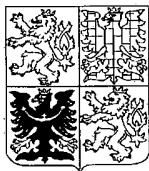


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 17.11.1997

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 06.12.1996

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1996/032793

(33) Země priority: US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 12.07.2000
(Věstník č. 7/2000)

(86) PCT číslo: PCT/IB97/01446

(87) PCT číslo zveřejnění: WO98/24766

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 2017

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 213/73

C 07 D 401/10

C 07 D 413/14

C 07 D 405/14

C 07 D 417/14

C 07 D 401/14

A 61 K 31/44

(71) Přihlašovatel:

PFIZER INC., New York, NY, US;

(72) Původce:

Lowe John Adams III., Stonington, CT, US;

(74) Zástupce:

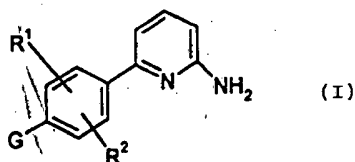
Hořejš Milan JUDr. Ing., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**6-Fenylpyridin-2-ylaminové deriváty,
farmaceutické kompozice na jejich bázi a
způsoby léčeni**

(57) Anotace:

6-Fenylpyridin-2-ylaminové deriváty obecného vzorce I, kde G, R a R² mají význam uvedený v nárocích, jsou účinné jako inhibitory syntasy oxidu dusnatého (NOS). Farmaceutické kompozice na bázi těchto sloučenin a použití těchto sloučenin při léčeni a prevenci chorob centrálního nervového systému a jiných chorob.



1999-2014

01-1072-99-Ho

6-Fenylpyridin-2-ylaminové deriváty, farmaceutické kompozice na jejich bázi a způsoby léčení

Oblast techniky

Vynález se týká určitých 6-fenylpyridin-2-ylaminových derivátů, které jsou účinné jako inhibitory synthasy oxidu dusnatého (NOS). Dále se vynález týká farmaceutických kompozic na bázi těchto sloučenin a jejich použití pro léčení nebo prevenci poruch centrálního nervového systému, zánětlivých chorob, septického šoku a jiných poruch. Vynález se také týká způsobů léčení těchto chorob podáváním výše uvedených sloučenin.

Dosavadní stav techniky

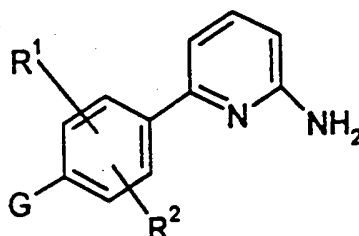
Existují tři známé isoformy NOS: indukovatelná forma (I-NOS) a dvě konstitutivní formy, které jsou označovány jako neuronální NOS (N-NOS) a endoteliální NOS (E-NOS). Každý z těchto enzymů při odpovědi na různé stimuly provádí konverzi argininu na citrulin, která je doprovázena vznikem molekuly oxidu dusnatého (NO). Má se za to, že nadměrná produkce oxidu dusnatého (NO) prostřednictvím NOS hraje určitou úlohu v patologii mnoha chorob a stavů u savců. Tak se například má za to, že oxid dusnatý produkovaný I-NOS má určitou roli u chorob, které zahrnují systemickou hypotensi, jako je toxický šok a léčení určitými cytokiny. Ukázalo se, že pacienti s rakovinou léčení cytokiny, jako interleukinem 1 (IL-1), interleukinem 2 (IL-2) nebo faktorem nekrozy nádorů (TNF), jsou postiženi šokem indukovaným cytokinem a hypotenzí působením oxidu dusnatého, který je produkován makrofágy, tj. indukovatelnou formou NOS (I-NOS) (viz Chemical & Engineering News, 20. prosince, str. 33 (1993)).

Inhibitory I-NOS mohou tento proces zvrátit. Také se má za to, že I-NOS účinkuje v patologii chorob centrálního nervového systému, jako je ischemie. Například se ukázalo, že inhibice I-NOS snižuje škody způsobené cerebrální ischemií u potkanů (viz Am. J. Physiol. 268, str. R286 (1995)). Potlačení adjuvantní indukované arthritidy selektivní inhibicí I-NOS je popsáno v Eur. J. Pharmacol. 273, str. 15 až 24 (1995).

Oxid dusnatý produkovaný N-NOS je považován za činitele u různých chorob, jako je cerebrální ischemie, bolest a opiátová tolerance. Tak například, inhibice N-NOS snižuje objem infarktu po proximální okluzi střední cerebrální artérie u potkanů (viz J. Cerebr. Blood Flow Metab., 14, str. 924 až 929 (1994)). Ukázalo se také, že inhibice N-NOS má antinociceptivní účinky, což dokazuje účinnost v pozdní fázi zkoušky s formalinem indukovaným olizováním zadní tlapy a zkouškou abdominální konstriktory indukované kyselinou octovou, viz Br. J. Pharmacol. 110, str. 219 až 224 (1993). V Neuropsychopharmacol., 13, str. 269 až 293 (1995) se uvádí že syndrom po odejmutí opioidů u hlodavců je snižován inhibicí N-NOS.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou 6-fenylpyridin-2-ylaminové deriváty obecného vzorce I

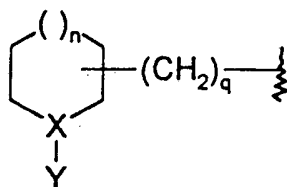


(I)

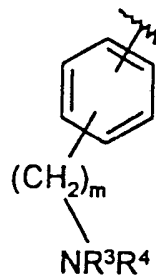
kde

R^1 a R^2 představuje každý nezávisle vodík, hydroxyskupinu, methylskupinu nebo methoxyskupinu;

G představuje skupinu obecného vzorce A nebo B



(A)



(B)

kde

n představuje číslo 0 nebo 1;

Y představuje skupinu NR^3R^4 , alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo aralkylskupinu, jejíž arylová část představuje fenylskupinu nebo naftylskupinu a alkylová část je přímá nebo rozvětvená a obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, přičemž uvedená alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku a arylová část uvedené aralkylskupiny jsou popřípadě substituovány 1 až 3 substituenty, přednostně 0 až 2 substituenty, nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu (například chloru, fluoru, bromu nebo jodu), nitroskupiny, hydroxyskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku;

X představuje dusík, když Y představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aralkylskupinu nebo substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo

X představuje skupinu CH, když Y představuje skupinu NR^3R^4 ;

q představuje číslo 0, 1 nebo 2;

m představuje číslo 0, 1 nebo 2; a

R^3 a R^4 představuje každý nezávisle alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, tetrahydronaftalen nebo aralkylskupinu, v níž arylová část představuje fenylskupinu nebo naftylskupinu a alkylová část je přímá nebo rozvětvená a obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, přičemž uvedená alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku a tetrahydronaftalen a arylová část uvedené aralkylskupiny jsou popřípadě substituovány 1 až 3 substituenty, přednostně 0 až 2 substituenty, nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu (například chloru, fluoru, bromu nebo jodu), nitroskupiny, hydroxyskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; nebo

R^3 a R^4 dohromady, spolu s atomem dusíku, k němuž jsou připojeny, tvoří piperazinový, piperidinový nebo pyrrolidinový kruh nebo azabicyklický kruh obsahující 6 až 14 kruhových členů, z nichž 1 až 3 jsou atomy dusíku, a zbytek jsou atomy uhlíku, takovým azabicyklickým kruhem je například 3-azabicyklo[3,1,0]hex-6-ylaminový kruh, přičemž uvedený piperazinový, piperidinový a pyrrolidinový kruh je popřípadě substituován jedním nebo více substituenty, přednostně 0 až 2 substituenty, nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z aminoskupiny, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, dialkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, fenyl-

substituovaného 5- nebo 6-členného heterocyklického zbytku obsahujícího 1 až 4 kruhové atomy dusíku, benzoylskupiny, benzoylmethylskupiny, benzylnonylskupiny, fenylaminokarbonylskupiny, fenylethylskupiny a fenoxycarbonylskupiny, a fenyllové části kteréhokoliv z výše uvedených substituentů jsou popřípadě substituovány jedním nebo více, přednostně 0 až 2, substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, alkylskupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, nitroskupiny, aminoskupiny, kyanoskupiny, trifluormethylskupiny a trifluormethoxyskupiny;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Předmětem vynálezu jsou tedy také farmaceuticky vhodné adiční soli sloučenin obecného vzorce I s kyselinami. Pro přípravu farmaceuticky vhodných adičních solí výše uvedených bázeických sloučenin podle vynálezu s kyselinami se používá kyselin, které tvoří netoxické adiční soli, tj. soli, jež obsahují farmakologicky vhodné anionty. Jako příklady takových solí je možno uvést hydrochloridy, hydrobromidy, hydrojodidy, nitráty, sulfáty, hydrogensulfáty, fosfáty, hydrogenfosfáty, acetáty, laktáty, citráty, hydrogencitráty, tartráty, hydrogentartráty, sukcináty, maleáty, fumaráty, glukonáty, sacharáty, benzoáty, methansulfonáty, ethansulfonáty, benzensulfonáty, p-toluensulfonáty a pamoáty (tj. 1,1'-methylenbis(2-hydroxy-3-naftoáty)).

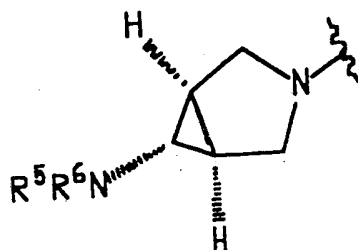
Pod pojmem "alkyl" se zde rozumí, pokud není uvedeno jinak, nasycené jednovazné uhlovodíkové zbytky, které mají řetězec přímý, rozvětvený nebo cyklický nebo kombinovaný.

Pod pojmem "jeden nebo více substituentů" se zde rozumí počet substituentů, který odpovídá jednomu substituentu až maximálně možnému počtu substituentů, který je dán počtem dostupných vazebných míst.

Pod pojmem "halogen" se zde rozumí, pokud není uvedeno jinak, chlor, fluor, brom a jod.

Jako příklady přednostních sloučenin podle vynálezu je možno uvést sloučeniny obecného vzorce I, kde NR^3R^4 představuje 4-fenylethylpiperazin-1-ylskupinu; 4-methylpiperazin-1-ylskupinu; fenylethylaminoskupinu nebo 3-azabicyklo[3,1,0]-hex-6-ylaminovou skupinu, a jejich farmaceuticky vhodné soli.

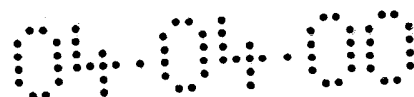
Jako další příklady přednostních sloučenin podle vynálezu lze uvést sloučeniny obecného vzorce I, kde NR^3R^4 představuje skupinu obecného vzorce



kde NR^5R^6 představuje skupinu NH_2 , a jejich farmaceutické soli.

Jako další příklady přednostních sloučenin podle vynálezu lze uvést sloučeniny obecného vzorce I, kde G představuje skupinu obecného vzorce A, X představuje dusík a q představuje číslo 0.

Podle dalšího aspektu jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde q představuje číslo 0 nebo 1.



Podle dalšího aspektu jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde G představuje skupinu obecného vzorce B a zbytek NR^3R^4 netvoří cyklický zbytek.

Podle dalšího aspektu jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde G představuje skupinu obecného vzorce B, m představuje číslo 2 a zbytek NR^3R^4 netvoří cyklický zbytek (tj. kde N, R^3 a R^4 jsou částí stejné kruhové struktury).

Podle dalšího aspektu jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde G představuje skupinu obecného vzorce B, m představuje číslo 1 a zbytek NR^3R^4 netvoří cyklický zbytek.

Podle dalšího aspektu jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde G představuje skupinu obecného vzorce B, m představuje číslo 0 a zbytek NR^3R^4 netvoří cyklický zbytek.

Podle dalšího aspektu jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde G představuje skupinu obecného vzorce B a m představuje číslo 0.

Podle dalšího aspektu jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde G představuje skupinu obecného vzorce A a p a n představují číslo 1.

Podle dalšího aspektu jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde G představuje skupinu obecného vzorce A, p představuje číslo 1, q představuje číslo 0 a n představuje číslo 1.

Podle dalšího aspektu jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde G představuje skupinu obecného vzorce B a m představuje číslo 1.

Podle dalšího aspektu jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde G představuje skupinu obecného vzorce A a p představuje číslo 1.

Předmětem vynálezu je také farmaceutická kompozice pro léčení nebo prevenci stavů, kterými jsou migréna, zánětlivé choroby (například asthma) mrtvice, akutní a chronická bolest, hypovolemický šok, traumatický šok, reperfusní poškození, Crohnova choroba, ulcerativní kolitis, septický šok, roztroušená sklerosa, demence spojená s AIDS, neurodegenerativní choroby, neuronová toxicita, Alzheimerova choroba, návyk a závislost na chemických látkách (například drogová, alkoholová a nikotinová závislost), emese, epilepsie, úzkost, psychosy, trauma hlavy, syndrom respiračního distresu u dospělých (ARDS), tolerance a abstinenční symptomy indukované morfinem, zánětlivá choroba střev, osteoarthritis, rheumatoidní arthritis, ovulace, dilatovaná kardiomyopathie, akutní poranění míchy, Huntingtonova choroba, Parkinsonova choroba, glaukom, degenerace makuly, diabetická neuropathie, diabetická nefropathie a rakovina, u savců, včetně člověka, která obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl v množství účinném pro léčení nebo prevenci takového stavu, a farmaceuticky vhodný nosič.

Předmětem vynálezu je dále také způsob léčení nebo prevence stavů, kterými jsou migréna, zánětlivé choroby (například asthma), mrtvice, akutní a chronická bolest, hypovolemický šok, traumatický šok, reperfusní poškození, Crohnova choroba, ulcerativní kolitis, septický šok, roztroušená sklerosa, demence spojená s AIDS, neurodegenera-

tivní choroby, neuronová toxicita, Alzheimerova choroba, návyk a závislost na chemických látkách (například drogová, alkoholová a nikotinová závislost), emese, epilepsie, úzkost, psychosy, trauma hlavy, syndrom respiračního distresu u dospělých (ARDS), tolerance a abstinenční symptomy indukované morfinem, zánětlivá choroba střev, osteoarthritis, rheumatoidní arthritis, ovulace, dilatovaná kardiomyopathie, akutní poranění míchy, Huntingtonova choroba, Parkinsonova choroba, glaukom, degenerace makuly, diabetická neuropathie, diabetická nefropathie a rakovina, u savců, včetně člověka, při němž se savci podá sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodná sůl v množství účinném pro léčení nebo prevenci takového stavu.

Dále je předmětem vynálezu farmaceutická kompozice pro inhibici synthasy oxidu dusnatého (NOS) u savců, včetně člověka, která obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl v množství účinném pro inhibici NOS a farmaceuticky vhodný nosič.

Předmětem vynálezu je dále také způsob inhibice NOS u savců, včetně člověka, při němž se takovému savci podává sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodná sůl v množství účinném pro inhibici NOS.

Dále je předmětem vynálezu farmaceutická kompozice pro léčení nebo prevenci stavů, kterými jsou migréna, zánětlivé choroby (například asthma), mrtvice, akutní a chronická bolest, hypovolemický šok, traumatický šok, reperfusní poškození, Crohnova choroba, ulcerativní kolitis, septický šok, roztroušená sklerosa, demence spojená s AIDS, neurodegenerativní choroby, neuronová toxicita, Alzheimerova choroba, návyk a závislost na chemických látkách (například drogová, alkoholová a nikotinová závislost), emese, epilepsie, úzkost, psychosy, trauma hlavy, syndrom respiračního

distresu u dospělých (ARDS), tolerance a abstinenci symptomy indukované morfinem, zánětlivá choroba střev, osteoarthritis, rheumatoidní arthritis, ovulace, dilatovaná kardiomyopathie, akutní poranění míchy, Huntingtonova choroba, Parkinsonova choroba, glaukom, degenerace makuly, diabetická neuropathie, diabetická nefropathie a rakovina u savců, včetně člověka, která zahrnuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl v množství účinném pro inhibici NOS a farmaceuticky vhodný nosič.

Dále je předmětem vynálezu způsob léčení nebo prevence stavů, kterými jsou migréna, zánětlivé choroby (například asthma), mrtvice, akutní a chronická bolest, hypovolemický šok, traumatický šok, reperfusní poškození, Crohnova choroba, ulcerativní kolitis, septický šok, roztroušená sklerosa, demence spojená s AIDS, neurodegenerativní choroby, neuronová toxicita, Alzheimerova choroba, návyk a závislost na chemických látkách (například drogová, alkoholová a nikotinová závislost), emese, epilepsie, úzkost, psychosy, trauma hlavy, syndrom respiračního distresu u dospělých (ARDS), tolerance a abstinenci symptomy indukované morfinem, zánětlivá choroba střev, osteoarthritis, rheumatoidní arthritis, ovulace, dilatovaná kardiomyopathie, akutní poranění míchy, Huntingtonova choroba, Parkinsonova choroba, glaukom, degenerace makuly, diabetická neuropathie, diabetická nefropathie a rakovina u savců, včetně člověka, při němž se takovému savci podává sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodná sůl v množství účinném pro inhibici NOS.

Sloučeniny obecného vzorce I obsahují centra chiralit, a mohou se tedy vyskytovat v různých enantiomerních a diastereomerních formách. Předmětem vynálezu jsou všechny optické isomery a stereoisomery sloučenin obecného vzorce I a jejich směsi a dále také farmaceutické prostředky, které

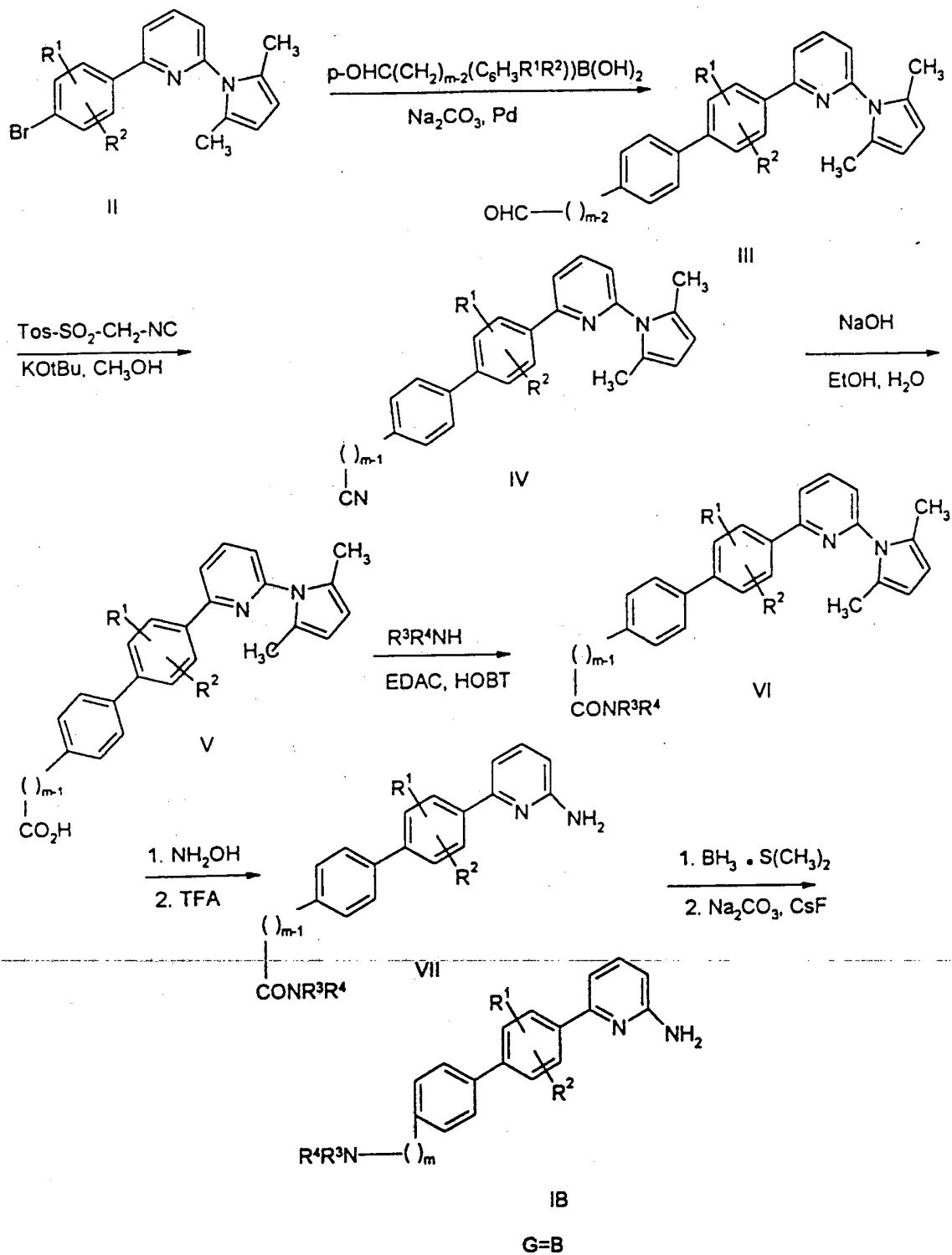
tyto formy obsahují, a způsoby léčby, při nichž se jich využívá.

Obecný vzorec I zahrnuje sloučeniny, které jsou tožné se znázorněnými strukturami, přičemž však je v těchto sloučeninách jeden nebo více atomů vodíku, uhlíku nebo jiných atomů nahrazeno jejich isotopy. Takových sloučenin je možno použít jako zkušebních nebo diagnostických prostředků při metabolických farmakokinetických studiích a vazebných zkouškách.

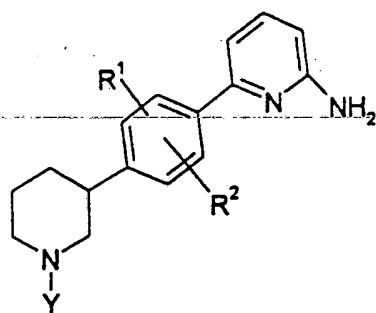
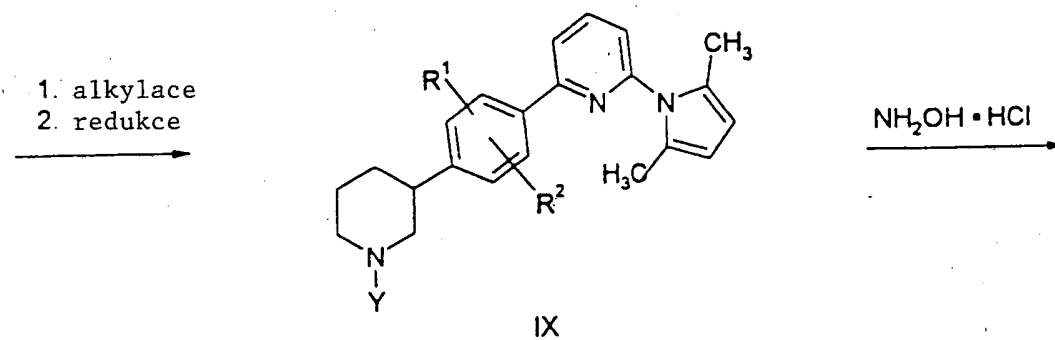
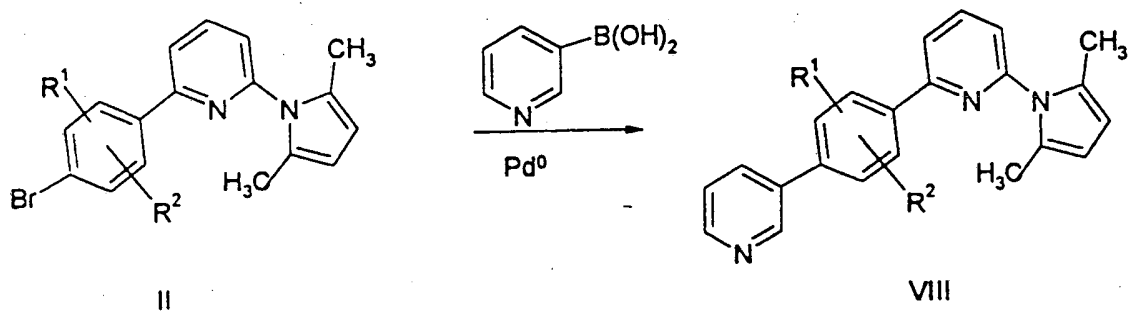
Následuje podrobnější popis vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno připravovat postupy znázorněnými v následujících reakčních schemech a popsány v diskusi. Pokud není uvedeno jinak, obecné symboly R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 a R^9 a obecný vzorec I mají v reakčních schemech a následné diskusi výše uvedený význam.

S c h e m a 1

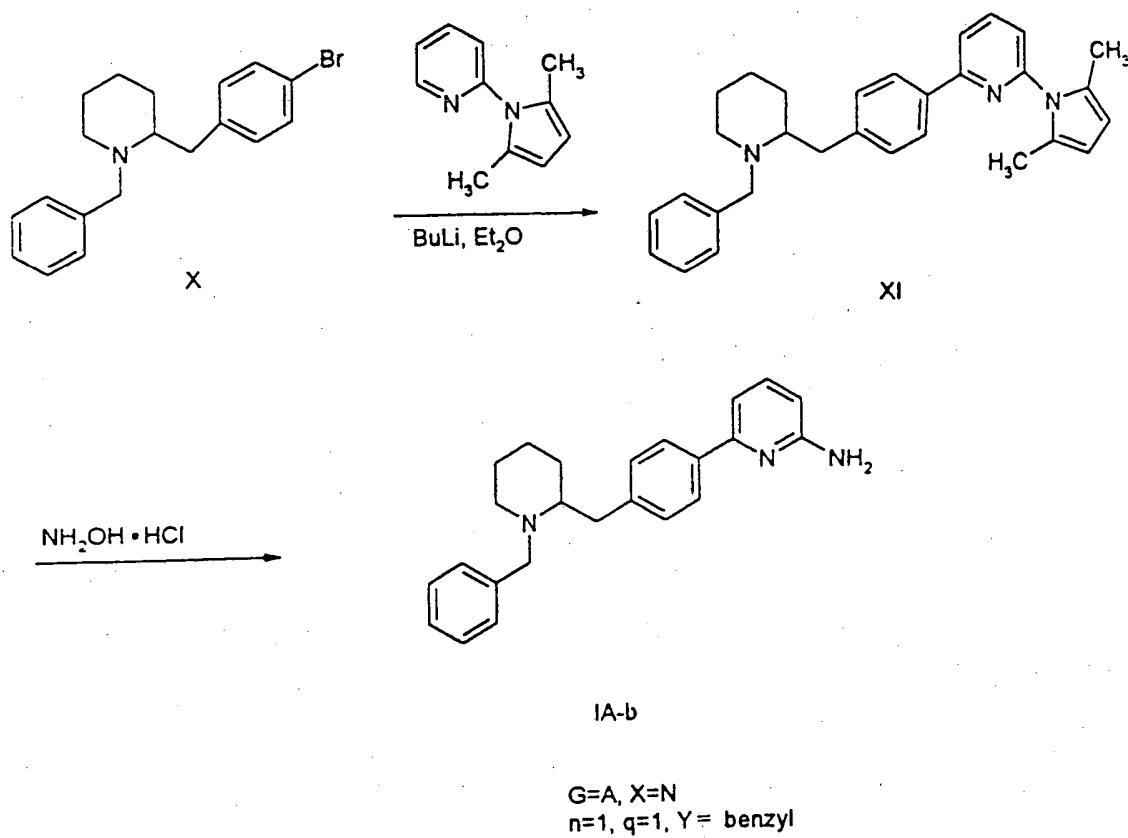


S c h e m a 2

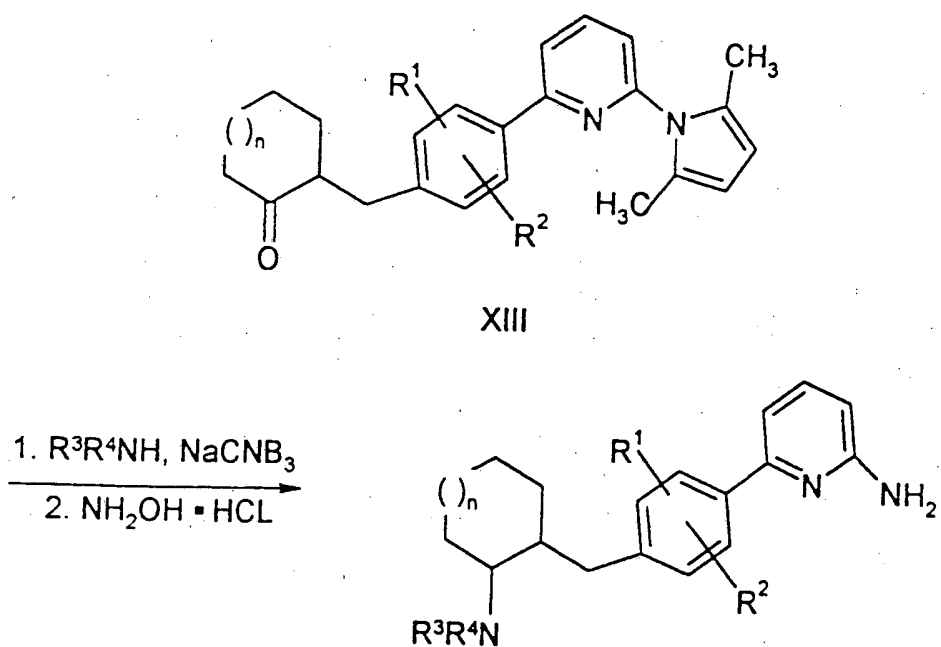
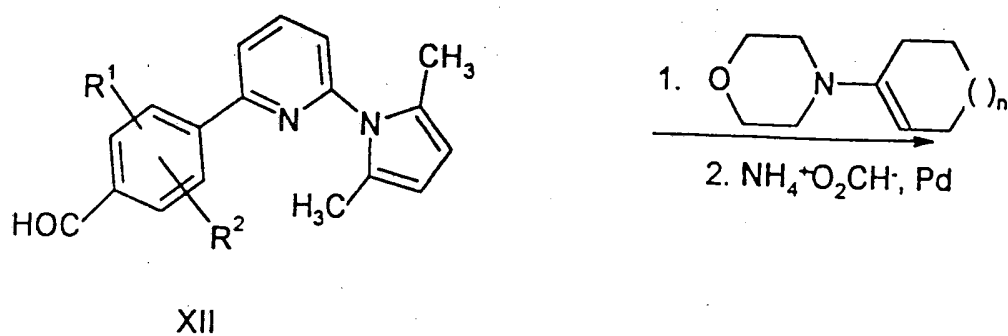


G=A
n=1,q=0

S c h e m a 3



S c h e m a 4

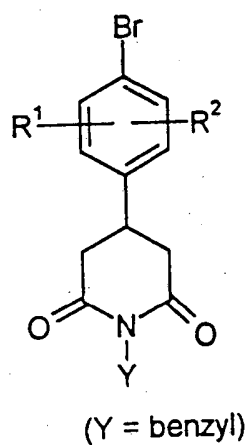
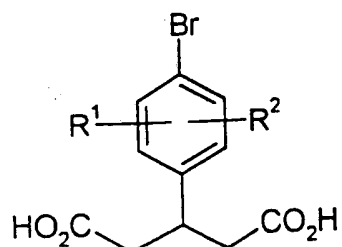


IA -c

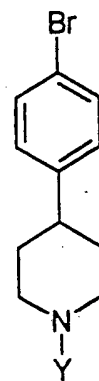
G=A, q=1

X=CH, Y=NR³R⁴

S c h e m a 5

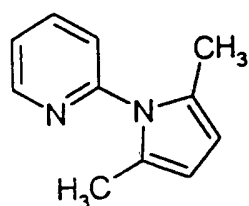


XIV

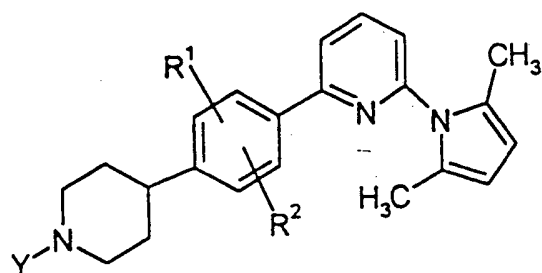


(Y = benzyl)

XV



BuLi

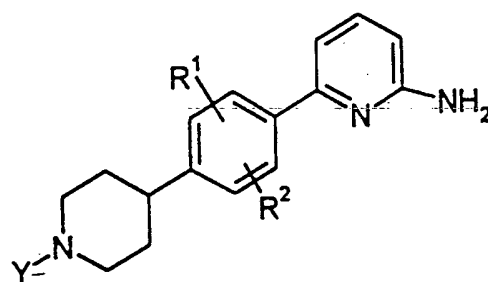


(Y = benzyl)

XVI

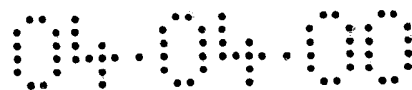
1. $\text{NH}_4^+ \text{O}_2\text{CH}^-$, Pd-C

2. $\text{NH}_2\text{OH}^+ \text{HCl}^-$



IA-d

G=A, q=0, X=N
Y=H



Výchozí látky, jichž se používá při postupech znázorněných ve schématech 1 až 5 jsou dostupné na trhu, známé z dosavadního stavu techniky nebo je možno je připravovat ze známých sloučenin za použití způsobů, které jsou odborníkům v tomto oboru známe.

Při postupu podle schématu 1 se připraví sloučenina obecného vzorce II tak, že se 1,4-dibrombenzen nechá reagovat s organolithnou sloučeninou, přednostně butyllithiem, při teplotě od -100 do asi 0°C , k reakční směsi se poté při teplotě od asi 0 do asi 50°C přidá 2-(2,5-dimethylpyrrolyl)pyridin v etherovém rozpouštědle, přednostně diethyletheru, během 1 až 24 hodin. Sloučenina obecného vzorce III se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce II s derivátem boronové kyseliny obecného vzorce $\text{p-OHC(CH}_2\text{)}_{m-2}(\text{C}_6\text{H}_3\text{R}^1\text{R}^2)\text{B(OH)}_2$ v rozpouštědle sestávajícím z alkoholu, přednostně ethanolu, popřípadě smíšeného s vodou a halogenovaného uhlovodíku, při teplotě od asi 25 do asi 150°C po dobu asi 1 až 24 hodin za použití katalyzátoru na bázi palladia. Takovým katalyzátorem je buď palladium v oxidačním stavu 0 nebo palladium v oxidačním stavu 2, obvykle s navázanými fosfinovými ligandy, přednostně tetrakis(trifenyfosfin)palladium(0).

Sloučenina obecného vzorce IV se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce III s p-toluensulfonylmethylisokyanidem za přítomnosti terc.butoxidu draselného a ethanolu v etherovém rozpouštědle, jako 1,2-dimethoxyethanu, při teplotě od asi -100 do asi 100°C po dobu asi 1 až 24 hodin. Sloučenina obecného vzorce V se připraví ze sloučeniny obecného vzorce IV základní hydrolyzou nitrilu za použití hydroxidu alkalického kovu ve vodném alkoholickém rozpouštědle, jako vodném ethanolu, při teplotě od asi 25 do asi 125°C po dobu asi 30 minut až 48 hodin. Sloučenina obecného vzorce VI se připraví tak, že se sloučenina obecného vzorce V

podrobí dehydratační kopulaci s amoniakem, primárním nebo sekundárním aminem obecného vzorce R^3R^4NH , za spolupůsobení dehydratačního činidla, jako karbodiimidu, například N-ethyl-N-(dimethylaminopropyl)karbodiimidu, v rozpouštědle, kterým je halogenovaný uhlovodík nebo N,N-dialkylamid, jako dimethylformamid, při teplotě od asi 0 do asi 100°C po dobu asi 1 až asi 48 hodin. Sloučenina obecného vzorce VII se připraví tak, že se sloučenina obecného vzorce VI odblokuje za použití hydrochloridu hydroxylaminu ve vodném nebo alkoholickém rozpouštědle, přednostně vodném ethanolu, při teplotě od asi 25 do asi 100°C během asi 1 až 48 hodin. Tento postup může zahrnovat odštěpení chránicí skupiny, jako terc.butoxykarbonylskupiny, reakcí s trifluoroctovou kyselinou nebo příbuznou polyhalogenovanou octovou kyselinou nebo plynným halogenovodíkem, jako chlorovodíkem, v halogenovaném uhlovodíku, etherovém rozpouštědle nebo ethylacetátu při teplotě od asi -70 do asi 100°C, během asi 10 minut až 24 hodin.

Konečná sloučenina při postupu podle schematu 1, sloučenina obecného vzorce IB, kde G představuje skupinu obecného vzorce B, se připraví tak, že se sloučenina obecného vzorce VII redukuje boranem, trialkylboranem, alanem nebo lithiualuminiumhydridem v etherovém rozpouštědle, jako ethyletheru nebo tetrahydrofuranu, při teplotě od asi -100 do asi 100°C po dobu asi 30 minut až 24 hodin a popřípadě za použití fluoridu cesného a uhličitanu alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin ve vodném alkoholickém rozpouštědle při teplotě od asi 25 do asi 125°C po dobu 1 až 72 hodin.

Při postupu podle schematu 2 se sloučenina obecného vzorce VIII připraví tak, že se sloučenina obecného vzorce II nechá reagovat s 3-pyridylboronovou kyselinou a katalyzátorem na bázi palladia v oxidačním stavu 0 nebo 2,

s ligandy, které obvykle zahrnují trialkyl- nebo triarylfosfinové ligandy, jako je tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0), ve vodném alkoholickém rozpouštědle při teplotě od asi 25 do asi 125°C po dobu asi 1 až 48 hodin. Sloučenina obecného vzorce IX se připraví tak, že se sloučenina obecného vzorce VIII alkyluje alkyl- nebo aralkylhalogenidem nebo sulfonátem, v etherovém, alkoholickém, vodném alkoholickém nebo dialkylaminovém rozpouštědle, jako dimethylformamidu, při teplotě od asi 0 do asi 125°C po dobu asi 30 minut až 72 hodin a výsledný produkt se redukuje borhydridovým nebo aluminiumhydridovým činidlem, jako tetrahydroboritanem sodným, v etherovém, alkoholickém nebo vodném alkoholickém rozpouštědle, obvykle methanolu, při teplotě od asi 0 do asi 125°C po dobu asi 1 až 72 hodin. Konečná sloučenina při postupu podle schematu 2, sloučenina obecného vzorce IA-a, kde G představuje skupinu obecného vzorce A, n představuje číslo 1 a q představuje číslo 0, se připraví tak, že se sloučenina obecného vzorce IX odblokuje reakcí s hydrochloridem hydroxylaminu v alkoholickém nebo vodném alkoholickém rozpouštědle, obvykle vodném ethanolu, při teplotě od asi 25 do asi 125°C během asi 1 hodiny až 72 hodin.

Při postupu podle schematu 2 ve sloučeninách obecného vzorce IX a IA-a Y přednostně představuje benzylskupinu. Sloučeniny obecného vzorce IA-a, kde Y představuje benzylskupinu, je možno převést na odpovídající sloučeniny, kde Y má význam odlišný od benzylskupiny, debenzylací za použití vodíku nebo mravenčanu amonného za přítomnosti katalyzátoru na bázi vzácného kovu, jako je palladium, v etherovém, halogenovaném uhlovodíkovém, alkoholickém nebo vodném alkoholickém rozpouštědle, při teplotě od 0 do 100°C během 30 minut až 24 hodin a následnou reduktivní aminací alkyl- nebo aralkylaldehydem za přítomnosti borhydridového reakčního činidla, jako kyanborhydridu sodného nebo triacetoxyborhydridu, v etherovém, halogenovaném uhlovodíko-

vém, alkoholickém nebo vodném alkoholickém rozpouštědle, při teplotě od 0 do 100°C po dobu 1 až 72 hodin.

Při postupu podle schematu 3 se sloučenina obecného vzorce X připraví reduktivní aminací 2-(4-bromfenylmethyl)-piperidinu benzaldehydem a borhydridovým činidlem, jako natriumkyanborhydridem nebo natriumtriacetoxyborhydridem, v etherovém, halogenovaném uhlovodíkovém, alkoholickém nebo vodném alkoholickém rozpouštědle, při teplotě od asi 0 do asi 100°C po dobu asi 1 až 72 hodin. Sloučenina obecného vzorce XI se připraví tak, že se sloučenina obecného vzorce X nechá reagovat s organolithným činidlem, obvykle butyllithiem, načež se výsledná organolithná sloučenina přidá k 2-(2,5-dimethylpyrrolyl)pyridinu, v etherovém rozpouštědle, jako ethyletheru, při teplotě od asi -70°C až asi 100°C během 30 minut až 48 hodin. Konečná sloučenina při postupu podle schematu 3, sloučenina obecného vzorce IA-b, kde G představuje skupinu A, n představuje číslo 1, q představuje číslo 1 a Y představuje benzylskupinu, se připraví odblokováním sloučeniny obecného vzorce XI za použití hydrochloridu hydroxylaminu v alkoholickém nebo vodném alkoholickém rozpouštědle, obvykle vodném ethanolu, při teplotě od asi 25 do asi 125°C během asi 1 až 72 hodin.

Sloučeniny obecného vzorce IA-b je možno převést na odpovídající sloučeniny, kde Y má význam odlišný od benzylskupiny za použití postupu, který je popsán výše pro konverzi sloučenin obecného vzorce IA-a na analogické sloučeniny, kde Y má význam odlišný od benzylskupiny.

Při postupu podle schematu 4 se připraví sloučenina obecného vzorce XII z 6-brom-2-(2,5-dimethylpyrrolyl)pyridinu a 4-formylfenylboronové kyseliny za přítomnosti palladiového katalyzátoru, v němž je palladium v oxidačním stavu 0 nebo 2, s ligandy, které obvykle zahrnují trialkyl- nebo

triarylfosfiny, jako je tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0), ve vodném alkoholickém rozpouštědle, při teplotě od asi 25 do asi 125°C během asi 1 až 48 hodin. Poté se připraví sloučenina obecného vzorce XIII reakcí sloučeniny obecného vzorce XII s enaminem ketonu nebo aldehydu, obvykle enaminem morfolinu nebo pyrrolidinu, v aromatickém uhlovodíkovém, uhlovodíkovém nebo halogenovaném uhlovodíkovém rozpouštědle, přednostně toluenu, při teplotě od asi 25 do asi 150°C během asi 1 až 72 hodin, následnou vodnou hydrolýzou, obvykle za použití vodné kyseliny chlorovodíkové a poté redukcí vodíkem nebo mravenčanem amonným za přítomnosti katalyzátoru na bázi vzácného kovu, jako palladia, v etherovém, halogenovaném uhlovodíkovém, alkoholickém nebo vodném alkoholickém rozpouštědle, při teplotě od asi 0 do asi 100°C po dobu asi 30 minut až 24 hodin. Konečná sloučenina při postupu podle schématu 4, sloučenina obecného vzorce IA, kde G představuje skupinu A, q představuje číslo 1, X představuje skupinu CH a Y představuje skupinu NR^3R^4 se připraví reduktivní aminací sloučeniny obecného vzorce XIII amoniakem, primárním aminem nebo sekundárním aminem za přítomnosti reakčního činidla na bázi borhydridu, jako je natriumkyanborhydrid nebo natrium-triacetoxyborhydrid v etherovém, halogenovaném uhlovodíkovém, alkoholickém nebo vodném alkoholickém rozpouštědle, při teplotě od asi 0 do asi 100°C během asi 1 až 72 hodin a následným odblokováním za použití hydrochloridu hydroxylaminu v alkoholickém nebo vodném alkoholickém rozpouštědle, obvykle vodném ethanolu, při teplotě od asi 25 do asi 125°C během 1 až 72 hodin.

Při postupu podle schématu 5 se sloučenina obecného vzorce XIV připraví dehydratací 3-(4-bromfenyl)glutarové kyseliny acetanhydridem nebo podobným dehydratačním činidlem, následnou reakcí s benzylaminem v uhlovodíkovém, aromatickém uhlovodíkovém nebo halogenovaném uhlovodíkovém rozpouštědle, při teplotě od asi 25 do asi 180°C po dobu 1

až 48 hodin a následnou dehydratací acetanhydridem nebo podobným dehydratačním činidlem, při teplotě od asi 25 do teploty zpětného toku po dobu 1 až 48 hodin. Sloučenina obecného vzorce XV se připraví tak, že se sloučenina obecného vzorce XIV redukuje boranem, boranmethylsulfidem, alanem nebo lithiumaluminiumhydridem v etherovém nebo uhlovodíkovém rozpouštědle, při teplotě od asi 0 do asi 100°C po dobu 30 minut až 48 hodin. Sloučenina obecného vzorce XVI se ze sloučeniny obecného vzorce XV připraví tak, že se sloučenina obecného vzorce XV nechá reagovat s organolithným činidlem, obvykle butyllithiem, a vzniklá organolithná sloučenina se poté přidá k 2-(2,5-dimethylpyrrolyl)-pyridinu, v etherovém rozpouštědle, jako ethyletheru, při teplotě od asi -70 do asi 100°C, během asi 30 minut až 48 hodin. Konečná sloučenina při postupu podle schematu 5, sloučenina obecného vzorce IA-d, kde G představuje skupinu A, Y představuje vodík, q představuje číslo 0 a X představuje dusík, se připraví debenzylací sloučeniny obecného vzorce XVI za použití vodíku nebo mravenčanu amonného za přítomnosti katalyzátoru na bázi vzácného kovu, jako je palladium, v etherovém, halogenovaném uhlovodíkovém, alkoholickém nebo vodném alkoholickém rozpouštědle, při teplotě od 0 do 100°C po dobu 30 minut až 24 hodin a následným odblokováním působením hydrochloridu hydroxylaminu v alkoholickém nebo vodném alkoholickém rozpouštědle, obvykle vodném ethanolu, při teplotě od asi 25 do asi 125°C po dobu 1 až 72 hodin.

Sloučeniny obecného vzorce IA-d, které se připraví za použití postupů znázorněných ve schematu 5, je možno převést na analogické sloučeniny, kde Y představuje alkylskupinu nebo aralkylskupinu, reduktivní aminací za použití alkyl- nebo aralkylaldehydu za přítomnosti reakčního činidla na bázi borhydridu, jako natriumkyanborhydridu nebo natriumtriacetoxyborhydridu, v etherovém, halogenovaném uhlovodíko-

vém, alkoholickém nebo vodném alkoholickém rozpouštědle, při teplotě od 0 do 100°C po dobu 1 až 72 hodin.

Způsoby přípravy jiných sloučenin obecného vzorce I, které nejsou konkrétně popsány v předcházejících odstavcích, je možno provádět za použití kombinací reakcí uvedených výše, které si odborník v tomto oboru snadno odvodí.

Ve všech výše diskutovaných nebo znázorněných reakcích tlak nepředstavuje kritickou veličinu, pokud není uvedeno jinak. Pro tyto postupy jsou obecně přijatelné tlaky od asi 50 do asi 500 kPa, přednost se však dává okolnímu tlaku, tj. tlaku okolo 100 kPa, s ohledem na účelnost.

Sloučeniny obecného vzorce I ("účinné sloučeniny podle vynálezu"), které mají bázičku povahu, jsou schopny tvořit řadu různých solí s nejrůznějšími anorganickými a organickými kyselinami. Přestože tyto soli musí být pro podávání živočichům farmaceuticky vhodné, často je v praxi žádoucí izolovat sloučeninu obecného vzorce I z reakční směsi nejprve ve formě farmaceuticky nevhodné soli, potom tuto nevhodnou sůl převést na volnou bázi zpracováním alkalickým činidlem a nakonec převést vzniklou volnou bázi na farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou. Adiční soli účinných bázičekých sloučenin podle vynálezu s kyselinami se snadno vyrábějí tak, že se na výchozí sloučeninu v podobě báze působí v podstatě ekvivalentním množstvím zvolené minerální nebo organické kyseliny ve vodném rozpouštědlovém prostředí nebo ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je methanol nebo ethanol. Požadovanou pevnou sůl je pak možno získat po šetrném odpaření rozpouštědla.

Účinné sloučeniny podle vynálezu a jejich farmaceuticky vhodné soli jsou užitečné jako inhibitory NOS, tj. vykazují schopnost inhibovat enzym NOS u savců, a tudíž

mohou účinkovat jako terapeutická činidla pro léčení výše uvedených poruch a chorob u postižených savců.

Účinné sloučeniny podle vynálezu a jejich farmaceuticky vhodné soli je možno podávat orální, parenterální nebo topickou cestou. Obvykle se tyto sloučeniny nejvhodněji podávají v dávkách v rozmezí od asi 0,01 mg do asi 250 mg za den, ve formě jediné nebo několika dílčích dávek (tj. jedné až čtyř dávek za den), přestože se samozřejmě budou vyskytovat variace těchto dávek v závislosti na druhu, hmotnosti a stavu léčeného subjektu a konkrétně zvolené cestě podávání. Nejvýhodnější denní dávka leží v rozmezí od asi 0,07 mg do asi 21 mg na kilogram tělesné hmotnosti. Nicméně se mohou vyskytovat odchylky od tohoto rozmezí v závislosti na druhu léčeného živočicha a individuální odpovědi na toto léčivo, jakož i na typu zvoleného farmaceutického prostředku a časovém období a intervalu, v němž se léčivo podává. V některých případech může být výhodnější nižší úroveň dávkování, než je výše uvedená spodní hranice, zatímco v jiných případech může být vhodnější použít i dávek přesahujících výše uvedenou horní hranici, aniž by to vyvolalo nějaké škodlivé vedlejší účinky, za předpokladu, že takové vyšší dávky se nejprve rozdělí do několika menších dílčích dávek, jejichž podání se rozloží v průběhu dne.

Účinné sloučeniny podle vynálezu se mohou podávat samotné nebo v kombinaci s farmaceuticky vhodnými nosiči nebo ředidly některou z výše uvedených tří cest, přičemž se může podávat jedna nebo více dávek. Nová terapeutická činidla podle vynálezu se mohou podávat ve formě nejrozličnějších dávkovacích forem, v nichž mohou být smíšena s různými farmaceuticky vhodnými inertními nosiči a zpracována do podoby tablet, tobolek, pastilek, tvrdých bonbonů, prášků, sprejů, krémů, salves, čípků, želé, gelů, past, lotionů, mastí, vodných suspenzí, injekčních roztoků, elixírů, sirupů

apod. Takové nosiče zahrnují pevná ředidla nebo plniva, sterilní vodná média a různá netoxická organická rozpouštědla atd. Farmaceutické kompozice pro orální podávání mohou kromě toho přídatně obsahovat sladidla a/nebo aromatizační přísady. Terapeuticky účinné sloučeniny podle vynálezu jsou v takových dávkových formách přítomny v koncentraci od asi 5,0 do asi 70 % hmotnostních.

Pro orální podávání se může použít tablet obsahujících různé excipienty, jako je mikrokrytalická celulóza, citran sodný, uhličitan vápenatý, dikalciumfosfát a glycin, spolu s různými rozvolňovacími, jako je škrob (přednostně kukuřičný, bramborový nebo tapiokový škrob), kyselina alginová a určité komplexní silikáty s granulačními pojivy, jako je polyvinylpyrrolidon, sacharosa, želatina a klovatina. Pro tabletovací účely mohou být přídatně přítomna lubrikační činidla, jako je stearan hořečnatý, natrium-laurylsulfát a mastek. Pevné prostředky podobného typu mohou být také přítomny jako náplně v želatinových tobolkách. V tomto případě obsahují použité prostředky přednostně také laktosu nebo vysokomolekulární polyethylenglykoly. Při výrobě vodných suspenzí a/nebo elixírů, které se hodí pro orální podávání, se může účinná přísada mísit s různými sladidly nebo aromatizačními látkami, barvicími přísadami či barvivy a - pokud je to zapotřebí - emulgátory a/nebo suspenzními činidly a dále také takovými ředidly, jako je voda, ethanol, propylenglykol, glycerol a jejich různé kombinace.

Pro parenterální podávání se může použít roztoků terapeuticky užitečných sloučenin podle vynálezu buď v sezamovém nebo arašídovém oleji, nebo ve vodném propylenglykolu. Vodné roztoky by měly být, pokud je to nutné, účelně pufrovány (přednostně na pH vyšší než 8) a kapalně ředidlo by mělo být nejprve isotonizováno. Takové vodné roztoky se

hodí pro intravenosní injekční podávání. Olejové roztoky se hodí pro intraartikulární, intramuskulární a subkutánní injekční podávání. Výroba všech takových roztoků za sterilních podmínek se snadno provádí standardními farmaceutickými technologiemi, které jsou dobře známy odborníkům v tomto oboru.

Účinné sloučeniny podle vynálezu je také možno podávat topicky při léčbě zánětlivých chorob kůže, a to se může přednostně provádět za použití krémů, želé, gelů, past, mastí apod., které se vyrábějí podle standardních farmaceutických technologií.

Schopnost sloučenin obecného vzorce I inhibovat NOS je možno stanovit za použití postupů popsanych v literatuře. Schopnost sloučenin obecného vzorce I inhibovat endotheliální NOS je možno stanovit za použití postupů popsanych v Schmidt et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, str. 365 až 369 (1991) a Pollock et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, str. 10480 až 10484 (1991). Schopnost sloučenin obecného vzorce I inhibovat indukovatelnou NOS je možno stanovit za použití postupů popsanych v Schmidt et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, str. 365 až 369 (1991) a Garvey et al., J. Biol. Chem., 269, str. 26669 až 26676 (1994). Schopnost sloučenin obecného vzorce I inhibovat neuronální NOS je možno stanovit za použití postupů popsanych v Bredt a Snyder Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, 682 až 685 (1990).

Všech 100 zkoušených sloučenin obecného vzorce I vykázalo při inhibici indukovatelné nebo neuronální NOS hodnotu $IC_{50} < 10\mu M$.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

Příklady provedení vynálezu

Teploty tání uváděné v následujících příkladech jsou nekorigovány. Spektra protonové nukleární magnetické resonance (^1H NMR) a spektra C^{13} nukleární magnetické resonance byla naměřena pro roztoky v deuteriochloroformu (CDCl_3) nebo v CD_3OD nebo CD_3SOCD_3 a polohy píků jsou vyjádřeny v dílech na milion dílů (ppm) směrem dolů od tetramethylsilanu (TMS). Tvary píků jsou označovány následujícími zkratkami: s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kvartet, m = multiplet a br = široký.

P ř í k l a d 1

3-{2-[4'-(6-Aminopyridin-2-yl)bifenyl-4-yl]ethyl}-3-azabicyklo[3,1,0]hex-6-ylamin

A. 2-(2,5-Dimethylpyrrolyl)-6-(4-bromfenyl)pyridin

Do 100ml tříhrdlé reakční nádoby s kulatým dnem vybavené septem a přívodem plynného dusíku se předloží 3,54 g (15 mmol) 1,4-dibrombenzenu a 15 ml suchého etheru. Výsledný roztok se ochladí na -70°C a během 5 minut se k němu přikape 6,25 ml (10 mmol) 1,6M roztoku butyllithia v tetrahydrofuranu. Reakční směs se 5 minut míchá při -70°C a poté během 15 minut zahřeje na teplotu místnosti. Ke vzniklému roztoku se přidá roztok 1,72 (10 mmol) 2-(2,5-dimethylpyrrolyl)pyridinu v 5 ml etheru, přičemž se směs zbarví do tmavočervena. Reakční směs se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti, rozloží vodným roztokem chloridu amonného a vyjme do ethylacetátu. Ethylacetátový roztok se promyje vodným chloridem amonným a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu, jako elučního činidla. Získá se 820 mg (25 %) oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,30 (s, 6H), 6,03 (s, 2H), 7,20 (dd, J = 1,8, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,73 (dd, J = 1,8, 1H), 7,90 (dt, J = 1,8, 1H), 8,00 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 13,6, 107,2, 118,1, 120,2, 123,9, 127,0, 128,6, 132,0, 137,3, 138,8, 151,8, 155,7

MS (%): 327/329 (100/98, $\text{Br}^{79}/\text{Br}^{81}$, rodičovský+1)

B. 2-(2,5-Dimethylpyrrolyl)-6-(4-(4-formylfenyl)fenyl)pyridin

Do 100ml nádoby s kulatým dnem vybavené zpětným chladičem a přívodem plynného dusíku se přidá 630 mg (1,93 mmol) 2-(2,5-dimethylpyrrolyl)-6-(4-bromfenyl)pyridinu, 289 mg (1,93 mmol) 4-formylfenylboronové kyseliny, 817 mg (7,71 mmol) uhličitanu sodného, 112 mg (0,096 mmol) tetrakis(tri-fenylfosfin)palladia(0), 9 ml ethanolu a 1 ml vody. Výsledná směs se 14 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a nalije do vody. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší a odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití 25% ethylacetátu v hexanu, jako elučního činidla. Získá se 540 mg (80 %) produktu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,23 (s, 6H), 5,94 (s, 2H), 7,17 (d, J = 8, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,80 (m, 3H), 7,90 (t, J = 8, 1H), 7,96 (m, 2H), 8,19 (m, 1H), 10,05 (s, 1H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 13,5, 107,1, 118,4, 120,2, 127,6, 127,7, 130,3, 138,7, 140,5, 146,4, 156,0, 191,9

MS (%): 353 (100, rodičovský+1)

C. 2-(2,5-Dimethylpyrrolyl)-6-(4-(4-(kyanomethyl)fenyl)-fenyl)pyridin

Do 100ml tříhrdlé nádoby s kulatým dnem vybavené septem a přívodem plynného dusíku se předloží 354 mg (3,16 mmol) terc.butoxidu draselného a 5 ml suchého 1,2-dimethoxyethanu. Výsledná směs se ochladí v lázni o teplotě -60°C

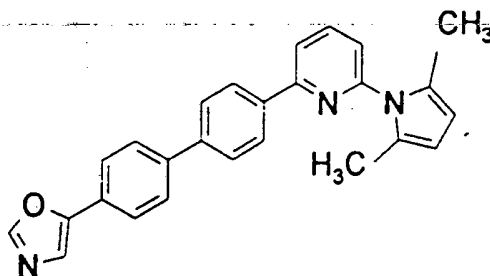
(chloroform/oxid uhličitý) a přikape se k ní roztok 317 mg (1,62 mmol) p-toluensulfonylmethylisokyanidu v 5 ml suchého 1,2-dimethoxyethanu. Po několika minutách se ke směsi přikape roztok 540 mg (1,53 mmol) 2-(2,5-dimethylpyrrolyl)-6-(4-(4-formylfenyl)fenyl)pyridinu v 10 ml suchého 1,2-dimethoxyethanu a v míchání při -60°C se pokračuje po dobu 50 minut. Ke vzniklé směsi se přidá methanol, reakční směs se zahřeje a 15 minut zahřívá ke zpětnému toku, poté ochladí a odpaří. Zbytek se vyjme do vody s 0,5 ml kyseliny octové a methylenchloridu. Vodná vrstva se reextrahuje methylenchloridem. Spojené organické vrstvy se promyjí vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití 25% ethylacetátu v hexanu, jako elučního činidla. Získá se 220 mg (40 %) produktu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,26 (s, 6H), 3,78 (s, 2H), 5,98 (s, 2H), 7,17 (d, $J = 8$, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,6 - 7,7 (m, 4H), 7,79 (d, $J = 8$, 1H), 7,98 (t, $J = 8$, 1H), 8,17 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 13,6, 23,3, 107,1, 118,3, 120,0, 127,4, 127,5, 127,8, 128,5, 128,7, 129,3, 137,6, 138,7, 140,3, 141,0, 151,8, 156,3

MS (%): 364 (100, rodičovský+1)

Vedlejší produkt eluovaný po titulní sloučenině byl charakterizován jako oxazol (40 mg, 7 %):



D. 2-(2,5-Dimethylpyrrolyl)-6-(4-(4-(karboxymethyl)fenyl)-fenyl)pyridin

Do 100ml nádoby s kulatým dnem vybavené zpětným chladičem a přívodem plynného dusíku se předloží 220 mg (0,606 mmol) 2-(2,5-dimethylpyrrolyl)-6-(4-(4-(kyano-methyl)fenyl)fenyl))pyridinu a 7 ml ethanolu za vzniku roztoku při teplotě zpětného toku. K výslednému roztoku, který se udržuje při zpětném toku, se pomalu přidá 10% vodný roztok hydroxidu sodného ve vodě, což si pro 15 ml vyžádá 30 až 60 minut, a malé množství ethanolu. Reakční směs se při teplotě zpětného toku udržuje celkem 2,5 hodiny, poté se ochladí na 0°C a její pH se 6M kyselinou chlorovodíkovou nastaví na 1. Okyselená směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří na olejovitý produkt, kterého se použije přímo v následujícím stupni.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,24 (s, 6H), 3,70 (s, 2H), 5,95 (s, 2H), 7,14 (δ , $J = 8$, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,77 (δ , $J = 8$, 1H), 7,87 (t, $J = 8$, 1H), 8,13 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 13,5, 20,8, 107,1, 118,4, 120,2, 127,3, 127,4, 128,7, 129,9, 132,9, 137,2, 138,8, 139,5, 141,6, 151,7, 156,4

MS (%): 383 (100, rodičovský+1)

E. 2-(2,5-Dimethylpyrrolyl)-6-(4-(4-(6-terc.butylkarbox-amido-3-azabicyklo[3,1,0]hex-3-ylkarboxamido)methyl)-fenyl)fenyl))pyridin

Do 100ml nádoby s kulatým dnem vybavené přívodem plynného dusíku se předloží 420 mg (1,099 mmol) 2-(2,5-dimethylpyrrolyl)-6-(4-(4-(karboxymethyl)fenyl)fenyl))pyridinu, 218 mg (1,099 mmol) terc.butylkarbamátu 3-azabicyklo[3,1,0]hex-6-ylaminu, 211 mg (1,099 mmol) EDAC, 10 mg HOBT, 7 ml suchého acetonitrilu a 337 μl (2,42 mmol) triethylaminu. Reakční směs se míchá 20 hodin při teplotě místnosti a poté odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití 5% methanolu v methylenchloridu, jako

elučního činidla. Získá se 280 mg (45 %) produktu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,69 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 3,4 - 3,9 (multiplety, 7H), 4,97 (bs, 1H), 5,93 (s, 2H), 7,12 (δ , J = 8, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,75 (δ , J = 8, 1H), 7,85 (t, J = 8, 1H), 8,12 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 13,5, 28,4, 42,0, 47,9, 48,8, 53,5, 79,8, 107,0, 118,3, 119,9, 127,3, 127,4, 128,7, 129,5, 134,0, 137,2, 138,7, 138,9, 141,6, 151,7, 156,2, 156,4, 169,8

MS (%) 563 (100, rodičovský+1)

F. 2-{3-[4'-(6-Aminopyridin-2-yl)bifenyl-4-yl]}-3-azabicyklo[3,1,0]hex-6-ylaminacetamid

Do 100ml nádoby s kulatým dnem vybavené zpětným chladičem a přívodem plynného dusíku se předloží 280 mg (0,498 mmol) 2-(ě,5-dimethylpyrrolyl)-6-(4-(4-(6-terc.butylylkarboxamido-3-azabicyklo[3,1,0]hex-3-ylkarboxamido)-methyl)fenyl)fenyl))pyridinu, 173 mg (2,49 mmol) hydrochloridu hydroxylaminu, 1 ml vody a 5 ml ethanolu. Reakční směs se 40 hodin zahřívá ke zpětnému toku, přidá se k ní dalších 173 mg hydrochloridu hydroxylaminu a 5 ml ethanolu a v refluxování se pokračuje 24 hodin. Reakční směs se ochladí a nalije do vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vzniklá směs se vzhledem k omezené rozpustnosti produktu v ethylacetátu extrahuje směsí ethylacetátu a methanolu. Organická vrstva se vysuší síranem sodným a odpaří.

Zbytek se vyjme do 6 ml suchého methylenchloridu a vzniklý roztok se 1,5 hodiny při teplotě místnosti nechá reagovat s 1,5 ml trifluoroctové kyseliny. Reakční směs se odpaří, vyjme do 1M kyseliny chlorovodíkové, promyje ethylacetátem, 1M roztokem hydroxidu sodného zalkalizuje na pH 10 a extrahuje směsí ethylacetátu a methanolu. Organická vrstva se vysuší síranem sodným a odpaří. Získá se 160 mg (84 %) produktu ve formě nízkotající pevné látky.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,39 (bs, 2H), 1,78 (bs, 1H), 3,2 - 3,6 (multiplety, 2H), 3,41 (bs, 2H), 4,90 (bs, 1H), 6,30 (δ , J = 8, 1H), 6,83 (δ , J = 7,5, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,29 (t, J = 8, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,69 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 25,0, 25,3, 34,9, 41,5, 107,6, 110,7, 126,8, 127,0, 127,1, 129,1, 133,2, 138,5, 129,0, 140,5, 155,3, 158,8, 170,6

MS (%): 385 (100, rodičovský+1)

G. 3-{2-[4'-(6-Aminopyridin-2-yl)bifenyl-4-yl]ethyl}-3-azabicyklo[3,1,0]hex-6-ylamin

Do 100ml nádoby s kulatým dnem vybavené zpětným chladičem a přívodem plynného dusíku se předloží 160 mg (0,417 mmol) 2-{3-[4'-(6-aminopyridin-2-yl)bifenyl-4-yl]}-3-azabicyklo[3,1,0]hex-6-ylaminacetamidu, 5 ml suchého tetrahydrofuranu a 0,625 ml 2M roztoku boranmethylsulfidu v tetrahydrofuranu. Reakční směs se 12 hodin zahřívá ke zpětnému toku, přidá se k ní dalších 0,625 ml boranmethylsulfidu spolu s několika ml tetrahydrofuranu a v zahřívání se pokračuje 12 hodin (z důvodu omezené rozpustnosti výchozí látky v tetrahydrofuranu). Reakční směs se ochladí a odpaří. Ke zbytku se přidá 20 ml ethanolu, 1 g uhličitanu sodného a 1 g fluoridu cesného. Výsledná směs se 14 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a odpaří. Zbytek se vyjme do vody a směsi ethylacetátu a methanolu. Organická vrstva se oddělí, vysuší síranem sodným a odpaří. Pevný zbytek (80 mg, 52 %) se vyjme do směsi methylenchloridu, methanolu a etheru a vysráží 1M chlorovodíkem v etheru. Vzniklá suspenze se odpaří. Zbytek se trituruje s tetrahydrofuranem, čímž se získá 48 mg (24 %) bílé pevné látky o teplotě tání 205°C (za rozkladu nad touto teplotou).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,33 (bs, 2H), 1,63 (bs, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 4,56 (bs, 2H), 6,42 (δ , J = 8, 1H), 7,08 (δ , J = 7,5, 1H), 7,22 (m,

2H), 7,4 - 7,5 (m, 3H), 7,61 (m, 2H), 7,95 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 20,9, 32,2, 34,8, 55,0, 57,6, 107,4, 110,9, 126,9, 127,0, 128,9, 129,0, 136,3, 138,3, 138,5, 139,4, 141,0, 155,6, 158,5

MS (%): 371 (100, rodičovský+1)

Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4 \cdot 3\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C 53,99, H 6,61, N 10,49, nalezeno: C 53,79, H 6,46, N 8,70

P ř í k l a d 2

6-[4'-(4-Fenethylpiperazin-1-ylmethyl)bifenyl-4-yl]pyridin-2-ylamin

A. 2-(2,5-Dimethylpyrrolyl)-6-[4'-(4-fenethylpiperazin-1-ylmethyl)bifenyl-4-yl]pyridin

Do 100ml nádoby s kulatým dnem vybavené přívodem plynného dusíku se předloží 176 mg (0,50 mmol) 2-(2,5-dimethylpyrrolyl)-6-(4-(4'-formylbifenyl-4-yl))pyridinu (z příkladu 1B), 105 mg (0,55 mmol) 2-fenylethylpiperazinu, 7 ml methanolu, 30 μl (0,50 mmol) kyseliny octové a 38 mg (0,60 mmol) natriumkyanborhydridu. Reakční směs se 12 hodin míchá při teplotě místnosti, nalije do vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodou a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methanolu a methylenchloridu, jako elučního činidla. Získá se 190 mg (72 %) produktu ve formě oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,26 (s, 6H), 2,5 - 2,7 (m, 8H), 2,83 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 5,97 (s, 2H), 7,15 (δ , $J = 8$, 1), 7,2 - 7,3 (m, 5H), 7,44 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,77 (m, 2H), 7,79 (δ , $J = 8$, 1H), 7,87 (t, $J = 8$, 1H), 8,16 (m, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 13,6, 33,7, 53,1, 53,2, 60,6, 62,8, 107,0, 118,2, 119,8, 126,1, 126,9, 127,4, 128,4, 128,7, 128,8, 129,8,

137,2, 137,7, 138,6, 139,3, 140,3, 141,9, 151,7, 156,5
MS (%): 527 (100, rodičovský+1)

B. 6-[4'-(4-Fenethylpiperazin-1-ylmethyl)bifenyl-4-yl]pyridin-
-2-ylamin

Do 100ml nádoby s kulatým dnem vybavené přívodem plyného dusíku se předloží 190 mg (0,361 mmol) 2-(2,5-dimethylpyrrolyl)-6-[4'-(4-fenethylpiperazin-1-ylmethyl)bifenyl-4-yl]pyridinu, 126 mg (1,81 mmol) hydrochloridu hydroxylaminu, 1 ml vody a 5 ml ethanolu. Reakční směs se 36 hodin zahřívá ke zpětnému toku, smísí s dalšími 50 mg hydrochloridu hydroxylaminu, 24 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a nalije do zředěného vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Vzniklá směs se promyje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří. Zbytek se za použití 1M chlorovodíku v etheru převede na hydrochloridovou sůl. Získá se 110 mg (55 %) pevné látky o teplotě tání 267 až 269°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,5 - 2,7 (m, 8H), 2,81 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 4,66 (bs, 2H), 6,42 (δ , $J = 8$, 1H), 7,10 (δ , $J = 7,5$, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,26 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,47 (t, $J = 8$, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 8,00 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 33,7, 53,1, 53,2, 60,6, 62,8, 107,2, 110,8, 126,1, 126,9, 127,2, 127,3, 128,4, 128,7, 129,7,

137,4, +38,4, 139,5, 140,4, 141,0, 155,7, 158,4

MS (%): 449 (100, rodičovský+1)

Analýza pro $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_4 \cdot 3\text{HCl} \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C 61,59, H 6,55, N 9,58, nalezeno: C 61,64, H 6,31, N 9,51

P ř í k l a d 3

3-[4'-(6-Aminopyridin-2-yl)bifenyl-4-ylmethyl]-3-azabicyklo-
[3,1,0]hex-6-ylamin

Způsobem popsaným v příkladu 2 se za použití terc.-butylkarbamátu 3-azabicyklo[3,1,0]hex-6-ylaminu ve stupni reduktivní aminace (2A) vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu (67 %) ve formě oleje).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,46 (s, 9H), 1,52 (bs, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,43 a 3,11 (multiplety, 4H), 2,94 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 5,97 (s, 2H), 7,14 (dd, $J = 1,8$, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,78 (δ , $J = 7$, 1H), 7,87 (t, $J = 8$, 1H), 8,16 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 13,6, 24,6, 28,4, 30,6, 54,2, 58,6, 107,0, 118,2, 119,8, 126,8, 127,1, 127,3, 127,5, 128,7, 128,9, 132,1, 137,1, 138,6, 138,9, 142,0, 151,7, 156,5
MS (%): 535 (100, rodičovský+1)

Po odstranění chránicích skupin působením hydrochloridu hydroxylaminu ve vodném ethanolu (jako v příkladu 2B) a po tříhodinové reakci s trifluoroctovou kyselinou v methylenchloridu se získá trifluoracetátová sůl ve výtěžku 65 %, která má po tritraci s tetrahydrofuranem teplotu tání 112 až 119°C.

^1H NMR (trifluoracetátová sůl v CDCl_3): δ 2,33 (bs, 2H), 2,99 (bs, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 6,98 (δ , $J = 8$, 1H), 7,20 (δ , $J = 7,5$, 1H), 7,60 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,98 (t, $J = 8$, 1H)

^{13}C NMR (trifluoracetátová sůl v CDCl_3): δ 23,7, 27,5, 57,1, 60,1, 6,9, 113,1, 113,9, 129,9, 130,0, 130,1, 132,7, 133,4, 133,6, 143,5, 145,1, 146,7, 149,1, 157,9

MS (%): 357 (100, rodičovský+1)

Analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4 \cdot 3(\text{C}_2\text{F}_3\text{O}_2\text{H}) \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C 49,23, H 3,99, N 7,92, nalezeno: C 49,14, H 3,90, N 7,80

P ř í k l a d 4

3-[4'-(6-Aminopyridin-2-yl)bifenyl-3-ylmethyl]-3-azabicyklo-
[3,1,0]hex-6-ylamin

A. 2-(2,5-Dimethylpyrrolyl)-6-(4-(3-tolyl)fenyl))pyridin

Způsobem popsaným v příkladu 1B se za použití 3-tolylbornové kyseliny vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě oleje (výtěžek 39 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,32 (s, 6H), 2,49 (s, 3H), 6,03 (s, 2H), 7,19 (dd, $J = 1,8$, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,41 (t, $J = 7,5$, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,77 (m, 2H), 7,81 (dd, $J = 1,8$, 1H), 7,90 (t, $J = 8$, 1H), 8,21 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 13,6, 21,7, 107,1, 118,3, 119,9, 124,3, 127,0, 127,4, 127,5, 127,9, 128,5, 128,7, 128,8, 137,2, 138,5, 138,7, 140,5, 142,3, 151,8, 156,5

MS (%): 339 (100, rodičovský+1)

B. 2-Ftalimido-6-(4-(3-tolyl)fenyl))pyridin

Do 100 ml nádoby s kulatým dnem vybavené zpětným chladičem a přívodem plynného dusíku se předloží 200 mg (0,592 mmol) 2-(2,5-dimethylpyrrolyl)-6-(4-(3-tolyl)fenyl))-pyridinu, 206 mg (2,96 mmol) hydrochloridu hydroxylaminu, 4 ml ethanolu a 4 ml vody. Reakční směs se 36 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a nalije do zředěného vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného. Vzniklá směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, promyje vodným roztokem chloridu sodného a vysuší. Hnědý olejovitý zbytek (138 mg, 90 %) se vyjme do 10 ml suchého toluenu a toluenový roztok se smísí se 116 mg (0,531 mmol) N-ethoxykarbonyl-ftalimidu. Výsledný roztok se 20 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu, jako elučního činidla. Získá se 130 mg (56% celkový výtěžek) oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,40 (s, 3H), 7,15 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,79 (m, 3H), 7,92 (m, 3H), 8,07 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 21,6, 119,9, 120,1, 123,5, 123,9, 124,2,

122,2, 122,4, 127,5, 127,9, 128,3, 128,7, 131,9, 133,7,
134,2, 134,5, 135,3, 138,4, 139,0, 157,3, 166,8
MS (%): 391 (100, rodičovský+1)

C. 3-[4'-(6-Ftalimidopyridin-2-yl)bifenyl-3-ylmethyl]-3-aza-
bicyklo[3,1,0]hex-6-ylamininterc.butylkarbamát

Do 100 ml nádoby s kulatým dnem vybavené zpětným chladičem a přívodem plynného dusíku se předloží 130 mg (0,333 mmol) 2-ftalimido-6-(4-(3-tolyl)fenyl))pyridinu, 59 mg (0,333 mmol) N-bromsukcinimidu, 10 mg diazobis(1-kyano-cyklohexanu) a 10 ml tetrachlormethanu. Reakční směs se 1 hodinu zahřívá ke zpětnému toku, přidá se k ní dalších 10 mg diazobis(1-kyanocyklohexanu). Reakční směs se 1 hodinu zahřívá ke zpětnému toku, ochladí, přefiltruje a odpaří.

Zbytek se vyjme do 10 ml suchého acetonitrilu a vzniklý roztok se smísí se 66 mg (0,333 mmol) 3-azabicyklo-[3,1,0]hex-6-ylaminu a 28 mg (0,333 mmol) hydrogenuhličitanu sodného. Reakční směs se 12 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a odpaří. Zbytek se vyjme do ethylacetátu a vody. Organická vrstva se oddělí, promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methanolu a methylenchloridu, jako elučního činidla. Získá se 130 mg (67 %) oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,38 (s, 9H), 1,6 - 1,8 (m, 2H), 3,2 - 3,5 (m, 5H), 3,57 (m, 2H), 7,15 (dd, $J = 1,8$, 1H), 7,2 - 7,5 (m, 4H), 7,65 (m, 3H), 7,78 (m, 3H), 7,92 (m, 2H), 8,05 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 28,3, 47,6, 50,5, 54,1, 52,1, 116,5, 118,8, 119,9, 120,1, 123,9, 126,5, 127,3, 127,4, 127,5, 128,8, 129,2, 131,8, 134,5, 136,4, 136,8, 138,9, 155,1, 157,2, 165,6, 166,7, 169,6, 169,8

MS (%): 587 (100, rodičovský+1)

D. 3-[4'-(6-Aminopyridin-2-yl)bifenyl-3-ylmethyl]-3-azabicyklo[3,1,0]hex-6-ylamin

Do 100ml nádoby s kulatým dnem vybavené zpětným chladičem a přívodem plynného dusíku se předloží 130 mg (0,222 mmol) 3-[4'-(6-ftalimidopyridin-2-yl)bifenyl-3-ylmethyl]-3-azabicyklo[3,1,0]hex-6-ylamininterc.butylkarbamátu, 20 ml methanolu a 0,3 ml hydrazinu. Reakční směs se 2,5 hodiny zahřívá na 50°C a odpaří. Zbytek se vyjme do ethylacetátu a ethylacetátový roztok se promyje 0,2M roztokem hydroxidu sodného, vodou a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří.

Zbytek (100 mg) se vyjme do 6 ml suchého methylenchloridu. Methylenchloridový roztok se 2 hodin při teplotě místnosti nechá reagovat s 1,5 ml trifluoroctové kyseliny. Reakční směs se odpaří a zbytek se vyjme do ethylacetátu/0,3M kyseliny chlorovodíkové. Vodná vrstva se oddělí, zalkalizuje 6M hydroxidem sodným na pH 10 a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří. Olejovitý zbytek se za použití 1M chlorovodíku v etheru převede na hydrochloridovou sůl. Po trituraci s tetrahydrofuranem se získá 21 mg (20 %) pevné látky o teplotě tání 184 až 196°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,37 (bs, 2H), 1,51 (bs, 1H), 2,46 a 3,02 (multiplety, 4H), 3,64 (s, 2H), 4,60 (bs, 2H), 6,46 (δ , J = 8, 1H), 7,13 (δ , J = 7,5, 1H), 7,2 - 7,6 (m, 5H), 8,00 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 14,0, 38,7, 54,5, 59,2, 107,1, 110,8, 115,1, 125,7, 16,8, 127,1, 127,3, 127,7, 128,6, 138,3, 138,5, 139,0, 140,6, 141,3, 155,7, 158,3

MS (%): 357 (rodičovský+1, 100)

P ř í k l a d 5

2-Amino-N-[4'-(6-aminopyridin-2-yl)bifenyl-3-yl]propionamid

A. 2-(2,5-Dimethylpyrrolyl)-6-(4-(3-nitrofenyl)fenyl))pyridin

Způsobem popsaným v příkladu 1B se za použití 3-nitrofenylboronové kyseliny vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě oleje ve výtěžku 66 %.

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,24 (s, 6H), 5,96 (s, 2H), 7,15 (δ, J = 8, 1H), 7,54 (t, J = 8, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,88 (m, 2H), 8,15 (m, 3H), 8,42 (bs, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃): δ 13,6, 107,3, 118,4, 120,2, 121,9, 123,2, 123,4, 127,6, 128,6, 129,9, 132,9, 138,9, 139,2, 141,9, 148,7, 151,8, 155,8

MS (%): 370 (rodičovský+1, 100)

B. 2-(2,5-Dimethylpyrrolyl)-6-(4-(3-aminofenyl)fenyl))pyridin

Do 100ml nádoby s kulatým dnem vybavené zpětným chladičem a přívodem plynného dusíku se předloží 520 mg (1,41 mmol) 2-(2,5-dimethylpyrrolyl)-6-(4-(3-nitrofenyl)-fenyl)pyridinu, 445 mg (7,05 mmol) mravenčanu amonného, 10 ml ethanolu a 80 mg 10% palladia na uhlíku (za účelem rozpuštění nitrosloučeniny se přidá několik mililitrů 1,2-dichlorethanu). Reakční směs se 40 minut zahřívá ke zpětnému toku, ochladí, za použití ethanolu nechá projít přes celit. Filtrát se odpaří a zbytek se vyjme do ethylacetátu/zředěného vodného roztoku hydroxidu sodného. Organická vrstva se oddělí a promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří na olej (400 mg, 84 %).

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,26 (s, 6H), 3,77 (bs, 2H), 5,99 (s, 2H), 6,67 (m, 1H), 6,92 (bs, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,23 (t, J = 8, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,75 (δ, J = 8, 1H), 7,84 (t, J = 8, 1H), 8,14 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 13,5, 107,0, 113,6, 114,4, 117,3, 118,2, 119,8, 127,1, 127,3, 126,6, 129,7, 137,1, 138,6, 141,4, 142,3, 147,0, 151,6, 156,4

MS (%): 340 (rodičovský+1, 100)

C. 2-(terc. Butylkarbamoylamino)-N-[4'-(6-(2,5-dimethylpyrrolyl)pyridin-2-yl)bifenyl-3-yl]propionamid

Do 100ml nádoby s kulatým dnem vybavené přívodem plynného dusíku se předloží 200 mg (0,590 mmol) 2-(2,5-dimethylpyrrolyl)-6-(4-(3-amnofenyl)fenyl))pyridinu, 117 mg (0,590 mmol) N-terc.butoxykarbonylalaninu, 113 mg (0,590 mmol) EDAC, 159 mg (1,30 mmol) 4-dimethylaminopyridinu a 10 ml suchého acetonitrilu. Reakční směs se 12 hodin míchá při teplotě místnosti, odpaří a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methanolu a methylenchloridu, jako elučního činidla. Získá se 230 mg (76 %) produktu ve formě oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,46 (s, 9H), 1,48 (d, J = 7, 3H), 2,24 (s, 6H), 4,55 (m, 1H), 5,62 (m, 1H), 5,96 (s, 2H), 7,11 (d, J = 8, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 8,05 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 13,5, 18,0, 28,3, 50,9, 80,4, 106,9, 118,2, 118,9, 119,7, 122,6, 127,1, 127,3, 128,6, 129,2, 137,2, 138,5, 138,6, 140,9, 141,4, 151,6, 156,3, 171,8

MS (%): 511 (rodičovský+1, 100)

D. 2-Amino-N-[4'-(6-aminopyridin-2-yl)bifenyl-3-yl]propionamid

Do 100ml nádoby s kulatým dnem vybavené přívodem plynného dusíku se předloží 230 mg (0,451 mmol) 2-(terc.-butylkarbamoylamino)-N-[4'-(6-(2,5-dimethylpyrrolyl)pyridin-2-yl)bifenyl-3-yl]propionamidu a 25 ml ethylacetátu. Výsledný roztok se ochladí na 0°C, nasytí chlorovodíkem a

míchá 30 minut při 0°C a 1 hodinu při teplotě místnosti. Vyloučená sraženina se shromáždí a rozpustí ve 20 ml methanolu. Vzniklý roztok se smísí s 1 ml vody a 157 mg (2,255 mmol) hydrochloridu hydroxylaminu. Reakční směs se 2 dny zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a odpaří. Zbytek se vyjme do ethylacetátu/zředěné kyseliny chlorovodíkové. Vodná vrstva se oddělí, zalkalizuje 6M roztokem hydroxidu sodného na pH 10 a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří. Olejovitý zbytek se vyjme do methylenchloridu, vzniklý roztok se smísí s odbarvovacím uhlím, přefiltruje přes celit a filtrát se odpaří. Olejovitý zbytek (90 mg) se za použití 1M chlorovodíku v etheru převede na hydrochloridovou sůl. Získá se pevná látka (73 mg, 40 %) o teplotě tání nad 215°C (za rozkladu).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,39 (δ , $J = 7$, 3H), 3,57 (q, $J = 7$, 1H), 4,66 (bs, 2H), 6,40 (δ , $J = 8$, 1H), 7,05 (δ , $J = 7,5$, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,43 (t, $J = 8$, 1H), 7,62 (m, 4H), 7,93 (m, 2H), 9,57 (bs, 1H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 21,5, 51,1, 107,2, 110,7, 117,9, 118,3, 122,6, 127,1, 127,2, 129,3, 138,3, 138,6, 140,6, 141,3, 155,4, 158,3, 173,9

MS (%): 333 (rodičovský+1, 100)

IR (KBr, cm^{-1}): 1657 (C=O)

P ř í k l a d 6

2-Amino-N-[4'-(6-aminopyridin-2-yl)bifenyl-3-yl]-3-fenylpropionamid

Způsobem popsaným v příkladu 5 se za použití terc.-botuxykarbonylfenylalaninu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu (58% výtěžek v kopulačním stupni a 57% výtěžek po odblokování). Získá se hydrochloridová sůl o teplotě tání 180 až 200°C (za rozkladu).

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,81 a 3,37 (multiplety, 2H), 3,74 (dd, J = 4, 9, 1H), 4,62 (bs, 2H), 6,43 (δ , J = 8, 1H), 7,10 (δ , J = 7,5, 1H), 7,2 -7,4 (m, 8H), 7,47 (t, J = 8, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,97 (m, 2H), 9,53 (bs, 1H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 40,6, 56,8, 107,2, 110,8, 118,0, 118,5, 122,8, 126,9, 127,0, 127,1, 127,2, 128,8, 129,2, 129,4, 137,6, 138,1, 138,4, 138,6, 140,7, 141,4, 155,4, 158,2, 172,4

MS (%): 409 (rodičovský+1, 100)

P ř í k l a d 7

6-[4-(1-Benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)fenyl]pyridin-
-2-ylamin

A. 2-(2,5-Dimethylpyrrolyl)-6-[4-(pyrid-3-yl)fenyl]pyridin

Do 100ml nádoby s kulatým dnem vybavené zpětným chladičem a přívodem plyného dusíku se předloží 271 mg (2,20 mmol) 3-pyridylboronové kyseliny (Rec. Trav. Chim. 93, 21, 1974), 720 mg (2,20 mmol) 2-(2,5-dimethylpyrrolyl)-6-(4-bromfenyl)pyridinu, 933 mg (8,81 mmol) uhličitanu sodného, 128 mg (0,110 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0), 9 ml ethanolu a 1 ml vody. Reakční směs se 20 hodin zahřívá ke zpětnému toku, přidá se k ní 100 mg 3-pyridylboronové kyseliny a v refluxování se pokračuje 2 hodiny.

Reakční směs se ochladí, nalije do vody a vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methanolu a methylenchloridu, jako elučního činidla. Získá se produkt ve formě oleje (350 mg, 49 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,25 (s, 6H), 5,97 (s, 2H), 7,12 (δ , J = 8, 1H), 7,31 (dd, J = 5, 8, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,74 (δ , J = 8, 1H), 7,83 (m, 2H), 8,16 (m, 2H), 8,59 (m, 1H), 8,90 (m, 1H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 13,6, 107,2, 118,3, 120,1, 123,7, 127,4, 127,6, 128,1, 128,6, 129,1, 134,2, 135,9, 138,6, 138,18, 148,2, 148,5, 128,8, 151,8, 156,0
MS (%): 326 (rodičovský+1, 100)

B. 2-(2,5-Dimethylpyrrolyl)-6-[4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)fenyl]pyridin

Do 100ml nádoby s kulatým dnem vybavené zpětným chladičem a přívodem plynného dusíku se předloží 350 mg (1,077 mmol) 2-(2,5-dimethylpyrrolyl)-6-[4-(pyrid-3-yl)-fenyl]pyridinu, 10 ml suchého acetonitriilu a 128 μl (1,077 mmol) benzylbromidu. Reakční směs se 14 hodin zahřívá na 70°C, ochladí, odpaří. Zbytek se vyjme do 5 ml ethanolu a 4 ml vody. Vzniklá směs se smísí se 149 mg (2,37 mmol) natriumkyanborhydridu (za účelem zlepšení rozpustnosti se přidá několik ml dichlormethanu). Reakční směs se 20 hodin míchá při teplotě místnosti, nalije do zředěného vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methanolu a methylenchloridu, jako elučního činidla. Získají se dva produkty:

2-(2,5-dimethylpyrrolyl)-6-[4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)fenyl]pyridin ve formě oleje (135 mg, 30 %)

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,26 (s, 6H), 2,41 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,28 (bs, 1H), 7,13 (δ , J = 8, 1H), 7,3 - 7,5 (m, 7H), 7,73 (δ , J = 8, 1H), 7,85 (t, J = 8, 1H), 8,05 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 13,6, 26,6, 49,2, 54,6, 62,9, 107,0, 118,1, 119,7, 123,5, 125,2, 126,9, 127,2, 128,4, 128,7, 129,3, 134,8, 136,9, 138,2, 138,6, 141,1, 151,7, 156,5
MS (%): 420 (rodičovský+1, 100) a

2-(2,5-dimethylpyrrolyl)-6-[4-(1-benzylpiperidin-3-yl)-
fenyl]pyridin (170 mg, 37,5 %)

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,82 (m, 4H), 2,23 (s, 6H), 2,7 (m, 1H),
2,9 - 3,1 (m, 4H), 3,66 (s, 2H), 5,95 (s, 2H), 7,12 (δ , J =
8, 1H), 7,2 - 7,5 (m, 7H), 7,73 (δ , J = 8, 1H), 7,86 (t, J =
8, 1H), 8,01 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 13,6, 25,2, 31,3, 42,3, 53,5, 60,3, 63,2,
107,0, 118,2, 119,7, 127,1, 127,6, 127,7, 128,4, 128,5,
128,7, 129,5, 129,9, 133,3, 136,7, 138,7, 151,6, 156,7

MS (%): 420 (rodičovský+1, 100)

C. 6-[4-(1-Benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)fenyl]-
pyridin-2-ylamin

Do 100ml nádoby s kulatým dnem vybavené zpětným
chladičem a přívodem plynného dusíku se předloží 135 mg
(0,322 mmol) 2-(2,5-dimethylpyrrolyl)-6-[4-(1-benzyl-
-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)fenyl]pyridinu, 112 mg (1,61
mmol) hydrochloridu hydroxylaminu, 5 ml ethanolu a 1 ml vody.
Reakční směs se 40 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí
a vyloučená sraženina, dihydrochlorid 6-[4-(1-benzyl-1,2,5,6-
-tetrahydropyridin-3-yl)fenyl]pyridin-2-ylaminu, se odfilt-
ruje a vysuší. Získá se 22 mg (16,5 %) produktu o teplotě
tání 270 až 272°C. Z filtrátu se izoluje další produkt (60
mg, 55 %) ve formě volné báze, jako olej.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,35 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 3,40 (m, 2H),
3,71 (s, 2H), 4,58 (bs, 2H), 6,21 (bs, 1H), 6,40 (δ , J = 8,
1H), 7,04 (δ , J = 7,5, 1H), 7,2 - 7,4 (m, 7H), 7,45 (t, J =
8, 1H) 7,84 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 26,5, 49,1, 54,6, 62,8, 107,1, 110,7,
122,9, 125,0, 126,7, 126,8, 127,1, 128,3, 129,3, 134,9,
138,1, 138,2, 138,3, 138,4, 155,8

MS (%): 342 (rodičovský+1, 100)

Analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C 65,25, H
6,19, N 9,92, nalezeno: C 65,62, H 6,42, N 9,93

P ř í k l a d 8

6-[4-(1-Benzylpiperidin-3-yl)fenyl]pyridin-2-ylamin

Způsobem popsaným v příkladu 7C se za použití mezi-
produktu z příkladu 7B vyrobí 50 mg (30 %) pevné látky o
teplotě tání 55 až 70°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,75 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 2,62 (m, 1H),
2,8 - 3,0 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 4,58 (bs, 2H), 6,40 (δ , J =
8, 1H), 7,05 (δ , J = 8, 1H), 7,2 - 7,4 (m, 7H), 7,44 (t, J =
8, 1H), 7,82 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 25,7, 31,7, 42,7, 53,7, 61,0, 63,6,
106,9, 110,7, 126,8, 127,0, 127,5, 128,2, 128,3, 129,2,
129,3, 133,8, 137,8, 145,7, 156,1, 158,3

MS (%): 344 (100, rodičovský+1)

P ř í k l a d 9

6-[4-(1-Benzylpiperidin-2-ylmethyl)fenyl]pyridin-2-ylamin

A. N-Benzyl-2-(4-brombenzyl)piperidin

Do 100ml nádoby s kulatým dnem vybavené přívodem
plynného dusíku se předloží 250 mg (0,984 mmol) 2-(4-brom-
benzyl)piperidinu (vyrobeného způsobem popsaným v Tetrahed-
ron Letters, 7, 631, 1977), 110 μl (1,08 mmol) benzaldehydu,
7 ml methanolu, 74 mg (1,18 mmol) natriumkyanborhydridu a
několik kapek kyseliny octové. Reakční směs se míchá při
teplotě místnosti a poté se k ní přidá další benzaldehyd,
natriumkyanborhydrid a kyselina octová, přičemž celková
doba míchání je 16 hodin. Reakční směs se nalije do zředě-
ného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje
ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodným roztokem
chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří. Zbytek se
chromatografuje na silikagelu za použití směsi methanolu a

methylenchloridu, jako elučního činidla. Výsledný produkt se dále přečistí tak, že se převede na hydrochloridovou sůl za použití etheru a následným zalkalizováním vodným roztokem hydroxidu sodného. Získá se 175 mg (52 %) oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,29 (m, 2H), 1,53 (m, 3H), 1,6 (m, 1H), 2,26 a 2,79 (multiplety, 2H), 2,60 (m, 2H), 3,15 (dd, $J = 3, 12$, 1H), 3,77 (Ab_q , $J = 13,5$, $\text{Dn} = 41$, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,2 - 7,4 (m, 8H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 22,4, 24,9, 28,9, 36,0, 51,0, 58,2, 61,5, 127,0, 127,2, 127,6, 128,3, 128,5, 129,2, 131,1, 131,4, 139,0, 140,9

MS (%): 344/346 (rodičovský+1, $\text{Br}^{79}/\text{Br}^{81}$, 100)

B. 2-(2,5-Dimethylpyrrolyl)-6-[4-(1-benzylpiperidin-2-yl-methyl)fenyl]pyridin

Do 100ml nádoby s kulatým dnem vybavené septem a přívodem plynného dusíku se předloží 175 mg (0,509 mmol) N-benzyl-2-(4-brombenzyl)piperidinu a 7 ml suchého etheru. Vzniklý roztok se ochladí na -70°C a během 1 minuty se k němu přikape 0,38 ml (0,610 mmol) 1,6M roztoku butyllithia v hexanu. Reakční směs se 5 minut míchá při -70°C , během 20 minut zahřeje na teplotu místnosti a za míchání se k ní přidá roztok 105 mg (0,610 mmol) 2-(2,5-dimethylpyrrolyl)-pyridinu v 5 ml suchého etheru. Reakční směs, která se nabyde tmavooranžového zabarvení, se 4 hodiny míchá při teplotě místnosti, rozloží vodným roztokem chloridu amonného a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodným roztokem chloridu sodného, 16 hodin suší (aby se pyridin na vzduchu zoxidoval) síranem sodným a odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methanolu a methylenchloridu, jako elučního činidla. Získá se 36 mg (16 %) produktu ve formě oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,30 (m, 2H), 1,55 (m, 3H), 1,64 (m, 1H), 2,22 (s, 6H), 2,6 - 2,9 (m, 4H), 3,11 a 3,25 (multiplety,

1H), 3,54 a 4,07 (multiplety, 2H), 5,93 (s, 2H), 7,01 (δ , J = 8, 1H), 7,2 - 7,4 (m, 7H), 7,71 (δ , J = 8, 1H), 7,85 (t, J = 8, 1H), 7,98 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 13,5, 22,3, 25,0, 29,0, 50,8, 28,2, 61,5, 65,2, 106,9, 118,1, 119,6, 126,9, 127,0, 127,6, 128,3, 128,5, 128,7, 129,0, 129,1, 129,8, 131,1 131,3, 138,5, 141,5, 155,5, 157,0

MS (%): 436 (rodičovský+1, 100)

C. 6-[4-(1-Benzylpiperidin-2-ylmethyl)fenyl]pyridin-2-ylamin

Do 100ml nádoby s kulatým dnem vybavené zpětným chladičem a přívodem plynného dusíku se předloží 36 mg (0,0827 mmol) 2-(2,5-dimethylpyrrolyl)-6-[4-(1-benzylpiperidin-2-ylmethyl)fenyl]pyridinu, 29 mg (0,414 mmol) hydrochloridu hydroxylaminu, 4 ml ethanolu a 1 ml vody. Reakční směs se 84 hodin zahřívá ke zpětnému toku (pro dokončení reakce se použije dalšího hydrochloridu hydroxylaminu), ochladí, nalije do zředěné kyseliny chlorovodíkové a promyje ethylacetátem. Vodná vrstva se 6M roztokem hydroxidu sodného zalkalizuje na pH 10 a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří. Olejovitý zbytek se za použití 1M chlorovodíku v etheru převede na hydrochloridovou sůl. Získá se 17 mg (48 %) pevné látky o teplotě tání 70 až 85°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,32 (m, 2H), 1,52 (m, 3H), 1,63 (m, 1H), 2,6 - 2,8 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 4,50 (bs, 2H), 6,42 (δ , J = 8, 1H), 7,05 (δ , J = 7,5, 1H), 7,2 - 7,4 (m, 7H), 7,47 (t, J = 8, 1H), 7,81 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 22,4, 23,8, 25,3, 36,2, 38,7, 50,9, 61,8, 106,8, 110,8, 126,7, 126,8, 128,2, 128,8, 128,9, 129,0, 129,6, 131,1, 131,1, 138,3, 141,0, 156,2, 158,6

MS (%): 358 (rodičovský+1, 100)

Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C 59,50, H 7,28, N 8,67, nalezeno: C 59,54, H 6,98, N 7,32

P ř í k l a d 1 0

6-{4-[1-(2,2-Difenylethyl)piperidin-2-ylmethyl]fenyl}-
pyridin-2-ylamin

Způsobem popsaným v příkladu 9 za použití difenyl-
acetaldehydu ve stupni odpovídajícím stupni 9A se dosáhne 59%
výtěžku, ve stupni adice organolithia 33% výtěžku a ve
stupni odblokování 31 % výtěžku. Získá se produkt ve formě
dihydrochloridové soli o teplotě tání 168 až 180°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,4 - 1,7 (m, 6H), 2,4 - 3,4 (řada
multipletů, 8H), 4,49 (bs, 2H), 6,43 (δ , J = 8, 1H), 7,04
(δ , J = 7,5, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,2 - 7,4 (m, 10H), 7,47 (t,
J = 8, 1H), 7,79 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 23,0, 23,8, 29,7, 38,7, 49,5, 50,5, 59,6,
61,6, 106,8, 110,8, 126,2, 126,7, 128,3, 139,5, 130,9 138,4,
141,9, 144,0, 156,0, 158,2

MS (%): 448 (rodičovský+1, 100)

P ř í k l a d 1 1

6-[3-(2-Dimethylaminocyklopentylmethyl)fenyl]pyridin-2-yl-
amin

A. 2-(4-((2-(2,5-Dimethylpyrrolyl)pyrid-6-yl)benzyliden)-
cyklopentanon

Do 100ml nádoby s kulatým dnem vybavené Dean-Star-
kový odlučovačem, k němuž je připojen zpětný chladič a přívod-
em plynného dusíku se předloží 552 mg (2,0 mmol) 2-(2,5-
-dimethylpyrrolyl)-6-(4-formylfenyl)pyridinu, 20 ml benzenu,
0,384 ml (2,4 mmol) 4-morfolino-1-cyklohexenu a 10 mg kafr-
sulfonové kyseliny. Výsledný roztok se 13 hodin zahřívá ke
zpětnému toku za současného odstraňování vody, ochladí a
přidá se k němu 25 ml 3M kyseliny chlorovodíkové. Vzniklá

směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a zředí ethylacetátem a vodou. Organická vrstva se oddělí, promyje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří. Surový olejovitý produkt během stání ztuhne. Získá se 460 mg (asi 100 %) produktu, kterého se použije přímo v následujícím stupni.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,95 (m, 2H), 2,195 (s, 6H), 2,33 (t, J = 8, 2H), 2,91 (m, 2H), 5,91 (s, 2H), 7,09 (δ , J = 8, 1H), 7,36 (bs, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,71 (δ , J = 8, 1H), 7,81 (t, J = 8, 1H), 8,07 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 13,5, 20,0, 29,3, 37,6, 107,1, 118,4, 120,1, 127,0, 128,2, 128,1, 130,8, 131,2, 136,4, 136,7, 138,8, 151,7, 155,6

MS (%): 343 (rodičovský+1, 100)

B. 2-(4-((2-(2,5-Dimethylpyrrolyl))pyrid-6-yl)benzyl)cyklopentanon

Do 100ml nádoby s kulatým dnem vybavené zpětným chladičem a přívodem plynného dusíku se předloží surová látka získaná podle předchozího odstavce (2 mmol) a 4 ml 1,2-dichlorethanu. Po rozpuštění se ke vzniklému roztoku přidá 25 ml ethanolu a poté 631 mg (10 mmol) mravenčanu amonného a 100 mg 10% palladia na uhlíku. Reakční směs se 1 hodinu zahřívá ke zpětnému toku, smísí s dalším množstvím mravenčanu amonného a palladia na uhlíku, 1 hodinu zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a za použití ethanolu a methylenchloridu přefiltruje přes celit. Filtrát se odpaří, zbytek se vyjme do ethylacetátu a vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se oddělí, promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu, jako elučního činidla. Získá se 410 mg (celkový výtěžek 60 %) pěny.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,56 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,93 (m, 1H),

2,06 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,29 (m, 1H)
 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 13,5, 20,5, 29,0, 35,3, 38,1, 50,8,
 107,0, 118,1, 119,6, 126,9, 128,5, 129,3, 136,3, 138,7,
 141,5, 151,6, 156,6
 IR (in substantia, cm^{-1}): 1735 (C=O)
 MS (%): 345 (rodičovský+1, 100)

C. 2-(2,5-Dimethylpyrrolyl)-6-[3-(2-dimethylaminocyklopentylmethyl)fenyl]pyridin

Do 100ml nádoby s kulatým dnem vybavené zpětným chladičem a přívodem plynného dusíku se předloží 205 mg (0,596 mmol) 2-(4-((2-(2,5-dimethylpyrrolyl))pyrid-6-yl)-benzyl)cyklopentanonu, 10 ml methanolu, 486 mg (5,96 mmol) hydrochloridu dimethylaminu, 45 mg (0,715 mmol) natrium-kyanborhydridu a 41 μl (0,715 mmol) kyseliny octové. Reakční směs se 40 hodin zahřívá na 50°C, ochladí a nalije do vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného. Výsledná směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methanolu a methylenchloridu (s obsahem malého množství triethylaminu), jako elučního činidla. Oba diastereomery se získají ve formě oleje.

Méně polární diastereomer: 140 mg (63 %)

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,51 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,28 (m, 3H), 2,33 (s, 6H), 2,99 (m, 1H), 5,93 (s, 2H), 7,10 (δ , $J = 8$, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,71 (δ , $J = 8$, 1H), 7,83 (t, $J = 8$, 1H), 7,99 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 13,4, 20,3, 27,3, 28,2, 32,4, 42,8, 45,3, 71,8, 106,8, 118,0, 119,4, 126,7, 128,6, 129,4, +35,7, 138,4, 143,8, 151,5, 156,8

MS (%): 374 (rodičovský+1, 100)

Polárnější diastereomer: 10 mg (4 %)

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,5 - 1,8 (m, 6H), 2,20 (s, 6H), 2,32 (s,

6H), 2,45 (dd, J = 10, 14, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,95 (dd, J = 5, 13,5, 1H), 5,91 (s, 2H), 7,10 δ , J = 8, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,71 (δ , J = 8, 1H), 7,84 (t, J = 8, 1H), 7,97 (m, 2H)
 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 13,4, 23,5, 27,5, 30,85, 41,0, 42,3, 43,3, 72,1, 106,8, 118,0, 119,5, 126,8, 128,6, 129,4, 136,0, 138,4, 142,7, 151,5, 156,7
 MS (%): 374 (rodičovský+1, 100)

D. 6-[3-(2-Dimethylaminocyklopentylmethyl)fenyl]pyridin-2-ylamin

Do 100ml nádoby s kulatým dnem vybavené zpětným chladičem a přívodem plyného dusíku se předloží 140 mg (0,375 mmol) 2-(2,5-dimethylpyrrolyl)-6-[3-(2-dimethylaminocyklopentylmethyl)fenyl]pyridinu, 9 ml ethanolu, 1 ml vody a 261 mg (3,75 mmol) hydrochloridu hydroxylaminu. Reakční směs se 24 hodin zahřívá ke zpětnému toku, smísí s dalším množstvím hydrochloridu hydroxylaminu, dalších 12 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a nalije do zředěné vodné kyseliny chlorovodíkové. Výsledná směs se promyje ethylacetátem. Vodná vrstva se 6M roztokem hydroxidu sodného zalkalizuje na 10 a extrahuje dvěma dávkami ethylacetátu. Spojené organické vrstvy se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří. Výsledný olejovitý produkt (109 mg, 98,5 %) se za použití 1M chlorovodíku v etheru převede na hydrochloridovou sůl. Získá se 115 mg (83 %) bílé pevné látky o teplotě tání 60 až 80°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,49 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,3 (m, 1H), 2,94 (δ , J = 9,6, 1H), 4,57 (bs, 2H), 6,38 (δ , J = 8, 1H), 7,02 (δ , J = 8, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,43 (t, J = 8, 1H), 7,80 (m, 2H)
 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 20,3, 27,3, 28,2, 32,3, 42,8, 45,3, 71,9, 106,7, 110,6, 126,6, 129,2, 137,1, 138,2, 142,8, 156,2, 158,2
 MS (%): 296 (rodičovský+1, 100)

P ř í k l a d 1 2

6-[3-(2-(4-Methylpiperazin-1-yl)cyklopentylmethyl)fenyl]-
pyridin-2-ylamin

Způsobem popsaným v příkladu 11 se za použití N-methylpiperazinu vyrobí produkt (výtěžek 64 %), který je směsí diastereomerů, ve formě hydrochloridové soli o teplotě tání 212 až 224°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,44 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,7 - 1,8 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,25 (s, 6H), 2,3 (m, 1H), 2,4 - 2,6 (m, 8H), 2,88 (m, 1H), 4,60 (bs, 2H), 6,34 (δ , $J = 8$, 1H), 6,99 (δ , $J = 8$, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,40 (t, $J = 8$, 1H), 7,77 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 20,1, 27,3, 27,4, 32,5, 42,1, 46,0, 51,7, 55,1, 70,0, 106,7, 110,5, 126,6, 129,1, 137,0, 138,2, 142,8, 156,1, 158,2

MS (%): 351 (rodičovský+1, 100)

P ř í k l a d 1 3

6-[4-(Piperidin-4-yl)fenyl]pyridin-2-ylamin

A. N-Benzyl-4-(4-bromfenyl)piperidin

Do 250ml nádoby s kulatým dnem vybavené zpětným chladičem a přívodem plynného dusíku se předloží 4,77 g (17,72 mmol) anhydridu 3-(4-bromfenyl)glutarové kyseliny (přípraveného způsobem popsaným v J. Org. Chem., 21, 704, 1956), 1,90 g (17,72 mmol) benzylaminu a 80 ml toluenu. Reakční směs se 1,5 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a zkoncentruje. Zbytek se vyjme do 80 ml acetanhydridu. Vzniklý roztok se 16 hodin zahřívá na 100°C, ochladí a několikrát odpaří s toluenem, aby se odstranil přebytek acetanhydridu. Zbytek se rozpustí v 80 ml suchého tetra-

hydrofuranu a vzniklý roztok se smísí se 40 ml (80 mmol) 2M roztoku boran-methylsulfidu v tetrahydrofuranu. Reakční směs se 18 hodin zahřívá ke zpětnému toku, odpaří a zbytek se rozpustí v 80 ml ethanolu. Ethanolický roztok se smísí se 3,5 g uhličitanu sodného a 3,5 g fluoridu cesného. Reakční směs se 16 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a zkoncentruje. Zbytek se vyjme do vody a ethylacetátu. Organická vrstva se oddělí, promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu, jako elučního činidla. Získá se 2,94 g (50 %) ve formě oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,78 (m, 4H), 2,08 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 7,10 (d, $J = 8$, 1H), 7,2 - 7,4 (m, 5H), 7,41 (d, $J = 8$, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 33,4, 42,2, 54,1, 63,5, 119,7, 127,0, 128,2, 128,7, 129,2, 131,4, 138,4, 145,5

MS (%): 328/330 (rodičovský, $\text{Br}^{79}/\text{Br}^{81}$, 15/19), 91 (100)

B. N-Benzyl-4-(4-(2-(2,5-dimethylpyrrolyl)pyrid-6-yl)fenyl)-piperidin

Do 125ml tříhrdlé nádoby s kulatým dnem vybavené septem a přívodem plynného dusíku se předloží 2,93 g (8,88 mmol) N-benzyl-4-(4-bromfenyl)piperidinu a 30 ml suchého etheru. Výsledný roztok se ochladí na -70°C a během 5 minut se k němu přikape 6,66 ml (10,65 mmol) 1,6M roztoku butyllithia v hexanu. Vzniklá směs se dalších 5 minut míchá při -70°C , vzniklý roztok se pomalu, během 25 minut, zahřeje na teplotu místnosti a poté se k němu během 5 minut přikape roztok 1,83 g (10,65 mmol) 2-(2,5-dimethylpyrrolyl)pyridinu v 10 ml suchého etheru. Reakční směs, která pomalu ztmavla, se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti, rozloží vodným roztokem chloridu amonného a rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva se oddělí, promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a nechá stát přes

noc, aby se znovu aromatizoval pyridinový kruh. Po odpaření rozpouštědla se zbytek chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu a poté methanolu a methylenchloridu, jako elučního činidla. Získá se 1,21 g (32 %) oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,86 (m, 4H), 2,16 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,58 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 5,95 (s, 2H), 7,12 (d, $J = 8$, 1H), 7,2 - 7,4 (m, 7H), 7,73 (d, $J = 7$, 1H), 7,85 (t, $J = 8$, 1H), 8,83 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 13,5, 33,4, 42,5, 54,2, 63,5, 106,9, 118,1, 119,6, 127,1, 127,3, 128,2, 128,7, 129,3, 131,4, 136,3, 138,3, 138,5, 148,0, 151,7, 156,8

MS (%): 422 (rodičovský+1, 26), 91 (100)

C. 4-(4-(2-(2,5-Dimethylpyrrolyl)pyrid-6-yl)fenyl)piperidin

Do 100ml nádoby s kulatým dnem vybavené zpětným chladičem a přívodem plynného dusíku se předloží 1,21 g (2,87 mmol) N-benzyl-4-(4-(2-(2,5-dimethylpyrrolyl)pyrid-6-yl)fenyl)piperidinu, 30 ml ethanolu, 0,90 g (14,37 mmol) mravenčanu amonného a 140 mg 10% palladia na uhlíku. Reakční směs se 1 hodinu zahřívá ke zpětnému toku a přidá se k ní další mravenčan amonný a palladium na uhlíku. Reakční směs se 3 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a přefiltruje přes celit za použití ethanolu a methylenchloridu. Filtrát se odpaří a zbytek se vyjme do ethylacetátu a vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se oddělí, promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří. Získá se 734 mg (77 %) produktu ve formě oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,80 (m, 4H), 2,20 (s, 6H), 2,69 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,68 (bs, 1H), 5,92 (s, 2H), 7,10 (d, $J = 8$, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,71 (d, $J = 8$, 1H), 7,84 (t, $J = 8$, 1H), 8,01 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 13,5, 33,7, 42,5, 46,7, 106,9, 118,1,

119,6, 127,2, 128,5, 128,7, 136,4, 138,5, 147,7, 151,7,
156,8

MS (%): 332 (rodičovský+1, 100)

D. 6-[4-(Piperidin-4-yl)fenyl]pyridin-2-ylamin

Do 100ml nádoby s kulatým dnem vybavené zpětným chladičem a přívodem plynného dusíku se předloží 100 mg (0,302 mmol) 4-(4-(2-(2,5-dimethylpyrrolyl)pyrid-6-yl)-fenyl)piperidinu, 10 ml ethanolu, 1 ml vody a 417 mg (6,04 mmol) hydrochloridu hydroxylaminu. Reakční směs se 20 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a nalije do zředěné vodné kyseliny chlorovodíkové. Vzniklá směs se promyje ethylacetátem. Vodná vrstva se 6M roztokem hydroxidu sodného zalkalizuje na pH 10 a extrahuje dvakrát ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří. Získaný olej (77 mg, 100 %) se za použití chlorovodíku v etheru převede na hydrochloridovou sůl ve formě zlatohnědé pevné látky (32 mg, 32 %), která se rozkládá při teplotě nad 150°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,63 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 4,68 (bs, 1H), 6,36 (d, $J = 8$, 1H), 6,97 (d, $J = 7,5$, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,41 (t, $J = 8$, 1H), 7,79 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 34,1, 42,5, 46,8, 106,9, 110,5, 126,9, 128,3, 137,6, 138,2, 147,0, 155,9, 158,3

MS (%): 254 (rodičovský+1, 100)

P ř í k l a d 1 4

6-[3-(2-(N-Cyklohexylamino)cyklopentylmethyl)fenyl]pyridin-2-ylamin

Způsobem popsaným v příkladu 11 za použití cyklohexylaminu se po separaci isomerů vyrobí méně polární isomer

(výtěžek 76 %), jemuž byla přidělena stereochemie cis, ve formě hydrochloridové soli o teplotě tání 198 až 205°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,0 - 1,9 (m, 16H), 2,21 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,82 (dd, $J = 5, 13$, 1H, přidělena stereochemie cis), 3,21 (m, 1H), 4,52 (br s, 2H, NH_2), 6,40 (d, $J = 8$, 1H), 7,04 (d, $J = 8$, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,45 (t, $J = 8$, 1H), 7,81 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 20,6, 25,2, 26,1, 28,3, 31,1, 33,9, 34,1, 43,8, 54,9, 58,3, 106,7, 110,6, 126,6, 129,1, 137,0, 138,2, 142,7, 156,2, 158,1

MS (%): 350 (rodičovský+1, 100)

Analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C 62,72, H 8,01, N 9,54, nalezeno: C 62,66, H 8,12, N 8,83

P ř í k l a d 1 5

6-[3-(2-(N-Cyklohexylamino)cyklopentylmethyl)fenyl]pyridin-2-ylamin

Způsobem popsaným v příkladu 11 za použití cyklohexylaminu se po separaci isomerů vyrobí polárnější isomer (výtěžek 85 %), jemuž byla přidělena stereochemie trans, ve formě hydrochloridové soli o teplotě tání 175 až 185°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,9 - 1,4 (m, 6H), 1,5 - 2,0 (m, 11H), 2,33 (m, 1H), 2,52 (dd, $J = 8,5, 13$, 1H, přidělena trans stereochemie), 2,81 (m, 2H), 4,56 (br s, 2H, NH_2), 6,38 (d, $J = 8$, 1H), 7,02 (d, $J = 8$, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,43 (t, $J = 8$, 1H), 7,79 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 22,5, 25,1, 25,2, 26,0, 30,7, 33,3, 33,6, 34,5, 40,3, 48,0, 55,2, 61,6, 106,7, 110,6, 126,6, 129,1, 137,2, 138,2, 141,9, 156,1, 158,2

MS (%): 350 (rodičovský+1, 100)

Analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C 61,46, H 8,07, N 9,35, nalezeno: C 61,78, H 8,01, N 9,12

04.04.00

P ř í k l a d 1 6

6-[3-(2-(N-Fenethylamino)cyklopentylmethyl)fenyl]pyridin- -2-ylamin

Způsobem popsaným v příkladu 11 za použití fenethylaminu se po separaci isomerů vyrobí méně polární isomer (výtěžek 85 %), jemuž byla přidělena stereochemie cis, ve formě hydrochloridové soli o teplotě tání 170 až 185°C.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,52 (m, 6H), 1,75 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,36 (dd, J = 10,13, 1H), 2,7 - 3,0 (m, 4H), 4,53 (br s, 2H, NH₂), 6,41 (d, J = 8, 1H), 7,04 (d, J = 8, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,2 - 7,3 (m, 5H), 7,46 (t, J = 8,1H), 7,79 (m, 2H)

¹³C NMR (CDCl₃): δ 21,2, 28,9, 30,7, 34,2, 36,7, 44,6, 49,9, 61,7, 106,9, 110,8, 126,3, 126,8, 128,6, 128,9, 139,1, 137,3, 138,4, 140,4, 142,7, 156,3, 158,3

MS (%): 372 (rodičovský+1, 100)

Analýza pro C₂₅H₂₉N₃·2HCl·5/3H₂O: vypočteno: C 63,29, H 7,29, N 8,86, nalezeno: C 63,31, H 7,35, N 8,66

P ř í k l a d 1 7

6-[3-(2-(N-Fenethylamino)cyklopentylmethyl)fenyl]pyridin- -2-ylamin

Způsobem popsaným v příkladu 11 za použití fenethylaminu se po separaci isomerů vyrobí polárnější isomer (výtěžek 85 %), jemuž byla přidělena stereochemie trans, ve formě hydrochloridové soli o teplotě tání 110 až 130°C.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,29 (m, 2H), 1,40 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 2,51 (dd, J = 8,5, 13, 1H), 2,6 - 2,8 (m, 5H), 4,55 (brs, 2H, NH₂), 6,40 (d, J = 8, 1H), 7,05 (d, J = 8, 1H), 7,2 - 7,4 (m, 7H), 7,46 (t, J = 8, 1H), 7,81 (m, 2H)

¹³C NMR (CDCl₃): δ 22,5, 30,8, 32,6, 36,4, 40,3, 47,6,

49,70, 64,5, 106,8, 110,6, 126,0, 126,6, 128,3, 128,6,
129,0, 137,25, 138,2, 140,0, 141,8, 156,0, 158,2

MS (%): 372 (rodičovský+1, 100)

Analýza pro $C_{25}H_{29}N_3 \cdot 2HCl \cdot 3/2H_2O$: vypočteno: C 63,69, H
7,27, N 8,91, nalezeno: C 63,80, H 7,41, N 8,53

P ř í k l a d 1 8

6-[3-(2-(4-Methylpiperazin-1-yl)cyklohexylmethyl)fenyl]-
pyridin-2-ylamin

Způsobem popsaným v příkladu 11 se za použití N-methylpiperazinu vyrobí produkt (96 %), který je směsí diastereomerů, ve formě hydrochloridové soli o teplotě tání 195 až 208°C.

1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,1 - 1,6 (m, 8H), 1,8 - 1,9 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,4 - 2,7 (m, 8H), 2,90 (m, 1H), 4,53 (brs, 2H, NH_2), 6,40 (d, $J = 8$, 1H), 7,02 (d, $J = 8$, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,45 (t, $J = 8$, 1H), 7,79 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 13,8, 24,5, 25,7, 26,9, 30,5, 37,2, 45,9, 50,1, 55,5, 65,8, 106,7, 110,6, 126,6, 129,1, 137,0, 138,2, 143,1, 156,2, 158,1

MS (%): 365 (rodičovský+1, 100)

Analýza pro $C_{23}H_{32}N_4 \cdot 3HCl \cdot 5/2H_2O \cdot 2/3(C_4H_{10}O)$: vypočteno: C
57,26, H 8,11, N 10,41, nalezeno: C 57,15, H 7,81, N 10,11

P ř í k l a d 1 9

6-[3-(2-(N-Benzylamino)cyklohexylmethyl)fenyl]pyridin-2-yl-
amin

Způsobem popsaným v příkladu 11 se za použití benzylaminu vyrobí produkt (72 %), který je směsí diastereomerů, ve formě hydrochloridové soli o teplotě tání 170 až 185°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,3 - 1,4 (m, 4H), 1,6 - 1,8 (m, 4H), 2,57 (dd, $J = 9, 13$, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 3,77 (dd, $J = 9, 38$, 2H), 4,58 (br s, 2H, NH_2), 6,40 (d, $J = 8$, 1H), 7,05 (d, $J = 8$, 1H), 7,2 - 7,4 (m, 7H), 7,46 (t, $J = 8$, 1H), 7,82 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 25,2, 25,6, 27,0, 28,6, 39,0, 50,8, 51,3, 56,1, 60,1, 106,7, 110,6, 126,5, 126,6, 128,1, 128,3, 129,5, 137,1, 138,3, 141,2, 141,9, 142,5, 156,2, 158,2

MS (%): 372 (rodičovský+1, 100)

Analýza pro $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C 63,69, H 7,27, N 8,91, nalezeno: C 64,03, H 7,25, N 8,90

P ř í k l a d 2 0

6-[4-(2-(2-Ethoxyethylamino)cyklohexylmethyl)fenyl]pyridin-2-ylamin

Způsobem popsaným v příkladu 11 se za použití 2-ethoxyethylaminu vyrobí produkt (100 %), který je směsí diastereomerů, ve formě hydrochloridové soli o teplotě tání 70 až 90°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,21 (t, $J = 8$, 3H), 1,2 - 1,7 (m, 8H), 2,5 - 2,9 (multiplety, 3H), 3,4 - 3,6 (m, 7H), 4,54 (brs, 2H, NH_2), 6,39 (d, $J = 8$, 1H), 7,03 (d, $J = 7,5$, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,44 (t, $J = 8$, 1H), 7,80 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 15,2, 26,9, 28,7, 30,4, 32,2, 46,2, 46,8, 57,0, 60,5, 66,25, 70,1, 106,7, 110,6, 126,5, 129,3, 167,0, 138,2, 141,6, 142,4, 156,2, 158,2

MS (%): 354 (rodičovský+1, 100)

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C 44,90, H 8,73, N 7,14, nalezeno: C 44,69, H 8,82, N 6,82

P ř í k l a d 2 1

6-[4-(2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)cyklohexylmethyl)fenyl]pyridin-2-ylamin

Způsobem popsaným v příkladu 11 se za použití N-benzylpiperazinu vyrobí produkt (67 %), který je směsí diastereomerů, ve formě hydrochloridové soli o teplotě tání 205 až 215°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,0 - 1,8 (m, 8H), 1,8 - 1,9 (m, 3H), 2,4 - 2,6 (m, 8H), 2,92 (m, 1H), 3,51 (singlety, 2H), 4,53 (bs, 2H, NH_2), 6,40 (d, $J = 8$, 1H), 7,03 (d, $J = 7$, 1H), 7,1 - 7,3 (m, 7H), 7,45 (t, $J = 7,5$, 1H), 7,79 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 19,8, 24,5, 25,7, 26,9, 30,5, 37,2, 50,1, 53,0, 53,5, 63,1, 65,9, 106,7, 110,6, 126,6, 126,9, 128,1, 129,1, 129,2, 137,0, 138,0, 138,2, 143,1, 156,2, 158,1

MS (%): 441 (rodičovský+1, 100)

Analýza pro $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4 \cdot 3\text{HCl} \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C 60,36, H 7,34, N 9,71, nalezeno: C 60,53, H 7,35, N 8,97

P ř í k l a d 2 2

6-[4-(2-(4-(N-Isopropylacetamido)piperazin-1-yl)cyklohexylmethyl)fenyl]pyridin-2-ylamin

Způsobem popsaným v příkladu 11 se za použití N-(N-isopropylacetamido)piperazinu vyrobí produkt (94 %), který je směsí diastereomerů, ve formě hydrochloridové soli o teplotě tání 180 až 200°C (za rozkladu).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,147 a 1,148 (dublety, $J = 6$, 6H), 1,2 - 1,8 (m, 11H), 2,6 (brm, 8H), 2,95 (s, 2H), 4,088 a 4,092 (heptety, $J = 6$, 1H), 4,53 (brs, 2H, NH_2), 6,40 (d, $J = 8$, 1H), 7,02 (d, $J = 8$, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,45 (t, $J = 8$, 1H), 7,79 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 22,75, 24,5, 25,7, 26,1, 30,6, 60,5, 50,2, 53,8, 61,5, 65,8, 106,7, 110,6, 126,6, 129,1, 137,0, 138,2, 143,0, 156,1, 158,2, 169,2

MS (%): 450 (rodičovský+1, 100)

Analýza pro $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O} \cdot 3\text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O} \cdot (\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O})$: C 57,98, H 8,32, N 10,91, nalezeno: C 57,77, H 7,90, N 10,85

P ř í k l a d 2 3

6-[4-((2-(Fenethyl)-[2,2,1]bicyklohept-1-yl)methyl)fenyl]-
pyridin-2-ylamin

Způsobem popsaným v příkladu 11 za použití N-fenethylaminu se získá

produkt (výtěžek 73 %), jemuž byla přidělena stereochemie trans, o teplotě tání 195 až 204°C (za rozkladu).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,2 - 1,4 (m, 4H), 1,58 (m, 2H), 1,94 (brs, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,33 (brs, 1H), 2,4904 (dd, $J = 10$, 14, 2H), 2,7 - 2,8 (m, 4H), 3,10 (dd, $J = 4$, 11, 1H, přidělena trans stereochemie), 4,54 (brs, 2H, NH_2), 6,41 (d, $J = 8$, 1H), 7,04 (d, $J = 7$, 1H), 7,2 - 7,3 (m, 5H), 7,27 (m, 2H), 7,46 (t, $J = 8$, 1H), 7,79 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 20,3, 22,4, 31,7, 36,6, 37,3, 39,9, 40,7, 43,3, 50,1, 59,3, 106,8, 110,7, 126,1, 126,7, 128,4, 128,7, 128,9, 137,1, 138,3, 140,4, 142,8, 156,2, 158,2

MS (%): 398 (rodičovský+1, 100)

Analýza pro $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C 66,39, H 7,22, N 8,60, nalezeno: C 66,00, H 7,22, N 8,60

P ř í k l a d 2 4

6-[4-((2-(3-azabicyklo[3,1,0]hex-6-ylamino)-[2,2,1]bicyklohept-1-yl)methyl)fenyl]pyridin-2-ylamin

Způsobem popsaným v příkladu 11 se za použití 3-azabicyklo[3,1,0]hex-6-ylaminu vyrobí produkt (78 %), který je směsí diastereomerů, ve formě hydrochloridové soli o teplotě tání 248 až 260°C (za rozkladu).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,04 (brd, $J = 9$, 2H), 1,29 (m, 4H), 1,53 (m, 2H), 1,59 (brs, 1H), 1,89 (brs, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,21 (ddd, $J = 3$, 14, 24, 2H), 2,48 (brs, 1H), 2,78 (dd, $J = 4$, 13, 1H, přidělena trans stereochemie), 3,02 (m, 4H), 4,55

(brs, 2H, NH_2), 6,39 (d, $J = 8$, 1H), 7,02 (d, $J = 7,5$, 1H),
 7,19 (m, 2H), 7,44 (t, $J = 8$, 1H), 7,79 (m, 2H)
 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 22,4, 25,5, 25,6, 27,35, 32,5, 38,3,
 36,8, 38,3, 41,3, 49,5, 52,6, 53,6, 106,8, 110,6, +26,7,
 128,9, 137,1, 138,3, 142,5, 156,2, 158,3
 MS (%): 375 (rodičovský+1, 100)
 Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4 \cdot 3\text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O} \cdot 1/2(\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O})$: vypočteno: C
 58,92, H 7,42, N 10,57, nalezeno: C 59,02, H 7,50, N 10,64

P ř í k l a d 2 5

6-[2-(N-Fenethylamino)-5-fenylcyklohexylmethyl)methyl]-
 fenyl]pyridin-2-ylamin

Způsobem popsaným v příkladu 11 se za použití
 N-fenethylaminu vyrobí produkt (77,5 %), který je směsí
 diastereomerů, ve formě hydrochloridové soli o teplotě tání
 178 až 192°C (za rozkladu).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,2 - 1,5 (m, 6H), 2,2 - 2,5 (m, 3H), 2,84
 (m, 4H), 3,03 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 4,49 (brs, 2H, NH_2),
 6,41 (d, $J = 8$, 1H), 7,02 (d, $J = 7,5$, 1H), 7,2 - 7,4 (m,
 12H), 7,46 (t, $J = 8$, 1H), 7,74 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 32,6, 33,0, 36,7, 338,7, 38,8, 43,8,
 44,7, 48,1, 60,4, 106,8, 110,8, 125,9, 126,3, 126,6, 126,8,
 128,3, 128,5, 128,8, 129,6, 137,3, 138,3, 140,1, 141,0,
 1416,8, 156,2, 158,2

MS (%): 462 (rodičovský+1, 100)

Analýza pro $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1/2\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot (\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O})$: vypočteno: C
 66,41, H 7,48, N 6,37, nalezeno: C 66,42, H 7,29, N 6,17

P ř í k l a d 2 6

6-[4-((2-(Fenethylamino)[2,2,1]bicyklohept-1-yl)methyl)fenyl]-
 pyridin-2-ylamin

Způsobem popsaným v příkladu 11 za použití N-fenethylaminu vyrobí produkt (výtěžek 96 %), jemuž byla přidělena stereochemie cis, o teplotě tání 170 až 180°C (za rozkladu).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,08 (m, 1H), 1,15 (m, 1H), 1,2 - 1,4 (m, 4H), 1,57 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 2,0 - 2,2 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,69 (m, 4H), 2,77 (m, 1H), 4,50 (brs, 2H, NH_2), 6,42 (d, $J = 8$, 1H), 7,05 (d, $J = 8$, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,22 (m, 5H), 7,47 (t, $J = 8$, 1H), 7,81 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 22,1, 27,4, 36,4, 36,6, 37,1, 39,0, 41,7, 49,7, 52,5, 68,5, 106,8, 110,7, 126,0, 126,7, 128,4, 128,6, 128,9, 137,3, 138,3, 140,1, 142,3, 156,1, 158,2

MS (%): 398 (rodičovský+1, 100)

Analýza pro $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot 1/2(\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O})$: vypočteno: C 66,28, H 7,67, N 8,00, nalezeno: C 66,57, H 7,41, N 7,64

P ř í k l a d 2 7

6-(((2-(3-azabicyklo[3,1,0]hex-6-ylamino)-5-fenylcyklohexylmethyl)methyl)fenyl]pyridin-2-ylamin

Způsobem popsaným v příkladu 11 se za použití 3-azabicyklo[3,1,0]hex-6-ylaminu vyrobí produkt (56 %), který je směsí diastereomerů, ve formě hydrochloridové soli o teplotě tání 200 až 220°C (za rozkladu).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,2 - 3,2 (multiplety pro 18H), 4,53 a 4,58 (široké singlety, 2H, NH_2), 6,40 a 6,44 (dublety, $J = 8$, 1H), 7,02 a 7,05 (dublety, $J = 7,5$, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,25 (m, 5H), 7,40 a 7,45 (triplety, $J = 8$, 1H), 7,89 a 7,87 (multiplety, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 25,3, 26,1, 30,9, 32,9, 34,6, 37,1, 39,9, 53,0, 64,9, 66,5, 106,8, 107,2, 110,8, 110,9, 125,9, 126,8, 127,0, 127,1, 128,3, 129,2, 138,4, 138,5, 156,2, 158,2

MS (%): 439 (rodičovský+1, 100)

P ř í k l a d 2 8

N-Methyl-(2-aminopyrid-6-ylbenzyliden)oxindol

Způsobem popsaným v příkladu 11 se za použití N-methyloxindolu vyrobí produkt (100 %), který je směsí diastereomerů, ve formě hydrochloridové soli o teplotě tání 170 až 175°C (za rozkladu).

^1H NMR (CDCl_3): δ 3,26 (s, 3H), 4,60 (brs, 2H, NH_2), 6,47 (d, $J = 8$, 1H), 6,80 (d, $J = 8$, 1H), 6,86 (t, $J = 8$, 1H), 7,12 (d, $J = 8$, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,50 (t, $J = 8$, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,02 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 26,1, 107,7, 108,1, 110,9, 121,1, 121,7, 122,8, 126,8, 127,1, 129,7, 132,3, 135,0, 136,7, 138,4, 140,6, 144,1, 154,9, 158,3, 168,45

MS (%): 328 (rodičovský+1, 100)

Analýza pro $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O} \cdot 0.1/4\text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C 76,00, H 5,31, N 12,66, nalezeno: C 75,93, H 5,30, N 11,87

P ř í k l a d 2 9

N-Methyl-(2-aminopyrid-6-ylbenzyl)oxindol

Redukcí sloučeniny z příkladu 28 se vyrobí produkt (60 %), který je směsí diastereomerů, ve formě hydrochloridové soli o teplotě tání 45 až 55°C (za rozkladu).

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,91 (dd, $J = 10,14$, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,52 (dd, $J = 4, 14$, 1H), 3,73 (m, 1H), 4,53 (brs, 2H, NH_2), 6,42 (d, $J = 8$, 1H), 6,725 (d, $J = 8$, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,88 (t, $J = 7,5$, 1H), 7,05 (d, $J = 8$, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,46 (t, $J = 7,5$, 1H), 7,81 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 26,1, 36,5, 47,0, 107,0, 107,9, 110,7, 122,1, 124,6, 126,7, 127,9, 129,6, 138,0, 138,3, 138,5, 144,2, 155,7, 158,3, 177,0

MS (%): 330 (rodičovský+1, 100)

P ř í k l a d 3 0

N-(2-Dimethylaminoethyl)-(2-aminopyrid-6-ylbenzyliden)oxindol

Způsobem popsaným v příkladu 28 se za použití N-(2-dimethylaminoethyl)oxindolu vyrobí produkt (výtěžek 91 %), který je směsí diastereomerů, ve formě hydrochloridové soli o teplotě tání 165 až 190°C (za rozkladu).

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,33 (s, 6H), 2,59 (t, $J = 7$, 2H), 3,90 (t, $J = 7$, 2H), 4,55 (brs, 2H, NH_2), 6,48 (d, $J = 8$, 1H), 6,85 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 7,5$, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,51 (t, $J = 8$, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,02 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 37,6, 45,1, 55,6, 107,0, 107,7, 110,4, 121,1, 122,4, 125,9, 126,2, 129,1, 131,7, 136,3, 137,8, 157,6. Vzhledem k omezené rozpustnosti sloučeniny nebyly při tomto měření viditelné všechny atomy uhlíku.

MS (%): 385 (rodičovský+1, 100)

Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C 60,63, H 5,94, N 11,78, nalezeno: C 60,61, H 6,13, N 10,12

P ř í k l a d 3 1

N-(2-Dimethylaminoethyl)-(2-aminopyrid-6-ylbenzyl)oxindol

Redukcí sloučeniny z příkladu 30 mravenčanem amonným katalyzovanou palladiem se vyrobí produkt (výtěžek 97 %), který je směsí diastereomerů, ve formě hydrochloridové soli o teplotě tání 120 až 135°C (za rozkladu).

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,25 (s, 6H), 2,39 (m, 2H), 2,95 (dd, $J = 9$, 14, 1H), 3,48 (dd, $J = 4$, 14, 1H), 3,7 - 3,9 (m, 3H), 4,47 (brs, 2H, NH_2), 6,42 (d, $J = 8$, 1H), 7,76 (d, $J = 8$, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,89 (t, $J = 7$, 1H), 7,05 (d, $J = 7,5$, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,46 (t, $J = 8$, 1H), 7,79 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 36,5, 38,2, 45,6, 46,9, 55,9, 107,0,

108,1, 110,7, 122,0, 124,7, 126,6, 127,9, 128,4, 129,7,
130,9, 138,0, 138,3, 143,5, 155,8, 158,2, 176,8
MS (%) 387 (rodičovský+1, 100)

P ř í k l a d 3 2

6-[(N-5-Isoxazolylmethyl)-4-(piperidin-4-yl)fenyl]pyridin-
-2-ylamin

Ze sloučeniny z příkladu 13 se za použití 5-brommethylišoxazolu pro alkylation 6-[4-(piperidin-4-yl)-fenyl]pyridin-2-ylaminu v ethylacetátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve výtěžku 90 % o teplotě tání 122 až 127°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,81 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 2,485 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 3,735 (s, 2H), 4,57 (brs, 2H, NH_2), 6,17 (d, J = 1,5, 1H), 6,38 (d, J = 8, 1H), 7,01 (d, J = 8, 1H, 7,24 (m, 2H), 7,43 (t, J = 8, 1H), 7,81 (m, 2H), 8,18 (d, J = 1,7, 1H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 33,2, 41,8, 53,4, 53,9, 102,4, 106,8, 110,6, 126,8, 126,9, 137,7, 138,2, 146,4, 150,1, 155,9, 158,2, 168,9

MS (%): 335 (rodičovský+1, 100)

Analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O} \cdot 1/4(\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2)$: vypočteno: C 70,76, H 6,79, N 15,72, nalezeno: C 70,83, H 6,62, N 15,73

P ř í k l a d 3 3

6-[(N-Acetamido)-4-(piperidin-4-yl)fenyl]pyridin-2-ylamin

Ze sloučeniny z příkladu 13 se za použití jodacetamidu pro alkylation 6-[4-(piperidin-4-yl)fenyl]pyridin-2-ylaminu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu (výtěžek 55 %) o teplotě tání 224 až 227°C.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,76 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 2,51 (m,

2H), 2,88 (s, 2H), 2,91 (m, 4H), 5,94 (d, $J = 4,5$, 1H), 6,39 (d, $J = 8$, 1H), 7,01 (d, $J = 7$, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,44 (t, $J = 8$, 1H), 7,90 (m, 2H)
 ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 33,0, 41,1, 54,0, 61,7, 106,7, 108,0, 126,3, 126,8, 137,3, 137,9, 146,5, 154,3, 159,4, 172,0
 MS (%): 311 (rodičovský+1, 100)
 Analýza pro $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C 67,69, H 7,26, N 17,54, nalezeno: C 67,96, H 7,03, N 17,37

P ř í k l a d 3 4

6-[(N-Benzoylmethyl)-4-(piperidin-4-yl)fenyl]pyridin-2-yl-amin

Ze sloučeniny z příkladu 13 se za použití fenacylbromidu pro alkylaci 6-[4-(piperidin-4-yl)fenyl]pyridin-2-ylaminu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu (výtěžek 75 %) o teplotě tání 180 až 200°C ve formě hydrochloridové soli.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,8 - 2,0 (m, 4H), 2,27 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 4,57 (brs, 2H, NH_2), 6,40 (d, $J = 8$, 1H), 7,03 (d, $J = 7,5$, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,55 (t, $J = 7,5$, 1H), 7,83 (m, 2H), 8,01 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 33,2, 42,0, 54,6, 64,8, 106,8, 110,6, 126,8, 127,0, 128,1, 128,5, 133,1, 136,1, 137,6, 138,3, +46,7, 155,9, 158,1, 196,7

MS (%): 372 (rodičovský+1, 100)

Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 3/4\text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C 62,95, H 6,27, N 9,18, nalezeno: C 63,13, H 6,38, N 9,07

P ř í k l a d 3 5

6-[(N-(3,4-Dimethoxybenzyl)-4-(piperidin-4-yl)fenyl]pyridin-2-ylamin

Ze sloučeniny z příkladu 13 se za použití 3,4-dimethoxybenzylbromidu pro alkylaci 6-[4-(piperidin-4-yl)fenyl]pyridin-2-ylaminu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu (výtěžek 89 %) o teplotě tání 150 až 165°C ve formě hydrochloridové soli.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,85 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,6 (brs, 2H), 6,40 (d, $J = 8$, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,02 (d, $J = 7,5$, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,45 (t, $J = 8$, 1H), 7,82 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 32,9, 42,2, 53,8, 55,91, 55,935, 60,4, 62,8, 106,9, 1110,7, 110,8, 112,6, 121,7, 126,9, 127,1, 137,7, 138,3, 146,6, 148,3, 156,1, 158,3

MS (%): 404 (rodičovský+1, 100)

Analýza pro $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 7/4\text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C 59,11, H 6,85, N 8,27, nalezeno: C 59,19, H 6,923, N 8,21

P ř í k l a d 3 6

6-[(N-(3,4-Methylenedioxybenzyl))-4-(piperidin-4-yl)fenyl]-pyridin-2-ylamin

Ze sloučeniny z příkladu 13 se za použití 3,4-methylenedioxybenzylbromidu pro alkylaci 6-[4-(piperidin-4-yl)fenyl]pyridin-2-ylaminu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu (výtěžek 82 %) o teplotě tání 150 až 165°C ve formě hydrochloridové soli.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,87 (m, 4H), 2,11 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 5,94 (s, 2H), 6,41 (d, $J = 8$, 1H), 6,76 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,02 (d, $J = 7,5$, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,46 (t, $J = 8$, 1H), 7,83 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 33,0, 42,2, 53,8, 62,8, 100,9, 106,9, 107,9, 109,8, 110,7, 122,6, 126,9, 127,1, 131,4, 137,7, 138,4, 146,7, 147,6, 156,1, 158,3

MS (%): 388 (rodičovský+1, 100)

Analýza pro $C_{24}H_{25}N_3O_2 \cdot 3/2H_2O \cdot 2HCl$: vypočteno: C 59,14, H 6,20, N 8,62, nalezeno: C 59,22, H 6,32, N 8,53

P ř í k l a d 3 7

6-[(N-(2-Furyl)methyl)-4-(piperidin-4-yl)fenyl]pyridin-2-yl-amin

Ze sloučeniny z příkladu 13 se za použití furfurylbromidu pro alkylaci 6-[4-(piperidin-4-yl)fenyl]pyridin-2-ylaminu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu (výtěžek 100 %) o teplotě tání 75 až 95°C ve formě hydrochloridové soli.

1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,8 - 1,9 (m, 4H), 2,11 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 4,6 (brs, 2H, NH_2), 6,21 (m, 1H), 6,30 (m, 1H), 6,38 (d, $J = 8$, 1H), 7,00 (d, $J = 7,5$, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,43 (t, $J = 7,5$, 1H), 7,80 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 33,1, 42,1, 53,8, 55,0, 136,8, 128,8, 110,0, 110,6, 126,8, 127,0, 137,6, 138,2, 142,1, 146,7, 151,6, 156,0, 158,2

MS (%): 334 (rodičovský+1, 100)

Analýza pro $C_{21}H_{23}N_3O \cdot 2HCl \cdot 3/4H_2O$: vypočteno: C 57,650, H 6,56, N 9,60, nalezeno: C 57,66, H 6,69, N 9,47

P ř í k l a d 3 8

N-[4'-(6-Aminopyridin-2-yl)bifenyl-4-ylmethyl]-5,6-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

Způsobem popsaným v příkladu 2 se za použití 5,6-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu ve stupni reduktivní aminace vyrobí produkt (výtěžek 88 %, vztaženo na závěrečné odblokování) o teplotě tání 205 až 209°C

1H NMR ($CDCl_3$): δ 2,72 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,8 (brs, 2H),

6,39 (d, $J = 8$, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,98 (d, $J = 7,5$ 1H), 7,3 - 7,4 (m, 3H), 7,5 - 7,7 (m, 4H), 7,85 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 28,2, 50,6, 55,4, 55,8, 62,2, 107,5, 139,5, 110,9, 111,4, 125,9, 126,1, 126,9, 127,0, 127,3, 129,9, 136,7, 138,5, 138,6, 140,9, 147,2, 147,5, 155,5, 158,6

MS (%): 452 (rodičovský+1, 100)

Analýza pro $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C 75,63, H 6,57, N 9,12, nalezeno: C 75,75, H 6,37, N 9,20

P ř í k l a d 3 9

6-[(N-(5-Isothiazolyl)methyl)-4-(piperidin-4-yl)fenyl]-pyridin-2-ylamin

Ze sloučeniny z příkladu 13 se za použití 5-isothiazolylbromidu pro alkylation 6-[4-(piperidin-4-yl)fenyl]-pyridin-2-ylaminu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu (výtěžek 95 %) o teplotě tání 140 až 145°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,795 (m, 4H), 2,16 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 3,02 (m, 4H), 3,835 (s, 2H), 6,385 (d, $J = 8$, 1H), 6,96 (d, $J = 7,5$, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,42 (t, $J = 8$, 1H), 7,75 (m, 2H), 8,35 (s, 1H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 33,1, 41,9, 54, 1, 55,4, 107,1, 110,75, 122,2, 126,9, 127,0, 137,6, 138,4, 146,5, 155,9, 157,4, 158,3, 166,6

MS (%): 351 (rodičovský+1, 100)

Analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{S} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C 66,82, H 6,45, N 15,58, nalezeno: C 67,08, H 6,51, N 15,13

P ř í k l a d 4 0

6-[(N-(5-Thiazolyl)methyl)-4-(piperidin-4-yl)fenyl]-pyridin-2-ylamin

Ze sloučeniny z příkladu 13 se za použití 5-thiazolylbromidu pro alkylaci 6-[4-(piperidin-4-yl)fenyl]pyridin-2-ylaminu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu (výtěžek 99 %) o teplotě tání 151 až 154°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,81 (m, 4H), 2,145 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 4,57 (brs, 2H, NH_2), 6,39 (d, $J = 8$, 1H), 7,01 (d, $J = 7$, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,44 (t, $J = 8$, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 8,74 (s, 1H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 33,2, 42,1, 53,8, 54,3, 106,8, 110,6, 126,8, 127,0, 136,4, 137,6, +38,3, 1412,7, 146,6, 163,3, 156,0, 158,2

MS (%): 351 (rodičovský+1, 100)

Analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{S}$: vypočteno: C 68,54, H 6,33, N 15,99, nalezeno: C 68,21, H 6,49, N 15,63

P ř í k l a d 4 1

6-[(N-(2-Pyridyl)methyl)-4-(piperidin-4-yl)fenyl]-pyridin-2-ylamin

Ze sloučeniny z příkladu 13 se za použití 2-pyridylbromidu pro alkylaci 6-[4-(piperidin-4-yl)fenyl]pyridin-2-ylaminu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu (výtěžek 97 %) o teplotě tání 180 až 190°C ve formě hydrochloridové soli.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,82 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 4,54 (brs, 2H, NH_2), 6,38 (d, $J = 8$, 1H), 7,02 (d, $J = 7,5$, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,64 (t, $J = 8$, 1H), 7,81 (m, 2H), 8,55 (m, 1H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 33,2, 42,2, 54,4, 64,9, 106,8, 110,6, 121,9, 123,2, 126,8, 127,0, 136,3, 137,6, 138,2, 146,8, 149,1, 156,0, 158,2, 158,7

MS (%): 345 (rodičovský+1, 100)

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4 \cdot 2\text{HCl} \cdot 7/4\text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C 58,86, H 6,62, N 12,48, nalezeno: C 58,99, H 6,66, N 12,24

P ř í k l a d 4 2

6-[(N-(3-Pyridyl)methyl)-4-(piperidin-4-yl)fenyl]-
pyridin-2-ylamin

Ze sloučeniny z příkladu 13 se za použití 3-pyridyl-bromidu pro alkylaci 6-[4-(piperidin-4-yl)fenyl]pyridin-2-ylaminu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu (výtěžek 86 %) o teplotě tání 202 až 215°C ve formě hydrochloridové soli.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,81 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 4,625 (brs, 2H, NH_2), 6,38 (d, J = 8, 1H), 7,01 (d, J = 7,5, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,43 (t, J = 8, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 8,49 (m, 1H), 8,54 (m, 1H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 33,1, 42,1, 54,1, 60,4, 106,8, 110,6, 123,3, 126,8, 127,0, 133,7, 136,8, 137,6, 138,3, 146,6, 148,4, 150,3, 155,9, 158,2

MS (%): 345 (rodičovský+1, 100)

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4 \cdot 3\text{HCl} \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C 54,95, H 6,29, N 11,65, nalezeno: C 54,93, H 6,51, N 11,31

P ř í k l a d 4 3

6-[(N-(2-Imidazolyl)methyl)-4-(piperidin-4-yl)fenyl]-
pyridin-2-ylamin

Ze sloučeniny z příkladu 13 se za použití 2-imidazolylaldehydu pro reduktivní aminaci 6-[4-(piperidin-4-yl)fenyl]pyridin-2-ylaminu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu (výtěžek 88 %) o teplotě tání 160 až 163°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,81 (m, 4H), 2,28 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 3,75 (brs, 2H), 6,395 (d, J = 8, 1H), 6,94 (m, 1H), 7,00 (d, J = 7,5, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,43 (t, J = 8, 1H), 7,79 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 32,6, 41,6, 54,0, 55,7, 107,0, 110,7,

127,0, 137,9, 138,4, 146,0, 155,9, 158,3

MS (%): 334 (rodičovský+1, 100)

Analýza pro $C_{20}H_{23}N_5 \cdot 1/2H_2CO_3$: vypočteno: C 67,56, H 6,64, N 19,22, nalezeno: C 67,48, H 6,89, N 18,91

P ř í k l a d 4 4

6-[(N-(4-Imidazolyl)methyl)-4-(piperidin-4-yl)fenyl]- pyridin-2-ylamin

Ze sloučeniny z příkladu 13 se za použití 4-imidazolylaldehydu pro reduktivní aminaci 6-[4-(piperidin-4-yl)-fenyl]pyridin-2-ylaminu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu (výtěžek 92 %) o teplotě tání nad 210°C (za rozkladu) ve formě hydrochloridové soli.

1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,74 (m, 4H), 2,07 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 5,94 (brs, 2H, NH_2), 6,39 (d, J = 8, 1H), 6,90 (brs, 1H), 7,00 (d, J = 7,4, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,42 (t, J = 8, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,88 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 32,8, 41,4, 53,3, 54,1, 106,7, 108,0, 126,3, 126,7, 137,3, 137,9, 146,5, 154,3, 159,5

MS (%): 334 (rodičovský+1, 100)

Analýza pro $C_{20}H_{23}N_5 \cdot 1/2H_2CO_3$: vypočteno: C 67,56, H 6,64, N 19,22, nalezeno: C 67,99, H 6,72, N 19,07

P ř í k l a d 4 5

6-[(N-(4-Pyridyl)methyl)-4-(piperidin-4-yl)fenyl]- pyridin-2-ylamin

Ze sloučeniny z příkladu 13 se za použití 4-pyridinkarboxaldehydu pro reduktivní aminaci 6-[4-(piperidin-4-yl)-fenyl]pyridin-2-ylaminu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu (výtěžek 74 %) o teplotě tání nad 159 až 163°C ve formě hydrochloridové soli.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,81 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 4,57 (brs, 2H, NH_2), 6,39 (d, $J = 8$, 1H), 7,02 (d, $J = 7$, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,43 (t, $J = 8$, 1H), 7,83 (m, 2H), 8,52 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 33,4, 42,2, 54,4, 62,1, 106,9, 110,7, 123,9, 127,1, 137,7, 138,3, 146,7, 148,1, 149,7, 156,0, 158,3

MS (%): 345 (rodičovský+1, 100)

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4 \cdot 5/4\text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C 72,00, H 7,28, N 15,27, nalezeno: C 72,23, H 6,97, N 15,47

P ř í k l a d 4 6

6-[(N-(2-Furyl)methyl)-4-(pyrrolidin-3-yl)fenyl]pyridin-2-ylamin

A. Diethyl-4-[2-(2,5-dimethylpyrrolyl)-6-pyridyl]benzyliden-malonát

Do 125ml nádoby s kulatým dnem vybavené přívodem plynného dusíku se předloží 3,3 g (11,96 mmol) 2-(2,5-dimethylpyrrolyl)-6-(4-(4'-formylbifenyl-4-yl)pyridinu (příklad 1B), 1,9 g (11,96 mmol) diethylmalonátu, 60 ml benzenu, 51 mg (0,6 mmol) piperidinu a 10 mg benzoové kyseliny. Reakční směs se přes noc zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a nalije do vody a ethylacetátu. Organická vrstva se promyje 1M kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a ethylacetátu, jako elučního činidla. Získá se produkt ve formě žlutého oleje (4,32 g, 86,5 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,31 (t, $J = 7$, 3H), 1,34 (t, $J = 7$, 3H), 2,21 (s, 6H), 4,33 (q, $J = 7$, 2H), 4,35 (q, $J = 7$, 2H), 5,93 (s, 2H), 7,17 (d, $J = 8$, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,77 (m, 2H),

7,87 (t, $J = 8$, 1H), 8,09 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 13,5, 14,0, 14,2, 61,7, 61,8, 108,1, 118,5, 120,5, 126,7, 127,2, 128,6, 129,9, 130,1, 133,7, 138,8, 140,2, 141,3, 151,8, 155,6, 164,1, 166,7

IR (in substantia, cm^{-1}): 1727 ($\text{C}=\text{O}$)

MS (%): 419 (rodičovský+1, 100)

B. Ethyl-3-[2-(2,5-dimethylpyrrolyl)-6-pyridyl]fenyl-3-
-kyanopropionát

Do 125ml nádoby s kulatým dnem vybavené zpětným chladičem a přívodem plynného dusíku se předloží 4,32 g (10,33 mmol) diethyl-4-[2-(2,5-dimethylpyrrolyl)-6-pyridyl]benzylidenmalonátu a 100 ml ethanolu. Ke vzniklému roztoku se za míchání přidá roztok 672 mg (10,33 mmol) kyanidu draselného v 2,6 ml vody. Reakční směs se přes noc zahřívá na 60°C , ochladí, rozloží zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, poté vyjme do ethylacetátu, promyje kyselinou a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a ethylacetátu, jako elučního činidla. Získá se 3,00 g (78 %) produktu ve formě oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,21 (s, 6H), 2,96 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,355 (t, $J = 7$, 1H), 5,93 (s, 2H), 7,17 (d, $J = 8$, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,74 (d, $J = 8$, 1H), 7,89 (t, $J = 8$, 1H), 8,09 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 13,5, 32,9, 39,7, 52,4, 107,1, 118,4, 113,75, 120,3, 127,8, 128,6, 135,4, 138,8, 151,8, 155,8, 169,5

IR (in substantia, cm^{-1}): 2244 (CN), 1739 ($\text{C}=\text{O}$)

MS (%): 374 (rodičovský+1, 100)

C. 2-(2,5-Dimethylpyrrolyl)-6-[4-(2-oxopyrrolidin-3-yl)-
fenyl]pyridin

Do 125ml nádoby s kulatým dnem vybavené zpětným chladičem a přívodem plynného dusíku se předloží 2,84 g (7,61 mmol) ethyl-3-[2-(2,5-dimethylpyrrolyl)-6-pyridyl]-fenyl-3-kyanopropionátu, 50 ml ethanolu a 1 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. K výslednému roztoku se během zahřívání přidá 700 mg 10% palladia na uhlíku a 2,4 g (38,07 mmol) mravenčanu amonného. Reakční směs se 4,75 hodiny zahřívá na 80°C, přičemž se k ní v hodinových intervalech přidává další katalyzátor a mravenčan amonný. Poté se reakční směs ochladí a prefiltruje přes celit. Filtrát se odpaří a zbytek se vyjme do ethylacetátu. Ethylacetátový roztok se promyje vodným hydroxidem sodným, vysuší síranem sodným a odpaří. Zbytek se vyjme do 50 ml suchého toluenu a toluenový roztok se mísí s 5 ml triethylaminu. Výsledná směs se 1 hodinu zahřívá ke zpětnému toku, poté ochladí, promyje zředěnou vodnou kyselinou chlorovodíkovou a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu, jako elučního činidla. Získá se produkt (204,5 mg, 8,1 %) ve formě oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,21 (s, 6H), 2,64 (AB, $J = 8,5, 17$, $D_n = 94$, 2H), 3,43 (dd, $J = 7,9$, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 5,92 (s, 2H), 7,02 (bs, 1H), 7,13 (d, $J = 8$, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,72 (d, $J = 8$, 1H), 7,86 (t, $J = 8$, 1H), 8,04 (m, 2H)
 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 13,5, 38,0, 40,0, 49,5, 107,0, 118,2, 119,9, 127,2, 127,4, 128,7, 137,3, 138,7, 143,5, 151,7, 156,3, 177,8

IR (in substantia, cm^{-1}): 1708 a 1685 (C=O)

MS (%): 332 (rodičovský+1, 100)

D. 2-(2,5-Dimethylpyrrolyl)-6-[4-(pyrrolidin-3-yl)fenyl]-pyridin

Do 125ml nádoby s kulatým dnem vybavené zpětným chladičem a přívodem plynného dusíku se předloží 230 mg

(1,73 mmol) chloridu hlinitého a 8 ml suchého tetrahydrofuranu. Výsledný roztok se ochladí na 0°C a přidá se k němu 4,04 ml (4,04 mmol) 1,0M roztoku lithiualuminiumhydridu v tetrahydrofuranu. Reakční směs se 20 minut míchá při teplotě místnosti, ochladí na -70°C a smísí s roztokem 191 mg (0,577 mmol) 2-(2,5-dimethylpyrrolyl)-6-[4-(pyrrolidin-3-yl)fenyl]pyridinu ve 2 ml suchého tetrahydrofuranu. Vzniklá směs se míchá 1 hodinu při -70°C a 14 hodin při teplotě místnosti, opatrně rozloží zředěnou vodnou kyselinou chlorovodíkovou a vyjme do methylenchloridu a vodného roztoku hydroxidu sodného. Spojené organické vrstvy se promyjí vodou, vysuší síranem sodným a odpaří. Získá se 145 mg (79 %) produktu ve formě oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,90 (m, 1H), 2,21 (s, 6H), 2,2A7 (m, 1H), 2,89 (dd, $J = 8, 10$, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,28 (t, $J = 8$, 1H), 3,40 (dd, $J = 8, 10$, 1H), 3,5 (bs, 1H), 5,92 (s, 2H), 7,10 (d, $J = 8$, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,70 (d, $J = 8$, 1H), 7,83 (t, $J = 8$, 1H), 8,00 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 13,5, 34,4, 45,3, 47,2, 54,8, 106,9, 118,1, 119,7, 125,5, 127,1, 127,2, 127,4, 127,6, 128,6, 136,5, 138,6, 145,3, 151,6, 156,6

MS (%): 318 (rodičovský+1, 100)

E. 2-(2,5-Dimethylpyrrolyl)-6-[(N-(2-furyl)methyl)-4-pyrrolidin-3-yl]fenyl]pyridin

Za použití furfuralu se způsobem popsáným v příkladu 43 provede reduktivní aminace. Získá se produkt (výtěžek 65 %) ve formě oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,92 (m, 1H), 2,21 (s, 6H), 2,36 (m, 1H), 2,59 (t, $J = 9$, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 3,18 (t, $J = 9$, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,75 (AB_q , $J = 14$, $D_n = 19$, 2H), 5,92 (s, 2H), 6,24 (d, $J = 3$, 1H), 6,32 (dd, $J = 2, 3$, 1H), 7,10 (d, $J = 8$, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,38 (d, $J = 2$, 1H), 7,70 (d, $J = 8$, 1H), 7,83 (t, $J = 8$, 1H), 7,99 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 13,4, 33,0, 43,1, 51,7, 54,1, 61,4, 106,8, 108,2, 110,1, 118,0, 119,6, 126,9, 127,1, 127,3, 128,7, 130,8, 136,3, 138,5, 142,1, 146,05, 151,5, 152,0, 156,6
MS (%): 398 (rodičovský+1, 100)

F. 6-[(N-(2-Furyl)methyl)-4-(pyrrolidin-3-yl)fenyl]pyridin-2-ylamin

Způsobem popsaným v příkladu 11D se vyrobí produkt (výtěžek 77 %) o teplotě tání 60 až 70°C ve formě hydrochloridové soli.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,90 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,51 (t, J = 9, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 3,13 (t, J = 9, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,69 (AB_q, J = 14, Dn = 21, 2H), 4,55 (bs, 2H, NH₂), 6,19 (d, J = 3, 1H), 6,30 (dd, J = 2, 3, 1H), 6,40 (d, J = 8, 1H), 7,023 (d, J = 7, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,45 (t, J = 8, 1H), 7,81 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 33,1, 43,1, 52,0, 54,2, 61,75, 106,8, 107,7, 110,0, 110,6, 126,8, 127,1, 127,4, 167,6, 138,3, 141,9, 145,5, 152,6, 155,9, 158,2

MS (%): 320 (rodičovský+1, 100)

Analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O} \cdot 0,2\text{HCl} \cdot 1,5/3\text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C 56,88, H 6,28, N 9,95, nalezeno: C 56,67, H 6,11, N 10,15

P ř í k l a d 4 7

6-[(N-(2-Methyl)propyl)-4-(pyrrolidin-3-yl)fenyl]pyridin-2-ylamin

Způsobem popsaným v příkladu 46 se za použití isobutyraldehydu vyrobí produkt ve výťažku 73 % ve stupni konečného odblokování jako pevná látka o teplotě tání 55 až 70°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,93 (d, J = 6,5, 6H), 1,76 (m, 1H), 1,87

(m, 1H), 2,2 - 2,4 (m, 3H), 2,49 (dd, $J = 8,9$, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,98 (t, $J = 9$, 1H), 3,37 (h, $J = 7$, 1H), 4,56 (bs, 2H, NH_2), 6,40 (d, $J = 8$, 1H), 7,03 (d, $J = 7,5$, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,45 (t, $J = 8$, 1H), 7,81 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 21,0, 27,4, 33,2, 43,0, 54,9, 62,4, 64,9, 106,8, 110,7, 126,8, 127,5, 137,5, 138,3, 146,4, 156,0, 158,2

MS (%): 296 (rodičovský+1, 100)

Analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C 56,43, H 7,73, N 10,39, nalezeno: C 56,13, H 7,52, N 10,40

P ř í k l a d 4 8

8-[4-(6-Aminopyridin-2-yl)fenyl]-3-isobutyl-3-azabicyklo-[3,2,1]oktan-8-ol

A. 8-[4-(6-(2,5-Dimethylpyrrolyl)pyridin-2-yl)fenyl]-3-benzyl-3-azabicyklo[3,2,1]oktan-8-ol

Do 125ml tříhrdlé nádoby s kulatým dnem vybavené septem a přívodem plynného vodíku se předloží 1,88 g (5,70 mmol) 6-brom-2-(2,5-dimethylpyrrolyl)pyridinu a 40 ml suchého tetrahydrofuranu. Výsledný roztok se ochladí na -60°C a přikape se k němu 2,73 ml (6,84 mmol) 2,5M roztoku butyllithia v hexanu. Vzniklý roztok se 10 minut míchá při -60°C , načež se němu přikape roztok 1,47 g (6,84 mmol) 3-benzyl-3-azabicyklo[3,2,1]oktan-8-onu v 15 ml suchého tetrahydrofuranu. Reakční směs se 10 minut míchá při -60°C , poté 3 hodiny při teplotě místnosti, rozloží vodným roztokem chloridu amonného a vyjme do ethylacetátu. Organická vrstva se oddělí, promyje dalším množstvím vodného roztoku chloridu amonného a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití methanolu a methylenchloridu, jako elučního činidla. Získá se 413 mg (16 %) žlutého oleje, který ztuhne na látku

o teplotě tání 58 až 68°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,45 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,46 (bs, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 5,94 (s, 2H), 7,14 (d, $J = 8$, 1H), 7,2 - 7,4 (m, 5H), 7,959 (m, 2H), 7,74 (d, $J = 8$, 1H), 7,865 (t, $J = 8$, 1H), 8,065 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 13,5, 255, 41,8, 54,0, 61,8, 78,9, 107,0, 118,3, 120,0, 125,9, 126,8, 127,1, 128,2, 128,7, 137,6, +38,6, 151,7, 156,4

MS (%): 464 (rodičovský+1, 100)

B. 8-[4-(6-(2,5-Dimethylpyrrolyl)pyridin-2-yl)fenyl]-3-azabicyklo[3,2,1]oktan-8-ol

Způsobem popsaným v příkladu 13C se vyrobí produkt (výtěžek 73 %) ve formě pevné látky o teplotě tání 185 až 190°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,52 (m, 4H), 2,19 (s, 6H), 2,35 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 5,91 (s, 2H), 7,12 (d, $J = 8$, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,72 (d, $J = 8$, 1H), 7,85 (t, $J = 8$, 1H), 8,04 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 13,5, 24,7, 42,0, 47,1, 78,9, 107,0, 118,3, 119,9, 125,6, 127,1, 128,6, 137,5, 138,6, +47,1, 151,7, 156,4

MS (%): 374 (rodičovský+1, 100)

Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O} \cdot 0.1/4(\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_3)$: vypočteno: C 75,92, H 7,39, N 10,62, nalezeno: C 76,13, H 7,37, N 10,33

C. 8-[4-(6-Aminopyridin-2-yl)fenyl]-3-azabicyklo[3,2,1]-oktan-8-ol

Způsobem popsaným v příkladu 11D se vyrobí produkt (výtěžek 84 %) ve formě pevné látky o teplotě tání 108 až 120°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,46 (m, 4H), 2,29 (m, 2H), 2,47 (m, 2H),

3,39 (m, 2H), 4,635 (bs, 2H, NH_2), 6,365 (d, $J = 8$, 1H, 6,94 (d, $J = 7,5$, 1H), 7,41 (t, $J = 8$, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,75 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 24,4, 41,5, 46,7, 78,3, 107,3, 110,8, 125,3, 125,5, 126,9, 138,4, 138,6, 145,8, 155,6, 158,4

MS (%): 296 (rodičovský+1, 100)

HRMS pro $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$: vypočteno: 286,1763, nalezeno: 286,1776

D. 8-[4-(6-Aminopyridin-2-yl)fenyl]-3-isobutyl-3-azabicyklo-[3,2,1]oktan-8-ol

Způsobem popsaným v příkladu 47 se vyrobí produkt (výtěžek 27 %) o teplotě tání 167 až 200°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,90 (d, $J = 6$, 6H), 1,39 (m, 2H), 1,8 (brm, 3H), 2,2 (brm, 2H), 2,425 (bs, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 4,51 (bs, 2H, NH_2), 6,42 (d, $J = 8$, 1H), 7,04 (d, $J = 7,5$, 1H), 7,465 (t, $J = 8$, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,86 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 20,8, 25,15, 25,6, 41,5, 54,4, 65,6, 78,45, 107,4, 111,1, 125,6, 127,0, 138,6, 155,7, 158,4

MS (%): 352 (rodičovský+1, 100)

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O} \cdot 0,2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C 57,64, H 7,26, N 9,17, nalezeno: C 57,60, H 7,34, N 8,84

P ř í k l a d 4 9

8-[4-(6-Aminopyridin-2-yl)fenyl]-3-furan-2-ylmethyl-3-azabicyklo[3;2,1]oktan-8-ol

Způsobem popsaným v příkladu 48 se za použití furfuralu vyrobí produkt (výtěžek ze stupně konečného odblokování 33 %) ve formě pevné látky o teplotě tání 187 až 202°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,41 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 2,435 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 4,52 (bs, 2H, NH_2), 6,24 (d, $J = 3$, 1H), 6,32 (dd, $J = 2,3$, 1H), 6,415 (d,

$J = 8, 1\text{H}$), 7,03 (d, $J = 7,5, 1\text{H}$), 7,37 (d, $J = 2, 1\text{H}$), 7,46 (t, $J = 8, 1\text{H}$), 7,50 (m, 2H), 7,84 (m, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 25,1, 41,5, 53,6, 63,8, 78,7, 107,3, 108,6, 110,1, 111,0, 126,7, 127,0, 138,4, 139,0, 141,9, 145,1, 155,6, 158,3

MS (%): 376 (rodičovský+1, 100)

Analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C 59,23, H 6,27, N 9,01, nalezeno: C 59,17, H 6,50, N 8,71

P ř í k l a d 5 0

8-[4-(6-Aminopyridin-2-yl)fenyl]-3-benzyl-3-azabicyklo[3,2,1]-oktan-8-ol

Způsobem popsaným v příkladu 46 se odblokováním následně po stupni A získá produkt ve formě pevné látky o teplotě tání 185 až 200°C (za rozkladu).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,41 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,41 (bs, 2H), 2,6š (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 4,58 (bs, 2H, NH_2), 6,41 (d, $J = 8, 1\text{H}$), 7,02 (d, $J = 7,5, 1\text{H}$), 7,23 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,45 (t, $J = 8, 1\text{H}$), 7,51 (m, 2H), 7,83 (m, 2H)

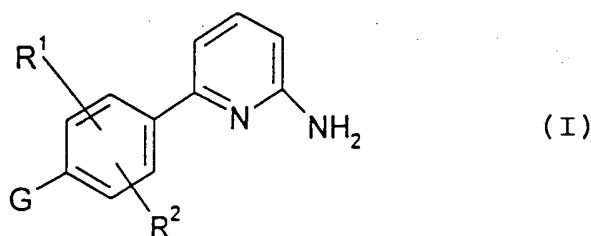
^{13}C NMR (CDCl_3): δ 25,4, 41,7, 54,0, 61,8, 78,7, 107,3, 111,0, 125,6, 126,8, 127,0, 128,2, 128,8, 138,4, 138,9, 145,4, 155,7, 158,3

MS (%): 386 (rodičovský+1, 100)

Analýza pro $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O} \cdot 1/4\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 1/2(\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O})$: vypočteno: C 63,34, H 6,73, N 8,13, nalezeno: C 63,11, H 6,44, N 8,12

P A T E N T O V É N Á R O K Y

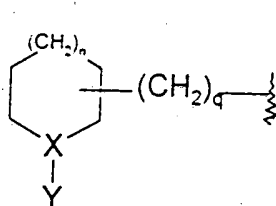
1. 6-Fenylpyridin-2-ylaminové deriváty obecného vzorce I



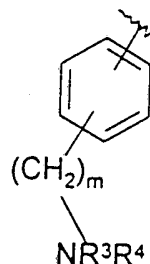
kde

R^1 a R^2 představuje každý nezávisle vodík, hydroxyskupinu, methylskupinu nebo methoxyskupinu;

G představuje skupinu obecného vzorce A nebo B



(A)



(B)

kde

n představuje číslo 0 nebo 1;

Y představuje skupinu NR^3R^4 , alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo aralkylskupinu, jejíž arylová část představuje fenylskupinu nebo naftylskupinu a alkylová část je přímá nebo rozvětvená a obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, přičemž uvedená alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku a arylová část uvedené aralkylskupiny jsou popřípadě substituovány 0 až 3 substituenty, nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, nitroskupiny, hydroxy-

skupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku;

X představuje dusík, když Y představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aralkylskupinu nebo substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo X představuje skupinu CH, když Y představuje skupinu NR^3R^4 ;

q představuje číslo 0, 1 nebo 2;

m představuje číslo 0, 1 nebo 2; a

R^3 a R^4 představuje každý nezávisle alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, tetrahydronaftalen nebo aralkylskupinu, v níž arylová část představuje fenylskupinu nebo naftylskupinu a alkylová část je přímá nebo rozvětvená a obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, přičemž uvedená alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku a tetrahydronaftalen a arylová část uvedené aralkylskupiny jsou popřípadě substituovány 0 až 3 substituenty, nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, nitroskupiny, hydroxyskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; nebo

R^3 a R^4 dohromady, spolu s atomem dusíku, k němuž jsou připojeny, tvoří piperazinový, piperidinový nebo pyrrolidinový kruh nebo azabicyklický kruh obsahující 6 až 14 kruhových členů, z nichž 1 až 3 jsou atomy dusíku, a zbytek jsou atomy uhlíku;

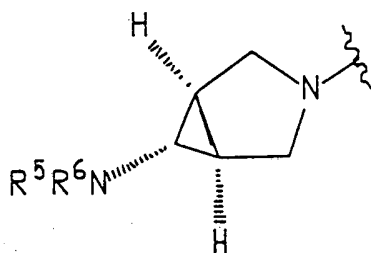
a jejich farmaceuticky vhodné soli.

2. 6-Fenylpyridin-2-ylaminové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, kde q představuje číslo 0 nebo 1; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

3. 6-Fenylpyridin-2-ylaminové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, kde zbytek NR^3R^4 představuje piperidinový, piperazinový nebo pyrrolidinový kruh nebo 3-azabicyklo[3,1,0]hex-6-ylaminový kruh, přičemž uvedený piperazinový, piperidinový a pyrrolidinový kruh je popřípadě substituován jedním nebo více substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z aminoskupiny, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, dialkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, fenylsubstituovaného 5- nebo 6-členného heterocyklického zbytku obsahujícího 1 až 4 kruhové atomy dusíku, benzoylskupiny, benzoylmethylskupiny, benzylkarbonylskupiny, fenylaminokarbonylskupiny, fenylethylskupiny a fenoxycarbonylskupiny, a fenylové části kteréhokoliv z výše uvedených substituentů jsou popřípadě substituovány jedním nebo více substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, alkylskupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, nitroskupiny, aminoskupiny, kyanoskupiny, trifluormethylskupiny a trifluormethoxyskupiny; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

4. 6-Fenylpyridin-2-ylaminové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, kde zbytek NR^3R^4 představuje 4-fenylethylpiperazin-1-ylskupinu; 4-methylpiperazin-1-ylskupinu; fenylethylaminoskupinu nebo 3-azabicyklo[3,1,0]hex-6-ylaminovou skupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

5. 6-Fenylpyridin-2-ylaminové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, kde zbytek NR^3R^4 představuje skupinu obecného vzorce



kde NR^5R^6 představuje skupinu NH_2 ; a jejich farmaceutické soli.

6. Farmaceutická kompozice pro léčení nebo prevenci stavů, kterými jsou migréna, zánětlivé choroby, mrtvice, akutní a chronická bolest, hypovolemický šok, traumatický šok, reperfusní poškození, Crohnova choroba, ulcerativní kolitis, septický šok, roztroušená sklerosa, demence spojená s AIDS, neurodegenerativní choroby, neuronová toxicita, Alzheimerova choroba, návyk a závislost na chemických látkách, emese, epilepsie, úzkost, psychosy, trauma hlavy, syndrom respiračního distresu u dospělých (ARDS), tolerance a abstinenční symptomy indukované morfinem, zánětlivá choroba střev, osteoarthritis, rheumatoidní arthritis, ovulace, dilatovaná kardiomyopathie, akutní poranění míchy, Huntingtonova choroba, Parkinsonova choroba, glaukom, degenerace makuly, diabetická neuropathie, diabetická nefropathie a rakovina, u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje 6-fenylpyridin-2-ylaminový derivát podle některého z nároků 1, 14 a 15 nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl v množství účinném pro léčení nebo prevenci takového stavu, a farmaceuticky vhodný nosič.

7. Předmětem vynálezu je dále také způsob léčení nebo prevence stavů, kterými jsou migréna, zánětlivé choroby, mrtvice, akutní a chronická bolest, hypovolemický šok, traumatický šok, reperfusní poškození, Crohnova choroba, ulcerativní kolitis, septický šok, roztroušená sklerosa, demence spojená s AIDS, neurodegenerativní choroby, neuro-

nová toxicita, Alzheimerova choroba, návyk a závislost na chemických látkách, emese, epilepsie, úzkost, psychosy, trauma hlavy, syndrom respiračního distresu u dospělých (ARDS), tolerance a abstinenční symptomy indukované morfi-
nem, zánětlivá choroba střev, osteoarthritis, rheumatoidní
arthritis, ovulace, dilatovaná kardiomyopathie, akutní
poranění míchy, Huntingtonova choroba, Parkinsonova choroba,
glaukom, degenerace makuly, diabetická neuropathie,
diabetická nefropathie a rakovina, u savců, v y z n a -
č u j í c í s e t í m , že se savci podá 6-fenylpyri-
din-2-ylaminový derivát podle některého z nároků 1, 14 a 15
nebo jeho farmaceuticky vhodná sůl v množství účinném pro
léčení nebo prevenci takového stavu.

8. Farmaceutická kompozice pro inhibici synthasy
oxidu dusnatého (NOS) u savců, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že obsahuje 6-fenylpyridin-2-ylaminový derivát podle
některého z nároků 1, 14 a 15 nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl
v množství účinném pro inhibici NOS a farmaceuticky vhodný
nosič.

9. Způsob inhibice NOS u savců, v y z n a č u -
j í c í s e t í m , že se takovému savci podává 6-fenyl-
pyridin-2-ylaminový derivát podle některého z nároků 1, 14 a
15 nebo jeho farmaceuticky vhodná sůl v množství účinném pro
inhibici NOS.

10. Farmaceutická kompozice pro léčení nebo prevenci
stavů, kterými jsou migréna, zánětlivé choroby, mrtvice,
akutní a chronická bolest, hypovolemický šok, traumatický
šok, reperfusní poškození, Crohnova choroba, ulcerativní
kolitis, septický šok, roztroušená sklerosa, demence spojená
s AIDS, neurodegenerativní choroby, neuronová toxicita,
Alzheimerova choroba, návyk a závislost na chemických
látkách, emese, epilepsie, úzkost, psychosy, trauma hlavy,

syndrom respiračního distresu u dospělých (ARDS), tolerance a abstinenční symptomy indukované morfinem, zánětlivá choroba střev, osteoarthritis, rheumatoidní arthritis, ovulace, dilatovaná kardiomyopathie, akutní poranění míchy, Huntingtonova choroba, Parkinsonova choroba, glaukom, degenerace makuly, diabetická neuropathie, diabetická nefropathie a rakovina, u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje 6-fenylpyridin-2-ylaminový derivát podle některého z nároků 1, 14 a 15 nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl v množství účinném inhibici NOS, a farmaceuticky vhodný nosič.

11. Způsob léčení nebo prevence stavů, kterými jsou migréna, zánětlivé choroby, mrtvice, akutní a chronická bolest, hypovolemický šok, traumatický šok, reperfusní poškození, Crohnova choroba, ulcerativní kolitis, septický šok, roztroušená sklerosa, demence spojená s AIDS, neurodegenerativní choroby, neuronová toxicita, Alzheimerova choroba, návyk a závislost na chemických látkách, emese, epilepsie, úzkost, psychosy, trauma hlavy, syndrom respiračního distresu u dospělých (ARDS), tolerance a abstinenční symptomy indukované morfinem, zánětlivá choroba střev, osteoarthritis, rheumatoidní arthritis, ovulace, dilatovaná kardiomyopathie, akutní poranění míchy, Huntingtonova choroba, Parkinsonova choroba, glaukom, degenerace makuly, diabetická neuropathie, diabetická nefropathie a rakovina, u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se savci podá 6-fenylpyridin-2-ylaminový derivát podle některého z nároků 1, 14 a 15 nebo jeho farmaceuticky vhodná sůl v množství účinném pro inhibici NOS.

12. 6-Fenylpyridin-2-ylaminové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, kde alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a arylskupiny v definici Y a alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, arylskupiny a tetrahydronaftalenové skupiny v defi-

nici R^3 a R^4 jsou každá nezávisle substituovány 0 až 2 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z chloru, fluoru, bromu, jodu, nitroskupiny, hydroxyskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

13. 6-Fenylpyridin-2-ylaminové deriváty podle nároku 3 obecného vzorce I, kde piperazinový, piperidinový a pyrrolidinový kruh NR^3R^4 je substituován 0 až 2 substituenty a fenylové části kteréhokoliv z těchto substituentů jsou substituovány 0 až 2 substituenty; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

14. 6-Fenylpyridin-2-ylaminové deriváty zvolené ze souboru sestávajícího z

6-[[4-((2-(fenethyl)[2,2,1]bicyklohept-1-yl)methyl)fenyl]-pyridin-2-ylaminu;

6-[4-((2-(3-azabicyklo[3,1,0]hex-6-ylamino)[2,2,1]bicyklohept-1-yl)methyl)fenyl]pyridin-2-ylaminu;

6-[2-(N-fenethylamino)-5-fenylcyklohexylmethyl)methyl)-fenyl]pyridin-2-ylaminu;

6-[4-((2-(fenethyl)[2,2,1]bicyklohept-1-yl)methyl)fenyl]-pyridin-2-ylaminu;

6-[((2-(3-azabicyklo[3,1,0]hex-6-ylamino)-5-fenylcyklohexylmethyl)methyl)fenyl]pyridin-2-ylaminu;

N-methyl-(2-aminopyrid-6-ylbenzyliden)oxindolu;

N-methyl-(2-aminopyrid-6-ylbenzyl)oxindolu;

04.04.00

N-(2-dimethylaminoethyl)(2-aminopyrid-6-ylbenzyliden)-
oxindolu;

N-(2-dimethylaminoethyl)(2-aminopyrid-6-ylbenzyl)oxindolu;

6-[(N-5-isoxazolylmethyl)-4-(piperidin-4-yl)fenyl]pyridin-
-2-ylaminu;

6-[(N-acetamido)-4-(piperidin-4-yl)fenyl]pyridin-2-ylaminu;

6-[(N-benzoylmethyl)-4-(piperidin-4-yl)fenyl]pyridin-2-yl-
aminu;

6-[(N-(3,4-methylenedioxybenzyl))-4-(piperidin-4-yl)fenyl]-
pyridin-2-ylaminu;

6-[(N-(2-furyl)methyl)-4-(piperidin-4-yl)fenyl]pyridin-2-yl-
aminu;

6-[(N-(5-isothiazolyl)methyl)-4-(piperidin-4-yl)fenyl]pyri-
din-2-ylaminu;

6-[(N-(5-thiazolyl)methyl)-4-(piperidin-4-yl)fenyl]pyridin-
-2-ylaminu;

6-[(N-(2-pyridyl)methyl)-4-(piperidin-4-yl)fenyl]pyridin-2-
-ylaminu;

6-[(N-(3-pyridyl)methyl)-4-(piperidin-4-yl)fenyl]pyridin-2-
-ylaminu;

6-[(N-(2-imidazolyl)methyl)-4-(piperidin-4-yl)fenyl]pyridin-
-2-ylaminu;

6-[(N-(4-imidazolyl)methyl)-4-(piperidin-4-yl)fenyl]pyridin-2-ylaminu;

6-[(N-(4-pyridyl)methyl)-4-(piperidin-4-yl)fenyl]pyridin-2-ylaminu;

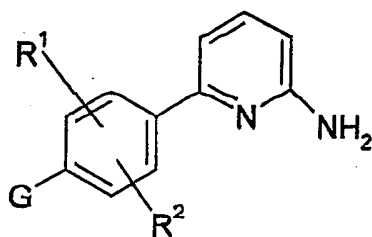
6-[(N-(2-furyl)methyl)-4-(pyrrolidin-3-yl)fenyl]pyridin-2-ylaminu;

8-[4-(6-aminopyridin-2-yl)fenyl]-3-isobutyl-3-azabicyklo[3,2,1]oktan-8-olu;

8-[4-(6-aminopyridin-2-yl)fenyl]-3-furan-2-ylmethyl-3-azabicyklo[3,2,1]oktan-8-olu; a

8-[4-(6-aminopyridin-2-yl)fenyl]-3-benzyl-3-azabicyklo[3,2,1]oktan-8-olu.

15. 6-Fenylpyridin-2-ylaminové deriváty obecného vzorce I



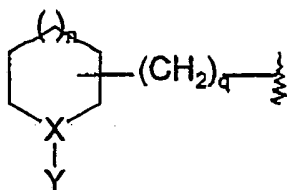
(I)

kde

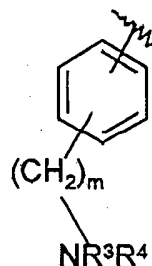
R^1 a R^2 představuje každý nezávisle vodík, hydroxyskupinu, methylskupinu nebo methoxyskupinu;

G představuje [2,2,1]bicyklohept-6-ylmethylskupinu substituovanou zbytkem NR^3R^4 ; [2,2,1]bicyklohept-1-ylmethylskupinu substituovanou zbytkem NR^3R^4 ; 3-azabicyklo[3,2,1]oktan-8-olskupinu substituovanou na dusíku v poloze 3 isopropylskupinou, benzylskupinou nebo furylmethylskupinou; (5-fenyl-

cyklohexylmethyl)skupinu substituovanou zbytkem NR^3R^4 ; oxindolylmethylskupinu nebo oxindolylmethylenskupinu substituovanou na dusíku methylskupinou nebo 2-dimethylaminoethylskupinou; nebo skupinu obecného vzorce A nebo B



(A)



(B)

kde

n představuje číslo 0 nebo 1;

Y představuje vodík, skupinu NR^3R^4 , alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo aralkylskupinu, jejíž arylová část představuje fenylskupinu, naftylskupinu, isoxazolylskupinu, methylenedioxybenzylskupinu, imidazolylskupinu, pyridylskupinu, furylskupinu, thiazolylskupinu nebo isothiazolylskupinu a alkyllová část je přímá nebo rozvětvená a obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, přičemž uvedená alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku a arylová část uvedené aralkylskupiny jsou popřípadě substituovány 1 až 3 substituenty, přednostně 0 až 2 substituenty, nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z fenylskupiny, skupiny vzorce $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{fenyl}$, halogenu (například chloru, fluoru, bromu nebo jodu), nitroskupiny, hydroxyskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku;

X představuje dusík, když Y představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aralkylskupinu

nebo substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo X představuje skupinu CH, když Y představuje skupinu NR^3R^4 ;

q představuje číslo 0, 1 nebo 2;

m představuje číslo 0, 1 nebo 2; a

R^3 a R^4 představuje každý nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{alkyl}$ s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, cyklohexylskupinu, tetrahydronaftalen nebo aralkylskupinu, v níž arylová část představuje fenylskupinu nebo naftylskupinu a alkylová část je přímá nebo rozvětvená a obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, přičemž uvedená alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupina $\text{C}(\text{O})\text{alkyl}$ s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a uvedená tetrahydronaftalenskupina a arylová část uvedené aralkylskupiny jsou popřípadě substituovány 1 až 3 substituenty, přednostně 0 až 2 substituenty, nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z fenylskupiny, halogenu (například chloru, fluoru, bromu nebo jodu), nitroskupiny, hydroxyskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; nebo

R^3 a R^4 dohromady, spolu s atomem dusíku, k němuž jsou připojeny, tvoří piperazinový, piperidinový nebo pyrrolidinový kruh nebo azabicyklický kruh obsahující 6 až 14 kruhových členů, z nichž 1 až 3 jsou atomy dusíku, a zbytek jsou atomy uhlíku, přičemž uvedený piperazinový, piperidinový a pyrrolidinový kruh a azabicyklický kruh tvořený R^3 a R^4 je popřípadě substituován jedním nebo více substituenty, přednostně 0 až 2 substituenty, nezávisle zvolenými

ze souboru sestávajícího z alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupiny, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, dialkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, alkylacetamid skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, fenylsubstituovaného 5- nebo 6-členného heterocyklického zbytku obsahujícího 1 až 4 kruhové atomy dusíku, benzoylskupiny, benzoylmethylskupiny, benzylkarbonylskupiny, fenylaminokarbonylskupiny, fenylethylskupiny a fenoxycarbonylskupiny, a fenyllové části kteréhokoliv z výše uvedených substituentů jsou popřípadě substituovány jedním nebo více, přednostně 0 až 2, substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, alkylskupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, nitroskupiny, aminoskupiny, kyanoskupiny, trifluormethylskupiny a trifluor-methoxyskupiny;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

16. 6-Fenylpyridin-2-ylaminové deriváty zvolené ze souboru sestávajícího z

6-[(N-(5-isothiazolyl)methyl)-4-(piperidin-4-yl)fenyl]-pyridin-2-ylaminu;

6-[(N-(5-thiazolyl)methyl)-4-(piperidin-4-yl)fenyl]-pyridin-2-ylaminu;

6-[(N-(2-furyl)methyl)-4-(pyrrolidin-3-yl)fenyl]pyridin-2-ylaminu a

6-[(N-(2-methyl)propyl)-4-(pyrrolidin-3-yl)fenyl]pyridin-2-ylaminu.