

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

289 387

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1997 - 3887

(22) Přihlášeno: 03.06.1996

(30) Právo přednosti:

07.06.1995 GB 1995/9511507

27.09.1995 GB 1995/9519666

(40) Zveřejněno: 18.03.1998

(Věstník č. 3/1998)

(47) Uděleno: 15.11.2001

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 16.01.2002

(Věstník č. 1/2002)

(86) PCT číslo: PCT/GB96/01295

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 96/40681

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C 07 D 401/12 A 61 K 31/495

C 07 D 401/14 A 61 P 9/00

C 07 D 405/14

C 07 D 409/14

C 07 D 411/14

C 07 D 413/14

C 07 D 417/14

C 07 D 419/14

//(C 07 D 401/12, C 07 D 213:70, C 07 D 241:18)

(73) Majitel patentu:

ZENECA LIMITED, London, GB;

(72) Původce vynálezu:

Bradbury Robert Hugh, Macclesfield, GB;

Butlin Roger John, Macclesfield, GB;

James Roger, Macclesfield, GB;

(74) Zástupce:

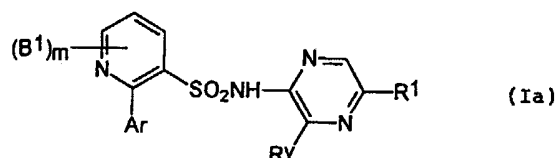
Traplová Jarmila JUDr., Přístavní 24, Praha 7,
17000;

(54) Název vynálezu:

**N-(Pyrazin-1-yl)pyridinsulfonamidové deriváty,
způsob jejich přípravy a farmaceutické
prostředky, které je obsahují**

(57) Anotace:

Popisují se N-(pyrazin-1-yl)pyridinsulfonamidové deriváty obecného vzorce Ia, ve kterých Ar je popřípadě substituovaný fenyl, B¹ je popřípadě přítomný substituent znamenající (C₁-C₄)-alkyl, halogen nebo (C₁-C₄)-alkoxy, m je 0, 1, 2 nebo 3, R² je vodík, halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoxyl nebo trifluormethoxyl, a R¹ je vodík, halogen, (C₁-C₄)-alkyl, methoxyl, ethoxyl, trifluormethyl nebo ethinyl, a jejich N-oxidy, farmaceuticky přijatelné soli a metabolicky labilní esterové nebo amidové deriváty. Dále se popisuje způsob přípravy těchto sloučenin a farmaceutické prostředky, které je obsahují. Tyto deriváty vykazují antagonistickou účinnost vůči receptoru endothelinu a jsou užitečné při léčbě nemoci nebo stavů, kde zvýšená nebo abnormální úroveň endothelinu hraje podstatnou roli.



CZ 289387 B6

N-(Pyrazin-1-yl)pyridinsulfonamidové deriváty, způsob jejich přípravy a farmaceutické prostředky, které je obsahují

5 Oblast techniky

Vynález se týká nových heterocyklických sloučenin a zejména nových N-heterocyklických sulfonamidů a jejich farmaceuticky přijatelných solí, které vykazují antagonistickou účinnost vůči receptoru endothelinu. Tyto sloučeniny jsou cenné všude, kde je taková antagonistická účinnost požadovaná, například ve výzkumu farmakologických, diagnostických a příbuzných studiích nebo při léčbě stavů, zahrnujících, nikoliv však s omezením, hypertenzi, pulmonární hypertenzi, srdeční nebo mozkové oběhové nemoci a reneální nemoci u teplokrevných živočichů (včetně lidí), kde zvýšené nebo abnormální úrovně endothelinu hrají podstatnou úlohu. Vynález se také týká farmaceutických prostředků na bázi těchto nových sloučenin a jejich solí, které se používají pro léčení uvedených nemocí nebo stavů a způsobů přípravy těchto nových sloučenin. Vynález se dále týká užití těchto nových sloučenin pro léčbu jedné nebo více uvedených nemocí nebo stavů. Způsob léčby jedné nebo více uvedených nemocí nebo stavů za použití uvedených sloučenin je také uveden.

20

Dosavadní stav techniky

Endotheliny patří do rodiny endogenních peptidů s 21 aminokyselinami, zahrnující tři izoformy, endothelin-1, endothelin-2 a endothelin-3. Endotheliny vznikají štěpením vazby Trp²¹-Val²² jejich odpovídajících proendothelinů enzymem konvertujícím endothelin. Endotheliny patří mezi vysoce účinné známé vasokonstriktory a vyznačují se charakteristickým dlouho trvajícím působením. Dále vykazují široký rozsah dalších účinků, včetně buněčné proliferace a mitogeneze, extravazace a chemotaxe a také vzájemně působí na řadu jiných vasoaktivních činidel. Mají také přímé účinky na srdce. Tak je biologický profil endothelinů konzistentní s patofyziologickou úlohou v kardiovaskulárním systému. Endotheliny také působí na jiné fyziologické systémy, včetně dýchacích cest, gastro-intestinálního traktu, reprodukčního systému, ledvin, jater, centrálního nervového systému, neuro-endokrinního systému a krve.

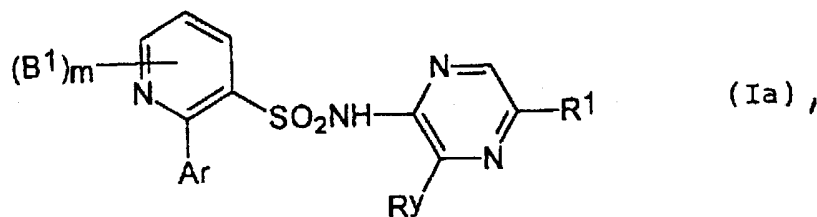
Endotheliny se uvolňují z tkání a buněk, včetně vaskulárního endothelia, vaskulárních hladkých svalů, ledvin, jater, dělohy, průdušek, střev a leukocytů. Uvolňování může být stimulováno hypoxií, stresem, poraněním a širokým rozsahem hormonů a cytokinů. Zvýšená hladina endothelinu byla nalezena v řadě nemocí vyskytujících se u lidí, jako je hypertenze, pulmonární hypertenze, pre-eclampsie, kongestivní selhání srdce, infarkt myokardu, angina pectoris, akutní a chronické reneální selhání, ischemická mrtvice, subarachnoidní hemoragie, ateroskleróza, hypercholesterolemie, kardiogenní a endotoxický šok, diabetes mellitus, Raynaudova nemoc, sklerodermie, systemická skleróza, Buergerova nemoc, revmatoidní artritida, astma, bronchitida, akutní respirační selhání, cirhóza jater, Crohnova nemoc, vředovitá kolitida, některé nádory a stavy po operaci.

V Evropských patentových přihláškách publikovaných pod č. 558258 a 569193 a v mezinárodní patentové přihlášce publikované pod č. 94/27979 jsou popsány určité N-(izoxazolyl)sulfonamidy a v Evropské patentové přihlášce publikované pod č. 640596 jsou popsány určité N-(pyridaziny)sulfonamidy, které působí jako antagonisty receptoru endothelinu.

Ačkoliv řada antagonistů receptoru endothelinu je známá, existuje potřeba pro alternativní antagonisty. Tento vynález je založen na této potřebě a na našem objevu, že neočekávanými antagonisty receptoru endothelinu jsou určité N-heteroarylsulfonamidy.

Podstata vynálezu

Podle jednoho aspektu se vynález týká sloučeniny obecného vzorce Ia



kde

- Ar znamená fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo nese 1, 2 nebo 3 substituenty nezávisle vybrané ze souboru, který zahrnuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, N-alkylaminoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v prvním alkylu a 1 až 6 atomy uhlíku v druhém alkylu, N, N-dialkylaminoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v prvním alkylu a 1 až 6 atomy uhlíku v druhém alkylu, karboxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, alkoxykarbonylalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, alkylkarbonyloxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylech, karbamoylalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, N-alkylkarbamoylalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylech, di-N-alkylkarbamoylalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylech, N-alkylkarbamoyloxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylech, karboxyalkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly, karboxyalkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, alkoxykarbonylalkoxylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylech, alkoxykarbonylalkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, karbamoylalkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly, alkylkarbamoylalkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu a 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly, dialkylkarbamoylalkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu a 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly, karbamoylalkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, alkylkarbamoylalkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylech, dialkylkarbamoylalkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylech, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, karboxyalkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku v alkenyly, alkinyllovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, karboxyalkinylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku v alkinylu, halogenalkylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, trichlormethylovou skupinu, tribrommethylovou skupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, dihalogenalkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, trihalogenalkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenyloxyalkylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku v alkenyly a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, alkenyloxyskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, alkoxykarbonylalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylech a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, karboxyalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, hydroxyalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, alkylthioalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v prvním alkylu a 1 až 6 atomy uhlíku v druhém alkylu, alkylsulfynylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v prvním alkylu a 1 až 6 atomy uhlíku v druhém alkylu, alkylsulfonylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v prvním alkylu a 1 až 6 atomy uhlíku v druhém alkylu, alkylendioxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylu a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, fenylovou skupinu, fenylylalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, fenoxyskupinu, fenylalkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly, pyridylalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, halogenovou skupinu, hydroxyskupinu, merkapto-

skupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly, alkenyloxykarbonylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku v alkenyly, fenyloxykarbonylovou skupinu, fenylalkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly, alkanoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzoylovou skupinu, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylthioskupinu, fenylsulfinylovou skupinu, fenylsulfonylovou skupinu, alkinoylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluoracetylovou skupinu, trifluoracetamidovou skupinu, N-alkyltrifluoracetamidovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzamidovou skupinu, alkylbenzamidovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, karbamoylovou skupinu, alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, dialkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech, fenylkarbamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech, fenylkarbamoylovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, N-alkylsulfamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, N,N-dialkylsulfamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, N-fenylsulfamoylovou skupinu, alkansulfonamidovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzensulfonamidovou skupinu, ureidoskupinu, 3-alkylureidoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, 3-fenylureidoskupinu, thioureidoskupinu, 3-alkylthioureidoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, 3-fenylthioureidoskupinu, pětičlennou heterocyklickou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 heteroatomy nezávisle vybrané ze souboru, který zahrnuje dusík, kyslík a síru, šestičlennou heterocyklickou skupinu obsahující 1, 2 nebo 3 heteroatomy nezávisle vybrané ze souboru, který zahrnuje dusík, kyslík a síru, a skupinu -NRaRb, kde Ra a Rb jsou nezávisle vybrány ze souboru, který zahrnuje vodík, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nesoucí karboxyskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly, karbamoylovou skupinu, alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, dialkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylech nebo skupina -NRaRb tvoří 1-pyrrolidinylovou skupinu, 2-oxo-1-pyrrolidinylovou skupinu, 1-piperidinylovou skupinu, 2-oxo-1-piperidinylovou skupinu, morfolinovou skupinu nebo thiomorfolinovou skupinu,

B¹ je případně přítomný substituent na atomu uhlíku vybraný ze souboru, který zahrnuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogen, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

m znamená 0, 1, 2 nebo 3,

R^y představuje atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethoxykupinu, a

R¹ znamená atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, methoxykupinu, ethoxykupinu, trifluormethylovou skupinu nebo ethinylovou skupinu,

a přičemž kterýkoli z fenylových nebo benzenových nebo heterocyklylových zbytků substituentu na Ar může být nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle na sobě vybranými ze souboru zahrnujícího alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, atomy halogenů, kyanoskupinu, karboxylovou skupinu a trifluormethylovou skupinu,

jejích N-oxidů nebo jejích farmaceuticky přijatelných solí nebo metabolicky labilních esterových nebo amidových derivátů této sloučeniny, pokud obsahuje karboxylovou skupinu, přičemž esterový derivát je vybrán ze skupiny zahrnující estery s alkanoly s 1 až 6 atomy uhlíku, s indanolem, adamantolem, alkanoyloxyalkanoly s 1 až 6 atomy uhlíku v alkanoyloxylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkanolové části, s glykolamidy, (S-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methylalkoholem a s alkyloxykarbonylalkanoly s 1 až 4 atomy uhlíku v alkyloxylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkanolové části, a přičemž amidový derivát je vybrán ze skupiny zahrnující amidy vytvořené s amoniakem, s alkylaminy s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminy s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkoxyalkylaminy s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části a 1 až

4 atomy uhlíku v alkylové části, fenylalkylaminy s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části a aminokyselinami, jako je glycin, nebo jejich estery.

Podle dalšího aspektu se vynález týká sloučeniny obecného vzorce Ia nebo jejího N-oxidu nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího metabolicky labilního esterového nebo amidového derivátu, jak jsou definovány výše s výjimkou sloučenin a jejich N-oxidů a jejich farmaceuticky přijatelných solí a jejich metabolicky labilních esterových a amidových derivátů, kde Ar nese alkyلكarbonyloxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylech, N-alkylkarbamoyloxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylech, hydroxyalkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenyloxyalkylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku v alkenylu a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, alkoxykarbonylalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylech a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, karboxyalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, hydroxyalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, pyridylalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, substituovanou nebo nesubstituovanou pětičlennou heterocyklickou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 heteroatomy nezávisle vybrané ze souboru, který zahrnuje dusík, kyslík a síru, substituovanou nebo nesubstituovanou šestičlennou heterocyklickou skupinu obsahující 1, 2 nebo 3 heteroatomy nezávisle vybrané ze souboru, který zahrnuje dusík, kyslík a síru, nebo morfolinový nebo thiomorfolinový kruh a s výjimkou sloučenin a jejich N-oxidů a jejich farmaceuticky přijatelných solí a jejich metabolicky labilních esterových nebo amidových derivátů, kde fenylová nebo benzenová část substituentu na Ar nese karboxyskupinu.

Je třeba uvést, že podle povahy substituentů mohou mít některé sloučeniny obecného vzorce Ia jedno nebo více chirálních center a že tedy mohou být izolovány v jedné nebo více racemických nebo opticky aktivních formách. Je samozřejmé, že vynález zahrnuje jakoukoliv takovou formu sloučeniny obecného vzorce Ia, která má výše uvedené použitelné farmakologické vlastnosti, přičemž je velmi dobře známo, jak se takové opticky aktivní formy připravují (například syntézou z vhodných chirálních meziproduktů nebo štěpením) a jak se stanovují farmakologické vlastnosti takových opticky aktivních sloučenin (například použitím dále popsanych standardních testů).

Je třeba uvést, že sloučenina obecného vzorce Ia může být polymorfní, takže sloučenina obecného vzorce Ia může tvořit solvát a že sloučenina obecného vzorce Ia může existovat ve více než jedné tautomerní formě. Předkládaný vynález také zahrnuje jakoukoliv polymorfní formu, jakýkoliv tautomer nebo solvát nebo jejich směs, které vykazují antagonistickou účinnost vůči receptoru endothelinu.

Jak je uvedeno výše, sloučenina obecného vzorce Ia může být ve formě jejího metabolicky labilního esterového nebo amidového derivátu, tedy prekursoru, který je in vivo převeden na výchozí sloučeninu obecného vzorce Ia (například hydrolytickým, oxidačním nebo enzymatickým štěpením).

Dále je třeba uvést, že generické výrazy, jako „alkylová skupina“ zahrnují jak přímou, tak i rozvětvenou variantu takové skupiny, samozřejmě pokud to počet atomů uhlíku v řetězci dovoluje.

Avšak v případě, když se použije specifický výraz například „propylová skupina“, potom je takovým výrazem rozuměna pouze přímá varianta uvedené skupiny a tedy v případě, že je žádoucí uvést rozvětvenou variantu takové skupiny, uvádí se přímo jako „izopropylová skupina“. Stejná konvence platí i pro všechny další skupiny.

Pokud je ve sloučenině obecného vzorce Ia přítomen více než jeden substituent B¹ (tj. když m je 2 nebo 3), význam pro každé B¹ je stejný nebo různý.

Specifické významy pro substituent na Ar zahrnují například:

5 pro alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku: alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, izopropylová skupina, izobutylová skupina, terc.butylová skupina a sek.butylová skupina;

pro aminoalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku: aminoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je aminomethylová skupina a 2-aminoethylová skupina;

10 pro hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku: hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je hydroxymethylová skupina, 1-hydroxyethylová skupina, 2-hydroxyethylová skupina, 3-hydroxy-2-methylpropylová skupina a 1-hydroxy-2-methylpropylová skupina;

15 pro N-alkylaminoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v prvním alkylu a 1 až 6 atomy uhlíku v druhém alkylu: N-alkylaminoalkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku v prvním alkylu a 1 až 4 atomy uhlíku v druhém alkylu, jako je methylaminomethylová skupina a 2-(methylamino)-ethylová skupina;

20 pro N,N-dialkylaminoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v 1 alkylu a 1 až 6 atomy uhlíku v druhém alkylu:

N,N-dialkylaminoalkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku v prvním alkylu a 1 až 4 atomy uhlíku v druhém alkylu, jako je dimethylaminomethylová skupina a 2-(dimethylamino)ethylová skupina;

25 pro karboxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu:

30 karboxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, jako je karboxymethylová skupina, 1-karboxyethylová skupina, 2-karboxyethylová skupina, 2-karboxypropylová skupina a 2-karboxy-2-methylpropylová skupina;

35 pro alkoxykarbonylalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu: alkoxykarbonylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, jako je methoxykarbonylmethylová skupina, ethoxykarbonylmethylová skupina, 1-(methoxykarbonyl)ethylová skupina, 2-(methoxykarbonyl)ethylová skupina, 1-(ethoxykarbonyl)ethylová skupina, 2-(ethoxykarbonyl)ethylová skupina, 2-(methoxykarbonyl)propylová skupina, 2-(ethoxykarbonyl)propylová skupina, 2-methoxykarbonyl-2-methylpropylová skupina a 2-propoxykarbonyl-2-methylpropylová skupina;

40 pro alkylkarbonyloxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylech: alkylkarbonyloxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech, jako je acetoxymethylová skupina, propylkarbonyloxymethylová skupina, pivaloyloxymethylová skupina, 3-acetoxy-2-methylpropylová skupina a 2-methyl-3-pivaloyloxypropylová skupina;

45 pro karboxyalkoxylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly: karboxyalkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je karboxymethoxyskupina, 1-karboxyethoxyskupina, 2-karboxyethoxyskupina a 2-karboxypropoxyskupina;

50 pro karboxyalkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu:

karboxyalkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je karboxymethylthioskupina, 1-karboxyethylthioskupina, 2-karboxyethylthioskupina a 2-karboxypropylthioskupina;

55 pro alkoxykarbonylalkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly: alkoxykarbonylalkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly, jako je methoxykarbonylmethoxyskupina, ethoxy-

karbonylmethoxyskupina, 1-(methoxykarbonyl)ethoxyskupina, 1-(ethoxykarbonyl)ethoxyskupina, 2-(methoxykarbonyl)ethoxyskupina, 2-(ethoxykarbonyl)ethoxyskupina, 2-(methoxykarbonyl)propoxyskupina a 2-(ethoxykarbonyl)propoxyskupina;

- 5 pro alkoxykarbonylalkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu: alkoxykarbonylalkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, jako je (methoxykarbonyl)methylthioskupina, ethoxykarbonylmethylthioskupina, 1-(methoxykarbonyl)ethylthioskupina, 1-(ethoxykarbonyl)ethylthioskupina, 2-(methoxykarbonyl)ethylthioskupina, 2-(ethoxykarbonyl)ethylthioskupina, 2-(methoxykarbonyl)propylthioskupina a 2-(ethoxykarbonyl)propylthioskupina;

pro alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku: alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, jako je vinylová skupina, allylová skupina, 1-propenylová skupina a 2-butenylová skupina;

- 15 pro karbamoylalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu:

karbamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je karbamoylmethylová skupina, 1-karbamoylethylová skupina, 2-karbamoylethylová skupina a 2-karbamoylpropylová skupina;

- 20 pro alkylkarbamoylalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylech: alkylkarbamoylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech, jako je (N-methylkarbamoyl)methylová skupina, (N-ethylkarbamoyl)methylová skupina, 1-(N-methylkarbamoyl)ethylová skupina, 2-(N-methylkarbamoyl)ethylová skupina, 1-(N-ethylkarbamoyl)ethylová skupina, 2-(N-ethylkarbamoyl)ethylová, 2-(N-methylkarbamoyl)propylová skupina a 2-(N-ethylkarbamoyl)propylová skupina;

- 25 pro dialkylkarbamoylalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylech: dialkylkarbamoylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je (N,N-dimethylkarbamoyl)methylová skupina, (N,N-diethylkarbamoyl)methylová skupina, 1-(N,N-dimethylkarbamoyl)ethylová skupina, 2-(N,N-dimethylkarbamoyl)ethylová skupina, 1-(N,N-diethylkarbamoyl)ethylová skupina, 2-(N,N-diethylkarbamoyl)ethylová skupina, 2-(N,N-dimethylkarbamoyl)propylová skupina a 2-(N,N-diethylkarbamoyl)propylová skupina;

- 35 pro N-alkylkarbamoyloxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylech: N-alkylkarbamoyloxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech, jako je N-methylkarbamoyloxymethylová skupina, N-ethylkarbamoyloxymethylová skupina, N-propylkarbamoyloxymethylová skupina, N-butylkarbamoyloxymethylová skupina, 2-methyl-N-ethylkarbamoyloxyethylová skupina, 2-methyl-N-propylkarbamoyloxyethylová skupina, 2-methyl-N-butylkarbamoyloxyethylová skupina, 2-methyl-3-(N-propylkarbamoyloxy)propylová skupina a 2-methyl-3-(N-butylkarbamoyloxy)propylová skupina;

pro karbamoylalkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly:

- 45 karbamoylalkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly, jako je karbamoylmethoxyskupina, 1-karbamoylethoxyskupina, 2-karbamoylethoxyskupina a 2-karbamoylpropoxyskupina;

- 50 pro alkylkarbamoylalkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu a 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly: alkylkarbamoylalkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu a 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly, jako je (N-methylkarbamoyl)methoxyskupina, (N-ethylkarbamoyl)methoxyskupina, 1-(N-methylkarbamoyl)ethoxyskupina, 2-(N-methylkarbamoyl)ethoxyskupina, 1-(N-ethylkarbamoyl)ethoxyskupina, 2-(N-ethylkarbamoyl)ethoxyskupina, 2-(N-methylkarbamoyl)propoxyskupina a 2-(N-ethylkarbamoyl)propoxyskupina;

- 55 pro dialkylkarbamoylalkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu a 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly: dialkylkarbamoylalkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu a 1 až 4 atomy uhlíku

v alkoxylo, jako je (N,N-dimethylkarbamoyl)methoxyskupina, (N,N-diethylkarbamoyl)methoxyskupina, 1-(N,N-dimethylkarbamoyl)ethoxyskupina, 2-(N,N-dimethylkarbamoyl)ethoxyskupina, 1-(N,N-diethylkarbamoyl)ethoxyskupina, 2-(N,N-diethylkarbamoyl)ethoxyskupina, 2-(N,N-dimethylkarbamoyl)propoxyskupina a 2-(N,N-diethylkarbamoyl)propoxyskupina;

5

pro karbamoylalkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu: karbamoylalkylthioskupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, jako je karbamoylmethylthioskupina, 1-karbamylethylthioskupina, 2-karbamylethylthioskupina a 2-karbamoylpropylthioskupina;

10

pro alkylkarbamoylalkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylech: alkylkarbamoylalkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech, jako je (N-methylkarbamoyl)methylthioskupina, (N-ethylkarbamoyl)methylthioskupina, (N-ethylkarbamoyl)methylthioskupina, 1-(N-methylkarbamoyl)ethylthioskupina, 2-(N-methylkarbamoyl)ethylthioskupina, 1-(N-ethylkarbamoyl)ethylthioskupina, 2-(N-ethylkarbamoyl)ethylthioskupina, 2-(N-methylkarbamoyl)propylthioskupina a 2-(N-ethylkarbamoyl)propylthioskupina;

15

pro dialkylkarbamoylalkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylech: dialkylkarbamoylalkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech, jako je (N,N-dimethylkarbamoyl)methylthioskupina, (N,N-diethylkarbamoyl)methylthioskupina, 1-(N,N-dimethylkarbamoyl)ethylthioskupina, 2-(N,N-dimethylkarbamoyl)ethylthioskupina, 1-(N,N-diethylkarbamoyl)ethylthioskupina, 2-(N,N-diethylkarbamoyl)ethylthioskupina, 2-(N,N-dimethylkarbamoyl)propylthioskupina a 2-(N,N-diethylkarbamoyl)propylthioskupina;

20

pro karboxyalkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku v alkenylu: karboxyalkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v alkenylu, jako je karboxyethenylová skupina, 3-karboxy-1-propenyllová skupina a 4-karboxy-2-butenyllová skupina;

25

pro karboxyalkinylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku v alkynylu: karboxyalkinylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v alkynylu, jako je karboxyethinylová skupina, 3-karboxy-1-propinylová skupina a 4-karboxy-2-butylylová skupina;

30

pro alkinylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku: alkinylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, jako je ethinylová skupina, 1-propinylová skupina a 1-butylylová skupina;

35

pro halogenalkylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku: halogenalkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, jako je 2-chlorethylová skupina, 2-bromethylová skupina, 2-fluorethylová skupina, dichlormethylová skupina, difluormethylová skupina, 2,2,2-trifluorethylová skupina a pentafluorethylová skupina;

40

pro alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku: alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methoxyskupina, ethoxyskupina, propoxyskupina, izopropoxyskupina a butoxyskupina;

45

pro hydroxyalkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku: hydroxyalkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je hydroxymethoxyskupina, 1-hydroxyethoxyskupina, 2-hydroxyethoxyskupina, 2-hydroxy-2-methylpropoxyskupina a 2-hydroxy-1,1-dimethylethoxyskupina;

pro di- nebo trihalogenalkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku:

50

di- nebo trihalogenalkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je difluormethoxyskupina, trifluormethoxyskupina, 2,2,2-trifluorethoxyskupina, 3,3,3-trifluorpropoxyskupina a pentafluorethoxyskupina;

pro di- nebo trihalogenalkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku: difluormethoxyskupina, trifluormethoxyskupina a 2,2,2-trifluorethoxyskupina;

55

pro alkenyloxyalkylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku v alkenylu a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu: alkenyloxyalkylskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku v alkenylu a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, jako je allyloxymethylová skupina, (2-methyl-2-propenyloxy)methylová skupina a (3-methyl-3-butenyloxy)methylová skupina;

5

pro alkenyloxyskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku: alkenyloxyskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, jako je vinyloxyskupina, allyloxyskupina, 1-propenyloxyskupina a 2-butenyloxyskupina;

10

pro alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu: alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, jako je methoxymethylová skupina, ethoxymethylová skupina, 1-methoxyethylová skupina, 2-ethoxyethylová skupina a 3-methoxypropylová skupina;

15

pro alkoxykarbonylalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylech a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu: alkoxykarbonylalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylech a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, jako je (1-methoxykarbonyl-1-methyl)ethoxymethylová skupina, (1-ethoxykarbonyl-1-methyl)ethoxymethylová skupina, methoxykarbonylmethoxymethylová skupina, ethoxykarbonylmethoxymethylová skupina, (1-methoxykarbonylethoxy)methylová skupina a (1-ethoxykarbonylethoxy)methylová skupina;

20

pro karboxyalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu: karboxyalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, jako je karboxymethoxymethylová skupina, (1-karboxy-1-methyl)ethoxymethylová skupina a (1-karboxyethoxy)methylová skupina;

25

pro hydroxyalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu: hydroxyalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je (1-methyl-2-hydroxyethoxy)methylová skupina, (1,1-dimethyl-2-hydroxyethoxy)methylová skupina a (2-hydroxyethoxy)methylová skupina;

30

pro alkylthioalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v prvním alkylu a 1 až 6 atomy uhlíku v druhém alkylu: alkylthioalkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku v prvním alkylu a 1 až 4 atomy uhlíku v druhém alkylu, jako je methylthiomethylová skupina, 1-methylthioethylová skupina, 2-methylthioethylová skupina, 2-methylthioprop-2-yllová skupina, ethylthiomethylová skupina, 1-ethylthioethylová skupina, 2-ethylthioethylová skupina a 2-ethylthioprop-2-yllová skupina;

35

pro alkylsulfynylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v prvním alkylu a 1 až 6 atomy uhlíku v druhém alkylu: alkylsulfynylalkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku v prvním alkylu a 1 až 4 atomy uhlíku v druhém alkylu, jako je methylsulfynylmethylová skupina, 1-(methylsulfynyl)ethylová skupina, 2-(methylsulfynyl)ethylová skupina, 2-(methylsulfynyl)prop-2-yllová skupina, ethylsulfynylmethylová skupina, 1-(ethylsulfynyl)ethylová skupina, 2-(ethylsulfynyl)ethylová skupina a 2-(ethylsulfynyl)prop-2-yllová skupina;

40

pro alkylsulfonylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v prvním alkylu a 1 až 6 atomy uhlíku v druhém alkylu: alkylsulfonylalkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku v prvním alkylu a 1 až 4 atomy uhlíku v druhém alkylu, jako je methylsulfonylmethylová skupina, 1-(methylsulfonyl)ethylová skupina, 2-(methylsulfonyl)ethylová skupina, 2-(methylsulfonyl)prop-2-yllová skupina, ethylsulfonylmethylová skupina, 1-(ethylsulfonyl)ethylová skupina, 2-(ethylsulfonyl)ethylová skupina a 2-(ethylsulfonyl)prop-2-yllová skupina;

45

50

pro alkylendioxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku: methylendioxyskupina, ethylendioxyskupina a izopropylidendioxyskupina;

- pro cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku: cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina a cyklopentylová skupina;
- 5 pro cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylu a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu: cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku v cykloalkylu a 1 až 2 atomy uhlíku v alkylu, jako je cyklopropylmethylová skupina, 1-(cyklopropyl)ethylová skupina, 2-(cyklopropyl)ethylová skupina, cyklobutylmethylová skupina a cyklopentylmethylová skupina;
- 10 pro fenylalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu: fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, jako je benzylová skupina, 1-fenylethylová skupina a 2-fenylethylová skupina;
- 15 pro fenylalkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly: fenylalkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly, jako je benzyloxy skupina, 1-fenylethoxy skupina, 2-fenylethoxy skupina, 2-fenylpropoxy skupina a 3-fenylpropoxy skupina;
- 20 pro fenylalkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxyly: benzyloxy skupina, 1-fenylethoxy skupina a 2-fenylethoxy skupina;
- 25 pro pyridylalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu: pyridylalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, jako je pyridylmethoxymethylová skupina, 2-(pyridyl)ethoxy)methylová skupina a 2-(pyridylmethoxy)ethylová skupina;
- 30 pro alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly: alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly, jako je methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina a propoxykarbonylová skupina;
- 35 pro alkenyloxykarbonylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku v alkenylu: allyloxykarbonylová skupina, 2-methyl-2-propenyloxykarbonylová skupina a 3-methyl-3-butenyloxykarbonylová skupina;
- 40 pro fenylalkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly: fenylalkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly, jako je benzyloxykarbonylová skupina, 1-fenylethoxykarbonylová skupina a 2-fenylethoxykarbonylová skupina;
- 45 pro alkanoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku: alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je formylová skupina, acetylová skupina, propionylová skupina, butyrylová skupina a izobutyrylová skupina;
- pro alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku: alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methylthioskupina a ethylthioskupina;
- 50 pro alkylsulfinylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku: alkylsulfinylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methylsulfinylová skupina a ethylsulfinylová skupina;
- 55 pro alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku: alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methylsulfonylová skupina a ethylsulfonylová skupina;
- pro alkanoylaminovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku: alkanoylaminovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je formamidová skupina, acetamidová skupina a propionamidová skupina;

- pro N-alkyltrifluoracetamidovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu: N-methyltrifluoracetamidová skupina a N-ethyltrifluoracetamidová skupina;
- 5 pro N-alkylbenzamidovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu: N-methylbenzamidová skupina a N-ethylbenzamidová skupina;
- pro alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu: N-methylkarbamoylová skupina a N-ethylkarbamoylová skupina;
- 10 pro dialkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech: N,N-dimethylkarbamoylová skupina a N,N-diethylkarbamoylová skupina;
- pro N-alkylsulfamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku:
- 15 N-methylsulfamoylová skupina a N-ethylsulfamoylová skupina;
- pro N,N-dialkylsulfamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku: N,N-dimethylsulfamoylová skupina a N,N-diethylsulfamoylová skupina;
- 20 pro alkansulfonamidovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku: alkansulfonamidovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methansulfonamidová skupina a ethansulfonamidová skupina;
- pro 3-alkylureidoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu: 3-alkylureidoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, jako je 3-methylureidoskupina, 3-ethylureidoskupina a 3-propylureidoskupina;
- 25 pro 3-alkylthioureidoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu: 3-alkylthioureidoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, jako je 3-methylthioureidoskupina, 3-ethylthioureidoskupina a 3-propylthioureidoskupina;
- 30 pro pětičlennou heterocyklickou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 heteroatomy nezávisle vybrané ze souboru, který zahrnuje dusík, kyslík a síru: pyrrolylovou skupinu, furylovou skupinu, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, pyrazolylovou skupinu, oxazolylovou skupinu, izoxazolylovou skupinu, thiazolylovou skupinu, izothiazolylovou skupinu, 1,2,3-triazolylovou skupinu, 1,2,4-triazolylovou skupinu, 1,3,4-triazolylovou skupinu, 1,2,4-oxadiazolylovou skupinu,
- 35 skupinu, 1,3,4-oxadiazolylovou skupinu, furazanylovou skupinu, 1,2,4-thiadiazolylovou skupinu, 1,3,4-thiadiazolylovou skupinu a tetrazolylovou skupinu;
- a
- 40 pro šestičlennou heterocyklickou skupinu obsahující 1, 2 nebo 3 heteroatomy nezávisle vybrané ze souboru, který zahrnuje dusík, kyslík a síru: pyridylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu, pyrazinylovou skupinu, pyridazinylovou skupinu, triazinylovou skupinu a pyranylovou skupinu.
- Specifické významy pro obecné substituenty Ra a Rb jsou například:
- 45 pro alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku: alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina a izopropylová skupina;
- pro alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nesoucí karboxyskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly, karbamoylovou skupinu, alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu nebo dialkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu: alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nesoucí karboxyskupinu, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v karboxyly, karbamoylová skupina, alkylkarbamoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu nebo N-alkylkarbamoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, jako je karboxymethylová skupina, 1-(karboxy)ethylová skupina, 2-(karboxy)ethylová
- 50 skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly, karbamoylovou skupinu, alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu nebo dialkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu: alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nesoucí karboxyskupinu, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v karboxyly, karbamoylová skupina, alkylkarbamoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu nebo N-alkylkarbamoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, jako je karboxymethylová skupina, 1-(karboxy)ethylová skupina, 2-(karboxy)ethylová
- 55 skupinu, jako je karboxymethylová skupina, 1-(karboxy)ethylová skupina, 2-(karboxy)ethylová skupina;

skupina, 2-(karboxy)propylová skupina, methoxykarbonylmethylová skupina, 1-(methoxykarbonyl)ethylová skupina, 2-(methoxykarbonyl)ethylová skupina, 1-(ethoxykarbonyl)ethylová skupina, 2-(ethoxykarbonyl)ethylová skupina, 2-(methoxykarbonyl)propylová skupina, 2-(ethoxykarbonyl)propylová skupina, karbamoylmethylová skupina, 1-karbamoylethylová skupina, 2-karbamoylethylová skupina, 2-karbamoylpropylová skupina, (N-methylkarbamoyl)-methylová skupina, N-(ethylkarbamoyl)methylová skupina, 1-(N-methylkarbamoyl)ethylová skupina, 2-(N-methylkarbamoyl)ethylová skupina, 1-(N-ethylkarbamoyl)ethylová skupina, 2-(N-ethylkarbamoyl)ethylová skupina, 2-(N-methylkarbamoyl)ethylová skupina, 1-(N-ethylkarbamoyl)ethylová skupina, 2-(N-ethylkarbamoyl)ethylová skupina, 2-(N-methylkarbamoyl)-propylová skupina, 2-(N-ethylkarbamoyl)propylová skupina, (N,N-dimethylkarbamoyl)-methylová skupina, (N,N-diethylkarbamoyl)methylová skupina, 1-(N,N-dimethylkarbamoyl)-ethylová skupina, 2-(N,N-dimethylkarbamoyl)ethylová skupina, 1-(N,N-diethylkarbamoyl)-ethylová skupina, 2-(N,N-diethylkarbamoyl)ethylová skupina, 2-(N,N-dimethylkarbamoyl)-propylová skupina a 2-(N,N-diethylkarbamoyl)propylová skupina a pro fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku: benzylová skupina, 1-fenylethylová skupina a 2-fenylethylová skupina.

Specifické významy pro obecný substituent R^y jsou například:

pro halogen: fluor, chlor, brom a jod; pro alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku: methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina; a pro alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku: methoxyskupina, ethoxyskupina a propoxyskupina.

Specifické významy pro substituent R^1 jsou například: chlor, brom, jod, methylová skupina, ethylová skupina, methoxyskupina, ethoxyskupina, trifluormethylová skupina a ethinylová skupina.

Specifické významy pro B^1 nebo substituent na fenylové nebo benzenové nebo heterocyklické části substituentu na Ar jsou například:

pro alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku: methylová a ethylová skupina; pro alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku: methoxyskupina a ethoxyskupina; pro halogen: fluor, chlor, brom a jod.

Specifické významy pro substituent R^1 jsou například: methylová skupina a halogen (zejména chlor nebo brom), výhodně methylová skupina.

Specifický význam pro R^y je například methoxyskupina.

Specifické významy pro skupinu Ar jsou například, nesubstituovaná fenylová skupina nebo fenylová skupina nesoucí 1, 2 nebo 3 substituenty nezávisle vybrané ze souboru, který zahrnuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfínylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, halogen, aminoskupinu, N-alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, N,N-dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyalkylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylo a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, alkylthioalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylech, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethoxyskupinu, karbamoylovou skupinu, alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, dialkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu a alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylo.

Specifické podskupiny pro skupinu A jsou například nesubstituovaná fenylová skupina nebo fenylová skupina nesoucí 1, 2 nebo 3 substituenty nezávisle vybrané ze souboru, který zahrnuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogen, aminoskupinu, N-alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

N,N-dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyalkylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, alkylthioalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech a alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly.

5

Specifickou podskupinou sloučenin podle vynálezu jsou například sloučeniny, kde m znamená nulu, 1 nebo 2, výhodněji nulu nebo 1. Výhodně m znamená nulu.

10 Další specifickou podskupinou sloučenin podle vynálezu jsou například sloučeniny, kde Ar znamená nesubstituovanou fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu nesoucí jeden nebo dva substituenty nezávisle vybrané ze souboru substituentů na Ar a zejména fenylový substituent nesoucí para substituent.

15 Výhodná skupina sloučenin podle vynálezu zahrnuje například sloučeniny, kde Ar je fenylová skupina substituovaná v para-poloze substituentem vybraným ze substituentů definovaných shora, zejména alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku (zejména izobutylová skupina), alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku (zejména izopropoxy skupina), alkylthio skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku (zejména methylthio skupina), N,N-dialkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku (zejména dimethylaminoskupina), karboxyalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu (zejména 2-karboxypropylová skupina), karboxyalkoxylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly (zejména 1-karboxyethoxy skupina), halogenem (zejména chlor), alkenylovou skupinou se 2 až 4 atomy uhlíku (zejména vinylová nebo allylová skupina) hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku (zejména 1-hydroxyethyllová skupina, 3-hydroxy-2-methylpropylová skupina nebo 2-hydroxy-2-methylpropylová skupina), alkanoylaminovou skupinou se 2 až 4 atomy uhlíku (zejména acetylaminoskupina), alkanoylovou skupinou se 2 až 4 atomy uhlíku (zejména acetyllová skupina), N-alkylaminovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku (zejména izopropylaminoskupina), alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly (zejména methoxykarbonylová skupina), alkoxyalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu (zejména methoxymethyllová skupina nebo izopropoxymethyllová skupina). Zvláště výhodné jsou sloučeniny, ve kterých m znamená nulu (tj. pyridylový kruh je nesubstituovaný) a rovněž sloučeniny, ve kterých je substituent v para-poloze 2-hydroxy-2-methylpropylová skupina a 2-karboxy-2-methylpropylová skupina.

35 Další výhodná skupina sloučenin podle vynálezu zahrnuje například sloučeniny, kde Ar je fenylová skupina substituovaná v para-poloze substituentem vybraným ze souboru, který zahrnuje pyridylovou skupinu (zejména 2-pyridylová skupina nebo 3-pyridylová skupina), pyrimidinylovou skupinu (zejména 2-pyrimidinylová skupina), oxadiazolylovou skupinu (zejména 1,3,4-oxadiazol-2-yllová skupina a 1,2,4-oxadiazol-3-yllová skupina), 3-methylizoxazol-5-yllovou skupinu, 3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yllovou skupinu, 5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yllovou skupinu, pyridylalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu (zejména (3-pyridylmethoxy)methyllová skupina), alkenyloxyalkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v alkenyly a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, alkoxykarbonylalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 2 atomy uhlíku v alkylu, karboxyalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 2 atomy uhlíku v alkylu, hydroxyalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 2 atomy uhlíku v alkylu, fenylalkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly, karboxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, karboxyalkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v alkenyly, alkoxykarbonylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, alkylkarbonyloxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech, N-alkylkarbamoyloxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech, cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylu a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, karboxyalkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly a hydroxyalkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly. Zvláště výhodné jsou sloučeniny, ve kterých je fenylová skupina substituována 1,2,4-oxadiazol-3-yllovou skupinou a 1,3,4-oxadiazol-2-yllovou skupinou a m znamená nulu.

55

Další výhodná skupina sloučenin podle vynálezu zahrnuje například sloučeniny obecného vzorce Ia, kde m znamená nulu, Ar znamená fenylovou skupinu nesoucí para-substituent vybraný ze souboru, který zahrnuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku (například metylová skupina nebo izobutylová skupina), hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku (jako je 3-hydroxy-2-methylpropylová skupina, 1-hydroxyethyllová skupina nebo 2-hydroxy-2-methylpropylová skupina), alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku (jako je allylová skupina), 3-pyridylovou skupinu, 2-pyrimidinylovou skupinu, 1,3,4-oxadiazolylovou skupinu, 1,2,4-oxadiazolylovou skupinu, hydroxyalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxy a 1 až 2 atomy uhlíku v alkylu (jako je (2-hydroxy)metylová skupina), hydroxyalkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku (jako je 2-hydroxyethoxylová skupina), alkylkarbonylalkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech (jako je 3-acetoxy-2-methylpropylová skupina), karboxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu (jako je 2-karboxypropylová skupina nebo (2-karboxy-2-methyl)propylová skupina), alkanoylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku (jako je izopropanoylová skupina), cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylu a 1 až 2 atomy uhlíku v alkylu (jako je cyklopropylmetylová skupina) a alkoxykarbonylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxy a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu (jako je (2-propoxykarbonyl-2-methyl)propylová skupina), R^y znamená methoxy skupinu a substituent R¹ znamená metylovou skupinu, chlor nebo brom (zejména metylovou skupinu).

Sloučeniny podle vynálezu, které jsou obzvlášť zajímavé jsou sloučeniny, jejichž příprava je popsána v dále zařazených příkladech provedení vynálezu. Z těchto sloučenin jsou obzvlášť výhodnými sloučeninami sloučeniny popsané v příkladech 1, 5, 8, 12, 13, 19, 21, 22, 23, 26, 33, 35, 36, 39, 41, 48, 52, 57, 58, 63, 64, 66, 67 izomer B a 69 a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Jak bylo uvedeno, jsou metabolicky labilními esterovými deriváty karboxyskupiny estery tvořené s alkanoly s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je například methanol, ethanol, propanol a izopropanol; s indanolem; s adamantolem; s alkanoyloxyalkanoly s 1 až 6 atomy uhlíku v alkanoyloxy a 1 až 4 atomy uhlíku v alkanolu, jako je pivaloyloxymetylová skupina; s glykolamidy; s (S-methyl-2-oxo-1,3-dioxo-4-yl)methylalkoholem; a s alkyloxykarbonylalkanoly s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu a 1 až 4 atomy uhlíku v alkanolu.

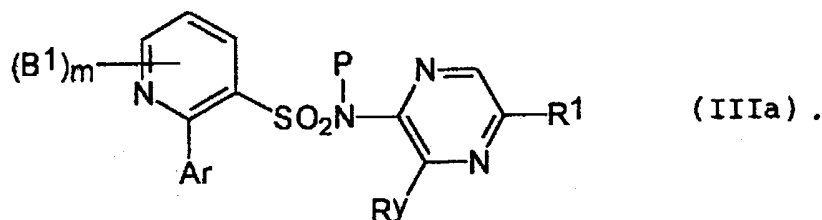
Metabolicky labilními amidovými deriváty karboxyskupiny jsou amidy tvořené s amoniakem a alkylaminy s 1 až 4 atomy uhlíku, například methylaminem, dialkylaminy s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyalkylaminy s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxy a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, jako je methoxyethylamin, fenylalkylaminy s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylu, jako je benzylamin a aminokyselinami, jako je glycin, nebo jejich estery.

Je třeba uvést, že podskupiny sloučenin podle vynálezu nebo výhodných sloučenin podle vynálezu nebo specifických sloučenin podle vynálezu zahrnují také výše uvedené metabolicky labilní esterové nebo amidové deriváty.

Vhodné, farmaceuticky přijatelné soli zahrnují například soli s alkalickým kovem (jako je sodík, draslík nebo lithium), s kovy alkalických zemin (jako je vápník nebo hořčík), amoniové soli a soli s organickými báze tvořícími fyziologicky přijatelné kationty, jako jsou soli s methylaminem, dimethylaminem, trimethylaminem, piperidinem a morfolinem. Dále, pro sloučeniny, které jsou dostatečně bazické vhodné farmaceuticky přijatelné soli zahrnují farmaceuticky přijatelné kyselé adiční soli s halogenvodíky, methansulfonovou kyselinou a p-toluensulfonovou. Alternativně, sloučeniny obecného vzorce I mohou existovat v obojetné formě.

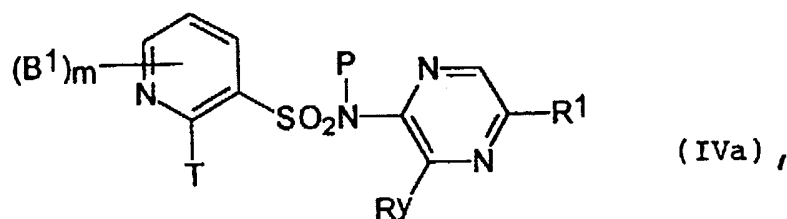
Sloučeniny obecného vzorce Ia mohou být získány standardními postupy, které jsou v oboru organické chemie velmi dobře známé a které jsou používány pro přípravu strukturně analogických sloučenin. Tyto postupy přípravy sloučenin obecného vzorce Ia spadají do rozsahu vynálezu a zahrnují například následující postupy, ve kterých mají generické skupiny, pokud není výslovně uvedeno jinak, některý z výše uvedených významů.

(a) U sloučeniny obecného vzorce IIIa, kde P je chránicí skupina, se odstraní chránicí skupina.



5
Vhodná chránicí skupina P zahrnuje například alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy
uhlíku v alkoxy (jako je methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina nebo
izobutoxykarbonylová skupina), benzyloxykarbonylovou skupinu, ve které benzenový kruh může
být případně substituován, například může nést halogen, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku
10 nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, 2-methoxyethoxymethylovou skupinu a trialkylsilyl-
ethoxymethylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu (jako je 2-(trimethylsilyl)ethoxy-
methylová skupina). Chránicí skupina P může být ze sloučeniny obecného vzorce IIIa odstraněna
zpracováním s jedním nebo více činidly způsobujícími sejmутí chránicí skupiny. Je třeba uvést, že
činidla způsobující sejmутí chránicí skupiny budou závislá na významu skupiny P. Vhodná
15 činidla pro sejmутí chránicí skupiny a způsoby jejich použití jsou známa ve stavu techniky.
Například alkoxykarbonylová skupina může být odstraněna při bazických podmínkách, jako je
hydroxid sodný nebo alkoxid (například methoxid) ve vhodném rozpouštědle, jako je methanol;
2-methoxyethoxymethylová skupina může být odstraněna za použití kyselých podmínek, jako je
kyselina chlorovodíková ve vhodném rozpouštědle, jako je ethanol; a trialkylsilyl- ethoxy-
20 methylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu může být odstraněna za použití tetrabutyl-
amoniumfluoridu v tetrahydrofuranu, za použití kyseliny trifluoroctové nebo použitím směsi
kyseliny chlorovodíkové ve vhodném rozpouštědle, jako je ethanol.

25 Sloučenina obecného vzorce IIIa se může získat spojením sloučeniny obecného vzorce IVa



30 kde T znamená brom, jod, trifluormethansulfonyloxyskupinu nebo chlor, s případně substitu-
ovanou fenyloboronovou kyselinou obecného vzorce Ar.B(OH)_2 (nebo jejím anhydridem nebo
esterem) v přítomnosti vhodné báze a v přítomnosti palladia(0), palladia(II), niklu(0) nebo
niklu(II) jako katalyzátoru.

35 Vhodné katalyzátory zahrnují například
tetrakis(trifenylofosfin)nikl(0),
bis(trifenylofosfin)nikl(II)chlorid, chlorid nikelnatý,
bis(trifenylofosfin)palladium(II)chlorid,
40 tetrakis(trifenylofosfin)palladium(0) a chlorid palladnatý.

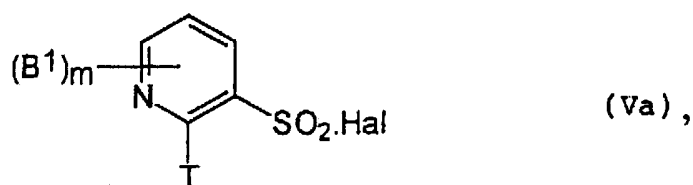
Vhodné báze pro použití při reakci jsou například alkoxid alkalického kovu, jako je methoxid sodný a ethoxid sodný, hydroxidy alkalických kovů, jako je hydroxid sodný a hydroxid draselný, uhličitany alkalických kovů, jako je uhličitán sodný nebo uhličitán draselný nebo organické báze, jako je trialkylamin s 1 až 6 atomy uhlíku, například triethylamin.

Spojení se obvykle provádí v přítomnosti vhodného rozpouštědla nebo ředidla, například uhlovodíku, jako je toluen nebo xylén, etheru, jako je dioxan nebo tetrahydrofuran, alkoholu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methanol, ethanol nebo butanol, vody nebo jejich směsi (například směs toluenu, ethanolu a vody).

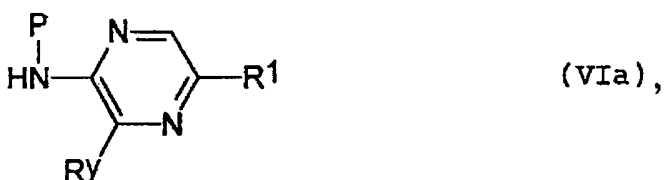
Reakce se obvykle provádí při teplotě v rozsahu 50 až 150 °C, konvenčně okolo teploty refluxu rozpouštědla nebo směsi použitých rozpouštědel.

Alternativně se spojení sloučeniny obecného vzorce IVa s Ar.B(OH)_2 (nebo jejím anhydridem nebo esterem) může provést za použití zdroje fluoridového iontu, při vodných podmínkách, například za použití fluoridu draselného nebo směsi toluenu a vody pod zpětným chladičem.

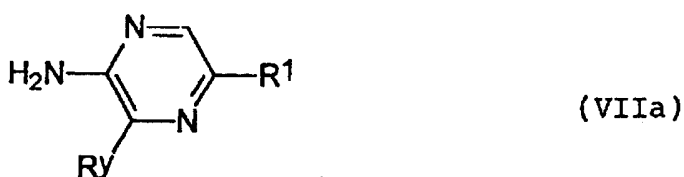
Sloučeniny obecného vzorce IVa se mohou získat například reakcí sulfonylhalogenidu obecného vzorce Va



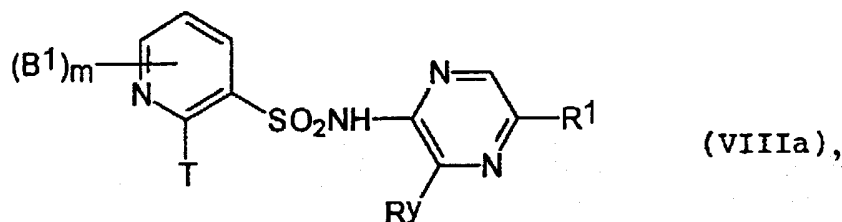
kde Hal znamená halogenovou skupinu (jako je chlor, brom nebo jod) s vhodně chráněným aminem obecného vzorce VIa



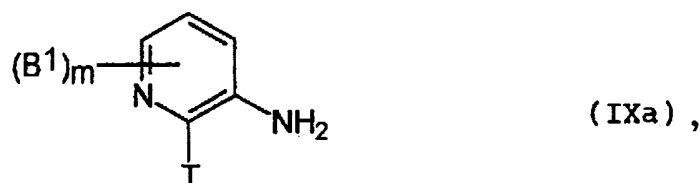
kde P znamená chránicí skupinu, například při bazických podmínkách za použití hydridu sodného v N,N-dimethylformamidu (DMF). Alternativně, sulfonylhalogenid obecného vzorce Va může reagovat s aminem obecného vzorce VIIa



a získá se sloučenina obecného vzorce VIIIa



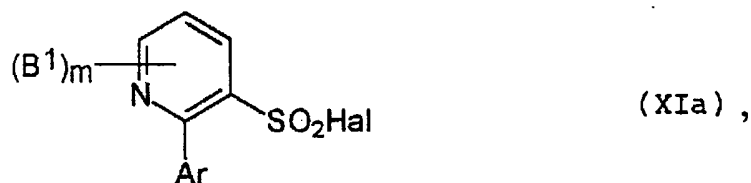
- 5 která je potom chráněna a získá se sloučenina obecného vzorce IVa. Chránicí skupina P je vybrána tak, že umožní tvoření sloučeniny obecného vzorce IIIa při popsanych bazických podmínkách. Vhodné chránicí skupiny a postupy pro jejich použití jsou obecně známé ve stavu techniky. Chránění aminu obecného vzorce VIIa nebo sloučeniny obecného vzorce VIIIa se může
 10 provést za použití standardních postupů organické chemie. Například amin obecného VIIa může být chráněn alkoxykarbonylovou skupinou nebo benzyloxykarbonylovou skupinou reakcí s odpovídajícím alkylchlorformiátem nebo benzylchlorformiátem v přítomnosti báze, jako je terciární amin (například pyridin nebo triethylamin) a v přítomnosti rozpouštědla, jako je dichlo-
 15 methan. Sloučenina VIIIa může být chráněna na sulfonamidovém dusíku 2-methoxyethoxy-methyllovou skupinou nebo trialkylsilylethoxymethyllovou skupinou reakcí s 2-methoxyethoxy-methylchloridem nebo trialkylsilylethoxymethylchloridem v přítomnosti báze, jako je diizo-
 propylethylamin nebo hydrid sodný a ve vhodném rozpouštědle, jako je DMF. Sulfonyl-halogenidy obecného vzorce Va jsou známé ve stavu techniky a mohou se získat například podle
 20 postupů popsanych v Evropské patentové publikaci č. 558288 a 569193. Konvenční způsob pro získání sulfonylhalogenidů obecného vzorce Va je z odpovídajícího aminu obecného vzorce IXa



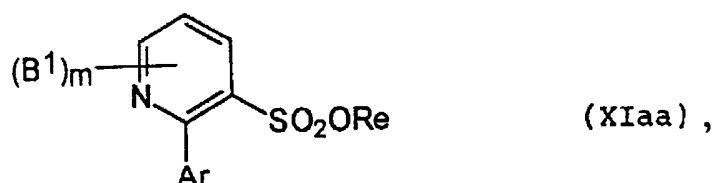
- 25 jak je ilustrováno v příkladech dále. Aminy obecného vzorce IXa jsou komerčně dostupné nebo jsou dobře známé ve stavu techniky a jsou popsány ve standardních pracích heterocyklické chemie a mohou být získány standardními postupy organické chemie.

- 30 Je třeba uvést, že postup (a) může být modifikován, například tak, že interkonverze funkční skupiny a sejmutí chránicí skupiny u chránicí skupiny P se může provést v jednom stupni nebo postupně s nebo bez izolace meziproduktů, například jak je ilustrováno v příkladech 8, 26, 28, 29, 36, 39, 40, 42, 43, 44, 47, 55 a 56.

- 35 (b) Amin obecného vzorce VIIa (nebo jeho sůl s alkalickým kovem) reaguje se sulfonyl-halogenidem obecného vzorce XIa



kde Hal znamená halogenovou skupinu (například chlor, brom nebo jod) nebo sulfonátem
obecného vzorce XIaa

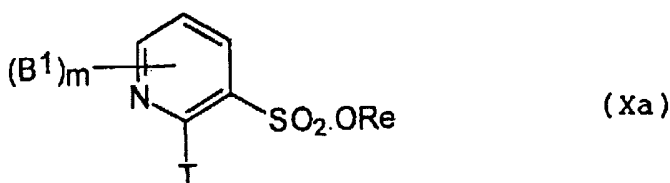


kde Re je elektronově deficitní fenylová skupina, například 4-nitrofenylová skupina, ve vhodném
rozpouštědle.

Jestliže se použije sloučenina obecného vzorce XIa, obvykle se jako rozpouštědlo použije
pyridin. Za účelem usnadnění reakce se může přidat katalyzátor, jako je 4-dimethylaminopyridin
nebo 4-pyrrolidinpyridin. Reakce se obvykle provádí při teplotě v rozsahu 0 °C až 120 °C,
výhodněji při teplotě 20 °C až 120 °C. Alternativně se může použít rozpouštědlo, jako je dichlor-
methan, chloroform, dimethoxyethan, tetrahydrofuran, dioxan nebo DMF v přítomnosti vhodné
anorganické báze, jako je uhličitán sodný nebo uhličitán draselný (které mohou být přítomny ve
vodném roztoku) nebo organické báze, například terciárního aminu, jako je pyridin nebo
triethylamin. Jestliže se použije sůl alkalického kovu aminu obecného vzorce VIIa, tato může
vznikat in situ, například za použití vhodné báze, jako je lithiumpiizopropylamid při teplotě,
například okolo -60 °C nebo hydrid sodný, například při okolní teplotě, před přidáním sulfonyl-
halogenidu. Je třeba uvést, že reakce sulfonylhalogenidu s aminem za vzniku sulfonamidu (a typ
rozpouštědla a použitých podmínek) je velmi dobře známé ve stavu techniky.

Jestliže se použije sloučenina obecného vzorce XIaa, je výhodné připravit sůl alkalického kovu
aminu obecného vzorce VIIa in situ, jak je uvedeno shora, za použití například DMF jako
rozpouštědla, před přidáním sloučeniny obecného vzorce XIaa. Reakce se obvykle může provést
při teplotě blízké teplotě okolí.

Sloučenina obecného vzorce XIaa se může připravovat za použití podobných postupů, jak je
uvedeno při přípravě sloučeniny obecného vzorce IIIa, ale použije se sloučenina obecného vzorce
Xa místo sloučeniny obecného vzorce IVa. Sloučenina obecného vzorce Xa



se může připravit reakcí sulfonylhalogenidu obecného vzorce V s vhodným fenolem obecného vzorce ReOH, jako je 4-nitrofenol, za použití obvyklých postupů, například zahříváním v pyridinu nebo použitím DMF jako rozpouštědla v přítomnosti terciárního aminu, jako je N,N-diizopropylethylamin, při teplotě v rozsahu například 20 až 100 °C.

Sloučenina obecného vzorce Ia může být převedena na jinou sloučeninu obecného vzorce Ia konvenčním způsobem, například jak je uvedeno v příkladech 22, 33, 34, 37, 38, 45, 46, 57, 59, 60, 65, 68 a 69.

Je třeba uvést, že vedle chránicí skupiny P uvedené shora, může být výhodné nebo nezbytné chránit jednu nebo více funkčních skupin vhodnou chránicí skupinou, což se provede před postupem (a) nebo (b) shora nebo před provedením interkonverze funkční skupiny a potom následuje odstranění chránicí skupiny, například jak je uvedeno v příkladech 19, 48, 49 a 52). Vhodné chránicí skupiny a postupy pro jejich použití, společně s postupem pro odstranění chránicí skupiny jsou velmi dobře známy v oboru, například jak je popsáno v „Protective Groups in Organic Synthesis“, Theodor Green (John Wiley and Sons Inc., 1981).

Jestliže je požadována farmakologicky přijatelná sůl sloučeniny obecného vzorce Ia, tato sůl se může získat například reakcí s vhodnou bází, poskytující fyziologicky přijatelný kationt nebo s vhodnou kyselinou, poskytující fyziologicky přijatelný aniont nebo jiným konvenčním postupem pro přípravu solí.

Dále, sloučenina obecného vzorce Ia může být převedena na metabolicky labilní esterový nebo amidový derivát, podle způsobů dobře známých ve stavu techniky. Například farmaceuticky přijatelný metabolicky labilní ester nebo amid může být připraven esterifikací sloučeniny obecného vzorce Ia nesoucí karboxylovou skupinu nebo reakcí karboxylové skupiny (nebo jejího reaktivního derivátu) s vhodným aminem za použití konvenčních technik.

V případě, že je žádoucí připravit opticky aktivní formu sloučeniny obecného vzorce Ia, potom může být libovolný z výše uvedených postupů proveden za použití opticky aktivního výchozího produktu. Alternativně může být rozštěpena racemická forma sloučeniny obecného vzorce Ia, například reakcí s opticky aktivní formou organické báze, jako je například efedrin, N,N,N-trimethyl(1-fenylethyl)amoniumhydroxid nebo 1-fenylethylamin a diastereomerní směs takto získaných solí se potom konvenčně separuje, například frakční krystalizací z vhodného rozpouštědla, například alkanolu s 1 až 4 atomy uhlíku a opticky aktivní forma uvedená sloučeniny obecného vzorce Ia může být uvolněna působením kyseliny za použití konvenčního postupu, například použitím vodného roztoku minerální kyseliny, jako je zředěná kyselina chlorovodíková. Alternativně, racemická sloučenina může být rozdělena na individuální izomery chromatografií používající chirální nosič, například jak je ilustrováno v příkladu 67.

Některé z definovaných meziproductů jsou novými sloučeninami. Proto vynález zahrnuje rovněž meziproducty obecného vzorce IIIa.

Jak již bylo uvedeno výše, mají sloučeniny obecného vzorce Ia příznivé farmakologické účinky na teplokrevné živočichy (včetně člověka) při onemocněních nebo stavech, kde zvýšená nebo abnormální hladina endothelinu hraje důležitou roli. (Odkazy a studie podporující implikaci endothelinu v různých nemocích nebo lékařských stavech jsou například popsány v Mezinárodní patentové přihlášce publikované pod č. WO 93/21219 a WO 94/02474). Sloučeniny podle vynálezu mohou tak být užitečné při léčbě nemocí nebo stavů, jakými jsou hypertenze, pulmonární hypertenze, kongestivní selhání srdce, dyslipidemie, ateroskleróza, restenóza, akutní a chronické renální selhání, ischemická mrtvice, subarachnoidní hemoragie, přerušované kulhání, kritická ischemie končetin, astma, selhání orgánů po operaci nebo transplantaci. Mohou být také použity pro léčení pre-eclampsie, předčasného porodu, infarktu myokardu, anginy pectoris, kardiogenního a endotoxického šoku, diabetes mellitus, Raynaudovy nemoci,

sklerodermie, systemické sklerózy, bronchitidy, syndromu akutního respiračního selhání, cirhózy jater, Crohnovy nemoci, vředové kolitidy, choroby střev, inkontinence moči, migrény, glaukomu, artritidy a některých nádorů.

- 5 Antagonistická účinnost vůči receptoru endothelinu sloučenin podle vynálezu může být stanovena za použití jednoho nebo několika následujících postupů:

Test A

- 10 Antagonistická účinnost sloučenin obecného vzorce Ia vůči receptoru endothelinu může být stanovena in vitro jejich schopností inhibovat vazbu [125 I]–endothelinu–1 na jeho receptory. Lidské receptory ET_A a ET_B (subtypy receptoru endothelinu) se exprimují do myších erytroleukemických buněk (buňky MEL) za použití standardních molekulárních technik (například jak je popsáno autory Sambrook J., Fritsch E. F. & Maniatis T. (1989) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2. vydání, Cold Spring Harbor Press, USA). cDNA sekvence kódující receptor lidského ET_A a ET_B (Hosoda K. a kol. (1991), FEBS Lett., 287, 23 až 26 a Sakamoto a kol. (1991), Biochem. Biophys. Res. Comm., 178, 656 až 663) jsou subklonovány do pBluescriptového vektoru a potom následuje vložení do MEL buněčného expresního vektoru pEV, jak popsal Needham a kol. (1992), Nuc. Acids Res., 20, 997 až 1003. Výsledný expresní vektor se převede do buněk MEL elektroporací za použití postupů, které popsal Shelton a kol., (1993) Receptor and Channels, 1, 25 až 37.

- MEL buňky exprimující rekombinantní lidský receptor ET_A a ET_B se pěstují v Dulbeccem modifikovaném Eagleově médiu obsahujícím 10 % fetálního hovězího séra (FCS), 1 % glutaminu, 1 % směsi penicilinu a streptomycinu a 2 mg/ml Gibco Geneticin (G-418) sulfátu. Po 3 až 6 dnech indukce s 1% N,N–dimethylsulfoxidem se buňky MEL seberou pro membránovou přípravu. Čerstvě připravené pelety buněk MEL (3×10^9 buněk) se homogenizují při 5 °C a pH 7,4 v 30 ml pufru obsahujícího 50 mM hydrochloridu 2-amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propandiolu (Tris HCl), 0,19M sacharózy, 5 µg/ml inhibitoru trypsinu na bázi sojových bobů, 100 µg/ml bacitracinu, 1mM benzamidinu a 1mM fenantrolinu. Nerozrušené buňky a jádra se sedimentují odstředěním homogenátu při 1500 x g po dobu 15 minut při teplotě 5 °C. Membránová peleta se resuspenduje v pufru a skladuje se v kapalném dusíku až do použití.

- Vazba [125 I]–endothelin–1 na MEL buněčné membrány se měří v inkubačním pufru obsahujícím 50 mM Tris HCl, 1mM CaCl₂, 0,05 % polyoxyethylensorbitanmonolaurátu, 0,1 % hovězího sérového albuminu (BSA), 0,02 % azidu sodného při pH 7,4, teplotě 30 °C a po 180 minutách inkubace. Membránová suspenze (ekvivalent do 1,5 µg a 0,5 µg proteinu/zkumavku receptoru ET_A a ET_B) se přidá k inkubačnímu roztoku obsahujícímu testovanou sloučeninu a 30 pM [125 I]–endothelin–1 v celkovém objemu 225 µl. Nespecifická vazba se měří v přítomnosti 100 nM neznačeného endothelinu–1. Inkubace se zakončí sebráním produktu inkubace 50 mM Tris pH 7,4 pomocí GF/B filtru v Bandelově aparatuře. Filtrační koláče se prorazí a provede se počítání na gama sčítači. Sloučeniny se testují trojmo při různých koncentracích a spočítá se hodnota IC₅₀ (nebo PIC₅₀).

- 45 Obecně, sloučeniny obecného vzorce Ia, jak jsou definovány shora, vykazují v testu A pIC₅₀ hodnotu 6 nebo více.

Test B

- 50 Antagonistická účinnost sloučenin obecného vzorce Ia vůči receptoru endothelinu může být stanovena in vitro v izolované tkáni jejich schopností inhibovat svalovou odezvu na endothelin–1 v taenie coli morčat. Morčata bez ohledu na pohlaví a hmotnost >250 g se usmrtí cervikální dislokací a cékum se odstraní a umístí se do chladného okysličeného Krebsova roztoku. Pásky taenia coli se rozřežou na délku přibližně 4 cm a zavedou se k izotonickému zápisu do 20 ml lázně pro orgány teploty 32 °C obsahující okysličený Krebsův roztok. Proužky se nechají

ekvilibrovat po dobu 90 až 120 minut, čímž dojde u tkáně k vývoji a zvýšení tónusu a sestrojí se křivka závislosti odezvy na kumulativní koncentraci (relaxace) endothelinu-1 (0,3 až 10 nM). Tkáň se potom promývá po dobu alespoň 90 minut před sestrojením druhé křivky závislosti odezvy na koncentraci endothelinu-1 v přítomnosti testované sloučeniny. Testovaná sloučenina se přidá do lázně pro orgány (počáteční koncentrace 20 μ M) alespoň 30 minut před sestrojením druhé křivky závislosti odezvy na koncentraci endothelinu-1. Koncentrační poměr endothelinu-1 pro každý pokus se stanoví porovnáním nejparalelnějších částí křivek závislosti odezvy na koncentraci za použití léčiva a kontrolního vzorku. Z toho se vypočítá pA_2 : $pA_2 = -\log[\text{molární koncentrace léčiva}] + \log[\text{koncentrační poměr} - 1]$.

Test C

Test in vivo zahrnuje měření antagonistického účinku testované sloučeniny proti odezvě presoru zavedené intravenózně podávaným proendothelinem-1 v míšním krysím preparátu.

Samci krys (280 až 330 g) se anestetizují halothanem a zavede se umělé dýchání přes tracheální kanylu. Krysy se zabijí narušením míchy jehlou v průměru 2 mm přes oční důlek a velký otvor kosti týlní a dolů do spinálního kanálku. Izoluje se levá femorální vena a pravá karotidní artérie a katetry vyplněné heparinovaným fyziologickým roztokem se implantují pro podání sloučenin a měření krevního tlaku. Teplota těla se udržuje na 38 °C (měřeno rektálně) pomocí vyhřívaného polštářku. Krysy s počáteční hodnotou krevního tlaku menší než 55 mmHg nebo větší než 70 mmHg se vyřadí. Krevní tlak se nechá stabilizovat přibližně 10 minut před odečítáním základní hodnoty. Provedou se dvě expozice na proendothelin-1 (0,3 a 1,0 nmol kg^{-1}), přičemž podání je intravenózní kumulativním způsobem a zaznamenává se odezva presoru. Potom následuje 55 minutová perioda pro obnovu a krysy u kterých tlak krve poklesne o 20 % proti základu se vyřadí. Testovaná sloučenina se dává intravenózně v dávce 1,0 ml/ kg^{-1} tělesné hmotnosti a další expozice proendothelinu-1 se podávají 5 minut později. Proendothelin-1 se podává kumulativně ve zvýšených dávkách (vychází se z 0,3 nmol kg^{-1}) dokud je pozorována odezva presoru. Antagonismus receptoru endothelinu se stanoví výpočtem posunu dávkového poměru při úrovni změny o 30 mm Hg.

Test D

Test in vivo zahrnuje měření antagonistického účinku testované sloučeniny proti odezvě presoru zavedené intravenózním podáním proendothelinu-1 krysám při vědomí.

Samci krys (260 až 290 g) jsou anestetizováni podáním Saffanu přes ocasní venu. Pravá jugulární vena a karotidní artérie se izolují a sondy vyplněné heparinem se implantují. Ty se vyjmou a upevní na zad' krku za použití kovového trokaru a řez na krku se uzavře klipsami. Krysy se umístí individuálně s volným přístupem k potravě a vodě během zotavovací fáze. Později v průběhu dne se odstraní potrava a krysám je umožněn přes noc přístup pouze k vodě. Následující den se krysy umístí do plexisklové omezující kontrolní trubky a arteriální sonda se drénuje a připojí se k tlakovému převodníku k měření středního arteriálního tlaku. Následuje desetiminutová stabilizační perioda a podá se kumulativně proendothelin-1 (obvykle 0,3 až 1,0/nmol kg^{-1}) dokud se nedosáhne odezvy presoru 30 mmHg. Zvířata se opět vrátí do svých klecí a ponechají se 2 hodiny regenerovat. Testovaná sloučenina se podá orálně (žaludeční sondou) ve známou dobu během regenerace. Křivka odezvy na dávku proendothelinu-1 se potom opakuje v pevnou dobu po orálním podání (obvykle 0,5 nebo 1,0 hod) a opět v dalším časovém bodě (3 nebo 5 hodin). Antagonismus receptoru endothelinu se stanoví výpočtem posunu dávkového poměru při úrovni změny o 30 mm Hg.

Pro ilustraci antagonistických vlastností sloučenin obecného vzorce Ia na endothelin, sloučenina příkladu 3 vykazuje hodnotu IC_{50} v testu A 8,6 a při orálním podání krysám při 3 mg/kg, za použití protokolu testu D, produkuje změnu středního dávkového poměru 2,93 ($n=5$) na odezvu presoru na proendothelin-1, jak je stanoveno jednu hodinu po podání testované sloučeniny.

Sloučeniny obecného vzorce Ia budou obecně podávány za účelem dosažení terapeutického nebo profylaktického účinku teplokrevným živočichům (včetně člověka), vyžadujícím takové léčení ve formě farmaceutických prostředků, které jsou velmi dobře známé v oboru farmacie. Předmětem vynálezu je tedy rovněž farmaceutický prostředek obsahující sloučeninu obecného vzorce Ia nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl jak je definována shora společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem. Tyto prostředky budou vhodně formulovány do formy vhodné pro orální podání (například kapsle, roztok, suspenze nebo emulze) nebo do formy vhodné pro parenterální podání (například injikovatelný vodný nebo olejový roztok nebo injikovatelná emulze).

Sloučeniny obecného vzorce Ia či jejich farmaceuticky přijatelná sůl mohou být rovněž podány za terapeutickým nebo profylaktickým účelem společně s jiným farmakologickým činidlem, o kterém je známo, že je účinné pro léčení jednoho nebo více z výše uvedených onemocnění nebo stavů a jakým je beta-adrenergický blokátor (například atenolol), blokátor vápníkového kanálu (například nifedipin), inhibitor enzymu konvertujícího angiotensin (například lisinopril) nebo diuretikum (například furosemid nebo hydrochlorothiazid), inhibitor enzymu konvertujícího endothelin (například fosforamidon), inhibitor neutrální endopeptidázy, inhibitor reduktázy HMGC_oA, donor oxidu dusičného, antioxidant, vasodilátor, agonist dopaminu, neuroochranné činidlo, steroid, beta-agonist, antikoagulant nebo trombolytické činidlo. Je třeba chápat, že taková kombinovaná terapie rovněž spadá do rozsahu vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce Ia (nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl v případě, že je to vhodné) budou obecně podávány člověku v takovém množství, aby bylo dosaženo denní orální dávky až 50 mg/kg tělesné hmotnosti (výhodně až 10 mg/kg tělesné hmotnosti) nebo denní parenterální dávky až 5 mg/kg tělesné hmotnosti (výhodně až 1 mg/kg tělesné hmotnosti), přičemž tato denní dávka může být v případě potřeby rozdělena do dílčích dávek a přesné množství sloučeniny obecného vzorce Ia (nebo její soli), které má být podáno, jakož i způsob a forma podání budou záviset na stavu, věku a pohlaví pacienta a na konkrétním onemocnění nebo stavu, které mají být léčeny a to podle zásad, které jsou v lékařství velmi dobře známé.

Vedle výše uvedeného použití v humánním lékařství mohou být sloučeniny obecného vzorce Ia rovněž použity ve veterinární medicíně při léčení analogických stavů, jaké byly popsány výše, komerčně zhodnotitelných živočichů, jakými jsou psy, kočky, koně a dobytek. Za účelem takového léčení budou sloučeniny obecného vzorce Ia obecně podávány v množstvích, která jsou analogická s množstvím podávanými člověku. I způsob podání bude analogický. Sloučeniny obecného vzorce Ia jsou rovněž cenné jako farmakologická činidla při vývoji a standardizaci testovacích systémů pro vyhodnocování účinků endothelinu na laboratorní pokusná zvířata, jako jsou kočky, psi, králíci, opice, krysy a myši, tvořící součást nepřetržitého výzkumu nových a lepších terapeutických činidel.

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn pomocí konkrétních příkladů jeho provedení. Tyto příklady mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen formulací patentových nároků. Příklad 32 ilustruje přípravu sloučeniny podobné sloučeninám podle vynálezu, které však nespádá do nárokovaného rozsahu. V těchto příkladech DMSO znamená dimethylsulfoxid a NBA znamená m-nitrobenzylalkohol. Pokud není uvedeno jinak:

- (i) zahušťování a odpaření bylo prováděno za vakua v rotační odparce;
- (ii) jednotlivé operace byly prováděny při okolní teplotě, tj. při teplotě v rozmezí od 18 do 26 °C;
- (iii) chromatografie a mžiková sloupcová chromatografie byly prováděny na silikagelu Merck Kieselgel 60 (Art. no 9385) a chromatografie na tenké vrstvě (TLC) byla provedena na deskách tloušťky 0,2 mm (Art. no 5717) komerčně dostupné od firmy E Merck, Darmstadt, Německo;

- (iv) jestliže se odkazuje na silikagelovou kolonu Mega Bond Elut, znamená to (pokud není uvedeno jinak), že kolona obsahuje 10 g silikagelu, kde částice mají velikost 40 mikronů, silikagel je v 60 ml injekční stříkačce na jedno použití a nesené pórovitým diskem, získaným od firmy Varian, Harbor City, Kalifornie, USA, pod označením „Mega Bond Elut SI“;
- (v) udané výtěžky mají pouze orientační hodnotu a nepředstavují maximální výtěžky, kterých by bylo možné dosáhnout optimalizací postupů;
- (vi) ^1H NMR spektra jsou normálně stanovena při 200 MHz v CDCl_3 za použití tetramethylsilanu jako vnitřního standardu, přičemž uvedená spektra jsou vyjádřena jako chemické posuny (hodnoty delta) v ppm vzhledem k tetramethylsilanu, přičemž je použito konvenčních zkratk pro označení hlavních píků: s = singlet, m = multiplet, t = triplet, d = dublet, dd = dublet dubletů.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

1M roztok hydroxidu sodného (11,2 ml) se přidá k roztoku N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-izobutylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu (2,6 g) v methanolu a směs se míchá a zahřívá pod zpětným chladičem 30 minut. Přidá se voda (100 ml) a směs se okyselí na pH 3 použitím 2M kyseliny chlorovodíkové. Směs se extrahuje ethylacetátem (5 x 30 ml) a extrakty se promyjí vodou (30 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného a suší se (MgSO_4). Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se čistí gradientovou elucí 0 až 15% ethylacetátem v hexanu přes silikagel na koloně Mega Bond Elut a potom následuje triturační etherem a získá se 2-(4-izobutylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (720 mg) jako pevná látka, teploty tání 128 až 129 °C; ^1H NMR (CDCl_3): 0,95 (d, 6H), 1,9 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,55 (d, 2H), 3,8 (s, 3H), 6,6 (s, 1H), 7,1 – 7,3 (m, 4H), 7,35 (s, 1H), 7,5 (dd, 1H), 8,7 (dd, 1H), 8,8 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (pozitivní elektrorozprašování (+veESP)): 413 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Výchozí materiál, N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-izobutylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid se získá následujícím způsobem:

(i) Roztok dusitanu sodného (6,5 g) ve vodě (15 ml) se přidá postupně při teplotě 0 až 5 °C k roztoku 3-amino-2-chlorpyridinu (10 g) v kyselině octové (100 ml) a koncentrované kyselině chlorovodíkové. Tento ochlazený roztok se potom přidá po částech k míchané a chladné směsi (5 °C) chloridu měďného (2,33 g) v kyselině octové (160 ml) nasyceného oxidem siřičitým, přičemž se teplota udržuje pod 10 °C. Po skončení přidávání se chladicí lázeň odstaví a směs se míchá dalších 90 minut při okolní teplotě. Těkavé podíly se odstraní odpařením a ke zbytku se přidá voda (300 ml) a získá se pevná látka. Voda se dekantuje a pevná látka se rozpustí v etheru (500 ml) a promyje se nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (200 ml), vodou (200 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného a potom se suší (MgSO_4). Těkavé podíly se odstraní odpařením a získá se 2-chlorpyridin-3-sulfonylchlorid (12,1 g), jako olej, který tuhne po zchlazení a který se použije bez dalšího čištění;

^1H NMR (CHCl_3): 7,5 (dd, 1H), 8,5 (dd, 1H), 8,7 (dd, 1H).

(ii) Hydrid sodný (60% disperze v oleji, 0,083 g) se přidá při teplotě 4 °C k míchanému roztoku izobutyl-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-karbamátu (0,451 g) v suchém N,N-dimethylformamidu (DMF, 8 ml). Směs se míchá a během 1 hodiny se ohřeje na okolní teplotu, znovu se ochladí na 4 °C a po částech se přidá během 2 minut 2-chlorpyridin-3-sulfonylchlorid (0,40 g). Směs se nechá ohřát na okolní teplotu a míchá se dalších 30 minut. Přidá se voda (40 ml) a potom

- 1M kyselina chlorovodíková k okyselení. Tato směs se extrahuje ethylacetátem (4 x 15 ml) a organické extrakty se promyjí vodou (10 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (10 ml) a potom se suší (MgSO₄). Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se čistí gradientovou elucí 0 až 35% ethylacetátem v hexanu přes silikagel na koloně Mega Bond Elut a triturací s etherem se získá 2-chlor-N-izobutoxykarbonyl-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (0,34 g), jako pevná látka, teploty tání 99 až 101 °C; ¹H NMR (CDCl₃): 0,7 (d, 6H), 1,7 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 3,8 (d, 2H), 4,0 (s, 3H), 7,45 (dd, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,6 (dd, 1H), 8,7 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 415 (M+H)⁺.
- 10 (iii) Roztok 2-chlor-N-izobutoxykarbonyl-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu (4,0 g), 4-izobutylfenylboronové kyseliny (získána podle Evropské patentové publikace č. 0 569 193) (1,72 g) a tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (0,334 g) v toluenu (80 ml) a ethanolu (40 ml) se deoxygenuje evakuováním a opětným naplněním argonem (4 cykly). Potom se přidá 2M roztok uhličitanu sodného. Směs se míchá a zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 16 hodin. Přidá se voda (100 ml) a směs se extrahuje ethylacetátem (4 x 40 ml). Organické extrakty se promyjí vodou (50 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (50 ml) a potom se suší. Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se čistí gradientovou elucí 0 až 20% ethylacetátem v hexanu přes 20 g silikagelu na koloně Mega Bond Elut a získá se N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-izobutylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (3,1 g) jako pevná látka, teploty tání 133 až 137 °C; ¹H NMR (CDCl₃): 0,7 (d, 6H), 0,9 (d, 6H), 1,7 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 2,5 (m, 5H), 3,9 (d, 2H), 4,0 (s, 3H), 7,2 (d, 2H), 7,5 (m, 3H), 8,85 (dd, 1H), 8,9 (s, 1H), 9,0 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 513 (M+H)⁺.
- 15 Izobutyl-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)karbamát použitý ve stupni (ii) se získá následovně:
- 25 (a) Roztok bromu (0,11 ml) v chloroformu (20 ml) se přidá po kapkách během 20 minut k roztoku 2-amino-5-methylpyrazinu (0,218 g) v chloroformu (30 ml), který se chrání před světlem. Reakční směs se míchá 90 minut a po skončení přidávání se promyje vodou (50 ml). Organická fáze se suší (MgSO₄) a těkavé podíly se odstraní odpařením a získá se olej. Tento olej se čistí elucí s dichlormethanem přes silikagel na koloně Mega Bond Elut a získá se 2-amino-3-brom-5-methylpyrazin (0,286 g), jako bílá pevná látka, teploty tání 51 až 52 °C; hmotnostní spektrum (+ve CI): 188 (M+H)⁺.
- 30 (b) 2-Amino-3-brom-5-methylpyrazin (0,374 g) se přidá k čerstvě připravenému roztoku methoxidu sodného v methanolu (připraven přidáním sodíku (0,115 g) k methanolu (6 ml)). Reakční směs se zahřívá pod zpětným chladičem 18 hodin, ochladí se na okolní teplotu a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Ke zbytku se přidá voda a extrahuje se dichlormethanem (3 x 20 ml). Spojené organické extrakty se suší (MgSO₄) a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu, eluování se provede dichlormethanem a získá se 2-amino-3-methoxy-5-methylpyrazin jako bílá pevná krystalická látka (0,208 g, 75 %), teploty tání 67 až 69 °C; hmotnostní spektrum (+ve CI): 140 (M+H)⁺.
- 35 (c) Izobutylchlorformiát (4,79 g) se přidá při okolní teplotě k míchanému roztoku 2-amino-3-methoxy-5-methylpyrazinu (5 g) a pyridinu (2,91 ml) v dichlormethanu (10 ml). Po 90 minutách se reakční směs zředí dichlormethanem (10 ml) a promyje se 2M kyselinou chlorovodíkovou (3 x 20 ml), vodou (20 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (20 ml) a potom se suší (MgSO₄). Těkavé podíly se odstraní odpařením a pevná látka se rekrystaluje z hexanu a získá se izobutyl-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)karbamát (6,5 g); ¹H NMR (CDCl₃): 1,0 (d, 6H), 2,0 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 4,0 (d, 2H), 4,02 (s, 3H), 7,3 (s, 1H), 7,8 (s, 1H); hmotnostní spektrum (pozitivní chemická ionizace (+ve CI)): 240 (M+H)⁺.
- 40
- 50

Příklady 2 až 3

Podle postupu popsaného v příkladu 1 se získají následující sloučeniny obecného vzorce I ve výtěžku 10 až 37 %.

Příklad 2

N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-fenylpyridin-3-sulfonamid

¹H NMR (d₆-DMSO): 2,2 (s, 3H), 3,6 (s, 3H), 7,3 – 7,55 (m, 6H), 7,6 (dd, 1H), 8,4 (dd, 1H), 8,8 (dd, 1H), 10,5 (široký s, 1H); hmotnostní spektrum (bombardování rychlými atomy (+ve FAB), methanol/m-nitrobenzylalkohol (NBA)): 357 (M+H)⁺; vychází se z N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-fenylpyridin-3-sulfonamidu; ¹H NMR (d₆-DMSO): 0,6 (d, 6H), 1,7 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 3,7 (d, 2H), 3,9 (s, 3H), 7,4 – 7,55 (m, 5H), 7,8 (dd, 1H), 8,9 (dd, 1H), 8,95 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve CI): 457 (M+H)⁺; sám se získá podle postupu popsaného v příkladu 1, odst. (iii), ale použije se fenylboronová kyselina.

Příklad 3

2-(4-Izopropoxyfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid

¹H NMR (CDCl₃): 1,40 (d, 6H), 2,3 (s, 3H), 4,6 (m, 1H), 6,7 (široký s, 1H), 6,9 (d, 2H), 7,2 – 7,35 (m, 3H), 7,5 (dd, 1H), 8,7 (dd, 1H), 8,8 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 415 (M+H)⁺; vychází se z N-izobutoxykarbonyl-2-(4-izopropoxyfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu; ¹H NMR (CDCl₃): 0,7 (d, 6H), 1,40 (d, 6H), 1,7 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 3,8 (d, 3H), 4,0 (s, 3H), 4,6 (m, 1H), 6,9 (d, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,9 (s, 1H), 8,8 (dd, 1H), 8,95 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 515 (M+H)⁺; sám se získá podle postupu popsaného v příkladu 1, odst. (iii) ale přidá se jodid draselný (1 molární ekvivalent) a použije se 4-izopropoxyfenylboronová kyselina, která se připraví jak je popsáno v Evropské patentové přihlášce, publikované pod č. 569 193.

Příklad 4

Tetrabutylamoniumfluorid (0,7 ml, 1,1M roztok v THF) se přidá k roztoku N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-methylthiofenyl)-N-[2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl]pyridin-3-sulfonamidu (0,373 g) v suchém THF (4 ml) a roztok se zahřívá na teplotu 60 °C po dobu 3 hodin. Přidá se další roztok tetrabutylamoniumfluoridu (0,35 ml) a zahřívání pokračuje po dobu 5 hodin. Přidá se další alikvotní díl roztoku tetrabutylamoniumfluoridu (celkem 2,5 ml) dokud reakce není kompletní, což se kontroluje chromatografií na tenké vrstvě (eluování směsí ethylacetátu a hexanu v objemovém poměru 1:1). Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se zředí vodou a extrahuje se třikrát ethylacetátem. Organické extrakty se promyjí vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a suší se (MgSO₄). Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se čistí gradientovou elucí 0 až 40% ethylacetátem v hexanu přes silikagel na koloně Mega Bond Elut a získá se N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-methylthiofenyl)pyridin-3-sulfonamid (0,201 g) jako pěna; ¹H NMR (CDCl₃): 2,3 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 7,15 – 7,35 (m, 4H), 7,5 (m, 1H), 8,7 (dd, 1H), 8,8 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 403 (M+H)⁺.

Výchozí materiál, N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-methylthiofenyl)-N-[2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl]pyridin-3-sulfonamid se získá následovně:

(i) 4-Dimethylaminopyridin (0,1 g) se přidá k roztoku 2-chlorpyridin-3-sulfonylchloridu (1,06 g), 2-amino-3-methoxy-5-methylpyrazinu (0,695 g) a pyridinu (0,424 ml) v dichlormethanu (5 ml) a směs se míchá při okolní teplotě 18 hodin. Roztok se potom přenesse na silikagel do kolony Mega Bond Elut. Elucí 0–40% ethylacetátem v hexanu se získá 2-chlor-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (0,47 g) jako olej; $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): 2,3 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 7,5 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,7 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve CI): 315 (M+H) $^+$.

(ii) 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethylchlorid (0,315 ml) se přidá po kapkách při teplotě -15°C k míchanému roztoku 2-chlor-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu (0,47 g) a N,N-diizopropylethylaminu (0,347 ml) v suchém DMF (7 ml). Míchání pokračuje při této teplotě 40 minut dokud neskončí přidávání. Ke směsi se přidá ethylacetát (40 ml) a směs se promyje vodou (3 x 15 ml) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se (MgSO_4). Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se čistí gradientovou elucí 0 až 30% ethylacetátem v hexanu přes silikagel na koloně Mega Bond Elut a získá se 2-chlor-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-N-[2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl]pyridin-3-sulfonamid (0,462 g) jako olej; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0,0 (s, 9H), 0,85 (t, 2H), 2,5 (s, 3H), 3,75 (t, 2H), 3,8 (s, 3H), 5,3 (s, 2H), 7,3 (dd, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,4 (dd, 1H), 8,5 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 403 (M+H) $^+$.

(iii) Tetrakis(trifenyl)fosfin)palladium(0) (0,022 g) se přidá k deoxygenované směsi 2-chlor-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-N-[2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl]pyridin-3-sulfonamidu (0,405 g), 4-methylboronové kyseliny (získané podle postupu popsaného v Tetrahedron Lett., 1993, 34, 8237) (0,148 g), toluenu (4,5 ml), ethanolu (2,5 ml) a 2M roztoku uhlíčitanu sodného (7 ml) a směs se míchá a zahřívá pod zpětným chladičem 18 hodin. Potom se přidá voda a směs se extrahuje třikrát ethylacetátem. Organické extrakty se spojí, promyjí se nasyceným roztokem chloridu sodného a suší se (MgSO_4). Těkavé podíly odstraní odpařením a zbytek se čistí gradientovou elucí 0 až 35% ethylacetátem v hexanu přes silikagel na koloně Mega Bond Elut a získá se N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-methylthiofenyl)-N-[2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl]-pyridin-3-sulfonamid (0,415 g) jako olej; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0,0 (s, 9H), 0,8 (t, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,6 (t, 2H), 3,9 (s, 3H), 4,8 (s, 2H), 7,3 – 7,5 (m, 3H), 7,6 – 7,7 (m, 2H), 7,8 (s, 1H), 8,7 (dd, 1H), 8,8 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 533 (M+H) $^+$.

Příklad 5

Hydrid sodný (60% disperze v oleji, 0,098 g) se promyje hexanem (2 x 3 ml) pod atmosférou argonu. Potom se přidá za míchání suchý DMF (1,5 ml). Vzniklá suspenze se ochladí na 5°C a přidá se roztok 2-amino-5-chlor-3-methoxy-pyrazinu (0,178 g) v suchém DMF (3 ml). Jakmile přestane šumění, přidá se po kapkách během 5 minut roztok 4-nitro-fenyl-2-(4-izobutylfenyl)pyridin-3-sulfonátu (0,459 g) v suchém DMF (3 ml). Chladicí lázeň se odstaví a reakční směs se míchá 40 minut a potom se vlije do 2M kyseliny chlorovodíkové (100 ml) a produkt se extrahuje do ethylacetátu (2 x 200 ml). Extrakty se promyjí vodou (2 x 10 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného, potom se spojí a suší (MgSO_4). Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se čistí elucí směsí methanolu a dichlormethanu v objemovém poměru 1:99 přes 20 g silikagelu na koloně Mega Bond Elut a získá se N-(5-chlor-3-methoxy-pyrazin-2-yl)-2-(4-izobutylfenyl)pyridin-3-sulfonamid (0,399 g) jako pevná látka, teploty tání 156 až 157°C ; $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): 0,9 (d, 6H), 1,9 (m, 1H), 2,55 (d, 2H), 3,85 (s, 3H), 7,1 (d, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,6 (dd, 1H), 7,7 (s, 1H), 8,4 (dd, 1H), 8,8 (dd, 1H), 10,9 (široký s, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 433 (M+H) $^+$.

Výchozí materiál, 4-nitrofenyl-2-(4-izobutylfenyl)pyridin-3-sulfonát se získá následovně:

(i) N,N-Diizopropylethylamin (0,45 ml) se přidá k roztoku 2-chlorpyridin-3-sulfonylchloridu (0,53 g) a 4-nitrofenolu (0,35 g) v DMF (5 ml). Směs se míchá při okolní teplotě 30 minut

- a potom se zředí ethylacetátem (25 ml) a promyje se vodou (2 x 25 ml), nasyceným roztokem uhličitanu sodného (3 x 20 ml), vodou (20 ml) a organické vrstvy se spojí a suší (MgSO_4). Těkavé podíly se odstraní odpařením a získá se 4-nitrofenyl-2-chlorpyridinsulfonát (0,52 g) jako pevná látka, teploty tání 127 až 128 °C; ^1H NMR (d_6 -DMSO): 7,5 (d, 2H), 7,7 (dd, 1H), 8,3 (d, 2H), 8,4 (dd, 1H), 8,8 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve FAB, NBA/DMSO): 315 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.
- (ii) Tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (0,076 g) se přidá k deoxygenované směsi 4-nitrofenyl-2-chlorpyridin-3-sulfonátu (0,69 g), 4-izobutylenboronové kyseliny (0,47 g), fluoridu draselného (0,38 g), toluenu (15 ml) a vody (2,5 ml) a směs se míchá a zahřívá pod zpětným chladičem 24 hodin. Přidá se voda (50 ml) a směs se extrahuje ethylacetátem (2 x 80 ml). Organické extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného a spojí se a suší (MgSO_4). Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se čistí gradientovou elucí směsí dichlormethanu a hexanu v objemovém poměru 1:1 až 1:0 a potom směsí dichlormethanu, hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 10:9:1 přes silikagel na koloně Mega Bond Elut a potom se provede rekrytalizace ze směsi ethylacetátu a hexanu a získá se 4-nitrofenyl-2-(4-izobutylfenyl)-pyridin-3-sulfonát (0,50 g), teploty tání 123 až 124 °C; (d_6 -DMSO): 0,9 (d, 6H), 1,9 (m, 1H), 2,55 (d, 2H), 7,2 – 7,3 (m, 4H), 7,5 (d, 2H), 7,7 (dd, 1H), 8,2 (d, 2H), 8,4 (dd, 1H), 9,0 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve FAB, NBA/DMSO): 413 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.
- Výchozí materiál, 2-amino-5-chlor-3-methoxypyridin se získá následovně:
- (a) Methyl 2-aminopyrazin-3-karboxylát (5,4 g) se suspenduje v kyselině octové (40 ml) a přidá se voda (140 ml). Směs se ohřeje na teplotu 40 °C a probublává se přes ní plynný chlorovodík. Vzniklý čirý roztok se potom ochladí na 0 °C a přidávání chloru pokračuje 20 minut, přičemž se hmotnost reakční směsi zvýší o 4,8 g. Vytvořená sraženina se sebere filtrací a přes filtrát se probublává chlor dalších 10 minut, přičemž se hmotnost filtrátu zvýší o 2,2 g. Druhá sraženina se sebere filtrací a spojené pevné látky se míchají s roztokem bisulfitu sodného (9 g) ve vodě (60 ml) po dobu 1,5 hodiny. Pevná látka se sebere filtrací a promyje se směsí ledu a vody (2 x 100 ml) a po vysušení ve vakuu se získá methyl 2-amino-5-chlorpyrazin-3-karboxylát (4,3 g); ^1H NMR (d_6 -DMSO): 3,87 (s, 3H), 7,5 (široký s, 2H), 8,37 (s, 1H); hmotnostní spektrum (+ve CI): 188 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.
- (b) Methyl 2-amino-5-chlorpyrazin-3-karboxylát (3,75 g) se přidá k roztoku hydroxidu sodného (2,0 g) ve vodě (20 ml) a roztok se zahřívá pod zpětným chladičem 1,5 hodiny. Reakční směs se ochladí na 0 °C a vzniklá sraženina se sebere filtrací. Pevná látka se znovu rozpustí ve vodě (60 ml) za zahřívání a roztok se zfiltruje. Filtrát se okyselí na pH 2 pomocí 2M kyseliny chlorovodíkové. Vytvořená sraženina se sebere filtrací a promyje se směsí ledu a vody (2 x 20 ml) a suší se ve vakuu. Pevná látka se suspenduje v difenyletheru (15 ml) a zahřívá se pod zpětným chladičem v atmosféře argonu 15 minut. Reakční směs se ochladí na okolní teplotu a zředí se hexanem (3 x 25 ml) a získá se 2-amino-5-chlorpyrazin (1,78 g); ^1H NMR (d_6 -DMSO): 6,55 (široký s, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,95 (d, 1H); hmotnostní spektrum (+ve CI): 130 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.
- (c) 2-Amino-5-chlorpyrazin (1,7 g) se rozpustí v chloroformu (190 ml) a pod atmosférou argonu se přidá pyridin (1,3 ml). Nádoba a její obsah se chrání před světlem a během 1 hodiny se přidá roztok bromu (0,7 ml) v chloroformu (85 ml). Po 2 hodinovém míchání se přidá další brom (0,07 ml) v chloroformu (8,5 ml). Po 30 minutovém míchání se přidá pyridin (0,2 ml). Reakční směs se míchá dalších 30 minut a potom se promyje vodou (50 ml) a organická fáze se oddělí. Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se čistí chromatografií přes lože silikagelu (90 g) eluováním hexanem (200 ml) a potom dichlormethanem. Dichlormethanové frakce obsahující produkt se odpaří a získá se 2-amino-3-brom-5-chlorpyrazin (1,68 g); ^1H NMR (d_6 -DMSO): 6,94 (široký s, 2H), 8,09 (s, 1H); hmotnostní spektrum (+ve CI): 208 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.
- (d) Sodík (2,82 g) se rozpustí v suchém methanolu (50 ml) pod atmosférou argonu a po malých dávkách a za míchání se přidá 2-amino-3-brom-5-chlorpyrazin (1,68 g). Míchaný roztok se

zahřívá pod refluxem pod atmosférou argonu 4 hodiny. Roztok se nechá ochladit na okolní teplotu a přidá se voda (10 ml). Těkavé podíly se odstraní odpařením a ke zbytku se přidá voda (10 ml). Směs se extrahuje dichlormethanem (3 x 50 ml) a spojené extrakty se suší (MgSO₄) a po odpaření se získá 2-amino-5-chlor-3-methoxypyrazin (1,28 g), teploty tání 102 až 103 °C; ¹H NMR (d₆-DMSO): 3,90 (s, 3H), 7,53 (s, 1H); hmotnostní spektrum (+ve CI): 160 (M+H)⁺.

Příklad 6

Podle postupu popsaného v příkladu 5 se získá (výtěžek 23 %) N-(5-chlor-3-methoxypyrazin-2-yl)-2-[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]pyridin-3-sulfonamid; ¹H NMR (d₆-DMSO): 3,0 (s, 6H), 3,8 (s, 3H), 6,7 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,5 (dd, 1H), 7,7 (s, 1H), 8,4 (dd, 1H), 8,8 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 420 (M+H)⁺; vychází se ze 4-nitrofenyl-2-[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]pyridin-3-sulfonátu; ¹H NMR (d₆-DMSO): 3,0 (s, 6H), 6,8 (d, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,6 (m, 3H), 8,2 (d, 2H), 8,4 (dd, 1H), 9,0 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 400 (M+H)⁺; sám se získá podle postupu popsaného v příkladu 5, odstavec (ii), ale použije se 4-(N,N-dimethylamino)fenylboronová kyselina (získaná podle postupu popsaném v Annalen der Chemie, 1971, 753, 80).

Příklad 7

Tetrabutylamoniumfluorid (0,45 ml, 1,0M roztok v THF) se přidá k roztoku 4-(4-izobutylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-N-[2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl]pyridin-3-sulfonamidu (0,205 g) v suchém THF (2 ml) a roztok se zahřívá pod zpětným chladičem 40 minut. Přidá se další roztok tetrabutylamoniumfluoridu (0,95 ml) a zahřívání pokračuje po dobu 2 hodin. Reakční směs se zředí vodou (15 ml) a extrahuje se etherem (2 x 30 ml). Organické extrakty se promyjí vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a suší se (MgSO₄). Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se čistí gradientovou elucí 40 až 50% ethylacetátem v hexanu přes silikagel na koloně Mega Bond Elut a potom následuje rekrystalizace ze směsi ethylacetátu a hexanu a získá se 4-(4-izobutylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (0,014 g), teploty tání 232 až 233 °C; ¹H NMR (d₆-DMSO): 0,9 (d, 6H), 1,8 (široký m, 1H), 2,1 – 2,5 (široký m, 5H), 3,8 (s, 3H), 7,1 – 7,3 (m, 4H), 7,35 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 9,1 (s, 1H), 10,4 (s, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 413 (M+H)⁺.

Výchozí materiál, 4-(4-izobutylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-N-[2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl]pyridin-3-sulfonamid se získá následovně:

(i) 2-Amino-3-methoxy-5-methylpyrazin (0,346 g) se přidá k suspenzi hydridu sodného (60% disperze v oleji, 0,25 g) v DMF (10 ml). Po 30 minutách se přidá 4-chlorpyridin-3-sulfonylchlorid (0,58 g) (získaný podle postupu popsaného v Ann. Pharm. Fr., 1973, 31, 467) jako pevná látka, promytá v DMF (1 ml). Směs se míchá při okolní teplotě 2 hodiny a potom se vlije do 1M roztoku hydrogensíranu sodného (100 ml) a extrahuje se ethylacetátem (2 x 100 ml). Organické vrstvy se promyjí vodou (2 x 100 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného, potom se spojí a suší (MgSO₄). Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se čistí gradientovou elucí 30 až 50% ethylacetátem v hexanu přes silikagel na koloně Mega Bond Elut a potom následuje rekrystalizace ze směsi ethylacetátu a hexanu a získá se 4-chlor-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (0,117 g), který se rozkládá bez tavení při teplotě okolo 130 °C; ¹H NMR (d₆-DMSO): 2,3 (d, 3H), 4,0 (s, 3H), 8,2 (d, 1H), 8,5 (d, 1H), 9,0 (d, 1H), 9,2 (s, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 315 (M+H)⁺.

(ii) 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethylchlorid (0,22 ml) se přidá po kapkách během 5 minut při 15 °C k míchanému roztoku 4-chlor-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu (0,306 g) a N,N-diizopropylethylaminu (0,21 ml) v suchém DMF (1 ml). Vzniklý roztok se nechá během 40 minut ohřát na -5 °C a potom se přidá ethylacetát (30 ml) a směs se promyje

- 2M kyselinou chlorovodíkovou (30 ml), vodou (30 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného a suší se (MgSO_4). Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se čistí gradientovou elucí 30 až 50% ethylacetátem v hexanu přes silikagel na koloně Mega Bond Elut a získá se 4-chlor-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-N-[2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl]pyridin-3-sulfonamid (0,266 g) jako olej; $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): -0,1 (s, 9H), 0,7 (t, 2H), 2,45 (s, 3H), 3,6 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 5,2 (s, 2H), 7,8 (d, 1H), 8,0 (s, 1H), 8,8 (d, 1H), 9,1 (s, 1H); hmotnostní spektrum (+ve FAB, DMSO/Glycerol): 445 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.
- (iii) Tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (0,018 g) se přidá k deoxygenované směsi 4-chlor-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-N-[2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl]pyridin-3-sulfonamidu (0,225 g), 4-izobutylfenylboronové kyseliny (0,109 g), toluenu (4 ml), ethanolu (2 ml) a 2M roztoku uhlíčitanu sodného (6 ml) a směs se zahřívá a míchá pod zpětným chladičem 18 hodin. Přidá se ether (25 ml) a směs se promyje vodou (2 x 25 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného. Vodné vrstvy se extrahují etherem (25 ml). Organické extrakty se spojí a suší (MgSO_4). Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se čistí gradientovou elucí 25 až 50% ethylacetátem v hexanu přes silikagel na koloně Mega Bond Elut a získá se 4-(4-izobutylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-N-[2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl]-pyridin-3-sulfonamid (0,218 g) jako olej; $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): -0,1 (s, 9H), 0,7 (t, 2H), 0,9 (d, 6H), 1,9 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,5 (d, 2H), 3,5 (t, 2H), 3,8 (s, 3H), 4,7 (s, 2H), 7,2 (d, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,4 (d, 1H), 8,0 (s, 1H), 8,8 (d, 1H), 9,2 (s, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 543 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Příklad 8

- 2M roztok hydroxidu sodného (1 ml) se přidá k roztoku N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-[1-(methoxykarbonyl)ethoxy]fenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu (0,302 g) v methanolu (5 ml) a dimethoxyethanu (5 ml) a roztok se míchá 3 dny. Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se rozpustí ve vodě (15 ml). Roztok se promyje ethylacetátem (2 x 15 ml) a okyselí se na pH 3 pomocí 6M kyseliny chlorovodíkové. Směs se extrahuje ethylacetátem (2 x 10 ml) a extrakty se znovu extrahují nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného (2 x 10 ml). Vodný roztok se okyselí 2M kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se ethylacetátem (2 x 10 ml). Extrakty se promyjí vodou (10 ml) a suší se (MgSO_4). Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se rekrystaluje z ethylacetátu a získá se 2-[4-(1-karboxyethoxy)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (0,098 g), teploty tání 149 až 151 °C; mikroanalýzou nalezeno: C, 53,6; H 4,9; N, 11,7 %; $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}\cdot 0,2\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ vypočteno: C, 54,1; H, 4,7; N, 12,1 %.

Výchozí materiál, N-(izobutoxykarbonyl)-2-[4-(1-methoxykarbonyl)ethoxyfenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid se získá následovně:

- (i) Roztok 4-bromfenolu (86,5 g), 3,4-dihydro-2H-pyranu (46,2 g) a pyridinium p-toluen-sulfonátu (1,25 g) v dichlormethanu (500 ml) se zahřívá pod argonem po dobu 24 hodin. Roztok se promyje 2M roztokem hydroxidu sodného (200 ml) a vodou (2 x 200 ml) a potom se suší (MgSO_4). Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se rozetře s hexanem a získá se 2-(4-bromfenoxy)-2H-tetrahydropyran (94,3 g), teploty tání 51 až 53 °C.

- (ii) terc.Butyllithium v pentanu (1,7M, 200 ml) se přidá během 20 minut k roztoku 2-(4-bromfenoxy)-2H-tetrahydropyranu (38,6 g) v suchém tetrahydrofuranu (450 ml) při teplotě -90 °C pod argonem. Roztok se míchá při teplotě -90 °C po dobu 30 minut a potom se přidá během 15 minut roztok trimethylborátu (30 ml) v suchém tetrahydrofuranu (50 ml). Roztok se míchá při teplotě -90 °C po dobu 30 minut a potom se nechá ohřát na -30 °C. Přidá se nasycený roztok chloridu amonného (100 ml) a směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Přidá se voda (100 ml) a směs se extrahuje etherem (2 x 250 ml). Extrakty se promyjí vodou (2 x 200 ml) a suší se (MgSO_4). Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se rekrystaluje ze směsi etheru a hexanu

a získá se 4-(2H-tetrahydropyran-2-yloxy)-fenylboronová kyselina (23,4 g), teploty tání 140 až 142 °C.

- (iii) Roztok fluoridu draselného (6,5 g) ve vodě (100 ml) se přidá k roztoku 2-chlor-N-izobutoxykarbonyl-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu (7,8 g), 4-(2-(2H)-tetrahydropyran-2-yloxy)fenylboronové kyseliny (10,0 g), tri-*o*-tolylfosfinu (0,73 g) a palladiumacetátu (0,25 g) v toluenu (100 ml) a směs se zahřívá pod zpětným chladičem a pod argonem 18 hodin. Přidá se ethylacetát (150 ml) a organická fáze se oddělí. Roztok se promyje 2M roztokem hydroxidu sodného (100 ml) a vodou (250 ml) a potom se suší (MgSO₄). Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se čistí mžikovou chromatografií za použití elučního činidla 25 až 50% ethylacetátu v hexanu. Zbytek se rekrystaluje ze směsi ethylacetátu a hexanu a získá se N-(izobutoxykarbonyl)-2-[4-(2H-tetrahydropyran-2-yloxy)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (4,0 g), teploty tání 142 až 144 °C.
- (iv) Roztok N-(izobutoxykarbonyl)-2-[4-(2H-tetrahydropyran-2-yloxy)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu (5,9 g) a pyridinium *p*-toluensulfonátu (0,27 g) v ethanolu (150 ml) se zahřívá na teplotu 60 °C po dobu 3 hodin. Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se čistí mžikovou chromatografií za použití elučního činidla ethylacetátu a hexanu v objemovém poměru 2:3. Zbytek se rozetře se směsí ethylacetátu a hexanu v objemovém poměru 1:9 a získá se 2-(4-hydroxyfenyl)-N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (4,7 g), teploty tání 144 až 146 °C.
- (v) Směs 2-(4-hydroxyfenyl)-N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu (0,472 g), methyl-2-brompropionátu (217 mg) a uhlíčanu draselného (166 mg) v acetonu (20 ml) se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 15 hodin. Těkavé podíly se odstraní odpařováním a ke zbytku se přidá voda (25 ml). Směs se extrahuje ethylacetátem (25 ml) a extrakty se promyjí 2M roztokem hydroxidu sodného (10 ml) a vodou (20 ml). Roztok se suší (MgSO₄) a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií za použití elučního činidla směsi ethylacetátu a hexanu v objemovém poměru 1:1 a získá se N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-[1-(methoxykarbonyl)ethoxy]fenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (0,32 g); ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 0,6 (d, 6H), 1,5 – 1,7 (m, 4H), 2,5 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 3,8 (d, 2H), 4,0 (s, 3H), 5,1 (q, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,7 – 7,8 (m, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,9 (d, 1H).

Příklad 9

- Methoxid sodný (0,115 g) se přidá k roztoku 2-[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu (0,212 g) v methanolu (10 ml) a směs se míchá a zahřívá pod zpětným chladičem 90 minut. Reakční směs se ochladí, nalije se do nasyceného vodného roztoku chloridu amonného (30 ml) a extrahuje se ethylacetátem (3 x 30 ml). Organické extrakty se spojí a suší (MgSO₄). Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se rozetře s etherem a získá se 2-[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (104 mg) jako pevná látka, teploty tání 183 až 184 °C; ¹H NMR (*d*₆-DMSO): 2,2 (s, 3H), 2,95 (s, 6H), 3,8 (s, 3H), 6,7 (široký s, 2H), 7,3 – 7,5 (m, 4H), 8,37 (dd, 1H), 8,7 (dd, 1H), 10,1 (široký s, 1H); hmotnostní spektrum (+ve FAB, DMSO/methanol/NBA): 400 (M+H)⁺.

- Výchozí materiál, 2-[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-N-(izobutoxykarbonyl)-N-3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid se získá v 51% výtěžku za použití postupu popsaného v příkladu 8, odstavec (iii), ale použije se 4-(N,N-dimethylamino)fenylboronová kyselina; ¹H NMR (*d*₆-DMSO): 0,6 (d, 6H), 1,6 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 3,0 (s, 6H), 3,8 (d, 2H), 4,0 (s, 3H), 6,7 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,6 (dd, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,85 (m, 2H); hmotnostní spektrum (+ve FAB, DMSO/NBA): 500 (M+H)⁺.

Příklad 10

Podle postupu popsaného v příkladu 1 se získá (v 32% výtěžku) 2-(4-chlorfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-pyridin-3-sulfonamid; ^1H NMR (CDCl_3): 2,3 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,7 (s, 1H), 7,25 – 7,45 (m, 5H), 7,5 (dd, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,8 (d, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 391 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; vychází se z 2-(4-chlorfenyl)-N-izobutoxykarbonyl-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu; ^1H NMR (CDCl_3): 0,65 (d, 6H), 1,7 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 3,8 (d, 2H), 4,0 (s, 3H), 7,35 – 7,6 (m, 5H), 7,9 (s, 1H), 8,85 (dd, 1H), 8,95 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 491 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; sám se získá podle postupu popsaného v příkladu 1, odstavec (iii), ale použije se 4-chlorfenylboronová kyselina.

Příklad 11

2M roztok hydroxidu sodného (1 ml) se přidá k roztoku N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-propylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu (0,7 g) v methanolu (2 ml) a reakční směs se míchá po dobu 17 hodin při okolní teplotě. Methanol se odstraní odpařením a přidá se voda (20 ml). Reakční směs se extrahuje ethylacetátem (4 x 15 ml), spojené organické extrakty se suší (MgSO_4) a potom se odstraní rozpouštědlo odpařením. Vzniklý olej se čistí elucí 30% ethylacetátem v izohexanu přes silikagel na koloně Mega Bond Elit a potom následuje rozetření ve směsi izohexanu a diethyletheru a získá se 2-(4-propylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (0,4 g), jako pevná látka, teploty tání 70 až 72 °C; hmotnostní spektrum (+ve ESP): 399 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Výchozí materiál N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-propylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid se získá následovně:

(i) n-Butyllithium (34 ml 1,6M roztoku v hexanech) se přidá po kapkách k míchanému roztoku 1-brom-4-propylbenzenu (9,96 g) v suchém THF (30 ml) při teplotě -70 °C pod argonem. Reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě -70 °C a přidá se triisopropylborát (12,7 ml) a směs se míchá dalších 90 minut při teplotě -70 °C a potom se přidá nasycený vodný roztok chloridu amonného (30 ml). Reakční směs se míchá při teplotě -70 °C dalších 10 minut, přidá se voda (100 ml) a reakční směs se nechá ohřát na okolní teplotu. Reakční směs se extrahuje diethyletherem (3 x 50 ml), spojené organické vrstvy se suší (MgSO_4) a potom se odstraní rozpouštědlo odpařením. Rozetřením vzniklého čirého oleje s izohexanem se získá 4-propylfenylboronová kyselina jako bílá pevná látka, 6,7 g; hmotnostní spektrum (negativní elektrorozprašování (-ve ESP)): 163 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

(ii) Tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0) (60 mg) se přidá k deoxygenovanému roztoku uhličitanu sodného (212 mg), 4-propylboronové kyseliny (328 mg) a 2-chlor-N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu (828 mg) ve směsi vody (5 ml), ethanolu (8 ml) a toluenu (16 ml). Směs se míchá a zahřívá pod argonem při teplotě 80 °C po dobu 17 hodin a potom nechá ochladit na okolní teplotu. Přidá se ledová voda (25 g) a reakční směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 50 ml). Spojené organické vrstvy se suší (MgSO_4) a po odpaření se získá jantarově žlutý olej. Tento olej se čistí chromatografií na silikagelu na koloně Mega Bond Elut za použití elučního činidla 20% ethylacetátu v izohexanu a získá se N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-propylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (760 mg) jako pevná látka; hmotnostní spektrum (+ve ESP): 499 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad 12

Podle postupu popsaného v příkladu 11 se získá (v 72% výtěžku) 2-(4-ethylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-pyridin-3-sulfonamid jako bílé krystaly, teploty tání 73 až 75 °C;

¹H NMR (DMSO-d₆); 1,2 (t, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,65 (q, 2H), 3,8 (s, 3H), 7,2 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,6 (dd, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,8 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 385 (M+H)⁺; vychází se z N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-ethylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu.

5

Výchozí materiál, N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-ethylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid se získá následovně:

10 (i) Podle postupu popsaného v příkladu 11, odstavec (i), ale za použití 1-brom-4-ethylbenzenu jako výchozího materiálu se získá (v 93% výtěžku) 4-ethylfenylboronová kyselina jako pevná látka, hmotnostní spektrum (-ve ESP): 149 (M-H)⁻.

15 (ii) Podle postupu popsaného v příkladu 11, odstavec (ii), ale za použití 4-ethylfenylboronové kyseliny se získá (v 36% výtěžku) N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-ethylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid jako bílé krystaly; hmotnostní spektrum (+e ESP): 485 (M+H)⁺.

Příklad 13

20

Podle postupu popsaného v příkladu 11 se získá (v 48% výtěžku) 2-(4-terc.butylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid jako bílé krystaly, teploty tání 150 až 151 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆); 1,3 (s, 9H), 2,25 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 7,4 (m, 4H), 7,6 (dd, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,8 (d, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP); 413 (M+H)⁺⁺; vychází se z N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-terc.butylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu.

25

Výchozí materiál, N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-terc.butylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid se získá následovně:

30

(i) Podle postupu popsaného v příkladu 11, odstavec (i), ale za použití 1-brom-4-terc.butylbenzenu, jako výchozí materiálu se získá (v 81% výtěžku) 4-terc.butylfenylboronová kyselina (81 %) jako bílá pevná látka; hmotnostní spektrum (-ve ESP): 177 (M-H)⁻.

35 (ii) Podle postupu popsaného v příkladu 11, odstavec (ii), ale vycházejí z 4-terc.butylfenylboronové kyseliny se získá (v 33% výtěžku) N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-terc.butylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid, jako bílé krystaly; hmotnostní spektrum (+ve ESP): 513 (M+H)⁺.

40

Příklad 14

Podle postupu popsaného v příkladu 11 se získá (v 42% výtěžku) 2-(4-izopropylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid jako bílé krystaly, teploty tání 74 až 75 °C; hmotnostní spektrum (+ve ESP): 399 (M+H)⁺; vychází se z N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-izopropylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu.

45

Výchozí materiál, N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-izopropylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid se získá následovně:

50

(i) Podle postupu popsaného v příkladu 11 odstavec (i), ale za použití 1-brom-4-izopropoxybenzenu jako výchozího materiálu se získá (v 93% výtěžku) 4-izopropylfenylboronová kyselina jako bílá pevná látka; hmotnostní spektrum (-ve ESP): 163 (M-H)⁻.

(ii) Podle postupu popsaného v příkladu 11 odstavec (ii) ale za použití 4-izopropylfenylboronové kyseliny se získá (v 45% výtěžku) N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-izopropylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid jako bílé krystaly; hmotnostní spektrum (+ve ESP): 499 (M+H)⁺.

5

Příklad 15

Podle postupu popsaného v příkladu 11 se získá (v 33% výtěžku) 2-(4-vinylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid jako bílé krystaly, teploty tání 110 až 112 °C; hmotnostní spektrum (+ve ESP): 383 (M+H)⁺; vychází se z N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-vinylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu.

10

Výchozí materiál, N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-vinylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid se získá následovně:

15

(i) Podle postupu popsaného v příkladu 11, odstavec (i), ale za použití 1-brom-4-vinylbenzenu jako výchozího materiálu se získá (v 82% výtěžku) 4-vinylfenylboronová kyselina jako bílá pevná látka; hmotnostní spektrum (-ve ESP): 149 (M-H)⁻.

20

(ii) Podle postupu popsaného v příkladu 11, odstavec (ii), ale za použití 4-vinylfenylboronové kyseliny se získá (v 27% výtěžku) N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-vinylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid jako bílé krystaly; hmotnostní spektrum (+ve ESP): 483 (M+H)⁺.

25

Příklad 16

Podle postupu popsaného v příkladu 11 se získá (v 30% výtěžku) 2-(4-(N,N-diethylamino)fenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid jako bílé krystaly, teploty tání 115 až 117 °C; hmotnostní spektrum (+ve ESP): 428 (M+H)⁺; vychází se z N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-(N,N-diethylamino)fenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu.

30

Výchozí materiál, N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-(N,N-diethylamino)fenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid se získá následovně:

35

(i) Podle postupu popsaného v příkladu 11, odst. (i), ale za použití 4-brom-N,N-dimethylanilinu jako výchozího materiálu se získá (v 76% výtěžku) 4-(N,N-diethylamino)fenylboronová kyselina jako bílá pevná látka; hmotnostní spektrum (-ve ESP): 192 (M-H)⁻.

40

(ii) Podle postupu popsaného v příkladu 11, část (ii), ale za použití 4-(N,N-diethylamino)fenylboronové kyseliny jako výchozího materiálu se získá (v 31% výtěžku) N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-(N,N-diethylamino)fenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid jako bílé krystaly; hmotnostní spektrum (+ve ESP): 528 (M+H)⁺.

45

Příklad 17

Podle postupu popsaného v příkladu 11 se získá (v 50% výtěžku) 2-(4-propoxyfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid jako bílé krystaly, teploty tání 134 až 135 °C; hmotnostní spektrum (+ve ESP): 415 (M+H)⁺; vychází se z N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-propoxyfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu.

50

Výchozí materiál, N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-propoxyfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid se získá následovně:

- 5 (i) Směs 4-bromfenolu (8,65 g), jodidu draselného (83 mg), uhličitanu draselného (6,9 g) a propylbromidu (6,15 g) se zahřívá pod zpětným chladičem v acetonu (100 ml) po dobu 48 hodin. Reakční směs se ochladí na okolní teplotu, filtruje se a aceton se odstraní ve vakuu a získá se jantarově žlutý olej. Tento olej se čistí gradientovou elucí 20% ethylacetátem v izo-hexanu přes silikagel na koloně Mega Bond Elut a získá se 1-brom-4-propoxybenzen (9,4 g) jako čirý olej; hmotnostní spektrum (+ve CI): 214 (M+H)⁺.
- 10 (ii) Podle postupu popsaného v příkladu 11, odstavec (i), ale vycházejí z 1-brom-4-propoxybenzenu se získá (v 95% výtěžku) 4-propoxyfenylboronová kyselina jako bílá pevná látka; hmotnostní spektrum (-ve ESP): 179 (M-H)⁻.
- 15 (iii) Podle postupu popsaného v příkladu 11, odstavec (ii), ale vycházejí z 4-propoxyfenylboronové kyseliny se získá (v 46%) výtěžku N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-propoxyfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid jako bílé krystaly; hmotnostní spektrum (+ve ESP): 515 (M+H)⁺.

20

Příklad 18

Podle postupu popsaného v příkladu 11 se získá (v 46% výtěžku) 2-(4-ethoxyfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid jako bílá krystalická látka, teploty tání 25 162 až 163 °C; hmotnostní spektrum (+ve ESP): 401 (M+H)⁺; vychází se z N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-ethoxyfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu.

Výchozí materiál, N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-ethoxyfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid se získá následovně:

30

- (i) Podle postupu popsaného v příkladu 7, odstavec (i), ale za použití ethylbromidu jako výchozího materiálu se získá (v 76% výtěžku) 1-brom-4-ethoxybenzen, jako čirý olej, hmotnostní spektrum (+ve CI): 200 (M+H)⁺.
- 35 (ii) Podle postupu popsaného v příkladu 11, odstavec (i), ale za použití 1-brom-4-ethoxybenzenu jako výchozího materiálu se získá (v 96% výtěžku) 4-ethoxyfenylboronová kyselina jako bílá pevná látka, hmotnostní spektrum (-ve ESP): 165 (M-H)⁻.
- 40 (iii) Podle postupu popsaného v příkladu 11, odstavec (ii), ale za použití 4-ethoxyfenylboronové kyseliny jako výchozího materiálu se získá (v 36% výtěžku) N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-ethoxyfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid, jako bílá pevná krystalická látka, hmotnostní spektrum (+ve ESP): 501 (M+H)⁺.

45 Příklad 19

Tetrabutylamoniumfluorid (0,4 ml 1,0M roztoku v THF) se přidá k roztoku 2-[4-(2-((terc.butyl-dimethylsilyloxy)methyl)propyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu (118 mg) v THF (5 ml) při teplotě okolí. Po 0,25 hod se přidá další roztok 50 tetrabutylamoniumfluoridu (0,4 ml), po 0,75 hod. (1,0 ml) a konečně po 1,5 hod 0,2 ml. Reakční směs se míchá další 0,5 hod, zředí se vodou (10 ml) a reakční směs se extrahuje dichlormethanem (4 x 10 ml). Spojené organické extrakty se suší nad MgSO₄ a po odpaření se získá jantarový olej. Tento olej se čistí gradientovou elucí 0 až 50% methanolem v dichlormethanu přes silikagel na koloně Mega Bond Elut a získá se 2-[4-(3-hydroxy-2-methylpropyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (75 mg) jako bílé krystaly, teploty tání 118 až 119 °C; 55

^1H NMR (DMSO- d_6): 0,95 (d, 3H), 1,35 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,5 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 6,65 (s, 1H), 7,2 (m, 4H), 7,35 (s, 1H), 7,5 (m, 1H), 8,7 (d, 1H), 8,8 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 429 (M+H) $^+$.

- 5 Výchozí materiál, 2-[4-(2-((terc.butyldimethylsiloxy)methyl)propyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid se získá následovně:

(i) Methoxid sodný se generuje přidáním sodíku (9,45 g) k ethanolu (370 ml). Reakční roztok se ochladí na teplotu 0 °C a během 2 minut se přidá diethyl-2-methylmalonát (68,8 ml). Reakční
10 směs se míchá při 5 °C po dobu 20 minut a potom se přidá během 20 minut 4-brombenzylbromid (97 g). Reakční směs se zahřívá pod zpětným chladičem 16 hodin. Reakční směs se ochladí na okolní teplotu, filtruje mezi vodu (500 ml) a diethylether (1000 ml). Diethylether se oddělí a vodná vrstva se extrahuje diethyletherem (2 x 500 ml). Spojené organické vrstvy se suší (MgSO $_4$) a po odpaření se získá jantarový olej. Tento olej se čistí vakuovou destilací a získá se
15 diethyl 2-(4-brombenzyl)-2-methylmalonát (84,4 g), teploty varu 122 až 125 °C/0,1–0,2 mmHg; hmotnostní spektrum (+ve CI): 343 (M+H) $^+$.

(ii) Roztok hydroxidu sodného (34,0 g) ve vodě (155 ml) se přidá k roztoku diethyl 2-(4-brombenzyl)-2-methylmalonátu (29,2 g) v ethanolu (165 ml) a potom se zahřívá pod zpětným
20 chladičem po dobu 9 hodin. Reakční směs se ochladí a rozpouštědlo se odpaří a zbytek se převede do vody (150 ml). Potom se přidají pelety hydroxidu sodného (25,4 g) a reakční směs se zahřívá pod zpětným chladičem 2 hodiny. Reakční směs se potom ochladí a okyslí se na pH <1 pomocí koncentrované kyseliny chlorovodíkové, která způsobí vysrážení pevné látky. Reakční směs se extrahuje diethyletherem (3 x 150 ml), spojené organické vrstvy se suší (MgSO $_4$)
25 a rozpouštědlo se odpaří a získá se bílá pevná látka. Tato pevná látka se zahřívá na teplotu 250 °C po dobu 20 minut, ochladí se na okolní teplotu, rozpustí se v 1,0M roztoku hydroxidu sodného (150 ml), zpracuje se aktivním uhlím a potom se filtruje přes infuzóriovou hlinku. Vzniklý čirý roztok se znovu okyslí a extrahuje se diethyletherem (3 x 150 ml). Spojené organické vrstvy se suší (MgSO $_4$) a po odpaření se získá žlutý olej, který krystaluje stáním a získá se 2-methyl-3-(4-bromfenyl)propanová kyselina jako bílá pevná látka, teploty tání 69 až 70 °C; hmotnostní
30 spektrum (+ve CI): 243 (M+H) $^+$.

Diboran (192 ml 1,0M roztok v tetrahydrofuranu) se přidá po kapkách během 25 minut při teplotě 0 °C k roztoku 2-methyl-3-(4-bromfenyl)propanové kyseliny (38,9 g) v THF (240 ml).
35 Reakční směs se míchá 45 minut při teplotě 0 °C a potom se nechá ohřát na okolní teplotu během 2 hodin. Přidá se voda (120 ml), potom pevný uhlíčitán draselný (144 mg) a potom další voda (80 ml). Reakční směs se extrahuje diethyletherem (3 x 250 ml), spojené organické vrstvy se suší (MgSO $_4$) a rozpouštědlo se odpaří a získá se 2-methyl-3-(4-bromfenyl)propanol jako žlutý olej (37,4 g), hmotnostní spektrum (+ve CI): 248 (M+NH $_4$) $^+$.

(iv) Roztok imidazolu (27,2 g) v DMF (100 ml) se přidá k při teplotě 0 °C k míchanému roztoku 2-methyl-3-(4-bromfenyl)propanolu (37,4 g) a terc.butyldimethylsilylchloridu (28,9 g) v suchém DMF (100 ml). Reakční směs se míchá, ohřeje se během 21 hodin na okolní teplotu
40 a potom se vlije do ledu (500 g). Reakční směs se extrahuje diethyletherem (3 x 500 ml), spojené organické vrstvy se suší (MgSO $_4$) a po odpaření rozpouštědla se získá 1-(terc.butyldimethylsiloxy)-2-methyl-3-(4-bromfenyl)propan jako žlutý olej (53,3 g), hmotnostní spektrum (+ve CI): 343 (M+H) $^+$.

(v) Podle postupu popsaného v příkladu 11 odstavec (i), ale za použití 1-(terc.butyldimethylsiloxy)-2-methyl-3-(4-bromfenyl)propanu jako výchozího materiálu se získá (v 93% výtěžku)
50 4-[2-(terc.butyldimethylsiloxy)methyl]propyl-fenylboronová kyselina jako bílá pevná látka, hmotnostní spektrum (-ve ESP): 149 (M-H) $^-$.

(vi) Podle postupu popsaného v příkladu 11, odstavec (ii), ale za použití 4-[2-(terc.butyldimethylsiloxy)methyl]propyl-fenylboronové kyseliny jako výchozího materiálu se získá (v 36%)
55

výtěžku) N-(izobutoxykarbonyl)-2-[4-(2-((terc.butyl-dimethylsiloxy)methyl)propyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid jako bílá krystalická látka, hmotnostní spektrum (+ve ESP): 485 (M+H)⁺.

- 5 (vii) Podle postupu popsaného v příkladu 11, ale za použití N-(izobutoxykarbonyl)-2-[4-(2-((terc.butyl-dimethylsiloxy)methyl)propyl)fenyl]-N-[(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-pyridin-3-sulfonamidu jako výchozího materiálu se získá (v 55% výtěžku) 2-[4-(2-((terc.butyl-dimethylsiloxy)methyl)propyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid, jako čirý olej, ¹H NMR (DMSO-d₆): 0,0 (s, 6H), 0,60 (d, 6H), 0,8 (d, 3H), 0,9 (s, 9H), 1,6 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 2,4 – 2,6 (m, 4H), 2,75 (m, 1H), 3,4 (dd, 2H), 3,8 (d, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,2 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,8 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,8 – 8,9 (m, 2H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): (M+H)⁺.

15 Příklad 20

- Podle postupu popsaného v příkladu 9 se získá (v 52% výtěžku) 2-(4-acetamidofenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid, jako pevná látka, teploty tání 208 až 209 °C; ¹H NMR (d₆-DMSO): 2,1 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 7,4 (d, 2H), 7,4 – 7,6 (m, 4H), 8,4 (d, 1H), 8,8 (d, 1H), 10,0 (široký s, 1H), 10,4 (široký s, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 414 (M+H)⁺; vychází se z 2-(4-acetamidofenyl)-N-izobutoxykarbonyl-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu; ¹H NMR (d₆-DMSO): 0,6 (d, 6H), 1,6 (m, 1H), 2,1 (s, 3H), 2,6 (s, 3H), 3,8 (d, 2H), 4,0 (s, 3H), 7,4 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,8 (dd, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,85 (dd, 1H), 8,9 (dd, 1H), 10,0 (s, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 514 (M+H)⁺; sám se může získat podle postupu popsaného v příkladu 11, odstavec (ii), ale použije se 4-acetaminofenylboronová kyselina; ¹H NMR (d₆-DMSO): 2,1 (s, 3H), 7,5 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,8 (s, 2H), 9,9 (široký s, 1H).

- 4-Acetamidofenylboronová kyselina se získá podle postupu popsaného v příkladu 11, odstavec (i), s tím, že se použije 4'-bromacetanilid, 1 ekvivalent hydridu sodného se přidá před ochlazením na -78 °C a pro extrakci produktu se použije ethylacetát.

Příklad 21

- 35 Podle postupu popsaného v příkladu 1 se získá (v 45% výtěžku) 2-(4-acetylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid; ¹H NMR (CDCl₃): 2,3 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 6,7 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,5 (dd, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,7 (d, 1H), 8,8 (d, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 399 (M+H)⁺; vychází se z 2-(4-acetylfenyl)-N-izobutoxykarbonyl-N-(3-methoxy-5-methylpyrazinyl)pyridin-3-sulfonamidu; ¹H NMR (CDCl₃): 0,7 (d, 6H), 1,7 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,85 (d, 2H), 4,0 (s, 3H), 7,5 (dd, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,9 (s, 1H), 8,0 (d, 2H), 8,85 (dd, 1H), 8,95 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 499 (M+H)⁺; sám se získá podle postupu popsaného v příkladu 1, odstavec (iii), ale použije se 4-acetylfenylboronová kyselina (získaná podle postupu popsaného v Britské patentové přihlášce č. 2276160).

Příklad 22

- 50 Tetrahydroborát sodný (0,051 g) se přidá po částech během 5 minut k roztoku 2-(4-acetylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu (0,135 g) v ethanolu (5 ml). Směs se míchá 45 minut při okolní teplotě a potom se vlije do vody (20 ml) a okyselí se na pH 3 pomocí 2M kyseliny chlorovodíkové. Směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 20 ml). Extrakty se spojí, promyjí se vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a suší se (MgSO₄). Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se čistí gradientovou elucí 10 až 70% ethylacetátem

v hexanu přes silikagel na koloně Mega Bond Elut a získá se 2-[4-(1-hydroxyethyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (0,096 g) jako pěna; $^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{COOD}$): 1,55 (d, 3H), 2,3 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,95 (q, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,3 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,55 (dd, 1H), 8,7 (d, 1H), 8,85 (d, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 401 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Příklad 23

- Podle postupu popsaného v příkladu 1 s tím, že k rozpuštěným reakčním složkám se přidá dimethoxyethan se získá (v 69% výtěžku) 2-(4-allylphenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2,25 (s, 3H), 3,5 (d, 2H), 3,8 (s, 3H), 5,15 (m, 2H), 6,0 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,15 – 7,3 (m, 4H), 7,35 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 8,65 (dd, 1H), 8,8 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 397 ($\text{M} + \text{H}$)⁺; vychází se z 2-(4-allylphenyl)-N-izobutoxykarbonyl-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu.

Výchozí 2-(4-allylphenyl)-N-izobutoxykarbonyl-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid se získá následovně:

- (i) Podle postupu popsaného v příkladu 11, odstavec (i) se získá (v 37% výtěžku) 4-allylphenylboronová kyselina, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 3,38 – 3,53 (m, 2H), 5,03 – 5,18 (m, 2H), 5,88 – 6,10 (m, 1H), 7,34 (d, 2H), 8,15 (d, 2H); hmotnostní spektrum (–ve ESP): 161 ($\text{M} - \text{H}$)[–]; vychází se z 4-allyl-1-brombenzenu (připraví se jak je popsáno v J. Org. Chem., 1970, 35, 1777).
- (ii) Podle postupu popsaného v příkladu 11, odstavec (ii), ale za použití 4-allylphenylboronové kyseliny jako výchozího materiálu se získá (v 48% výtěžku) 2-(4-allylphenyl)-N-izobutoxykarbonyl-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0,7 (d, 6H), 1,7 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 3,45 (d, 2H), 3,8 (d, 2H), 4,0 (s, 3H), 5,1 (m, 2H), 6,0 (m, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,5 (dd, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,9 (s, 1H), 8,85 (dd, 1H), 9,0 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 497 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Příklad 24

- Podle postupu popsaného v příkladu 9 se získá (v 79% výtěžku) N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-[4-(izopropylamino)fenyl]pyridin-3-sulfonamid jako pevná látka, teploty tání 105 – 107 °C; $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): 1,2 (d, 6H), 2,3 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,6 (m, 1H), 6,6 (široký s, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,4 (široký s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 8,4 (dd, 1H), 8,7 (dd, 1H), 10,1 (široký s, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 414 ($\text{M} + \text{H}$)⁺; vychází se z N-izobutoxykarbonyl-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-[4-(izopropylamino)fenyl]pyridin-3-sulfonamidu.

Výchozí materiál, N-izobutoxykarbonyl-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-[4-(izopropylamino)fenyl]pyridin-3-sulfonamid se získá následovně:

- (i) Podle postupu popsaného v příkladu 11, odstavec (ii), ale za použití dvakrát většího množství 4-aminofenylboronové kyseliny jako výchozího materiálu se získá (v 50% výtěžku) 2-(4-aminofenyl)-N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid jako pevná látka;
- $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): 0,6 (d, 6H), 1,6 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 3,8 (d, 2H), 4,0 (s, 3H), 5,45 (široký s, 2H), 6,5 (d, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,6 (dd, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,8 (m, 2H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 472 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.
- (ii) Roztok 2-(4-aminofenyl)-N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu (0,17 g) v acetonu (3 ml) a vodě (3 ml) se okyselí pomocí ledové

kyseliny octové na pH 4. Potom se přidá kyantrihydroborát sodný (0,045 g) a směs se míchá při okolní teplotě po dobu 16 hodin. Směs se potom nalije do 2M kyseliny chlorovodíkové (10 ml) a extrahuje se ethylacetátem (2 x 25 ml). Vodná vrstva se alkalizuje na pH 10 pomocí 2M hydroxidu sodného a znovu se extrahuje ethylacetátem (2 x 25 ml). Všechny organické extrakty se spojí, promyjí se solankou a suší se (MgSO₄). Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se čistí gradientovou elucí 35 až 50% ethylacetátem v hexanu přes silikagel na koloně Mega Bond Elut a získá se N-izobutoxykarbonyl-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-[4-(izopropyl-amino)fenyl]pyridin-3-sulfonamid (0,11 g) jako guma; ¹H NMR (d₆-DMSO): 0,6 (d, 6H), 1,2 (d, 6H), 1,6 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,8 (d, 2H), 4,0 (s, 3H), 5,8 (d, 1H), 6,6 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,6 (m, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,8 (m, 2H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 514 (M+H)⁺.

Příklad 25

Podle postupu popsaného v příkladu 5 se získá (v 29% výtěžku) N-(5-chlor-3-methoxypyrazin-2-yl)-2-(4-methoxykarbonylfenyl)pyridin-3-sulfonamid; ¹H NMR (CDCl₃): 3,8 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 6,7 (široký s, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 8,1 (d, 2H), 8,7 (dd, 1H), 8,65 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve FAB, DMSO/NBA): 435 (M+H)⁺; vychází se z 4-nitro-fenyl-2-(4-methoxykarbonylfenyl)pyridin-3-sulfonátu; ¹H NMR (d₆-DMSO): 3,8 (s, 3H), 7,3 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,75 (dd, 1H), 8,05 (d, 2H), 8,25 (d, 2H), 8,45 (dd, 1H), 9,05 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 414 (M+H)⁺; sám se získá podle postupu popsaného v příkladu 5, odstavec (ii), ale použije se 4-(methoxykarbonyl)fenylboronová kyselina.

Příklad 26

Lithium tetrahydroaluminát (20,5 ml 1M roztoku v etheru) se přidá během 10 minut k roztoku 2-[4-(2,3-epoxy-2-methylpropyl)fenyl]-N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu (1,8 g) v bezvodém THF při teplotě 0 °C. Po 30 minutách se reakční směs nalije do nasyceného vodného roztoku chloridu sodného (50 ml) a extrahuje se ethylacetátem (4 x 50 ml). Extrakty se promyjí solankou a suší se (MgSO₄). Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se čistí gradientovou elucí 0 až 80% ethylacetátem v hexanu přes silikagel na koloně Mega Bond Elut a získá se 2-[4-(2-hydroxy-2-methylpropyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (0,115 g) jako pěna; ¹H NMR (CDCl₃+CD₃COOD): 1,3 (s, 6H), 2,3 (s, 3H), 2,8 (s, 2H), 3,8 (s, 3H), 7,2 – 7,3 (m, 5H), 7,55 (dd, 1H), 8,7 (dd, 1H), 8,85 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 429 (M+H)⁺.

Výchozí materiál, 2-[4-(2,3-epoxy-2-methylpropyl)fenyl]-N-izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid se získá následovně:

(i) Podle postupu popsaného v příkladu 11, odstavec (i), ale za použití 1-brom-4-(2-methylprop-2-enyl)benzenu (získaný jak je popsáno v Chemische Berichte, 1962, 95, 1921) a čištěním gradientovou elucí 0 až 70% ethylacetátem v hexanu přes silikagel na koloně Mega Bond Elut se získá (v 32% výtěžku) 4-(2-methylprop-2-enyl)fenylboronová kyselina jako pevná látka, ¹H NMR (CDCl₃): 1,7 (s, 3H), 3,4 (s, 2H), 4,8 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 8,15 (d, 2H); hmotnostní spektrum (-ve ESP): 175 (M-H)⁻.

(ii) Podle postupu popsaného v příkladu 11, odstavec (ii), ale za použití 4-(2-methylprop-2-enyl)fenylboronové kyseliny se získá (v 61% výtěžku) N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-[4-(2-methylprop-2-enyl)fenyl]pyridin-3-sulfonamid, ¹H NMR (CDCl₃): 0,7 (d, 6H), 1,7 (s, 3H), 1,75 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 3,8 (d, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,8 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,5 (dd, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,9 (s, 1H), 8,85 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 511 (M+H)⁺.

(iii) 3-Chlorperoxybenzoová kyselina (50%, 2,4 g) se přidá během 5 minut k roztoku N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-[4-(2-methylprop-2-enyl)-fenyl]pyridin-3-sulfonamidu (1,8 g) v dichlormethanu (75 ml) při teplotě 0 °C. Reakční směs se nechá ohřát na okolní teplotu a míchá se další 1 hodinu. Směs se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného (20 ml), vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a suší se (MgSO₄). Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se čistí vakuovou mžikovou chromatografií a potom gradientovou elucí 0 až 40% ethylacetátem v hexanu přes silikagel na koloně Mega Bond Elut a získá se 2-[4-(2,3-epoxy-2-methylpropyl)fenyl]-N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (0,16 g) jako pevná látka, ¹H NMR (CDCl₃): 0,65 (d, 6H), 1,3 (s, 3H), 1,7 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,65 (dd, 2H), 2,9 (q, 2H), 3,85 (d, 2H), 4,0 (s, 3H), 7,3 (d, 2H), 7,5 (dd, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,85 (dd, 1H), 8,95 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 527 (M+H)⁺.

15 Příklad 27

Podle postupu popsaného v příkladu 1, ale za použití N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-methylfenyl)pyridin-3-sulfonamidu jako výchozího materiálu se získá (v 35% výtěžku) N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-methylfenyl)pyridin-3-sulfonamid, teploty tání 184 až 185 °C; mikroanalýzou nalezeno: C, 58,0; H, 4,9; N, 14,9 %; pro C₁₈H₁₈N₄O₃S vypočteno: C, 58,4; H, 4,9; N, 15,1 %.

Výchozí materiál, N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-methoxyfenyl)pyridin-3-sulfonamid, teploty tání 143 až 145 °C se získá v 72% výtěžku za použití postupu popsaného v příkladu 1, odstavec (iii), ale vychází se z 4-methylfenylboranové kyseliny.

30 Příklad 28

Oleje zbavený hydrid sodný (240 mg) se přidá za míchání k methanolu (20 ml). Po skončení vývoje vodíku se přidá 2-(4-brommethylfenyl)-N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (549 mg) a směs se míchá po dobu 2 hodin. Těkavé podíly se odstraní odpařením a ke zbytku se přidá nasycený roztok chloridu sodného (10 ml). Směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 20 ml) a extrakty se suší (MgSO₄). Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se čistí mžikovou chromatografií za použití elučního činidla ethylacetátu a hexanu v objemovém poměru 13:7 a získá se 2-(4-methoxymethylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (170 mg), teploty tání 129 až 130 °C (po tritraci s etherem); mikroanalýzou nalezeno: C, 56,9; H, 4,9; N, 13,9 %; pro C₁₉H₂₀N₄O₄S vypočteno: C, 57,0; H, 5,0; N, 14,0 %.

Výchozí materiál, 2-(4-brommethylfenyl)-N-izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid se získá následovně:

45 N-Bromsukcinimid (2,99 g) a azobisisobutyronitril (275 g) se přidají k roztoku N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-methylfenyl)pyridin-3-sulfonamidu (7,9 g) v chloridu uhličitém (150 ml) a směs se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Nerozpustné materiály se odstraní filtrací a filtrát se koncentruje odpařením. Zbytek se znovu rozpustí v ethylacetátu (200 ml) a roztok se promyje vodou (100 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (100 ml). Roztok se suší (MgSO₄) a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Zbytek se tritruje směsí ethylacetátu a hexanu v objemovém poměru 3:7 (80 ml) a získá se 2-(4-brommethylfenyl)-N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (6,5 g), teploty tání 125 až 128 °C.

55

Příklad 29

Podle postupu popsaného v příkladu 28, ale za použití izopropanolu jako rozpouštědla se získá (v 39% výtěžku) 2-(4-izopropoxymethylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid, teploty tání 123 až 124 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆): 1,2 (d, 6H), 2,25 (s, 3H), 3,65 – 3,75 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,5 (s, 2H), 7,25 – 7,5 (m, 5H), 7,6 (dd, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,8 (dd, 1H).

10 Příklad 30

Roztok N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-methoxykarbonylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu (830 mg) a methoxidu sodného (433 mg) v methanolu (25 ml) se zahřívá pod refluxem po dobu 1 hodiny. Těkavé podíly se odstraní odpařením a ke zbytku se přidá nasycený roztok chloridu amonného (20 ml). Směs se extrahuje ethylacetátem (2 x 20 ml) a extrakty se promyjí vodou (2 x 15 ml) a suší se (MgSO₄). Rozpouštědlo se odstraní destilací a zbytek se čistí mřížkovou chromatografií za použití elučního činidla 25 až 50% ethylacetátu v hexanu a získá se 2-(4-methoxykarbonylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (190 mg), teploty tání 144 až 146 °C; mikroanalýzou nalezeno: C, 55,2; H, 4,3; N, 13,3 %; pro C₂₃H₂₄BrN₄O₄S vypočteno: C, 55,1; H, 4,4; N, 13,5 %.

Výchozí materiál, N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-methoxykarbonylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid se získá následovně:

(i) Roztok 4-karboxyfenylboronové kyseliny (25 g) a koncentrované kyseliny sírové (1 ml) v methanolu (250 ml) se zahřívá pod zpětným chladičem podobu 36 hodin. Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se rozpustí v ethylacetátu (200 ml). Přidá se voda (100 ml) a směs se míchá 1 hodinu. Organická fáze se oddělí a promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (50 ml), vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného (50 ml). Roztok se suší (MgSO₄) a rozpouštědlo se odstraní odpařením a získá se 4-methoxykarbonylfenylboronová kyselina (27,7 g), teploty tání 227 až 229 °C.

(ii) Roztok fluoridu draselného (7,0 g) ve vodě (150 ml) se přidá k roztoku 2-chlor-N-izobutoxykarbonyl-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu (8,3 g), 4-methoxykarbonylfenylboronové kyseliny (7,9 g) a tetrakis(trifenyfosfin)palladia(0) (1,0 g) v toluenu (150 ml) a směs se zahřívá pod zpětným chladičem pod argonem po dobu 18 hodin. Přidá se ethylacetátu a organická fáze se oddělí. Roztok se promyje 2M hydroxidem sodným (100 ml) a vodou (250 ml) a suší se (MgSO₄). Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se trituruje se směsí ethylacetátu a hexanu v objemovém poměru 1:3 a získá se N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-methoxykarbonylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (8,5 g), teploty tání 134 až 136 °C.

Příklad 31 a 32

Podle postupu popsaného v příkladu 5, ale za použití vhodného aminoheterocyklu obecného vzorce VII se získají následující sloučeniny v 23 až 27% výtěžku.

50 Příklad 31

N-(5-brom-3-methoxypyrazin-2-yl)-2-(4-izobutylfenyl)pyridin-3-sulfonamid

mikroanalýzou nalezeno: C, 50,0; H, 4,4; N, 11,5 %; pro C₂₀H₂₁BrN₄O₃S vypočteno: C, 50,3; H, 4,4; N, 11,7 %; ¹H NMR (CDCl₃): 0,95 (d, 6H), 1,9 (m, 1H), 2,5 (d, 2H), 3,8 (s, 3H), 6,65 (široký

s, 1H), 7,2 (d, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,5 (dd, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,6 (dd, 1H), 8,8 (dd, 1H); vychází se z 2-amino-5-brom-3-methoxypyrazinu (získán jak je popsáno v Gazz. Chem. Ital 1960, 90, 1807).

5

Příklad 32

N-(2-chlor-4-methoxypyrimidin-5-yl)-2-(4-izobutylfenyl)pyridin-3-sulfonamid

10 ¹H NMR (CDCl₃): 0,95 (d, 6H), 1,9 (m, 1H), 2,5 (d, 2H), 3,8 (s, 3H), 6,15 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,4 – 7,5 (m, 3H), 8,1 (s, 1H), 8,5 (dd, 1H), 8,85 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 433 (M+H)⁺; vychází se z 5-amino-2-chlor-4-methoxypyrimidinu, sám se získá následovně:

15 Směs 5-amino-2,4-dichlorpyrimidinu (0,32 g) (získána jak je popsáno v Chem. Pharm. Bull., (JAPAN), 1958, 6, 343 až 346) a roztoku methoxidu sodného v methanolu (ze sodíku (0,05 g) a methanolu (25 ml)) se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 15 minut a nechá se ochladit. Těkavé podíly se odstraní odpařením a přidá se malé množství vody. Směs se extrahuje dvakrát etherem a spojené extrakty se suší (MgSO₄) a po odpaření se získá 5-amino-2-chlor-4-methoxypyrimidin (0,2 g) jako olej; ¹H NMR (d₆-DMSO): 3,92 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 7,72 (s, 1H); hmotnostní spektrum (+ve EI): 160 (M+H)⁺.

20

Příklad 33

25 Tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (25 mg) se přidá k deoxygenovanému roztoku uhličitanu sodného (223 mg), dimethoxy-(3-pyridyl)boranu (116 mg) a 2-(4-indofenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu (828 mg) ve směsi vody (1,8 ml), ethanolu (3 ml) a toluenu (6 ml). Směs se míchá a zahřívá pod argonem při teplotě 85 °C po dobu 17 hodin a potom se nechá ochladit na okolní teplotu. Přidá se voda a reakční směs se promyje třikrát ethylacetátem. Vodná vrstva se okyslí na pH 7 pomocí kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se šestkrát ethylacetátem. Extrakty se spojí, promyjí se nasyceným roztokem chloridu sodného a suší se (MgSO₄). Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se čistí chromatografií přes silikagel na koloně Mega Bond Elut, elucí s 0 až 8% methanolem v dichlormethanu a získá se N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-[3-pyridyl]fenyl)pyridin-3-sulfonamid (123 mg) jako pevná látka; ¹H NMR (CDCl₃): 2,3 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 7,3 – 7,7 (m, 7H), 7,92 (m, 1H), 8,55 – 8,75 (m, 2H), 8,8 (dd, 1H), 8,9 (d, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 434 (M+H)⁺.

30

35

Výchozí materiál, 2-(4-jodfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid se získá následovně:

40

(i) Podle postupu popsaného v příkladu 11, odstavec (i), s tím, že jako výchozí látka se použije 1-brom-4-(trimethylsilyl)benzen (přípraven jak je popsáno v J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 11723) se získá (v 58% výtěžku) 4-trimethylsilylfenylboronová kyselina jako pevná látka, hmotnostní spektrum (–ve ESP): 193 (M–H)[–].

45

(ii) Podle postupu popsaného v příkladu 11, odstavec (ii), s tím, že se použije jako výchozí látka 4-trimethylsilylfenylboronová kyselina a surový produkt se čistí tritací s 20% ethylacetátem v hexanu se získá (v 81% výtěžku) N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-trimethylsilylfenyl)pyridin-3-sulfonamid, jako pevná látka, teploty tání 132 až 134 °C; hmotnostní spektrum (+ve ESP): 529 (M+H)⁺.

50

(iii) N-Jodsukcinimid (0,84 g) se přidá k roztoku N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-trimethylsilylfenyl)pyridin-3-sulfonamidu (1,58 g) v acetonitrilu (15 ml) a reakční směs se míchá a zahřívá na teplotu 65 °C po dobu 17 hodin. Přidá se další část N-jodsukcinimidu (50 mg) a zahřívání pokračuje 24 hodin a potom se přidá ještě další N-jod-

55

sukcinimid (100 mg) a zahřívání pokračuje 24 hodin. Směs se ochladí a těkavé podíly se odstraní odpařením. Zbytek se čistí chromatografií přes silikagel na koloně Mega Bond Elut elucí 0 až 25% ethylacetátem v hexanu a tritrací s hexanem (2 x 25 ml) se získá 2-(4-jodfenyl)-N-izobutoxykarbonyl-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid jako pevná látka, teploty tání 156 až 158 °C; ¹H NMR (CDCl₃): 0,7 (d, 6H), 1,7 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 3,8 (d, 2H), 4,0 (s, 3H), 7,4 (d, 2H), 7,5 (dd, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,9 (s, 1H), 8,8 (dd, 1H), 8,9 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 583 (M+H)⁺.

(iv) Podle postupu popsaného v příkladu 9, s tím, že se použije jako výchozí látka 2-(4-jodfenyl)-N-izobutoxykarbonyl-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid a surový produkt se čistí tritrací s ethylacetátem se získá (v 72% výtěžku) 2-(4-jodfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid jako pevná látka, teploty tání 180 až 183 °C; ¹H NMR (CDCl₃): 2,3 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 6,7 (široký s, 1H), 7,1 (d, 2H), 7,3 (široký s, 1H), 7,5 (dd, 1H), 7,7 (široký d, 2H), 8,7 (široký d, 1H), 8,8 (d, 1H).

Dimethoxy-(3-pyridyl)boran se připraví následovně:

n-Butyllithium (31,3 ml 1,6M roztoku v hexanu) se přidá k míchanému roztoku 3-brompyridinu (4,8 ml) a trimethylborátu (6,2 ml) v suchém THF (100 ml) takovou rychlostí, že teplota nepřestoupí -65 °C. Směs se nechá ohřát během 16 hodin na okolní teplotu a filtruje se. Pevná látka se promyje etherem, spojí se s pevnou látkou získanou z filtrátu a znovu se promyje etherem a získá se dimethoxy-(3-pyridyl)boran (3,5 g) jako pevná látka ¹H NMR (CD₃OD): 3,4 (s, 6H), 7,2 (m, 1H), 7,9 (m, 1H), 8,2 (dd, 1H), 8,6 (s, 1H); hmotnostní spektrum (+ve CI): 152 (M+H)⁺.

Příklad 34

Podle postupu popsaného v příkladu 33, ale za použití dimethoxy-(4-pyridyl)boranu jako výchozího materiálu se získá (v 28% výtěžku) N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-[4-pyridyl]fenyl)pyridin-3-sulfonamid jako pevná látka, teploty tání 218 až 220 °C (rozklad); ¹H NMR (DMSO-d₆): 2,1 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 7,3 (široký s, 1H), 7,5 – 7,7 (m, 4H), 7,7 – 7,9 (m, 4H), 8,45 (dd, 1H), 8,7 (d, 2H), 8,8 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 434 (M+H)⁺.

Výchozí materiál, dimethoxy-(4-pyridyl)boran se získá následovně:

Bezvodý uhličitán draselný (7,6 g) se přidá k roztoku hydrochloridu 4-brompyridinu (9,73 g) ve vodě (50 ml). Směs se extrahuje ethyletherem (100 ml) a suší se (MgSO₄). Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se znovu rozpustí v bezvodém etheru (100 ml). Vzniklý roztok se ochladí na teplotu -100 °C pod argonem a po kapkách se přidá n-butyllithium (31,3 ml 1,6M roztoku v hexanu), přičemž se teplota udržuje pod -90 °C. Přidá se trimethylborát (6,2 ml) a směs se míchá 16 hodin, zatímco se ohřeje na -40 °C. Vzniklá sraženina se sebere, promyje se etherem obsahujícím několik kapek etherové kyseliny chlorovodíkové a suší se ve vakuu a získá se dimethoxy-(4-pyridyl)boran jako pevná látka (6,2 g), hmotnostní spektrum (+ve CI): 152 (M+H)⁺.

Příklad 35

Podle postupu popsaného v příkladu 9, s tím, že se použije N-izobutoxykarbonyl-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-[2-pyridyl]fenyl)pyridin-3-sulfonamid jako výchozí materiál a produkt se čistí chromatografií přes silikagel na koloně Mega Bond Elut elucí 0 až 10% methanolem v dichlormethanu se získá (v 76% výtěžku) N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-[2-pyridyl]fenyl)pyridin-3-sulfonamid jako pevná látka; ¹H NMR (CDCl₃): 2,3 (široký s, 3H), 3,6 (široký s, 3H), 6,7 (široký s, 1H), 7,2 – 7,6 (m, 4H), 7,7 (dd, 1H), 7,8 (d, 2H),

8,05 (m, 2H), 8,6 – 8,9 (m, 2H), 8,8 (široký d, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 434 (M+H)⁺.

5 Východí materiál, N-izobutoxykarbonyl-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-[2-pyridyl]fenyl)pyridin-3-sulfonamid se získá následovně:

10 Tetrakis(trifenyfosfin)palladium(0) (45 mg) se přidá k deoxygenovanému roztoku (2-pyridyl)-tributylstannanenu (294 mg) a N-izobutoxykarbonyl-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-jodfenyl)pyridin-3-sulfonamidu (465 mg) v xylenu (15 ml). Směs se míchá a zahřívá pod argonem při teplotě 125 °C po dobu 17 hodin a potom se nechá zchladit na okolní teplotu. Přidá se voda a směs se extrahuje ethylacetátem. Organické vrstvy se spojí, promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného a potom se suší (MgSO₄). Těkavé materiály se odstraní odpařením a zbytek se čistí chromatografií přes silikagel na koloně Mega Bond Elut elucí 0 až 65% ethylacetátem v hexanu a získá se N-izobutoxykarbonyl-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-(2-pyridyl)fenyl)pyridin-3-sulfonamid (135 mg) jako pěna; ¹H NMR (CDCl₃): 0,7 (d, 6H), 1,7 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 3,8 (d, 2H), 4,0 (s, 3H), 7,5 (dd, 2H), 7,6 – 7,8 (m, 4H), 7,9 (s, 1H), 8,1 (dd, 2H), 8,7 (dd, 1H), 8,9 (dd, 1H), 9,0 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 534 (M+H)⁺.

20 Příklad 36

25 Hydrazinhydrát (1,2 ml) se přidá k roztoku N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-methoxykarbonyl-fenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu (1,54 g) v methanolu (15 ml) a směs se zahřívá a míchá pod zpětným chladičem 24 hodin a potom se ochladí. Pevná látka se sebere a suší se za sníženého tlaku a získá se volný sulfonamido-acylhydrazid (0,857 g); ¹H NMR (d₆-DMSO): 2,2 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 6,7 (široký s, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,5 (m, 3H), 7,8 (d, 2H), 8,4 (d, 1H), 8,75 (dd, 1H), 9,8 (široký s, 1H). Roztok tohoto acylhydrazidu (207 mg) v triethylorthoformiátu (5 ml) se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 17 hodin a potom se ochladí. Vzniklá pevná látka se sebere a čistí se chromatografií přes silikagel na koloně Mega Bond Elut elucí 0 až 10% methanolem v dichlormethanu a získá se N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-yl]fenyl)pyridin-3-sulfonamid (39 g) jako pevná látka; ¹H NMR (DMSO-d₆): 2,2 (široký s, 3H), 3,8 (s, 3H), 7,4 (široký s, 1H), 7,6 – 7,8 (m, 3H), 8,0 (m, 2H), 8,5 (dd, 1), 8,9 (dd, 1H), 9,4 (s, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 425 (M+H)⁺.

35

Příklad 37

40 n-Butyllithium (1,63 ml 1,6M roztoku v pentanu) se přidá při teplotě 0 °C k míchanému roztoku acetonoximu (95 mg) v suchém THF (5 ml). Po jedné hodině se přidá roztok 2-(4-methoxykarbonylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu (414 mg) v THF (5 ml). Roztok se nechá ohřát během 17 hodin. Směs se nalije do míchaného roztoku koncentrované kyseliny sírové (0,6 g) v THF (2,8 ml) a vody (0,7 ml) a zahřívá se pod zpětným chladičem 1 hodinu. Ochlazený roztok se zpracuje nasyceným roztokem uhličitanu sodného na pH 5 a potom se extrahuje třikrát ethylacetátem. Organické extrakty se promyjí vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a suší se (MgSO₄). Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se čistí chromatografií přes silikagel na koloně Mega Bond Elut elucí 0 až 45% ethylacetátem v hexanu a získá se N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-[3-methylizoxazol-5-yl]fenyl)pyridin-3-sulfonamid (37 mg) jako pevná látka; ¹H NMR (DMSO-d₆ při 373K): 2,2 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 6,7 (s, 1H), 7,4 (široký s, 1H), 7,5 – 7,7 (m, 4H), 7,8 (d, 2H), 8,5 (dd, 1H), 8,8 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 438 (M+H)⁺.

50

Příklad 38

Hydrid sodný (60% disperze v oleji, 132 mg) se promyje hexanem a suspenduje se v suchém THF (5 ml). Přidají se molekulární síta 4A (250 mg) a potom hydrochlorid acetamidoximu (133 mg) a směs se míchá a zahřívá při teplotě 60 °C po dobu 1 hodiny. Přidá se roztok 2-(4-methoxykarbonylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu (414 mg) v suchém THF (2 ml) a zahřívání pokračuje další 2 hodiny. Vzniklá směs se ochladí a koncentruje se odpařením. Zbytek se zpracuje vodou a extrahuje se třikrát ethylacetátem. Organické extrakty se promyjí vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a suší se (MgSO₄). Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se čistí chromatografií přes silikagel na koloně Mega Bond Elut elucí 0 až 35% ethylacetátem v hexanu a získá se N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-[3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl]fenyl)pyridin-3-sulfonamid (115 mg) jako pevná látka; ¹H NMR (CDCl₃): 2,3 (široký s, 3H), 2,5 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 6,7 (široký s, 1H), 7,4 (široký s, 1H), 7,4 – 7,7 (m, 3H), 8,2 (široký d, 2H), 8,7 (široký d, 1H), 8,8 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 439 (M+H)⁺.

Příklad 39

Směs 2-(4-kyanfenyl)-N-izobutoxykarbonyl-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu (1,96 g), hydroxylaminohydrochloridu (0,849 g) a bezvodého uhlíčitanu draselného (2,2 g) v ethanolu (40 ml) se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin a potom se ochladí a filtruje se. Filtrát se koncentruje odpařením a čistí se chromatografií přes 20 g silikagelu na koloně Mega Bond Elut elucí 0 až 8% methanolem v dichlormethanu a získá se volný sulfonamido-N-hydroxyamidin (1,3 g) jako pěna; ¹H NMR (CDCl₃): 2,3 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 4,9 (široký s, 2H), 7,2 (široký s, 2H), 7,4 (dd, 2H), 7,45 – 7,6 (m, 2H), 7,6 (d, 2H), 8,7 (dd, 1H), 8,8 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 415 (M+H)⁺. Směs tohoto hydroxylaminu (1,3 g) a triethylortoformiátu (20 ml) se míchá a zahřívá pod refluxem 7 hodin a potom se ochladí. Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se čistí chromatografií přes silikagel na koloně Mega Bond Elut elucí 0 až 50% ethylacetátem v dichlormethanu a získá se N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-[1,2,4-oxadiazol-3-yl]fenyl)pyridin-3-sulfonamid (405 mg) jako pevná látka, teploty tání 179 až 185 °C; ¹H NMR (CDCl₃): 2,3 (s, 3H), 6,7 (široký s, 1H; vým. s CD₃COOD), 7,4 (široký s, 1H), 7,45 – 7,7 (m, 3H), 8,2 (široký d, 2H), 8,7 (široký d, 1H), 8,8 (m, 2H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 425 (M+H)⁺.

Výchozí materiál, 2-(4-kyanfenyl)-N-izobutoxykarbonyl-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid se získá následovně:

Míchaná směs 1,1'-bis(difenylfosfin)ferrocenu (0,532 g) a octanu palladnatého (0,162 g) v deoxygenovaném toluenu (95 ml) se zahřívá při teplotě 50 °C pod argonem po dobu 30 minut a potom se ochladí na okolní teplotu. Potom se přidá 2-chlor-N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (10 g), 4-kyanfenylboronová kyselina (8,47 g), fluorid draselný (8,37 g) a voda (95 ml) a vzniklá směs se míchá a zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 8 hodin a potom se ochladí. Přidá se voda (100 ml) a směs se extrahuje ethylacetátem (100 ml) a potom se filtruje přes infuzóriovou hlinku. Vodná vrstva se oddělí a extrahuje se dále ethylacetátem (2 x 100 ml). Organické extrakty se spojí, promyjí se vodným uhlíčitanem sodným (100 ml 2M roztoku) a vodou (100 ml) a potom se zpracují aktivním uhlím a suší se (MgSO₄). Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se rekrystaluje ze směsi etheru a izohexanu a získá se 2-(4-kyanofenyl)-N-izobutoxykarbonyl-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (9,58 g) jako pevná látka, ¹H NMR (DMSO-d₆): 0,6 (d, 6H), 1,6 (m, 1H), 2,6 (s, 3H), 3,8 (d, 2H), 4,0 (s, 3H), 7,7 (d, 2H), 7,9 (m, 3H), 8,2 (s, 1H), 8,9 (d, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 482 (M+H)⁺.

Příklad 40

Roztok hydroxyamidinového derivátu předchozího příkladu (173 mg, připraven z 2-(4-
 5 kyanofenyl)-N-izobutoxykarbonyl-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfon-
 amidu, 288 mg) v pyridinu (2 ml) se zpracuje acetylchloridem (0,034 ml) a zahřívá se na teplotu
 60 °C po dobu 3 hodin. Směs se ochladí, zředí se vodou a extrahuje se třikrát ethylacetátem.
 Organické extrakty se promyjí vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a suší se
 (MgSO₄). Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se čistí chromatografií přes silikagel na
 10 koloně Mega Bond Elut elucí 0 až 10% methanolem v dichlormethanu a získá se guma (104 mg);
 hmotnostní spektrum (+ve ESP): 457 (M+H)⁺. Tato guma se rozpustí v pyridinu (3 ml) a zahřívá
 se pod zpětným chladičem pod argonem po dobu 4 hodin. Směs se ochladí, zředí se vodou
 a extrahuje se třikrát ethylacetátem. Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se čistí
 chromatografií přes silikagel na koloně Mega Bond Elut elucí 0 až 60% ethylacetátem v hexanu
 a získá se N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-[5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-
 15 fenyl)pyridin-3-sulfonamid (56 mg) jako pevná látka; ¹H NMR (CDCl₃): 2,3 (s, 3H), 2,7 (s, 3H),
 3,7 (s, 3H), 6,7 (široký s, 1H), 7,3 – 7,6 (m, 4H), 8,1 (široký d, 2H), 8,7 (široký d, 1H), 8,8
 (široký d, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 439 (M+H)⁺.

20 Příklad 41

Podle postupu popsaného v příkladu 9, ale za použití N-izobutoxykarbonyl-N-(3-methoxy-5-
 methylpyrazin-2-yl)-2-(4-[pyrimidin-2-yl]fenyl)pyridin-3-sulfonamidu jako výchozího
 25 materiálu se získá (v 40% výtěžku) N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-[pyrimidin-2-
 yl]fenyl)pyridin-3-sulfonamid jako pevná látka; ¹H NMR (d₆-DMSO): 2,2 (široký s, 3H), 3,8
 (s, 3H), 7,4 (t, 1H), 7,5 – 7,6 (široký m, 3H), 7,65 (dd, 1H), 8,4 (široký s, 2H), 8,5 (dd, 1H), 8,8
 (dd, 1H), 8,9 (d, 2H), 10,5 (široký s, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 435 (M+H)⁺.

Výchozí materiál, N-izobutoxykarbonyl-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-
 30 [pyrimidin-2-yl]fenyl)pyridin-3-sulfonamid se získá následovně:

Tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (60 mg) se přidá k deoxygenovanému roztoku uhlíčitanu
 sodného (233 mg), 1,4-benzendiboronové kyselině (165 mg), 2-chlorpyrimidinu (114,5 mg)
 a 2-chlor-N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfon-
 35 amidu (414 mg) ve směsi vody (1,6 ml), ethanolu (4 ml) a toluenu (8 ml). Směs se zahřívá
 a míchá pod argonem pod zpětným chladičem po dobu 16 hodin a potom se nechá ochladit na
 okolní teplotu. Přidá se voda (15 ml) a směs se extrahuje ethylacetátem (2 x 20 ml). Spojené
 organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného a suší se (MgSO₄). Těkavé
 40 podíly se odstraní odpařením a zbytek se čistí chromatografií přes silikagel na koloně Mega Bond
 Elut elucí 25 až 100% ethylacetátem v hexanu a získá se N-izobutoxykarbonyl-N-(3-methoxy-
 5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-[pyrimidin-2-yl]fenyl)pyridin-3-sulfonamid (95 mg) jako pevná
 látka, hmotnostní spektrum (+ve ESP): 535 (M+H)⁺.

45 Příklad 42

Hydrid sodný prostý oleje (240 mg) se přidá k míchanému roztoku 3-pyridylkarbinolu (1,09 g)
 v suchém THF (20 ml). Po skončení vývoje vodíku se přidá 2-(4-brommethylfenyl)-N-(izo-
 50 butoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu (549 mg)
 a směs se míchá po dobu 2 hodin. Těkavé podíly se odstraní odpařením a ke zbytku se přidá
 nasycený roztok chloridu amonného (10 ml). Směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 20 ml)
 a extrakty se suší (MgSO₄). Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se čistí mžikovou
 chromatografií elucí směsí methanolu a ethylacetátu v objemovém poměru 1:19 a po tritraci
 s etherem se získá N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-{4-[(3-pyridyl)methoxyfenyl]-

fenyl}pyridin-3-sulfonamid (187 mg), teploty tání 183 až 185 °C; mikroanalýzou nalezeno: C, 60,9; H, 4,9; N, 14,2 %; pro $C_{24}H_{23}N_5O_4S$ vypočteno: C, 60,4; H, 4,85; N, 14,7 %.

5 Příklad 43

Podle postupu popsaného v příkladu 42, ale za použití allylalkoholu jako výchozího materiálu se získá (v 38% výtěžku) 2-[4-(allyloxymethyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methyl-pyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid, teploty tání 72 až 76 °C; mikroanalýzou nalezeno: C, 59,1; H, 5,3; N, 13,2 %; pro $C_{21}H_{22}N_4O_4S$ vypočteno: C, 59,1; H, 5,2; N, 13,1 %.

Příklad 44

15 Podle postupu popsaného v příkladu 42, ale za použití methyl 2-hydroxy-2-methylpropionátu jako výchozího materiálu se získá (v 30% výtěžku) 2-[4-[(1-methoxykarbonyl-1-methyl)ethoxy]methyl]fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-pyridin-3-sulfonamid, teploty tání 125 až 127 °C; mikroanalýzou

20 nalezeno: C, 56,8; H, 5,6; N, 11,4 %; pro $C_{23}H_{26}N_4O_6S$
vypočteno: C, 56,8; H, 5,4; N, 11,5 %.

Příklad 45

25 Roztok hydroxidu litného (150 mg) ve vodě (2 ml) se přidá k roztoku 2-[4-[(1-methoxykarbonyl-1-methyl)ethoxy]methyl]fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu (340 mg) v THF (8 ml) a methanolu (2 ml) a roztok se míchá 20 hodin. Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se rozpustí ve vodě (25 ml). Roztok se promyje ethylacetátem (2 x 25 ml) a okyselí se 20% vodnou kyselinou citronovou. Směs se extrahuje ethylacetátem (2 x 25 ml) a extrakty se znovu extrahují nasyceným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného (2 x 10 ml). Vodný roztok se okyselí 20% vodnou kyselinou citronovou a extrahuje se ethylacetátem (2 x 25 ml). Extrakty se promyjí vodou (10 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (50 ml) a suší se ($MgSO_4$). Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se trituruje etherem a získá se 2-[4-[(1-karboxy-1-methyl)ethoxy]methyl]fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (255 mg), 1H NMR (d_6 -DMSO): 1,4 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 4,5 (s, 2H), 7,2 – 7,5 (m, 5H), 7,6 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,8 (d, 1H), 10,4 (s, 1H), 12,45 (široký s, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 473 ($M+H$)⁺.

40

Příklad 46

1,0M roztok diboranu v tetrahydrofuranu (5,6 ml) se přidá během 10 minut při teplotě 0 °C k roztoku 2-[4-[(1-methoxykarbonyl-1-methyl)ethoxy]methyl]fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu (500 mg) v THF (10 ml). Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se 20 hodin. Potom se přidá nasycený roztok chloridu amonného (15 ml) a roztok se okyselí na pH = 3 pomocí 2M kyseliny chlorovodíkové. Směs se extrahuje etherem (2 x 20 ml) a extrakty se suší ($MgSO_4$) a koncentrují. Zbytek se čistí elucí ethylacetátem přes silikagel na koloně Mega Bond Elut a následuje rekrystalizace z etheru a získá se 2-[4-[(2-hydroxy-1,1-dimethyl)ethoxy]methyl]fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-pyridin-3-sulfonamid (60 mg), teploty tání 72 až 73 °C; mikroanalýzou nalezeno: C, 57,1; H, 6,1; N, 11,9 %; pro $C_{22}H_{26}N_4O_5S$ vypočteno: C, 57,1; H, 5,7; N, 12,2 %.

Příklad 47

Podle postupu popsaného v příkladu 45, ale vycházejí z N-izobutoxykarbonyl-2-{4-[(4-methoxykarbonylfenyl)methoxy]fenyl}-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu se získá v 71% výtěžku 2-{4-[(4-karboxyfenyl)methoxy]fenyl}-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid, teploty tání 204 až 205 °C; ¹H NMR (d₆-DMSO): 2,25 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 4,5 (s, 2H), 7,0 (d, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,5 – 7,55 (m, 1H), 7,6 (d, 2H), 8,0 (d, 2H), 8,4 (d, 2H), 8,8 (d, 2H), 10,4 (s, 1H), 12,9 (široký s, 1H).

Výchozí materiál, N-(izobutoxykarbonyl)-2-{4-[(4-methoxykarbonylfenyl)methoxy]fenyl}-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid se získá podle postupu popsaného v příkladu 8, odstavec (v) v 68% výtěžku, teploty tání 134 až 135 °C; použije se methyl 4-brom-methylbenzoát místo methyl 2-brompropionátu.

15

Příklad 48

Podle postupu popsaného v příkladu 19, ale vycházejí z 2-{4-[2-(terc.butyl-difenylsilyloxy)-ethoxymethyl]fenyl}-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu se získá (v 42% výtěžku) 2-{4-[(2-hydroxyethoxy)methyl]fenyl}-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid, teploty tání 106 až 108 °C; mikroanalýzou nalezeno: C, 55,3; H, 5,1; N, 12,7 %; pro C₂₀H₂₂N₄O₅S vypočteno: C, 55,8; H, 5,15; N, 13,0 %.

Výchozí materiál 2-{4-[2-(terc.butyl-difenylsilyloxy)ethoxymethyl]fenyl}-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid se získá za použití postupu popsaného v příkladu 42 v 46% výtěžku; ¹H NMR (d₆-DMSO): 1,0 (s, 9H), 2,25 (s, 3H), 3,6 – 3,7 (m, 2H), 3,75 – 3,9 (m, 5H), 4,6 (s, 2H), 7,3 – 7,5 (m, 10 H), 7,6 – 7,7 (m, 6H), 8,45 (dd, 1H), 8,85 (d, 1H), 10,3 – 10,45 (široký s, 1H); ale použije se 2-(terc.butyl-difenylsilyloxy)ethanol (získaný jak je popsáno v J. Org. Chem. (1992), 57, 1707) místo 3-pyridylkarbinolu.

30

Příklad 49

Roztok 2-{4-[(2-terc.butoxy-1-methylethoxy)methyl]fenyl}-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu (248 mg) v kyselině trifluoroctové (1 ml) se nechá stát 30 minut. Potom se přidá nasycený roztok chloridu amonného (20 ml) a směs se extrahuje ethylacetátem (2 x 20 ml). Extrakty se suší (MgSO₄) a koncentrují se a zbytek se rozpustí v dichlormethanu (10 ml). Roztok se promyje vodou (2 x 10 ml) a suší se (MgSO₄). Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se čistí mřížkovou chromatografií elucí směsí methanolu a ethylacetátu v objemovém poměru 1:24 a získá se 2-{4-[(2-hydroxy-1-methyl)ethoxy)methyl]fenyl}-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (82 mg), ¹H NMR (d₆-DMSO): 1,15 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,3 – 3,7 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 4,6 (s, 2), 7,3 – 7,55 (m, 5H), 7,6 (dd, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,8 (dd, 1H), 10,35 – 10,45 (široký s, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 445 (M+H)⁺.

45

Výchozí materiál 2-{4-[1-(2-terc.butoxy-1-methylethoxy)methyl]fenyl}-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid se získá podle postupu popsaného v příkladu 42 v 57% výtěžku; ¹H NMR (d₆-DMSO): 1,2 (d + s, 12H), 2,3 (s, 3H), 3,3 (dd, 1H), 3,45 (dd, 1H), 3,55 – 3,65 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 4,6 (široký s, 2H), 7,3 – 7,5 (m, 5H), 7,6 (dd, 1H), 8,4 – 8,5 (m, 1H), 8,8 – 8,9 (m, 1H); vychází se z 1-terc.butoxy-2-propanolu místo 3-pyridylkarbinolu.

50

Příklad 50

Podle postupu popsaného v příkladu 11, ale vycházejí z N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-[4-morfolinofenyl]pyridin-3-sulfonamidu se získá (v 55% výtěžku)
 5 N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-[morfolinofenyl]-pyridin-3-sulfonamid, teploty tání 197 až 198 °C;

mikroanalýzou nalezeno: C, 56,6; H, 5,3; N, 15,5 %; pro

C₂₁H₂₃N₅O₄S vypočteno: C, 57,1; H, 5,25; N, 15,9 %.

10

Výchozí materiál, N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-[4-morfolinofenyl]pyridin-3-sulfonamid se získá následovně:

(i) Podle postupu popsaného v příkladu 11, odstavec (i) se získá (v 90% výtěžku) 4-morfolinofenylboronová kyselina, ¹H NMR (CDCl₃): 3,2 – 3,3 (m, 4H), 4,8 – 4,9 (m, 4H), 7,0 (d, 2H), 8,1 (d, 2H); vychází se z 4-(4-bromfenyl)morfolinu (získaný jak je popsáno v J. Chem. Soc. (C), (1971), 132).

(ii) Podle postupu popsaného v příkladu 11, odstavec (ii), ale za použití 4-morfolinofenylboronové kyseliny se získá (v 56% výtěžku) N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-[4-morfolinofenyl]pyridin-3-sulfonamid, ¹H NMR (CDCl₃): 0,7 (d, 6H), 1,5 – 1,7 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 3,2 – 3,3 (m, 4H), 3,8 – 3,9 (m, 4H), 4,0 (s, 3H), 6,95 (d, 2H), 7,4 (dd, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,8 (dd, 1H), 8,95 (dd, 1H).

25

Příklad 51

Podle postupu popsaného v příkladu 11, ale vycházejí z 2-(4-neopentylfenyl)-N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu se získá (v 56% výtěžku)
 30 2-(4-neopentylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid, teploty tání 159 až 160 °C,

mikroanalýzou nalezeno: C, 62,0; H, 6,3; N, 13,0 %; pro

C₂₂H₂₆N₄O₃S vypočteno: C, 62,0; H, 6,1; N, 13,1 %.

35

Výchozí materiál, 2-(4-neopentylfenyl)-N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid se získá následovně:

(i) Podle postupu popsaného v příkladu 11, část (i) se získá (v 92% výtěžku) 4-neopentylfenylboronová kyselina, ¹H NMR (CDCl₃): 0,9 (s, 9H), 2,6 (s, 2H), 7,3 (d, 2H), 8,15 (d, 2H); vychází se z 1-brom-4-neopentylbenzenu (získaný jak je popsáno v J. C. Perkin I (1982), 181).

(ii) Podle postupu popsaného v příkladu 11, odstavec (ii), ale vycházejí z 4-neopentylfenylboronové kyseliny se získá (v 59% výtěžku) 2-(4-neopentyl)-N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid, ¹H NMR (CDCl₃): 0,7 (d, 6H), 0,95 (s, 9H), 1,6 – 1,8 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 3,85 (d, 2H), 4,0 (s, 3H), 7,2 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,85 (dd, 1H), 9,0 (dd, 1H).

50 Příklad 52

Podle postupu popsaného v příkladu 8, odstavec (iv), ale vycházejí z N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-{4-[2-(2H-tetrahydropyran-2-yloxy)ethoxy]fenyl}pyridin-3-sulfonamidu se získá (v 65% výtěžku) 2-[4-(2-hydroxyethoxy)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-

pyridin-3-sulfonamid, teploty tání 180 až 182 °C; mikroanalýzou nalezeno: C, 54,9; H, 5,0; N, 13,2 %; pro $C_{21}H_{23}N_5O_4S$ vypočteno: C, 54,8; H, 4,8; N, 13,5 %.

Výchozí materiál, N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-{4-[2-(2H-tetrahydropyran-2-yloxy)ethoxy]fenyl}pyridin-3-sulfonamid se získá následovně:

(i) Podle postupu popsaného v příkladu 8, odstavec (i) se získá (v 95% výtěžku) 2-[2-(4-bromfenoxy)ethoxy]-2H-tetrahydropyran, 1H NMR (d_6 -DMSO): 1,4 – 1,8 (m, 6H), 3,4 – 3,5 (m, 1H), 3,65 – 3,85 (m, 2H), 3,9 – 4,0 (m, 1H), 4,1 (t, 2H), 4,65 (t, 1H), 6,9 (d, 2H), 7,4 (d, 2H); vychází se z 2-(4-bromfenoxy)ethanolu.

(ii) Podle postupu popsaného v příkladu 8, odstavec (ii), ale za použití 2-[2-(4-bromfenoxy)ethoxy]-2H-tetrahydropyranu se získá (v 51% výtěžku) 4-[2-(2H-tetrahydropyran-2-yloxy)ethoxy]fenylboronová kyselina, 1H NMR (d_6 -DMSO): 1,4 – 1,8 (m, 6H), 3,4 – 3,5 (m, 1H), 3,65 – 3,85 (m, 2H), 3,9 – 4,0 (m, 1H), 4,2 (t, 2H), 4,65 (t, 1H), 6,9 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,8 (s, 2H).

(iii) Podle postupu popsaného v příkladu 11, odstavec (ii), ale za použití 4-[2-(2H-tetrahydropyran-2-yloxy)ethoxy]fenylboronové kyseliny se získá (v 42% výtěžku) N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-{4-[2-(2H-tetrahydropyran-2-yloxy)ethoxy]fenyl}pyridin-3-sulfonamid, 1H NMR (d_6 -DMSO): 0,6 (d, 6H), 1,4 – 1,8 (m, 7H), 2,5 (s, 3H), 3,4 – 3,5 (m, 1H), 3,7 – 3,8 (m, 2H), 3,85 (d, 2H), 3,9 – 4,0 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,2 (t, 2H), 4,7 (t, 1H), 7,0 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,75 (dd, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,9 (d, 1H).

(iv) Podle postupu popsaného v příkladu 45, ale použitím N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-{4-[2-(2H-tetrahydropyran-2-yloxy)ethoxy]fenyl}pyridin-3-sulfonamidu se získá (v 39% výtěžku) N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-{4-[2-(2H-tetrahydropyran-2-yloxy)ethoxy]fenyl}pyridin-3-sulfonamid, 1H NMR (d_6 -DMSO): 1,4 – 1,8 (m, 6H), 2,3 (s, 3H), 3,4 – 3,5 (m, 1H), 3,65 – 3,85 (m, 5H), 3,9 – 4,0 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,7 (s, 1H), 6,9 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,55 – 7,6 (m, 2H), 8,4 (d, 1H), 8,8 (d, 1H), 10,3 (s, 1H).

Příklad 53

Podle postupu popsaného v příkladu 45, ale vycházejí z 2-[4-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)fenyl]-N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu se získá (v 49% výtěžku) 2-[4-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid, teploty tání 156 až 157 °C; mikroanalýzou nalezeno: C, 56,7; H, 5,6; N, 12,7 %; pro $C_{21}H_{24}N_4O_5S$ vypočteno: C, 56,7; H, 5,4; N, 12,6 %.

Výchozí materiál, 2-[4-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)fenyl]-N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid se získá následovně:

(i) 3,0M methylmagneziumjodid v etheru (14,0 ml) se přidá po kapkách během 10 minut k roztoku ethyl 4-bromfenoxyacetátu (5,2 g) v etheru (50 ml) při teplotě 0 °C pod argonem. Roztok se míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny a potom se přidá nasycený roztok chloridu amonného (50 ml). Směs se míchá 10 minut a organická fáze se oddělí. Vodná fáze se dále extrahuje etherem (50 ml) a organické extrakty se spojí. Extrakty se promyjí vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného (50 ml) a suší se ($MgSO_4$). Těkavé podíly se odstraní odpařením a získá se 1-(4-bromfenoxy)-2-methylpropan-2-ol (4,7 g) jako olej, 1H NMR (d_6 -DMSO): 1,2 (s, 6H), 3,7 (s, 2H), 4,55 (s, 1H), 6,9 (d, 2H), 7,4 (d, 2H).

(ii) Roztok 1-(4-bromfenoxy)-2-methylpropan-2-olu (1,23 g) v tetrahydrofuranu (25 ml) se přidá pod atmosférou argonu k oleji zbavenému hydridu sodného (132 mg). Směs se míchá 30 minut a potom se ochladí na -78 °C. Potom se během 5 minut přidá 1,6M butyllithium

v hexanu (6,9 ml) a roztok se míchá při teplotě -78°C po dobu 30 minut. Potom se během 1 minuty přidá trimethylborát (1,14 g) a směs se míchá při teplotě -78°C po dobu 1 hodiny. Přidá se nasycený roztok chloridu amonného (25 ml) a směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Přidá se voda (25 ml) a směs se extrahuje etherem (2 x 25 ml). Extrakty se promyjí vodou (25 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (25 ml) a suší se (MgSO_4). Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se čistí mřížkovou chromatografií elucí směsí ethylacetátu a hexanu v objemovém poměru 7:3 a získá se 4-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)fenylboronová kyselina (355 mg), $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): 1,2 (s, 6H), 3,7 (s, 2H), 4,5 (široký s, 1H), 6,85 (d, 2H), 7,6 – 7,8 (m, 4H).

(iii) Podle postupu popsaného v příkladu 11, odstavec (ii), ale použitím 4-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)fenylboronové kyseliny se získá (v 36% výtěžku) 2-[4-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)fenyl]-N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid, $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): 0,6 (d, 6H), 1,25 (s, 6H), 1,5 – 1,7 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,8 (d, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,6 (s, 1H), 7,0 (d, 2H), 7,5 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,8 – 8,95 (m, 2H).

Příklad 54

Podle postupu popsaného v příkladu 45, ale použitím 2-[4-(2-hydroxy-1,1-dimethylethoxy)fenyl]-N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu se získá (v 49% výtěžku) 2-[4-(2-hydroxy-1,1-dimethylethoxy)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid, teploty tání 182 až 184°C ; $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): 1,25 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 3,4 (d, 2H), 3,8 (s, 3H), 4,85 (t, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,4 – 7,5 (m, 1H), 8,4 (dd, 1H), 8,75 (d, 1H), 10,25 – 10,5 (široké, 1H).

Výchozí materiál 2-[4-(2-hydroxy-1,1-dimethylethoxy)fenyl]-N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid se získá následovně:

(i) Podle postupu popsaného v příkladu 46, ale vycházejí z 2-(4-bromfenoxy)-2-methylpropanové kyseliny se získá (v 87% výtěžku) 2-(4-bromfenoxy)-2-methylpropanol jako olej, $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): 1,2 (s, 6H), 3,35 (d, 2H), 4,85 (t, 1H), 7,0 (d, 2H), 7,4 (d, 2H).

(ii) Podle postupu popsaného v příkladu 53, odstavec (ii), ale použitím 2-(4-bromfenoxy)-2-methylpropanolu se získá (v 23% výtěžku) 4-(2-hydroxy-1,1-dimethylethoxy)fenylboronová kyselina (355 mg), $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): 1,15 (s, 6H), 3,4 (d, 2H), 4,8 (t, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,8 (s, 2H).

(iii) Podle postupu popsaného v příkladu 11, odstavec (ii), ale použitím 4-(2-hydroxy-1,1-dimethylethoxy)fenylboronové kyseliny se získá (v 40% výtěžku) 2-[4-(2-hydroxy-1,1-dimethylethoxy)fenyl]-N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid, $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): 0,6 (d, 6H), 1,25 (s, 6H), 1,5 – 1,7 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 3,45 (d, 2H), 3,8 (d, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,85 (t, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,7 – 7,8 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,8 – 8,95 (m, 2H).

Příklad 55

1M roztok kyseliny octové v dimethoxyethanu (5,6 ml) se přidá po kapkách během 3 hodin při teplotě 45°C ke směsi 2-[4-(2-[methoxykarbonyl]vinyl)fenyl]-N-izobutoxykarbonyl-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu (250 mg) a azodikarboxylátu draselného (1,4 g) v suchém dimethoxyethanu (20 ml). Směs se zahřívá při teplotě 45°C po dobu 18 hodin. Nerozpustné materiály se odstraní filtrací a filtrát se koncentruje. Zbytek se eluuje přes polštářek silikagelu směsí ethylacetátu a hexanu v objemovém poměru 1:3 a vzniklá pevná látka

(230 mg) se rozpustí ve směsi tetrahydrofuranu (16 ml) a methanolu (4 ml). Přidá se roztok hydroxidu litného (118 mg) ve vodě (4 ml) a roztok se míchá 18 hodin. Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se rozpustí ve vodě (15 ml). Roztok se promyje ethylacetátem (2 x 15 ml) a okyslí se 20% vodnou kyselinou citronovou. Směs se extrahuje ethylacetátem (2 x 15 ml) a extrakty se promyjí vodou (10 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (50 ml) a suší se (MgSO₄). Těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se trituruje s etherem a získá se 2-[4-(2-karboxyethyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (42 mg), teploty tání 166 až 168 °C, ¹H NMR (CDCl₃): 2,25 (s, 3H), 2,6 (t, 2H), 3,0 (t, 2H), 3,8 (s, 3H), 7,2 – 7,3 (m, 5H), 7,45 – 7,55 (m, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,8 (d, 1H), 10,25 – 10,5 (široké, 1H).

Výchozí materiál, N-izobutoxykarbonyl-2-[4-(2-[methoxykarbonyl]vinyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid se získá následovně:

Roztok 2-(4-jodfenyl)-N-izobutoxykarbonyl-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-3-sulfonamidu (1,5 g), methylakrylátu (0,25 ml), palladiumacetátu (58 mg) a triethylaminu (1,79 ml) v dimethylformamidu (45 ml) a vodě (5 ml) se zahřívá na teplotu 100 °C po dobu 1 hodiny. Těkavé podíly se odstraní odpařením a ke zbytku se přidá voda (50 ml). Směs se okyslí na pH 3 pomocí 1M kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se ethylacetátem (2 x 50 ml). Extrakty se promyjí vodou (50 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (50 ml), zpracují se aktivním uhlím a suší se (MgSO₄). Rozpouštědlo se odstraní odpařením a zbytek se trituruje ve směsi etheru a hexanu v objemovém poměru 1:1 a získá se N-izobutoxykarbonyl-2-[4-(2-[methoxykarbonyl]vinyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (0,99 g), teploty tání 149 až 151 °C;

mikroanalýzou nalezeno: C, 57,7; H, 5,2; N, 10,6 %;
pro C₂₆H₂₈N₄O₇S vypočteno: C, 57,8; H, 5,2; N, 10,4 %.

Příklad 56

Monohydrát hydroxidu litného (87 mg) se přidá k roztoku N-izobutoxykarbonyl-2-[4-(2-[methoxykarbonyl]vinyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu (250 mg) v tetrahydrofuranu (6,2 ml) a potom se přidá methanol (2,5 ml) a voda (2,5 ml). Reakční směs se míchá při okolní teplotě po dobu 18 hodin a potom se odpaří do sucha. Zbytek se rozpustí ve vodě (50 ml), promyje se ethylacetátem (50 ml), okyslí se 8% kyselinou citronovou na pH 3 až 4 a extrahuje se ethylacetátem (100 ml). Organická vrstva se extrahuje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (50 ml) a vodná fáze se oddělí, okyslí se 8% kyselinou citronovou a extrahuje se ethylacetátem (3 x 30 ml). Spojené organické extrakty se suší (MgSO₄) a po odpaření se získá 2-[4-(2-karboxyvinyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (108 mg) jako pevná látka, teploty tání 233 až 235 °C; ¹H NMR (d₆-DMSO): 2,2 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 6,55 (d, 1H), 7,35 (široký s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,55 – 7,75 (m, 4H), 8,45 (dd, 1H), 8,8 (dd, 1H), 10,1 (široký s, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 427 (M+H)⁺.

Výchozí materiál N-izobutoxykarbonyl-2-[4-(2-[methoxykarbonyl]vinyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid se získá následovně:

(i) Podle postupu popsaného v příkladu 11, odstavec (ii), ale vycházejí z 4-formylfenylboronové kyseliny se získá (v 51% výtěžku) N-izobutoxykarbonyl-2-(4-formylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid, teploty tání 154 až 156 °C; ¹H NMR (CDCl₃): 0,68 (d, 6H), 1,7 (septet, 1H), 2,53 (s, 3H), 3,83 (d, 2H), 4,0 (s, 3H), 7,58 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,9 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,87 (dd, 1H), 8,97 (dd, 1H), 10,1 (s, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 485 (M+H)⁺.

(ii) N-izobutoxykarbonyl-2-(4-formylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (500 mg) se přidá ke karboxymethyltrifenyfosfoniumbromidu (429 mg) ve směsi nasyceného vodného hydroxidu sodného (1,25 ml) a methylenchloridu (4 ml) a směs se intenzivně míchá při okolní teplotě po dobu 1,5 hodiny. Přidá se voda (20 ml) a směs se extrahuje dichlormethanem (2 x 20 ml). Spojené organické extrakty se promyjí vodou (5 ml), suší se (MgSO₄) a odpaří se. Zbytek se čistí chromatografií na koloně Mega Bond Elut elucí gradientem 0 až 30% ethylacetátem v hexanu. Frakce obsahující produkt se spojí, odpaří a zbytek se trituruje ve směsi diethyletheru a hexanu v objemovém poměru 1:1 a filtrací se získá N-izobutoxykarbonyl-2-[4-(2-[methoxykarbonyl]vinyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (366 mg), teploty tání 155 až 156 °C; ¹H NMR (CDCl₃): 0,65 (d, 6H), 1,7 (septet, 1H), 2,5 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,85 (d, 2H), 3,98 (s, 3H), 6,48 (d, 1H), 7,4 – 7,8 (m, 7H), 7,9 (s, 1H), 8,86 (dd, 1H), 8,98 (dd, 1H).

15 Příklad 57

2-[4-(3-hydroxy-2-methylpropyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid z příkladu 19 (100 mg) se zahřívá ve směsi kyseliny octové (0,5 ml) a anhydridu kyseliny octové (0,5 ml) na teplotu 80 °C po dobu 10 minut a potom se nechá ochladit na okolní teplotu. Po 16 hodinách se přidá opatrně přebytek nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného a produkt se extrahuje do ethylacetátu (3 x 20 ml). Spojené organické extrakty se suší (MgSO₄) a odpaří se. Zbytek se čistí elucí gradientem 0 až 30% ethylacetátu v hexanu přes silikagel na koloně Mega Bond Elut (1 g) a získá se 2-[4-(3-acetoxy-2-methylpropyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (70 mg) jako bílá pěna; ¹H NMR (CDCl₃): 0,98 (d, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,1 – 2,3 (m, 1H), 2,51 (q, 1H), 2,85 (q, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,97 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 7,2 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 8,67 (d, 1H), 8,80 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 471,1 (M+H)⁺.

30 Příklad 58

Podle postupu popsaného v příkladu 9, ale vycházejí z 2-(4-(2-karboxypropyl)fenyl)-N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu se získá (v 31% výtěžku) 2-[4-(2-karboxypropyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid jako bílý prášek; ¹H NMR (CDCl₃): 1,23 (d, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 7,71 – 7,33 (m, 5H), 7,51 (q, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,80 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 443,1 (M+H)⁺.

Výchozí materiál 2-(4-(2-karboxypropyl)fenyl)-N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid se získá následovně:

(i) Roztok diethylmalonátu (87 g) v absolutním ethanolu (100 ml) se přidá pod argonem k roztoku sodíku (11,5 g) v ethanolu. Potom se přidá rychle za intenzivního míchání horký roztok p-brombenzylbromidu (125 g) v absolutním alkoholu (200 ml) a míchání pokračuje 3 dny a potom se vytvořená pevná látka odstraní filtrací. Filtrát se odpaří a zbytek se rozpustí v ethylacetátu (1 l), promyje se solankou (250 ml), suší se (MgSO₄). Vzniklý olej se destiluje ve vakuu a získá se diethyl (4-bromfenyl)methylmalonát (150,7 g), teploty varu 130 až 133/0,03 mm Hg; ¹H NMR (d₆-DMSO): 1,33 (t, 6H), 1,4 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 4,30 (q, 4H), 7,23 (d, 2H), 7,6 (d, 2H).

(ii) Roztok hydroxidu sodného (175 g) ve vodě (800 ml) se přidá k roztoku diethyl (4-bromfenyl)methylmalonátu (150 g) v ethanolu (850 ml) a směs se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 9 hodin. Těkávé podíly se odstraní odpařením a zbytek se rozpustí v roztoku hydroxidu sodného (130 g) ve vodě (250 ml). Roztok se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 2,5 hodiny, filtruje se přes lože s infuzóriovou hlinkou a filtrát se okyslí 6M kyselinou sírovou.

- Směs se extrahuje etherem (4 x 500 ml) a extrakty se suší (MgSO₄). Roztok se koncentruje a zbytek se zahřívá na teplotu 200 °C dokud se uvolňuje oxid uhličitý. Zbytek se rozpustí v roztoku 1M hydroxidu sodného (500 ml) a roztok se okyselí 6M kyselinou sírovou. Směs se extrahuje etherem (4 x 500 ml) a extrakty se suší (MgSO₄). Rozpouštědlo se odstraní odpařením a získá se 3-(4-bromfenyl)-2-methylpropionová kyselina (91 g), teploty tání 72 až 73 °C; ¹H NMR (d₆-DMSO): 1,0 (d, 3H), 2,05 – 2,15 (m, 2H), 2,85 – 2,9 (m, 1H), 7,1 (d, 2H), 7,4 (d, 2H).
- (iii) 3-(4-Bromfenyl)-2-methylpropionová kyselina (40 mg) se jemně rozetře a po částech se přidá během 30 minut k thionylchloridu (75 ml). Směs se míchá po dobu 48 hodin a potom se přidá toluen (300 ml). Těkávé podíly se odstraní odpařením a zbytek se znovu rozpustí v toluenu (300 ml). Roztok se zpracuje aktivním uhlím a koncentruje se. Zbylý olej (36,6 g) se rozpustí v dichlormethanu (150 ml) a roztok se přidá po kapkách během 1 hodiny při teplotě -20 °C k roztoku 2-amino-2-methylpropanolu (25 g) v dichlormethanu (300 ml) a toluenu (300 ml). Směs se míchá 17 hodin a přidá se voda (300 ml). Organická vrstva se oddělí, suší se (MgSO₄) a koncentruje. Zbytek se rekrystaluje z ethylacetátu a získá se N-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-3-(4-bromfenyl)-2-methylpropionamid (34,4 g), teploty tání 120 až 121 °C; mikroanalýzou nalezeno: C, 53,9; H, 6,5; N, 4,5 %; pro C₁₄H₂₀BrNO₂ vypočteno: C, 53,5; H, 6,4; N, 4,5 %.
- (iv) Roztok methansulfonylchloridu (11,4 g) v dichlormethanu (50 ml) se přidá po kapkách během 1 hodiny k míchané směsi N-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-3-(4-bromfenyl)-2-methylpropionamidu (31,4 g) a triethylaminu (20,2 g) v dichlormethanu (400 ml). Směs se míchá po dobu 2,5 hodiny a potom se přidá voda (300 ml). Organická fáze se oddělí, promyje se vodou (200 ml) a suší se (MgSO₄). Těkávé podíly se odstraní odpařením a získá se 2-[1-(4-bromfenyl)-propan-2-yl]-4,4-dimethyloxazolin (26,4 g) jako sirup; ¹H NMR (CDCl₃): 1,15 (d, 3H), 1,2 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 2,25 – 2,35 (m, 2H), 2,95 – 3,0 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,4 (d, 2H).
- (v) Podle postupu popsaného v příkladu 8, odstavec (ii), ale vycházejí z 2-[1-(4-bromfenyl)-propan-2-yl]-4,4-dimethyloxazolinu se získá v 51% výtěžku 4-[2-(4,4-dimethyloxazolin-2-yl)propyl]fenylboronová kyselina, teploty tání 155 až 156 °C; ¹H NMR (d₆-DMSO): 1,05 (s, 6H), 1,15 (d, 3H), 2,6 – 2,7 (m, 2H), 2,8 – 2,9 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,9 (s, 2H).
- (vi) 4-[2-(4,4-dimethyloxazolin-2-yl)propyl]fenylboronová kyselina (2,68 g) se přidá k 3M kyselině chlorovodíkové (200 ml) a zahřívá se za míchání na teplotu 90 °C po dobu 45 minut. Po ochlazení na okolní teplotu se roztok sytí chloridem sodným a extrahuje se ethylacetátem (3 x 100 ml). Spojené organické extrakty se suší (MgSO₄) a odpaří se. Zbytek se trituruje izohexanem a získá se 4-(2-karboxypropyl)fenylboronová kyselina (1,59 g); ¹H NMR (d₆-DMSO): 1,02 (d, 3H), 2,55 – 2,68 (m, 2H), 2,83 – 2,97 (m, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,85 (s, 2H), 11,98 (široký s, 1H).
- (vii) Tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (500 mg) se přidá k deoxygenovanému roztoku uhličitanu sodného (3,74 g), 4-(2-karboxypropyl)fenylboronové kyselině (3,67 g) a 2-chlor-N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methyl-pyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu (6,1 g) ve směsi vody (30 ml), ethanolu (75 ml) a toluenu (75 ml). Směs se míchá a zahřívá pod argonem při teplotě 80 °C po dobu 17 hodin a potom se nechá ochladit na teplotu místnosti. Přidá se ledová voda (5 g) a reakční směs se extrahuje ethylacetátem (75 ml). Spojené organické vrstvy se extrahují nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného (2 x 15 ml) a spojené vodné extrakty se okyselí na pH 2M kyselinou chlorovodíkovou a extrahují se ethylacetátem (3 x 100 ml). Spojené organické extrakty se suší (MgSO₄) a odpaří na nízký objem a získá se krystalický materiál, který se filtruje a promyje diethyletherem a získá se N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-(2-karboxypropyl)fenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (3,11 g); ¹H NMR (d₆-DMSO): 0,61 (d, 6H), 1,09 (d, 3H), 1,50 – 1,73 (m, 1H), 2,55 (částečně zatemněn

DMSO, 3H), 2,6 – 2,77 (m, 2H), 2,72 – 3,09 (m, 1H), 2,83 (d, 2H), 3,96 (s, 3H), 7,25 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,78 (dd, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,83 – 8,96 (m, 2H), 12,14 (široký s, 1H); hmotnostní spektrum (–ve ESP): 541,1 (M–H)⁺.

5

Příklad 59

2–[4–(3–hydroxy–2–methylpropyl)fenyl]–N–(3–methoxy–5–methylpyrazin–2–yl)pyridin–3–sulfonamid z příkladu 19 (100 mg) v dichlormethanu (1 ml) se zpracuje pod argonem kyselinou trifluoroctovou (133 mg) a potom n–butylizokyanátem (254 mg). Reakční směs se nechá stát 16 hodin. Potom se přidá přebytek nasyceného hydrogenuhlčitanu sodného a směs se extrahuje dichlormethanem (2 x 10 ml). Spojené organické extrakty se promyjí solankou (10 ml) suší se (MgSO₄) a odpaří. Zbytek se čistí chromatografií přes silikagel na koloně Mega Bond Elut (1 g) elucí s gradientem 0 až 100% ethylacetátu v hexanu. Frakce obohacené produktem se dále čistí preparativní HPLC v reverzní fázi na koloně Dynamax 60A C18 elucí s gradientem 10 až 80% acetonitrilu ve vodě. Tak se získá 2–[4–(2–methyl–3–[N–butylkarbamoyloxy]propyl)fenyl]–N–(3–methoxy–5–methylpyrazin–2–yl)pyridin–3–sulfonamid jako bezbarvý olej (17,1 mg); ¹H NMR (CDCl₃): 0,94 (m, 6H), 1,25 – 1,60 (m, 4H), 2,15 (široký m, 1H), 2,50 (q, 1H), 2,81 (q, 1H), 3,19 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,0 (d, 2H), 7,13 – 7,32 (m, 5H), 7,62 (q, 1H), 8,78 (dd, 1H), 8,85 (d, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 528,2 (M+H)⁺.

20

Příklad 60

2–[4–(3–hydroxy–2–methylpropyl)fenyl]–N–(3–methoxy–5–methylpyrazin–2–yl)pyridin–3–sulfonamid (100 mg) získaný v příkladu 19 se rozpustí v pyridinu (3 ml) a přidá se pivaloylchlorid (309 mg, 0,32 ml). Po dvou hodinách se při teplotě okolí přidá přebytek 8% kyseliny citronové a reakční směs se extrahuje ethylacetátem (2 x 15 ml). Spojené organické extrakty se promyjí solankou (15 ml), suší se (MgSO₄) a odpaří se. Zbytek se čistí preparativní HPLC v reverzní fázi na koloně Dynamax 60A C18 elucí s gradientem 20 až 80% acetonitrilem ve vodě a získá se 2–[4–(2–methyl–3–pivaloyloxypropyl)fenyl]–N–(3–methoxy–5–methylpyrazin–2–yl)pyridin–3–sulfonamid (64 mg); ¹H NMR (CDCl₃): 0,95 (d, 3H), 1,23 (s, 12H), 2,05 – 2,25 (široký m, 1H), 2,6 – 2,9 (široký m, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,75 – 2,9 (široký m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,90 – 4,08 (m, 2H), 6,55 – 6,8 (široký, 1H), 7,1 – 7,4 (m, 5H), 7,5 (q, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,80 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 513,3 (M+H)⁺, 535,3 (M+Na)⁺.

35

Příklad 61

Podle postupu popsaného v příkladu 9, ale vycházejí z N–(izobutoxykarbonyl)–2–(4–propanoylfenyl)–N–(3–methoxy–5–methylpyrazin–2–yl)pyridin–3–sulfonamidu se získá (v 13% výtěžku) 2–(4–propanoylfenyl)–N–(3–methoxy–5–methylpyrazin–2–yl)pyridin–3–sulfonamid, teploty tání 125,5 až 127,3 °C; ¹H NMR (CDCl₃): 1,25 (t, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,04 (q, 2H), 3,77 (s, 3H), 6,7 (s, 1H), 7,35 – 7,6 (m, 4H), 8,0 (d, 2H), 8,7 (d, 1H), 8,8 (d, 1H); hmotnostní spektrum (CI⁺) 413 (M)⁺.

45

Výchozí materiál, N–(izobutoxykarbonyl)–2–(4–propanoylfenyl)–N–(3–methoxy–5–methylpyrazin–2–yl)pyridin–3–sulfonamid se získá následovně:

Podle postupu popsaného v příkladu 11, odstavec 11, ale vycházejí z 4–propanoylfenylboronové kyseliny (připravena podle způsobu popsaného v UK patentové přihlášce GB 2276161) se získá (v 51% výtěžku) N–(izobutoxykarbonyl)–2–(4–propanoylfenyl)–N–(3–methoxy–5–methylpyrazin–2–yl)pyridin–3–sulfonamid; ¹H NMR (CDCl₃): 0,65 (d, 6H), 1,25 (t, 3H), 1,6 – 1,85 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 3,02 (q, 2H), 3,82 (d, 2H), 4,0 (s, 3H), 7,55 (dd, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,9 (s, 1H), 8,02 (d, 2H), 8,86 (dd, 1H), 8,95 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 513 (M+H)⁺.

55

Příklad 62

- 5 Podle postupu popsaného v příkladu 9, ale vycházejí z N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-butanoyl-fenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu se získá 2-(4-butanoyl-fenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid, teploty tání 130 až 131 °C; ¹H NMR (CDCl₃): 1,05 (t, 3H), 1,8 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,95 (t, 2H), 3,8 (s, 3H), 6,68 (široký s, 1H), 7,3 – 7,6 (m, 4H), 7,85 – 8,05 (m, 2H), 8,7 (d, 1H), 8,8 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 427 (M+H)⁺.

Výchozí materiál N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-butanoylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid se připraví následovně:

- 15 (i) 1-Brom-4-butanoylbenzen (4,8 g), 1,2-ethandiol (4,48 ml) a p-toluensulfonová kyselina se zahřívají pod zpětným chladičem v benzenu (50 ml) po dobu 6 dnů. Reakční směs se ochladí a nalije se do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (50 ml) a extrahuje se toluenem (3 x 50 ml). Spojené organické extrakty se promyjí solankou (50 ml), suší se (MgSO₄) a odpaří. Zbytek se destiluje ve vakuu a získá se 2-(4-bromfenyl)-2-propyl-1,3-dioxolan
- 20 (4,25 g), teploty varu 102 °C při 0,2 mm Hg; ¹H NMR (CDCl₃ bez kyseliny): 0,85 (t, 3H), 1,2 – 1,4 (m, 2H), 1,75 – 1,9 (m, 2H), 3,65 – 3,8 (m, 2H), 3,85 – 4,05 (m, 2H); 0,85 (t, 3H), 1,2 – 1,4 (m, 2H), 1,75 – 1,9 (m, 2H), 3,65 – 3,8 (m, 2H), 3,85 – 4,05 (m, 2H), 7,27 – 7,35 (m, 2H), 7,4 – 7,5 (m, 2H).
- 25 (ii) 2-(4-Bromfenyl)-2-propyl-1,3-dioxolan (4,2 g) se rozpustí v bezvodém tetrahydrofuranu (50 ml) a ochladí se pod atmosférou argonu na –78 °C. Potom se přidá za míchání 1,25M roztok n-butyllithia v hexanu (12,65 ml), přičemž se teplota udržuje pod –70 °C. Po dalších 30 minutách se pomalu přidá trimethylborát (1,96 ml) a roztok se míchá další 4 hodiny při teplotě –78 °C. Roztok se nechá ohřát na teplotu –5 °C a přidá se 2M kyselina chlorovodíková (50 ml) a směs se
- 30 míchá 18 hodin. Organická fáze se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (50 ml). Spojené organické fáze se promyjí nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (50 ml), solankou (50 ml), suší se (MgSO₄) a odpaří. Vzniklá pevná látka rekrystaluje ze směsi diethyletheru a hexanu a získá se 4-butanoylfenylboronová kyselina (2,03 g), teploty tání 173 až 177 °C; ¹H NMR (CDCl₃): 1,05 (q, 3H), 1,8 (m, 2H), 2,9 – 3,1 (m, 2H), 7,8 – 8,1 (m, 3H), 8,3 (d, 1H); hmotnostní spektrum (–ve ESP): 191 (M–H)[–].
- 35 (iii) Podle postupu popsaného v příkladu 11, ale vycházejí z 4-butanoylfenylboronové kyseliny se získá (v 71% výtěžku) N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-butanoylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid, teploty tání 141 až 143 °C; ¹H NMR (CDCl₃): 0,65 (d, 6H), 1,0 (t, 3H), 1,6 – 1,9 (m, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,95 (t, 2H), 3,8 (d, 2H), 4,0 (s, 3H), 7,55 (m, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,9 (s, 1H), 8,0 (d, 2H), 8,87 (dd, 1H), 8,98 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 527 (M+H)⁺.

45 Příklad 63

- Podle postupu popsaného v příkladu 9, ale vycházejí z N-(izobutoxykarbonyl)-2-[4-(2-methylpropanoyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamidu se získá (v 71,5% výtěžku) 2-[4-(2-methylpropanoyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid; ¹H NMR (CDCl₃): 1,25 (d, 6H), 2,3 (s, 3H), 3,45 – 3,7 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 6,7 (široký s, 1H), 7,3 – 7,6 (m, 4H), 7,87 – 8,07 (m, 2H), 8,68 (d, 1H), 8,82 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 427 (M+H)⁺.

- 55 Výchozí materiál N-(izobutoxykarbonyl)-2-[4-(2-methylpropanoyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid se získá následovně:

- (i) 4-Brombenzonitril (10 g) se rozpustí v bezvodém diethyletheru (125 ml) a po kapkách a za míchání se přidá izopropylmagneziumchlorid v diethyletheru (30,24 ml). Vzniklý roztok se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin. Reakční směs se ochladí na okolní teplotu a pomalu a za míchání se přidá nasycený vodný roztok chloridu amonného. Míchání pokračuje další 2 hodiny. Organická fáze se oddělí a vodná vrstva se extrahuje diethyletherem (3 x 100 ml). Spojené organické fáze se promyjí vodou (50 ml) solankou (50 ml) suší se (MgSO_4) a po odpaření se získá 1-brom-4-(2-methylpropanoyl)benzen (11,6 g); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1,15 (d, 6H), 3,1 (septet, 1H), 7,5 – 7,6 (m, 4H); hmotnostní spektrum (CI^+) 226 (M^+)⁺.
- (ii) Podle postupu popsaného v příkladu 62, odstavec (i), ale vycházejí z 1-brom-4-(2-methylpropanoyl)benzenu a 1,3-propandiolu se získá (v 42% výtěžku) 2-(4-bromfenyl)-2-izopropyl-1,3-dioxan (4,25 g), teploty varu 116 °C při 0,4 mm Hg; $^1\text{H NMR}$ (kyseliny prostý CDCl_3): 0,8 (d, 3H), 1,15 – 1,25 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 2,0 – 2,1 (m, 1H), 3,68 (dt, 2H), 3,75 – 3,85 (m, 2H), 7,15 – 7,25 (m, 2H), 7,45 – 7,55 (m, 2H); hmotnostní spektrum (CI^+) 285 (M^+)⁺.
- (iii) Podle postupu popsaného v příkladu 62, odstavec (ii), ale vycházejí z 2-(4-bromfenyl)-2-izopropyl-1,3-dioxanu se získá (v 82% výtěžku) 4-(2-methylpropanoyl)fenylboronová kyselina; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1,15 – 1,25 (m, 6H), 3,4 – 3,85 (m, 2H), 7,75 – 8,1 (m, 3H), 8,25 – 8,4 (d, 1H); hmotnostní spektrum (–ve ESP): 191 (M^-H^-), dimer- H_2O 365 (M^-H^-).
- (iv) Podle postupu popsaného v příkladu 11, odstavec (ii), ale vycházejí z 4-(2-methylpropanoyl)fenylboronové kyseliny se získá (v 48% výtěžku) N-(izobutoxykarbonyl)-2-(4-(2-methylpropanoyl)fenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0,68 (d, 6H), 1,25 (d, 6H), 1,7 (septet, 1H), 2,5 (s, 3H), 3,58 (septet, 1H), 3,82 (d, 2H), 4,0 (s, 3H), 7,55 (q, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,9 (s, 1H), 8,02 (d, 2H), 8,9 (dd, 1H), 8,98 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 527 (M^+H^+)⁺.

30 Příklad 64

2-[4-(2-karboxy-2-methylpropyl)fenyl]-N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (334 mg) se rozpustí v methanolu (10 ml) a přidá se methoxid sodný (324 mg). Roztok se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin, ochladí se a odpaří se do sucha. Zbytek se rozdělí mezi vodu (20 ml) a ethylacetát (15 ml) a organická vrstva se oddělí a promyje se vodou (20 ml). Spojené organické fáze se okyslí 2M kyselinou chlorovodíkovou a extrahují se ethylacetátem (3 x 25 ml). Spojené extrakty se suší (MgSO_4) a odpaří se. Zbytek se trituruje s izohexanem a získá se 2-[4-(2-karboxy-2-methylpropyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (117 mg); $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): 1,1 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,85 (široké, 2H), 3,80 (s, 3H), 7,13 (široké, 2H), 7,35 (široký d, 2H), 7,50 (široký s, 1H), 7,57 (q, 1H), 8,78 (dd, 1H), 10,41 (široký s, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 457,2 (M^+H^+)⁺.

Výchozí materiál 2-[4-(2-karboxy-2-methylpropyl)fenyl]-N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid se získá následovně:

- (i) 1,25M roztok n-butyllithia v hexanu (32 ml) se ochladí na teplotu 0 °C pod atmosférou argonu a pomalu se přidá diizopropylamin (4,05 g, 5,24 ml). Vzniklá směs se ochladí na teplotu –70 °C a míchá se a přidá se po kapkách methylizobutyráť (4,08 g, 4,58 ml), přičemž se teplota udržuje při < –60 °C. Po dalších 30 minutách se při teplotě –70 °C přidá roztok 4-brombenzylbromidu (10,0 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (20 ml) a teplota se udržuje při –70 °C po dobu další 1,5 hodiny. Teplota reakční směsi se nechá stoupnout na okolní teplotu a potom se směs zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin. Po ochlazení se směs okyslí 8% vodnou kyselinou citronovou a extrahuje se ethylacetátem (3 x 75 ml). Nerozpustné materiály na rozhraní se odstraní filtrací a spojené organické fáze se promyjí solankou (20 ml), suší se (MgSO_4)

a odpaří. Zbytek se čistí vakuovou mřížkovou chromatografií na silikagelu eluováním s gradientem 0 až 10% ethylacetátu v hexanu a získá se 1-brom-4-(2-methoxykarbonyl-2-methylpropyl)benzen (7,79 g); $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): 1,13 (s, 6H), 2,79 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 7,04 (m, 2H), 7,46 (dt, 2H); hmotnostní spektrum (CI $^+$): 272 (M+H) $^+$.

5

(ii) 1-Brom-4-(2-methoxykarbonyl-2-methylpropyl)benzen (7,79 g) se rozpustí v methanolu (60 ml) a přidá se 2M vodný roztok hydroxidu sodného (30 ml). Roztok se zahřívá pod zpětným chladičem 2 hodiny a ochladí se. Objem se sníží na přibližně 25 ml odpařením a zbytek se extrahuje ethylacetátem (15 ml), potom se okyslí 2M kyselinou chlorovodíkovou a znovu se extrahuje ethylacetátem (3 x 25 ml). Spojené organické extrakty okyselené vodné fáze se suší (MgSO_4) a po odpaření se získá 1-brom-4-(2-karboxy-2-methylpropyl)benzen (6,1 g); $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): 1,08 (s, 6H), 2,78 (s, 2H), 7,11 (m, 2H), 7,46 (m, 2H); hmotnostní spektrum (CI $^+$) 256 (M+H) $^+$.

10

(iii) 1-Brom-4-(2-karboxy-2-methylpropyl)benzen (1,93 g) se rozpustí v bezvodém tetrahydrofuranu (20 ml) a ochladí se na teplotu -70°C . Potom se po kapkách a za míchání pod atmosférou argonu přidá 1,25M roztok *n*-butyllithia v hexanu (18 ml) tak, že teplota nepřestoupí -65°C . Po 20 minutách se pomalu přidá při teplotě -65°C trimethylborát a reakční směs se nechá ohřát na -15°C . Reakční směs se ochladí přidáním nasyceného vodného roztoku chloridu amonného (50 ml) a směs se okyslí přidáním 2M kyseliny chlorovodíkové. Organické fáze se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (2 x 50 ml). Spojené organické fáze se promyjí solankou (15 ml) a odpaří se a zbytek se trituruje s hexanem a získá se 4-(2-karboxy-2-methylpropyl)benzenboronová kyselina (1,2 g); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 1,06 (s, 6H), 2,78 (s, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,9 (široký s, 2H), 12,2 (široký s, 1H); hmotnostní spektrum (-ve ESP): 221 (M-H) $^-$.

25

(iv) (2-Karboxy-2-methylpropyl)fenylboronová kyselina (608 mg), 2-chlor-N-izobutoxykarbonyl-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (1,03 g) a uhličitán sodný (583 mg) se přidají ke směsi toluenu (25 ml), ethanolu (25 ml) a vody (10 ml). Směs se deoxygenuje probubláváním argonu a evakuováním (3 cykly) a přidá se tertrakis(trifenylfosfin)palladium (100 mg). Reakční směs se zahřívá na teplotu 85°C po dobu 18 hodin, ochladí se na okolní teplotu a rozdělí se mezi vodu (15 ml) a ethylacetát (25 ml). Organická fáze se extrahuje nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného (15 ml) a spojené vodné fáze se promyjí ethylacetátem (15 ml). Vodná fáze se okyslí 2M kyselinou chlorovodíkovou na pH 1 a extrahuje se ethylacetátem (3 x 30 ml). Spojené organické extrakty se suší (MgSO_4) a po odpaření se získá 2-[4-(2-karboxy-2-methylpropyl)fenyl]-N-(izobutoxykarbonyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (495 mg); $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): 0,6 (d, 6H), 1,10 (s, 6H), 1,51 - 1,69 (m, 1H), 2,52 (s - částečně zatemněn DMSO), 2,87 (s, 2H), 3,82 (d, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,20 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,84 - 8,97 (m, 2H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 557,2 (M+H) $^+$.

30

35

40

Příklad 65

2-[4-(2-methylpropanoyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (55 mg), získaný podle postupu popsaného v příkladu 63 se rozpustí v ethanolu (2 ml) a přidá se borohydrid sodný (20 mg). Vzniklá směs se míchá při okolní teplotě po dobu 45 minut a přidá se voda (5 ml) a směs se okyslí přidáním 2M kyseliny chlorovodíkové na pH 2 a extrahuje se ethylacetátem (50 ml). Organická fáze se suší (MgSO_4), odpaří a zbytek se krystaluje ze směsi ethylacetátu a hexanu a získá se 2-[4-(1-hydroxy-2-methylpropyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (33 mg); $^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$): 0,83 (d, 3H), 0,95 (d, 3H), 1,95 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 4,4 (d, 1H), 7,3 (s, 5H), 7,45 (dd, 1H), 8,65 (dd, 1H), 8,75 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 429 (M+H) $^+$.

50

55

Příklad 66

2-(4-Cyklopropylmethylfenyl)-N-izobutoxykarbonyl-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-pyridin-3-sulfonamid (1,02 g) se rozpustí ve směsi tetrahydrofuranu (30 ml) a ethanolu (8 ml). Potom se přidá voda (8 ml) a monohydrát hydroxidu litného (420 mg). Směs se míchá při okolní teplotě po dobu 18 hodin, okyslí se přidáním 2M kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se etherem (4 x 30 ml). Spojené organické extrakty se suší (MgSO_4) a odpaří. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií na koloně Mega Bond Elut elucí s gradientem 0 až 100% ethylacetátu v hexanu a frakce obsahující produkt se spojí a odpaří. Zbytek se krystaluje ze směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1:10 (50 ml) a získá se 2-[4-(2-cyklopropylmethylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (378 mg); ^1H NMR (d_6 -DMSO): 0,23 (q, 2H), 0,52 (m, 2H), 1,0 (široký m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,51 (částečně zatemněn DMSO), 3,32 (s, 3H), 7,23 (široký d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,57 (dd, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,78 (dd, 1H), 10,1 – 10,7 (široký s, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 411,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Výchozí materiál 2-(4-cyklopropylmethylfenyl)-N-izobutoxykarbonyl-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid se získá následovně:

(i) 4-Bromfenylcyklopropylketon (5,63 g), hydrazinmonohydrát (2,5 ml) a hydroxid draselný (3,33 g) se přidá k ethylenglykolu (25 ml) a směs se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny. Reakční směs se ochladí a rozdělí se mezi vodu (20 ml) a ethylacetát (30 ml) a organická vrstva se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (30 ml) a spojené organické fáze se promyjí 2M kyselinou chlorovodíkovou (15 ml) a vodou (15 ml) a potom se suší (MgSO_4) a odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na koloně Mega Bond Elut eluováním hexanem a získá se 1-brom-4-(cyklopropylmethyl)benzen (2,6 g); ^1H NMR (CDCl_3): 0,2 (m, 2H), 0,55 (m, 2H), 2,50 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,41 (d, 2H); hmotnostní spektrum (EI^+) 210 ($\text{M}.$)⁺.

(ii) 1-Brom-4-(cyklopropylmethyl)benzen (2,11 g) se rozpustí v bezvodém tetrahydrofuranu (20 ml) a ochladí se pod atmosférou argonu na -70°C . Potom se přidá 1,25M roztok n-butyllithia v hexanu (8,8 ml) takovou rychlostí, aby teplota nepřekročila -65°C , a roztok se potom míchá při této teplotě dalších 30 minut. Pomalu se přidá trimethylborát při udržování teploty pod -60°C a reakční směs se míchá další 1,5 hodiny při teplotě -70°C . Po ohřátí na teplotu -5°C se reakční směs ochladí přidáním nasyceného vodného roztoku chloridu amonného (50 ml) a organická fáze se oddělí. Ochlazená vrstva se extrahuje ethylacetátem (2 x 30 ml) a spojené organické fáze se suší (MgSO_4) a po odpaření se získá 4-(cyklopropylmethyl)fenylboronová kyselina (1,52 g); ^1H NMR (d_6 -DMSO): 0,2 (d, 2H), 0,5 (d, 2H), 0,9 – 1,07 (m, 1H), 2,5 (částečně zatemněn DMSO), 7,2 (d, 2H), 7,7 (d, 2H); hmotnostní spektrum (–ve ESP): 175 ($\text{M}-\text{H}$)[–].

(iii) 4-(Cyklopropylmethyl)benzenboronová kyselina (1,5 g), 2-chlor-N-izobutoxykarbonyl-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (2,99 g) a uhličitan sodný (912 mg) se přidají ke směsi toluenu (66 ml), ethanolu (33 ml) a vody (24 ml). Směs se deoxygenuje a probublává se argonem a evakuuje se (3 cykly) a přidá se tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (347 mg). Reakční směs se zahřívá na teplotu 80°C po dobu 18 hodin za míchání a potom se ochladí a přidá se ethylacetát (50 ml) a voda (30 ml). Organická fáze se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (2 x 30 ml). Spojené organické fáze se promyjí solankou (15 ml), suší se (MgSO_4) a odpaří se. Zbytek se čistí chromatografií na koloně Mega Bond Elut elucí s gradientem ethylacetátu v hexanu (0 až 100%) a získá se 2-(4-cyklopropylmethylfenyl)-N-izobutoxykarbonyl-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (1,85 g); ^1H NMR (d_6 -DMSO): 0,25 (q, 2H), 0,54 (m, 2H), 1,03 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,60 (d, 2H), 3,83 (d, 2H), 3,98 (s, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,77 (dd, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,10 – 8,95 (m, 2H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 511 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Příklad 67

Racemický 2-[4-(2-karboxypropyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (50 mg) získaný podle příkladu 58 se rozdělí na individuální v podstatě opticky čisté izomery pomocí HPLC v malých podílech na chirální koloně Chiralpak A.D. elucí směsí hexanu, ethanolu a kyseliny trifluoroctové v poměru 85:15:0,1. Frakce obsahující izomer o kratším retenčním čase se spojí a rozpouštědlo se odpaří a získá se 2-[4-(2-karboxypropyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid, izomer A (2,5 mg); 99% optická čistota se stanoví analytickou chirální HPLC na chirální koloně Chiralpak A.D., retenční čas 10,832 minut, eluuje se směsí hexanu, ethanolu a kyseliny trifluoroctové (85:15:0,1) při průtoku 1 ml/minutu, detekční vlnová délka 240 nm. Frakce obsahující izomer s delším retenčním časem se také spojí a po odpaření rozpouštědla se získá 2-[4-(2-karboxypropyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridinsulfonamid, izomer B (1,1 mg); optická čistota se stanoví analytickou chirální HPLC na chirální koloně Chiralpak A.D., retenční čas 12,336 minut, eluuje se směsí hexanu, ethanolu a kyseliny trifluoroctové (85:15:0,1) při průtoku 1 ml/minutu, detekční vlnová délka 240 nm.

Příklad 68

2-[4-(2-Karboxy-2-methylpropyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (299 mg), získaný jak je popsáno v příkladu 64 se rozpustí pod atmosférou argonu v suchém dimethylformamidu (6 ml) a přidá se hydrogenuhličitan sodný (42 mg) a methyljodid (30 µl). Reakční směs se míchá 18 hodin a přidá se voda (20 ml). Rozpouštědlo se dekantuje a zbylá pevná látka se rozpustí v ethylacetátu (30 ml), suší se (MgSO₄) a odpaří. Zbytek se trituruje s etherem (15 ml) filtruje se a získá se 2-[4-(2-methoxykarbonyl-2-methylpropyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (36 mg); ¹H NMR (CDCl₃): 1,20 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,92 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 7,23 (d, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,81 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 471,2 (M+H)⁺.

Příklad 69

2-[4-(2-Karboxy-2-methylpropyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (299 mg), získaný jak je popsáno v příkladu 64 se rozpustí v propan-1-olu (5 ml) a po kapkách se přidá koncentrovaná kyselina sírová (5 kapek). Reakční směs se zahřívá pod zpětným chladičem 4 hodiny, ochladí se, alkalizuje se na pH 8 přidáním nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem (3 x 10 ml). Spojené organické fáze se odpaří a zbytek se čistí chromatografií na koloně Mega Bond Elut (1 g) elucí s gradientem 0 až 100% ethylacetát v hexanu a získá se 2-[4-(2-propoxykarbonyl-2-methylpropyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid (24 mg); ¹H NMR (CDCl₃): 0,94 (t, 3H), 1,20 (s, 6H), 1,66 (q, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,92 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,05 (t, 2H), 7,14 (široký d, 2H), 7,27 (částečně zatemněn CHCl₃), 7,48 (dd, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,79 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 499,1 (M+H)⁺.

Příklad 70

60% disperze hydridu sodného v minerálním oleji (50 mg) se suspenduje v suchém dimethylformamidu (10 ml) a v jedné dávce se přidá 2-amino-5-chlor-3-methoxypyrazin (připraven jak je popsáno v příkladu 5 (a-d) (100 mg). Směs se míchá při okolní teplotě po dobu 45 minut, ochladí se na teplotu 0 °C a pomalu se při teplotě 0 °C přidá roztok 4-nitrofenyl 2-(4-acetyl-fenyl)pyridin-3-sulfonátu (250 mg) v suchém dimethylformamidu (10 ml). Teplota reakční směsi se nechá zvýšit na teplotu místnosti a směs se míchá po dobu 18 hodin. Přidá se voda

(30 ml) a ethylacetát (150 ml) a potom 2M kyselina chlorovodíková do pH 4. Organická fáze se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (2 x 50 ml). Spojené organické extrakty se suší (MgSO₄), odpaří a zbytek se čistí chromatografií na koloně Mega Bond Elut elucí 25% ethylacetátem v izohexanu. Tak se získá 2-(4-acetylfenyl)-N-(5-chlor-3-methoxypyrazin-2-yl)-pyridin-3-sulfonamid (35 mg), teploty tání 225 až 226 °C; ¹H NMR (CDCl₃): 2,15 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,75 (s, 1H), 7,45 – 7,6 (m, 4H), 7,95 – 8,05 (m, 2H), 8,7 (dd, 1H), 8,85 (dd, 1H).

Výchozí materiál, 4-nitrofenyl 2-(4-acetylfenyl)pyridin-3-sulfonát se získá podle postupu popsaného v příkladu 5, ale vychází se z 4-acetylfenylboronové kyseliny (sama se připraví podle postupu popsaného v UK patentové přihlášce GB 2276161) v 54% výtěžku; ¹H NMR (CDCl₃): 2,7 (s, 3H), 7,0 – 7,1 (m, 2H), 7,5 – 7,6 (m, 1H), 7,7 – 7,8 (m, 2H), 8,0 – 8,1 (m, 2H), 8,1 – 8,2 (m, 2H), 8,45 (dd, 1H), 9,0 (dd, 1H); hmotnostní spektrum (+ve ESP): 399 (M+H)⁺.

Příklad 71 (Poznámka: všechny zde uvedené díly jsou hmotnostními díly)

Sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány za terapeutickým nebo profylaktickým účelem teplokrevným živočichům, jako je člověk ve formách konvenčních farmaceutických prostředků, jejichž typické příklady jsou následující:

a) Kapsle (pro perorální podání)

účinná látka*	20
prášková laktóza	578,5
stearát hořečnatý	1,5

b) Tableta (pro perorální podání)

účinná látka*	50
mikrokrystalická celulóza	400
škrob (předželatinizovaný)	47,5
stearát hořečnatý	2,5

c) Injektivatelný roztok (pro intravenózní podání)

účinná látka*	0,05 – 1,0
propylenglykol	5,0
polyethylenglykol (300)	3,0 – 5,0
přečištěná voda	do 100 %

d) Injektivatelná suspenze (pro intramuskulární podání)

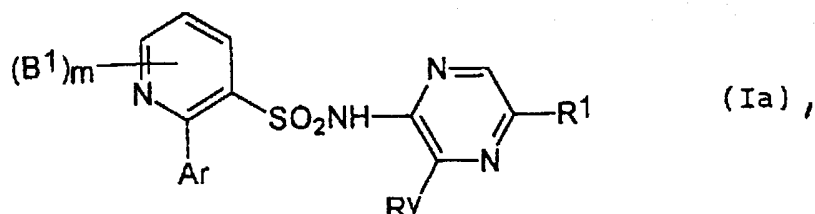
účinná látka*	0,05 – 1,0
methylcelulóza	0,5
Tween 80	0,05
benzylalkohol	0,9
benzalkoniumchlorid	0,1
přečištěná voda	do 100 %

Poznámka: Účinnou látkou* může být zejména některá ze sloučenin popsaných v předcházejících příkladech nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli. Tablety nebo kapsle mohou být povlečeny konvenčním způsobem za účelem modifikace nebo podpoření rozpouštění účinné látky. Uvedené tablety a kapsle mohou být například povlečeny konvenčním entericky stravitelným povrchem.

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. N-(Pyrazin-1-yl)pyridinsulfonamidový derivát obecného vzorce Ia



10

kde

Ar znamená fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo nese 1, 2 nebo 3 substituenty nezávisle vybrané ze souboru, který zahrnuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, N-alkylaminoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v prvním alkylu a 1 až 6 atomy uhlíku v druhém alkylu, N,N-dialkylaminoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v prvním alkylu a 1 až 6 atomy uhlíku v druhém alkylu, karboxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, alkoxykarbonylalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, alkylkarbonyloxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylech, karbamoylalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, N-alkylkarbamoylalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylech, di-N-alkylkarbamoylalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylech, N-alkylkarbamoyloxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylech, karboxyalkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly, karboxyalkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, alkoxykarbonylalkoxylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylech, alkoxykarbonylalkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, karbamoylalkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly, alkylkarbamoylalkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu a 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly, dialkylkarbamoylalkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu a 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly, karbamoylalkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, alkylkarbamoylalkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylech, dialkylkarbamoylalkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylech, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, karboxyalkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku v alkenyly, alkinyllovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, karboxyalkinylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku v alkinyly, halogenalkylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, trichlormethylovou skupinu, tribrommethylovou skupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, dihalogenalkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, trihalogenalkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenyloxyalkylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku v alkenyly a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, alkenyloxyskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, alkoxykarbonylalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylech a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, karboxyalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, hydroxyalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, alkylthioalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v prvním alkylu a 1 až 6 atomy uhlíku v druhém alkylu, alkylsulfonylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v prvním alkylu a 1 až 6 atomy uhlíku v druhém alkylu, alkylendioxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylu a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, fenylovou skupinu, fenylylalkylovou skupinu

s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, fenoxyskupinu, fenylalkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly, pyridylalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, halogenovou skupinu, hydroxyskupinu, merkaptoskupinu, kyanoskupinu, nitro-skupinu, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly, alkenyloxykarbonylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku v alkenyly, fenyloxykarbonylovou skupinu, fenylalkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly, alkanoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzoylovou skupinu, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylthioskupinu, fenylsulfinylovou skupinu, fenylsulfonylovou skupinu, alkanoylamino-skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluoracetylovou skupinu, trifluoracetamidovou skupinu, N-alkyltrifluoracetamidovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, benzamidovou skupinu, N-alkylbenzamidovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, karbamoylovou skupinu, alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, dialkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech, fenylkarbamoylovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, N-alkylsulfamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, N,N-dialkylsulfamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech, N-fenylsulfamoylovou skupinu, alkansulfonamidovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, benzensulfonamidovou skupinu, ureidoskupinu, 3-alkylureidoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, 3-fenylureidoskupinu, thioureidoskupinu, 3-alkylthioureidoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, 3-fenylthioureidoskupinu, pětičlennou heterocyklickou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 heteroatomy nezávisle vybrané ze souboru, který zahrnuje dusík, kyslík a síru, šestičlennou heterocyklickou skupinu obsahující 1, 2 nebo 3 heteroatomy nezávisle vybrané ze souboru, který zahrnuje dusík, kyslík a síru, a skupinu -NRaRb, kde Ra a Rb jsou nezávisle vybrány ze souboru, který zahrnuje vodík, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu a alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nesoucí karboxyskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly, karbamoylovou skupinu, alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, dialkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylech nebo skupina -NRaRb tvoří 1-pyrrolidinylovou skupinu, 2-oxo-1-pyrrolidinylovou skupinu, 1-piperidinylovou skupinu, 2-oxo-1-piperidinylovou skupinu, morfolinovou skupinu nebo thiomorfolinovou skupinu;

B^1 je případně přítomný substituent na atomu uhlíku vybraný ze souboru, který zahrnuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogen, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

m znamená 0, 1, 2 nebo 3;

R^y představuje atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy-skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethoxyskupinu, a

R^1 znamená atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, methoxy-skupinu, ethoxyskupinu, trifluormethylovou skupinu nebo ethinylovou skupinu,

a přičemž kterýkoli z fenylových nebo benzenových nebo heterocyklylových zbytků substituentu na Ar může být nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle na sobě vybranými ze souboru zahrnujícího alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy-skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, atomy halogenů, kyanoskupinu, karboxylovou skupinu a trifluor-methylovou skupinu,

nebo jeho N-oxid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl nebo metabolicky labilní esterový nebo amidový derivát tohoto N-(pyrazin-1-yl)pyridinsulfonamidového derivátu, pokud obsahuje karboxylovou skupinu, přičemž esterový derivát je vybrán ze skupiny zahrnující estery s alkanoly s 1 až 6 atomy uhlíku, s indanolem, adamantolem, alkanoyloxyalkanoly s 1 až 6 atomy uhlíku v alkanoyloxylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkanolové části, s glykolamidy, (S-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methylalkoholem a s alkyloxykarbonylalkanoly s 1 až 4 atomy uhlíku v alkyloxylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkanolové části, a přičemž amidový derivát je vybrán ze skupiny zahrnující amidy vytvořené s amoniakem, s alkylaminy s 1 až 4 atomy uhlíku,

dialkylaminy s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkoxyalkylaminy s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, fenylalkylaminy s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části a aminokyselinami, jako je glycin, nebo jejich estery.

2. N-(Pyrazin-1-yl)pyridinsulfonamidový derivát podle nároku 1, obecného vzorce Ia, kde Ar je fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo nese 1, 2 nebo 3 substituenty nezávisle vybrané ze souboru, který zahrnuje methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, izopropylovou skupinu, izobutylovou skupinu, aminomethylovou skupinu a 2-aminoethylovou skupinu, hydroxymethylovou skupinu, 1-hydroxyethylovou skupinu, 2-hydroxyethylovou skupinu, 3-hydroxy-2-methylpropylovou skupinu, 1-hydroxy-2-methylpropylovou skupinu, methylaminomethylovou skupinu, 2-(methylamino)ethylovou skupinu, dimethylaminomethylovou skupinu, 2-(dimethylamino)ethylovou skupinu, karboxymethylovou skupinu, 1-karboxyethylovou skupinu, 2-karboxyethylovou skupinu, 2-karboxypropylovou skupinu, 2-karboxy-2-methylpropylovou skupinu, methoxykarbonylmethylovou skupinu, ethoxykarbonylmethylovou skupinu, 1-(methoxykarbonyl)ethylovou skupinu, 2-(methoxykarbonyl)ethylovou skupinu, 1-(ethoxykarbonyl)ethylovou skupinu, 2-(ethoxykarbonyl)ethylovou skupinu, 2-(methoxykarbonyl)propylovou skupinu, 2-(ethoxykarbonyl)propylovou skupinu, 2-methoxykarbonyl-2-methylpropylovou skupinu, 2-propoxykarbonyl-2-methylpropylovou skupinu, acetoxymethylovou skupinu, propylkarbonyloxymethylovou skupinu, pivaloyloxymethylovou skupinu, 3-acetoxy-2-methylpropylovou skupinu, 2-methyl-3-pivaloyloxypropylovou skupinu, karboxymethoxyskupinu, 1-karboxyethoxyskupinu, 2-karboxyethoxyskupinu, 2-karboxypropoxyskupinu, karboxymethylthioskupinu, 1-karboxyethylthioskupinu, 2-karboxyethylthioskupinu, 2-karboxypropylthioskupinu, methoxykarbonylmethoxyskupinu, ethoxykarbonylmethoxyskupinu, 1-(methoxykarbonyl)ethoxyskupinu, 1-(ethoxykarbonyl)ethoxyskupinu, 2-(methoxykarbonyl)ethoxyskupinu, 2-(ethoxykarbonyl)ethoxyskupinu, 2-(methoxykarbonyl)propoxyskupinu, 2-(ethoxykarbonyl)propoxyskupinu, (methoxykarbonyl)methylthioskupinu, ethoxykarbonylmethylthioskupinu, 1-(methoxykarbonyl)ethylthioskupinu, 1-(ethoxykarbonyl)ethylthioskupinu, 2-(methoxykarbonyl)ethylthioskupinu, 2-(ethoxykarbonyl)ethylthioskupinu, 2-(methoxykarbonyl)propylthioskupinu, 2-(ethoxykarbonyl)propylthioskupinu, vinylovou skupinu, allylovou skupinu, 2-butenylovou skupinu, karbamoylmethylovou skupinu, 1-karbamoylethylovou skupinu, 2-karbamoylethylovou skupinu, 2-karbamoylpropylovou skupinu, (N-methylkarbamoyl)methylovou skupinu, (N-ethylkarbamoyl)methylovou skupinu, 1-(N-methylkarbamoyl)ethylovou skupinu, 2-(N-methylkarbamoyl)ethylovou skupinu, 1-(N-ethylkarbamoyl)ethylovou skupinu, 1-(N-ethylkarbamoyl)ethylovou skupinu, 2-(N-ethylkarbamoyl)ethylovou skupinu, 2-(N-methylkarbamoyl)propylovou skupinu, 2-(N-ethylkarbamoyl)propylovou skupinu), (N,N-dimethylkarbamoyl)methylovou skupinu, (N,N-diethylkarbamoyl)methylovou skupinu, 1-(N,N-dimethylkarbamoyl)ethylovou skupinu, 2-(N,N-dimethylkarbamoyl)ethylovou skupinu, 1-(N,N-diethylkarbamoyl)ethylovou skupinu, 2-(N,N-diethylkarbamoyl)ethylovou skupinu, 2-(N,N-dimethylkarbamoyl)propylovou skupinu, 2-(N,N-diethylkarbamoyl)propylovou skupinu, N-methylkarbamoyloxymethylovou skupinu, N-ethylkarbamoyloxymethylovou skupinu, N-propylkarbamoyloxymethylovou skupinu, N-butyلكarbamoyloxymethylovou skupinu, 2-methyl-N-ethylkarbamoyloxyethylovou skupinu, 2-methyl-N-propylkarbamoyloxyethylovou skupinu, 2-methyl-3-(N-propylkarbamoyloxy)propylovou skupinu, 2-methyl-3-(N-butyلكarbamoyloxy)propylovou skupinu, karbamoylmethoxyskupinu, 1-karbamoylethoxyskupinu, 2-karbamoylethoxyskupinu, 2-karbamoylpropoxyskupinu, (N-methylkarbamoyl)methoxyskupinu, (N-ethylkarbamoyl)methoxyskupinu, 1-(N-methylkarbamoyl)ethoxyskupinu, 2-(N-methylkarbamoyl)ethoxyskupinu, 1-(N-ethylkarbamoyl)ethoxyskupinu, 2-(N-ethylkarbamoyl)ethoxyskupinu, 2-(N-methylkarbamoyl)propoxyskupinu, 2-(N-ethylkarbamoyl)propoxyskupinu, (N,N-dimethylkarbamoyl)methoxyskupinu, (N,N-diethylkarbamoyl)methoxyskupinu, 1-(N,N-dimethylkarbamoyl)ethoxyskupinu, 2-(N,N-dimethylkarbamoyl)ethoxyskupinu, 1-(N,N-diethylkarbamoyl)ethoxyskupinu, 2-(N,N-diethylkarbamoyl)ethoxyskupinu, 2-(N,N-dimethylkarbamoyl)propoxyskupinu, 2-(N,N-diethylkarbamoyl)propoxyskupinu, karbamoylmethylthioskupinu, 1-karbamoylethylthioskupinu, 2-karbamoylethylthioskupinu, 2-karbamoylpropylthioskupinu, (N-methylkarbamoyl)methylthioskupinu, (N-ethylkarbamoyl)methylthioskupinu, 1-(N-methyl-

karbamoyl)ethylthioskupinu, 2-(N-methylkarbamoyl)ethylthioskupinu, 1-(N-ethylkarbamoyl)-
 ethylthioskupinu, 2-(N-ethylkarbamoyl)ethylthioskupinu, 2-(N-methylkarbamoyl)propylthio-
 skupinu, 2-(N-ethylkarbamoyl)propylthioskupinu, (N,N-dimethylkarbamoyl)methylthioskupinu,
 (N,N-diethylkarbamoyl)methylthioskupinu, 1-(N,N-dimethylkarbamoyl)ethylthioskupinu,
 5 2-(N,N-dimethylkarbamoyl)ethylthioskupinu, 1-(N,N-diethylkarbamoyl)ethylthioskupinu,
 2-(N,N-diethylkarbamoyl)ethylthioskupinu, 2-(N,N-dimethylkarbamoyl)propylthioskupinu,
 2-(N,N-diethylkarbamoyl)propylthioskupinu, 2-karboxyethenyllovou skupinu, 3-karboxy-1-
 propenyllovou skupinu, 4-karboxy-2-butenyllovou skupinu, karboxyethinyllovou skupinu,
 3-karboxy-1-propinyllovou skupinu, 4-karboxy-2-butylnyllovou skupinu, ethinyllovou skupinu,
 10 1-propinyllovou skupinu, 2-propinyllovou skupinu, 1-butylnyllovou skupinu, 2-chlorethyllovou
 skupinu, 2-bromethyllovou skupinu, 2-fluorethyllovou skupinu, dichlormethyllovou skupinu,
 difluormethyllovou skupinu, 2,2,2-trifluorethyllovou skupinu, pentafluorethyllovou skupinu,
 trifluormethyllovou skupinu, trichlormethyllovou skupinu, tribrommethyllovou skupinu, methoxy-
 skupinu, ethoxyskupinu, propoxyskupinu, izopropoxyskupinu, butoxyskupinu, hydroxymethoxy-
 skupinu, 1-hydroxyethoxyskupinu, 2-hydroxyethoxyskupinu, 2-hydroxy-2-methylpropoxy-
 skupinu, 2-hydroxy-1,1-dimethylethoxyskupinu, difluormethoxyskupinu, trifluormethoxy-
 skupinu, 2,2,2-trifluorethoxyskupinu, 3,3,3-trifluorpropoxyskupinu, pentafluorethoxyskupinu,
 allyloxymethyllovou skupinu, (2-methyl-2-propenylloxy)methyllovou skupinu, (3-methyl-3-
 butenylloxy)methyllovou skupinu, vinyloxyskupinu, allyloxyskupinu, 1-propenylloxyskupinu,
 20 2-butenylloxyskupinu, methoxymethyllovou skupinu, ethoxymethyllovou skupinu, 1-methoxy-
 ethyllovou skupinu, 2-methoxyethyllovou skupinu, 2-ethoxyethyllovou skupinu, 3-methoxy-
 propyllovou skupinu, (1-methoxykarbonyl-1-methyl)ethoxymethyllovou skupinu, (1-ethoxy-
 karbonyl-1-methyl)ethoxymethyllovou skupinu, methoxykarbonylmethoxymethyllovou skupinu,
 ethoxykarbonylmethoxymethyllovou skupinu, (1-methoxykarbonylethoxy)methyllovou skupinu,
 25 (1-ethoxykarbonylethoxy)methyllovou skupinu, karboxymethoxymethyllovou skupinu (1-karbo-
 xy-1-methyl)ethoxymethyllovou skupinu, (1-karboxyethoxy)methyllovou skupinu, (1-methyl-2-
 hydroxyethoxy)methyllovou skupinu, (1,1-dimethyl-2-hydroxyethylloxy)methyllovou skupinu,
 (2-hydroxyethoxy)methyllovou skupinu, methylthiomethyllovou skupinu, 1-methylthioethyllovou
 skupinu, 2-methylthioethyllovou skupinu, 2-methylthioprop-2-yllovou skupinu, ethylthiomethy-
 30 lovou skupinu, 1-ethylthioethyllovou skupinu, 2-ethylthioethyllovou skupinu, 2-ethylthioprop-2-
 yllovou skupinu, methylsulfinylmethyllovou skupinu, 1-methylsulfinylethyllovou skupinu,
 2-(methylsulfinyl)ethyllovou skupinu, 2-(methylsulfinyl)prop-2-yllovou skupinu, ethylsulfinyl-
 methyllovou skupinu, 1-(ethylsulfinyl)ethyllovou skupinu, 2-(ethylsulfinyl)ethyllovou skupinu,
 2-(ethylsulfinyl)prop-2-yllovou skupinu, methylsulfonylmethyllovou skupinu, 1-(methyl-
 35 sulfonyl)ethyllovou skupinu, 2-(methylsulfonyl)ethyllovou skupinu, 2-(methylsulfonyl)prop-2-
 yllovou skupinu, ethylsulfonylmethyllovou skupinu, 1-(ethylsulfonyl)ethyllovou skupinu,
 2-(ethylsulfonyl)ethyllovou skupinu, 2-(ethylsulfonyl)prop-2-yllovou skupinu, methylendioxy-
 skupinu, ethylendioxyskupinu, izopropylidendioxyskupinu, cyklopropyllovou skupinu, cyklo-
 butyllovou skupinu, cyklopentyllovou skupinu, cyklopropylmethyllovou skupinu, cyklopropyl-
 40 ethyllovou skupinu, cyklobutylmethyllovou skupinu, cyklopentylmethyllovou skupinu, fenylovou
 skupinu, benzylovou skupinu, 1-fenylethyllovou skupinu, 2-fenylethyllovou skupinu, fenoxys-
 skupinu, benzyloxyskupinu, 1-fenylethoxyskupinu, 2-fenylethoxyskupinu, 2-fenylpropoxy-
 skupinu, 3-fenylpropoxyskupinu, pyridylmethoxymethyllovou skupinu, (2-pyridylethoxy)-
 methyllovou skupinu, 2-(pyridylmethoxy)ethyllovou skupinu, fluor, chlor, brom, jod, hydroxy-
 skupinu, merkaptoskupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, karboxyskupinu, methoxykarbonylovou
 skupinu, ethoxykarbonylovou skupinu, propoxykarbonylovou skupinu, allyloxykarbonylovou
 skupinu, 2-methyl-2-propenylloxykarbonylovou skupinu, 3-methyl-3-butenylloxykarbonylovou
 skupinu, fenyloxykarbonylovou skupinu, benzyloxykarbonylovou skupinu, 1-fenylethoxy-
 karbonylovou skupinu, 2-fenylethoxykarbonylovou skupinu, formylovou skupinu, acetyllovou
 50 skupinu, propionyllovou skupinu, butyrylovou skupinu, izobutyrylovou skupinu, benzoylovou
 skupinu, methylthioskupinu, ethylthioskupinu, methylsulfinyllovou skupinu, ethylsulfinyllovou
 skupinu, methylsulfonylovou skupinu, ethylsulfonylovou skupinu, fenylthioskupinu, fenyl-
 sulfinyllovou skupinu, fenylsulfonylovou skupinu, formamidovou skupinu, acetamidovou
 skupinu, propionamidovou skupinu, trifluoracetyllovou skupinu, trifluoracetamidovou skupinu,
 55 N-methyltrifluoracetamidovou skupinu, N-ethyltrifluoracetamidovou skupinu, benzamidovou

skupinu, N-methylbenzamidovou skupinu, N-ethylbenzamidovou skupinu, karbamoylovou skupinu, N-methylkarmoylovou skupinu, N-ethylkarmoylovou skupinu, N,N-dimethylkarmoylovou skupinu, N,N-diethylkarmoylovou skupinu, fenylykarmoylovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, N-methylsulfamoylovou skupinu, N-ethylsulfamoylovou skupinu, N,N-dimethylsulfamoylovou skupinu, N,N-diethylsulfamoylovou skupinu, N-methylsulfamoylovou skupinu, methansulfamidovou skupinu, ethansulfamidovou skupinu, benzensulfamidovou skupinu, ureidovou skupinu, 3-methylureidovou skupinu, 3-ethylureidovou skupinu, 3-propylureidovou skupinu, 3-fenylureidovou skupinu, thioureidovou skupinu, 3-methylthioureidovou skupinu, 3-ethylthioureidovou skupinu, 3-propylthioureidovou skupinu, 3-fenylthioureidovou skupinu, pyrrolylovou skupinu, furylovou skupinu, thienylovou skupinu, pyrazolylovou skupinu, oxazolylovou skupinu, izoxazolylovou skupinu, thiazolylovou skupinu, izothiazolylovou skupinu, 1,2,3-triazolylovou skupinu, 1,2,4-triazolylovou skupinu, 1,3,4-triazolylovou skupinu, 1,2,4-oxadiazolylovou skupinu, 1,3,4-oxadiazolylovou skupinu, furazanylovou skupinu, 1,2,4-thiadiazolylovou skupinu, 1,3,4-thiadiazolylovou skupinu, tetrazolylovou skupinu, pyridylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu, pyrazinylovou skupinu, pyridazinylovou skupinu, triazinylovou skupinu a skupinu -NRaRb, kde Ra a Rb jsou nezávisle vybrány ze souboru, který zahrnuje vodík, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, izopropylovou skupinu, karboxymethylovou skupinu, 2-(karboxy)ethylovou skupinu, 2-(karboxy)ethylovou skupinu, 2-(karboxy)propylovou skupinu, methoxykarbonylmethylovou skupinu, 1-(methoxykarbonyl)ethylovou skupinu, 2-(methoxykarbonyl)ethylovou skupinu, 1-(ethoxykarbonyl)ethylovou skupinu, 2-(ethoxykarbonyl)ethylovou skupinu, 2-(methoxykarbonyl)propylovou skupinu, 2-(ethoxykarbonyl)propylovou skupinu, karbamoylmethylovou skupinu, 1-karbamoylethylovou skupinu, 2-karbamoylethylovou skupinu, 2-karbamoylethylovou skupinu, (N-methylkarbamoyl)methylovou skupinu, N-(ethylkarbamoyl)methylovou skupinu, 1-(N-methylkarbamoyl)ethylovou skupinu, 2-(N-methylkarbamoyl)ethylovou skupinu, 1-(N-ethylkarbamoyl)ethylovou skupinu, 2-(N-ethylkarbamoyl)ethylovou skupinu, 2-(N-methylkarbamoyl)propylovou skupinu, 2-(N-ethylkarbamoyl)propylovou skupinu, (N,N-dimethylkarbamoyl)methylovou skupinu, (N,N-diethylkarbamoyl)methylovou skupinu, 1-(N,N-dimethylkarbamoyl)ethylovou skupinu, 2-(N,N-dimethylkarbamoyl)ethylovou skupinu, 1-(N,N-diethylkarbamoyl)ethylovou skupinu, 2-(N,N-diethylkarbamoyl)ethylovou skupinu, 2-(N,N-diethylkarbamoyl)propylovou skupinu, 2-(N,N-diethylkarbamoyl)propylovou skupinu, benzylovou skupinu, 1-fenylethylovou skupinu, 2-fenylethylovou skupinu nebo skupina -NRaRb tvoří 1-pyrrolidinylový, 2-oxo-1-pyrrolidinylový, 1-piperidinylový, 2-oxo-1-piperidinylový, morfolinový nebo thiomorfolinový kruh,

B¹ znamená případně přítomný substituent na atomu uhlíku vybraný ze souboru, který zahrnuje methylovou skupinu, ethylovou skupinu, methoxyskupinu, ethoxyskupinu, fluor, chlor, brom a jod;

m znamená nulu, 1, 2 nebo 3;

R^y představuje atom vodíku, fluoru, chloru, bromu nebo jodu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, methoxyskupinu, ethoxyskupinu, propoxyskupinu nebo trifluormethoxyskupinu, a

R¹ znamená atom vodíku, chloru, bromu nebo jodu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, methoxyskupinu, ethoxyskupinu, trifluormethylovou skupinu nebo ethinylovou skupinu,

a přičemž kterýkoli z fenylových nebo benzenových nebo heterocyklylových zbytků substituentu na Ar může být nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle na sobě vybranými ze souboru zahrnujícího methylovou skupinu, ethylovou skupinu, methoxyskupinu, ethoxyskupinu, atom fluoru, chloru, bromu a jodu, kyanoskupinu, karboxylovou skupinu a trifluormethylovou skupinu,

nebo jeho N-oxid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl nebo jeho metabolicky labilní esterový nebo amidový derivát, jak je definován v nároku 1.

3. N-(Pyrazin-1-yl)pyridinsulfonamidový derivát podle nároku 1 obecného vzorce Ia, nebo jeho N-oxid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl nebo jeho metabolicky labilní esterový nebo amidový derivát, jak je definován v nároku 1, s výjimkou N-(pyrazin-1-yl)pyridinsulfonamidových derivátů a jejich N-oxidů a jejich farmaceuticky přijatelných solí a jejich metabolicky labilních esterových nebo amidových derivátů, kde Ar nese alkylkarbonyloxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylech, N-alkylkarbamoyloxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylech, hydroxyalkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenyloxyalkylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku v alkenylu a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, alkoxykarbonylalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylech a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, karboxyalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, hydroxyalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, pyridylalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou pětičlennou heterocyklickou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 heteroatomy nezávisle vybrané ze souboru který zahrnuje dusík, kyslík a síru, substituovanou nebo nesubstituovanou šestičlennou heterocyklickou skupinu obsahující 1, 2 nebo 3 heteroatomy nezávisle vybrané ze souboru, který zahrnuje dusík, kyslík a síru nebo morfolinový nebo thiomorfolinový kruh a s výjimkou N-(pyrazin-1-yl)pyridinsulfonamidových derivátů a jejich N-oxidů a jejich farmaceuticky přijatelných solí a jejich metabolicky labilních esterových nebo amidových derivátů, kde fenylová nebo benzenová část substituentu na Ar nese karboxyskupinu.

4. N-(Pyrazin-1-yl)pyridinsulfonamidový derivát podle nároku 1, obecného vzorce Ia, kde skupina Ar je fenylová skupina substituovaná v para poloze substituentem vybraným ze souboru, který zahrnuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, N,N-dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, karboxyalkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly, halogen, alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, N-alkylaminovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly a alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu.

5. N-(Pyrazin-1-yl)pyridinsulfonamidový derivát podle nároku 1, obecného vzorce Ia, kde Ar je fenyl substituovaný v para-poloze substituentem vybraným ze souboru, který zahrnuje pyridylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu, oxadiazolylovou skupinu 3-methylizoxazol-5-ylovou skupinu, 3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-ylovou skupinu, 5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-ylovou skupinu, pyridylalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, alkenyloxyalkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v alkenylu a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, alkoxykarbonylalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylech a 1 až 2 atomy uhlíku v alkylu, karboxyalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 2 atomy uhlíku v alkylu, hydroxyalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 2 atomy uhlíku v alkylu, fenylalkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly, hydroxyalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, karboxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, karboxyalkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v alkenylu, alkoxykarbonylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, alkylkarbonyloxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech, N-alkylkarbamoyloxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech, cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylu a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, karboxyalkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly a hydroxyalkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly.

6. N-(Pyrazin-1-yl)pyridinsulfonamidový derivát podle nároku 3 obecného vzorce Ia, kde skupina Ar je fenylová skupina substituovaná v para poloze substituentem vybraným ze souboru,

který zahrnuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, N,N-dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech a karboxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

7. N-(Pyrazin-1-yl)pyridinsulfonamidový derivát podle nároku 1, obecného vzorce Ia, kde m znamená nulu; Ar znamená fenylovou skupinu nesoucí para substituent vybraný ze souboru, který zahrnuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, 3-pyridylovou skupinu, 2-pyrimidinyllovou skupinu, 1,3,4-oxadiazolylovou skupinu, 1,2,4-oxadiazolylovou skupinu, hydroxyalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 2 atomy uhlíku v alkylu, hydroxyalkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly, alkylkarbonyloxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech, karboxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, alkanoylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v alkanoylu, cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylu a 1 až 2 atomy uhlíku v alkylu a alkoxykarbonylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu a Ry je methoxyskupina a R¹ je methylová skupina nebo chlor nebo brom.

8. N-(Pyrazin-1-yl)pyridinsulfonamidový derivát podle nároku 1, vybraný ze skupiny zahrnující

2-(4-izobutylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid,
N-(5-chlor-3-methoxypyrazin-2-yl)-2-(4-izobutylfenyl)pyridin-3-sulfonamid,
2-[4-(1-karboxyethoxy)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid,
2-(4-ethylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid,
2-(4-terc.butylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid,
2-[4-(3-hydroxy-2-methylpropyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid,
2-(4-acetylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid,
2-[4-(1-hydroxyethyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid,
2-(4-allylfenyl)-N-(3-methoxypyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid a
2-[4-(2-hydroxy-2-methylpropyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

9. N-(Pyrazin-1-yl)pyridinsulfonamidový derivát podle nároku 1, vybraný ze skupiny zahrnující

N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-[3-pyridyl]fenyl)pyridin-3-sulfonamid,
N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-[2-pyridyl]fenyl)pyridin-3-sulfonamid,
N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-yl]fenyl)pyridin-3-sulfonamid,
N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-[1,2,4-oxadiazol-3-yl]fenyl)pyridin-3-sulfonamid,
N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-[pyrimidin-2-yl]fenyl)pyridin-3-sulfonamid,
2-[4-[(2-hydroxyethoxy)methyl]fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid,
2-[4-(2-hydroxyethoxy)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid,
2-[4-(3-acetoxy-2-methylpropyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid,
2-[4-(2-karboxypropyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid,
2-[4-(2-methylpropanoyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid,
2-[4-(2-karboxy-2-methylpropyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid,
2-(4-cyklopropylmethylfenyl)-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid a

2-[4-(2-propoxykarbonyl-2-methylpropyl)fenyl]-N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)pyridin-3-sulfonamid

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

5

10. N-(Pyrazin-1-yl)pyridinsulfonamidový derivát podle libovolného z nároků 1 až 9, ve formě soli, vybrané ze skupiny zahrnující soli s bázemi tvořícími fyziologicky přijatelné kationty a v případě heterocyklických sloučenin obecného vzorce Ia, které jsou dostatečně bazické, soli s kyselinami tvořícími fyziologicky přijatelné anionty.

10

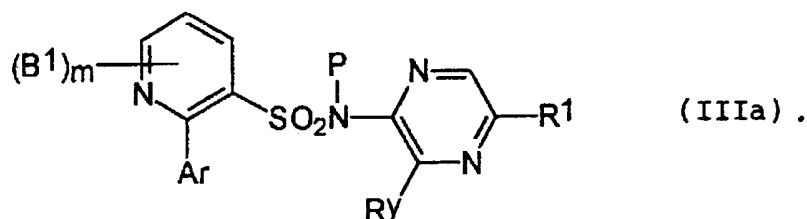
11. Farmaceutický prostředek, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje N-(pyrazin-1-yl)-pyridinsulfonamidový derivát obecného vzorce Ia nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl podle kteréhokoli z nároků 1 až 10, spolu s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

15

12. Způsob přípravy N-(pyrazin-1-yl)pyridinsulfonamidového derivátu obecného vzorce Ia nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se

a) z N-(pyrazin-1-yl)pyridinsulfonamidového derivátu obecného vzorce IIIa

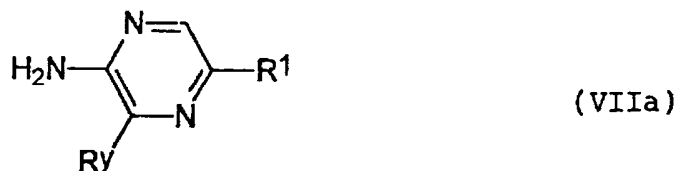
20



kde P znamená chránicí skupinu, odstraní chránicí skupina, nebo že se

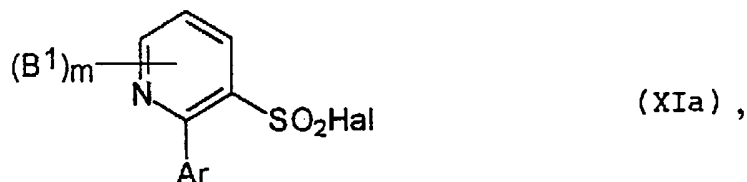
25

b) amin obecného vzorce VIIa

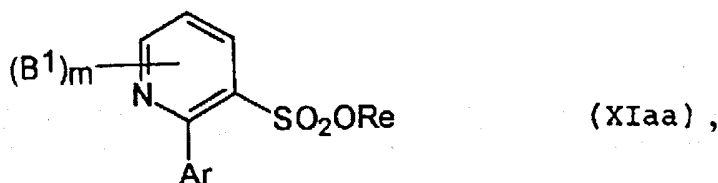


30

nebo jeho sůl s alkalickým kovem nechá reagovat se sulfonylhalogenidem obecného vzorce XIa



kde Hal znamená halogenovou skupinu nebo se sulfonátem obecného vzorce XIaa



kde Re znamená elektronově deficitní fenylovou skupinu,

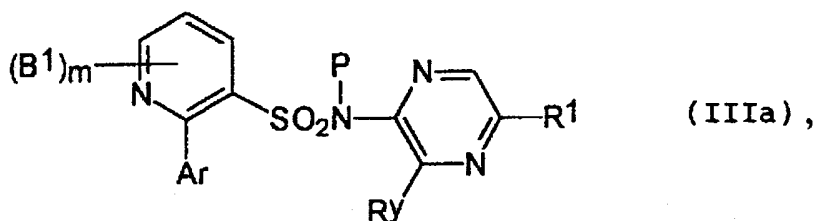
příčemž se N-(pyrazin-1-yl)pyridinsulfonamidový derivát obecného vzorce Ia popřípadě převede na jiný N-(pyrazin-1-yl)pyridinsulfonamidový derivát obecného vzorce Ia konvenční interkonverzí,

poté se odstraní, je-li přítomna, chránicí skupina, nebo se v případě potřeby farmaceuticky přijatelné soli N-(pyrazin-1-yl)pyridinsulfonamidového derivátu obecného vzorce Ia tato sůl získá reakcí s vhodnou kyselinou nebo bází poskytující fyziologicky přijatelný ion nebo jinou konvenční metodou pro přípravu solí, a

v případě potřeby opticky aktivní formy N-(pyrazin-1-yl)pyridinsulfonamidového derivátu obecného vzorce Ia se výše uvedené postupy (a) až (b) provádí za použití opticky aktivní výchozí látky nebo se racemická forma N-(pyrazin-1-yl)pyridinsulfonamidového derivátu obecného vzorce Ia rozštěpí nebo se rozdělí na individuální izomery chromatografií za použití chirálního nosiče,

příčemž substituenty B¹, m, Ar, R^y a R¹ mají výše uvedený význam.

13. Sloučenina obecného vzorce IIIa



kde B¹, m, Ar, R^y a R¹ mají výše uvedený význam a P znamená chránicí skupinu, vybranou ze souboru zahrnujícího alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, benzyloxykarbonylovou skupinu, ve které může být benzenový kruh popřípadě substituován halogenem, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, 2-methoxyethoxymethylovou skupinu a trialkylsilylethoxymethylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, jako meziprodukt pro přípravu N-(pyrazin-1-yl)pyridinsulfonamidového derivátu obecného vzorce Ia podle libovolného z nároků 1 až 9.

14. N-(Pyrazin-1-yl)pyridinsulfonamidový derivát obecného vzorce Ia nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 1 pro použití k antagonizování jednoho nebo více působení endothelinu u člověka nebo jiného teplokrevného živočicha.

15. Použití N-(pyrazin-1-yl)pyridinsulfonamidového derivátu obecného vzorce Ia podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli pro přípravu léčiva pro použití k léčbě hypertenze, pulmonární hypertenze, kongestivního selhání srdce, dyslipidaemie, aterosklerózy, restenózy, akutního a chronického renálního selhání, ischemické mrtvice, subarachnoidní hemoragie, přerušovaného kulhání, kritické ischemie končetin, astmatu nebo selhání orgánu po operaci nebo transplantaci.

10

Konec dokumentu
