplota topenia 134 až 136°C. Analýza pre $C_{11}H_8Cl_3N_3$:
vyrátané: C 45,79, H 2,79, N 14,56, zistené: C 45,91,
H 2,69, N 14,50

P r e p a r a t í v n y p o s t u p L

Etylester [4-chlór-6-(1-etylpropylamino)-2-metylpyrimidin-
-5-yl]octovej kyseliny

Teplota topenia 78 až 80°C. Analýza pre $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$:
vyrátané: C 56,09, H 7,40, N 14,02, zistené: C 56,31,
H 7,60, N 13,94

P r e p a r a t í v n y p o s t u p M

Etylester 2-[4-bróm-2-metyl-6-(2,4,6-trimetylfenoxy)-
pyrimidin-5-yl]propiónovej kyseliny

1H NMR ($CDCl_3$): δ 6,66 (s, 2H), 4,2 - 4,3 (m, 2H), 4,0 -
4,15 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,97
(s, 3H), 1,58 (d, 3H), 1,22 (t, 3H) ppm

P r e p a r a t í v n y p o s t u p N

Etylster 2-(4,6-dibróm-2-metylpyrimidin-5-yl)propiónovej
kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 4,36 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 2,68 (s, 3H),
1,54 (d, 3H), 1,22 (t, 3H) ppm

P r e p a r a t í v n y p o s t u p O

4-Bróm-3-metoxý-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxý)pyridín

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,92 (s, 1H), 6,87 (s, 2H), 4,00 (s, 3H),
2,29 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,05 (s, 6H) ppm

P r e p a r a t í v n y p o s t u p P

4-Bróm-2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxý)-3,5-dimetylpyridín

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,04 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 2,42 (s, 3H),
2,17 (s, 3H), 2,03 (s, 6H) ppm

P r e p a r a t í v n y p o s t u p Q

4-Bróm-2-(2,4-dichlór-6-metylfenoxý)-3-metoxý-6-metyl-
pyridín

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,3 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,0 (s, 3H),
2,2 (s, 3H), 2,15 (s, 3H) ppm

P r e p a r a t í v n y p o s t u p R

4-Bróm-2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxý)-3-metoxý-6-metyl-
pyridín

Analýza pre $C_{15}H_{15}BrClNO_2$: vyrátané: C 50,52, H 4,24,
N 3,93, zistené: C 50,53, H 4,37, N 3,91

P r e p a r a t í v n y p o s t u p S

4-Bróm-2-(4-chlór-2-metoxifyenoxy)-3-metoxi-6-metylpyridín

1H NMR ($CDCl_3$): δ 6,9 - 7,1 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,21 (s, 3H) ppm

P r e p a r a t í v n y p o s t u p T

4-Bróm-2-(3-chlór-2,6-dimetoxifyenoxy)-3-metoxi-6-metyl-
pyridín

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,17 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,66 (d, 1H),
3,97 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,18 (s, 3H) ppm

P r e p a r a t í v n y p o s t u p U

4-Bróm-3-metoxi-6-metyl-2-(2,4,6-trimetoxifyenoxy)pyridín

1H NMR ($CDCl_3$): δ 6,90 (s, 1H), 6,19 (s, 2H), 3,968 (s, 3H),
3,80 (s, 3H), 3,71 (s, 6H), 2,18 (s, 3H) ppm

P r e p a r a t í v n y p o s t u p V

4-Bróm-3-metoxi-2-(4-metoxi-2,6-dimetylfeoxy)-6-metyl-
pyridín

1H NMR ($CDCl_3$): δ 6,92 (s, 1H), 6,60 (s, 2H), 3,98 (s, 3H),
3,78 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,07 (s, 6H) ppm

P r e p a r a t í v n y p o s t u p W

4-Bróm-2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-3-etoxy-6-metylpyridín

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,099 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 4,28 (q, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,51 (t, 3H) ppm

P r e p a r a t í v n y p o s t u p X

4-Bróm-3,6-dimetyl-2-(2,4,6-trimetoxyfenoxy)pyridín

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,99 (s, 1H), 6,25 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 2,47 (s, 3H), 2,25 (s, 3H) ppm

P r e p a r a t í v n y p o s t u p Y

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

P r e p a r a t í v n y p o s t u p R R

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

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,03 (s, 2H), 6,869 (s, 1H), 3,969 (s, 3H), 2,259 (s, 3H), 2,05 (s, 6H) ppm

P r e p a r a t í v n y p o s t u p Z

4-Chlór-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridín-3-karb-
aldehyd

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví oxidáciou
4-chlór-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-3-yl-meta-
nolu pyridíniumchlórchromátom v metylénchloride vykonávanou

pri teplote miestnosti. Po stĺpcovej chromatografii sa izoluje požadovaný produkt vo forme zelenej pevnej látky.
 ^1H NMR (CDCl_3): δ 10,66 (s, 1H), 6,91 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,07 (s, 3H) ppm

P r e p a r a t í v n y p o s t u p A A

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

Teplota topenia: 108 až 110°C. Analýza pre $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrClNO}_3$:
vyrátané: C 49,96, H 3,93, N 3,64, zistené: C 50,07,
H 4,10, N 3,57

P r e p a r a t í v n y p o s t u p B B

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

Teplota topenia 117 až 120°C. Analýza pre $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{Cl}_2$:
vyrátané: C 50,30, H 3,66, N 3,91, zistené: C 50,41,
H 3,55, N 4,00

P r e p a r a t í v n y p o s t u p C C

Metylester 4-chlór-2-(4-chlór-2-metoxifyenoxy)-6-metyl-
nikotínovej kyseliny

Teplota topenia 92 až 93°C. Analýza pre $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{Cl}_2$:
vyrátané: C 52,65, H 3,83, N 4,09, zistené: C 52,34,
H 3,85, N 4,13

P r e p a r a t í v n y p o s t u p D D

[1-(terc-Butyldimetylsilanyloxymetyl)propyl]-[2-(4-chlór-
-2,6-dimetylfenoxy)-3,6-dimetylpyridin-4-yl]amín

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,06 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,3 (d, 1H),
3,6 - 3,8 (m, 2H), 3,4 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,14 (s, 3H),
2,10 (s, 6H), 1,5 - 1,8 (m, 2H), 1,03 (t, 3H), 0,95 (s, 9H),
0,09 (m, 6H) ppm

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravlia pri použití podobného spôsobu, aký je opísaný v príklade 160, pri použití vhodného 4-bróm-2-(substituovaný fenoxý)-6-alkyl- alebo -alkoxypyridínu a 1-(terc-butyldimetylsilanyloxy-metyl)propylamínu.

P r e p a r a t í v n y p o s t u p E E

[1-(terc-Butyldimetylsilanyloxymetyl)propyl]-[3-metoxý-
-6-metyl-2-(2,4,6-trimetylfenoxy)pyridin-4-(S)-yl]amín

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,84 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 4,8 (d, 1H),
3,88 (s, 3H), 3,5 - 3,7 (m, 2H), 3,3 (m, 1H), 2,27 (s, 3H),
2,099 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,75 (m, 1H), 1,55 (m, 1H),
0,97 (t, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,04 (s, 6H) ppm

P r e p a r a t í v n y p o s t u p F F

[1-(terc-Butyldimetylsilanyloxymetyl)propyl]-[2-(4-chlór-
-2,6-dimetylfenoxy)-3-metoxý-6-metylpyridin-4-yl]amín

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,02 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,80 (d, 1H),
3,87 (s, 3H), 3,6 - 3,7 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 2,09 (s, 3H),
2,08 (s, 6H), 1,75 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 0,97 (t, 3H), 0,89
(s, 9H), 0,03 (s, 6H) ppm

P r e p a r a t í v n y p o s t u p G G

4-[1-(terc-Butyldimetylsilanyloxymetyl)propylamino]-2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-6-metylpýridín-3-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,01 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,46 (d, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,5 - 1,8 (m, 2H), 1,06 (s, 9H), 0,98 (t, 3H), 0,24 (s, 6H) ppm

P r e p a r a t í v n y p o s t u p H H

[1-(terc-Butyldimetylsilanyloxymetyl)propyl]-[3-metoxý-6-metyl-2-(2,4,6-trimetoxýfenoxy)pýridín-4-yl]amín

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,19 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,73 (s, 6H), 3,3 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,5 (m, 1H), 0,95 (t, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,04 (s, 6H) ppm

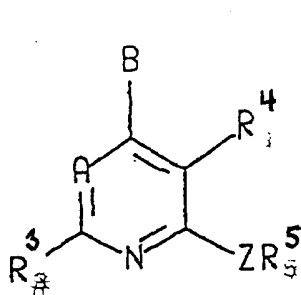
P r e p a r a t í v n y p o s t u p I I

4-{4-[1-(terc-Butyldimetylsilanyloxymetyl)propylamino]-3-metoxý-6-metylpýridín-2-yloxy}-3,5-dimetylbenzonitril

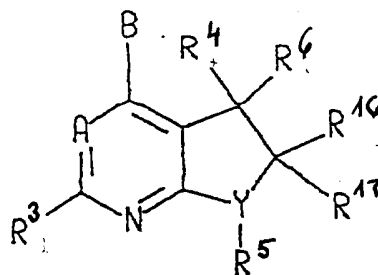
^1H NMR (CDCl_3): δ 7,40 (s, 2H), 6,19 (s, 1H), 4,90 (brs, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,3 (m, 1H), 2,19 (m, 9H), 1,5 - 1,8 (m, 2H), 1,02 (t, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,09 (s, 6H) ppm

P A T E N T O V É N Á R O K Y

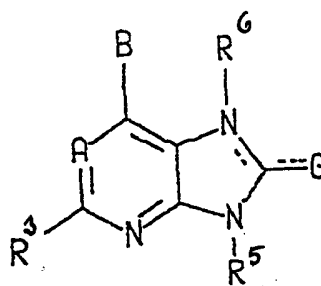
1. Zlúčeniny všeobecného vzorca I, II alebo III



(I)



(II)



(III)

kde

prerušovaná čara predstavuje vždy prípadnú dvojnú väzbu, pričom keď prerušovaná čara v zvyšku C---G predstavuje dvojnú väzbu, potom prerušovaná čara v zvyšku C---N(R⁶) nepredstavuje dvojnú väzbu; a pričom, keď prerušovaná čara v zvyšku C---N(R⁶) predstavuje dvojnú väzbu, R⁶ vo všeobecnom vzorci III chýba a prerušovaná čara v zvyšku zvyšku C---G nepredstavuje dvojnú väzbu;

A predstavuje skupinu CR⁷ alebo atóm dusíka;

B predstavuje skupinu vzorca $-NR^1R^2$, $-CR^1R^2R^{11}$, $-C(=CR^2R^{12})R^1$, $-NHCHR^1R^2$, $-OCHR^1R^2$, $-CHR^1R^2$, $-CHR^2OR^1$, $-CHR^1OR^2$, $-CHR^2SR^1$, $-C(S)R^2$, $-C(O)R^2$, $-CHR^2NR^2R^2$, $-CHR^1NHR^2$, $-CHR^1N(CH_3)R^2$ alebo $-NR^{12}NR^1R^2$;

keď prerušovaná čara v zvyšku $C\text{---}G$ predstavuje dvojnú väzbu, potom G predstavuje vodík, kyslík, síru alebo skupinu NH alebo N-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka;

keď prerušovaná čara v zvyšku $C\text{---}G$ nepredstavuje dvojnú väzbu, potom $C\text{---}G$ predstavuje skupinu $C(H)(NH_2)$, CH_2 , $-C(H)(\text{metoxy})$, $-C(H)(\text{etoxy})$, $-C(H)(O(\text{alkyl s 3 až 4 atómami uhlíka}))$, $-C(H)(\text{halogén})$, $-C(H)-(\text{trifluórmetyoxy})$, $-C(H)(\text{metyl})$, $-C(H)(\text{etyl})$, $-C(H)(\text{alkyl s 3 až 4 atómami uhlíka})$, $-C(H)(S(\text{alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka}))$, $-C(\text{alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka})(\text{alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka})$, cyklopropyl, $-C(H)(\text{cyklopropyl})$, tiometoxy, $-C(H)(NH_2)$, $-C(H)(NHCH_3)$, $-C(H)(N(CH_3)_2)$ alebo $-C(H)(\text{trifluór-metyl})$;

pričom cyklopropylskupina, metoxyskupina, etoxy-skupina, alkylskupina s 3 až 4 atómami uhlíka a alkylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka zvyšku $C\text{---}G$ sú prípadne substituované jednou hydroxyskupinou, metoxyskupinou alebo trifluórmetyoxyskupinou alebo sú prípadne substituované 1 až 6 atómami fluóru;

Y predstavuje skupinu CH alebo N;

Z predstavuje skupinu NH, kyslík, síru, skupinu N-alkyl s 1 až 2 atómami uhlíka, $-NC(O)CF_3$ alebo

$-C(R^{13}R^{14})$, kde R^{13} a R^{14} každý nezávisle predstavuje vodík, trifluórmetylskupinu alebo metylskupinu, alebo jeden z R^{13} a R^{14} predstavuje kyanoskupinu a druhý atóm vodíka alebo metylskupinu, alebo $-C(R^{13}R^{14})$ predstavuje cyklopropylskupinu, alebo Z predstavuje dusík alebo skupinu CH a tvorí päť- až šesťčlenný heterocyklický kruh anelovaný s R^5 , pričom tento kruh prípadne obsahuje dva alebo tri ďalšie heterológne členy nezávisle zvolené z kyslíka, dusíka, NR^{12} a $S(O)_m$ a prípadne obsahuje jednu až tri dvojné väzby a je prípadne substituovaný halogénom, alkylskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinou -O-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)_2$, CF_3 alebo OCF_3 , pričom tento kruh nemôže obsahovať žiadnu väzbu -S-S-, -S-O-, -N-S- alebo -O-O- a neobsahuje viac ako dva heterológne členy O alebo $S(O)_m$;

R^1 predstavuje skupinu $-C(O)H$, $-C(O)(\text{alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka})$, $-C(O)(\text{alkylén s 1 až 6 atómami uhlíka})(\text{cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka})$, $-C(O)(\text{cykloalkylén s 3 až 8 atómami uhlíka})(\text{cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka})$, $-C(O)(\text{alkylén s 1 až 6 atómami uhlíka})(\text{heterocykloalkyl s 4 až 8 atómami uhlíka})$, $-C(O)(\text{cykloalkylén s 3 až 8 atómami uhlíka})(\text{heterocykloalkyl s 4 až 8 atómami uhlíka})$, -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, -cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka, -heterocykloalkyl s 4 až 8 atómami uhlíka, -(alkylén s 1 až 6 atómami uhlíka)-(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka), -(cykloalkylén s 3 až 8 atómami uhlíka)(heterocykloalkyl s 4 až 8 atómami uhlíka) alebo -O-aryl alebo -O-(alkylén s 1 až 6 atómami uhlíka)aryl; pričom tento aryl, heterocykloalkyl s 4 až 8 atómami uhlíka, alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkyl

s 3 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylén s 3 až 8 atómami uhlíka a alkylén s 1 až 6 atómami uhlíka je každý nezávisle prípadne substituovaný 1 až 6 atómami fluóru a je každý nezávisle prípadne substituovaný 1 alebo 2 substituentmi R^8 nezávisle zvolenými zo súboru skladajúceho sa z alkylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, -cykloalkylskupiny s 3 až 8 atómami uhlíka, hydroxyskupiny, fluóru, chlóru, brómu, jódu, skupiny CF_3 , -O-(alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka), -O-(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka), -O-CO-(alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka), -O-CO-NH(alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka), -O-CO-N(R^{24} R^{25}), -N(R^{24})(R^{25}), -S(alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka), -S(cykloalkyl s 3 až 5 atómami uhlíka), -N(alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka)CO(alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka), -NHCO(alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka), -COO(alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka), -CONH(alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka), -CON(alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka)(alkyl s 1 až 2 atómami uhlíka), CN, NO_2 , -OSO₂(alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka), S^+ (alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka)(alkyl s 1 až 2 atómami uhlíka) I^-), -SO(alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka) a -SO₂(alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka); a pričom alkylové zvyšky s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylénové zvyšky s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylové zvyšky s 5 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylénové zvyšky s 5 až 8 atómami uhlíka a heterocykloalkylové zvyšky s 5 až 8 atómami uhlíka R^1 prípadne nezávisle obsahujú 1 až 3 dvojné alebo trojité väzby; a pričom alkylové zvyšky s 1 až 4 atómami uhlíka a alkylové zvyšky s 1 až 6 atómami uhlíka R^8 sú prípadne nezávisle substituované hydroxyskupinou, alkylskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, aminoskupinou, arylskupinou, skupinou -CH₂-aryl, -cykloalkyl s 3 až 5 atómami uhlíka alebo -O-

-(alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka) a sú prípadne nezávisle substituované 1 až 5 atómami fluóru a prípadne obsahujú jednu alebo dve dvojné alebo trojité väzby; a pričom každá heterocykloalkylskupina R^1 obsahuje 1 až 3 heterológne členy zvolené z kyslíka, skupiny $S(O)_m$, dusíka a NR^{12} ;

R^2 predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylskupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, heterocykloalkyl s 4 až 8 atómami uhlíka, -(alkylén s 1 až 6 atómami uhlíka)(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka), -(cykloalkylén s 3 až 8 atómami uhlíka)-(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka), -(alkylén s 1 až 6 atómami uhlíka)(heterocykloalkyl s 4 až 8 atómami uhlíka), -(cykloalkylén s 3 až 8 atómami uhlíka)(heterocykloalkyl s 4 až 8 atómami uhlíka), arylskupinu, -(alkylén s 1 až 6 atómami uhlíka)aryl alebo -(cykloalkylén s 3 až 8 atómami uhlíka)(aryl), pričom každá z hore uvedených skupín R^2 je prípadne substituovaná 1 až 3 substituentmi nezávisle zvolenými z chlóru, fluóru a alkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, kde jeden z 1 až 3 substituentov môže byť ďalej zvolený z brómu, jódu, alkoxy skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, skupiny -OH, -O-CO(alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka), -O-CO-N(alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka)(alkyl s 1 až 2 atómami uhlíka), -S(alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka), -S(O)(alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka), -S(O)₂(alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka), S^+ (alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka)(alkyl s 1 až 2 atómami uhlíka) I^+ , CN a NO₂, a zvyšky alkyl s 1 až 12 atómami uhlíka, -(alkylén s 1 až 6 atómami uhlíka), -(cykloalkyl s 5 až 8 atómami uhlíka), -(cykloalkylén s 5 až 8 atómami uhlíka) a -(heterocykloalkyl s 5 až 8 atómami uhlíka) R^2 môžu prípadne nezávisle obsahovať 1 až 3 dvojné

alebo trojité väzby; a pričom každá heterocykloalkylskupina R^2 obsahuje 1 až 3 heterológne členy zvolené z kyslíka, $S(O)_m$, dusíka a NR^{12} ;

alebo keď R^1 a R^2 sú ako v $-NHCHR^1R^2$, $-OCHR^1R^2$, $-SCHR^1R^2$, $-CHR^1R^2$ alebo $-NR^1R^2$, R^1 a R^2 zvyšku B môžu tvoriť nasýtený päť- až osemčlenný kruh, ktorý prípadne obsahuje 1 alebo 2 dvojné väzby a v ktorom jeden alebo dva kruhové atómy uhlíka sú prípadne nahradené kyslíkom, skupinou $S(O)_m$, dusíkom alebo NR^{12} ; a tento karbocyklický kruh je prípadne substituovaný 1 až 3 substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru skladajúceho sa z hydroxyskupiny, alkylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, fluóru, chlóru, brómu, jódu, skupiny CF_3 , $-O-$ (alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka), $-O-CO-$ (alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka), $-O-CO-NH$ (alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka), $-O-CON$ (alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka) (alkyl s 1 až 2 atómami uhlíka), $-NH$ (alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka), $-N$ (alkyl s 1 až 2 atómami uhlíka) (alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka), $-S$ (alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka), $-N$ (alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka) CO (alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka) -, $-NHCO-$ (alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka), $-COO$ (alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka), $-CONH$ (alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka), $-CON$ (alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka) (alkyl s 1 až 2 atómami uhlíka), CN , NO_2 , $-OSO_2$ (alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka), $-SO$ (alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka) a $-SO_2$ (alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka), pričom jeden z týchto 1 až 3 substituentov môže byť ďalej zvolený z fenylskupiny;

R^3

predstavuje metylskupinu, etylskupinu, fluór, chlór, bróm, jód, kyanoskupinu, metoxyskupinu, OCF_3 , NH_2 , NH (alkyl s 1 až 2 atómami uhlíka),

$N(CH_3)_2$, $-NHCOCF_3$, $-NHCH_2CF_3$, $S(O)_m$ (alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka), $CONH_2$, $-CONHCH_3$, $CON(CH_3)_2$, $-CF_3$ alebo $-CH_2OCH_3$;

R^4

predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkylskupinu s 3 až 5 atómami uhlíka, $-(alkylén \text{ s } 1 \text{ až } 4 \text{ atómami uhlíka})(cykloalkyl \text{ s } 3 \text{ až } 5 \text{ atómami uhlíka})$, $(cykloalkylén \text{ s } 3 \text{ až } 5 \text{ atómami uhlíka})(cykloalkyl \text{ s } 3 \text{ až } 5 \text{ atómami uhlíka})$, kyanoskupinu, fluór, chlór, bróm, jód, $-OR^{24}$, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, $-O-(cykloalkyl \text{ s } 3 \text{ až } 5 \text{ atómami uhlíka})$, $-O-(alkylén \text{ a } 1 \text{ až } 4 \text{ atómami uhlíka})(cykloalkyl \text{ s } 3 \text{ až } 5 \text{ atómami uhlíka})$, $-O-(cykloalkylén \text{ s } 3 \text{ až } 5 \text{ atómami uhlíka})(cykloalkyl \text{ s } 3 \text{ až } 5 \text{ atómami uhlíka})$, $-CH_2SC(S)O(alkyl \text{ s } 1 \text{ až } 4 \text{ atómami uhlíka})$, $-CH_2OCF_3$, $-CF_3$, aminoskupinu, nitroskupinu, $-NR^{24}R^{25}$, $-(alkylén \text{ s } 1 \text{ až } 4 \text{ atómami uhlíka})-OR^{24}$, $-(alkylén \text{ s } 1 \text{ až } 4 \text{ atómami uhlíka})Cl$, $-(alkylén \text{ s } 1 \text{ až } 4 \text{ atómami uhlíka})R^{24}R^{25}$, $-NHCOR^{24}$, $-NHCONR^{24}R^{25}$, $-C=NOR^{24}$, $-NHN R^{24}R^{25}$, $-S(O)_m R^{24}$, $-C(O)R^{24}$, $-OC(O)R^{24}$, $-C(O)CN$, $-C(O)NR^{24}R^{25}$, $-C(O)NHN R^{24}R^{25}$ a $-COOR^{24}$, pričom alkylové a alkylénové skupiny zvyšku R^4 prípadne nezávisle obsahujú 1 alebo 2 dvojné alebo trojité väzby a sú prípadne nezávisle substituované 1 alebo 2 substituentmi R^{10} nezávisle zvolenými z hydroxyskupiny, aminoskupiny, skupinu $-NHC OCH_3$, $-NHC OCH_2Cl$, $-NH(alkyl \text{ s } 1 \text{ až } 2 \text{ atómami uhlíka})$, $-N(alkyl \text{ s } 1 \text{ až } 2 \text{ atómami uhlíka})(alkyl \text{ s } 1 \text{ až } 2 \text{ atómami uhlíka})$, $-COO(alkyl \text{ s } 1 \text{ až } 4 \text{ atómami uhlíka})$, $-COOH$, $-CO(alkyl \text{ s } 1 \text{ až } 4 \text{ atómami uhlíka})$, alkokyskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, tioalkylskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka, kyanoskupiny a nitroskupiny a 1 až 4 substituentmi nezávisle zvolenými z fluóru a chlóru;

R^5 predstavuje arylskupinu alebo heteroarylskupinu a je substituovaný 1 až 4 substituentmi R^{27} nezávisle zvolenými z halogénu, alkylskupiny s 1 až 10 atómami uhlíka, skupiny -(alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka)(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka), -(alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka)(heterocykloalkyl s 4 až 8 atómami uhlíka), -(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka), -(heterocykloalkyl s 4 až 8 atómami uhlíka), -(cykloalkylén s 3 až 8 atómami uhlíka)(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka), -(cykloalkylén s 3 až 8 atómami uhlíka)(heterocykloalkyl s 4 až 8 atómami uhlíka), halogénalkylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, halogénalkoxyskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, nitroskupiny, kyano-skupiny, $-NR^{24}R^{25}$, $-NR^{24}COR^{25}$, $-NR^{24}CO_2R^{26}$, $-COR^{24}$, $-OR^{25}$, $-CONR^{24}R^{25}$, $-CO(NOR^{22})R^{23}$, $-CO_2R^{26}$, $-C=N(OR^{22})R^{23}$ a $-S(O)_mR^{23}$, pričom skupiny alkyl s 1 až 10 atómami uhlíka, cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka, (alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka), (cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka), (cykloalkylén s 3 až 8 atómami uhlíka) a (heterocykloalkyl s 4 až 8 atómami uhlíka) sú prípadne substituované 1 až 3 substituentmi nezávisle zvolenými z alkylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkylskupiny s 3 až 8 atómami uhlíka, skupiny (alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka)(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka), -(cykloalkylén s 3 až 8 atómami uhlíka)(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka), halogénalkylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, hydroxyskupiny, alkoxyskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupiny, halogénu, kyanoskupiny, $-NR^{24}R^{25}$, $-NR^{24}COR^{25}$, $-NR^{24}CO_2R^{26}$, $-COR^{24}$, $-OR^{25}$, $-CONR^{24}R^{25}$, $-CO_2R^{26}$, $-CO(NOR^{22})R^{23}$ a $-S(O)_mR^{23}$; a pričom dva susedné substituenty skupiny R^5 môžu prípadne tvoriť päť- až sedemčlenný

kruh, nasýtený alebo nenasýtený, anelovaný k R^5 a tento kruh prípadne obsahuje 1, 2 alebo 3 heterológne členy nezávisle zvolené z kyslíka, skupiny $S(O)_m$ a N, ale neobsahuje žiadne väzby -S-S-, -O-O-, -S-O- alebo -N-S- a je prípadne substituovaný alkylskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkylskupinou s 3 až 8 atómami uhlíka, skupinou -(alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka)(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka), -(cykloalkylén s 3 až 8 atómami uhlíka)(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka), halogénalkylskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, nitróskupinou, halogénom, kyanoskupinou, $-NR^{24}R^{25}$, $-NR^{24}COR^{25}$, $-NR^{24}CO_2R^{26}$, $-COR^{24}$, $-OR^{25}$, $-CONR^{24}R^{25}$, $-CO_2R^{26}$, $-CO(NOR^{26})R^{25}$ a $-S(O)_mR^{23}$; pričom jeden z 1 až 4 prípadných substituentov R^{27} môže byť ďalej zvolený zo skupín $-SO_2NH(alkyl \text{ s } 1 \text{ až } 4 \text{ atómami uhlíka})$, $-SO_2NH(alkylén \text{ s } 1 \text{ až } 4 \text{ atómami uhlíka})(cykloalkyl \text{ s } 3 \text{ až } 8 \text{ atómami uhlíka})$, $-SO_2NH(cykloalkyl \text{ s } 3 \text{ až } 8 \text{ atómami uhlíka})$, $-SO_2NH(cykloalkylén \text{ s } 3 \text{ až } 8 \text{ atómami uhlíka})(cykloalkyl \text{ s } 3 \text{ až } 8 \text{ atómami uhlíka})$, $-SO_2N(alkyl \text{ s } 1 \text{ až } 4 \text{ atómami uhlíka})(alkyl \text{ s } 1 \text{ až } 2 \text{ atómami uhlíka})$, $-SO_2NH_2$, $-NHSO_2(alkyl \text{ s } 1 \text{ až } 4 \text{ atómami uhlíka})$, $-NHSO_2(cykloalkyl \text{ s } 3 \text{ až } 8 \text{ atómami uhlíka})$, $-NHSO_2(alkylén \text{ s } 1 \text{ až } 4 \text{ atómami uhlíka})(cykloalkyl \text{ s } 3 \text{ až } 8 \text{ atómami uhlíka})$ a $-NHSO_2(cykloalkylén \text{ s } 3 \text{ až } 8 \text{ atómami uhlíka})(cykloalkyl \text{ s } 3 \text{ až } 8 \text{ atómami uhlíka})$; a pričom alkylové a alkylénové skupiny zvyšku R^5 môžu nezávisle prípadne obsahovať jednu dvojnú alebo trojitú väzbu;

R^6 predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylskupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, -(alkylén s 1 až 6 atómami uhlíka)(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka) alebo -(cykloalkylén s 3 až

8 atómami uhlíka)(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka), pričom táto alkylskupina a cykloalkylskupina sú prípadne substituované jednou hydroxyskupinou, metoxyskupinou, etoxyskupinou alebo skupinou fluóru; alebo, keď je zlúčeninou zlúčenina všeobecného vzorca II, R^6 a R^4 môžu dohromady tvoriť oxoskupinu ($=O$) alebo môžu byť spojené za vzniku troj- až osemčlenného karboxyklického kruhu, ktorý prípadne obsahuje 1 až 3 dvojné väzby a prípadne obsahuje 1, 2 alebo 3 heterológne kruhové členy zvolené z kyslíka, SO_m , dusíka a NR^{12} , ale neobsahuje žiadne väzby $-O-O-$, $-S-O-$, $-S-S-$ alebo $-N-S-$, a ďalej je prípadne substituovaný alkylskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo cykloalkylskupinou s 3 až 6 atómami uhlíka, pričom alkylový substituent s 1 až 4 atómami uhlíka prípadne obsahuje jednu dvojnú alebo trojitú väzbu;

R^7 predstavuje vodík, metylskupinu, fluór, chlór, bróm, jód, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, skupinu $-O(\text{alkyl s 1 až 2 atómami uhlíka})$, $-O(\text{cyklopropyl})-$, $-COO(\text{alkyl s 1 až 2 atómami uhlíka})$, $-COO(\text{cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka})$, $-OCF_3$, CF_3 , $-CH_2OH$ alebo CH_2OCH_3 ;

R^{11} predstavuje vodík, hydroxyskupinu, fluór, etoxyskupinu alebo metoxyskupinu;

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

R^{16} a R^{17} predstavuje každý nezávisle vodík, hydroxyskupinu, metylskupinu, etylskupinu, metoxyskupinu alebo etoxyskupinu, pričom však R^{16} a R^{17} nepredstavujú obidva metoxyskupinu alebo etoxyskupinu; alebo R^{16}

a R^{17} dohromady tvoria oxoskupinu ($=O$); alebo R^{16} a R^{17} sú spojené za vzniku troj- až osemčlenného karbocyklického kruhu, ktorý prípadne obsahuje 1 až 3 dvojné väzby a prípadne obsahuje 1 až 3 heterológne kruhové členy zvolené z kyslíka, skupiny SO_m , dusíka a NR^{12} , ale neobsahuje žiadne väzby $-O-O-$, $-S-O-$, $-S-S-$ alebo $-N-S-$ a ďalej je prípadne substituovaný alkylskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo cykloalkylskupinou s 3 až 6 atómami uhlíka, pričom alkylový substituent s 1 až 4 atómami uhlíka môže prípadne obsahovať jednu dvojnú alebo trojitú väzbu;

R^{22} nezávisle pri každom svojom výskyte predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, halogénalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkenylskupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, alkynylskupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylskupinu s 3 až 8 atómami uhlíka alebo skupinu (cykloalkylén s 3 až 8 atómami uhlíka)(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka) alebo (alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka)(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka);

R^{23} nezávisle pri každom svojom výskyte predstavuje alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, halogénalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxyalkylskupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylskupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, skupinu $-(alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka)(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka)$, $-(cykloalkylén s 3 až 8 atómami uhlíka)(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka)$, arylskupinu, $-(alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka)aryl$, piperidín, pyrrolidín, piperazín, N-metyl-piperazín, morfolín a tiomorfolín;

R^{24} a R^{25} je nezávisle pri každom svojom výskyte zvolený z vodíka, skupiny -alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, halogénalkylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, najmä $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, CF_2CF_3 alebo CH_2CF_3 , -(alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka)OH, -(alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka)-O-(alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka), -(alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka)-O-(cykloalkyl s 3 až 5 atómami uhlíka), cykloalkylskupiny s 3 až 8 atómami uhlíka, -(alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka)(heterocykloalkyl s 4 až 8 atómami uhlíka), -(cykloalkylén s 3 až 8 atómami uhlíka)(heterocykloalkyl s 4 až 8 atómami uhlíka), arylskupiny a skupiny -(alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka)(aryl), kde skupiny -heterocykloalkyl s 4 až 8 atómami uhlíka sú vždy nezávisle prípadne substituované arylskupinou, skupinou CH_2 -aryl alebo alkylskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, a môžu prípadne obsahovať 1 alebo 2 dvojné alebo trojité väzby; alebo keď R^{24} a R^{25} sú ako $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, -(alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka)- $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ alebo $-\text{NHCONR}^{24}\text{R}^{25}$, potom $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ môže ďalej prípadne tvoriť štvor- až osemčlenný heterocyklický kruh, ktorý prípadne obsahuje 1 alebo 2 ďalšie heterológne členy nezávisle zvolené z $\text{S}(\text{O})_m$, kyslíka, dusíka a NR^{12} a prípadne obsahuje 1 až 3 dvojné väzby;

R^{26} nezávisle pri každom svojom výskyte predstavuje alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, halogénalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkylskupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, skupinu -(alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka)(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka), -(cykloalkylén s 3 až 8 atómami uhlíka)(cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka), arylskupinu alebo skupinu -(alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka)(aryl); a

m vždy nezávisle predstavuje číslo 0, 1 alebo 2,

pričom heterocykloalkylové skupiny zlúčenín všeobecného vzorca I, II alebo III neobsahujú žiadne väzby -S-S-, -S-O-,

-N-S- alebo -O-O-, a neobsahujú viac ako dva heterológne členy O a S(O)_m;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

2. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde R⁴ predstavuje skupinu -NHCH₂CF₃, -CONHNH₂, -CONHNHCH₃, -OCF₃, fluór, -OCHF₂, -OCH₂(cykloalkyl s 3 až 5 atómami uhlíka), -O-(cykloalkyl s 3 až 5 atómami uhlíka), -SCH₂(cykloalkyl s 3 až 5 atómami uhlíka), -S(cykloalkyl s 3 až 5 atómami uhlíka), -OCH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, chlór, bróm, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂OCF₃, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -C(O)CH₃, -NR²⁴R²⁵, -NO₂, -CH(OH)CH₃ alebo -CN.

3. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde R⁴ predstavuje skupinu -C(O)NR²⁴R²⁵ alebo -C(O)NHN²⁴R²⁵.

4. Zlúčeniny podľa nároku 3, kde R²⁴ a R²⁵ predstavuje každý nezávisle vodík alebo -alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka.

5. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde R⁴ predstavuje skupinu -(alkylén s 1 až 4 atómami uhlíka)NR²⁴R²⁵.

6. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde R⁴ predstavuje skupinu -COOCH₃ alebo -COOCH₂CH₃.

7. Zlúčeniny podľa nároku 6, kde R⁴ predstavuje skupinu -COOCH₃.

8. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde Z predstavuje O; B predstavuje skupinu $\text{-NHCHR}^1\text{R}^2$, kde R^1 prednostne predstavuje skupinu -C(O)H , $\text{-C(O)(alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka)}$ alebo $\text{-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka}$, pričom alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka je prípadne substituovaný 1 až 6 atómami fluóru alebo 1 alebo 2 R^8 nezávisle zvolenými zo skupiny $\text{-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka}$, hydroxyskupiny a $\text{-O-(alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka)}$, a R^2 prednostne predstavuje skupinu $\text{-alkyl s 1 až 12 atómami uhlíka}$, ktorá prípadne obsahuje 1 až 3 dvojné alebo trojité väzby a je prípadne substituovaná 1 až 3 substituentmi zvolenými z fluóru a alkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka; R^5 a R^6 predstavuje fenyl-, pyridyl- alebo pyrimidinylskupinu substituovanú 2 alebo 3 skupinami R^{27} zvolenými z halogénu, skupiny $\text{-(halogénalkyl s 1 až 4 atómami uhlíka)}$, -C(O)R^{24} , -OR^{25} , $\text{-C(O)NR}^{24}\text{R}^{25}$ a alkylskupiny s 1 až 10 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná 1 až 3 substituentmi, prednostne jedným substituentom, zvolenými z hydroxyskupiny, alkoxyskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka a $\text{-NR}^{24}\text{R}^{25}$; a R^4 predstavuje skupinu $\text{-C(O)NR}^{24}\text{R}^{25}$.

9. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde Z predstavuje O; B predstavuje skupinu $\text{-NHCHR}^1\text{R}^2$, kde R^1 prednostne predstavuje skupinu -C(O)H , $\text{-C(O)(alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka)}$ alebo $\text{-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka}$, pričom alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka je prípadne substituovaný 1 až 6 atómami fluóru alebo 1 alebo 2 R^8 nezávisle zvolenými zo skupiny $\text{-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka}$, hydroxyskupiny a $\text{-O-(alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka)}$, a R^2 prednostne predstavuje skupinu $\text{-alkyl s 1 až 12 atómami uhlíka}$, ktorá prípadne obsahuje 1 až 3 dvojné alebo trojité väzby a je prípadne substituovaná 1 až 3 substituentmi zvolenými z fluóru a alkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka; R^5 predstavuje fenyl-, pyridyl- alebo pyrimidinylskupinu substituovanú 2 alebo

3 skupinami R^{27} zvolenými z halogénu, skupiny $-(\text{halogénalkyl s 1 až 4 atómami uhlíka}), -C(O)R^{24}, -OR^{25}, -C(O)NR^{24}R^{25}$ a alkylskupiny s 1 až 10 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná 1 až 3 substituentmi, prednostne jedným substituentom, zvolenými z hydroxyskupiny, alkoxy skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka a $-NR^{24}R^{25}$; a R^4 predstavuje skupinu $-NR^1R^2$, kde R^1 prednostne predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylskupiny s 3 až 8 atómami uhlíka alebo skupinu $-(\text{alkylén s 1 až 6 atómami uhlíka})(\text{cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka})$, výhodnejšie skupinu $(\text{alkylén s 1 až 6 atómami uhlíka})(\text{cykloalkyl s 3 až 8 atómami uhlíka})$ a R^2 prednostne predstavuje alkylskupinu s 1 až 12 atómami uhlíka, ktorá prípadne obsahuje 1 až 3 dvojné alebo trojité väzby a je prípadne substituovaná 1 až 3 atómami fluóru.

10. Zlúčeniny podľa nároku 1 zvolené zo súboru skladajúceho sa z

2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-hydroxymetylpropyl-amino)-6,N-dimetylnikotínamidu,

2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-metoxymetylpropyl-amino)-6,N-dimetylnikotínamidu,

2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-metoxymetylpropyl-amino)-6-metylnikotínamidu,

2-(4-bróm-2-metoxyfenoxy)-4-(1-etylpropylamino)-6-metylnikotínamidu,

2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etyl-2-metoxypropyl-amino)-6-metylnikotínamidu,

2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxy)-4-(1-etyl-2-metoxypropyl-amino)-6,N-dimetylnikotínamidu,

2-(4-chlór-2-trifluórmetyoxyfenoxy)-4-(1-etylpropylamino)-
-6-metylnikotínamidu,

2-(4-chlór-2-trifluórmetyoxyfenoxy)-4-(1-etylpropylamino)-
-6-N-dimetylnikotínamidu,

2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxý)-4-(1S,2R-1-etyl-2-metoxý-
propylamino)-6,N-dimetylnikotínamidu,

2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxý)-4-(1S,2S-1-etyl-2-metoxý-
propylamino)-6,N-dimetylnikotínamidu

2-(4-bróm-2-metoxýfenoxý)-4-(1-etylpropylamino)-6-metyl-
nikotinonitrilu,

4-[4-(1-etylpropoxý)-3,6-dimetylpyridin-2-yloxy]-3,5-di-
metylbenzamidu,

metylesteru 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxý)-6-metyl-4-(1-
-metylsulfanylmetylpropylamino)nikotínovej kyseliny,

metylesteru 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxý)-4-(1-hydroxy-
metylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny,

2-(4-bróm-2,6-dimetylfenoxý)-4-(1-etylpropylamino)-6-
-metylnikotinonitrilu,

metylesteru 2-(4-chlór-2-trifluórmetyoxyfenoxý)-4-(1-
-etylpropylamino)-6-metylnikotínovej kyseliny a

metylesteru 2-(4-chlór-2,6-dimetylfenoxý)-6-metyl-4-
-(tetrahydrofuran-3-ylamino)nikotínovej kyseliny

a ich farmaceuticky vhodných solí.

11. Farmaceutická kompozícia na liečenie (a) porúch alebo stavov, ktorých liečenie je možné vykonávať alebo uľahčovať antagonizáciou CRF, ktorých neobmedzujúcim príkladom sú poruchy, vyvolané alebo uľahčené CRF, alebo (b) porúch alebo stavov zvolených zo súboru skladajúceho sa zo zápalových porúch, ako je reumatoidná artritída a osteoartritída, bolesť, astma, psoriáza a alergia; generalizovaných úzkostných porúch; paniky; fóbií, ako sociálnej fobie, agorafobie a špecifických fóbií; obsesívne-kompulzívnej poruchy; posttraumatickej stresovej poruchy; porúch spánku indukovaných stresom; percepcie bolesti, ako je fibromyalgia; porúch nálady, ako sú depresia, ako veľká depresia, depresia s jedinou epizódou, rekurentná depresia, depresia zneužitých detí, poruchy nálady spojené s premenštruačným syndrómom a popôrodné depresie; dystémie; bipolárnych porúch; cyklotýmie; syndrómu chronickej únavy; bolesti hlavy vyvolanej stresom; rakoviny; syndrómu dráždivej časti hrubého čreva; Crohnovej choroby; spastickej časti hrubého čreva; pooperačnej nepriechodnosti čriev; vredov; diarrhey; horúčky vyvolanej stresom; infekcií vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti; neurodegeneratívnych chorôb, ako Alzheimerovej choroby, Parkinsonovej choroby a Huntingtonovej choroby; gastrointestinálnych chorôb; porúch príjmu potravy, ako anorexia a bulimia nervosa; hemoragického stresu; závislostí a návykov od chemických látok, ako závislosti od alkoholu, kokaínu, heroínu, benzodiazepínov alebo iných látok; symptómov po odňatí alkoholu a drog; psychotických epizód indukovaných stresom; eutyroidného chorobného syndrómu; syndrómu nevhodného antidiarrheického hormónu; obezity; neplodnosti; poranenia hlavy; poranenia miechy; ischemického poškodenia neurónov, ako cerebrálnej ischemie, ako ischemie podmozgovej žľazy; excitotoxického poškodenia neurónov; epilepsie; mŕtvice; imunitných dysfunkcií, ako imunitných dysfunkcií indukovaných stresom, ako stresového syndrómu ošípaných, kinetóz hovädzieho dobytku, paroxysmálnej fibrilácie koní,

dysfunkcie indukovanej obmedzeným pohybom hydiny, stresu po ostrihaní oviec alebo stresu u psov vyvolaného interakciou človek-zviera; svalových kŕčí; inkontinencie moča; senilnej demencie Alzheimerovho typu; multiinfarktovej demencie; amyotrofickej laterálnej sklerózy; hypertenzie; tachykardie; hromadivého srdcového zlyhania; osteoporózy; predčasného pôrodu; hypoglykémie a syndrómu X u cicavcov, vrátane človeka, a vtákov, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje zlúčeninu podľa nároku 1 v množstve účinnom na liečenie takých porúch alebo stavov, a farmaceuticky vhodný nosič.

12. Spôsob liečenia (a) porúch alebo stavov, ktorých liečenie je možné vykonávať alebo uľahčovať antagonizáciou CRF, ktorých neobmedzujúcim príkladom sú poruchy, vyvolané alebo uľahčené CRF, alebo (b) porúch alebo stavov zvolených zo súboru skladajúceho sa zo zápalových porúch, ako je reumatoidná artritída a osteoartritída, bolesť, astma, psoriáza a alergia; generalizovaných úzkostných porúch; paniky; fóbií, ako sociálnej fóbie, agorafóbie a špecifických fóbií; obsesívne-kompulzívnej poruchy; posttraumatickej stresovej poruchy; poruch spánku indukovaných stresom; percepcie bolesti, ako je fibromyalgia; porúch nálady, ako sú depresie, ako veľká depresia, depresia s jedinou epizódou, rekurentná depresia, depresia zneužitých detí, poruchy nálady spojené s premenštruačným syndrómom a popôrodná depresia; dystémie; bipolárnych porúch; cyklotýmia; syndrómu chronickej únavy; bolesti hlavy vyvolanej stresom; rakoviny; syndrómu dráždivého čreva; Crohnovej choroby; spastickej časti hrubého čreva; pooperačnej nepriechodnosti čriev; vredov; diarrhey; horúčky vyvolanej stresom; infekcií vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti; neurodegeneratívnych chorôb, ako Alzheimerovej choroby, Parkinsonovej choroby a Huntingtonovej choroby; gastrointestinálnych chorôb; porúch príjmu potravy, ako anorexia a bulimia nervosa; hemorrhagického stresu; závislostí a návykov na chemické látky, ako závis-

losti od alkoholu, kokaínu, heroínu, benzodiazepínov alebo iných látok; symptómov po odňatí alkoholu a drog; psychotických epizód indukovaných stresom; eutyroidného chorobného syndrómu; syndrómu nevhodného antidiarrheického hormónu; obezity; neplodnosti; poranenia hlavy; poranenia miechy; ischemického poškodenia neurónov, ako cerebrálnej ischémie, ako ischémie podmozgovej žľazy; excitotoxického poškodenia neurónov; epilepsie; mŕtvice; imunitných dysfunkcií, ako imunitných dysfunkcií indukovaných stresom, ako stresového syndrómu ošípaných, kinetóz hovädzieho dobytku, paroxyzmálnej fibrilácie koní, dysfunkcie indukovanej obmedzeným pohybom hydiny, stresu po ostrihaní oviec alebo stresu u psov vyvolaného interakciou človek-zviera; svalových kŕčí; inkontinencie moča; senilnej demencie Alzheimerovho typu; multiinfarktovej demencie; amyotrofickej laterálnej sklerózy; hypertenzie; tachykardie; hromadivého srdcového zlyhania; osteoporózy; predčasného pôrodu; hypoglykémie a syndrómu X u cicavcov, vrátane človeka, a vtákov, v y z n a č u - j ú c i s a t ý m, že sa subjektu, ktorý také liečenie potrebuje, podáva zlúčenina podľa nároku 1 v množstve účinnom na liečenie takej poruchy alebo stavu.

13. Spôsob liečenia stavu, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa pri ňom podáva zlúčenina podľa nároku 1 v množstve, ktoré je účinné pri liečení takého stavu, pričom tento stav je zvolený zo súboru skladajúceho sa z

a) abnormálneho cirkadiálneho rytmu;

b) depresie, ďalej kde sa pri liečení depresie podáva druhá zlúčenina na liečenie depresií, ktorej nástup účinku je oproti nástupu účinku takého antagonistu CRF oneskorený; a

c) emesie.

14. Spôsob podľa nároku 13, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že stavom je abnormálny cirkadiánnny rytmus a zlúčenina sa podáva v kombinácii s druhou zlúčeninou, ktorá je užitočná pri liečení porúch spánku.

15. Spôsob podľa nároku 14, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že druhá zlúčenina je zvolená zo súboru skladajúceho sa z antagonistov tachykininu, agonistov mozgových receptorov GABA, melatonergických zlúčenín, agonistov mozgových receptorov GABA, antagonistov receptora 5HT₂ a zlúčenín viažúcich receptor D4.

16. Spôsob podľa nároku 13, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že stavom je depresia a druhá zlúčenina, ktorej nástup účinku je oproti nástupu účinku takého antagonistu CRF oneskorený, je zvolená zo súboru skladajúceho sa zo selektívnych inhibítorov spätného vychytávania serotoninu, tricyklických antidepresív, inhibítorov spätného vychytávania norepinefrinu, lítia, bupropionu, sertralínu, fluoxetinu, trazodonu a tricyklických antidepresív zvolených zo súboru skladajúceho sa z imipramínu, amitriptylínu, trimipramínu, doxepínu, desipramínu, nortriptylínu, protriptylínu, amoxapínu, klomipramínu, maprotilínu a karbamazepínu a ich farmaceuticky vhodných solí a esterov.

17. Spôsob podľa nároku 13, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že stavom je emesia a že ďalej zahŕňa podávanie druhej zlúčeniny na liečenie emesie.

18. Spôsob podľa nároku 17, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že druhá zlúčenina na liečenie emesie je zvolená zo súboru skladajúceho sa z antagonistov tachykininu, antagonistov 5HT₃, agonistov GABA a inhibítorov látky P.

19. Farmaceutická kompozícia na liečenie stavu, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, obsahuje zlúčeninu podľa nároku 1 v množstve, ktoré je účinné pri liečení takého stavu a farmaceuticky vhodný nosič, pričom tento stav je zvolený zo súboru skladajúceho sa z

a) abnormálneho cirkadiálneho rytmu;

b) depresie, ďalej kde sa pri liečení depresie podáva druhá zlúčenina na liečenie depresií, ktorej nástup účinku je oproti nástupu účinku takého antagonistu CRF oneskorený; a

c) emesie.

20. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 19, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že stavom je abnormálny cirkadiánnny rytmus a zlúčenina je kombinovaná s druhou zlúčeninou, ktorá je užitočná pri liečení porúch spánku.

21. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 20, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že druhá zlúčenina je zvolená zo súboru skladajúceho sa z antagonistov tachykiniu, agonistov mozgových receptorov GABA, melatonergických zlúčenín, agonistov mozgových receptorov GABA, antagonistov receptora 5HT₂ a zlúčenín viažucich receptor D4.

22. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 19, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že stavom je depresia a druhá zlúčenina s oneskoreným nástupom účinku je zvolená zo súboru skladajúceho sa zo selektívnych inhibítorov spätného vychytávania serotoninu, tricyklických antidepresív, inhibítorov spätného vychytávania norepinefrinu, lítia, bupropionu, sertralínu, fluoxetinu, trazodonu a tricyklických antidepresív zvolených zo súboru skladajúceho sa z

imipraminu, amitriptylinu, trimipraminu, doxepinu, desipraminu, nortriptylinu, protriptylinu, amoxapinu, klomipraminu, maprotilinu a karbamazepinu a ich farmaceuticky vhodných solí a esterov.

23. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 19, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že stavom je emesia a že ďalej zahŕňa podávanie druhej zlúčeniny na liečenie emesie.

24. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 19, v y z n a č u j ú c a s a t ý m že druhá zlúčenina na liečenie emesie je zvolená zo súboru skladajúceho sa z antagonistov tachykininu, antagonistov 5HT₃, agonistov GABA a inhibítorov látky P.