

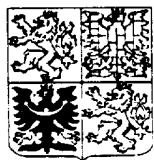
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

282 002

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2936-91**

(22) Přihlášeno: **25. 09. 91**

(30) Právo přednosti:
27. 09. 90 US 90/589113

(40) Zveřejněno: **15. 04. 92**
(Věstník č. 4/92)

(47) Uděleno: **25. 02. 97**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **16. 04. 97**
(Věstník č. 4/97)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 213/74

C 07 D 213/127

A 61 K 31/44

(73) Majitel patentu:

**HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS
INCORPORATED, Somerville, NJ, US;**

(72) Původce vynálezu:

**Shutske Gregory Michael, Flemington, NJ,
US;**

Kapples Kevin James, Little York, NJ, US;

Tomer John Dick, Perkasie, PA, US;

Hrib Nicholas Joseph, Somerville, NJ, US;

Jurcak John Gerard, Somerset, NJ, US;

(74) Zástupce:

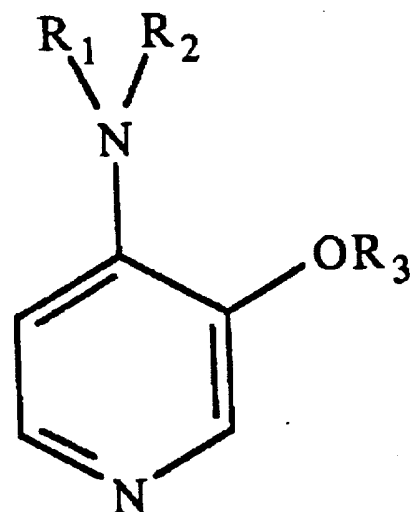
**Všetečka Miloš JUDr. advokát, Žitná 25,
Praha 1, 11504;**

(54) Název vynálezu:

**Substituované 4-amino-3-pyridinoly,
způsob jejich přípravy, farmaceutický
prostředek obsahující tyto látky a použití**

(57) Anotace:

Substituované 4-amino-3-pyridinoly obecného vzorce I. Tyto látky, stejně tak jako jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami, představují léčiva, zejména látky účinné pro zmírňování paměťových dysfunkcí. Do rozsahu vynálezu rovněž náleží farmaceutické prostředky, obsahující tyto sloučeniny, a použití těchto sloučenin pro výše uvedené účely. Rovněž náleží do rozsahu vynálezu postup přípravy těchto sloučenin, který vychází z 4-amino-3-pyridinolu.



(I)

CZ 282 002 B6

Substituované 4-amino-3-pyridinolý, způsob jejich přípravy, farmaceuticky prostředek obsahující tyto látky a použití

5 Oblast techniky

Vynález se týká substituovaných 4-amino-3-pyridinolů, postupu přípravy těchto sloučenin, farmaceutického prostředku, který obsahuje tyto látky a použití těchto sloučenin jako léčiv, zejména jako léčiv pro zmírňování paměťových dysfunkcí.

10

Dosavadní stav techniky

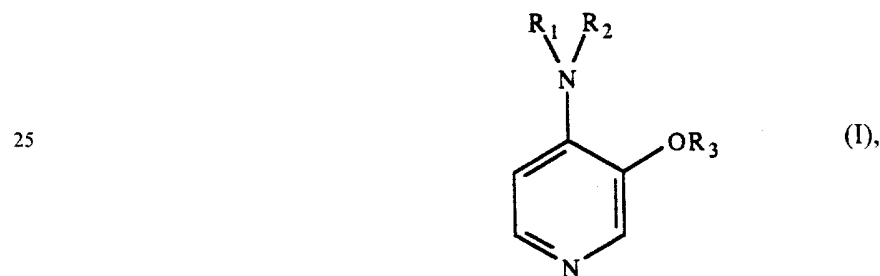
Pokud se týče dosavadního stavu techniky, nejsou v této oblasti známe žádné sloučeniny, které by byly podobné sloučeninám podle vynálezu a které by se používaly k podobným účelům.

15

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu představují substituované 4-amino-3-pyridinolý obecného vzorce I:

20



30

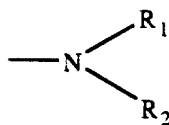
ve kterém znamená:

R_1 atom vodíku nebo alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

35 R_2 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu, obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, arylalkylovou skupinu, kde alkylová část obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a aryllová část znamená fenylovou skupinu, která je případně substituována jedním nebo dvěma substituenty, nezávisle zvolenými ze souboru, zahrnujícího alkylové skupiny, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupiny, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, atomy halogenů a trifluormethylovou skupinu; dále alkylkarbonylovou skupinu, obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, nebo alkoxykarbonylovou skupinu, obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku, nebo alternativně skupina:

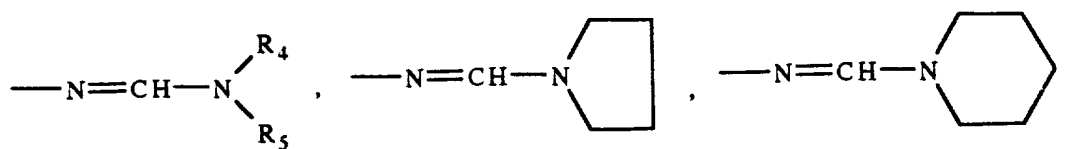
40

45

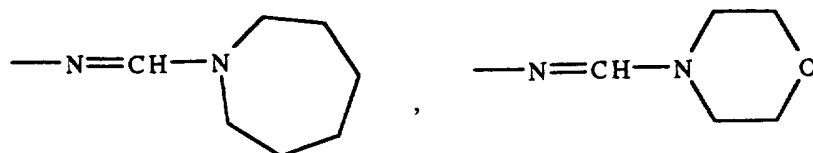


jako celek znamená následující skupiny:

50

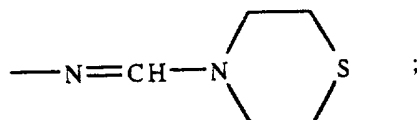


5



10

nebo



15

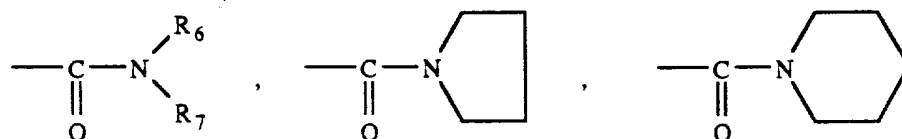
kde:

R₄ znamená alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a

20 R₅ znamená alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu, obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, nebo arylalkylovou skupinu, kde alkylová část obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a arylová část má stejný význam, jako bylo shora uvedeno, a

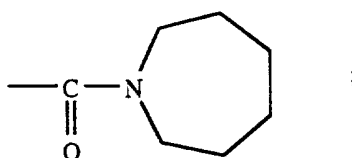
R₃ znamená atom vodíku nebo následující skupiny:

25



30

nebo



ve kterých:

40 R₆ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinu, a

R₇ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

45 s tou podmínkou, že R_1 , R_2 a R_3 nejsou všechny atom vodíku,

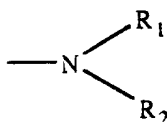
a farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami, odvozené od těchto sloučenin.

50 Výhodné jsou podle vynálezu substituované 4-amino-3-pyridinoly výše uvedeného obecného vzorce I, ve kterých znamená:

R_1 atom vodíku,

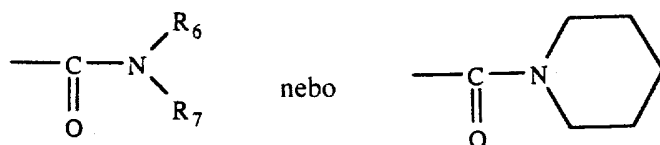
R_2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylalkylovou skupinu, kde alkylová část obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a arylová část znamená fenylovou skupinu, která je případně substituována jedním nebo dvěma substituenty, nezávisle zvolenými ze souboru, zahrnujícího alkylové skupiny, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxyskupiny, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, atomy halogenů a trifluormethylovou skupinu; nebo alkoxykarbonylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkoxylové části,

nebo alternativně skupina:



jako celek má stejný význam, jako bylo uvedeno shora,

R_3 znamená atom vodíku nebo skupiny:



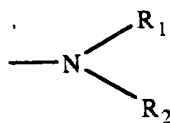
ve kterých

R_6 znamená alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinu, a

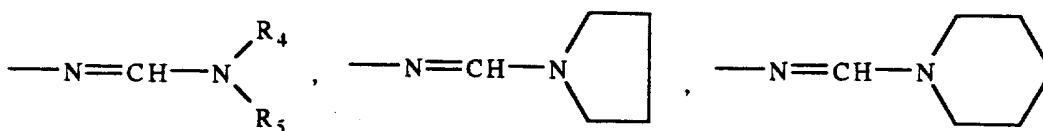
R_7 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

Z této skupiny jsou ještě výhodnější substituované 4-amino-3-pyridinoly obecného vzorce I, ve kterých:

R_2 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo alternativně skupina:



jako celek znamená skupiny:

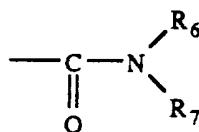


kde:

R_4 a R_5 znamenají nezávisle alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

R_3 znamená atom vodíku nebo skupinu:

5



10

ve které:

R_6 znamená alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a

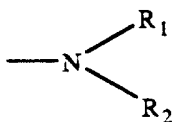
15

R_7 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

Nejvýhodnější jsou podle vynálezu substituované 4-amino-3-pyridinoly obecného vzorce I, ve kterých:

20

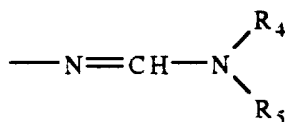
R_2 znamená atom vodíku,
nebo skupina:



25

jako celek znamená skupinu:

30

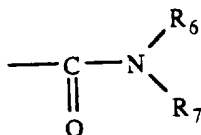


35

kde R_4 a R_5 znamenají nezávisle alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a

R_3 znamená skupinu:

40



45

kde:

R_6 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a

50

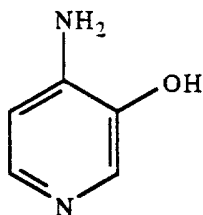
R_7 znamená alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

Jako konkrétní příklad výhodných substituovaných 4-amino-3-pyridinolů obecného vzorce I podle vynálezu je možno uvést následující sloučeniny:

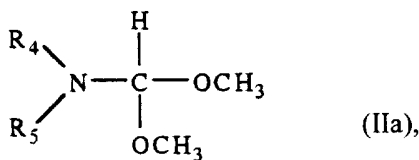
4-[[[(dimethylamino)methylen]amino]-3-pyridinol-N,N-diethylkarbamát,
ethylkarbamát 4-[[[(dimethylamino)methylen]amino]-3-pyridinolu,
4-amino-3-pyridinol-N,N-dimethylkarbamát,
a farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami, odvozené od těchto sloučenin.

Podstata způsobu přípravy substituovaných 4-amino-3-pyridinolů obecného vzorce I podle vynálezu spočívá v tom, že tento postup zahrnuje:

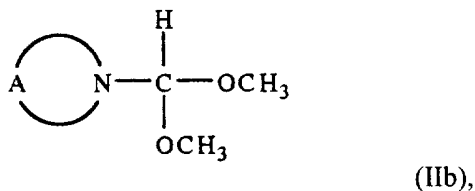
(a) reakci sloučeniny obecného vzorce:



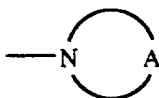
se sloučeninou obecného vzorce IIa:



nebo se sloučeninou obecného vzorce IIb:

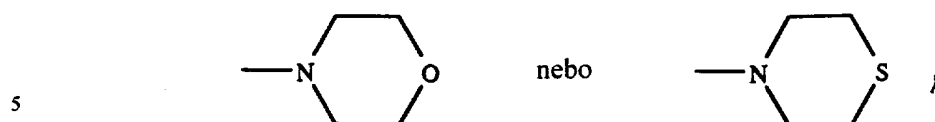


ve kterých R_4 a R_5 mají stejný význam, jako bylo uvedeno shora, a



představuje skupiny obecného vzorce:





za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_3 znamená atom vodíku, a skupina:



15 jako celek znamená skupinu obecného vzorce:



kde R_4 a R_5 mají stejný význam, jako bylo uvedeno shora, nebo znamenají:

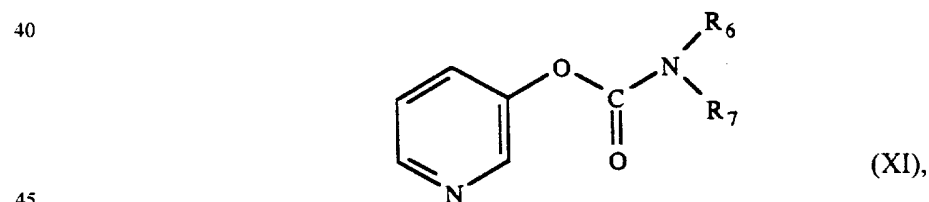


kde:



35 má stejný význam, jako bylo uvedeno shora,

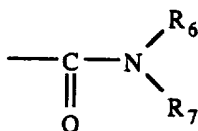
(b) nebo se sloučenina obecného vzorce XI:



ve kterém:

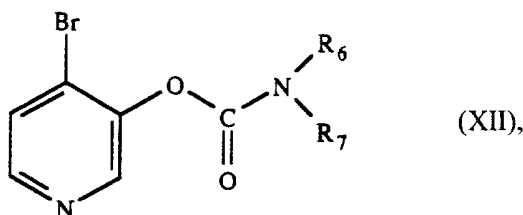
50

R_6 a R_7 nezávisle představují alkylovou skupinu, obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, uvede do reakce se sek.-butyllithiem, načež následuje zpracování takto získané lithiové sloučeniny tosylazidem a redukce vzniklého produktu NaBH_4 za podmínek fázového přenosu, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_1 a R_2 znamenají atom vodíku a R_3 znamená skupinu:

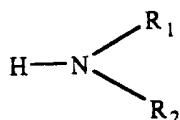


ve které R_6 a R_7 nezávisle představují alkylovou skupinu, obsahující 2 až 6 atomů uhlíku,

(c) nebo se sloučenina obecného vzorce XII:



ve kterém R_6 a R_7 znamenají nezávisle alkylovou skupinu, obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, uvede do reakce se sekundárním aminem obecného vzorce:



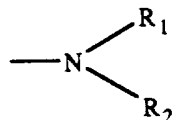
ve kterém:

R_1 znamená alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a

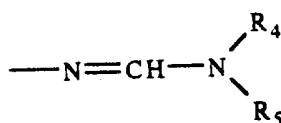
R_2 znamená alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu, obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, nebo aryalkylovou skupinu, kde alkylová část obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a arylová část znamená fenylovou skupinu, která je případně substituována jedním nebo dvěma substituenty, nezávisle zvolenými ze souboru, zahrnujícího alkylové skupiny, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkokyskupiny, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, atomy halogenů a trifluormethylovou skupinu,

v přítomnosti chloridu měďného za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_1 a R_2 a R_6 a R_7 mají stejný význam, jako bylo uvedeno shora,

(d) případně se sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_3 znamená atom vodíku a skupina:

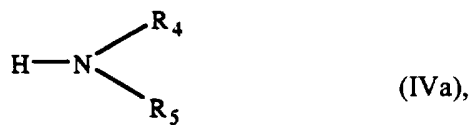


jako celek znamená skupinu:



kde R_4 a R_5 znamenají methylovou skupinu, uveďte do reakce s aminem obecného vzorce IVa:

5



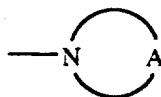
nebo se sloučeninou obecného vzorce IVb:

10



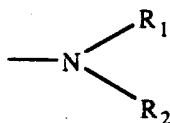
15 kde R_4 a R_5 mají stejný význam, jako bylo definováno výše, s tou podmínkou, že oba nejsou methylová skupina, a

20



má stejný význam, jako bylo uvedeno shora,
za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_3 znamená atom vodíku a skupina:

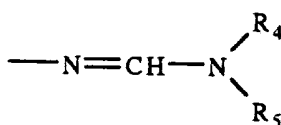
25



30

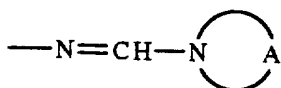
jako celek znamená skupinu:

35



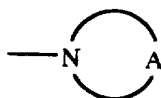
kde R_4 a R_5 mají stejný význam, jako bylo uvedeno shora,
s tou podmínkou, že oba neznamenaají methylovou skupinu, nebo skupinu:

40



45

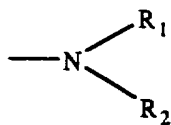
kde



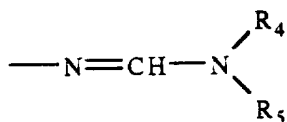
50

má stejný význam, jako bylo uvedeno shora,

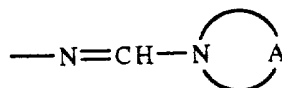
(e) popřípadě se sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_3 znamená atom vodíku a skupina:



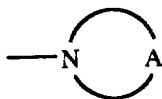
jako celek znamená skupinu:



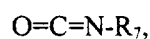
nebo



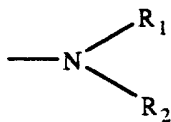
kde R_4 a R_5 a



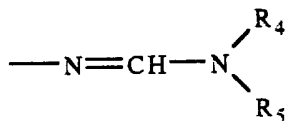
mají stejný význam, jako bylo uvedeno shora, uvádí do reakce s isokyanátem obecného vzorce:



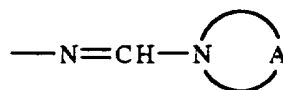
ve kterém R_7 má stejný význam, jako bylo definováno shora, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém skupina:



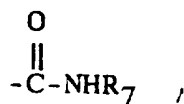
jako celek znamená skupinu:



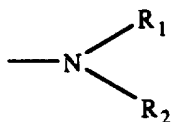
nebo



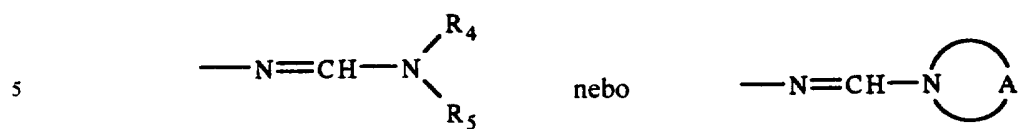
a R_3 znamená skupinu



(f) případně se sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_3 znamená atom vodíku a skupina:

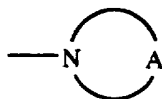


jako celek znamená skupinu:



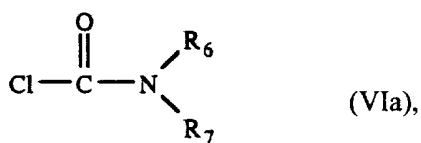
kde R_4 a R_5 a

10



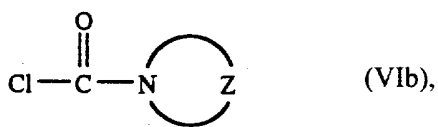
mají stejný význam, jako bylo definováno shora, uvádí do reakce se sloučeninou obecného vzorce VIa

15



nebo se sloučeninou VIb:

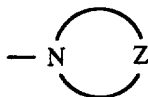
25



30

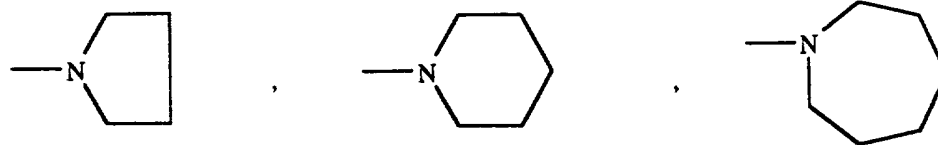
kde R_6 a R_7 mají stejný význam, jako bylo definováno shora, s tou podmínkou, že R_6 není atom vodíku, a skupina:

35



znamená skupiny:

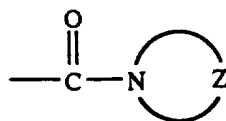
40



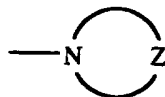
45

50

nebo



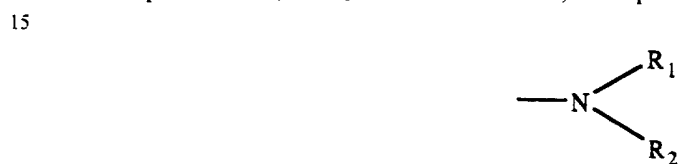
kde skupina:



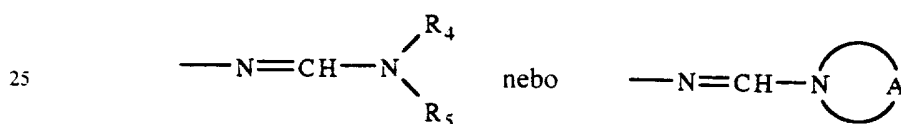
- 5 má stejný význam, jako bylo definováno shora,
za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_3 znamená skupinu:



kde R_6 a R_7 mají stejný význam, jako bylo definováno shora,
s tou podmínkou, že R_6 není atom vodíku, a skupina:



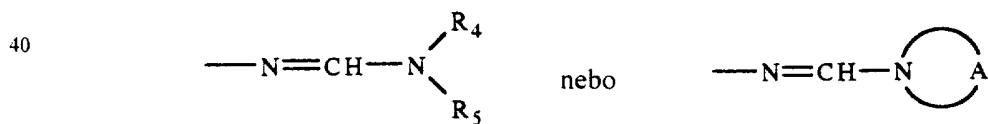
20 jako celek znamená skupinu:



- 30 (g) případně se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_3 má stejný význam,
jako bylo uvedeno v nároku 1, ovšem s tou podmínkou, že neznámá atom vodíku, a skupina:



jako celek znamená skupinu:



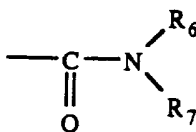
kde R_4 a R_5 a skupina



- 50 mají stejný význam, jako bylo uvedeno shora,
s vodou za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_1 a R_2 oba znamenají atom vodíku
a R_3 má stejný význam, jako bylo uvedeno v nároku 1, ovšem s tou podmínkou, že neznámá
atom vodíku,

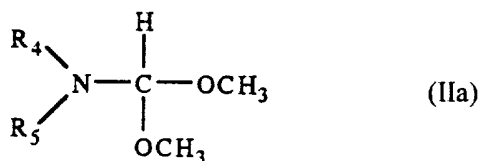
(h) případně se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_1 a R_2 znamenají atom vodíku a R_3 znamená skupinu:

5



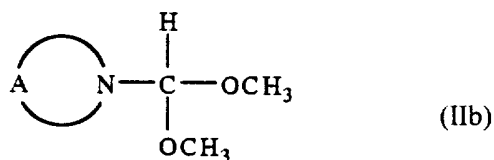
10 ve kterém R_6 a R_7 znamenají nezávisle alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, se sloučeninou obecného vzorce IIa:

15



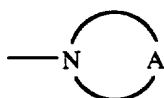
20 nebo se sloučeninou obecného vzorce IIb:

25



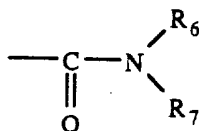
kde R_4 a R_5 a skupina

30



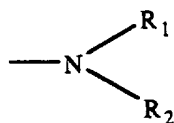
35 mají stejný význam, jako bylo definováno shora, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_3 znamená skupinu:

40

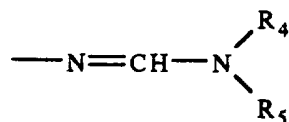


45 kde R_6 a R_7 mají stejný význam, jako bylo definováno shora, a skupina:

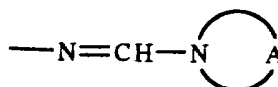
50



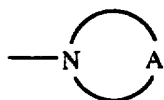
jako celek znamená skupinu:



nebo



5

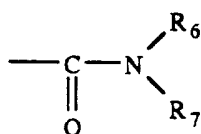
kde R_4 , R_5 a skupina

10

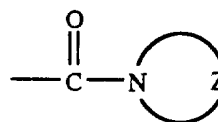
mají stejný význam, jako bylo definováno shora,

(i) případně se sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_1 a R_2 znamenají atom vodíku a R_3 znamená skupinu:

15



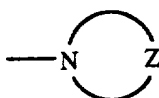
nebo



20

kde R_6 a R_7 a skupina

25



mají stejný význam, jako bylo definováno shora,
uvede do reakce se sloučeninou obecného vzorce:

30



ve kterém R_8 znamená alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,
za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená atom vodíku a R_2 představuje
alkylkarbonylovou skupinu, obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku,

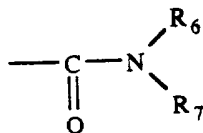
35

(j) případně se sloučenina obecného vzorce I, získaná ve stupni (i) redukuje boran/methyl-
sulfidovým komplexem za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená atom
vodíku, R_2 znamená skupinu $R_8\text{CH}_2\text{---}$, ve které R_8 znamená alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6
atomů uhlíku, a R_3 má stejný význam, jako bylo definováno ve stupni (i),

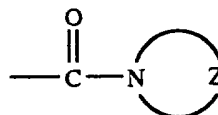
40

(k) popřípadě se sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_1 a R_2 znamenají atom vodíku a R_3
znamená skupinu:

45

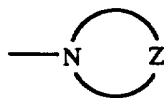


nebo



50

kde R_6 a R_7 a skupina



5

mají stejný význam, jako bylo definováno shora,
uvede do reakce se sloučeninou obecného vzorce:

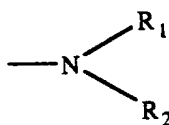


10

kde R_9 znamená arylovou skupinu, kterou je fenylová skupina, případně substituována jedním nebo dvěma substituenty, nezávisle zvolenými ze souboru, zahrnujícího alkylové skupiny, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkokyskupiny, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, atomy halogenů a trifluormethylovou skupinu,

15

za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém skupina:



20

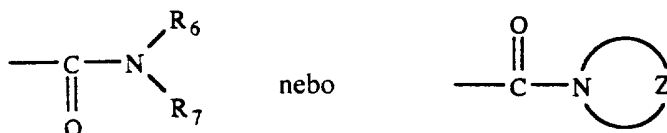
jako celek znamená skupinu ---N=CHR_9 , ve které R_9 má stejný význam, jako bylo definováno výše,

25

načež následuje redukce takto získané sloučeniny za pomoci NaBH_4 za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená atom vodíku, R_2 znamená skupinu $\text{---CH}_2\text{R}_9$, kde R_9 znamená arylovou skupinu, která má stejný význam, jako bylo uvedeno shora, a R_3 má stejný význam, jako bylo uvedeno shora,

30

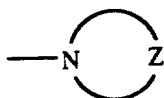
(1) případně se sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_1 a R_2 znamenají atom vodíku a R_3 znamená skupinu:



35

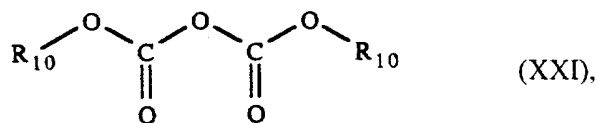
kde R_6 a R_7 a skupina

40



45

mají stejný význam, jako bylo uvedeno shora, uvede do reakce s dikarbonátem obecného vzorce XXI:

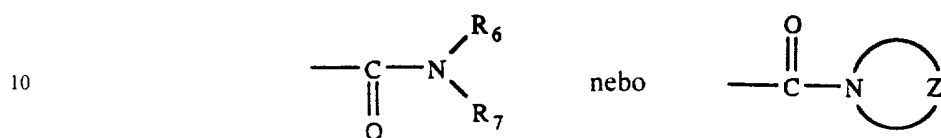


50

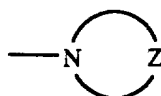
ve kterém R_{10} znamená alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená atom vodíku, R_2 znamená alkoxykarbonylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkoxylové části, a R_3 má stejný význam, jako bylo definováno shora,

- 5 (m) případně se sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_1 a R_2 znamenají atom vodíku a R_3 znamená skupinu:



- 15 kde R_6 , R_7 a skupina



- 20 mají stejný význam, jako bylo uvedeno shora,
uvede do reakce se směsí karboxylové kyseliny, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a NaBH_4 za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená atom vodíku, R_2 znamená alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a R_3 má stejný význam, jako bylo definováno shora.

- 25 Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží farmaceutický prostředek pro zmírňování paměťových dysfunkcí, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje substituovaný 4-amino-3-pyridinol výše uvedeného obecného vzorce I a vhodnou farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku.

- 30 Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží použití substituovaných 4-amino-3-pyridinolů výše uvedeného obecného vzorce I pro přípravu léčiv pro zmírňování paměťových dysfunkcí.

V celém popisu předmětného vynálezu mají následující termíny dále specifikovaný význam, pokud nebude výslovně uvedeno jinak.

- 35 Termínem nižší alkylová skupina se míní alkylová skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku. Jako příklad těchto skupin je možno uvést methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, n-butylovou skupinu, isobutylovou skupinu, sek. butylovou skupinu, terc. butylovou skupinu, pentylovou skupinu a hexylovou skupinu, jak s přímým tak s rozvětveným řetězcem.

Termínem cykloalkylová skupina se míní cykloalkylová skupina, obsahující 3 až 7 atomů uhlíku.

Termínem halogen se míní fluor, chlor, brom nebo jod.

- 45 Termín aryl znamená fenylovou skupinu nesubstituovanou nebo substituovanou jedním nebo dvěma substituenty, kterými mohou nezávisle na sobě být nižší alkylová skupina, nižší alkoxylová skupina, atom halogenu nebo trifluormethylová skupina.

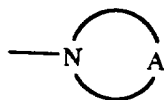
- 50 V popisu předmětného vynálezu a v patentových nárocích všechny uváděné vzorce a názvy sloučenin zahrnují všechny existující stereoisomerní a tautomerní formy.

Postup přípravy sloučenin podle předmětného vynálezu bude v dalším popsán a vysvětlen detailně na podrobném popisu jednotlivých stupňů, přičemž zde uváděné symboly a substituenty mají stejný význam, jako bylo uvedeno shora, pokud není výslovně uvedeno jinak.

5 Stupeň A

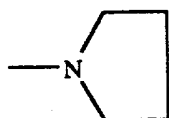
Podle tohoto stupně se 4-amino-3-pyridinol uvede do reakce s acetalem obecného vzorce IIa nebo IIb, kde skupina:

10

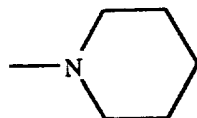


představuje:

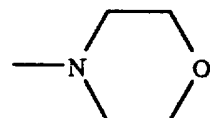
15



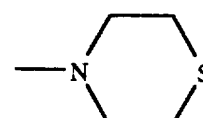
,



,

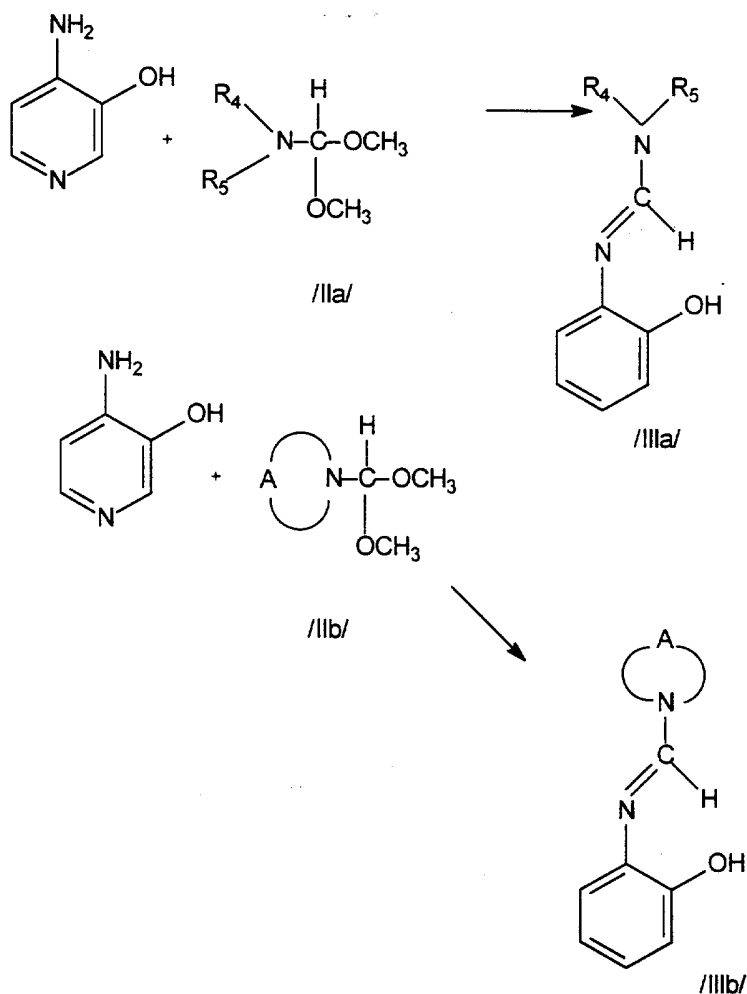


nebo



20

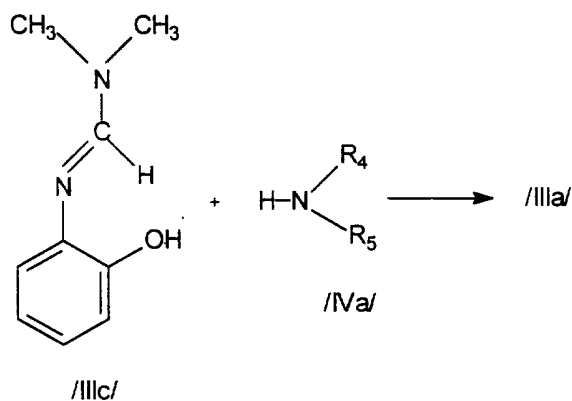
za vzniku sloučeniny obecného vzorce IIIa nebo IIIb. Reakce se typicky provádí při teplotě od 25 do 100 °C. Výhodně je možno k reakční směsi přidat třetí sloučeninu jako rozpouštědlo, například toluen.



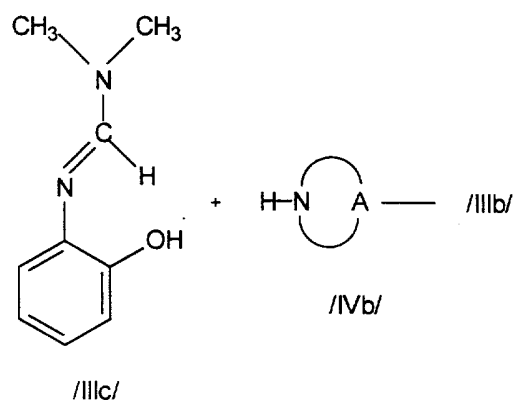
25

Stupeň B

- Alternativně k výše uvedenému, sloučenina obecného vzorce IIIc, získaná ze stupně A výše, se nechá reagovat s aminem obecného vzorce IVa nebo IVb za vzniku sloučeniny obecného vzorce IIIa nebo IIIb. Tato reakce se typicky provádí ve vhodném rozpouštědle, jako je toluen, při teplotě od 100 do 150 °C.

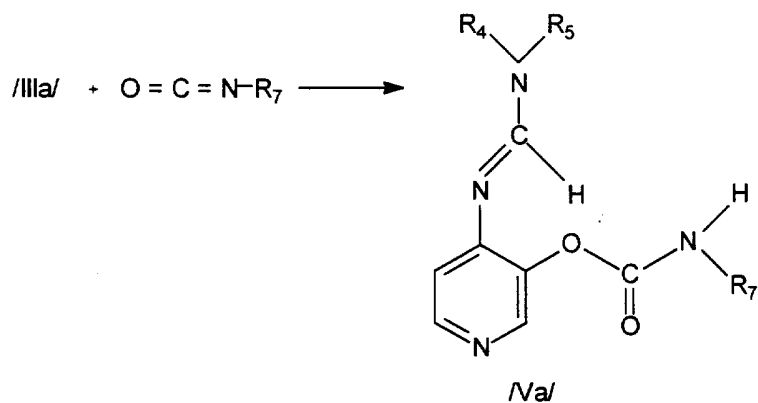


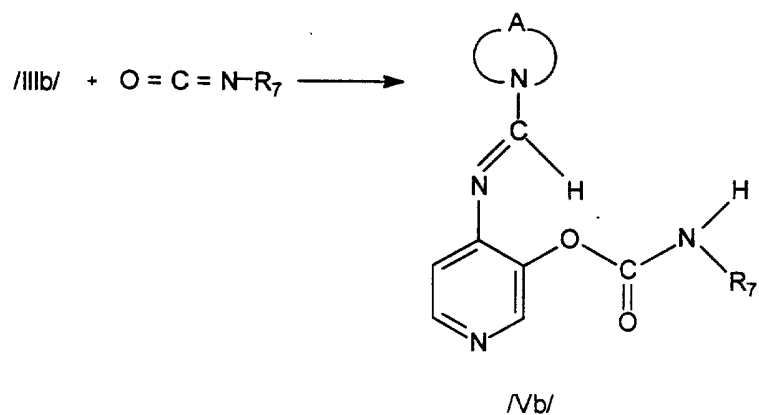
10



Stupeň C

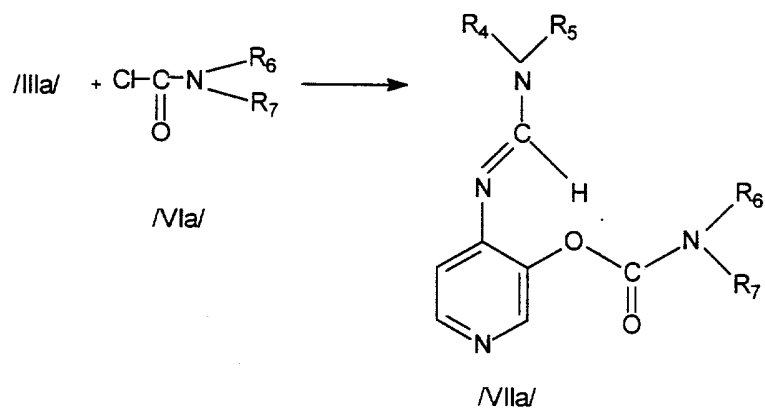
- Sloučenina obecného vzorce IIIa nebo IIIb se nechá reagovat s isokyanátem obecného vzorce O=C=N-R₇ známým způsobem, za vzniku sloučeniny obecného vzorce Va nebo Vb.



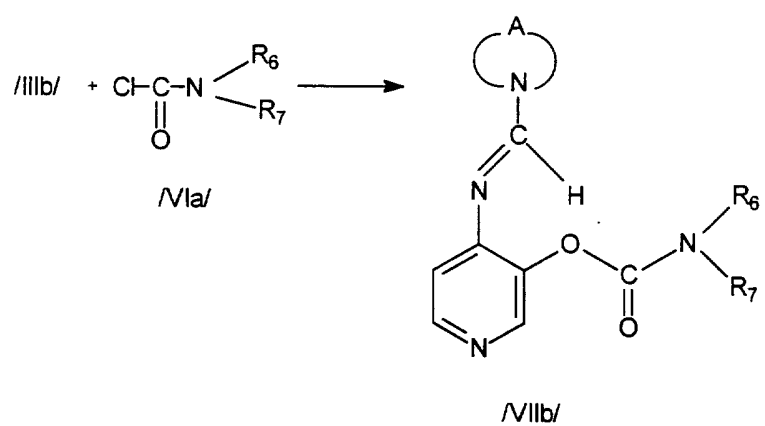


Stupeň D

- 5 Sloučenina obecného vzorce IIIa nebo IIIb se nechá reagovat s karbonylchloridovou sloučeninou obecného vzorce VIa /kde $R_6 \neq H$ / obvyklým způsobem, za vzniku sloučeniny obecného vzorce



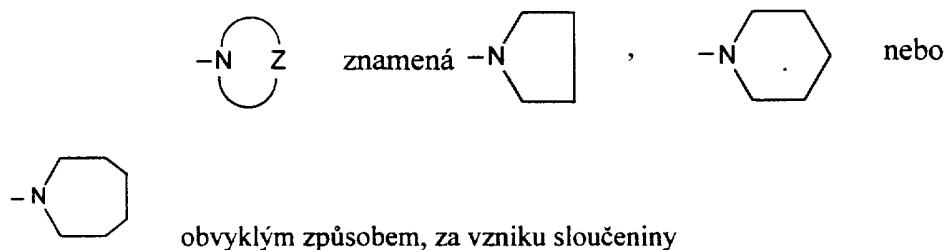
10



Stupeň E

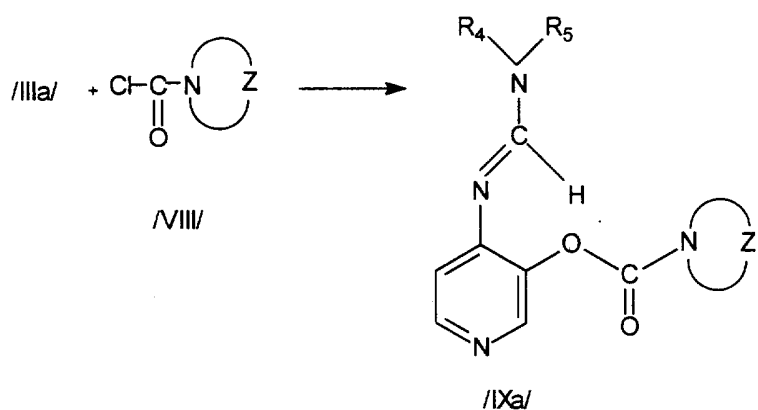
15

- Sloučenina obecného vzorce IIIa nebo IIIb se nechá reagovat s karbonylchloridovou sloučeninou obecného vzorce VIII, kde skupina vzorce

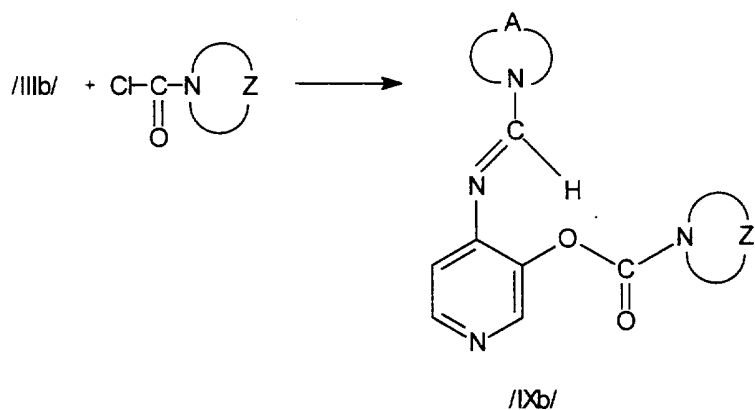


5

obecného vzorce IXa nebo IXb.



10



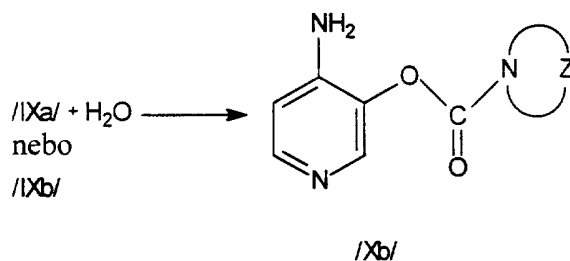
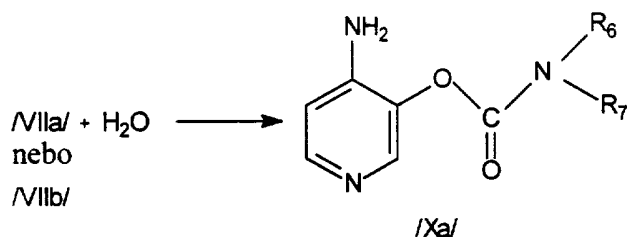
Stupeň F

15

Sloučenina obecného vzorce VIIa nebo VIIb se nechá reagovat s vodou za vzniku sloučeniny obecného vzorce Xa. Stejně, sloučenina obecného vzorce IXa nebo IXb se nechá reagovat s vodou za vzniku sloučeniny obecného vzorce Xb. Typicky je každá hydrolýza provedena pomocí vhodné kyseliny, jako je kyselina trifluoroctová, při teplotě od 50 do 150 °C. Pro provedení tohoto reakčního stupně je obvyklé použití sloučeniny obecného vzorce VIIa nebo IXa, kde R₄ a R₅ jsou oba methyl.

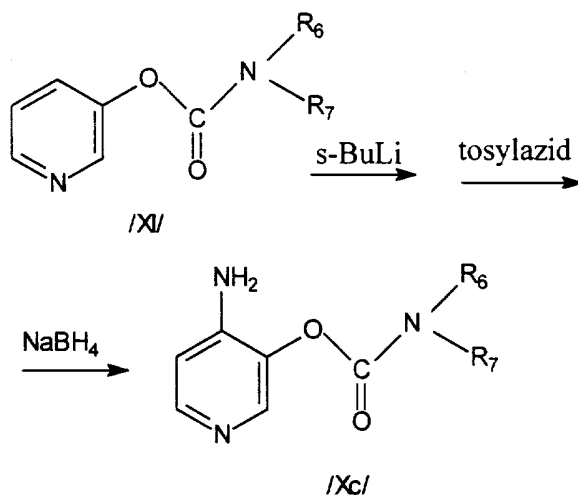
20

25



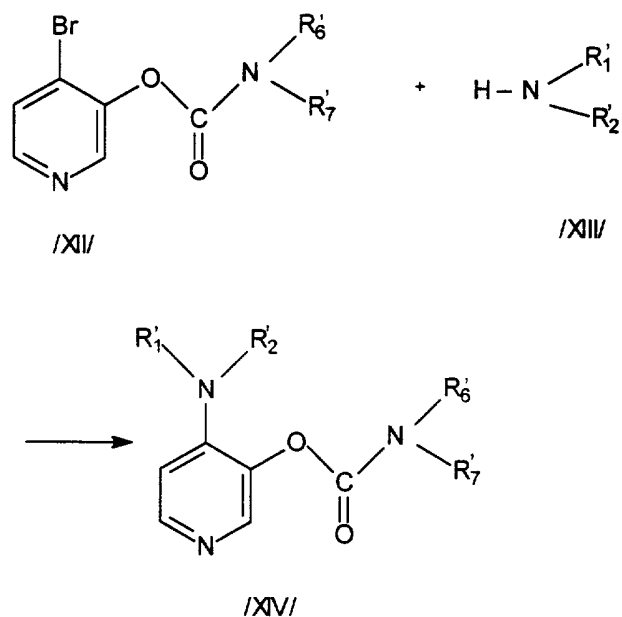
Stupeň G

- 5 Alternativně k předcházejícím stupňům se nechá sloučenina obecného vzorce XI, kde R_6 a R_7 jsou nezávisle na sobě každý nižší alkyl se 2 až 6 atomy uhlíku, reagovat se sek.butyllithiem za přítomnosti tetramethylethylendiaminu /TMEDA/ pro provedení ortho-lithiace. Výsledná lithiosloučenina se nejprve zpracuje s tosylazidem a výsledný produkt se přímo redukuje NaBH_4 za podmínek fázového přenosu /pro tento účel se obvykle používá tetra-n-butylamonium-hydrogensulfát/ za vzniku sloučeniny obecného vzorce Xc. Výše uvedený reakční postup je aplikací metody, popsané Reedem a Sniekusem, Tetrahedron Letters, díl 24, str. 3795-3798 /1983/.



15 Stupeň H

- 20 Sloučenina vzorce XII /která může být získána tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XI se sekBuLi a pak se nechá reagovat výsledná lithiosloučenina s dibrommethanem obvyklým způsobem/ se nechá reagovat se sekundárním aminem obecného vzorce XIII, kde R_1' je nižší alkyl a R_2' je nižší alkyl, cykloalkyl nebo aryl-nižší alkyl, za přítomnosti chloridu měďného za vzniku sloučeniny obecného vzorce XIV. Tato reakce se typicky provede ve vhodném rozpouštědle, jako je 1-methyl-2-pyrrolidinon při teplotě od 125 do 200 °C.

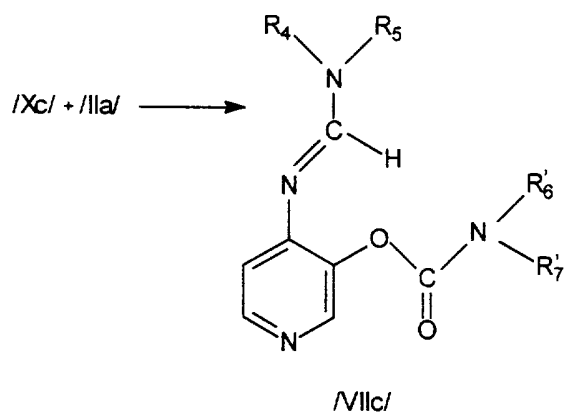


Stupeň I

5

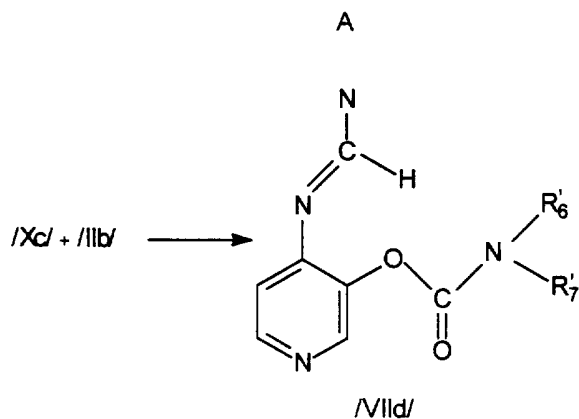
Jako alternativa ke stupni D se sloučenina obecného vzorce Xc nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce IIa nebo IIb v podstatě stejným způsobem, jako ve stupni A, za vzniku sloučeniny obecného vzorce VIIc nebo VIId. Jinými slovy toto představuje postup, kde se zavádí do polohy 4 pyridinového kruhu methylenaminoskupina potom, co do polohy 3 byla zavedena karbamátová skupina, což je v protikladu ke stupni D, ve kterém se zavádí karbamátová skupina po zavedení methylenaminoskupiny.

10



15

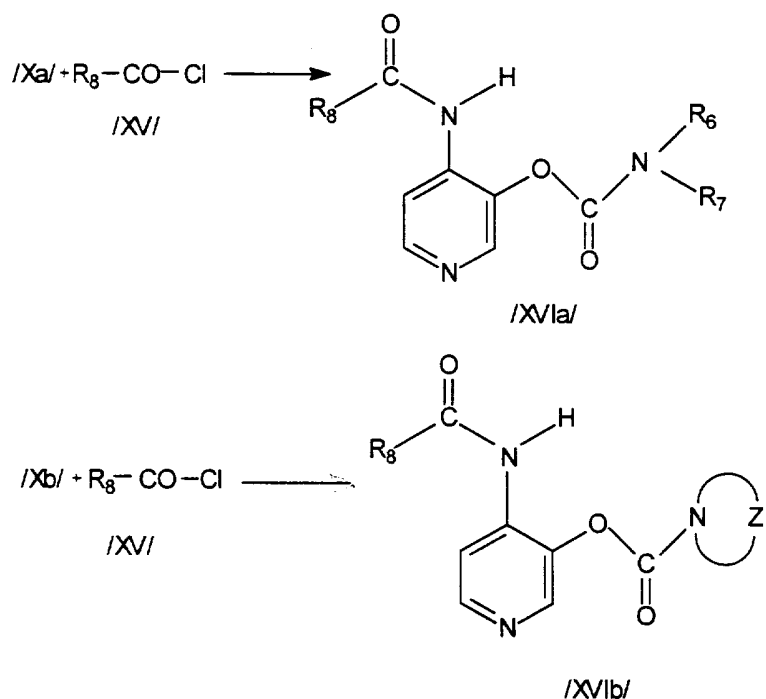
20



5 Stupeň J

Sloučenina obecného vzorce Xa nebo Xb se nechá reagovat s acylchloridem obecného vzorce XV, kde R_8 je nižší alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, obvyklým způsobem známým v oboru, za vzniku sloučeniny obecného vzorce XVIa nebo XVIb.

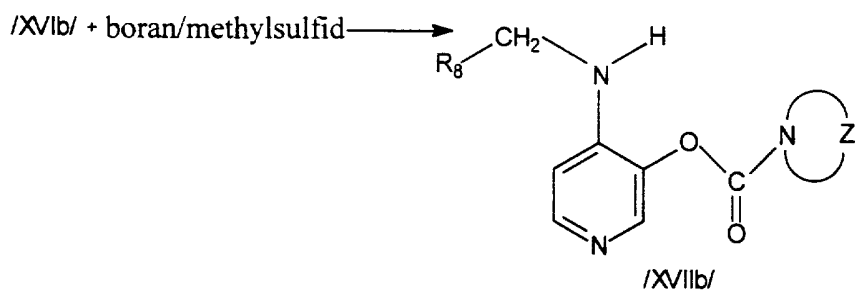
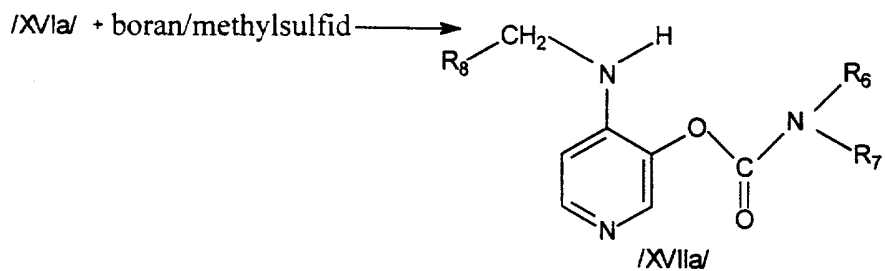
10



15 Stupeň K

Sloučenina obecného vzorce XVIa nebo XVIb se redukuje pomocí boran/methylsulfidového komplexu za účelem selektivní redukce amidové funkce, získá se sloučenina obecného vzorce XVII nebo XVIIb. Typicky se reakce provádí ve vhodném rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, při teplotě 0 až 100 °C.

20

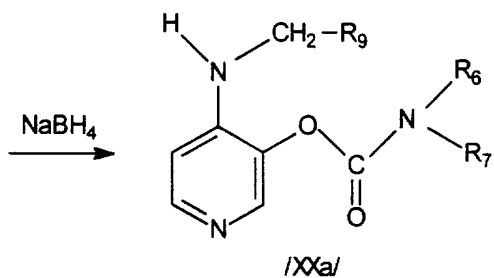
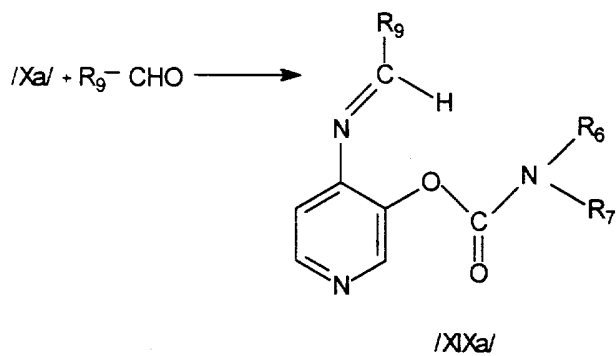


Stupeň L

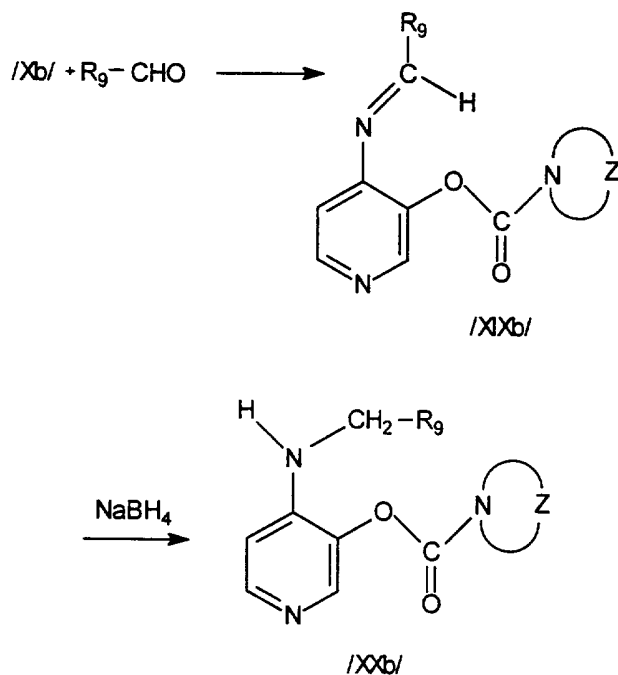
5

Sloučenina obecného vzorce Xa nebo Xb se nechá reagovat s arylaldehydem obecného vzorce R_9-CHO , kde R_9 znamená arylovou skupinu, za vzniku iminové sloučeniny obecného vzorce XIXa nebo XIXb, a každý imin se redukuje pomocí $NaBH_4$ obvyklým způsobem v oboru známým, za vzniku sloučeniny obecného vzorce XXa nebo XXb. Typicky se formace iminu provede ve vhodném rozpouštědle, jako je benzen, při teplotě od 50 do 125 °C.

10

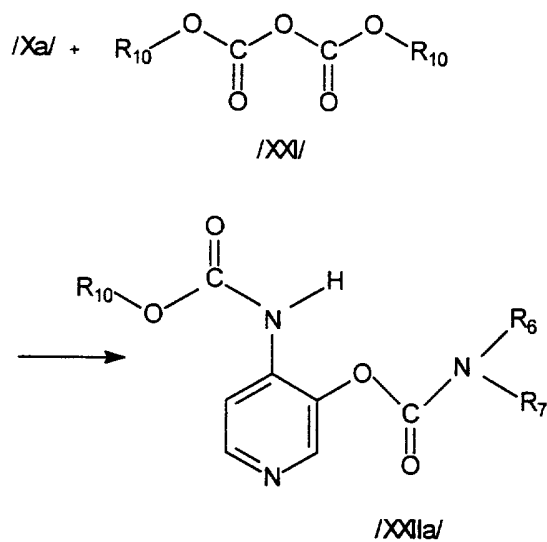


15

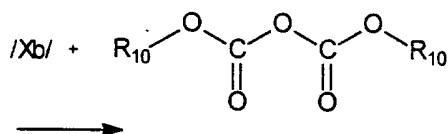


Stupeň M

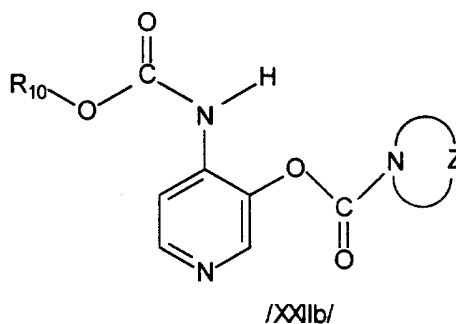
- 5 Sloučenina obecného vzorce Xa nebo Xb se nechá reagovat s dikarbonátem obecného vzorce XXI, kde R₁₀ znamená nižší alkyl, za vzniku sloučeniny obecného vzorce XXII nebo XXIIb. Tato reakce se typicky provádí ve vhodném rozpouštědle, jako je dichlormethan, při teplotě od 0 do 50 °C.



10

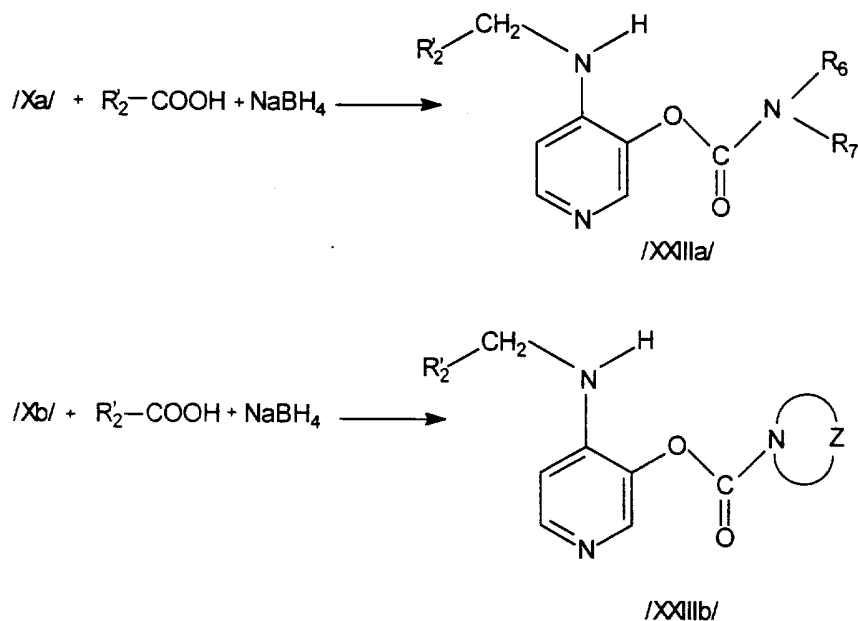


15



Stupeň N

- 5 Karboxylová kyselina obecného vzorce $R_2'-COOH$, kde R_2' znamená nižší alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, se zpracuje s $NaBH_4$, typicky ve vhodném rozpouštědle, jako je benzen, a pak se přidá sloučenina obecného vzorce Xa nebo Xb k reakční směsi, za vzniku sloučeniny obecného vzorce XXIIIa nebo XXIIIb. První reakce se typicky provádí při teplotě od 50 do 100 °C a druhá reakce se typicky provádí při teplotě 50 až 100 °C. Detaily tohoto stupně jsou popsány v práci Marehiniho a spol., J. Org. Chem., díl 40, str. 3453-3456 /1975/.
- 10



- 15 Sloučeniny obecného vzorce I podle předloženého vynálezu jsou vhodné pro léčení různých poruch paměti, charakterizovaných sníženou cholinergní funkcí, jako je Alzheimerova choroba.

Vhodnost je doložena schopností těchto sloučenin inhibovat enzym acetylcholinesterázu a tím zvyšovat hladinu acetylcholinu v mozku.

20

Studie inhibice cholinesterázy

- Cholinesterázy se nacházejí v těle, a to jak v mozku, tak v séru. Nicméně pouze distribuce mozkové acetylcholinesterázy /AChE/ souvisí s centrální cholinergní inervací. Je zjištěno, že tato inervace je u pacientů s Alzheimerovou chorobou zeslabena. Byla stanovena in vitro inhibice aktivity acetylcholinesterázy v krysím striatu.
- 25

Inhibice aktivity acetylcholinesterázy v krysím striatu in vitro

Acetylcholinesteráza /AChE/, která je současně nazývána pravou nebo specifickou cholinesterázou, byla nalezena v nervových buňkách, kosterních svalech, hladkých svalech, v buňkách různých žláz a červených krvinkách. AChE může být odlišena od jiných cholinesteráz substrátem a specifitou inhibitoru a regionální distribucí. Její distribuce v mozku je zhruba v souladu s cholinergní inervací a subfrakcionace ukazuje vyšší hladinu v nervových zakončeních.

Obecně je akceptováno, že fyziologickou úlohou AChE je rychlá hydrolýza a inaktivace acetylcholinu. Inhibitory AChE vykazují značné cholinomimetické účinky v cholinergně inervovaných efektorových orgánech a používají se při léčbě glaukomu, myasthenia gravis a paralytického ilea. Předcházející studie však potvrdily, že AChE inhibitory mohou být také vhodné při léčbě Alzheimerovy demence.

Dále popsaná metoda byla použita podle vynálezu pro studii aktivity cholinesterázy. Jedná se o modifikaci metody Ellmana a spol., Biochem. Pharmacol. 7, 88 /1961/.

Postup:

A. Činidla

1. 0,05 M fosfátový pufr, pH 7,2,
/a/ 6,85 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ /100 ml destilovaná H_2O ,
/b/ 13,40 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ /100 ml destilovaná voda,
/c/ přídavek /a/ k /b/, dokud pH není 7,2,
/d/ ředění 1 : 10

2. Substrát v pufru
/a/ 198 mg acetylthiocholinchloridu /10 mM/,
/b/ q.s. do 100 ml 0,05M fosfátovým pufrem, pH 7,2 /činidlo 1/,

3. DTNB v pufru
/a/ 19,8 mg 5,5-dithiobisnitrobenzoové kyseliny /DTNB/ /0,05 mM/,
/b/ q.s. do 100 ml 0,05M fosfátovým pufrem, pH 7,2 /činidlo 1/,

4. 2 mM zásobní roztok testovaného léčiva se připraví ve vhodném rozpouštědle a q.s. na požadovaný objem 0,5 mM DTNB /činidlo 3/.
Léčiva se sériově ředí /1 : 10/, takže konečná koncentrace /v kyvetě/ je 10^{-4} a stanoví se aktivita. Jestliže jsou aktivní, stanoví se IC_{50} hodnoty z inhibiční aktivity postupných koncentrací.

B. Příprava tkáně:

- Samci krys Wistar se usmrtí, mozky se rychle vyjmou, vypreparuje se corpora striata, zváží a homogenizuje v 19 objemech /přibližně 7 mg proteinu/ml/ 0, 05M fosfátového pufru, pH 7,2, za použití Potter-Elvehjem homogenizéru. 25 mikrolitrů homogenátu se přidá k 1,0 mililitru vehikula nebo různých koncentrací testovaného léčiva a preinkubuje se 10 minut při 37 °C.

C. Studie:

Enzymová aktivita se měří na spektrofotometru Beckman DU-50. Tato metoda může být použita pro stanovení IC_{50} a pro měření kinetických konstant.

Přístrojové hodnoty:

Kinetics Soft-Pac Module $\neq$ 598273/10/

Program $\neq$ hodnoty:

Zdroj - Vis

5 vlnová délka - 412 nm

sipper - žádný

kyvety - 2 ml kyvety, používající auto 6-vzorkovačů

slepý pokus - 1 pro každou koncentraci substrátu

interval času - 15 sekund /15 nebo 30 sekund pro kinetiku/

10 celkový čas - 5 minut /5 nebo 10 minut pro kinetiku/

záznam - ano

zesílení - autostupnice

strmost - stoupající

výsledky - ano /udává sklon/

15 faktor - 1

Činidla se přidávají do kyvet se vzorkem a slepých kyvet následovně:

20 slepá kyveta: 0,8 ml fosfátového pufru/DTNB
0,8 ml pufr/substrát

Kontrola: 0,8 ml fosfátového pufru/DTNB/enzym
0,8 ml fosfátový pufr/substrát

25 léčivo: 0,8 ml fosfátový pufr/DTNB/léčivo/enzym
0,8 ml fosfátový pufr/substrát

30 Slepé hodnoty se stanoví pro každý pokus pro kontrolu neenzymatické hydrolýzy substrátu a tyto hodnoty jsou automaticky odečteny programem, použitým na kinetics softpac modulu. Tento program také vypočítává rychlost změny absorbance pro každou kyvetu.

Pro stanovení IC_{50} :

35 Koncentrace substrátu je 10, mM ředěná 1 : 2 ve zkoušce, poskytuje konečnou koncentraci 5 mM. DTNB koncentrace je 0,5 mM, poskytuje konečnou koncentraci 0,5 mM.

$$\% \text{ inhibice} = \frac{\text{strmost kontroly} - \text{strmost léčiva}}{\text{strmost kontroly}} \times 100$$

40 IC_{50} hodnoty jsou vypočteny z log-probit analýzy.

45 Výsledky této studie pro některé sloučeniny podle vynálezu a pro physostigmin /referenční sloučenina/ jsou uvedeny v tabulce 1.

50

Tabulka 1

	Sloučenina mozková AChE	inhibiční koncentrace / μ M/
5	4-[[/dimethylamino/methylen]amino]-3-pyridinol-ethylkarbamát	9,37
	4-[[/dimethylamino/methylen]amino]-3-pyridinol-N,N-dimethylkarbamát	83,0
10	4-amino-3-pyridinol-N,N-dimethylkarbamát-trifluoracetát	13,4
	4-[[/dimethylamino/methylen]amino]-3-pyridinol-methylkarbamát	12,6
	4-[[/1-piperidiny/methylen]amino]-3-pyridinol-N,N-dimethylkarbamát	47,1
15	4-[[/1-pyrrolidiny/methylen]amino]-3-pyridinol-N,N-dimethylkarbamát	9,38
	physostigmin	0,006
20	Použitelnost je dále demonstrována schopností těchto sloučenin obnovit cholinergický deficit paměti zkouškou ve tmavé komůrce /Dark Avoidance Assay/, popsanou dále.	
	Zkouška ve tmavé komůrce	
25	V této zkoušce jsou testovány myši na schopnost zapamatovat si nepříjemný podnět po dobu 24 hodin. Myši se umístí do komůrky, která obsahuje tmavé oddělení; silným světlem jsou zahnány do tohoto tmavého oddělení, kde dostanou pomocí kovové destičky na podlaze elektrický šok. Zvířata jsou pak z testovacího zařízení vyňata a testována znovu o 24 hodin později na schopnost zapamatovat si elektrický šok.	
30	Jestliže se zvířatům před počátkem testu, před vložením do testovací komůrky, podá skopolamin, anticholinergikum, o kterém je známo, že vyvolává zhoršení paměti, vstoupí zvířata znovu do tmavého oddělení krátce po umístění do testovací komůrky po 24 hodinách. Tento účinek skopolaminu je blokován účinnou testovanou sloučeninou, což vede k většímu intervalu před znovu vstoupením do tmavého oddělení.	
35	Výsledky účinnosti sloučeniny jsou vyjádřeny jako procenta skupiny zvířat, u kterých je blokován vliv skopolaminu. manifestováno jako zvětšený interval mezi umístěním do testovací komůrky a znovu vstoupením do tmavého oddělení.	
40	Výsledky této zkoušky pro některé sloučeniny podle vynálezu a pro tacrin a pilokarpin /referenční sloučeniny/ jsou uvedeny v tabulce 2.	

Tabulka 2

Sloučenina	dávka /mg/kg těl. hmotn., s.c./	% zvířat se zrušeným, skopolaminem indukovaným, deficitem paměti
4-[[/dimethylamino- /methylen]amino]-3-pyridinol- N,N-diethylkarbamát	0,3	26,6 %
4-[[/dimethylamino- /methylen]amino]-3-pyridinol- ethylkarbamát	0,1 0,3	20,0 % 21,4 %
trifluoracetát-4-amino-3- pyridinol-N,N-dimethyl- karbamátu	0,3	26,6 %
tacrin	0,63	13 %
pilokarpin	5,0	13 %

Účinná množství sloučenin podle vynálezu mohou být podávána pacientovi jakoukoliv metodou, například orálně jako kapsle nebo tablety, parenterálně ve formě sterilních roztoků nebo suspenzí, a v některých případech intravenózně ve formě sterilních roztoků. Volné báze konečných produktů, které jsou účinné samy o sobě, mohou být formulovány a podávány ve formě jejich farmaceuticky přijatelných kyselých adičních solí s ohledem na jejich stabilitu, vhodnost krystalizace, zvýšenou rozpustnost a podobně.

Kyseliny, vhodné pro přípravu farmaceuticky přijatelných kyselých adičních solí podle vynálezu, zahrnují anorganické kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, dusičná, fosforečná a chloristá, jakož i organické kyseliny, jako je kyselina vinná, citronová, octová, jantarová, maleinová, fumarová a šťavelová.

Účinné sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány orálně, například s inertním ředidlem nebo s požitelným nosičem, nebo mohou být uzavřeny v želatinových kapslích, nebo mohou být inkorporovány do tablet. Pro účely orálního podání účinné sloučeniny podle vynálezu mohou být inkorporovány s excipienty a používány ve formě tablet, trochejí, kapslí, elixírů, suspenzí, sirupů, oplatek, žvýkacích gum a podobně. Tyto přípravky by měly obsahovat alespoň 0,5 % hmotn. účinných sloučenin, ale tento obsah se může měnit podle jednotlivých forem a může obvykle být mezi 4 % hmotn. a asi 70 % hmotnosti jednotky. Množství účinné sloučeniny v takových přípravcích je takové, aby bylo dosaženo vhodné dávky. Výhodné kompozice a přípravky podle vynálezu jsou připraveny tak, že orální dávková jednotková forma obsahuje mezi 1,0 až 300 miligramy účinné sloučeniny.

Tablety, pilulky, kapsle, trocheje a podobně mohou obsahovat také následující ingredience: pojivo, jako je mikrokrytalická celulóza, tragantová guma nebo želatina; přísadu, jako je škrob nebo laktóza; dezintegrační činidlo, jako je alginová kyselina, Primogel, kukuřičný škrob a podobně; lubrikant, jako je stearat hořečnatý nebo Sterotex; kluznou látku, jako je koloidní oxid křemičitý; sladidlo, jako je sacharóza nebo sacharin; nebo ochucovadlo, jako je pepermint, methylsalicylát nebo pomerančová příchut'. Jestliže je dávkovou jednotkou kapsle, může obsahovat navíc k materiálu uvedeného typu kapalný nosič, jako je mastný olej. Jiné dávkové jednotkové formy mohou obsahovat různé materiály, které modifikují fyzickou formu dávkové jednotky, například potahy. Tablety nebo pilulky mohou být potaženy cukrem, šelakem nebo jinými enterickými potahy. Sirup může obsahovat navíc k účinným sloučeninám sacharózu, jako sladidlo a některé ochranné látky, barviva a příchuti. Materiály, použité pro přípravu těchto různých kompozic, by měly být farmaceuticky čisté a použité v netoxickém množství.

Pro účely parenterálního terapeutického podání účinné sloučeniny podle vynálezu mohou být inkorporovány do roztoku nebo suspenze. Tyto přípravky by měly obsahovat alespoň 0,1 % hmotn. účinné sloučeniny, ale tento obsah se může měnit mezi 0,5 a asi 30 % jejich hmotnosti. Množství účinné sloučeniny v takových přípravcích je takové, že bude dosaženo vhodné dávky.

5 Výhodné kompozice a přípravky podle vynálezu jsou připraveny tak, že účinná sloučenina je v parenterální dávkové jednotce přítomna v množství mezi 0,5 až 100 miligramy.

Roztoky nebo suspenze mohou také obsahovat následující komponenty: sterilní ředidlo, jako je voda pro injekce, salinický roztok, stabilizované oleje, polyethylenglykoly, glycerin,

10 propylenglykol nebo jiná syntetická rozpouštědla; antibakteriální činidla, jako je benzylalkohol nebo methylparaben; antioxidanty, jako je kyselina askorbová nebo bisulfit sodný; chelatační činidla, jako je kyselina ethylendiamintetraoctová; pufry, jako acetátový, citrátový nebo fosfátový, a činidla pro úpravu tonicity, jako je chlorid sodný nebo dextróza. Parenterální přípravek může být uzavřen ve stříkačkách pro jedno použití, nebo v nádobkách s více dávkami,

15 vyrobených ze skla nebo plastické hmoty.

Příklady sloučenin podle vynálezu zahrnují:

4-[[/dimethylamino/methylen]amino]-3-pyridinol,
 20 4-[[/diethylamino/methylen]amino]-3-pyridinol,
 4-[[/diisopropylamino/methylen]amino]-3-pyridinol,
 4-[[/1-pyrrolidinyl/methylen]amino]-3-pyridinol,
 4-[[/1-piperidinyl/methylen]amino]-3-pyridinol,
 4-[[/hexahydro-1H-azepin-1-yl/methylen]amino]-3-pyridinol,
 25 4-[[/4-morfolinyl/methylen]amino]-3-pyridinol,
 4-[[/N-methyl-N-butylamino/methylen]amino]-3-pyridinol,
 4-[[/N-cyklohexyl-N-methylamino/methylen]amino]-3-pyridinol,
 4-[[/4-thiomorfolinyl/methylen]amino]-3-pyridinol,
 4-[[/dimethylamino/methylen]amino]-3-pyridinol-methylkarbamát,
 30 4-[[/dimethylamino/methylen]amino]-3-pyridinol-ethylkarbamát,
 4-[[/dimethylamino/methylen]amino]-3-pyridinol-N,N-dimethylkarbamát,
 4-[[/dimethylamino/methylen]amino]-3-pyridinol-fenylkarbamát,
 4-[[/diethylamino/methylen]amino]-3-pyridinol-N,N-dimethylkarbamát,
 35 4-[[/dipropylamino/methylen]amino]-3-pyridinol-N,N-dimethylkarbamát,
 4-[[/1-pyrrolidinyl/methylen]amino]-3-pyridinol-N,N-dimethylkarbamát,
 4-[[/1-piperidinyl/methylen]amino]-3-pyridinol-N,N-dimethylkarbamát,
 4-[[/hexahydro-azepin-1-yl/methylen]amino]-3-pyridinol-N,N-dimethylkarbamát,
 4-[[/4-morfolinyl/methylen]amino]-3-pyridinol-N,N-dimethylkarbamát,
 40 4-amino-3-pyridinol-N,N-dimethylkarbamát,
 4-amino-3-pyridinol-1-piperidinkarbamat,
 4-amino-3-pyridinol-N,N-diethylkarbamát,
 4-dimethylamino-3-pyridinol-N,N-diethylkarbamát,
 4-[[/dimethylamino/methylen]amino]-3-pyridinol-N,N-diethylkarbamát,
 45 4-acetyl-amino-3-pyridinol-N,N-diethylkarbamát,
 4-ethylamino-3-pyridinol-N,N-diethylkarbamát,
 4-benzylamino-3-pyridinol-N,N-diethylkarbamát,
 4-terc. butyloxykarbonylamino-3-pyridinol-N,N-diethylkarbamát,
 4-propylamino-3-pyridinol-N,N-diethylkarbamát,
 50 4-/2-methylpropyl/amino-3-pyridinol-N,N-diethylkarbamát,
 4-propylamino-3-pyridinol,
 4-ethylamino-3-pyridinol,
 4-butylamino-3-pyridinol,
 4-[[/diethylamino/methylen]amino]-3-pyridinol-N,N-dimethylkarbamát,

- 4-[[diisopropylamino/methylen]amino]-3-pyridinol-N,N-dimethylkarbamát,
 4-[[N-methyl-N-butylamino/methylen]amino]-3-pyridinol-N,N-dimethylkarbamát,
 4-[[N-methyl-N-cyklohexylamino/methylen]amino]-3-pyridinol-N,N-dimethylkarbamát,
 4-[[benzylmethylamino/methylen]amino]-3-pyridinol,
 5 4-[[N-benzyl-N-methylamino/methylen]amino]-3-pyridinol-N,N-dimethylkarbamát a
 4-[[thiomorfolin-4-yl/methylen]amino]-3-pyridinol-N,N-dimethylkarbamát.

Příklady provedení vynálezu

10

Příklad 1

4-[[Dimethylamino/methylen]amino]-3-pyridinol

15

Roztok, připravený ze 4-amino-3-pyridinolu /1,10 g/ a 10 ml N,N-dimethylformamiddimethylacetalu, se refluxuje po 30 minut. Po této době se reakční směs zahustí za sníženého tlaku a zbytek se nechá projít přes krátký sloupec florosilu, eluuje 5% směsí methanol/ethylacetát. Eluát se zahustí a zbytek se rekrystaluje ze směsi ethylacetát/pentan, získá se 0,91 g analyticky
 20 čistého produktu, t.t. 121 až 123 °C.

Analýza:

pro $C_8H_{11}N_3O$: vypočteno 58,17 % C, 6,70 % H, 25,44 % N,
 nalezeno 58,07 % C, 6,68 % H, 25,37 % N.

25

Příklad 2

4-[[Diethylamino/methylen]amino]-3-pyridinol

30

Směs 4-amino-3-pyridinolu /3,90 g/, N,N-diethylformamid-dimethylacetalu /11,68 g/ a toluenu /20 ml/ se zahřívá pod dusíkem 2 hodiny. Roztok se zahustí za sníženého tlaku. Výsledná kapalina se zfiltruje přes silikagel za použití 10% ethanolu v tetrahydrofuranu, získá se pevná látka. Rekrystalizací čistěného produktu ze směsi ethylacetát/hexan se získá 4,21 g krystalické
 35 pevné látky, t.t. 104 až 106 °C.

Analýza:

pro $C_{10}H_{15}N_3O$: vypočteno 62,15 % C, 7,82 % H, 21,74 % N,
 nalezeno 62,47 % C, 7,92 % H, 21,87 % N.

40

Příklad 3

4-[[Diisopropylamino/methylen]amino]-3-pyridinol

45

Směs 4-amino-3-pyridinolu /3,0 g/, N,N-diisopropylformamid-dimethylacetalu /9,54 g/ a 15 ml suchého toluenu se míchá při teplotě místnosti po 18 hodin a pak se zahřeje na 60 až 70 °C. Po 90 minutách se směs ochladí na teplotu místnosti, zahustí ve vakuu a chromatografuje na silikagelu za použití směsi 10 : 90 methanol/ethylacetát jako elučního činidla. Frakce, obsahující
 50 požadovaný produkt, se spojí a zahustí na hustý olej, který zmražením ztuhne. Tato pevná látka /5,3 g/ se trituruje třikrát s hexanem, získá se produkt ve formě bílé pevné látky, t.t. 77 až 79 °C.

Analýza:

pro $C_{12}H_{19}N_3O$: vypočteno 65,13 % C, 8,65 % H, 18,99 % N,
nalezeno 65,17 % C, 8,65 % H, 19,02 % N.

5

Příklad 4

Dihydrochlorid 4-[[1-pyrrolidiny]metylen]amino]-3-pyridinol

- 10 4-Amino-3-pyridinol /2,5 g/ se přidá k 1-pyrrolidiny]formamid-dimethylacetalu /Hoffmann a spol., US patent 3 949 022/ a směs se míchá při teplotě místnosti půl hodiny a zahustí se za vysokého vakua při 40 až 50 °C. Olejovitý zbytek se trituruje dvakrát s diethyletherem a rekrystaluje ze směsi ethylacetát/diethylether, získá se 2,76 g pevné látky. Tato se rozpustí ve směsi ethylacetátu /90 ml/ a methanolu /10 ml/, odfiltrují se nerozpustné látky a k roztoku se
15 přidá etherický chlorovodík /50 ml/, čímž se získá 3,62 g pevné látky. Tato se rekrystaluje ze směsi methanol/diethylether a suší se za vysokého vakua přes noc, získá se 2,16 g produktu, t.t. 190 °C /rozkl./.

Analýza:

- 20 pro $C_{10}H_{15}Cl_2N_3O$: vypočteno 45,47 % C, 5,72 % H, 15,91 % N,
nalezeno 45,05 % C, 5,88 % H, 15,73 % N.

Příklad 5

25

4-[[1-Piperidiny]metylen]amino]-3-pyridinol

- 4-Amino-3-pyridinol /3,3 g/ se přidá k 1-piperidiny]formamid-dimethylacetalu /50 ml/ a směs se míchá při 100 °C, až je homogenní /přibližně 1 minutu/. Reakční směs se ochladí a umístí do
30 ledové lázně na půl hodiny. Vykrytalizovaný produkt se odfiltruje, dobře promyje diethyletherem a suší na vzduchu, získá se tak 4,64 g produktu. Tento se rekrystaluje z ethylacetátu a suší se za vysokého vakua a refluxuje v ethanolu přes noc, získá se 3,39 g jemných jehliček, t.t. 171 až 172,5 °C.

- 35 Analýza:

pro $C_{11}H_{15}N_3O$: vypočteno 64,37 % C, 7,37 % H, 20,47 % N,
nalezeno 64,21 % C, 7,33 % H, 20,30 % N.

- 40 Příklad 6

4-[[Hexahydro-1H-azepin-1-yl]metylen]amoni]-3-pyridinol

- 4-Amino-3-pyridinol /6,0 g/ se přidá k N-/hexahydro-1H-azepin-1-yl/-formamid-dimethylacetalu
45 /60 ml/ a směs se míchá při teplotě místnosti půl hodiny, umístí se do 60 °C teplé olejové lázně a zahustí za zvýšeného tlaku. Výsledný olej se vaří ve směsi diethylether/pentan /1 : 1/ /300 ml/ a roztok se dekantuje, zbude tmavě červený zbytek. Roztok se zahustí na 100 ml a ochladí se na ledové lázni, pak se přidá několik očkovacích krystalů a směs se umístí do chladničky přes noc. Získá se 2,66 g pevných krystalů, t.t. 117 až 118 °C.

50

Analýza:

pro $C_{12}H_{17}N_3O$: vypočteno 65,73 % C, 7,81 % H, 19,16 % N,
nalezeno 65,66 % C, 7,56 % H, 19,98 % N.

Příklad 7

4-[[/4-Morfolinyl/methylen]amino]-3-pyridinol

- 5 4-Amino-3-pyridinol /3,5 g/ se přidá ke 4-morfolinyl-formamid-dimethylacetalu /50 ml/ a směs se míchá při 100 °C, až je homogenní /přibližně 3 minuty/. Reakční směs se ochladí a umístí na půl hodiny do ledové lázně. Vykrytalovaný produkt se odfiltruje, dobře promyje diethyletherem a suší na vzduchu, získá se 5,14 g produktu. Tento se rekrystaluje z methanolu a suší za vysokého vakua a přes noc refluxuje v ethanolu. Získá se 3,89 g krystalů, t.t. 192 až 193 °C.

10

Analýza:

pro $C_{10}H_{13}N_3O_2$: vypočteno 57,96 % C, 6,32 % H, 20,28 % N,
nalezeno 57,96 % C, 6,25 % H, 20,28 % N.

15

Příklad 8

4-[[/N-Methyl-N-butylamino/methylen]amino]-3-pyridinol

- 20 Směs 4-[[/dimethylamino/methylen]amino]-3-pyridinolu /7,50 g/, N-methylbutylaminu /8,10 g/, síranu amonného /0,600 g/ a bezvodého toluenu /25 ml/ se zahřívá na teplotu refluxu pod dusíkem po 2,25 hodiny. Roztok se zahustí za sníženého tlaku a surový produkt se chromatografuje na silikagelu /10% methanol v dichlormethanu/, získá se 6,04 g pevné látky. Rekrystalizací ze směsi ethylacetát/hexan se získá 3,90 g krystalického materiálu, t.t. 83 až 85 °C.

25

Analýza:

pro $C_{11}H_{17}N_3O$: vypočteno 63,74 % C, 8,27 % H, 20,27 % N,
nalezeno 63,80 % C, 8,40 % H, 20,25 % N.

30

Příklad 9

4-[[/N-Cyklohexyl-N-methylamino/methylen]amino]-3-pyridinol

35

Směs 4-[[/dimethylamino/methylen]amino]-3-pyridinolu /5,00 g/, N-methylcyklohexylaminu /5,20 g/ a bezvodého toluenu /50 ml/ se zahřívá na teplotu refluxu po 17 hodin. Roztok se zahustí za sníženého tlaku a surový produkt se chromatografuje na silikagelu /10% methanol v dichlormethanu/, získá se 5,92 g pevné látky. Rekrystalizací ze směsi ethylacetát/hexan se získá 4,90 g krystalického materiálu, t.t. 127 až 129 °C.

40

Analýza:

pro $C_{13}H_{19}N_3O$: vypočteno 66,92 % C, 8,21 % H, 18,01 % N,
nalezeno 66,69 % C, 7,91 % H, 17,89 % N.

45

Příklad 10

4-[[/4-Thiomorfolinyl/methylen]amino]-3-pyridinol

50

Směs, připravená ze 4-[[/dimethylamino/methylen]amino]-3-pyridinolu /5,14 g/, thiomorfolinu /10,5 ml, destilováno z CaH_2 / a suchého toluenu /120 ml/, se refluxuje přes noc. Reakční směs se zahustí, trituruje s diethyletherem, nanese na silikagel /methanol/, rychle chromatografuje /10% methanol/ethylacetát/ a trituruje s diethyletherem. Získá se 6,06 g produktu. 3,5 g vzorek se

rekrytaluje z methanolu a suší za vysokého vakua a refluxování v isopropanolu, získá se 2,13 g krystalů, t.t. 197 až 198,5 °C.

Analýza:

- 5 pro $C_{10}H_{13}N_3OS$: vypočteno 53,79 % C, 5,87 % H, 18,82 % N,
nalezeno 53,76 %, C 5,84 % H, 18,69 % N.

Příklad 11

10

4-[[/Dimethylamino/methylen]amino]-3-pyridinol-methylkarbamát

- 15 K horké suspenzi 4-[[/dimethylamino/methylen]amino]-3-pyridinolu /7,0 g/ v suchém tetrahydrofuranu /THF/ se přidá hydrid sodný /168 mg/ a methylisokyanát /2,6 ml/. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc, ochladí se v lázni led-methanol a zfiltruje. Pevná látka se promyje diethyletherem a rozdělí se mezi methylenchlorid /250 ml/ a nasycený chlorid amonný /30 ml/ a extrahuje se ještě dvakrát methylenchloridem /200 ml/. Roztok se suší /síran hořečnatý/ a zahustí a pevná látka se rekrytaluje z ethylacetátu a suší za vysokého vakua a refluxování s ethanolem. Získá se 6,18 g krystalů, t.t. 137 až 139 °C.

20

Analýza:

- pro $C_{10}H_{14}N_4O_2$: vypočteno 54,04 % C, 6,35 % H, 25,21 % N,
nalezeno 53,90 % C, 6,21 % H, 25,10 % N.

25

Příklad 12

4-[[/Dimethylamino/methylen]amino]-3-pyridinol-ethylkarbamát

- 30 K teplému roztoku 4-[[/dimethylamino/methylen]amino]-3-pyridinolu /7,12 g/ v suchém tetrahydrofuranu /150 ml/ se přidá hydrid sodný /173 g/ a ethylisokyanát /3,59 ml/. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc, ochladí se na ledové lázni a zfiltruje, pevná látka se promyje diethyletherem. Pevná látka se rozdělí mezi methylenchlorid /250 ml/ a nasycený chlorid amonný /30 ml/. Extrahuje se navíc dvakrát methylenchloridem /100 ml/. Roztok se suší /síran hořečnatý/ a zahustí, pevná látka se rekrytaluje z ethylacetátu, získá se 5,7 g jehliček, t.t. 138 °C /rozkl./.

35

Analýza:

- 40 pro $C_{11}H_{16}N_4O_2$: vypočteno 55,92 % C, 6,83 % H, 23,71 % N,
nalezeno 55,93 % C, 6,95 % H, 23,74 % N.

Příklad 13

45

4-[[/Dimethylamino/methylen]amino]-3-pyridinol-N,N-dimethylkarbamát

- 50 4-[[/Dimethylamino/methylen]amino]-3-pyridinol /1,65 g/ se refluxuje po 1 hodinu ve 20 ml benzenu, obsahujícího 1,10 g Et_3N a 1,10 g N,N-dimethylkarbamylchloridu. Po uplynutí této doby se reakční směs aplikuje přímo na sloupec silikagelu a eluuje 5% Et_3N /ethylacetátem. Koncentrací frakcí, obsahujících produkt, se získá 2,05 g chromatograficky čistého produktu, který se destiluje v zařízení baňka-baňka /teplota píčky = 175 °C/, získá se analyticky čistý materiál, t.t. 64 až 66 °C.

Analýza:

pro $C_{11}H_{16}N_4O_2$: vypočteno 55,91 % C, 6,83 % H, 23,71 % N,
nalezeno 55,63 % C, 6,76 % H, 23,51 % N.

5

Příklad 14

4-[[/Dimethylamino/methylen]amino]-3-pyridinol-fenylkarbamát

10 K teplému roztoku 4-[[/dimethylamino/methylen]amino]-3-pyridinolu /3,0 g/ v suchém tetrahydrofuranu /60 ml/ se přidá fenylisokyanát /2,05 ml/. reakční směs se míchá při teplotě místnosti 1,5 hodiny a zfiltruje se. Pevná látka se promyje suchým diethyletherem, suší na vzduchu a suší za vysokého vakua a refluxování s ethanolem po 4 hodiny, získá se 4,19 g pevné látky, t.t. 151 °C.

15

Analýza:

pro $C_{15}H_{16}N_4O_2$: vypočteno 63,37 % C, 5,67 % H, 19,71 % N,
nalezeno 63,13 % C, 5,79 % H, 19,60 % N.

20

Příklad 15

4-[[/Dimethylamino/methylen]amino]-3-pyridinol-1-piperidinkarbamat

25 Směs, připravená ze 4-[[/dimethylamino/methylen]amino]-3-pyridinolu /5,2 g/, triethylaminu /4,8 ml/, piperidinkarbonylchloridu /4,89 ml/ a benzenu /173 ml/ se refluxuje půl hodiny, ochladí, nalije se přímo na sloupec silikagelu a eluuje 5% Et_3N /ethylacetátem, získá se 7,55 g produktu. Rekrytalizací z ethylacetátu a sušením za vysokého vakua po 2 hodiny se získá 5,5 g krystalů, t.t. 90 až 91 °C.

30

Analýza:

pro $C_{14}H_{20}N_4O_2$: vypočteno 60,85 % C, 7,30 % H, 20,27 % N,
nalezeno 60,78 % C, 7,45 % H, 20,17 % N.

35

Příklad 16

4-[[/Diethylamino/methylen]amino]-3-pyridinol-N,N-dimethylkarbamát

40 K roztoku, připravenému ze 4-[[/diethylamino/methylen]amino]-3-pyridinolu /3,12 g/, triethylaminu /3,34 g/ a tetrahydrofuranu /50 ml/ se přidá N,N-dimethylkarbamylchlorid /2,28 g/ pod dusíkem. Výsledná směs se nechá stát při teplotě okolí za míchání po 6 hodin, zředí se etherem /50 ml/ a zfiltruje. Filtrát se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se chromatografuje na silikagelu /eluze 10% methanolem v dichlormethanu/, získá se 3,00 g pevné látky, t.t. 73 až 74 °C.

45

Analýza:

pro $C_{13}H_{20}N_4O_2$: vypočteno 59,07 % C, 7,63 % H, 21,20 % N,
nalezeno 59,06 % C, 7,82 % H, 21,16 % N.

50

Příklad 17

4-[[/Dipropylamino/methylen]amino]-3-pyridinol-N,N-dimethylkarbamát

- 5 Směs, připravená ze 4-[[/dipropylamino/methylen]amino]-3-pyridinolu /3,22 g/, triethylaminu /3,15 g/, dimethylkarbamylchloridu /2,01 ml/ a tetrahydrofuranu /100 ml/ se refluxuje 1 hodinu, ochladí a nalije přímo na sloupec silikagelu a eluuje ethylacetátem a 5% Et₃N/ethylacetátem. Eluát se zahustí a pevná látka se rekrystaluje z diethyletheru, získá se 2,99 g produktu, t.t. 84 až 85 °C.

10

Analýza:

pro C₁₅H₂₄N₄O₂: vypočteno 61,62 % C, 8,27 % H, 19,16 % N,
nalezeno 61,74 % C, 8,33 % H, 19,23 % N.

15

Příklad 18

4-[[/1-Pyrrolidiny/methylen]amino]-3-pyridinol-N,N-dimethylkarbamát

- 20 Směs, připravená ze 4-[[/1-pyrrolidiny/methylen]amino]-3-pyridinolu /3,79 g/, triethylaminu /4,29 ml/, dimethylkarbamylchloridu /2,74 ml/ a tetrahydrofuranu /130 ml/, se refluxuje 1 hodinu, ochladí, nalije přímo na sloupec silikagelu a eluuje ethylacetátem a 5% Et₃N/ethylacetátem. Rekrystalizací z ethylacetátu a sušením za vysokého vakua a refluxováním v acetonu po 4 hodiny se získá 3,55 g krystalů, t.t. 99 až 100 °C.

25

Analýza:

pro C₁₃H₁₈N₄O₂: vypočteno 59,53 % C, 6,92 % H, 21,36 % N,
nalezeno 59,70 % C, 6,99 % H, 21,26 % N.

30

Příklad 19

4-[[/1-Piperidiny/methylen]amino]-3-pyridinol-N,N-dimethylkarbamát

- 35 Směs, připravená ze 4-[[/1-piperidiny/methylen]amino]-3-pyridinolu /3,5 g/, triethylaminu /3,69 ml/, dimethylkarbamylchloridu /2,3 ml/ a tetrahydrofuranu /130 ml/, se refluxuje 2 hodiny, zfiltruje, nalije přímo na sloupec silikagelu a eluuje ethylacetátem a směsí Et₃N/ethylacetát, získá se 4,49 g produktu. Rekrystalizací z ethylacetátu a sušením za vysokého vakua se získá 3,94 g krystalů, t.t. 88 až 89 °C.

40

Analýza:

pro C₁₄H₂₀N₄O₂: vypočteno 60,85 % C, 7,30 % H, 20,27 % N,
nalezeno 60,90 % C, 7,44 % H, 20,13 % N.

45

Příklad 20

4-[[/Hexahydroazepin-1-yl/methylen]amino]-3-pyridinol-N,N-dimethylkarbamát

- 50 Směs, připravená ze 4-[[/hexahydroazepin-1-yl/methylen]amino]-3-pyridinolu /2,9 g/, triethylaminu /2,86 ml/, dimethylkarbamylchloridu /1,83 ml/ a tetrahydrofuranu /85 ml/, se refluxuje 1 hodinu, ochladí, nalije se přímo na sloupec silikagelu a eluuje ethylacetátem a 5% Et₃N/ethylacetátem. Eluát se zahustí a sušením za vysokého vakua se získá 3,88 g oleje. Olej ztuhne

v chladničce přes víkend a trituruje se se studeným pentanem, získá se 3,31 g pevné látky, t.t. 68 až 70 °C.

Analýza:

5 pro $C_{15}H_{22}N_4O_2$: vypočteno 62,05 % C, 7,64 % H, 19,30 % N,
nalezeno 61,86 % C, 7,55 % H, 19,20 % N.

Příklad 21

10

4-[[4-Morfolinyl/methylen]amino]-3-pyridinol-N,N-dimethylkarbamát

Směs, připravená ze 4-[[4-morfolinyl/methylen]amino]-3-pyridinolu /3,04 g/, triethylaminu /3,19 ml/, dimethylkarbamylchloridu /2,04 ml/ a tetrahydrofuranu /121 ml/, se refluxuje 1
15 hodinu, ochladí, nalije se přímo na sloupec silikagelu a eluuje ethylacetátem a směsí Et_3N /ethyl-
acetát. Rekrystalizací z ethylacetátu /50 ml/ a sušením za vysokého vakua a refluxováním
s acetonem přes noc se získá 3,04 g jemných jehliček, t.t. 127 až 129 °C.

Analýza:

20 pro $C_{13}H_{18}N_4O_3$: vypočteno 56,10 % C, 6,52 % H, 20,13 % N,
nalezeno 56,10 % C, 6,84 % H, 20,16 % N.

Příklad 22

25

Trifluoracetát 4-amino-3-pyridinol-N,N-dimethylkarbamátu

Směs, připravená ze 4-[[dimethylamino/methylen]amino]-3-pyridinol-N,N-dimethylkarbamátu
/7,4 g/, kyseliny trifluoroctové /30 ml/ a vody /15 ml/, se refluxuje půl hodiny. Reakční směs se
30 zahustí, zfiltruje přes bázeický oxid hlinitý / CH_2Cl_2 , 30% ethylacetát/ CH_2Cl_2 , ethylacetát/
rekrystaluje ze směsi methanol/diethylether a suší za vysokého vakua a refluxuje s ethanolem,
získá se 4,97 g mikrokrystalů, t.t. 159 až 160 °C.

Analýza:

35 pro $C_{10}H_{12}N_3O_4F_3$: vypočteno 40,69 % C, 4,10 % H, 14,23 % N,
nalezeno 40,63 % C, 3,76 % H, 14,21 % N.

Příklad 23

40

4-Amino-3-pyridinol-1-piperidinkarbamat

Směs, připravená ze 4-[[dimethylamino/methylen]amino]-3-pyridinol-1-piperidinkarboxylátu
/3,4 g/, kyseliny trifluoroctové /11 ml/ a vody /6 ml/, se refluxuje půl hodiny. Reakční směs se
45 zahustí, rozpustí v nasyceném hydrogenuhličitanu sodném /50 ml/ a extrahuje se třikrát
ethylacetátem /450 ml/. Extrakt se suší nad síranem hořečnatým, zahustí se a trituruje s diethyl-
etherem/pentanem /1 : 2/ a získá se 2,27 g pevné látky. Tato se rekrystaluje z ethylacetátu a suší
za vysokého vakua a refluxuje v acetonu po 4 hodiny, získá se 1,58 g krystalů, t.t. 134 °C
/rozkl./.

50

Analýza:

pro $C_{11}H_{15}N_3O_2$: vypočteno 59,71 % C, 6,83 % H, 18,99 % N,
nalezeno 59,46 % C, 6,93 % H, 18,89 % N.

Příklad 24

4-Amino-3-pyridinol-N,N-diethylkarbamát

- 5 N,N-diethylkarbamát 3-hydroxypyridinu /9,70 g/ a tetramethylethyldiamin /TMEDA/ /6,39 g/ se rozpustí ve 100 ml suchého tetrahydrofuranu a roztok se zmrazí v lázni suchý led/acetón. Pak se přikape sek.butyllithium /42 ml, 1,3M roztok v cyklohexanu/ a reakční směs se míchá na studené lázni 1 hodinu. Po této době se přidá tosylazid /10,80 g/ a reakční směs se nechá reagovat při vystoupení teploty na teplotu místnosti. Přidá se tetra-n-butylamonium-
- 10 hydrogensulfát /2,55 g/, potom se přikape NaBH_4 /5,85 g/ v 15 ml vody /rychlost přidávání se řídí podle pění/. Výsledná směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti a pak se přidá vodný HCl, až je reakční směs při testování pH papírkem kyselá. Po dalším 30minutovém míchání se reakční směs zfiltruje, zalkalizuje se vodným hydroxidem sodným a extrahuje ethylacetátem. Sušením a koncentrací se získá zbytek, který se čistí rychlou chromatografií /5% Et_3N /ethyl-
- 15 acetát/. Zahuštěním frakcí, obsahujících produkt, se získá 6,75 g pevné látky. Analyticky čistý materiál se získá rekrystalizací ze směsi ethylacetát/pentan, t.t. 138 až 140 °C.

Analýza:

- pro $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$: vypočteno 57,40 % C, 7,22 % H, 20,08 % N,
20 nalezeno 57,15 % C, 7,19 % H, 19,84 % N.

Příklad 25

- 25 Fumarát 4-dimethylamino-3-pyridinol-N,N-diethylkarbamátu

- Směs, připravená ze 4-brom-3-pyridinol-N,N-diethylkarbamátu /5,7 g/ /Miah a Snieckus, J. Org. Chem. 50, 5436 /1985/, hydrochloridu dimethylaminu /2,13 g/, chloridu měďného /50 mg/ a 1-methyl-2-pyrrolidinonu /100 ml/, se zahřívá na 170 °C 6 hodin. Reakční směs se pak nalije do zředěného roztoku uhličitanu draselného a vodná fáze se extrahuje ethylacetátem /3x/. Spojené organické extrakty se promyjí vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a suší se síranem hořečnatým. Zfiltrují se a zahuštěním se získá 3,88 g oleje.
- 30

- Sloučenina se rozpustí v methanolu a zpracuje se s 1,1 ekvivalentem fumarové kyseliny a pevná látka pak vykristaluje z roztoku přidávkem ethyletheru. Její izolaci se získá 2,96 g analyticky čistého materiálu, t.t. 144 až 145 °C.
- 35

Analýza:

- pro $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: vypočteno 54,38 % C, 6,56 % H, 11,89 % N,
40 nalezeno 54,63 % C, 6,48 % H, 11,86 % N.

Příklad 26

- 45 4-[[/Dimethylamino/methylen]amino]-3-pyridinol-N,N-diethylkarbamát

- 4-Amino-3-pyridinol-N,N-diethylkarbamát /5,80 g/ se refluxuje 30 minut v 50 ml N,N-dimethylformamid-dimethylacetalu. Po této době se reakční směs zahustí za sníženého tlaku a zbytek se čistí rychlou chromatografií /5% Et_3N /ethylacetát/, získá se, po zahuštění frakcí, obsahujících produkt, 4,63 g chromatograficky čistého produktu. Analyticky čistý materiál se získá rekrystalizací z diethyletheru, t.t. 67 až 69 °C.
- 50

Analýza:

pro $C_{13}H_{20}N_4O_2$: vypočteno 59,07 % C, 7,62 % H, 21,20 % N,
nalezeno 59,27 % C, 7,50 % H, 21,25 % N.

5

Příklad 27

4-Acetylamino-3-pyridinol-N,N-diethylkarbamát

- 10 4-Amino-3-pyridinol-N,N-diethylkarbamát /4,18 g/ se rozpustí v dichlormethanu /75 ml/, obsahujícím Et_3N /2,22 g/. Reakční směs se zmrazí v lázni led-voda a pak se přikape acetylchlorid /1,57 g/. Po míchání na studené lázni po dobu 15 minut se směs zahustí za sníženého tlaku na objem cca 20 ml. Tato suspenze se aplikuje přímo na sloupec pro rychlou chromatografii a eluuje směsí 5 % Et_3N /ethylacetát. Frakce, obsahující produkt, se zahustí
- 15 a získá se 3,76 g chromatograficky čistého produktu. Analyticky čistý materiál se získá rekrystalizací ze směsi ethylacetát/pentan, t.t. 102 až 104 °C.

Analýza:

- 20 pro $C_{12}H_{17}N_3O_3$: vypočteno 57,36 % C, 6,82 % H, 16,72 % N,
nalezeno 57,35 % C, 7,36 % H, 16,68 % N.

Příklad 28

- 25 4-Ethylamino-3-pyridinol-N,N-diethylkarbamát

- 4-Acetylamino-3-pyridinol-N,N-diethylkarbamát /3,43 g/ se rozpustí v tetrahydrofuranu /75 ml/ a pak se reakční směs zmrazí v lázni led-voda. Přidá se boran/methylsulfid /BMS/ /3,25 ml, 2,60 g/ a reakční směs se míchá na ledové lázni 30 minut. Pak se přidá dalších 3,0 ml BMS a
- 30 v míchání se pokračuje další 3 hodiny. Reakční směs se pak nalije do směsi led/konc. HCl, míchá se 30 minut, zalkalizuje NH_3 /voda a pak se extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se pak suší a čistí rychlou chromatografií, získá se 0,86 g chromatograficky čistého produktu. Tento produkt se spojí s produktem z jiného pokusu a rekrystaluje z hexanu, získá se analyticky čistý materiál, t.t. 107 až 108 °C.

35

Analýza

pro $C_{12}H_{19}N_3O_2$: vypočteno 60,74 % C, 8,07 % H, 17,71 % N,
nalezeno 60,79 % C, 8,13 % H, 17,71 % N.

40

Příklad 29

4-Benzylamino-3-pyridinol-N,N-diethylkarbamát

- 45 4-Amino-3-pyridinol-N,N-diethylkarbamát /2,09 g/ se refluxuje přes noc ve 100 ml benzenu, obsahujícím benzaldehyd /1,50 g/ a Et_3N /2,0 g/. Pak se reakční směs zahustí za sníženého tlaku a zbytek se čistí rychlou chromatografií, získá se, po zahuštění frakcí, obsahujících produkt, 1,91 g chromatograficky čistého produktu. Tento se spojí s produktem z jiné přípravy /celkem 4,20 g/ a rozpustí v methanolu /50 ml/. Po částech se přidá $NaBH_4$ /0,37 g/ a po 30 minutách se
- 50 reakční směs rozdělí mezi vodu a ethylacetát. Organická fáze se suší, zahustí a čistí se rychlou chromatografií. Frakce, obsahující produkt, se zahustí a zbytek se rekrystaluje z ethylacetátu, získá se 1,85 g analyticky čistého produktu, t.t. 71 až 73 °C.

Analýza:

pro $C_{17}H_{21}N_3O_2$: vypočteno 68,21 % C, 7,07 % H, 14,04 % N,
nalezeno 68,31 % C, 7,21 % H, 14,04 % N.

5

Příklad 30

4-terc. Butyloxykarbonylamino-3-pyridinol-N,N-diethylkarbamát

- 10 4-Amino-3-pyridinol-N,N-diethylkarbamát /2,09 g/ se rozpustí v dichlormethanu /20 ml/ a pak se v několika částech přidá di-terc-butyldikarbonát /2,20 g/. Po 15 minutovém míchání se směs nanese přímo na sloupec pro rychlou chromatografii a eluuje se 50% ethylacetátem/dichlormethanem. Frakce, obsahující produkt, se zahustí, získá se 2,89 g chromatograficky čistého produktu. Analyticky čistý materiál se získá rekrystalizací z hexanu /2,20 g/, t.t. 91 až 93 °C.

15

Analýza:

pro $C_{15}H_{23}N_3O_4$: vypočteno 58,24 % C, 7,49 % H, 13,58 % N,
nalezeno 58,47 % C, 7,59 % H, 13,58 % N.

20

Příklad 31

4-Propylamino-3-pyridinol-N,N-diethylkarbamát

- 25 Roztok kyseliny propionové /58,5 ml/ ve 100 ml benzenu se zpracuje s $NaBH_4$ /9,6 g přidáváno po částech/. Po ustání pění se přidá 4-amino-3-pyridinol-N,N-diethylkarbamát /5,30 g/ a směs se zahřívá na 80 °C po 2 hodiny. Reakční směs se nalije do zředěného roztoku hydroxidu sodného a vodná fáze se extrahuje ethylacetátem /3x/. Spojené organické podíly se promyjí vodou a suší /nasycený NaCl, síran hořečnatý/. Požadovaný amin se čistí rychlou chromatografií,
30 získá se 3,2 g pevné látky. t.t. 60 až 70 °C. Tento produkt se spojí s produktem z jiného pokusu a rekrystaluje z hexanu, získá se analyticky čistý materiál, t.t. 75 až 78 °C.

Analýza:

35 pro $C_{13}H_{21}N_3O_2$: vypočteno 62,12 % C, 8,42 % H, 16,72 % N,
nalezeno 62,34 % C, 8,48 % H, 16,77 % N.

Příklad 32

- 40 4-/(2-Methylpropyl)/amino/-3-pyridinol-N,N-diethylkarbamát

- 45 Roztok kyseliny isomáselné /49,85 g/ ve 100 ml benzenu se zpracuje a $NaBH_4$ /6,91 g, přidáván po částech/. Poté, kdy ustane pění, se přidá 4-amino-3-pyridinol-N,N-diethylkarbamát /4,90 g/ a směs se zahřívá na 85 °C po 3 hodiny. Reakční směs se nalije do zředěného roztoku hydroxidu sodného a vodná fáze se extrahuje ethylacetátem /3x/. Spojené organické extrakty se promyjí vodou a suší /nasycený NaCl, $MgSO_4$ /. Požadovaný amin se čistí rychlou chromatografií, získá se 2,05 g pevné látky. Tento produkt se rekrystaluje z hexanu, získá se analyticky čistý materiál, t.t. 71 až 75 °C.

50

Analýza:

pro $C_{14}H_{23}N_3O_2$: vypočteno 63,37 % C, 8,74 % H, 15,87 % N,
nalezeno 63,08 % C, 8,70 % H, 15,72 % N.

Příklad 33

Hydrochlorid 4-propylamino-3-pyridinolu

5 Směs, připravená ze 4-propylamino-3-pyridinol-N,N-diethylkarbamátu /7,3 g/ a hydrazinu /20 ml, se zahřívá na 80 °C po 3 hodiny. Reakční směs se zmrazí v ledu a přilije se hydrazin v přebytku acetonu. Zahuštěním ve vakuu a čištěním vzniklého oleje rychlou chromatografií se získá 3,3 g oleje. Tento olej se rozpustí v methanolu a zpracuje s etherickým HCl roztokem, získá se 2,00 g produktu, t.t. 167 až 170 °C.

10

Analýza:

pro $C_8H_{12}N_2O \cdot HCl$: vypočteno 50,93 % C, 6,95 % H, 14,85 % N,
nalezeno 50,63 % C, 7,00 % H, 15,12 % N.

15

Příklad 34

Hydrochlorid 4-ethylamino-3-pyridinolu

20 4-Acetylamino-3-pyridinol-N,N-diethylkarbamát /7,50 g/ se rozpustí v 60 ml suchého THF a přidá se 2,0 M $BH_3/CH_3/2S$ /40 ml/. Reakční směs se refluxuje 30 minut a pak se přidá 10 ml MeOH. Po reakci, když zbylý diboran se usadí, se rozpouštědla odstraní za sníženého tlaku a zbytek se znovu rozpustí v 50 ml MeOH. Roztok se silně okyselí pomocí HCl/ Et_2O a pak se refluxuje 1 hodinu. Poté se rozpouštědla znovu odstraní za sníženého tlaku a přidá se bezvodý
25 hydrazin /25 ml/. Směs se ohřeje na 80 °C na 30 minut a pak se zahustí za sníženého tlaku. Získá se zbytek, který se čistí rychlou chromatografií /5% $Et_3N/EtOAc$, pak 20% $MeOH/CH_2Cl_2$ /. Po zahuštění frakcí, obsahujících produkt, se volná báze vyjme minimálním množstvím EtOH a hydrochlorid se vytvoří pomocí HCl/ Et_2O . Rekrytalizací z $EtOH/Et_2O$ se získá 2,31 g analyticky čistého materiálu, t.t. 168 až 169 °C.

30

Analýza:

pro $C_7H_{10}N_2O \cdot HCl$: vypočteno 48,15 % C, 6,35 % H, 16,04 % N,
nalezeno 48,15 % C, 6,34 % H, 15,90 % N.

35

Příklad 35

Hydrochlorid 4-butilamino-3-pyridinolu

40 4-Amino-3-pyridinol-N,N-diethylkarbamát /6,40 g/ se rozpustí ve 100 ml dichlormethanu, ke kterému byl přidán Et_3N /3,33 g/. Potom se přikape butanoylchlorid /3,52 g/ a reakční směs se míchá 30 minut, potom se těkavé látky odpaří za sníženého tlaku a zbytek se nanese přímo na sloupec pro rychlou chromatografii, eluce se provádí 5% $Et_3N/EtOAc$. Zahuštěním frakcí, obsahujících produkt, se získá 7,43 g butyramidu, který se použije bez dalšího čištění.

45

Butyramid, získaný tímto způsobem, se rozpustí v 60 ml suchého THF a přidá se 2,0M $BH_3/CH_3/2S$ /33 ml/. Reakční směs se refluxuje 30 minut a pak se přidá 10 ml MeOH. Po ukončení reakce se zbylým diboranem byla rozpouštědla odstraněna za sníženého tlaku a zbytek byl znovu rozpuštěn v 50 ml MeOH. Roztok byl silně okyselen pomocí HCl/ Et_2O a pak
50 refluxován 1 hodinu. Po této době se rozpouštědla znovu odstraní za sníženého tlaku a přidá se bezvodý hydrazin /25 ml/. Tato směs se zahřeje na 80 °C po dobu 30 minut a pak se zahustí za sníženého tlaku, získaný zbytek se čistí rychlou chromatografií /10% $MeOH/CH_2Cl_2$ /, potom 20% $MeOH/CH_2Cl_2$ /. Po zahuštění frakcí, obsahujících produkt, se volná báze vyjme do minimálního

množství EtOH a hydrochlorid se připraví pomocí HCl/Et₂O. Rekrystalizací EtOH/Et₂O se získá 2,42 g analyticky čistého produktu, t.t. 175 až 177 °C.

Analýza:

5 pro C₉H₁₄N₂O.HCl: vypočteno 53,33 % C, 7,46 % H, 13,82 % N,
nalezeno 53,24 % C, 7,44 % H, 13,71 % N.

Příklad 36

10

Maleát 4-[[/dihexylamino/methylen]amino]-3-pyridinol-N,N-dimethylkarbamátu

15 K míchanému roztoku směsi 4-[[/dihexylamino/methylen]amino]-3-pyridinolu /3,30 g/ a triethylaminu /2,3 ml/ v 75 ml suchého Et₂O se přidá dimethylkarbamylchlorid /1,2 ml/. Směs se míchá při teplotě místnosti 18 hodin, po této době již neobsahuje podle TLC /oxid křemičitý, 10 : 90 CH₃OH : CH₂Cl₂/ žádný výchozí materiál. Směs se zředí Et₂O a zfiltruje, filtrát se zahustí ve vakuu a chromatografuje na silikagelu za použití EtOAc jako elučního činidla. Frakce, obsahující požadovaný produkt, se spojí a zahustí na olej. Maleátová sůl se připraví v isopropanolu, zahustí do sucha a rekrystaluje ze směsi CH₂Cl₂/Et₂O/hexan, získá se 2,43 g produktu
20 jako bílá pevná látka, t.t. 123 až 125 °C.

Analýza:

25 pro C₂₅H₄₀N₄O₆: vypočteno 60,96 % C, 8,18 % H, 11,37 % N,
nalezeno 60,84 % C, 8,23 % H, 11,36 % N.

Příklad 37

30 4-[[/Diisopropylamino/methylen/amino]-3-pyridinol-N,N-dimethylkarbamát

35 K míchané směsi 4-[[/diisopropylamino/methylen]amino]-3-pyridinolu /1,06 g/ a triethylaminu /1,0 ml/ ve 25 ml suchého Et₂O se přidá dimethylkarbamylchlorid /0,53 ml/. Směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny, pak již neobsahuje žádný výchozí materiál podle TLC /oxid křemičitý, 10 : 90 CH₃OH : CH₂Cl₂/ Směs se zředí 25 ml Et₂O, promyje Et₂O a filtrát se zahustí ve vakuu a chromatografuje na oxidu křemičitém za použití EtOAc jako elučního činidla. Frakce, obsahující požadovaný produkt, se spojí a zahuštěním se získá 500 mg čistého produktu. Další příprava se provede stejným způsobem za použití 740 mg výchozího materiálu. Produkty z obou příprav se spojí. Rekrystalizace se nepodařila a produkt se suší ve vakuu, získá se 790 mg bílé pevné látky, t.t. 76 až 79 °C.

40

Analýza:

pro C₁₅H₂₄N₄O₂: vypočteno 61,62 % C, 8,27 % H, 19,16 % N,
nalezeno 61,63 % C, 8,27 % H, 18,82 % N.

45

Příklad 38

Maleát 4-[[/N-methyl-N-butylamino/methylen]amino]-3-pyridinyl-N,N-dimethylkarbamátu

50 K míchanému roztoku 4-[[/N-methyl-N-butylamino/methylen]amino]-3-pyridinolu /2,88 g/, triethylaminu /2,11 g/ a tetrahydrofuranu /40 ml/ pod dusíkem se přidá N,N-dimethylkarbamylchlorid /1,99 g/. Reakční směs se míchá při teplotě okolí 17 hodin, zředí se etherem /25 ml/ a zfiltruje. Filtrát se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se chromatografuje na silikagelu /eluce 10% methanolem v dichlormethanu/, získá se 2,41 g jantarové kapaliny. Kapalina se rozpustí

v isopropanolu /25 ml/ a přidá se roztok maleinové kyseliny /1,00 g/ v isopropanolu /15 ml/. Výsledný roztok se zahustí za sníženého tlaku a získá se béžová látka. Rekrystalizací ze směsi dichlormethan/ethylacetát se získá 1,37 g /25,0 %/ bílého prášku, t.t. 130 až 133 °C.

5 Analýza:

pro $C_{18}H_{26}N_4O_6$: vypočteno 54,81 % C, 6,64 % H, 14,20 % N,
nalezeno 54,87 % C, 6,60 % H, 13,97 % N.

10 Příklad 39

Maleát 4-[[/N-methyl-N-cyklohexylamino/methylen]amino]-3-pyridinol-N,N-dimethylkarbamátu

15 K roztoku 4-[[/N-methyl-N-cyklohexylamino/methylen]amino]-3-pyridinolu /2,33 g/, triethylaminu /1,74 g/ a tetrahydrofuranu /30 ml/ pod dusíkem se přidá N,N-dimethylkarbamylchlorid /1,40 g/. Reakční směs se míchá při teplotě okolí 24 hodin, zředí se etherem /20 ml/ a zfiltruje. Filtrát se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se chromatografuje na silikagelu /eluze 10% methanolem v dichlormethanu/, získá se 2,25 g jantarové kapaliny. Tato kapalina se rozpustí v isopropanolu /20 ml/ a přidá se roztok maleinové kyseliny /0,866 g/ v isopropanolu /15 ml/.

20 Výsledný roztok se zahustí za sníženého tlaku, získá se béžová pevná látka. Rekrystalizací ze směsi dichlormethan/ethylacetát se získá 2,37 g bílé krystalické pevné látky, t.t. 157 až 159 °C.

Analýza:

25 pro $C_{30}H_{28}N_4O_6$: vypočteno 57,13 % C, 6,71 % H, 13,32 % N,
nalezeno 57,40 % C, 6,75 % H, 13,34 % N.

Příklad 40

30

Seskvifumarát 4-[[/N-benzyl-N-methylamino/methylen]amino]-3-pyridinol-N,N-dimethylkarbamátu

35 4-[[/Dimethylamino/methylen]amino]-3-pyridinol /3,0 g/ se refluxuje v N-benzyl-N-methylaminu /6,12 ml/ a suchém toluenu přes noc /60 ml/. Reakční směs se zahustí, nanese na oxid křemičitý /MeOH/, rychle chromatografuje /10% MeOH/EtOAc/ a zahustí, získá se 4,4 g 4-[[/N-benzyl-N-methylamino/methylen]amino]-3-pyridinolu.

40 3,93 g pyridinolu se refluxuje s triethylaminem /3,52 ml/, dimethylkarbamylchloridem /2,25 ml/ a THF /100 ml/ po dobu jedné hodiny. Reakční směs se nalije přímo na sloupec oxidu křemičitého a eluuje postupně EtOAc a 5% Et_3N /EtOAc. Eluát se zahustí a získá se 4,36 g oleje.

45 Olej /4,02 g/ se rozpustí ve 25 ml vroucího ethylacetátu a přidá se roztok kyseliny fumarové /1,64 g/ ve 20 ml methanolu, přidá se dalších 5 ml pentanu. 2,99 g seskvifumarátu se oddělí ve formě bílé pevné látky, t.t. 146 až 147 °C.

Analýza:

50 pro $C_{17}H_{20}N_4O_2 \cdot C_6H_6O_6$: vypočteno 56,78 % C, 5,39 % H, 11,52 % N,
nalezeno 56,80 % C, 5,44 % H, 11,18 % N.

Příklad 41

4-[[4-Thiomorfolinyl/methylen]amino]-3-pyridinol-N,N-dimethylkarbamát

- 5 Směs 4-[[4-thiomorfolinyl/methylen]amino]-3-pyridinolu /3,28 g/, triethylaminu /3,17 ml/ a dimethylkarbamylchloridu /2,03 ml/ v THF /100 ml/ se refluxuje 1,25 hodiny, nalije se přímo na sloupec oxidu křemičitého a eluuje EtOAc a 5% Et₃N/EtOAc. Eluát se zahustí a trituruje s diethyletherem. Rekrystalizací z ethylacetátu a sušením za vysokého vakua a refluxováním s ethanolem přes noc se získá 2,92 g bílých jehliček, t.t. 155,5 až 156 °C.

10

Analýza:

pro C₁₃H₁₈N₄O₂S: vypočteno 53,04 % C, 6,16 % H, 19,03 % N,
nalezeno 52,93 % C, 6,21 % H, 18,84 % N.

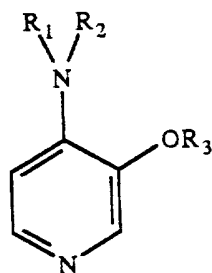
15

PATENTOVÉ NÁROKY

20

1. Substituované 4-amino-3-pyridinoly obecného vzorce I:

25



(I)

30

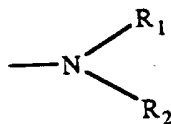
ve kterém znamená:

R₁ atom vodíku nebo alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

35

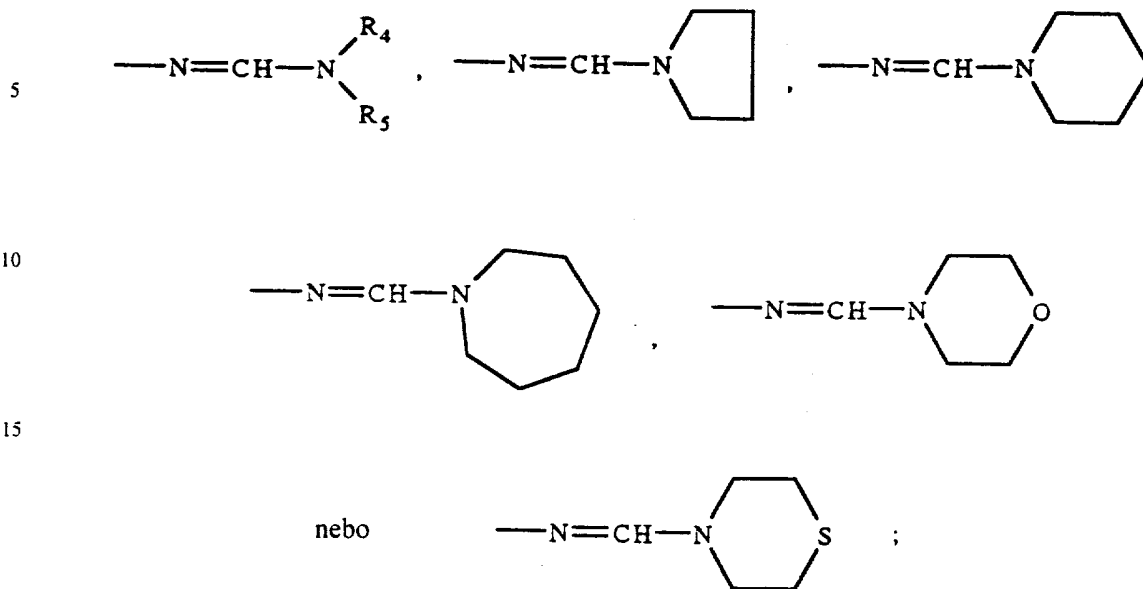
R₂ představuje atom vodíku, alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu, obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, arylalkylovou skupinu, kde alkylová část obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a aryllová část znamená fenylovou skupinu, která je případně substituována jedním nebo dvěma substituenty, nezávisle zvolenými ze souboru, zahrnujícího alkylové skupiny, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupiny, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, atomy halogenů a trifluormethylovou skupinu; dále alkylylkarbonylovou skupinu, obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, nebo alkoxykarbonylovou skupinu, obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku, nebo alternativně skupina:

45



50

jako celek znamená následující skupiny:



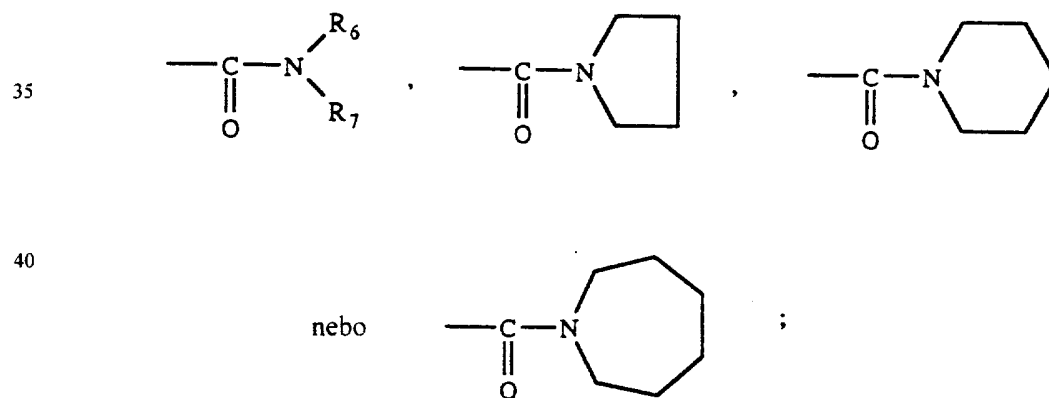
kde:

25 R_4 znamená alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a

R_5 znamená alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu, obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, nebo arylalkylovou skupinu, kde alkylová část obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a arylová část má stejný význam, jako bylo shora uvedeno, a

30

R_3 znamená atom vodíku nebo následující skupiny:



ve kterých:

50 R_6 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo fenylovou skupinu, a

R_7 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

s tou podmínkou, že R_1 , R_2 a R_3 nejsou všechny atom vodíku,

a farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami, odvozené od těchto sloučenin.

2. Substituované 4-amino-3-pyridinoly podle nároku 1, ve kterých znamená:

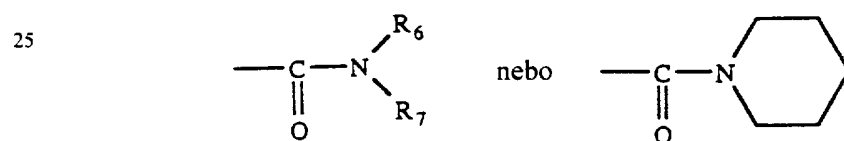
5 R_1 atom vodíku,

R_2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylalkylovou skupinu, kde alkylová část obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a arylová část znamená fenylovou skupinu, která je případně substituována jedním nebo dvěma substituenty, nezávisle
10 zvolenými ze souboru, zahrnujícího alkylové skupiny, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupiny, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, atomy halogenů a trifluormethylovou skupinu; nebo alkoxykarbonylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkoxylové části, nebo alternativně skupina:



20 jako celek má stejný význam, jako v nároku 1,

R_3 znamená atom vodíku nebo skupiny:



30 ve kterých:

R_6 znamená alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo fenylovou skupinu,
a

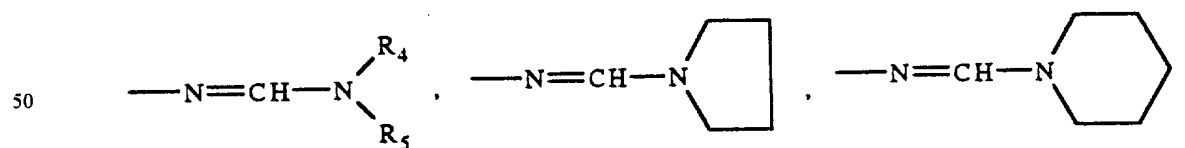
R_7 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.
35

3. Substituované 4-amino-3-pyridinoly podle nároku 2, ve kterých znamená:

R_2 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo alternativně skupina:



45 jako celek znamená skupiny:



kde:

R_4 a R_5 znamenají nezávisle alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

5 R_3 znamená atom vodíku nebo skupinu:



ve které:

15 R_6 znamená alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a

R_7 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

4. Substituované 4-amino-3-pyridinoly podle nároku 3, ve kterých znamená:

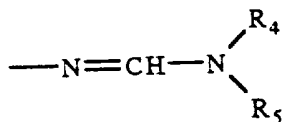
20

R_2 znamená atom vodíku,
nebo skupina:



jako celek znamená skupinu:

30

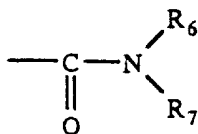


35

kde R_4 a R_5 znamenají nezávisle alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a

R_3 znamená skupinu:

40



45

kde:

R_6 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a

50

R_7 znamená alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

5. Substituovaný 4-amino-3-pyridinol podle nároku 1, kterým je 4-[[[(dimethylamino)-methylen]amino]-3-pyridinol-N,N-diethylkarbamát nebo jeho farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou.

5 6. Substituovaný 4-amino-3-pyridinol podle nároku 1, kterým je ethylkarbamát 4-[[[(dimethylamino) methylen]amino]-3-pyridinolu nebo jeho farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou.

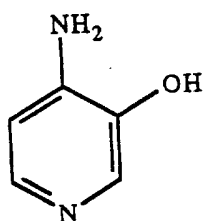
7. Substituovaný 4-amino-3-pyridinol podle nároku 1, kterým je 4-amino-3-pyridinol-N,N-dimethylkarbamát nebo jeho farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou.

10

8. Způsob přípravy substituovaných 4-amino-3-pyridinolů obecného vzorce I podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zahrnuje:

(a) reakci sloučeniny obecného vzorce:

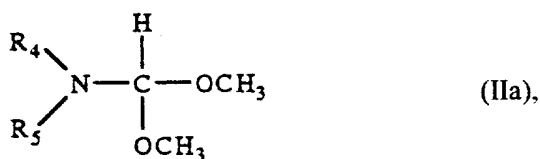
15



20

se sloučeninou obecného vzorce IIa:

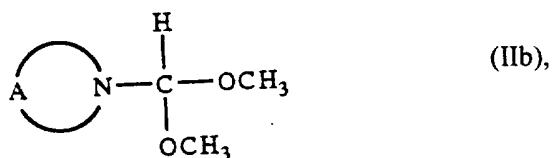
25



30

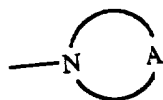
nebo se sloučeninou obecného vzorce IIb:

35



ve kterých R₄ a R₅ mají stejný význam, jako bylo uvedeno shora, a

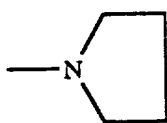
40



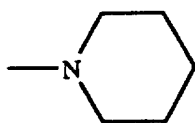
45

představuje skupiny obecného vzorce:

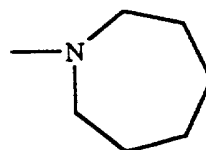
50



,

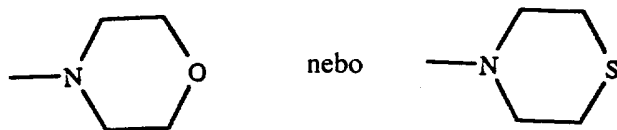


,



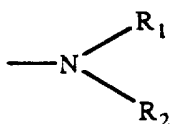
,

5



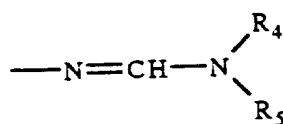
za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_3 znamená atom vodíku, a skupina:

10



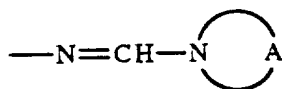
15 jako celek znamená skupinu obecného vzorce:

20

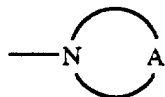


kde R_4 a R_5 mají stejný význam, jako bylo uvedeno shora, nebo znamenají:

25



30 kde:

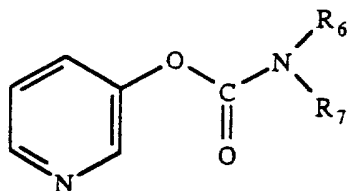


35

má stejný význam jako bylo uvedeno shora,

(b) nebo se sloučenina obecného vzorce XI:

40



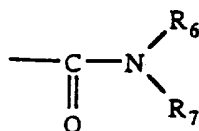
(XI),

45

ve kterém:

50

R_6 a R_7 nezávisle představují alkylovou skupinu, obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, uveďte do reakce se sek.-butyllithiem, načež následuje zpracování takto získané lithiové sloučeniny tosylazidem a redukce vzniklého produktu NaBH_4 za podmínek fázového přenosu, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_1 a R_2 znamenají atom vodíku a R_3 znamená skupinu:

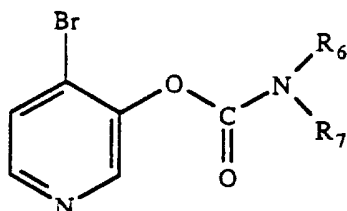


5

ve které R_6 a R_7 nezávisle představují alkylovou skupinu, obsahující 2 až 6 atomů uhlíku,

(c) nebo se sloučenina obecného vzorce XII:

10

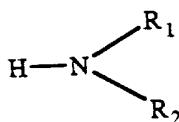


(XII),

15

ve kterém R_6 a R_7 znamenají nezávisle alkylovou skupinu, obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, uvede do reakce se sekundárním aminem obecného vzorce:

20



25

ve kterém:

R_1 znamená alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a

30

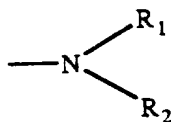
R_2 znamená alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu, obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, nebo arylalkylovou skupinu, kde alkylová část obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a aryllová část znamená fenylovou skupinu, která je případně substituována jedním nebo dvěma substituenty, nezávisle zvolenými ze souboru, zahrnujícího alkylové skupiny, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupiny, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, atomy halogenů a trifluormethylovou skupinu,

35

v přítomnosti chloridu měďného za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_1 a R_2 a R_6 a R_7 mají stejný význam, jako bylo uvedeno shora,

40

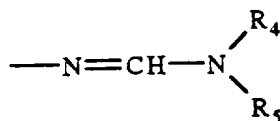
(d) případně se sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_3 znamená atom vodíku a skupina:



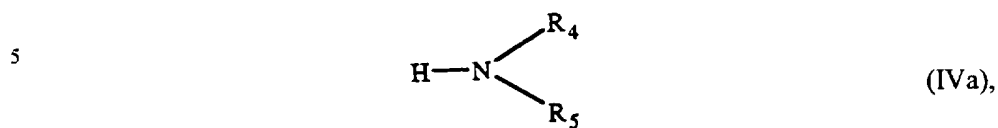
45

jako celek znamená skupinu:

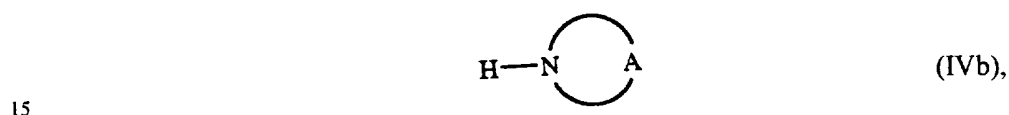
50



kde R_4 a R_5 znamenají methylovou skupinu,
 uvede do reakce s aminem obecného vzorce IVa:



10 nebo se sloučeninou obecného vzorce IVb:



kde R_4 a R_5 mají stejný význam, jako bylo definováno výše, s tou podmínkou, že oba nejsou
 methylová skupina, a



má stejný význam, jako bylo uvedeno shora,
 25 za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_3 znamená atom vodíku a skupina:



jako celek znamená skupinu:



40 kde R_4 a R_5 mají stejný význam, jako bylo uvedeno shora, s tou podmínkou, že oba neznamenaají
 methylovou skupinu, nebo skupinu:



kde

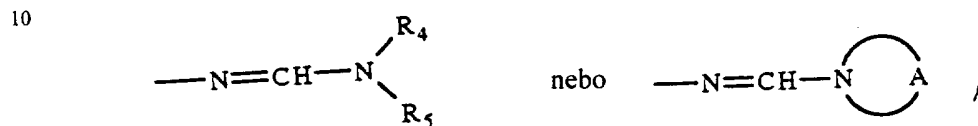


má stejný význam, jako bylo uvedeno shora,

(e) popřípadě se sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_3 znamená atom vodíku a skupina:



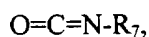
jako celek znamená skupinu:



15 kde R_4 a R_5 a



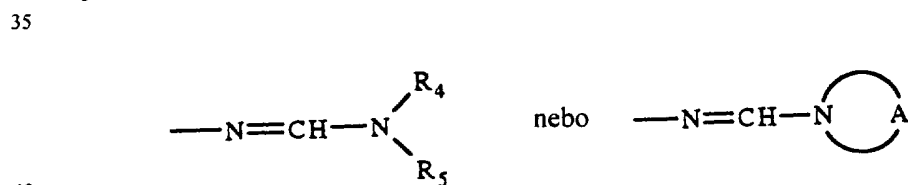
mají stejný význam, jako bylo uvedeno shora,
uvádí do reakce s isokyanátem obecného vzorce:



ve kterém R_7 má stejný význam, jako bylo definováno shora,
za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém skupina:



jako celek znamená skupinu:

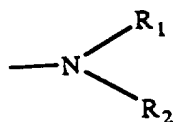


a R_3 znamená skupinu

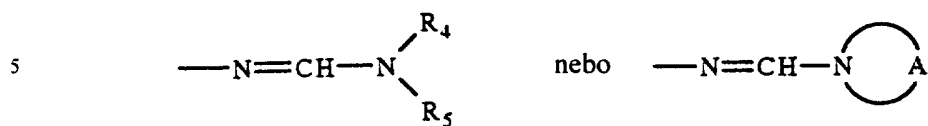


(f) případně se sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_3 znamená atom vodíku a skupina:

50

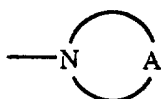


jako celek znamená skupinu:



kde R₄ a R₅ a

10



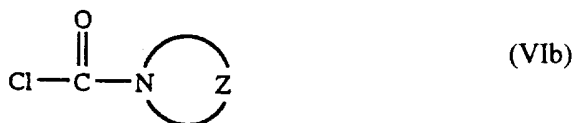
15 mají stejný význam, jako bylo definováno shora,
uvádí do reakce se sloučeninou obecného vzorce VIa

20



nebo se sloučeninou VIb:

25



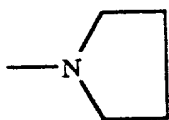
30 kde R₆ a R₇ mají stejný význam, jako bylo definováno shora,
s tou podmínkou, že R₆ není atom vodíku,
a skupina:

35

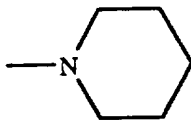


znamená skupiny:

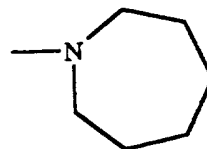
40



,

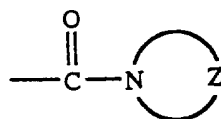


,



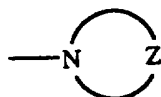
45

nebo



50

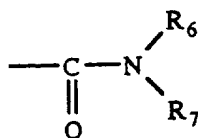
kde skupina:



5

má stejný význam, jako bylo definováno shora,
za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_3 znamená skupinu:

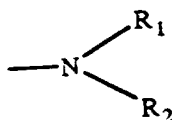
10



15

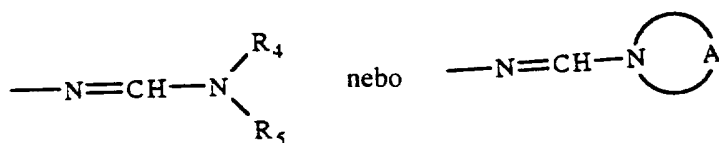
kde R_6 a R_7 mají stejný význam, jako bylo definováno shora,
s tou podmínkou, že R_6 není atom vodíku, a skupina:

20



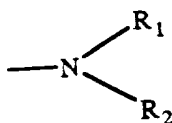
25 jako celek znamená skupinu:

30



35

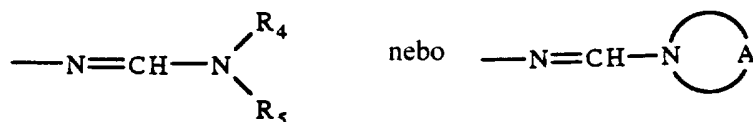
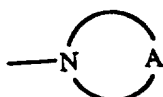
(g) případně se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_3 má stejný
význam, jako bylo uvedeno v nároku 1, ovšem s tou podmínkou, že neznámá atom vodíku,
a skupina:



40

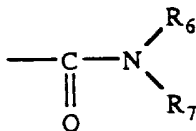
jako celek znamená skupinu:

45

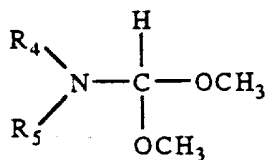
50 kde R_4 a R_5 a skupina

mají stejný význam, jako bylo uvedeno shora,
s vodou za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_1 a R_2 oba znamenají atom vodíku
a R_3 má stejný význam, jako bylo uvedeno v nároku 1, ovšem s tou podmínkou, že neznemá
atom vodíku,

(h) případně se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_1 a R_2
znamenají atom vodíku a R_3 znamená skupinu:

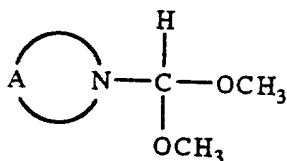


ve kterém R_6 a R_7 znamenají nezávisle alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,
se sloučeninou obecného vzorce IIa:



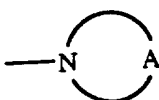
(IIa)

nebo se sloučeninou obecného vzorce IIb:

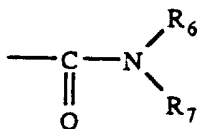


(IIb)

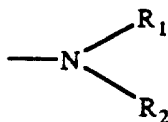
kde R_4 a R_5 a skupina



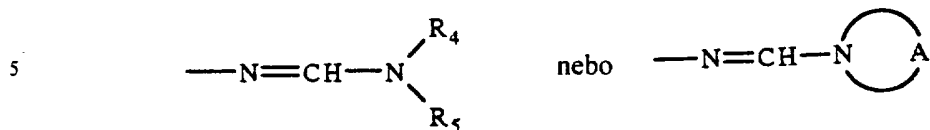
mají stejný význam, jako bylo definováno shora,
za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_3 znamená skupinu:



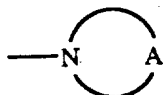
kde R_6 a R_7 mají stejný význam, jako bylo definováno shora, a skupina:



jako celek znamená skupinu:

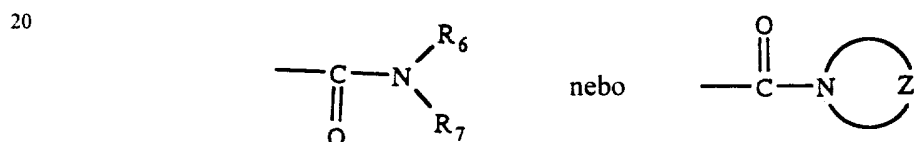


10 kde R_4 , R_5 a skupina



15 mají stejný význam, jako bylo definováno shora,

(i) případně se sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_1 a R_2 znamenají atom vodíku a R_3 znamená skupinu:



25 kde R_6 a R_7 a skupina



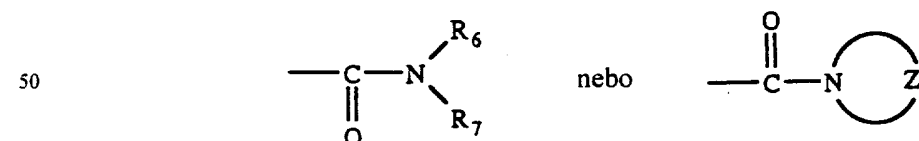
30 mají stejný význam, jako bylo definováno shora,
uvede do reakce se sloučeninou obecného vzorce:



35 ve kterém R_8 znamená alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,
za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená atom vodíku a R_2 představuje
alkylkarbonylovou skupinu, obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku,

40 (j) případně se sloučenina obecného vzorce I, získaná ve stupni (i), redukuje
boran/methylsulfidovým komplexem za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_1
znamená atom vodíku, R_2 znamená skupinu $R_8\text{CH}_2\text{—}$, ve které R_8 znamená alkylovou skupinu,
obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a R_3 má stejný význam, jako bylo definováno ve stupni (i),

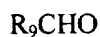
45 (k) popřípadě se sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_1 a R_2 znamenají atom
vodíku a R_3 znamená skupinu:



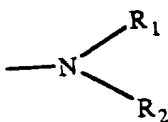
kde R_6 a R_7 a skupina



mají stejný význam, jako bylo definováno shora,
uvede do reakce se sloučeninou obecného vzorce:



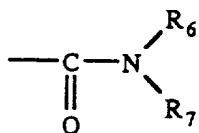
kde R_9 znamená arylovou skupinu, kterou je fenylová skupina, případně substituovaná jedním nebo dvěma substituenty, nezávisle zvolenými ze souboru, zahrnujícího alkylové skupiny, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupiny, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, atomy halogenů a trifluormethylovou skupinu,
za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém skupina:



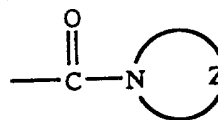
jako celek znamená skupinu $-\text{N}=\text{CHR}_9$, ve které R_9 má stejný význam, jako bylo definováno výše,

načež následuje redukce takto získané sloučeniny za pomoci NaBH_4 za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená atom vodíku, R_2 znamená skupinu $-\text{CH}_2\text{R}_9$, kde R_9 znamená arylovou skupinu, která má stejný význam, jako bylo uvedeno shora, a R_3 má stejný význam, jako bylo uvedeno shora,

(1) případně se sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_1 a R_2 znamenají atom vodíku a R_3 znamená skupinu:



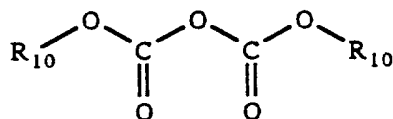
nebo



kde R_6 a R_7 a skupina



mají stejný význam, jako bylo uvedeno shora,
uvede do reakce s dikarbonátem obecného vzorce XXI:



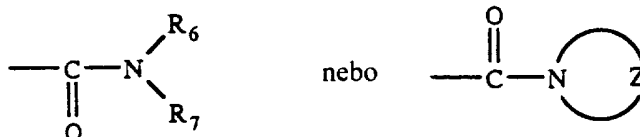
(XXI)

ve kterém R_{10} znamená alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená atom vodíku, R_2 znamená alkoxykarbonylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkoxylové části, a R_3 má stejný význam, jako bylo definováno shora,

5

(m) případně se sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_1 a R_2 znamenají atom vodíku a R_3 znamená skupinu:

10

15 kde R_6 , R_7 a skupina

20 mají stejný význam, jako bylo uvedeno shora, uveďte do reakce se směsí karboxylové kyseliny, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a NaBH_4 za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená atom vodíku, R_2 znamená alkylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a R_3 má stejný význam, jako bylo definováno shora.

25 **9.** Farmaceutický prostředek pro zmírňování paměťových dysfunkcí, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje substituovaný 4-amino-3-pyridinol obecného vzorce I podle nároku 1 a vhodnou farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku.

30 **10.** Substituovaný 4-amino-3-pyridinol obecného vzorce I pro přípravu léčiva pro zmírňování paměťových dysfunkcí.

35

Konec dokumentu
