

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 05.01.2001

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 18.01.2000

(31) Číslo prioritní přihlášky: 2000/176611

(33) Země priority: US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 13.08.2003
(Věstník č. 8/2003)

(86) PCT číslo: PCT/IB01/00004

(87) PCT číslo zveřejnění: WO01/053263

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 2390

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 213/74 A 61 K 31/44
C 07 D 213/643 A 61 K 31/52
C 07 D 213/80 A 61 K 31/505
C 07 D 213/82 A 61 P 43/00
C 07 D 239/48
C 07 D 239/47
C 07 D 487/04
C 07 D 473/34

/(C 07 D 487/04, C 07 D 235:00, C 07 D 221:00)

(71) Přihlašovatel:

PFIZER PRODUCTS INC., Groton, CT, US;

(72) Původce:

Chen Yuhpyng Liang, Groton, CT, US;

(74) Zástupce:

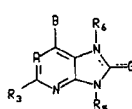
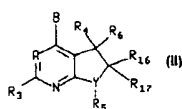
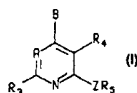
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Antagonisty faktoru uvolňujícího kortikotropin

(57) Anotace:

Antagonisty faktoru uvolňujícího kortikotropin (CRF) obecného vzorce I, II nebo III, kde A, B, Y, Z, G, R₃, R₄, R₅, R₆, R₁₆ a R₁₇ mají specifický význam a způsoby jejich výroby. Tyto sloučeniny a jejich farmaceuticky vhodné soli jsou užitečné při léčení poruch, jako poruch CNS a poruch souvisejících se stresem.



-23.05.03

2002-2590

01-1711-02-Ma

Antagonisty faktoru uvolňujícího kortikotropin

Oblast techniky

Vynález se týká pyridinů, pyrimidinů, purinonů, pyrrolopyrimidinonů a pyrrolopyridinonů, způsobů jejich výroby, farmaceutických kompozic na jejich bázi a použití těchto sloučenin při léčení některých poruch centrálního nervového systému a jiných poruch.

Dosavadní stav techniky

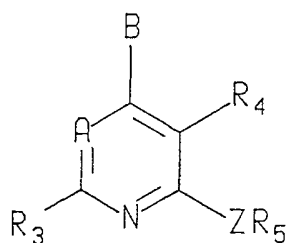
Antagonisty CRF jsou zmiňovány v US patentech č. 4 605 642, vydaném 12. srpna 1986, který se týká peptidů a 5 063 245, vydaném 5. listopadu 1991, který se týká pyrazolinonů. Význam antagonistů CRF je objasněn v literatuře, jak je například diskutován v US patentu 5 063 245, který je citován náhradou za přenesení jeho obsahu do tohoto textu. Nedávný přehled různých účinností, které antagonisty CRF vykazují, je možno nalézt v publikaci M. J. Owens et al., Pharm. Rev. sv. 43, str. 425 až 473 (1991). Také celý obsah této citace je relevantní pro popis tohoto vynálezu. Na základě výzkumu popsaného v těchto dvou a v jiných citacích jsou antagonisty CRF považovány za účinné při léčbě širokého rozsahu chorob se vztahem ke stresu, jako jsou deprese, úzkost, bolest hlavy, syndrom dráždivého střeva, zánětlivé choroby, snížená imunita, Alzheimerova choroba, gastrointestinální choroby, anorexia nervosa, hemorhagický stres, symptomy po odnění drog a alkoholu, drogová závislost, neplodnost, trauma hlavy, mrtvice a infekce indukované stresem u lidí a zvířat. V US patentové přihlášce č. 09/696 822, podané 26. října 2000 a evropské patentové přihlášce č. 003099441.4, podané 26. října 2000, je také popsáno použití

200503

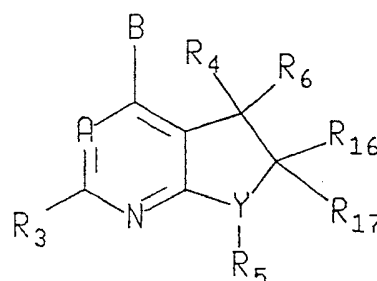
antagonistů CRF pro léčení syndromu X. V US přihlášce č. 09/248 073, podané 10. ledna 1999, nyní US patentu 6 043 260 (vydaném 28. března 2000) jsou popsány způsoby použití antagonistů CRF pro léčení městnavého srdečního selhání. Výše uvedené publikace jsou rovněž citovány náhradou za přenesení jejich obsahu do tohoto textu.

Podstata vynálezu

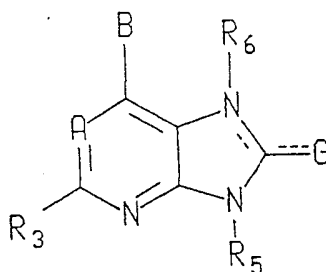
Předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, II nebo III



(I)



(II)



(III)

kde

přerušovaná čára představuje vždy případnou dvojnou vazbu, přičemž když přerušovaná čára ve zbytku C---G představuje dvojnou vazbu, potom přerušovaná čára ve zbytku C---N(R₆) nepředstavuje dvojnou vazbu; a přičemž, když přerušovaná čára ve zbytku C---N(R₆) představuje dvojnou vazbu, R₆ v obecném

23.05.03

vzorci III chybí a přerušovaná čára ve zbytku ve zbytku C---G nepředstavuje dvojnou vazbu;

- A představuje skupinu CR_7 nebo atom dusíku;
- B představuje skupinu vzorce $-NR_1R_2$, $-CR_1R_2R_{11}$, $-C(=CR_2R_{12})R_1$, $-NHCHR_1R_2$, $-OCHR_1R_2$, $-CHR_1R_2$, $-CHR_2OR_1$, $-CHR_1OR_2$, $-CHR_2SR_1$, $-C(S)R_2$, $-C(O)R_2$, $-CHR_2NR_2R_2$, $-CHR_1NHR_2$, $-CHR_1N(CH_3)R_2$ nebo $-NR_{12}NR_1R_2$;

když přerušovaná čára ve zbytku C---G představuje dvojnou vazbu, potom G představuje vodík, kyslík, síru nebo skupinu NH nebo N-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku;

když přerušovaná čára ve zbytku C---G nepředstavuje dvojnou vazbu, potom C---G představuje skupinu $C(H)(NH_2)$, CH_2 , $-C(H)(methoxy)$, $-C(H)(ethoxy)$, $-C(H)(O(alkyl se\ 3\ až\ 4\ atomy\ uhlíku))$, $-C(H)(halogen)$, $-C(H)-(trifluormethoxy)$, $-C(H)(methyl)$, $-C(H)(ethyl)$, $-C(H)(alkyl\ se\ 3\ až\ 4\ atomy\ uhlíku)$, $-C(H)(S(alkyl\ s\ 1\ až\ 4\ atomy\ uhlíku))$, $-C(alkyl\ s\ 1\ až\ 4\ atomy\ uhlíku)(alkyl\ s\ 1\ až\ 4\ atomy\ uhlíku)$, cyklopropyl, $-C(H)(cyklopropyl)$, thiomethoxy, $-C(H)(NH_2)$, $-C(H)(NHCH_3)$, $-C(H)(N(CH_3)_2)$ nebo $-C(H)(trifluoromethyl)$;

příčemž cyklopropylskupina, methoxyskupina, ethoxyskupina, alkylskupina se 3 až 4 atomy uhlíku a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku zbytku C---G jsou popřípadě substituovány jednou hydroxyskupinou, methoxyskupinou nebo trifluormethoxyskupinou nebo jsou popřípadě substituovány 1 až 6 atomy fluoru;

23.05.03

- Y představuje skupinu CH nebo N;
- Z představuje skupinu NH, kyslík, síru, skupinu N-alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku, $-\text{NC}(\text{O})\text{CF}_3$ nebo $-\text{C}(\text{R}_{13}\text{R}_{14})$, kde R_{13} a R_{14} každý nezávisle představuje vodík, trifluormethylskupinu nebo methylskupinu, nebo jeden z R_{13} a R_{14} představuje kyanoskupinu a druhý atom vodíku nebo methylskupinu, nebo $-\text{C}(\text{R}_{13}\text{R}_{14})$ představuje cyklopropylskupinu, nebo Z představuje dusík nebo skupinu CH a tvoří pěti- až šestičlenný heterocyklický kruh anelovaný s R_5 , přičemž tento kruh popřípadě obsahuje dva nebo tři další heterologní členy nezávisle zvolené z kyslíku, dusíku, NR_{12} a $\text{S}(\text{O})_m$ a popřípadě obsahuje jednu až tři dvojné vazby a je popřípadě substituován halogenem, alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinou -O-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, NH_2 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CF_3 nebo OCF_3 , přičemž tento kruh nemůže obsahovat žádnou vazbu -S-S-, -S-O-, -N-S- nebo -O-O- a neobsahuje více než dva heterologní členy O nebo $\text{S}(\text{O})_m$;
- R_1 představuje skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})(\text{alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{alkylen s 1 až 6 atomy uhlíku})(\text{cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{cykloalkylen se 3 až 8 atomy uhlíku})(\text{cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{alkylen s 1 až 6 atomy uhlíku})(\text{heterocykloalkyl se 4 až 8 atomy uhlíku})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{cykloalkylen se 3 až 8 atomy uhlíku})(\text{heterocykloalkyl se 4 až 8 atomy uhlíku})$, -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, -cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku, -heterocykloalkyl se 4 až 8 atomy uhlíku, -(alkylen s 1 až 6 atomy uhlíku)(cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku), -(cykloalkylen se 3 až 8 atomy uhlíku)(heterocykloalkyl se 4 až 8 atomy

23.05.03

uhlíku) nebo -O-aryl nebo -O-(alkylen s 1 až 6 atomy uhlíku)aryl; přičemž tento aryl, heterocykloalkyl se 4 až 8 atomy uhlíku, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylen se 3 až 8 atomy uhlíku a alkylen s 1 až 6 atomy uhlíku je každý nezávisle popřípadě substituován 1 až 6 atomy fluoru a je každý nezávisle popřípadě substituován 1 nebo 2 substituenty R_8 nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, -cykloalkylskupiny se 3 až 8 atomy uhlíku, hydroxyskupiny, fluoru, chloru, bromu, jodu, skupiny CF_3 , -O-(alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku), -O-(cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku), -O-CO-(alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku), -O-CO-NH(alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku), -O-CO-N(R_{24} R_{25}), -N(R_{24})(R_{25}), -S(alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku), -S(cykloalkyl se 3 až 5 atomy uhlíku), -N(alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku)CO(alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku), -NHCO(alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku), -COO(alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku), -CONH(alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku), -CON(alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku)(alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku), CN, NO_2 , -OSO₂(alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku), S^+ (alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku)(alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku) I^-), -SO(alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku) a -SO₂(alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku); a přičemž alkylové zbytky s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylenové zbytky s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylové zbytky s 5 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylenové zbytky s 5 až 8 atomy uhlíku a heterocykloalkylové zbytky s 5 až 8 atomy uhlíku R_1 popřípadě nezávisle obsahují 1 až 3 dvojné nebo trojné vazby; a přičemž alkylové zbytky s 1 až 4 atomy uhlíku a alkylové zbytky s 1 až 6 atomy uhlíku R_8 jsou popřípadě nezávisle substituovány hydroxyskupinou, alkylskupinou s 1 až

23.05.03

4 atomy uhlíku, aminoskupinou, arylskupinou, skupinou $-\text{CH}_2\text{-aryl}$, $-\text{cykloalkyl}$ se 3 až 5 atomy uhlíku nebo $-\text{O-}$ (alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku) a jsou popřípadě nezávisle substituovány 1 až 5 atomy fluoru a popřípadě obsahují jednu nebo dvě dvojně nebo trojně vazby; a přičemž každá heterocykloalkylskupina R_1 obsahuje 1 až 3 heterologní členy zvolené z kyslíku, skupiny $\text{S}(\text{O})_m$, dusíku a NR_{12} ;

R_2 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, heterocykloalkyl se 4 až 8 atomy uhlíku, $-(\text{alkylen s 1 až 6 atomy uhlíku})(\text{cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku})$, $-(\text{cykloalkylen se 3 až 8 atomy uhlíku})-(\text{cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku})$, $-(\text{alkylen s 1 až 6 atomy uhlíku})(\text{heterocykloalkyl se 4 až 8 atomy uhlíku})$, $-(\text{cykloalkylen se 3 až 8 atomy uhlíku})(\text{heterocykloalkyl se 4 až 8 atomy uhlíku})$, arylskupinu, $-(\text{alkylen s 1 až 6 atomy uhlíku})\text{aryl}$ nebo $-(\text{cykloalkylen se 3 až 8 atomy uhlíku})(\text{aryl})$, přičemž každá z výše uvedených skupin R_2 je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými z chloru, fluoru a alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, kde jeden z 1 až 3 substituentů může být dále zvolen z bromu, jodu, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, skupiny $-\text{OH}$, $-\text{O-CO}(\text{alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku})$, $-\text{O-CO-N}(\text{alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku})(\text{alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku})$, $-\text{S}(\text{alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku})$, $-\text{S}(\text{O})(\text{alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku})$, $\text{S}^+(\text{alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku})(\text{alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku})\text{I}^+$, CN a NO_2 , a zbytky alkyl s 1 až 12 atomy uhlíku, $-(\text{alkylen s 1 až 6 atomy uhlíku})$, $-(\text{cykloalkyl s 5 až 8 atomy uhlíku})$, $-(\text{cykloalkylen s 5 až 8 atomy uhlíku})$ a $-(\text{heterocykloalkyl s 5 až 8 atomy uhlíku})$

uhlíku) R_2 mohou popřípadě nezávisle obsahovat 1 až 3 dvojné nebo trojné vazby; a přičemž každá heterocykloalkylskupina R_2 obsahuje 1 až 3 heterologní členy zvolené z kyslíku, $S(O)_m$, dusíku a NR_{12} ;

nebo když R_1 a R_2 jsou jako v $-NHCHR_1R_2$, $-OCHR_1R_2$, $-SCHR_1R_2$, $-CHR_1R_2$ nebo $-NR_1R_2$, R_1 a R_2 zbytku B mohou tvořit nasycený pěti- až osmičlenný kruh, který popřípadě obsahuje 1 nebo 2 dvojné vazby a v němž jeden nebo dva kruhové atomy uhlíku jsou popřípadě nahrazeny kyslíkem, skupinou $S(O)_m$, dusíkem nebo NR_{12} ; a kterýžto karbocyklický kruh je popřípadě substituován 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z hydroxyskupiny, alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, fluoru, chloru, bromu, jodu, skupiny CF_3 , $-O-(alkyl$ s 1 až 4 atomy uhlíku), $-O-CO-(alkyl$ s 1 až 4 atomy uhlíku), $-O-CO-NH(alkyl$ s 1 až 4 atomy uhlíku), $-O-CON(alkyl$ s 1 až 4 atomy uhlíku)($alkyl$ s 1 až 2 atomy uhlíku), $-NH(alkyl$ s 1 až 4 atomy uhlíku), $-N(alkyl$ s 1 až 2 atomy uhlíku)($alkyl$ s 1 až 4 atomy uhlíku), $-S(alkyl$ s 1 až 4 atomy uhlíku), $-N(alkyl$ s 1 až 4 atomy uhlíku) $CO(alkyl$ s 1 až 4 atomy uhlíku)-, $-NHCO(alkyl$ s 1 až 4 atomy uhlíku), $-COO(alkyl$ s 1 až 4 atomy uhlíku), $-CONH(alkyl$ s 1 až 4 atomy uhlíku), $-CON(alkyl$ s 1 až 4 atomy uhlíku)($alkyl$ s 1 až 2 atomy uhlíku), CN , NO_2 , $-OSO_2(alkyl$ s 1 až 4 atomy uhlíku), $-SO(alkyl$ s 1 až 4 atomy uhlíku) a $-SO_2(alkyl$ s 1 až 4 atomy uhlíku), přičemž jeden z těchto 1 až 3 substituentů může být dále zvolen z fenylskupiny;

R_3 představuje methylskupinu, ethylskupinu, fluor, chlor, brom, jod, kyanoskupinu, methoxyskupinu, OCF_3 , NH_2 , $NH(alkyl$ s 1 až 2 atomy uhlíku),

$N(CH_3)_2$, $-NHCOCF_3$, $-NHCH_2CF_3$, $S(O)_m$ (alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku), $CONH_2$, $-CONHCH_3$, $CON(CH_3)_2$, $-CF_3$ nebo $-CH_2OCH_3$;

R_4 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, $-(alkylen \text{ s } 1 \text{ až } 4 \text{ atomy uhlíku})(cykloalkyl \text{ se } 3 \text{ až } 5 \text{ atomy uhlíku})$, $(cykloalkylen \text{ se } 3 \text{ až } 5 \text{ atomy uhlíku})(cykloalkyl \text{ se } 3 \text{ až } 5 \text{ atomy uhlíku})$, kyano-skupinu, fluor, chlor, brom, jod, $-OR_{24}$, alkoxy-skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, $-O-(cykloalkyl \text{ se } 3 \text{ až } 5 \text{ atomy uhlíku})$, $-O-(alkylen \text{ a } 1 \text{ až } 4 \text{ atomy uhlíku})(cykloalkyl \text{ se } 3 \text{ až } 5 \text{ atomy uhlíku})$, $-O-(cykloalkylen \text{ se } 3 \text{ až } 5 \text{ atomy uhlíku})(cykloalkyl \text{ se } 3 \text{ až } 5 \text{ atomy uhlíku})$, $-CH_2SC(S)O(alkyl \text{ s } 1 \text{ až } 4 \text{ atomy uhlíku})$, $-CH_2OCF_3$, $-CF_3$, aminoskupinu, nitroskupinu, $-NR_{24}R_{25}$, $-(alkylen \text{ s } 1 \text{ až } 4 \text{ atomy uhlíku})-OR_{24}$, $-(alkylen \text{ s } 1 \text{ až } 4 \text{ atomy uhlíku})Cl$, $-(alkylen \text{ s } 1 \text{ až } 4 \text{ atomy uhlíku})R_{24}R_{25}$, $-NHCOR_{24}$, $-NHCONR_{24}R_{25}$, $-C=NOR_{24}$, $-NHNOR_{24}R_{25}$, $-S(O)_mR_{24}$, $-C(O)R_{24}$, $-OC(O)R_{24}$, $-C(O)CN$, $-C(O)NR_{24}R_{25}$, $-C(O)NHNOR_{24}R_{25}$ a $-COOR_{24}$, přičemž alkylové a alkylenové skupiny zbytku R_4 popřípadě nezávisle obsahují 1 nebo 2 dvojné nebo trojné vazby a jsou popřípadě nezávisle substituovány 1 nebo 2 substituenty R_{10} nezávisle zvolenými z hydroxyskupiny, aminoskupiny, skupinu $-NHCOCH_3$, $-NHCOCH_2Cl$, $-NH(alkyl \text{ s } 1 \text{ až } 2 \text{ atomy uhlíku})$, $-N(alkyl \text{ s } 1 \text{ až } 2 \text{ atomy uhlíku})(alkyl \text{ s } 1 \text{ až } 2 \text{ atomy uhlíku})$, $-COO(alkyl \text{ s } 1 \text{ až } 4 \text{ atomy uhlíku})$, $-COOH$, $-CO(alkyl \text{ s } 1 \text{ až } 4 \text{ atomy uhlíku})$, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, thioalkylskupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, kyanoskupiny a nitroskupiny a 1 až 4 substituenty nezávisle zvolenými z fluoru a chloru;

R_5 představuje arylskupinu nebo heteroarylskupinu a je substituován 1 až 4 substituenty R_{27} nezávisle zvolenými z halogenu, alkylskupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, skupiny $-(alkylen \text{ s } 1 \text{ až } 4 \text{ atomy uhlíku})-$ (cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku), $-(alkylen \text{ s } 1 \text{ až } 4 \text{ atomy uhlíku})(heterocykloalkyl \text{ se } 4 \text{ až } 8 \text{ atomy uhlíku})$, $-(cykloalkyl \text{ se } 3 \text{ až } 8 \text{ atomy uhlíku})$, $-(heterocykloalkyl \text{ se } 4 \text{ až } 8 \text{ atomy uhlíku})$, $-(cykloalkylen \text{ se } 3 \text{ až } 8 \text{ atomy uhlíku})(cykloalkyl \text{ se } 3 \text{ až } 8 \text{ atomy uhlíku})$, $-(cykloalkylen \text{ se } 3 \text{ až } 8 \text{ atomy uhlíku})(heterocykloalkyl \text{ se } 4 \text{ až } 8 \text{ atomy uhlíku})$, halogenalkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupiny, kyanoskupiny, $-NR_{24}R_{25}$, $-NR_{24}COR_{25}$, $-NR_{24}CO_2R_{26}$, $-COR_{24}$, $-OR_{25}$, $-CONR_{24}R_{25}$, $-CO(NOR_{22})R_{23}$, $-CO_2R_{26}$, $-C=N(OR_{22})R_{23}$ a $-S(O)_mR_{23}$, přičemž skupiny alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku, (alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku), (cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku), (cykloalkylen se 3 až 8 atomy uhlíku) a (heterocykloalkyl se 4 až 8 atomy uhlíku) jsou popřípadě substituovány 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými z alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupiny se 3 až 8 atomy uhlíku, skupiny (alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku)(cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku), $-(cykloalkylen \text{ se } 3 \text{ až } 8 \text{ atomy uhlíku})(cykloalkyl \text{ se } 3 \text{ až } 8 \text{ atomy uhlíku})$, $-(cykloalkylen \text{ se } 3 \text{ až } 8 \text{ atomy uhlíku})(heterocykloalkyl \text{ se } 4 \text{ až } 8 \text{ atomy uhlíku})$, halogenalkylskupiny se 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupiny, alkokyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, nitroskupiny, halogenu, kyanoskupiny, $-NR_{24}R_{25}$, $-NR_{24}COR_{25}$, $-NR_{24}CO_2R_{26}$, $-COR_{24}$, $-OR_{25}$, $-CONR_{24}R_{25}$, $-CO_2R_{26}$, $-CO(NOR_{22})R_{23}$ a $-S(O)_mR_{23}$; a přičemž dva sousední substituenty skupiny R_5 mohou popřípadě tvořit pěti- až sedmičlenný kruh, nasyčený nebo nenasycený, anelovaný k R_5 , kterýžto kruh

popřípadě obsahuje 1, 2 nebo 3 heterologní členy nezávisle zvolené z kyslíku, skupiny $S(O)_m$ a N, ale neobsahuje žádné vazby -S-S-, -O-O-, -S-O- nebo -N-S- a je popřípadě substituován alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupinou se 3 až 8 atomy uhlíku, skupinou -(alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku)(cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku), -(cykloalkylen se 3 až 8 atomy uhlíku)(cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku), halogenalkylskupinou se 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinou, halogenem, kyanoskupinou, $-NR_{24}R_{25}$, $-NR_{24}COR_{25}$, $-NR_{24}CO_2R_{26}$, $-COR_{24}$, $-OR_{25}$, $-CONR_{24}R_{25}$, $-CO_2R_{26}$, $-CO(NOR_{26})R_{25}$ a $-S(O)_mR_{23}$; přičemž jeden z 1 až 4 případných substituentů R_{27} může být dále zvolen ze skupin $-SO_2NH(alkyl \text{ s } 1 \text{ až } 4 \text{ atomy uhlíku})$, $-SO_2NH(alkylen \text{ s } 1 \text{ až } 4 \text{ atomy uhlíku})(cykloalkyl \text{ se } 3 \text{ až } 8 \text{ atomy uhlíku})$, $-SO_2NH(cykloalkyl \text{ se } 3 \text{ až } 8 \text{ atomy uhlíku})$, $-SO_2NH(cykloalkylen \text{ se } 3 \text{ až } 8 \text{ atomy uhlíku})(cykloalkyl \text{ se } 3 \text{ až } 8 \text{ atomy uhlíku})$, $-SO_2N(alkyl \text{ s } 1 \text{ až } 4 \text{ atomy uhlíku})(alkyl \text{ s } 1 \text{ až } 2 \text{ atomy uhlíku})$, $-SO_2NH_2$, $-NHSO_2(alkyl \text{ s } 1 \text{ až } 4 \text{ atomy uhlíku})$, $-NHSO_2(cykloalkyl \text{ se } 3 \text{ až } 8 \text{ atomy uhlíku})$, $-NHSO_2(alkylen \text{ s } 1 \text{ až } 4 \text{ atomy uhlíku})(cykloalkyl \text{ se } 3 \text{ až } 8 \text{ atomy uhlíku})$ a $-NHSO_2(cykloalkylen \text{ se } 3 \text{ až } 8 \text{ atomy uhlíku})(cykloalkyl \text{ se } 3 \text{ až } 8 \text{ atomy uhlíku})$; a přičemž alkylové a alkylenové skupiny zbytku R_5 mohou nezávisle popřípadě obsahovat jednu dvojnou nebo trojnou vazbu;

R_6

představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, -(alkylen s 1 až 6 atomy uhlíku)(cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku) nebo -(cykloalkylen se 3 až 8 atomy uhlíku)(cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku), přičemž tato alkylskupina a cykloalkylskupina jsou popřípa-

dě substituovány jednou hydroxyskupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou nebo skupinou fluoru; nebo, když je sloučeninou sloučenina obecného vzorce II, R_6 a R_4 mohou dohromady tvořit oxoskupinu ($=O$) nebo mohou být spojeny za vzniku tří- až osmičlenného karboxyklického kruhu, který popřípadě obsahuje 1 až 3 dvojně vazby a popřípadě obsahuje 1, 2 nebo 3 heterologní kruhové členy zvolené z kyslíku, SO_m , dusíku a NR_{12} , ale neobsahuje žádné vazby $-O-O-$, $-S-O-$, $-S-S-$ nebo $-N-S-$, a dále je popřípadě substituován alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylskupinou se 3 až 6 atomy uhlíku, přičemž alkylový substituent s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě obsahuje jednu dvojnou nebo trojnou vazbu;

- R_7 představuje vodík, methylskupinu, fluor, chlor, brom, jod, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, skupinu $-O(\text{alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku})$, $-O(\text{cyklopropyl})-$, $-COO(\text{alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku})$, $-COO(\text{cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku})$, $-OCF_3$, CF_3 , $-CH_2OH$ nebo CH_2OCH_3 ;
- R_{11} představuje vodík, hydroxyskupinu, fluor, ethoxyskupinu nebo methoxyskupinu;
- R_{12} představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;
- R_{16} a R_{17} představuje každý nezávisle vodík, hydroxyskupinu, methylskupinu, ethylskupinu, methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu, přičemž však R_{16} a R_{17} nepředstavují oba methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu; nebo R_{16} a R_{17} dohromady tvoří oxoskupinu ($=O$); nebo R_{16} a R_{17} jsou spojeny za vzniku tří- až osmičlenného

karbocyklického kruhu, který popřípadě obsahuje 1 až 3 dvojné vazby a popřípadě obsahuje 1 až 3 heterologní kruhové členy zvolené z kyslíku, skupiny SO_m , dusíku a NR_{12} , ale neobsahuje žádné vazby -O-O-, -S-O-, -S-S- nebo -N-S- a dále je popřípadě substituován alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylskupinou se 3 až 6 atomy uhlíku, přičemž alkylový substituent s 1 až 4 atomy uhlíku může popřípadě obsahovat jednu dvojnou nebo trojnou vazbu;

R₂₂ nezávisle při každém svém výskytu představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, alkynylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku nebo skupinu (cykloalkylen se 3 až 8 atomy uhlíku)(cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku) nebo (alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku)(cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku);

R₂₃ nezávisle při každém svém výskytu představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyalkylskupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, skupinu -(alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku)(cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku), -(cykloalkylen se 3 až 8 atomy uhlíku)(cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku), arylskupinu, -(alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku)aryl, piperidin, pyrrolidin, piperazin, N-methylpiperazin, morfolin a thiomorfolin;

R₂₄ a R₂₅ je nezávisle při každém svém výskytu zvolen z vodíku, skupiny -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku,

halogenalkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,, zejména $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, CF_2CF_3 nebo CH_2CF_3 , $-(\text{alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku})\text{OH}$, $-(\text{alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku})-\text{O}-(\text{alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku})$, $-(\text{alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku})-\text{O}-(\text{cykloalkyl se 3 až 5 atomy uhlíku})$, cykloalkylskupiny se 3 až 8 atomy uhlíku, $-(\text{alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku})(\text{heterocykloalkyl se 4 až 8 atomy uhlíku})$, $-(\text{cykloalkylen se 3 až 8 atomy uhlíku})(\text{heterocykloalkyl se 4 až 8 atomy uhlíku})$, arylskupiny a skupiny $-(\text{alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku})(\text{aryl})$, kde skupiny $-\text{heterocykloalkyl se 4 až 8 atomy uhlíku}$ jsou vždy nezávisle popřípadě substituovány arylskupinou, skupinou $\text{CH}_2\text{-aryl}$ nebo alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a mohou popřípadě obsahovat 1 nebo 2 dvojné nebo trojné vazby; nebo když R_{24} a R_{25} jsou jako $\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, $-(\text{alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku})\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$ nebo $-\text{NHCONR}_{24}\text{R}_{25}$, potom $\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$ může dále popřípadě tvořit čtyř- až osmičlenný heterocyklický kruh, který popřípadě obsahuje 1 nebo 2 další heterologní členy nezávisle zvolené z $\text{S}(\text{O})_m$, kyslíku, dusíku a NR_{12} a popřípadě obsahuje 1 až 3 dvojné vazby;

R_{26} nezávisle při každém svém výskytu představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, skupinu $-(\text{alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku})(\text{cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku})$, $-(\text{cykloalkylen se 3 až 8 atomy uhlíku})(\text{cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku})$, arylskupinu nebo skupinu $-(\text{alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku})(\text{aryl})$; a

m vždy nezávisle představuje číslo 0, 1 nebo 2,

přičemž heterocykloalkylové skupiny sloučenin obecného vzorce I, II nebo III neobsahují žádné vazby -S-S-, -S-O-, -N-S- nebo -O-O-, a neobsahují více než dva heterologní členy O a S(O)_m;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Podle jednoho provedení jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I nebo II, kde R₄ představuje skupinu -NHCH₂CF₃, -CONHNH₂, -CONHNHCH₃. Podle jiného provedení R₄ představuje -OCF₃ nebo fluor. Podle jiného provedení R₄ představuje -OCHF₂.

Podle jiného provedení jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I nebo II, přednostně obecného vzorce I, kde R₄ představuje skupinu -C(O)NR₂₄R₂₅ nebo -C(O)NHNHNR₂₄R₂₅. V přednostním provedení R₄ představuje -C(O)NR₂₄R₂₅. Pokud R₄ představuje skupinu -C(O)NR₂₄R₂₅ nebo -C(O)NHNHNR₂₄R₂₅, potom R₂₄ a R₂₅ jsou s výhodou nezávisle zvoleny z vodíku a skupiny -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku. V dalším provedení R₄ představuje skupinu -C(O)NH₂ nebo -C(O)NHCH₃. V dalším provedení R₄ představuje skupinu -C(O)N(CH₃)₂.

V dalším konkrétnějším provedení jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I nebo II, přednostně obecného vzorce I, definovaného výše, kde R₄ představuje skupinu -C(O)NHCH₂(cykloalkyl se 3 až 5 atomy uhlíku), -C(O)NH(cykloalkyl se 3 až 5 atomy uhlíku), -C(O)N(cykloalkyl se 3 až 5 atomy uhlíku), -C(O)NR₂₄R₂₅, kde R₂₄ a R₂₅ tvoří čtyř-, pěti- nebo šestičlenný heterocyklický kruh, -C(O)NH(heterocykloalkyl se 4 až 8 atomy uhlíku) nebo -C(O)NH(CH₂(heterocykloalkyl se 4 až 8 atomy uhlíku)).

V dalším provedení jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I nebo II, přednostně I, kde R_4 představuje skupinu $-(\text{alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku})\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$. Pokud R_4 představuje skupinu $-(\text{alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku})\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, potom R_{24} a R_{25} jsou v konkrétnějším provedení nezávisle zvoleny z vodíku, skupiny $-\text{alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku}$, $-(\text{alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku})(\text{cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku})$ a cykloalkylskupiny se 3 až 8 atomy uhlíku.

V dalším provedení jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I nebo II definovaného výše, kde R_4 představuje skupinu $-\text{OCH}_2(\text{cykloalkyl se 3 až 5 atomy uhlíku})$, $-\text{O}-(\text{cykloalkyl se 3 až 5 atomy uhlíku})$, $-\text{SCH}_2(\text{cykloalkyl se 3 až 5 atomy uhlíku})$ nebo $-\text{S}(\text{cykloalkyl se 3 až 5 atomy uhlíku})$.

V dalším provedení ve sloučeninách obecného vzorce I nebo II, přednostně I, R_4 představuje skupinu $-\text{COOCH}_3$. V dalším provedení ve sloučeninách obecného vzorce I nebo II, přednostně I, R_4 představuje skupinu $-\text{COOCHCH}_3$.

Podle dalšího provedení jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I nebo II, přednostně I, definované výše, kde R_4 představuje skupinu $-\text{OCH}_3$. Podle dalšího provedení ve sloučeninách obecného vzorce I nebo II R_4 představuje skupinu $-\text{CH}_3$. Podle dalšího provedení R_4 představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}_3$. Podle dalšího provedení R_4 představuje chlor. Podle dalšího provedení R_4 představuje brom.

Podle dalšího provedení jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I nebo II, přednostně I, kde R_4 představuje skupinu $-\text{CF}_3$.

Podle dalšího provedení jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I nebo II, přednostně I, kde R_4 představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{OH}$.

Podle dalšího provedení jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I nebo II, přednostně I, kde R_4 představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

Podle dalšího provedení jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I nebo II, přednostně I, kde R_4 představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{OCF}_3$.

Podle dalšího provedení jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I nebo II, přednostně I, kde R_4 představuje skupinu $-\text{SCH}_3$.

Podle dalšího provedení jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I nebo II, přednostně I, kde R_4 představuje skupinu $-\text{SCH}_3$.

Podle dalšího provedení jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I nebo II, přednostně I, kde R_4 představuje skupinu $-\text{S(O)}_2\text{CH}_3$.

Podle dalšího provedení jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I nebo II, přednostně I, kde R_4 představuje skupinu $-\text{C(O)CH}_3$.

Podle dalšího provedení jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I nebo II, přednostně I, kde R_4 představuje skupinu $-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$. R_{24} a R_{25} přednostně představují skupinu -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atom vodíku. V konkrétnějším provedení R_4 představuje skupinu $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$ nebo $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

Podle dalšího provedení jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I nebo II, přednostně I, kde R_4 představuje skupinu $-\text{NO}_2$.

Podle dalšího provedení jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I nebo II, přednostně I, kde R_4 představuje skupinu $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$.

Podle dalšího provedení jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I nebo II, přednostně I, kde R_4 představuje skupinu $-\text{CN}$.

Podle dalšího provedení jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, II nebo III, kde B představuje skupinu $-\text{NR}_1\text{R}_2$ nebo $-\text{NHCHR}_1\text{R}_2$. Pokud B představuje skupinu $-\text{NR}_1\text{R}_2$, R_1 přednostně představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku nebo skupinu $-(\text{alkylen s 1 až 6 atomy uhlíku})(\text{cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku})$, výhodněji skupinu $-(\text{alkylen s 1 až 6 atomy uhlíku})(\text{cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku})$, a R_2 přednostně představuje alkylskupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, která popřípadě obsahuje 1 až 3 dvojně nebo trojně vazby a je popřípadě substituována 1 až 3 atomy fluoru. B přednostně představuje skupinu $-\text{N}(\text{CH}_2\text{-cyklopropyl})(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ nebo $-\text{N}(\text{CH}_2\text{-cyklopropyl})(\text{CH}_2\text{CF}_3)$.

Pokud B představuje skupinu $-\text{NHCHR}_1\text{R}_2$, potom R_1 přednostně představuje skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})(\text{alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku})$ nebo $-\text{alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku}$, přičemž alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku je popřípadě substituován 1 až 6 atomy fluoru nebo jedním nebo dvěma R_8 nezávisle zvolenými ze skupiny $-\text{alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku}$, hydroxyskupiny a skupiny $-\text{O}-(\text{alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku})$, a R_2 přednostně představuje $-\text{alkyl s 1 až 12 atomy uhlíku}$, která popřípadě obsahuje 1 až 3 dvojně nebo trojně vazby a je popřípadě

substituována 1 až 3 substituenty zvolenými z fluoru a alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku. V přednostním provedení pokud B představuje skupinu $\text{-NHCHR}_1\text{R}_2$, kde R_1 je nezávisle zvolen ze skupin $\text{-CH}_2\text{CH}_3$, $\text{-CF}_2\text{CH}_3$, -CH(OH)CH_3 , $\text{-CH(OCH}_3\text{)CH}_3$, $\text{-C(OH)(CH}_3\text{)}_2$ a -C(O)CH_3 . B přednostně představuje skupinu $\text{-NHCH(CH}_2\text{CH}_3\text{)}_2$, $\text{-NHCH(CH}_2\text{CH}_3\text{(CF}_2\text{CH}_3\text{))}$, $\text{-NHCH(CF}_2\text{CH}_3\text{)}_2$, $\text{-NHCH(CH(OH)CH}_3\text{)(CF}_2\text{CH}_3\text{)}$, $\text{-NHCH(CH(OH)CH}_3\text{)(CH}_2\text{CH}_3\text{)}$, $\text{-NHCH(CH(OCH}_3\text{)CH}_3\text{(CH}_2\text{CH}_3\text{))}$, $\text{-NHCH(C(O)CH}_3\text{)(CH}_2\text{CH}_3\text{)}$, $\text{-NHCH(C(O)CH}_3\text{)(CF}_2\text{CH}_3\text{)}$, $\text{-NHCH(C(OH)(CH}_3\text{)}_2\text{(CH}_2\text{CH}_3\text{)}$ nebo $\text{-NHCH(C(OH)(CH}_3\text{)}_2\text{(CF}_2\text{CH}_3\text{)}$ nebo přednostně B představuje skupinu $\text{-N(CH}_2\text{-cyklopropyl)(CH}_2\text{CH}_3\text{)}$, $\text{-NHCH(CH}_2\text{CH}_3\text{)}_2$, $\text{-NHCH(CH(OH)CH}_3\text{)(CF}_2\text{CH}_3\text{)}$, $\text{-NHCH(CH(OH)CH}_3\text{)(CH}_2\text{CH}_3\text{)}$, $\text{-NHCH(CH(OCH}_3\text{)CH}_3\text{(CH}_2\text{CH}_3\text{))}$, $\text{-NHCH(C(O)CH}_3\text{)(CH}_2\text{CH}_3\text{)}$ nebo $\text{-NHCH(C(OH)(CH}_3\text{)}_2\text{(CH}_2\text{CH}_3\text{))}$.

Podle dalšího provedení je B zvolen ze skupin $\text{-CHR}_1\text{R}_2$, SCHR_1R_2 , $\text{-CHR}_1\text{NHR}_2$, $\text{-CHR}_1\text{N(CH}_3\text{)R}_2$, $\text{-CHR}_2\text{OR}_1$ a $\text{-CHR}_1\text{OR}_2$.

Podle dalšího provedení jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, II nebo III, definované výše, kde R_3 představuje methylskupinu, ethylskupinu, skupinu O-CH_3 , -OCF_3 , Cl , S-CH_3 nebo CF_3 . R_3 přednostně představuje methylskupinu.

Podle dalšího provedení jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce III, definovaného výše, kde přerušovaná čára ve zbytku $\text{C---N(R}_6\text{)}$ představuje dvojnou vazbu a přerušovaná čára ve zbytku C---G nepředstavuje dvojnou vazbu a zbytek C---G představuje skupinu CH_2 , $\text{C(H)(CH}_3\text{)}$ nebo $\text{C(H)(CH}_2\text{CH}_3\text{)}$.

Podle dalšího provedení jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce III, kde přerušovaná čára ve zbytku C---G představuje dvojnou vazbu, a zbytek C---G

představuje skupinu C=O, C=S nebo C=NH, a zbytek C---N(R₆) představuje skupinu C-NH nebo C-N(alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku).

Podle dalšího provedení jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce II, definovaného výše, kde CR₁₆R₁₇ a CR₄R₆ je každý nezávisle zvolen ze skupin -C=O, -CH₂, -CH(alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku), -C(alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku)₂, cyklopropyl, -CHOH, -CHOCH₃, -C(OCH₂CH₂) a -C(CH₂OCH₂).

Podle dalšího provedení jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce II, kde CR₁₆R₁₇ je zvolen ze skupinu -CH₂, -CH(alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku), -C(alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku)₂, cyklopropyl, -CHOH a -CHOCH₃, a CR₄R₆ představuje skupinu C=O, CH₂, CH(alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku) nebo -CHOCH₃.

Podle dalšího provedení jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, II nebo III, definované výše, kde R₅ představuje popřípadě substituovanou arylskupinu nebo heteroarylskupinu zvolenou ze souboru sestávajícího z popřípadě substituované fenyl-, thiazolyl-, naftyl-, thienyl-, benzothienyl-, pyridyl-, chinolyl-, chinazolinyl-, chinoxalinylnyl-, pyrazinyl-, pyrimidinyl-, indazolyl-, imidazolyl-, furyl-, benzimidazolyl-, benzofuryl-, benzothiazolyl-, benzisoxazolyl-, isothiazolyl-, pyrazolyl-, pyrrolyl-, indolyl-, pyrrolopyridyl-, oxazolyl-, benzoxazolyl-, benzothiadiazolylnyl-, pyridyl-, benzo[1,3]dioxolyl-, a 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxinylnylskupiny.

Podle dalšího provedení R₆ je substituován 1 až 4 substituenty R₂₇ nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, skupiny -O(alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku), chloru, bromu, -CH(CH₃)(OH),

-C(CH₃)₂(OH), -CH(CH₃)(OCH₃), -C(CH₃)₂(OCH₃), OCF₃, OCHF₂,
 -O-cyklopropyl, -(-CH₂-cyklopropyl, -CH(CF₃)(OH),
 -CH(CF₃)(OCH₃), -C(=O)(CF₃), -2-cyklopropyl-1-OH, 1-cyklo-
 propyl-2-OH, -1-cyklopropyl-1-NH₂, -O-oxetanyl, -O-tetra-
 hydrofuryl, cyklopropyl a -SCH₃.

Podle dalšího provedení jsou předmětem vynálezu
 sloučeniny obecného vzorce I, II nebo III, definované výše,
 kde R₅ představuje fenyl-, pyridyl- nebo pyrimidinylskupinu
 substituovanou 2 nebo 3 skupinami R₂₇. V konkrétnějším
 provedení R₅ představuje fenylskupinu substituovanou 2 nebo
 3 skupinami R₂₇.

Podle dalšího provedení jsou předmětem vynálezu
 sloučeniny obecného vzorce I, II nebo III, přednostně I,
 definované výše, kde R₅ představuje fenyl-, pyridyl- nebo
 pyrimidinylskupinu substituovanou 2 nebo 3 skupinami R₂₇
 zvolenými z halogenu, skupiny -(halogenalkyl s 1 až 4 atomy
 uhlíku), -C(O)R₂₄, -OR₂₅, -C(O)NR₂₄R₂₅ a alkylskupiny s 1 až
 10 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována 1 až 3
 substituenty, přednostně jedním substituentem, zvolenými h
 hydroxyskupiny, alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a
 -NR₂₄R₂₅. R₂₇ je přednostně vždy nezávisle zvolen z methyl-
 skupiny, ethylskupiny, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -C(O)NH₂,
 -C(O)NHCH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₃, -CH(OH)CH₃, chloru, bromu,
 fluoru, -OCH₂CH₃, -O-cyklopropyl, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃,
 -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂OCH₃ a -CH(OCH₃)CH₃. Ve výhodnějším
 provedení R₂₇ vždy nezávisle zvolen z methylskupiny,
 ethylskupiny, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃,
 chloru, bromu a fluoru.

Podle dalšího provedení jsou předmětem vynálezu
 sloučeniny obecného vzorce I, II nebo III, přednostně I,
 kde - představuje fenylskupinu a je substituován 2 nebo 3

substituenty R_{27} nezávisle zvolenými z methylskupiny, chloru, $-OCH_3$, $-OCF_3$, bromu a $-C(O)NH_2$.

Podle dalšího provedení jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I definované výše, kde Z představuje O, NH nebo $NC(=O)CF_3$. Z přednostně představuje O.

V přednostním provedení jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde Z představuje O; B představuje skupinu $-NHCHR_1R_2$, kde R_1 přednostně představuje skupinu $-C(O)H$, $-C(O)(\text{alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku})$ nebo $-\text{alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku}$, přičemž alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku je popřípadě substituován 1 až 6 atomy fluoru nebo 1 nebo 2 R_8 nezávisle zvolenými ze skupiny $-\text{alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku}$, hydroxyskupiny a $-O-(\text{alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku})$, a R_2 přednostně představuje skupinu $-\text{alkyl s 1 až 12 atomy uhlíku}$, která popřípadě obsahuje 1 až 3 dvojné nebo trojné vazby a je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty zvolenými z fluoru a alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; R_5 a R_6 představuje fenyln-, pyridyl- nebo pyrimidinylskupinu substituovanou 2 nebo 3 skupinami R_{27} zvolenými z halogenu, skupiny $-(\text{halogenalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku})$, $-C(O)R_{24}$, $-OR_{25}$, $-C(O)NR_{24}R_{25}$ a alkylskupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty, přednostně jedním substituentem, zvolenými z hydroxyskupiny, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a $-NR_{24}R_{25}$; a R_4 představuje skupinu $-C(O)NR_{24}R_{25}$. R_{24} a R_{25} skupiny $-C(O)NR_{24}R_{25}$ jsou v konkrétnějším provedení nezávisle zvoleny z vodíku a skupiny $-\text{alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku}$.

V dalším přednostním provedení jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde Z představuje O; B představuje skupinu $-NHCHR_1R_2$, kde R_1 přednostně představuje skupinu $-C(O)H$, $-C(O)(\text{alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku})$ nebo $-\text{alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku}$, přičemž alkyl s 1 až 6 atomy

uhlíku je popřípadě substituován 1 až 6 atomy fluoru nebo 1 nebo 2 R_8 nezávisle zvolenými ze skupiny -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupiny a -O-(alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku), a R_2 přednostně představuje skupinu -alkyl s 1 až 12 atomy uhlíku, která popřípadě obsahuje 1 až 3 dvojné nebo trojné vazby a je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty zvolenými z fluoru a alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; R_5 je R_5 představuje fenyl-, pyridyl- nebo pyrimidinylskupinu substituovanou 2 nebo 3 skupinami R_{27} zvolenými z halogenu, skupiny -(halogenalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku), $-C(O)R_{24}$, $-OR_{25}$, $-C(O)NR_{24}R_{25}$ a alkylskupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty, přednostně jedním substituentem, zvolenými z hydroxyskupiny, alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a $-NR_{24}R_{25}$; a R_4 představuje skupinu $-NR_1R_2$, kde R_1 přednostně představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupiny se 3 až 8 atomy uhlíku nebo skupinu -(alkylen s 1 až 6 atomy uhlíku)(cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku), výhodněji skupinu (alkylen s 1 až 6 atomy uhlíku)(cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku) a R_2 přednostně představuje alkylskupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, která popřípadě obsahuje 1 až 3 dvojné nebo trojné vazby a je popřípadě substituována 1 až 3 atomy fluoru. B přednostně představuje skupinu $-N(CH_2-$ -cyklopropyl)(CH_2CH_3) nebo $-N(CH_2-$ -cyklopropyl)(CH_2CF_3).

Jako příklady přednostních sloučenin lze uvést sloučeniny zvolené ze souboru sestávajícího z

2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-hydroxymethylpropylamino)-6,N-dimethylnikotinamidu,

2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-methoxymethylpropylamino)-6,N-dimethylnikotinamidu,

2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-methoxymethylpropyl-amino)-6-methylnikotinamidu,

2-(4-brom-2-methoxyfenoxy)-4-(1-ethylpropylamino)-6-methylnikotinamidu,

2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-ethyl-2-methoxypropyl-amino)-6-methylnikotinamidu,

2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-ethyl-2-methoxypropyl-amino)-6,N-dimethylnikotinamidu,

2-(4-chlor-2-trifluormethoxyfenoxy)-4-(1-ethylpropylamino)-6-methylnikotinamidu,

2-(4-chlor-2-trifluormethoxyfenoxy)-4-(1-ethylpropylamino)-6-N-dimethylnikotinamidu,

2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1S,2R-1-ethyl-2-methoxypropylamino)-6,N-dimethylnikotinamidu a

2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1S,2S-1-ethyl-2-methoxypropylamino)-6,N-dimethylnikotinamidu

a jejich farmaceuticky vhodných solí.

Jako jiné příklady přednostních sloučenin podle vynálezu lze uvést sloučeniny zvolené ze souboru sestávajícího z

2-(4-brom-2-methoxyfenoxy)-4-(1-ethylpropylamino)-6-methylnikotinonitrilu,

4-[4-(1-ethylpropoxy)-3,6-dimethylpyridin-2-yloxy]-3,5-dimethylbenzamidu,

methylesteru 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methyl-4-(1-methylsulfanylmethylpropylamino)nikotinové kyseliny,

methylesteru 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-hydroxymethylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny,

2-(4-brom-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-ethylpropylamino)-6-methylnikotinonitrilu,

methylesteru 2-(4-chlor-2-trifluormethoxyfenoxy)-4-(1-ethylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny a

methylesteru 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methyl-4-(tetrahydrofuran-3-ylamino)nikotinové kyseliny

a jejich farmaceuticky vhodných solí.

Jako příklady sloučenin podle vynálezu lze uvést sloučeniny zvolené ze souboru sestávajícího z

2-(4-brom-2-methylfenylamino)-4-(1-ethylpropoxy)-6-methylnikotinové kyseliny,

[2-(4-brom-2-methylfenylamino)-4-(1-ethylpropoxy)-6-methylpyridin-3-yl]methanolu,

2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-hydroxymethylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny,

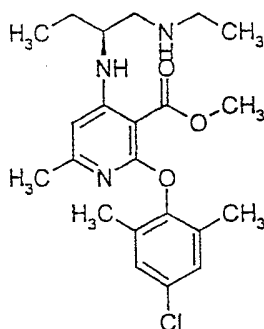
2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-hydroxymethylpropylamino)-6-methylnikotinamidu,

2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-N-ethyl-4-(1-hydroxymethylpropylamino)-6-methylnikotinamidu,

2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-hydroxymethylpropyl-amino)-6,N-dimethylnikotinamidu,

cyklopropylmethyl-[2,5,6-trimethyl-7-(2,4,6-trimethylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]aminu;

cyklopropylmethyl-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-pyridin-4-yl]ethylaminu;



methylesteru 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-methoxy-karbonylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny,

methylesteru 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-methoxy-karbonylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny,

3,3',6'-trimethyl-2'-(2,4,6-trimethylfenoxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinylu,

2-(4-chlor-2,6-dimethylfenyl)-2,5-dimethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl](tetrahydrofuran-3-yl)aminu,

2,5,6-trimethyl-4-pyrrolidin-1-yl-7-(2,4,6-trimethylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu,

(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-[2,5,6-trimethyl-7-(2,4,6-trimethylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]aminu,

(tetrahydrofuran-3-yl)-[2,5,6-trimethyl-7-(2,4,6-trimethylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]aminu,

2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methyl-4-(tetrahydrofuran-3-ylamino)pyridin-3-karbaldehydoxidu;

[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)aminu,

N-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]-2,2,2-trifluor-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)acetamidu,

N2-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]-N1,N1-dimethylbutan-1,2-diaminu,

methylesteru 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-ethyl-2-methylaminopropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny.

[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]-(3-methylbutyl)-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)aminu,

(3,3-dimethylbutyl)-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)aminu,

[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]morfolin-4-ylaminu,

4-(1-ethylpropoxy)-2-(4-methoxy-2-methylfenylamino)-6-methylnikotinové kyseliny,

2-(4-chlor-2-methylfenylamino)-4-(1-ethylpropoxy)-6-methylnikotinové kyseliny,

4-(1-ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylpyridin-3-yloxy)nikotinové kyseliny,

N2-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]-N1-pyridin-3-ylmethylbutan-1,2-diaminu,

N2-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]-N1-thiazol-2-ylmethylbutan-1,2-diaminu,

2-(2,4-dimethylfenylamino)-4-(1-ethylpropoxy)-6-methylnikotinové kyseliny,

[2-(4-chlor-2-methylfenylamino)-4-(1-ethylpropoxy)-6-methylpyridin-3-yl]methanolu,

2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-hydroxymethylpropylamino)-6-methylnikotinonitrilu,

1-(4-chlor-2-methylfenyl)-5-(1-ethylpropoxy)-7-methyl-1,4-dihydro-2H-3-oxa-1,8-diazanaftalenu,

4-(1-ethylpropylamino)-2-methyl-7-(2,4,6-trimethylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5,6-dionu,

4-(1-ethylpropylamino)-2-methyl-7-(2,4,6-trimethylfenyl)-5,7-dihydropyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-onu,

4-[3-kyano-4-(1-ethylpropylamino)-6-methylpyridin-2-yloxy]-3-methoxybenzoové kyseliny,

2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-methoxymethylpropylamino)-6-methylnikotinamidu,

2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-methoxymethylpropylamino)-6,N-dimethylnikotinamidu,

2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-N-(1-hydroxymethylpropyl)-4-(1-hydroxymethylpropylamino)-6-methylnikotinamidu

a jejich farmaceuticky vhodných solí.

Předmětem vynálezu je dále farmaceutická kompozice pro léčení (a) poruch nebo stavů, jejichž léčení je možno provádět nebo usnadňovat antagonizací CRF, jako jejichž neomezujícím příkladem jsou poruchy, vyvolané nebo usnadněné CRF, nebo (b) poruch nebo stavů zvolených ze souboru sestávajícího ze zánětlivých poruch, jako je rheumatoidní arthrititis a osteoarthritis, bolest, asthma, psoriasis a alergie; generalizovaných úzkostných poruch; paniky; fobií, jako sociální fobie, agorafobie a specifických fobií; obsesivně-kompulsivní poruchy; posttraumatické stresové poruchy; poruch spánku indukovaných stresem; percepce bolesti, jako je fibromyalgie; poruch nálady, jako jsou deprese, jako velká deprese, deprese s jedinou epizodou, rekurentní deprese, deprese u zneužitých dětí, poruchy nálady spojené s premenstruačním syndromem a poporodní deprese; dysthemie; bipolárních poruch; cyklothymie; syndromu chronické únavy; bolesti hlavy vyvolané stresem; rakoviny; syndromu dráždivého střeva; Crohnovy choroby; spastického tračníku; pooperační neprůchodnosti střev; vředů; diarrhey; horečky vyvolané stresem; infekcí virem lidské imunitní nedostatečnosti; neurodegenerativních chorob, jako Alzheimerovy choroby, Parkinsonovy choroby a Huntingtonovy choroby; gastrointestinálních chorob; poruch příjmu potravy, jako anorexia a bulimia nervosa; hemoragického stresu; závislostí a návyků na chemických látkách, jako závislosti na alkoholu, kokainu, heroinu, benzodiazepinech nebo jiných látkách; symptomů po odnětí alkoholu a drog; psychotických epizod indukovaných stresem; euthyroidního chorobného syndromu; syndromu nevhodného antidiarrheického hormonu; obezity; neplodnosti; poranění hlavy; poranění míchy; ischemického poškození neuronů, jako cerebrální ischemie, jako ischemie podvěsku mozkového; excitotoxického poškození neuronů; epilepsie; mrtvice; imunitních dysfunkcí, jako imunitních dysfunkcí indukovaných stresem, jako stresového syndromu vepřů, kinetóz hovězího skotu, paroxysmální

fibrilace u koní, dysfunkce indukované omezeným pohybem u kuřat, stresu po ostříhání u ovcí nebo stresu u psů vyvolaného interakcí člověk-zvíře; svalových křečí; inkontinence moči; senilní demence Alzheimerova typu; multiinfarktové demence; amyotrofické laterální sklerosy; hypertenze; tachykardie; městnavého srdečního selhání; osteoporosy; předčasného porodu; hypoglykemie a syndromu X u savců, včetně člověka, a ptáků, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, II nebo III nebo její farmaceuticky vhodnou sůl v množství účinném pro léčení takových poruch nebo stavů, a farmaceuticky vhodný nosič.

Předmětem vynálezu je dále také způsob léčení (a) poruch nebo stavů, jejichž léčení je možno provádět nebo usnadňovat antagonizací CRF, jako jejichž neomezujícím příkladem jsou poruchy, vyvolané nebo usnadněné CRF, nebo (b) poruch nebo stavů zvolených ze souboru sestávajícího ze zánětlivých poruch, jako je rheumatoidní arthritida a osteoarthritis, bolest, asthma, psoriasis a alergie; generalizovaných úzkostných poruch; paniky; fobií, jako sociální fobie, agorafobie a specifických fobií; obsesivně-kompulsivní poruchy; posttraumatické stresové poruchy; poruch spánku indukovaných stresem; percepce bolesti, jako je fibromyalgie; poruch nálady, jako jsou deprese, jako velká deprese, deprese s jedinou epizodou, rekurentní deprese, deprese u zneužitých dětí, poruchy nálady spojené s premenstruačním syndromem a poporodní deprese; dysthemie; bipolárních poruch; cyklothymie; syndromu chronické únavy; bolesti hlavy vyvolané stresem; rakoviny; syndromu dráždivého střeva; Crohnovy choroby; spastického tračníku; pooperační neprůchodnosti střev; vředů; diarrhey; horečky vyvolané stresem; infekcí virem lidské imunitní nedostatečnosti; neurodegenerativních chorob, jako Alzheimerovy choroby, Parkinsonovy choroby a Huntingtonovy choroby; gastrointestinálních chorob; poruch

příjmu potravy, jako anorexia a bulimia nervosa; hemorrhagického stresu; závislostí a návyků na chemických látkách, jako závislosti na alkoholu, kokainu, heroinu, benzodiazepinech nebo jiných látkách; symptomů po odnětí alkoholu a drog; psychotických epizod indukovaných stresem; euthyroidního chorobného syndromu; syndromu nevhodného antidiarrheického hormonu; obezity; neplodnosti; poranění hlavy; poranění míchy; ischemického poškození neuronů, jako cerebrální ischemie, jako ischemie podvěsku mozkového; excitotoxického poškození neuronů; epilepsie; mrtvice; imunitních dysfunkcí, jako imunitních dysfunkcí indukovaných stresem, jako stresového syndromu vepřů, kinetóz hovězího skotu, paroxysmální fibrilace u koní, dysfunkce indukované omezeným pohybem u kuřat, stresu po ostříhání u ovcí nebo stresu u psů vyvolaného interakcí člověk-zvíře; svalových křečí; inkontinence moči; senilní demence Alzheimerova typu; multiinfarktové demence; amyotrofické laterální sklerosy; hypertenze; tachykardie; městnavého srdečního selhání; osteoporosy; předčasného porodu; hypoglykemie a syndromu X u savců, včetně člověka, a ptáků, při němž se subjektu, který takové léčení potřebuje, podává sloučenina obecného vzorce I, II nebo III nebo její farmaceuticky vhodná sůl v množství účinném pro léčení takové poruchy nebo stavu.

Dále je předmětem vynálezu farmaceutická kompozice a způsob pro léčení stavu, jejichž podstata spočívá v tom, že se podává sloučenina obecného vzorce I, II nebo III v množství, které je účinné při léčení takového stavu, přičemž tento stav je zvolen ze souboru sestávajícího ze a) abnormálního cirkadiálního rytmu; b) deprese, přičemž při léčení deprese se podává druhá sloučenina pro léčení depresí, jejíž nástup účinku je oproti nástupu účinku takového antagonisty CRF opožděn; a c) emese. Výše uvedený způsob lze provádět na základě informací uvedených v US předběžné patentové přihlášce č. 60/151 183, podané 18. srpna 1999, v níž je

popsáno léčení výše jmenovaných stavů za použití antagonistů CRF obecně. Tento dokument je citován náhradou za přenesení jeho obsahu do tohoto textu.

Sloučenin obecného vzorce I, II nebo III podle vynálezu lze také používat při léčení forem srdečního selhání popsaných v US přihlášce č. 09/248 073, viz výše, a pro tyto indikace lze také připravovat farmaceutické kompozice na bázi těchto sloučenin.

Jako neomezující příklady konkrétnějších forem či manifestací abnormálního cirkadiálního rytmu, které lze léčit podle tohoto vynálezu, je možno uvést syndrom vyvolaný časovým posunem, sezónní afektivní poruchu, poruchu spánku vyvolanou prací ne směny, nepravidelný cyklus spánek-bdění, syndrom posunu spánkové fáze vzad vyvolaný takovým abnormálním cirkadiálním rytmem, syndrom posunu spánkové fáze vpřed nebo cyklus spánku a bdění, který není synchronizován se 24hodinovým dnem vyvolaný takovým abnormálním cirkadiálním rytmem. Sloučeninu obecného vzorce I, II nebo III je také při způsobu a ve farmaceutické kompozici pro léčení abnormálního cirkadiálního rytmu možno kombinovat s druhou sloučeninou, která je užitečná pro léčení poruch spánku, jako jsou například antagonisty tachykininu, agonisty mozkových receptorů GABA, melatonegické sloučeniny, agonisty mozkových receptorů GABA, antagonisty receptoru 5HT₂ a sloučeniny vázající receptor D4. Se sloučeninami obecného vzorce I, II nebo III je však možno použít i jiných sloučenin nebo látek, které jsou užitečné při léčení poruch spánku. Takové způsoby a kompozice jsou podrobněji popsány v US předběžné přihlášce č. 60/151 183, viz výše.

Podle dalšího provedení je takovým stavem deprese a druhá sloučenina s opožděným účinkem pro léčení deprese je zvolena ze souboru sestávajícího ze selektivních inhibitorů

zpětného vychytávání serotoninu, tricyklických antidepresiv, inhibitorů zpětného vychytávání norepinefrinu, lithia, bupropionu, sertralinu, fluoxetinu, trazodonu a tricyklických antidepresiv zvolených ze souboru sestávajícího z imipraminu, amitriptylinu, trimipraminu, doxepinu, desipraminu, nortriptylinu, protriptylinu, amoxapinu, klomipraminu, maprotilinu a karbamazepinu a jejich farmaceuticky vhodných solí a esterů.

Podle dalšího provedení je léčeným stavem emese a způsob dále zahrnuje podávání druhé sloučeniny pro léčení emese. Jako neomezující příklady druhých sloučenin pro léčení emese je možno uvést látky zvolené ze souboru zahrnujícího antagonisty tachykininu, antagonisty 5HT₃, agonisty GABA a inhibitory látky P. Jako konkrétnější kategorie emese spadající do rozsahu tohoto vynálezu lze uvést emesi indukovanou stavem nebo faktorem zvoleným ze souboru sestávajícího z těhotenství, vestibulární poruchy, pooperační nevolnosti, gastrointestinální obstrukce, snížené gastrointestinální motility, viscerální bolesti, migrény, změny interkraniálního tlaku, chemoterapie, ozáření, toxinů a opioidních analgetik.

Následuje podrobnější popis vynálezu.

Dále jsou popsány způsoby výroby sloučenin a kompozic podle vynálezu. V následující diskusi a reakčních schématech mají obecné symboly R₁ až R₉, R₁₁, R₁₂, R₁₆, R₁₇, R₁₉, A, B a G, přerušovaná čára a obecné vzorce I, II, III, X, XI, XII a IV výše uvedený význam, pokud není uvedeno jinak.

Pod pojmem "alkyl" se rozumí alkylskupiny s řetězcem přímým i rozvětveným. Například ro rozsahu pojmu "alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku" spadají alkylskupiny s 1 až 6 atomy

uhlíku s řetězcem přímým i rozvětveným, jejichž neomezuujícími příklady jsou methylskupina, ethylskupina, isopropylskupina, terc-butylskupina a hexylskupina.

V případě, že R_2 nebo R_5 představuje heterocyklickou skupinu, je tato skupina vázána prostřednictvím atomu uhlíku.

Alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, které mohou obsahovat jednu dvojnou nebo trojnou vazbu, v případě její přítomnosti budou obsahovat alespoň dva atomy uhlíku.

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

Pod pojmem "léčení" nebo "léčba" apod. se rozumí zpomalování nebo revertování progresu poruchy a také kurativní léčení, a také zmírňování nebo redukování symptomů poruchy nebo stavu, dokonce i pokud porucha nebo stav nejsou skutečně eliminovány a dokonce i pokud porucha nebo stav nejsou zpomaleny nebo revertovány. Do rozsahu pojmu "léčení" také spadá profylaxe poruch a stavů.

Pod pojmem "halogenalkyl" se rozumí alkylskupina substituovaná jedním nebo více atomy halogenu, tj. jedním nebo více atomy fluoru, bromu, jodu nebo chloru. V případě, že alkylskupina může být, v souladu s popisem a nároky, substituována například 1 až 9, například 9 atomy, je tato případná substituce 1 až 9 atomy fluoru možná pouze pokud daná alkylskupina obsahuje dostatečný počet atomů uhlíku.

Pod pojmem "aryl" se rozumí, pokud není uvedeno jinak, organický zbytek, který je odvozený od aromatického

uhlovodíku odstranění jednoho atomu vodíku. Jako příklady arylskupin je možno uvést fenylskupinu a naftylskupinu.

Pod pojmem "heterocykloalkyl" se rozumí, poud není uvedeno jinak, čtyř- až osmičlenný monokarbocyklický kruh nebo bicyklický kruh, kde je alespoň jeden atom uhlíku nahrazen heterologním členem zvoleným z kyslíku, dusíku a skupiny N-(alkyl) a S(O)_m, kde m představuje číslo 1, 2 nebo 3. Heterocykloalkylové skupiny obvykle obsahují až čtyři, přednostně 1, 2 nebo 3, heterologní členy. Heterocykloalkylové skupiny ve sloučeninách podle vynálezu mohou obsahovat popřípadě 1 až 3 dvojně vazby. Do rozsahu pojmu "heterocykloalkyl" také spadají heteroarylskupiny. Jako příklady heteroarylskupin je možno uvést thienyl-, benzo-thienyl-, pyridyl-, thiazolyl-, chinolyl-, pyrazinyl-, pyrimidinyl-, imidazolyl-, furyl-, benzofuryl-, benzo-thiazolyl-, isothiazolyl-, benzisothiazolyl-, benzisoxazolyl-, benzimidazolyl-, indolyl- a benzoxazolylskupinu. Jako jiné příklady arylskupin lze uvést pyrazolyl-, triazolyl-, tetrazolyl-, isoxazolyl-, oxazolyl-, pyrrolyl-, isochinolyl-, cinnolinyll-, indazolyl-, indolizinyll-, ftalazinyl-, pyridazinyl-, triazinyl-, isoindolyl-, purinyl-, oxadiazolyl-, thiadiazolyl-, furazanyl-, benzofurazanyl-, benzo-thiofenyl-, benzo-thiazolyl-, benzoxazolyl-, chinazolinyl-, chinoxalinyll-, naftyridinyll- a furopyridinyllskupinu. Jako přednostní heteroarylové skupiny lze uvést thiazolyl-, thienyl-, benzo-thienyl-, pyridyl-, chinolyl-, chinazolinyl-, chinoxalinyll-, pyrazinyl-, pyrimidinyl-, indazolyl-, imidazolyl-, furyl-, benzimidazolyl-, benzofuryl-, benzo-thiazolyl-, benzisoxazolyl-, isothiazolyl-, pyrazolyl-, pyrrolyl-, indolyl-, pyrrolopyridyl-, oxazolyl-, benzoxazolyl- a benzo-thiadiazolylskupinu. Jinými přednostními heterocykloalkylskupinami jsou tetrahydrofurano, tetrahydropyrano, morfolino, pyrrolidino, piperidino, piperazino, [2,2,1]-azabicyklické kruhy, [2,2,2]azabicyklické kruhy, [3,3,1]-

azabicyklické kruhy, chinuklidino, azetidino, azetidino, oxindolo, dihydroimidazolo a pyrrolidinono. Heterocykloalkylové skupiny ve sloučeninách podle vynálezu mohou být vázány prostřednictvím atomu uhlíku nebo atomu dusíku, pokud je to možné.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde B představuje skupinu $-NR_1R_2$, $-NHCHR_1R_2$, $-OCHR_1R_2$ nebo $-SCHR_1R_2$, a R_3 představuje methylskupinu, ethylskupinu nebo chlor (dále R_{19}), je možno připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce IV, kde D představuje chlor, a A, R_4 , R_5 a Z mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce BH, kde B má význam uvedený bezprostředně výše. Tato reakce se provádí v rozpouštědle za přítomnosti báze při teplotě od asi 0 do asi 230°C. Vhodnými rozpouštědly jsou organická rozpouštědla, jako tetrahydrofuranu (THF), acetonitril, dimethylsulfoxid (DMSO), aceton, alkanoly se 2 až 15 atomy uhlíku, chloroform ($CHCl_3$), benzen, xylén, toluen, sulfolan, pyridin, chinolin, 2,4,6-trimethylpyridin, acetamid, dialkylacetamid s 1 až 2 atomy uhlíku v každé z alkylových částí nebo 1-methyl-2-pyrrolidinon.

Přednostním způsobem výroby sloučenin obecného vzorce I, kde A představuje skupinu $-CR_7$, a B představuje skupinu $-NR_1R_2$ nebo $-NHCHR_1R_2$, je dále popsán dvoustupňový způsob. Nejprve se sloučenina obecného vzorce IV nechá reagovat s nadbytkem sloučeniny vzorce R_1NH_2 nebo NH_3 nebo ekvivalentního prekursoru NH_3 (například NaN_3 , $nBu_4N^+N_3^-$ nebo NH_2OH) při teplotě od asi 75 do asi 250°C za tlaku od asi 0 do asi 2061 kPa ve vhodném rozpouštědle uvedeném výše za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde B představuje skupinu $-NHR_1$, $-NH_2$, $-NH_2OH$ nebo $-N_3$. Sloučeninu obecného vzorce I, kde B představuje skupinu $-N_3$ nebo $-NH_2OH$ lze převést na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, kde B představuje skupinu $-NH_2$ o sobě známými způsoby hydrogenace

nebo redukce. Alkylací sloučeniny obecného vzorce I, kde B představuje skupinu -NHR_1 nebo -NH_2 , vhodným alkylhalogenidem za přítomnosti vhodné báze, jako lithium- nebo natriumbis(trimethylsilylamidu, lithium- nebo natriumdiisopropylamidu, n-butyllithia nebo terc-butoxidu draselného, ve vhodném rozpouštědle, jako tetrahydrofuranu, dioxanu nebo methylenchloridu, se získá odpovídající sloučenina obecného vzorce I, kde B představuje skupinu $\text{-NR}_1\text{R}_2$. Alternativně se redukční aminací sloučeniny obecného vzorce I, kde B představuje skupinu -NHR_1 nebo -NH_2 , například acylací, a následnou redukcí tetrahydroboritanem (například tetrahydroboritanem sodným) získá sloučenina obecného vzorce I, kde B představuje skupinu $\text{-NR}_1\text{R}_2$ nebo $\text{-NHCHR}_1\text{R}_2$.

V případě, že B představuje skupinu $\text{-NR}_1\text{R}_2$ nebo $\text{-NHCHR}_1\text{R}_2$, může přebytek sloučeniny obecného vzorce BH sloužit jak jako reakční činidlo, tak jako báze. Lze také použít jiných bází než sloučeniny vzorce BH, jako je uhličitán draselný, trialkylamin s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí nebo hydrid sodný. Reakce se provádí při teplotě od asi 75 do asi 230°C. Pokud se reakce provádí za přítomnosti báze, jako hydridu sodného, alkoxidu draselného s 1 až 4 atomy uhlíku nebo organolithné sloučeniny, jako n-butyllithia, používá se molárního ekvivalentu aminu.

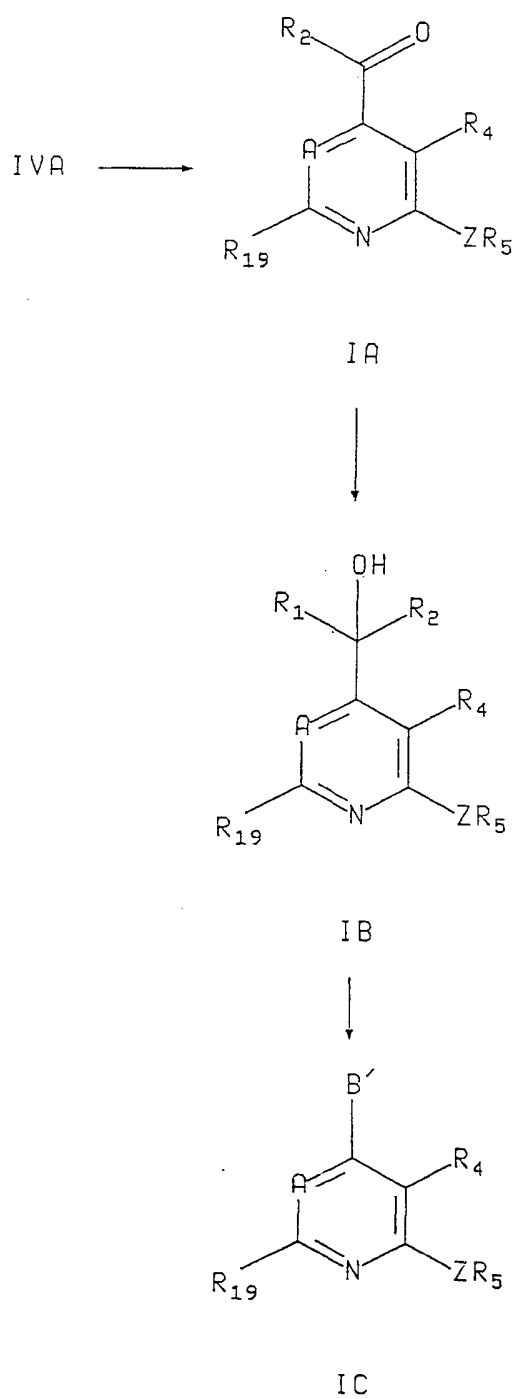
Když B představuje skupinu $\text{-OCHR}_1\text{R}_2$ nebo $\text{-SCHR}_1\text{R}_2$, je možno použít báze, která je schopna deprotonovat sloučeninu vzorce BH, jako je hydrid alkalického kovu, jako hydrid sodný nebo draselný, nebo organokovová báze, jako natriumdiisopropylamid, natriumbis(trimethylsilyl)amid, lithiumdiisopropylamid, lithiumbis(trimethylsilyl)amid, alkoxid sodný nebo draselný s 1 až 4 atomy uhlíku nebo n-butyllithium. Jako rozpouštědla lze použít například tetrahydrofuranu, acetonitrilu, dimethylsulfoxidu, acetonu, methylenchloridu, toluenu, alkanolu se 2 až 5 atomy uhlíku, chloroformu,

benzenu, xylenu nebo 1-methyl-2-pyrrolidinonu. Reakční teplota leží v rozmezí od asi 0 do asi 180°C, přednostně od asi 50 do asi 80°C.

Sloučeniny obecného vzorce I, II a III, kde B má význam uvedený v definici těchto vzorců, a R_3 má význam uvedený v definici těchto vzorců, ale nepředstavuje methylskupinu nebo ethylskupinu (dále označovaný jako R_{20} , který je definován jako R_3 , s tím rozdílem, že nemůže představovat methylskupinu nebo ethylskupinu), lze připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce I, II nebo III, kde R_3 představuje chlor, s nukleofilem obecného vzorce $R_{20}H$, popřípadě za použití organické nebo anorganické báze. Jako vhodné báze je možno uvést sodík a hydrid sodný v případě, že $R_{20}H$ představuje alkanol nebo alkanthiol; a slabší báze, jako uhličitán draselný nebo triethylamin, když R_{20} představuje amin. Sloučeniny obecného vzorce I, kde R_{20} představuje fluor, je možno připravovat z odpovídajících sloučenin, kde R_{20} představuje chlor, reakcí s tetrabutylamoniumfluoridem. Jako vhodná rozpouštědla je možno uvést dimethylsulfoxid, tetrahydrofuran nebo methylenchlorid, přednostně tetrahydrofuran.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde B představuje skupinu vzorce $-CR_1R_2R_{11}$, $-C(C=CR_2R_{12})R_1$, $-CHR_2OR_{12}$, $-CHR_2SR_{12}$ nebo $-C(O)R_2$, a R_3 a R_{19} mají výše uvedený význam, lze připravovat způsobem znázorněným ve schematu I.

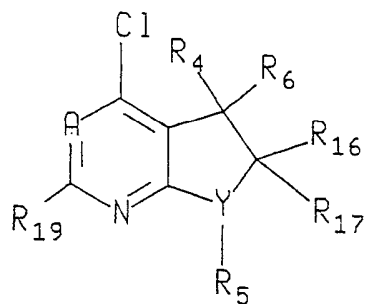
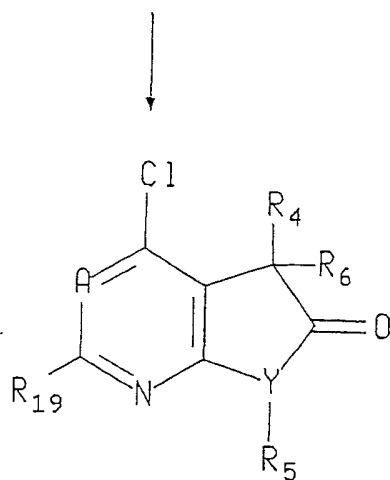
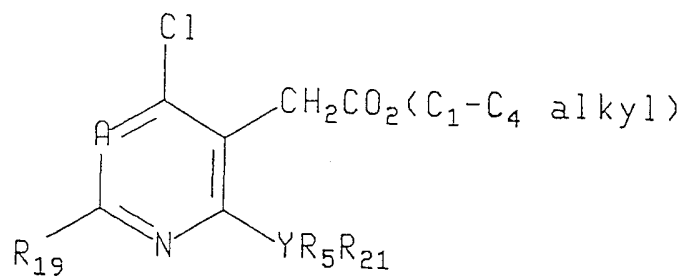
S c h e m a I



Sloučeniny obecného vzorce IV, kde D představuje kyanoskupinu, a A, R_4 , R_5 a R_{19} mají výše uvedený význam, které odpovídají obecnému vzorci IVA (není znázorněn), připravené reakcí odpovídající sloučeniny, kde D představuje chlor, s kyanidem draselným nebo kyanidem mědným v dimethylsulfoxidu, 1-methyl-2-pyrrolidinonu, N,N-dimethylformamidu (DMF) nebo acetamidu, se nechají reagovat s Grignardovým činidlem obsahujícím skupinu R_2 definovanou výše, za vzniku sloučeniny obecného vzorce IA. Další reakcí sloučeniny obecného vzorce IA s Grignardovým činidlem obsahujícím skupinu R_1 definovanou výše se získá sloučenina obecného vzorce IB. Odpovídající sloučeniny obecného vzorce IC, kde B' představuje skupinu $-CR_1R_2R_{11}$ nebo $-C(C=CR_2R_{12})R_1$, je možno připravovat obvyklými způsoby. Reakcí sloučeniny obecného vzorce IB s kyselinou, jako jako koncentrovanou kyselinou sírovou v kyselině octové, nebo Burgessovou vnitřní solí, jako methylesterem (karboxysulfamoyl)triethylamoniumhydroxidu, se získá sloučenina obecného vzorce IC, kde B' představuje skupinu $-C(=CR_2R_{12})R_1$. Hydrogenací sloučeniny obecného vzorce IC, kde B' představuje skupinu $-C(=CR_2R_{12})R_1$, za použití palladia na uhlíku (Pd/C) nebo oxidu platičitého, jako katalyzátoru se získá sloučenina obecného vzorce IC, kde B' představuje skupinu $-CHR_1^1R_2^2$. Reakcí sloučeniny obecného vzorce IB s diethylaminosulfurtrifluoridem nebo trifenylfosfinem/tetrachlormethanem, se získá sloučenina obecného vzorce IC, kde B' představuje skupinu $-CR_1R_2F$ (za použití diethylaminosulfurtrifluoridu) nebo $-CR_1R_2Cl$ (za použití trifenylfosfinu/tetrachlormethanu). Redukcí sloučeniny obecného vzorce IA tetrahydroboritanem sodným se získá sloučenina obecného vzorce I, kde B představuje skupinu $-CHR_2OH$. Alkylací této skupiny $-CHR_2OH$ alkylhalogenidem, jako alkyljodidem, za přítomnosti báze, jako hydridu sodného, při teplotě místnosti, se získá sloučenina obecného vzorce I, kde B představuje skupinu $-CHR_2OR_{12}$.

Sloučeniny obecného vzorce II, kde R_3 představuje R_{19} definovaný výše, je možno připravovat ze sloučenin obecného vzorce IV, kde R_{19} , R_4 , R_5 a A mají výše uvedený význam, D představuje chlor a YR_2 představuje skupinu NH nebo $-CHR_{21}$, kde R_{21} představuje kyanoskupinu nebo skupinu $-COO$ (alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku), které jsou dále označovány jako sloučeniny obecného vzorce IVB, způsobem znázorněným ve schematu 2.

S c h e m a 2



IIA

Sloučeniny obecného vzorce VII, kde R_4 a R_6 představují atomy vodíku a Y představuje dusík, je možno připravovat tak, že se zahřívá sloučenina obecného vzorce IVB s kyselým katalyzátorem ve vhodném rozpouštědle, jako toluenu, benzenu, terc-butanolu, acetonitrilu a acetonu, přednostně toluenu. Kyselým katalyzátorem může být kyseliny sírová, kyselina chlorovodíková, kyselina p-toluensulfonová nebo kyselina metylsulfonová, přednostně kyselina p-toluensulfonová.

Když Y v obecném vzorci IVB představuje skupinu CH nebo dusík, je pro deprotonaci protonu sloučeniny obecného vzorce IVB možno použít báze. Jako vhodná rozpouštědla je možno uvést tetrahydrofuran, toluen a methylenchlorid. Vhodná reakční teplota leží v rozmezí od -78 do 100°C , přednostně od -78 do 50°C . Vhodnými bázemi jsou hydrid sodný, hydrid draselný, terc-butoxid draselný, lithium-bis(trimethylsilyl)amid a lithium- nebo natriumdiisopropylamid.

Sloučeniny obecného vzorce VII, kde R_4 a R_6 představují atomy vodíku, je možno deprotonovat za použití báze, jako hydridu sodného, nebo organokovové sloučeniny, jako lithiumbis(trimethylsilyl)amidu s následným rozložením za použití elektrofilní sloučeniny obsahující skupinu R_4 , jako sloučeniny vzorce R_4L , kde L představuje odstupující skupinu, jako jod, brom, methansulfonátovou skupinu nebo p-toluensulfonátovou skupinu, nebo p-tolyl-N-fluor-N-alkylsulfonamidem s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, jodem, p-nitrobenzenem, dimethylformamidem, di(alkyl)ketonem s 1 až 2 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, formaldehydem, alkylaldehydem s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo bromem, čímž se získá sloučenina obecného vzorce VII, kde R_4 představuje fluor, chlor, brom, jod, hydroxyskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu S(alkyl s 1 až 4

atomy uhlíku), CHO, CH(OH)(alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku), C(OH)(di(alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku)) nebo CH₂OH. Další konvenční alkylace hydroxyskupiny nebo oxidace thioalkylskupiny vede ke sloučeninám obecného vzorce VII, kde R₄ představuje alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu SO_n(alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku), kde n představuje číslo 1 nebo 2. Oxidací sloučenin obecného vzorce VII, kde R₄ představuje hydroxyskupinu a R₆ představuje vodík, se získají odpovídající sloučeniny, kde CR₄R₆ představuje skupinu C=O, kterou lze redukční aminací vhodným aminem převést na odpovídající sloučeniny, kde R₄ představuje aminoskupinu. Sloučeniny obecného vzorce VII, kde R₄ představuje nitro skupinu nebo aminoskupinu, je možno připravovat tak, že se sloučenina obecného vzorce VII, kde R₄ a R₆ oba představují vodík, nechá reagovat s alkylnitritem za vzniku sloučeniny, kde CR₄R₆ představuje skupinu C=NOH, která se oxidační nebo redukuje za vzniku sloučeniny obecného vzorce VII, kde R₄ představuje nitroskupinu nebo aminoskupinu.

Sloučeniny obecného vzorce VII, kde jeden z R₄ a R₆ představuje vodík, je možno převést na odpovídající sloučeniny, kde R₁₆ a R₁₇ oba představují vodík, redukcí za použití redukčního činidla, jako lithiualuminiumhydridu v tetrahydrofuranu. Stejná redukce vede ke sloučeninám, kde R₁₆ představuje vodík a R₁₇ představuje hydroxyskupinu, v případě, že R₄ a R₆ nepředstavují oba současně vodík. Pokud R₁₇ představuje hydroxyskupinu, alkylací za použití alkyljodidu s 1 až 4 atomy uhlíku za přítomnosti hydridu sodného se získá odpovídající sloučenina, kde R₁₇ představuje O(alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku). Reakcí sloučeniny obecného vzorce VII s organokovovou sloučeninou, jako dialkylzinkem s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkyllithiem s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkylmagnesiumbromidem s 1 až 6 atomy uhlíku, se získá sloučenina obecného vzorce VIII, kde jeden

z R_{16} a R_{17} představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a druhý představuje hydroxyskupinu.

Sloučeniny obecného vzorce VIII se na odpovídající sloučeniny obecného vzorce IIA převádějí způsoby popsány výše v souvislosti s výrobou sloučenin obecného vzorce I.

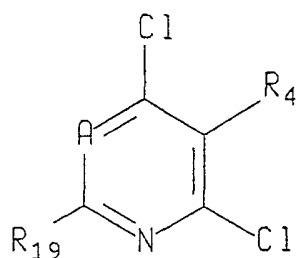
Sloučeniny obecného vzorce III, kde G představuje kyslík nebo síru, a R_6 představuje vodík, je možno připravovat tak, že se sloučenina obecného vzorce I, kde R_4 představuje aminoskupinu, a Z představuje skupinu NH, nechá reagovat s fosgenem, difosgenem, trifosgenem nebo thiofosgenem. Reakce se provádí za přítomnosti báze, jako trialkylaminu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí ve vhodném rozpouštědle, přednostně tetrahydrofuranu, při teplotě od -78°C do asi 50°C , přednostně při 0°C až teplotě místnosti. Standardní alkyací těchto sloučenin, kde R_6 představuje vodík, za použití vhodné báze, jako hydridu sodného ve vhodném rozpouštědle, jako suchém tetrahydrofuranu, se získají sloučeniny obecného vzorce III, kde R_6 představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

Sloučeniny obecného vzorce III, kde G představuje alkylskupinu, je možno připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce I, kde R_4 představuje aminoskupinu, a Z představuje skupinu NH, se sloučeninou vzorce $\text{GC}(\text{O-alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku})_3$ za přítomnosti kyseliny, jako kyseliny p-toluensulfonové (p-TsOH), kyseliny methansulfonové (MsOH), plynného chlorovodíku (HCl_g) nebo koncentrované kyseliny sírové (H_2SO_4), ve vhodném rozpouštědle, jako toluenu, xylenu, benzenu, dioxanu nebo tetrahydrofuranu, při teplotě přibližně od teploty místnosti do asi 140°C , přednostně při asi 50°C až přibližně teplotě zpětného toku. Alternativně je sloučeninu obecného vzorce I, kde R_4 představuje aminoskupinu, a Z představuje skupinu NH, možno nechat reagovat se

sloučenou vzorce $[G(C=O)]_2O$, $G(C=O)Cl$ nebo $G(C=O)F$ za přítomnosti báze, jako pyridinu, derivátu pyridinu nebo trialkylaminu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, ve vhodném rozpouštědle, jako dichlormethanu, trichlormethanu, tetrahydrofuranu, dioxanu, toluenu nebo benzenu, při teplotě od asi $0^\circ C$ přibližně od teploty zpětného toku reakční směsi, přednostně od asi $0^\circ C$ přibližně do teploty místnosti, načež se provede cyklizace kruhu za kyselých podmínek (například za použití kyseliny p-toluen-sulfonové, kyseliny methansulfonové, plynného chlorovodíku, plynného bromovodíku (HBr_g) nebo koncentrované kyseliny sírové). Cyklizaci je možno provádět ve vhodném rozpouštědle, jako alkanolu s 1 až 5 atomy uhlíku, toluenu, xylenu, benzenu, dioxanu nebo tetrahydrofuranu. Vhodná teplota pro tuto reakci leží v rozmezí do asi teploty místnosti do asi $140^\circ C$. Přednostně se reakce provádí při asi $50^\circ C$ až asi teplotě zpětného toku.

Sloučeniny obecného vzorce III, kde G představuje skupinu $-O-(alkyl \text{ s } 1 \text{ až } 2 \text{ atomy uhlíku})$ nebo $-OCF_3$, je možno připravovat tak, že se sloučenina obecného vzorce III, kde G představuje kyslík, a R_6 představuje vodík, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce $GOSO_2CF_3$ za přítomnosti báze, jako trialkylaminu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, nebo lithiumbistrimethylsilylamidem v HMPA nebo dimethylformamidu, a reakční směs se poté rozloží reakcí se sloučeninou obecného vzorce $GOSO_2OG$ nebo $G-X$, kde X představuje brom, chlor nebo SO_3CF_3 .

Sloučeniny obecného vzorce IV, kde D představuje chlor, a ZR_5 představuje skupinu NHR_5 , je možno připravovat ze sloučenin obecného vzorce V

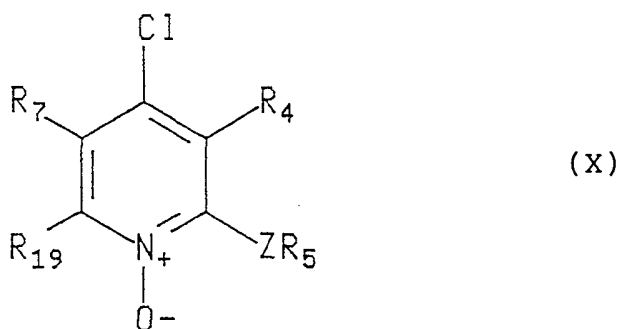


(V)

kde A a R_4 mají význam uvedený v definici obecného vzorce I, a R^{19} má výše uvedený význam, reakcí se sloučeninou vzorce R_5NH_2 . Reakce se provádí v tetrahydrofuranu nebo dimethylsulfoxidu při teplotě od asi 0 do asi 150°C, přednostně při asi 50 až 130°C. Sloučeniny obecného vzorce IV, kde D představuje chlor, a Z představuje kyslík, síru nebo CHR_{21} , kde R_{21} představuje elektronefektivní skupinu, jako kyanoskupinu, $C(=O)R$, $COOR$, kde R představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzoylskupinu nebo allylskupinu, nebo SO_n -fenyl, kde n představuje číslo 0, 1 nebo 2, je možno připravovat tak, že se sloučenina obecného vzorce V nechá reagovat se sloučeninou vzorce R_5OH , R_5SH , R_5NH_2 nebo R_5CHR_{21} . Tato reakce se provádí za přítomnosti báze, která je schopna deprotonovat sloučeninu vzorce R_5ZH , jako hydridu sodného, hydridu draselného, uhličitanu draselného, lithium- nebo natriumbis(trimethylsilyl)amidu, dialkylamidu lithného nebo sodného, alkoxidu sodného nebo draselného s 1 až 4 atomy uhlíku nebo n-butyllithia, popřípadě za přítomnosti jiných organokovových halogenidů, jako bromidu, jodidu nebo chloridu měďného, oxidu měďnatého, oxidu měďného, mědi a trilakylcínchloridu. Jako příklady rozpouštědel, kterých je možno použít při této reakci, lze uvést tetrahydrofuran, dimethylsulfoxid, acetonitril, methylenchlorid, 1-methyl-2-pyrrolidinon, pyridin, chinolin, N,N-dialkylactamidy, 2,4,6-trimethylpyridin, N,N-dialkylformamidy, například N,N-dimethylformamid (DMF), hexamethylfosforamid a toluen.

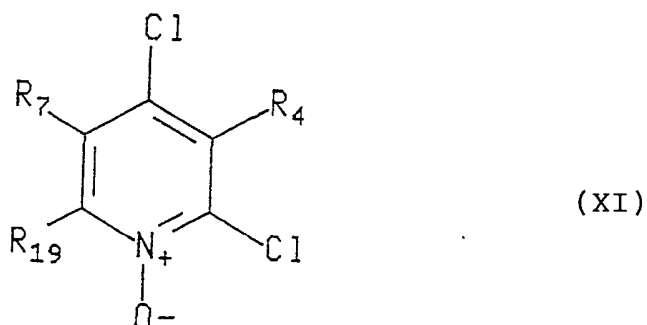
Reakční teplota leží v rozmezí od asi 0°C do asi 180°C, přednostně od asi 0 do asi 150°C.

Sloučeniny obecného vzorce IV, kde A představuje skupinu CR₇, D představuje chlor a Z představuje kyslík, síru nebo skupinu CHR₂₁, je možno připravovat redukcí sloučenin obecného vzorce X



kde R₇ a Z mají význam uvedený bezprostředně výše, s redukčním činidlem, jako chloridem fosforitým, ve vhodném rozpouštědle, jako methylenchloridu nebo chloroformu, při teplotě od asi 0 do asi 100°C, přednostně přibližně od teploty místnosti přibližně do teploty zpětného toku rozpouštědla.

Sloučeniny obecného vzorce X je možno připravovat ze sloučenin obecného vzorce XI



kde R₄ má význam uvedený v definici obecného vzorce I, a R₁₉ má výše uvedený význam (tj. methyl nebo ethyl), reakcí se

sloučeninou obecného vzorce R_5OH , R_5SH nebo R_5CHR_{21} . Tato reakce se provádí za přítomnosti báze, která je schopna deprotonovat R_5ZH , jako hydridu sodného, hydridu draselného, bis(trimethylsilyl)amidu lithného, sodného nebo draselného, dialkylamidu lithného, sodného nebo draselného, alkoxidu sodného nebo draselného s 1 až 4 atomy uhlíku nebo n-butyl-lithia. Jako vhodná rozpouštědla je možno uvést tetrahydrofuran, dioxan, dimethylsulfoxid, 1-methyl-2-pyrrolidinon, pyridin, N,N-di(alkyl)acetamidy s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, acetamid, N,N-di(alkyl)formamidy s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, acetonitril, methylenchlorid, toluen a xylen. Vhodná reakční teplota může ležet v rozmezí od asi -78 do asi $150^{\circ}C$, přednostně od asi -40 do asi $150^{\circ}C$.

Sloučeniny obecného vzorce XI je možno připravovat reakcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce V, kde A představuje skupinu $-CR_7$, a R_4 a R_{19} mají výše uvedený význam, s oxidačním činidlem, jako m-chlorperbenzoovou kyselinou, peroctovou kyselinou nebo pertrifluorooctovou kyselinou, v rozpouštědle, jako methylenchloridu, chloroformu, kyselině octové, dimethylformamidu, methanolu nebo směsi jednoho či více z výše uvedených rozpouštědel, při teplotě od asi 0 do asi $100^{\circ}C$, přednostně přibližně při teplotě místnosti až asi $60^{\circ}C$.

Když R_4 představuje skupinu odnímající elektrony, jako skupinu NO_2 , $-COO(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku), $-COOH$, CN nebo $-CO(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku), je možno obrátit reakční pořádek kopulačních reakcí, kterými se zavádějí skupiny B a ZR_5 při syntéze sloučenin obecného vzorce I. Skupinu B je možno zavést před ZR_5 kopulačním stupněm za použití podobných způsobů, jaké jsou popsány výše. Například sloučeniny obecného vzorce I, kde R_4 představuje elektron-definitní skupinu, je možno připravovat reakcí sloučeniny

obecného vzorce XII se sloučeninou obecného vzorce HZR_5 . Sloučeniny obecného vzorce XII je možno připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce V, kde A představuje skupinu CR_7 , a R_{19} a R_4 mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce B^{H} za přítomnosti báze.

Sloučeniny obecného vzorce IV, kde D představuje chlor, a Z představuje skupinu $-\text{N}(\text{alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku})$, je možno připravovat reakcí odpovídající sloučeniny, kde Z představuje skupinu NH , s bází, při teplotě od asi -78 do asi 100°C , přednostně při asi 0°C až asi teplotě místnosti a následným rozložením alkyljodidem nebo -bromidem s 1 až 4 atomy uhlíku. Jako vhodné báze lze uvést například hydrid sodný, bis(trimethylsilyl)amid lithný nebo sodný, dialkylamid lithný nebo sodný a n-butyllithium. Vhodnými rozpouštědly jsou například tetrahydrofuran, dimethylsulfoxid, toluen, benzen nebo methylenchlorid.

Sloučeniny obecného vzorce IV, kde D představuje chlor, hydroxyskupinu nebo skupinu OP , kde P představuje standardní chránicí skupinu hydroxyskupiny, a Z představuje skupinu $-\text{CR}_{13}\text{R}_{14}$, je možno připravovat alkylací za použití alkylačního činidla obsahujícího R_{13} , jako R_{13}I , sloučenin obecného vzorce IV, kde Z představuje skupinu $-\text{CHR}_{21}$ za přítomnosti báze, která je schopna deprotonovat proton ve skupině Z, jak je uvedeno výše, a následným rozložením za použití alkylačního činidla obsahujícího R_{14} , jako R_{14}I . Zahříváním sloučeniny obecného vzorce IV, kde D představuje chlor nebo vodík, a Z představuje skupinu $-\text{CH}(\text{CN})$, v asi 85% kyselině fosforečné přibližně na teplotu zpětného toku se získá odpovídající sloučeina obecného vzorce IV, kde D představuje hydroxyskupinu a Z představuje skupinu CH_2 . Deprotonací sloučenin obecného vzorce IV, kde Z představuje skupinu CH_2 , bází, jako bází uvedenou výše v souvislosti s deprotonací sloučenin vzorce R_5ZH , a následným rozložením vhodným

elektrofilem, jako alkyljodidem s 1 až 6 atomy uhlíku, jodem, bromem, acetylchloridem, formaldehydem, acetonem, p-tolyl-N-fluor-N-alkylsulfonamidem s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, nitrobenzenem, alkylnitritem s 1 až 6 atomy uhlíku, ethylenoxidem nebo dihalogenethanem, se získá odpovídající sloučenina obecného vzorce IV, kde Z představuje skupinu $-\text{CHR}_{13}$, $-\text{CH}(\text{OH})$, cyklopropylskupinu nebo $-\text{C}(\text{NOH})$. Další alkylací sloučeniny, kde Z představuje skupinu $-\text{CHR}_{13}$, například jak je uvedeno bezprostředně výše, alkylačním činidlem obecného vzorce R_{14}I , se získá odpovídající sloučenina, kde Z představuje skupinu $-\text{C}(\text{R}_{13}\text{R}_{14})$.

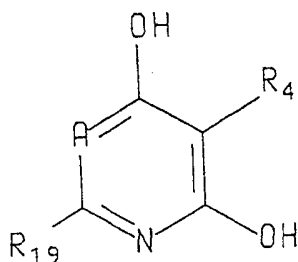
Skupinu $-\text{C}(\text{R}_5)\text{NOH}$ nebo $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}_5$ lze na skupinu $\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ provádět za použití známých způsobů. Hydrogenací nebo redukcí sloučenin, kde Z představuje skupinu $-\text{C}=\text{NOH}$, se získá sloučeniny, kde Z představuje skupinu $-\text{CHNH}_2$. Některé meziprodukty mohou vyžadovat zavádění a odstraňování chránicích skupin, kterými se v rámci standardních postupů v organické chemii ovlivňuje reakční selektivita.

Sloučeniny obecného vzorce V, kde A představuje dusík (které jsou dále označovány jako sloučeniny obecného vzorce VB) nebo A představuje skupinu CR_7 (tj. sloučeniny obecného vzorce VA), a R_4 a R_{19} mají význam uvedený u obecného vzorce I, je možno připravovat tak, že se sloučenina obecného vzorce VIB nebo VIA nechá reagovat s 1 ekvivalentem nebo nadbytkem oxychloridu fosforečného při teplotě od asi teploty místnosti do asi 180°C , přednostně při teplotě zpětného toku, popřípadě za použití rozpouštědla. Sloučeniny obecného vzorce VIA je možno připravovat podobnými způsoby, jaké jsou popsány v literatuře a odborníkům v tomto oboru jsou dobře známy (viz *Helv. Chimica Acta*, 25, str. 1306 až 1313, 1942).

23.05.03

- 51 -

Sloučeniny obecného vzorce VIB je možno připravovat tak, že se nechá reagovat 1 ekvivalent hydrochloridové soli sloučeniny vzorce $R_{19}C(=NH)(NH_2)$, 1 ekvivalent sloučeniny vzorce $R_4CH(COO(\text{alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku}))_2$ a 2 ekvivalenty báze, jako alkoxidu sodného, například methoxidu sodného, ve směsi alkoholu (například methanolu) a acetonu, při teplotě od asi 50 do asi 200°C, přednostně při teplotě zpětného toku.



VIA, A = CR₇

VIB, A = N

V případě, že sloučeniny podle vynálezu obsahují jedno nebo více center chiralit, do rozsahu vynálezu spadají racemické směsi i všechny individuální enantiomery a diastereomery takových sloučenin a jejich směsi.

Do rozsahu vynálezu také spadají sloučeniny značené isotopy, které jsou identické se sloučeninami obecného vzorce I, II nebo III až na to, že v nich je jeden atom nebo více atomů nahrazeno atomem s atomovou hmotností nebo hmotnostním číslem odlišným od atomové hmotnosti nebo hmotnostního čísla s jakým se obvykle nacházejí v přírodě. Jako příklady isotopů, které je možno začlenit do nových sloučenin podle tohoto vynálezu je možno uvést isotopy vodíku, uhlíku, dusíku, kyslíku, fosforu, fluoru, jodu a chloru, jako je 3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I a ^{125}I . Do rozsahu tohoto vynálezu spadají sloučeniny podle vynálezu a jejich farmaceuticky vhodné soli, které obsahují výše uvedené isotopy a/nebo jiné isotopy jiných atomů. Sloučeniny podle vynálezu značené iso-

topy, například sloučeniny značené radioaktivními isotopy, jako ^3H nebo ^{14}C , jsou užitečné při zkouškách distribuce léčiva nebo substrátu v tkáních. Zvláštní přednost se dává tritiovaným isotopům tj. ^3H , a ^{14}C isotopům, jelikož je lze snadno připravovat a detekovat. ^{11}C a ^{18}F isotopy jsou zvláště užitečné při PET (pozitronové emisní tomografii) a ^{125}I isotopy jsou zvláště užitečné při SPECT (jednofotonové emisní počítačové tomografii), kterých se používá jako metod zobrazování mozku. Nahrazením těžšími isotopy, jako deuteriem, tj. ^2H , je možno dosáhnout určitých terapeutických výhod vyplývajících z vyšší metabolické stability, například prodloužení poločasu in vivo nebo snížení potřebných dávek, čemuž se za určitých okolností dává přednost. Sloučeniny obecného vzorce I, II nebo III značené isotopy lze obvykle připravovat způsoby znázorněnými ve schemech nebo popsány v příkladech provedení, při nichž se reagenty neznačené isotopy nahradí snadno dostupnými reagenty značenými isotopy.

Adiční soli sloučenin obecného vzorce I, II nebo III se vyrábějí konvenčním způsobem tak, že se na roztok nebo suspenzi volné báze sloučeniny obecného vzorce I, II nebo III působí jedním chemickým ekvivalentem farmaceuticky vhodné kyseliny. Při izolaci solí se používá běžných koncentračních nebo krystalizačních technik. Jako ilustrativní příklady vhodných kyselin pro tvorbu farmaceuticky vhodných solí je možno uvést kyselinu octovou, kyselinu mléčnou, kyselinu jantarovou, kyselinu maleinovou, kyselinu vinnou, kyselinu citronovou, kyselinu glukonovou, kyselinu askorbovou, kyselinu benzoovou, kyselinu skořicovou, kyselinu fumarovou, kyselinu sírovou, kyselinu fosforečnou, kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu bromovodíkovou, kyselinu jodovodíkovou, kyselinu amidosulfonovou, sulfonové kyseliny, jako je kyselina methansulfonová, kyselina benzensulfonová a kyselina p-toluensulfonová a podobné kyseliny.

Sloučeniny obecného vzorce I, II nebo III a jejich farmaceuticky vhodné soli (tyto sloučeniny jsou dále označovány jako "účinné sloučeniny podle vynálezu") je možno podávat samotné nebo v kombinacích s farmaceuticky vhodnými nosiči buď ve formě jednorázových nebo několikanásobných dávek. Jako vhodné farmaceutické nosiče je možno uvést interní pevná ředidla nebo plniva, sterilní vodné roztoky, a různá organická rozpouštědla. Farmaceutické kompozice vyrobené smícháním nových sloučenin obecného vzorce I, II nebo III s farmaceuticky vhodnými nosiči mohou mít různou podobu, například podobu tablet, prášků, pastilek, sirupů, injekčních roztoků apod. Tyto farmaceutické kompozice mohou popřípadě obsahovat přídatné složky, jako jsou aromatizační přísady, pojiva, excipienty apod. Pro perorální podávání se například může použít tablet, které jako různé excipienty mohou obsahovat citran sodný, uhličitan vápenatý a fosforečnan vápenatý. Dále mohou tablety obsahovat různá rozvolňovadla, jako je škrob, methylcelulosa, kyselina alginová a některé komplexní silikáty a pojiva, jako je polyvinylpyrrolidon, sacharosa, želatina a klovatina. Výrobu tablet je možno často usnadnit také přidávkem lubrikantů, jako je stearan hořečnatý, laurylsulfát sodný a mastek. Pevných prostředků podobného typu se také může použít jako náplně tobolek z měkké a tvrdé želatiny. Pro tuto aplikaci se přednostně používá laktosy a vysokomolekulárních polyethylenglykolů. Ve vodných suspenzích nebo elixírech, které jsou určeny pro perorální podávání, může být hlavní účinná sloučenina smíchána s různými sladidly nebo aromatizačními látkami, barvicími činidly a popřípadě emulgátory nebo suspenzními činidly a dále též ředidly, jako je voda, ethanol, propylenglykol, glycerol a jejich směsi.

Pro parenterální podávání se může používat roztoků účinné sloučeniny podle vynálezu nebo její farmaceuticky vhodné soli, v sezamovém nebo arašídovém oleji, vodném pro-

pylenglykolu nebo sterilních vodných roztoků. Takové vodné roztoky by měly být účelně pufrovány a kapalně ředidlo by mělo být isotonizováno dostatečným množstvím roztoku chloridu sodného nebo glukosy. Takové vodné roztoky se hodí zejména pro intravenosní, intramuskulární, subkutánní a intraperitoneální podávání. Sterilní vodná média potřebná pro výrobu těchto prostředků jsou snadno dostupná standardními technologiemi známými z dosavadního stavu techniky.

Účinná dávka sloučenin obecného vzorce I, II nebo III a jejich solí je závislá na zvolené cestě podávání a jiných faktorech, jako je věk a hmotnost pacienta. Tyto okolnosti jsou lékařům známy. Dávkování také závisí na konkrétní chorobě, která je léčena. Například pro léčení chorob indukovaných stresem, zánětlivých poruch, Alzheimerovy choroby, gastrointestinálních chorob, anorexia nervosa, hemorrhagického stresu a symptomů po odnětí drogy a alkoholu bude denní dávka ležet v rozmezí od asi 0,1 do asi 50 mg/kg tělesné hmotnosti léčeného pacienta.

Způsoby zkoušení účinných sloučenin podle vynálezu a jejich farmaceuticky vhodných solí na antagonistickou aktivitu proti CRF jsou popsány v Endocrinology 116, 1653 až 1659 (1985) a Peptides 10, 179 až 188 (1985). Hodnoty vazebné aktivity sloučenin obecného vzorce I, II a III, vyjádřené jako hodnoty IC_{50} , obvykle leží v rozmezí od asi 0,5 nM do asi 10 μ M koncentrace.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezuje. Teploty tání uváděné v těchto příkladech jsou nekorigovány. Spektra protonové nukleární magnetické resonance (1H NMR) a spektra C^{13} nukleární magnetické resonance (^{13}C NMR) byla naměřena pro roztoky v deuteriochloroformu ($CDCl_3$) a polohy

23.05.03

- 55 -

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, br - široký. HRMS znamená hmotnostní spektrum s vysokým rozlišením.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

Dále uvedené sloučeniny se připraví reakcí (2-chlor-6-methyl)-3-nitropyridin-4-yl)(alkyl nebo dialkyl)-aminu se substituovaným fenolem podobným způsobem, jaký je popsán dále: Ke směsi (2-chlor-6-methyl-3-nitropyridin-4-yl)(alkyl- nebo dialkyl)aminu (1 mmol) a 2,4,6-trimethylfenolu (1 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se přidá terc-butoxid draselný (1 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti, dokud všechny výchozí látky nejsou spotřebovány, poté rozloží vodou a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší a zkoncentruje. Po přečištění sloupcovou chromatografií na silikagelu se získá sloučenina uvedená v nadpisu.

2-[2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methyl-3-nitropyridin-4-(S)-ylamino]butan-1-ol

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

(1-Methoxymethylpropyl)-[6-methyl-3-nitro-2-(4-trifluoromethoxyfenoxy)pyridin-4-yl]amin

žlutá pevná látka o teplotě tání 75 až 76°C

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

2-(2-Amino-4,6-dichlorfenoxy)-6-methyl-3-nitropyridin-4-yl]-(1-methoxymethylpropyl)amin

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

3-Methoxy-2-[4-(1-methoxymethylpropylamino)-6-methyl-3-nitropyridin-2-yloxy]benzaldehyd

žlutá pevná látka o teplotě tání 126,5 až 130,5°C.

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

[2-(2,6-Dibrom-4-trifluormethoxyfenoxy)-6-methyl-3-nitropyridin-4-yl]-(1-methoxymethylpropyl)amin

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

[2-(2-Brom-4-chlor-6-methoxyfenoxy)-6-methyl-3-nitropyridin-4-yl]-(1-methoxymethylpropyl)amin

žlutá pevná látka o teplotě tání 111,8 až 113,6°C

Analýza pro $C_{15}H_{21}N_3O_5BrCl$: vypočteno: C 45,54, H 4,46, N 8,85, nalezeno: C 45,94, H 4,32, N 8,68

[2-(2,4-Dichlorfenoxy)-6-methyl-3-nitropyridin-4-yl]-(1-methoxymethylpropyl)amin

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

[2-(2-Brom-6-chlor-4-methoxyfenoxy)-6-methyl-3-nitropyridin-4-yl]-(1-methoxymethylpropyl)amin

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

(1-Methoxymethylpropyl)-[6-methyl-3-nitro-2-(2,4,6-trimethoxyfenoxy)pyridin-4-yl]amin

teplota tání 126,8 až 129,5°C

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

P ř í k l a d 2

2-Chlor-N-[4-(1-ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-tri-
methyloxy)pyridin-3-yl]acetamid

K roztoku N-4-(1-ethylpropyl)-6-methyl-2-(2,4,6-
-trimethyloxy)pyridin-3,4-diaminu (250 mg, 0,763 mmol) v
suchém tetrahydrofuranu se při 0°C přidá chloracetylchlorid
(86 mg, 0,763 mmol) a triethylamin (77 mg, 0,763 mmol).
Výsledná směs se zahřeje na teplotu místnosti, 1 hodinu
míchá a poté rozloží vodou. Vodná směs se extrahuje ethyl-
acetátem. Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem
sodným, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje do sucha.
Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě pevné látky.
Tato pevná látka se přečistí sloučovou chromatografií na
silikagelu. Získá 280 mg (91 %) zlatohnědých krystalů o
teplotě tání 152 až 154°C.

Následující sloučeniny se připraví podobným
způsobem, jaký je popsán v předcházejícím odstavci.

3-Chlor-N-[4-(1-ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-tri-
methyloxy)pyridin-3-yl]propionamid

zlatohnědá pevná látka o teplotě tání 183 až 185°C

Analýza pro $C_{23}H_{23}ClN_3O_2$: vypočteno: C 66,09, H 7,72, N
10,05, nalezeno: C 66,27, H 7,87, N 9,99

2-Chlor-N-[4-(1-ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-tri-
methyloxy)pyridin-3-yl]propionamid

teplota tání: 170 až 172°C

Analýza pro $C_{23}H_{23}ClN_3O_2$: vypočteno: C 66,09, H 7,72, N
10,05, nalezeno: C 66,20, H 7,52, N 10,09

P ř í k l a d 3

N3-Allyl-N4-(1-ethylpropyl)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-fenoxy)pyridin-3,4-diamin

K roztokou N-4-(1-ethylpropyl)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-3,4-diaminu (500 mg, 1,52 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se při -78°C přidá bis(trimethylsilylamid) lithný (1M v tetrahydrofuranu, 1,6 ml, 1,6 mmol). Vzniklá směs se 10 minut míchá při -78°C a přidá se k ní allylbromid (0,13 ml, 1,52 mmol). Reakční směs se 20 minut míchá při této teplotě, poté přes noc zahřeje na teplotu místnosti, rozloží vodou a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem sodným, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje do sucha. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě zelenožlutého oleje. Tento olej se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití 5% ethylacetátu v hexanu jako elučního činidla. Získají se žluté krystaly o teplotě tání 86 až 88°C.

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

Následující sloučeniny se připraví podobným způsobem.

N3-(3-Chlorpropyl)-N4-(1-ethylpropyl)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-3,4-diamin

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

23.05.03
60

N4-(1-Ethylpropyl)-6-methyl-N3-propa-1,2-dienyl-2-(2,4,6-trimethoxyphenoxy)pyridin-3,4-diamin

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

P ř í k l a d 4

2-[3-Amino-2-(4-chlor-2,6-dimethylphenoxy)-6-methylpyridin-4-(S)-ylamino]butan-1-ol

Směs 2-[2-(4-chlor-2,6-dimethylphenoxy)-6-methyl-3-nitropyridin-4-(S)-ylamino]butan-1-olu (120 mg) a Fe (73 mg) ve 12 ml směsi kyseliny octové a vody v poměru 1 : 1 se 2 hodiny zahřívá ke zpětnému toku a poté zkoncentruje do sucha. Zbytek se rozloží vodou. Vodná roztok se zalkalizuje na pH 12 a přefiltruje přes celit. Filtrát se extrahuje chloroformem. Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným, vysuší a zkoncentruje. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě žluté pevné látky. Tato látka se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1 : 1 jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 161 až 162°C.

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

P ř í k l a d 5

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylphenoxy)-4-(1-ethylpropyl-amino)-6-methylnikotinové kyseliny

Směs methylesteru 4-chlor-6-methyl-2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)nikotinové kyseliny (77 mg, 0,226 mmol) a 1-ethylpropylaminu v dimethylsulfoxidu se 4 hodiny zahřívá na 120°C, poté rozloží nasyceným chloridem amonným, vodou a vodným chloridem sodným a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší a zkoncentruje. Získá se 140 mg žluté pevné látky.

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

P ř í k l a d 6

Methylester 2-(4-brom-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-ethylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny

Směs methylesteru 4-chlor-6-methyl-2-(4-brom-2,6-dimethylfenoxy)nikotinové kyseliny a 1-ethylpropylaminu v dimethylsulfoxidu se 16 hodin zahřívá na 120°C, rozloží vodou a vodným chloridem sodným a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší a zkoncentruje do sucha. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za pužití 3% ethylacetátu v hexanu jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě žluté pevné látky.

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

P ř í k l a d 7

Methylester 7-(1-ethylprop-2-ynylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)nikotinové kyseliny

23.05.03

- 62 -

Směs methylesteru 4-chlor-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)nikotinové kyseliny a 1-ethylpropylaminu v dimethylsulfoxidu se přes noc zahřívá na 130°C, poté rozloží vodou a vodným chloridem sodným a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se zkoncentruje do sucha. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití hexanu až 3% ethylacetátu v hexanu jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky.

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

P ř í k l a d 7

Methylester 4-(1-ethylprop-2-ynylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)nikotinové kyseliny

Směs methylesteru 4-chlor-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)nikotinové kyseliny a 1-ethylpropylaminu v dimethylsulfoxidu se přes noc zahřívá na 130°C, poté rozloží vodou a vodným chloridem sodným a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší zkoncentruje do sucha. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu.

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

P ř í k l a d 8

Methylester 4-(S)-(1-hydroxymethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)nikotinové kyseliny

23.05.03

Směs methylesteru 4-chlor-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-6-methylnikotinové kyseliny (500 mg, 1,56 mmol) a (S)-2-amino-1-butanolu (696 mg, 7,82 mmol) v dimethylsulfoxidu se v olejové lázni 24 hodin zahřívá na 130°C, poté ochladí na teplotu místnosti a rozloží vodou. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, promyje vodou, vysuší bezvodým síranem sodným, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje do sucha. Získá se 610 mg surového produktu ve formě oleje. Tento olej se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití 30% ethylacetátu v hexanu jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu.

Analýza pro $C_{21}H_{28}N_2O_4 \cdot 1/2H_2O$: vypočteno: C 66,11, N 7,66, N 7,34, nalezeno: 66,27, H 7,60, N 7,21

P ř í k l a d 9

Methylester 4-(1-ethyl-2-hydroxypropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)nikotinové kyseliny

Směs methylesteru 4-chlor-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-6-methylnikotinové kyseliny (250 mg, 0,78 mmol) a 3-amino-pentan-2-olu (320 mg, 3,13 mmol) v dimethylsulfoxidu se v olejové lázni 24 hodin zahřívá na 130°C, poté ochladí na teplotu místnosti a rozloží vodou. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, promyje vodou, vysuší bezvodým síranem sodným, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje do sucha. Získá se 280 mg surového produktu ve formě oleje. Tento olej se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití 20% ethylacetátu v hexanu jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě žluté pevné látky o teplotě tání 116 až 120°C.

1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,17 (m, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,21&6,14 (dva s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,8 - 4,0 (m, 2H), 3,5 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,09 (s,

6H), 1,8 (d, 1H), 1,5 - 1,8 (m, 2H), 1,26 (d, 3H), 0,99 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 1 0

Methylester 2-(4-brom-2,6-dimethylfenoxy)-4-(S)-(1-hydroxymethylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny

Směs methylesteru 4-chlor-2-(2,6-trimethylfenoxy)-6-methylnikotinové kyseliny (850 mg, 0,78 mmol) a (S)-2-aminobutan-2-olu v dimethylsulfoxidu se v olejové lázni 24 hodin zahřívá na 130°C, poté ochladí na teplotu místnosti a rozloží vodou. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, promyje vodou, vysuší bezvodým síranem sodným, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje do sucha. Získá se 764 mg surového produktu ve formě oleje. Tento olej se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu.

¹H NMR (CDCl₃): δ 8,15 (d, 1H), 7,16 (s, 2H), 6,18 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,5 - 1,8 (m, 2H), 1,00 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 1 1

Methylester 2-(4-brom-2,6-dimethylfenoxy)-4-(S)-(1-methoxymethylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny

Směs methylesteru 4-chlor-2-(2,6-trimethylfenoxy)-6-methylnikotinové kyseliny a 1-methoxymethylpropylaminu v dimethylsulfoxidu se v olejové lázni 24 hodin zahřívá na 130°C, poté ochladí na teplotu místnosti a rozloží vodou. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, promyje vodou, vysuší bezvodým síranem sodným, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje do sucha. Získá se

surový produkt, který se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu.

P ř í k l a d 1 2

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-hydroxy-methylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny

Směs methylesteru 4-chlor-2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methylnikotinové kyseliny (9,000 g, 26,45 mmol) a (S)-2-amino-1-butanolu (12,7 ml) v 1-methyl-2-pyrrolidinonu se 2 hodiny zahřívá na 130°C a poté přes noc na 100°C, ochladí na teplotu místnosti, nalije do ledové vody a zředí ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, promyje vodou, vysuší bezvodým síranem sodným, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje do sucha. Získá se 13,6 g surového produktu ve formě světle žlutého oleje. Tento olej se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití chloroformu až 2% methanolu v chloroformu jako elučního činidla. Získá se 6,6839 g (64 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě sklovité pěny. Tato sklovitá pěna se trituruje s hexanem. Výsledná pevná látka se překrystaluje z diisopropyletheru. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 122,5 až 124°C.

Analýza pro $C_{20}H_{25}ClN_2O_4$: vypočteno: C 61,14, H 6,41, N 7,13, nalezeno: C 60,98, H 6,43, N 6,95

P ř í k l a d 1 3

Methylester 2-(4-chlor-2-methoxyfenoxy)-4-(S)-(1-hydroxy-methylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny

Směs methylesteru 4-chlor-2-(4-chlor-2-methoxyfenoxy)-6-methylnikotinové kyseliny a (S)-2-amino-1-butanolu se přes noc zahřívá na 130°C, poté ochladí na

teplotu místnosti, nalije do ledové vody a zředí ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, promyje vodou, vysuší bezvodým síranem sodným, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje do sucha. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě pevné látky o teplotě tání 92,8 až 93,8°C.

Analýza pro $C_{19}H_{23}N_2O_5Cl$: vypočteno: C 57,80, H 5,87, 7,09, nalezeno: C 57,70, H 5,89, 7,02

P ř í k l a d 1 4

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-ethyl-2-hydroxypropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny

Směs methylesteru 4-chlor-2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methylnikotinové kyseliny (500 mg, 1,47 mmol) a 3-aminopentan-2-olu (758 mg, 7,35 mmol) v 1-methyl-2-pyrrolidinonu se v olejové lázni 24 hodin zahřívá na 130°C, poté ochladí na teplotu místnosti a rozloží vodou. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, promyje vodou, vysuší bezvodým síranem sodným, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje do sucha. Získá se olejovitý produkt, který se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití 20% ethylacetátu v hexanu jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 133 až 135°C.

1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,19 (m, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,20 & 6,14 (dvě sady s, 1H), 3,8 - 3,9 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,3 & 3,5 (dvě sady m, 1H), 2,07 (s, 3H), 3,06 (s, 6H), 1,75 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,24 (d, 3H), 0,96 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 1 5

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-ethyl-2-methoxypropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny

K roztoku methylesteru 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-ethyl-2-hydroxypropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny (50 mg, 0,123 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se přidá hydrid sodný. Výsledná směs se 20 minut ímchá, načež se k ní přidá methylijodid (v nadbytku). Výsledná směs se přes noc míchá při teplotě místnosti, rozloží vodou. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, promyje vodou, vysuší bezvodým síranem sodným, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje do sucha. Získá se olejovitý produkt, který se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití 20% ethylacetátu v hexanu jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě čirého oleje.

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

P ř í k l a d 1 6

Methylester 2-(chlor-2,6-dimethyofenoxi)-4-(1-ethyl-2-oxo-propylamino)-6-methylnikotinové kyseliny

Dess-Martinovou oxidací methylesteru 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxi)-4-(1-ethyl-2-hydroxypropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (po sloupcové chromatografii na silikagelu).

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,6 (d, 1H), 7,01 (s, 2H), 5,899 (s, 1H),

3,9 - 4,0 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,07 (s, 3H),
2,05 (s, 3H), 1,859 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,00 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 1 7

Methylester 2-(chlor-2,6-dimethylofenoxi)-4-(1-formyl-
propylamino)-6-methylnikotinové kyseliny

Dess-Martinovou oxidací methylesteru 2-(4-chlor-
-2,6-dimethylfenoxi)-4-(1-hydroxymethylpropylamino)-6-
-methylnikotinové kyseliny se získá sloučenina uvedená v
nadpisu (po sloupcové chromatografii na silikagelu).
 ^1H NMR (CDCl_3): δ 9,54 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,01 (s, 2H),
5,93 (s, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,05
(s, 6H), 1,05 (t, 3H), ppm

P ř í k l a d 1 8

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxi)-4-(S)-(4-ethyl-
-2-oxooxazolidin-3-yl)-6-methylnikotinové kyseliny

Směs methylesteru 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxi)-4-
-(1-hydroxymethylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny
(106 mg, 0,27 mmol), trifosgenu (27 mg, 0,090 mmol), tri-
ethylaminu (27 mg, 0,27 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se 2
hodiny i chá při teplotě místnosti a poté rozloží vodou.
Vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se
oddělí, promyje vodou, vysuší bezvodým síranem sodným,
přefiltruje a filtrát se zkoncentruje do sucha. Získá se
13,6 g surového produktu ve formě bílé sklovité pěny. Tato
pěny se trituruje se směsí hexanu a diethyletheru. Získá se
sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky o
teplotě tání 144 až 145,5°C.

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

P ř í k l a d 1 9

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(S)-{1-[(2-hydroxyethylamino)methyl]propylamino}-6-methylnikotinové kyseliny

K roztoku methylesteru 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-formylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny v dichlorethanu se přidá 2-aminoethanol, natriumkyanoborhydrid, kyselina octová a bezvodý síran sodný. Vzniklá směs se zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na teplotu místnosti a rozloží vodou. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, promyje vodou, vysuší bezvodým síranem sodným, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje do sucha. Po chromatografii se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé sklovité pěny.

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

P ř í k l a d 2 0

Methylester 4-[ethyl-(2-hydroxyethyl)amino]-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)nikotinové kyseliny

Směs methylesteru 4-chlor-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)nikotinové kyseliny a 1-ethylpropylaminu v 1-methyl-2-pyrrolidinonu se se zahřívá na 130°C až do úplného spotřebování výchozí látky a poté rozloží vodou a vodným chloridem sodným. Vzniklá směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší a zkoncentruje do sucha. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 3,86 (s, 3H),

23.05.03

3,73 (t, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,31 (q, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,15 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 2 1

Methylester 4-[ethyl-(2-methansulfonyloxyethyl)amino]-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)nikotinové kyseliny

Směs methylesteru 4-[ethyl-(2-hydroxyethyl)amino]-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)nikotinové kyseliny, methansulfonylchloridu a triethylaminu v methylenchloridu se míchá při teplotě místnosti až do úplného spotřebování výchozí látky. Reakční směs se rozloží vodou a vodným chloridem sodným. Vzniklá směs se extrahuje methylenchloridem. Organická vrstva se vysuší a zkoncentruje do sucha. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu.

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

P ř í k l a d 2 2

Methylester 4-[(2-hydroxyethyl)thiofen-2-ylmethylamino]-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)nikotinové kyseliny

Směs methylesteru 4-chlor-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)nikotinové kyseliny a 2-[(thiofen-2-ylmethyl)amino]ethanolu v 1-methyl-2-pyrrolidinonu se přes noc zahřívá na 130°C a poté rozloží vodou a vodným chloridem sodným. Vzniklá směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší a zkoncentruje do sucha. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,22 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,84 (s, 2H),

23.05.03

- 71 -

6,44 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,679 (t, 2H),
3,369 (t, 2H), 2,279 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,07 (s, 6H) ppm

P ř í k l a d 2 3

Následující sloučeniny se vyrobí podobným způsobem,
jaký je popsán v příkladu 5 za použití vhodného výchozího
alkylesteru 4-chlor-6-methyl-2-(substituovaný fenoxyniko-
tinové kyseliny a vhodného alkyl- nebo dialkylaminu.

Methylester 4-(2,2-dimethyl-4-fenyl-[1,3]dioxan-5-ylamino)-
-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxynikotinové kyseliny

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

Ethylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxynikotinové kyseliny

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

Methylester 4-[ethyl-(2-methoxyethyl)amino]-6-methyl-2-
-(2,4,6-trimethylfenoxynikotinové kyseliny

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

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxynikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,2 (d, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,20 (s, 0,2H),
6,15 (s, 0,8 H), 3,92 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,48 (m, 0,2H),

3,31 (m, 0,8 Hz), 2,08 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,5 - 1,8 (m, 2H), 1,25 (d, 3H), 0,96 (t, 3H) ppm

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(R)-(1-hydroxy-methylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny

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

Methylester 4-(2-hydroxy-1-hydroxymethylethylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)nikotinové kyseliny

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

Methylester 4-(2-methoxy-2-methoxymethylethylamin)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)nikotinové kyseliny

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

Methylester 4-(1-hydroxymethyl-2-methoxyethylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)nikotinové kyseliny

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

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-ethyl-2-hydroxybutylamino)-6-methylnikotinové kyseliny

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

23.05.03

- 73 -

P ř í k l a d 2 4

[2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-ethylpropylamino)-6-methylpyridin-3-yl]methanol

Směs methylesteru 4-(1-ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)nikotinové kyseliny (130 mg, 0,332 mmol) a 1M diisobutylaluminiumhydridu v tetrahydrofuranu (v nadbytku) v suchém tetrahydrofuranu se 10 minut míchá při -78°C, poté zahřeje na teplotu místnosti a rozloží methanolem. Methanolická směs se 20 minut míchá při teplotě místnosti, přefiltruje přes celit a prmoýje methanolem a chloroformem. Filtrát se zkoncentruje do sucha. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu.

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

[2-(4-Brom-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-ethylpropylamino)-6-methylpyridin-3-yl]methanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí podobným způsobem, jaký je popsán v předcházejícím odstavci.

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

P ř í k l a d 2 5

2-[3-Hydroxymethyl-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-pyridin-4-(S)-ylamino]butan-1-ol

Směs methylesteru 4-(S)-(1-hydroxymethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)nikotinové kyseliny a

1M lithiualuminiumhydridu a chloridu hlinitého v tetrahydrofuranu v suchém tetrahydrofuranu se zahřívá ke zpětnému toku, poté ochladí a rozloží vodou, 2M hydroxidem sodným a poté vodou. Výsledná směs se 10 minut míchá při teplotě místnosti. Vzniklá bílá pevná látka se izoluje filtrací přes celit a promyje tetrahydrofuranem. Filtrát se zkoncentruje do sucha. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (po sloupcové chromatografii) o teplotě tání 135 až 137°C.

Analýza pro $C_{20}H_{28}N_2O_3$: vypočteno: C 69,74, H 8,19, N 8,13, nalezeno: C 69,42, H 8,34, N 7,95

Následující sloučeniny se vyrobí podobným způsobem, jaký je popsán v předcházejícím odstavci za použití odpovídajícího výchozího esteru (jeho reakcí s lithiualuminiumhydridem a chloridem hlinitým).

3-[2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-3-hydroxymethyl-6-methylpyridin-4-ylamino]pentan-2-ol

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

2-[2-(2,6-Dimethylfenoxy)-3-hydroxymethyl-6-methylpyridin-4-ylamino]butan-1-ol

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

3-[3-Hydroxymethyl-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-pyridin-4-ylamino]pentan-2-ol

1H NMR ($CDCl_3$): δ 6,86 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 4,0 (d, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,13

(s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,8 (d, 1H), 1,4 - 1,8 (m, 2H), 1,25 (d, 3H), 0,99 (t, 3H) ppm

2-[2-(4-Chlor-2-methoxyfenoxi)-3-hydroxymethyl-6-methylpyridin-4-ylamino]butan-1-ol

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

P ř í k l a d 2 6

2-[2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxi)-3-hydroxymethyl-6-methylpyridin-4-ylamino]butan-2-ol

Směs methylesteru 4-(s)-(1-hydroxymethylpropylamino)-6-methyl-2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxi)nikotinové kyseliny a 1M lithiualuminiumhydridu v tetrahydrofuranu se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, poté ochladí a rozloží vodou, 2M hydroxidem sodným a poté vodou. Výsledná směs se 10 minut míchá při teplotě místnosti. Vzniklá bílá pevná látka se izoluje filtrací přes celit a promyje tetrahydrofuranem. Filtrát se zkoncentruje do sucha. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (po sloupcové chromatografii) o teplotě tání 133 až 135°C.

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

Následující sloučeniny se vyrobí způsobem popsaným v předchozím odstavci za použití odpovídajícího výchozího methylesteru a lithiualuminiumhydridu.

2-{Ethyl-[3-hydroxymethyl-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxi)-pyridin-4-yl]amino}ethanol

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

4-[2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-3-hydroxymethyl-6-methylpyridin-4-ylamino]hexan-3-ol

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

2-[2-(4-chlor-2-methoxyfenoxy)-3-hydroxymethyl-6-methylpyridin-4-(S)-ylamino]butan-1-ol

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

4-[2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-3-hydroxymethyl-6-methylpyridin-4-ylamino]hexan-3-ol

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

[2-(2,4-Dimethoxyfenylamino)-4-(1-methoxymethylpropoxy)-6-methylpyridin-3-yl]methanol

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

P ř í k l a d 2 7

2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(S)-(1-hydroxymethylpropylamino)-6-methylnikotinová kyselina

Směs methylesteru 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(S)-(1-hydroxymethylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny (113 mg) a hydroxidu lithného ve směsi dioxanu, tetrahydrofuranu a vody se přes noc míchá při teplotě místnosti, poté rozloží chloridem amonným a extrahuje chloroformem. Organická vrstva se vysuší a zkoncentruje. Získá se 78 mg sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky.
 ^1H NMR (CDCl_3): δ 10,55 (brs, 1H), 9,2 (d, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,3 (s, 1H), 3,5 - 3,8 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,78 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,00 (t, 3H) ppm

4-(1-Ethylprop-2-ynylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)nikotinová kyselina

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

2-(4-Brom-2,6-dimethylfenoxy)-4-(S)-(1-methoxymethylpropylamino)-6-methylnikotinová kyselina

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

4-(2-Methoxy-1-methoxymethylethylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)nikotinová kyselina

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

P ř í k l a d 2 8

Následující sloučeniny se vyrobí reakcí odpovídajícího [2-(substituovaný fenoxi)-3-chlormethyl-6-methylpyridin-4-yl]-(alkyl)aminu s vhodným aminem.

[2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxi)-3-isobutoxymethyl-6-methylpyridin-4-yl]-(1-ethylpropyl)amin

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

[3-Ethoxymethyl-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxi)pyridin-4-yl]-(1-ethylpropyl)amin

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

2-[3-Butoxymethyl-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxi)pyridin-4-ylamino]butan-1-ol

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

P ř í k l a d 2 9

1-[4-(1-Ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxi)pyridin-3-yl]ethanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí reakcí 4-(1-ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxi)pyridin-3-karbaldehydu s methyllithiem v tetrahydrofuranu při

-78°C. Po sloupcové chromatografii na silikagelu se izoluje požadovaný produkt ve formě bezbarvého oleje (61 %).

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

P ř í k l a d 3 0

4-(1-Ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
pyridin-3-ylmethylester octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí acetylací [2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-3-hydroxymethyl-6-methylpyridin-4-yl]-(1-ethylpropyl)aminu.

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

P ř í k l a d 3 1

2-[2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-3-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-6-methylpyridin-4-(S)-ylamino]butan-1-ol

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-hydroxymethylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny se nechá přes noc při teplotě místnosti reagovat s nadbytkem 1M methylmagnesiumbromidu v tetrahydrofuranu. Po standardním zpracování a chromatografii na silikagelu se získá sloučenina uvedená v nadpisu.

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

P ř í k l a d 3 2

[2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-3,6-dimethylpyridin-4-yl]-
(1-ethylpropyl)amin

K roztoku [2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-3-chlor-methyl-6-methylpyridin-4-yl]-(1-ethylpropyl)aminu (75 mg, 0,196 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se přidá 1,0M hydrid boritý v tetrahydrofuranu (0,59 ml, 0,59 mmol). Výsledná směs se 2 hodiny míchá, rozloží zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, 5 minut míchá, zneutralizuje 2M hydroxidem sodným a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší a zkoncentruje do sucha. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvého oleje.

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

P ř í k l a d 3 3

[2-(2,6-Dimethylfenoxy)-3,6-dimethylpyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)amin

K roztoku [2-(4-brom-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methylpyridin-3-yl]methanolu (43 mg, 0,106 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se přidá 1,0M lithiualumini-hydrid v diethyletheru (0,25 ml) a chlorid hlinitý (28 mg). Vzniklá směs se přes noc míchá při teplotě místnosti a rozloží vodou 2M hydroxidem sodným a poté vodou. Výsledná pevná látka se izoluje filtrací přes celit a promyje tetrahydrofuranem a dpoté chloroformem. Filtrát se zkoncentruje do sucha. Zbytek se zředí vodou a ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší a zkoncentruje na surovou látku.

Sloučenina uvedená v nadpisu se izoluje sloupcovou chromatografií na silikagelu.

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

P ř í k l a d 3 4

[2-(4-Brom-2,6-dimethylfenoxy)-3,6-dimethylpyridin-4-yl]-
-(1-ethylpropyl)amin

Podobným způsobem, jaký je popsán v příkladu 145 se vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky.

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

P ř í k l a d 3 5

4-[4-(1-Ethylpropylamino)-3,6-dimethylpyridin-2-yloxy]-3,5-dimethylbenzaldehyd

K roztoku [2-(4-brom-2,6-dimethylfenoxy)-3,6-dimethylpyridin-4-yl]-(1-ethylpropyl)aminu v suchém tetrahydrofuranu se při -78°C přidá n-butyllithium. Výsledná směs se 10 minut míchá při -78°C a přidá se k ní N,N-dimethylformamid. Vzniklá směs se 20 minut míchá při -78°C a ledová lázeň se odstaví. Po 5minutovém míchání se reakční směs rozloží zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a vodou a hodnota jejího pH se upraví na 7,5. Získaná směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší a zkoncentruje do sucha. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,93 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 6,10 (s, 1H),

3,75 (d, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,17 (s, 6H), 2,13 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,4 - 1,8 (m, 4H), 0,97 (t, 6H) ppm

P ř í k l a d 3 6

{4-[4-(1-Ethylpropylamino)-3,6-dimethylpyridin-2-yloxy]-
-3,5-dimethylfenyl}methanol

Směs 4-[4-(1-ethylpropylamino)-3,6-dimethylpyridin-2-yloxy]-3,5-dimethylbenzaldehydu a tetrahydroboritanu sodného se míchá při teplotě místnosti. Po standardním zpracování a přečištění se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě pevné látky.

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

P ř í k l a d 3 7

(1-Ethylpropyl)-[2-(4-methoxymethyl-2,6-dimethylfenoxy)-3,5-dimethylpyridin-4-yl]amin

K roztoku {4-[4-(1-ethylpropylamino)-3,6-dimethylpyridin-2-yloxy]-3,5-dimethylfenyl}methanolu v suchém tetrahydrofuranu se přidá 60% hydrid sodný v oleji. Výsledná směs se 5 minut míchá, načež se k ní přidá methyljodid (v nadbytku). Reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. Po standardním zpracování a přečištění se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě čirého zlatavého oleje.

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

P ř í k l a d 3 8

[2-(4-Ethyl-2,6-dimethylfenoxy)-3,6-dimethylpyridin-4-yl]-
-(1-ethylpropyl)amin

K roztoku [2-(4-brom-2,6-dimethylfenoxy)-3,6-dimethylpyridin-4-yl]-(1-ethylpropyl)aminu v suchém tetrahydrofuranu se při -78°C přidá n-butyllithium. Výsledná směs se 10 minut míchá při -78°C a přidá se k ní ethyljodid. Získaná směs se 30 minut míchá při -78°C a lázeň ze suchého ledu se odstaví. Po 5minutovém míchání se reakční směs rozloží vodným chloridem sodným a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší a zkoncentruje do sucha. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu.

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

P ř í k l a d 3 9

2-{4-[4-(1-Ethylpropylamino)-3,6-dimethylpyridin-2-yloxy]-
-3,5-dimethylfenyl}propan-2-ol

K roztoku [2-(4-brom-2,6-dimethylfenoxy)-3,6-dimethylpyridin-4-yl]-(1-ethylpropyl)aminu v suchém tetrahydrofuranu se při -78°C přidá n-butyllithium. Výsledná směs se 10 minut míchá při -78°C a přidá se k ní aceton. Lázeň ze suchého ledu se odstaví. Po 5minutovém míchání se reakční směs rozloží vodným chloridem sodným a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší a zkoncentruje do sucha. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,17 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 3,73 (d, 1H),

23.05.03
11.84.-

3,33 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 1,4 - 1,7 (m, 4H), 1,26 (s, 6H), 0,96 (t, 6H) ppm

P ř í k l a d 4 0

1-{4-[4-(1-Ethylproylamino)-3,6-dimethylpyridin-2-yloxy]-
-3,5-dimethylfenyl}ethanol

K roztoku [2-(4-brom-2,6-dimethylfenoxy)-3,6-dimethylpyridin-4-yl]-(1-ethylpropyl)aminu v suchém tetrahydrofuranu se při -78°C přidá n-butyllithium. Výsledná směs se 10 minut míchá při -78°C a přidá se k ní acetaldehyd. Získaná směs se 30 minut míchá při -78°C a lázeň ze suchého ledu se odstaví. Po 5minutovém míchání se reakční směs rozloží vodným chloridem sodným a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší a zkoncentruje do sucha. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu.

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

P ř í k l a d 4 1

(1-Ethylpropyl)-[2-(4-isopropenyl-2,6-dimethylfenoxy)-3,6-dimethylpyridin-4-yl]amin

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí tak, že se 2-{4-[4-(1-ethylpropylamino)-3,6-dimethylpyridin-2-yloxy]-3,5-dimethylfenyl}propan-2-ol nechá 30 minut při teplotě zpětného toku reagovat s Burgessovou vnitřní solí ($\text{Et}_3\text{NS}(\text{O})_2\text{NCOOMe}$) v benzenu.

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

P ř í k l a d 4 2

(1-Ethylpropyl)-[2-(4-isopropyl-2,6-dimethylfenoxy)-3,6-dimethylpyridin-4-yl]amin

(1-Ethylpropyl)-[2-(4-isopropenyl-2,6-dimethylfenoxy)-3,6-dimethylpyridin-4-yl]amin se hydrogenuje za přítomnosti 10% palladia na uhlíku, jako katalyzátoru, v ethylacetátu za tlaku 378 kPa, dokud výchozí látka není spotřebována. Sloučenina uvedená v nadpisu se získá po přečištění ve formě oleje.

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

P ř í k l a d 4 3

[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]-(1-ethylallyl)amin

Redukcí 4-(1-ethylprop-2-ynylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)nikotinové kyseliny za použití lithiualuminiumhydridu a chloridu hlinitého se vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě čirého oleje.

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

P ř í k l a d 4 4

(1-Ethylpropyl)-[2-(4-fluor-2,6-dimethylfenoxy)-3,6-dimethylpyridin-4-yl]amin

K roztoku [2-(4-brom-2,6-dimethylfenoxy)-3,6-dimethylpyridin-4-yl]-(1-ethylpropyl)aminu v suchém tetrahydrofuranu se při -78°C přidá n-butyllithium. Výsledná směs se 10 minut míchá při -78°C a přidá se k ní $(\text{PhSO}_2)_2\text{NF}$. Získaná směs se 30 minut míchá při -78°C a lázeň ze suchého ledu se odstaví. Po 5minutovém míchání se reakční směs rozloží vodným chloridem sodným a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší a zkoncentruje do sucha. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu.

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

P ř í k l a d 4 5

2-[2-(2,6-Dimethylfenoxy)-3,6-dimethylpyridin-4-ylamino]-
butan-1-ol

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 33.

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

P ř í k l a d 4 6

2-[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-(S)-yl-
amino]butan-1-ol

K roztoku methylesteru 2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-4-(1-hydroxymethylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny v suchém tetrahydrofuranu se přidá 1,0M lithiualumini-
umhydrid v diethyletheru (0,25 ml) a chlorid hlinitý. Vzniklá směs se 2 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, rozloží

vodou, 2M hydroxidem sodným a poté vodou a míchá. Výsledná pevná látka se izoluje filtrací přes celit a promyje vodou a ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší a zkoncentruje. Po přečištění se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky.

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

Následující sloučeniny se vyrobí podobným způsobem jaký je popsán v předchozím odstavci za použití odpovídajícího methylesteru 2-(substituovaný fenoxi)-4-(alkylamino)-6-methylnikotinové kyseliny a lithiualuminiumhydridu a chloridu hlinitého.

3-[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxi)pyridin-4-ylamino]pentan-2-ol

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

3-[2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxi)-3,6-dimethylpyridin-4-ylamino]pentan-2-ol

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

P ř í k l a d 4 7

Benzyl-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxi)pyridin-4-yl]-ethylamin

Směs 4-brom-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-pyridinu (250 mg, 0,78 mmol), benzylethylaminu (127 mg, 0,937 mmol), octanu palladnatého (3,6 mg, 0,0156 mmol), (S)-2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftylu (BINAP) (9,7 mg, 0,0156 mmol), terc-butoxidu draselného (105 mg, 0,781 mmol) ve 25 ml toluenu se 2 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, poté ochladí na teplotu místnosti, rozloží vodou a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší síranem sodným, přefiltruje a zkoncentruje na hnědý olejovitý zbytek. Tato surová látka se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,2 - 7,4 (m, 5H), 6,86 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,07 (q, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,05 (t, 3H) ppm

Následující sloučeniny se připraví podobným způsobem, jaký je popsán v předchozím odstavci, za použití odpovídajícího 4-brom-2-(substituovaný fenoxy)-3-methyl-6-alkyl- nebo -alkoxy-pyridinu a vhodného aminu.

[2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-3,6-dimethylpyridin-4-yl]-(1-methoxymethylpropyl)amin

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

2-[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-ylamino]-3-fenylpropan-1-ol

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

[2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-3,6-dimethylpyridin-4-yl]-(1-methoxymethylpropyl)amin

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

[2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-3,6-dimethylpyridin-4-yl]-
-(1-ethoxymethyl)propyl)amin

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

[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethoxyfenoxy)pyridin-4-yl]-
-(1-methoxymethylpropyl)amin

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

[2-(4-Brom-2,6-dimethylfenoxy)-3-methoxy-6-methylpyridin-4-yl]-
-(1-ethylpropyl)amin

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

(1-Ethylpropyl)-[3-methoxy-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-
fenoxy)pyridin-4-yl]amin

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

[2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methyl-3-propylpyridin-
-4-yl]- (1-ethylpropyl)amin

[2-(4-Brom-2,6-dimethylfenoxy)-6-methyl-3-propylpyridin-
-4-yl]- (1-ethylpropyl)amin

23.05.03
2090 - 05.05.03

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

(1-Ethylpropyl)-[6-methyl-3-propyl-2-(2,4,6-trimethylphenoxy)-pyridin-4-yl]amin

[2-(2,4-Dichlor-6-methylphenoxy)-3-methoxy-6-methylpyridin-4-yl]-(1-ethylpropyl)amin

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

[2-(4-Chlor-2,6-dimethylphenoxy)-3-methoxy-6-methylpyridin-4-yl]-(1-ethylpropyl)amin

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

[2-(4-Chlor-2,6-dimethylphenoxy)-3-methoxy-6-methylpyridin-4-yl]-(1-methoxymethylpropyl)amin

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

[2-(2,4-Dichlor-6-methylphenoxy)-3-methoxy-6-methylpyridin-4-yl]-(1-methoxymethylpropyl)amin

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

[2-(4-Chlor-2-methoxyphenoxy)-3-methoxy-6-methylpyridin-4-yl]-(1-methoxymethylpropyl)amin

23.05.03

- 91 -

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

[2-(3-Chlor-2,6-dimethoxyphenoxy)-3-methoxy-6-methylpyridin-4-yl]-(1-methoxymethylpropyl)amin

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

(1-Methoxymethylpropyl)-[3-methoxy-6-methyl-2-(2,4,6-trimethoxyphenoxy)pyridin-4-yl]amin

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

[3-Methoxy-2-(4-methoxy-2,6-dimethylphenoxy)-6-methylpyridin-4-yl]-(1-ethoxymethylpropyl)amin

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

[2-(4-Chlor-2,6-dimethylphenoxy)-3-ethoxy-6-methylpyridin-4-yl]-(1-methoxymethylpropyl)amin

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

P ř í k l a d 4 8

2-[2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-3,6-dimethylpyridin-4-(S)-ylamino]butan-1-ol

K roztoku [1-(terc-butyldimethylsilanyloxymethyl)-propyl]-[2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-3,6-dimethylpyridin-4-yl]aminu v suchém tetrahydrofuranu se při teplotě místnosti přidá 1M tetrabutylamoniumfluorid v tetrahydrofuranu. Reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, rozloží vodou a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší a zkoncentruje do sucha. Zbytek se přečistí na Biotage za použití 15% ethylacetátu v hexanu jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky.

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

Následující sloučeniny se vyrobí podobným způsobem, jaký je popsán v předchozím odstavci za použití odpovídajícího výchozího terc-butyldimethylsilanyloxymethylového derivátu a tetrabutylamoniumfluoridu.

2-[3-Methoxy-6-methyl-2-(2,5,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-(S)-ylamino]butan-1-ol

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

2-[2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-3-methoxy-6-methylpyridin-4-ylamino]butan-1-ol

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

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

4-[4-(1-Hydroxymethylpropylamino)-3-methoxy-6-methylpyridin-2-yloxy]-3,5-dimethylbenzonitril

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

P ř í k l a d 4 9

3-[2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-3,6-dimethylpyridin-4-yl-amino]pentan-2-ol

Dess-Martinovou oxidací 2-[2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-3,6-dimethylpyridin-4-(S)-ylamino]butan-1-olu methylenchloridu při teplotě místnosti a následnou Grignardovou reakcí za použití methylmagnesiumbromidu v tetrahydrofuranu se vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu.

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

P ř í k l a d 5 0

2-[2-Methyl-6-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-ylamino]butan-2-ol

Zahříváním 2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-4-(S)-(1-hydroxypropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny na 160°C až do úplného spotřebování výchozí látky se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě oleje.

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

P ř í k l a d 5 1

(1-Ethylprop-2-ynyl)-[2-methyl-6-(2,4,6-trimethylfenoxy)-pyridin-4-yl]amin

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí podobným způsobem, jaký je popsán v příkladu 163.

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

P ř í k l a d 5 2

2-(4-Brom-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-ethylpropylamino)-6-methylpyridin-3-ol

K roztoku [2-(4-brom-2,6-dimethylfenoxy)-3-methoxy-6-methylpyridin-4-yl]-(1-ethylpropyl)aminu v methylenchloridu se při 0°C přidá bromid boritý. Výsledná směs se míchá a poté rozloží vodou a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší a zkoncentruje. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu.

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

Následující sloučeniny se vyrobí podobným způsobem, jaký je popsán v předchozím odstavci za použití vhodného výchozího [2-(substituovaný fenoxy)-3-methoxy-6-methylpyridin-4-yl]-(alkyl)aminu a bromidu boritého nebo chloridu boritého.

4-(1-Ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-pyridin-3-ol

23.05.03

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

4-(S)-(1-Hydroxymethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-3-ol

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

2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-hydroxymethylpropylamino)-6-methylpyridin-3-ol

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

2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-ethylpropylamino)-6-methylpyridin-3-ol

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

P ř í k l a d 5 3

4-(1-Ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-pyridin-3-ylester chloroctové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí reakcí 4-(1-ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-pyridin-3-olu s chloracetylchloridem/triethylaminem v tetrahydrofuranu při 0°C až teplotě místnosti.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,84 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,3 (s, 2H),

23.05.03

- 96 -

4,0 (d, 1H), 3,3 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,6 - 1,7 (m, 4H), 0,9 (t, 6H) ppm

P ř í k l a d 5 4

2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-[(1-ethylpropyl)methyl-
amino]-6-methylpyridin-3-ol

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

P ř í k l a d 5 5

[4-(1-Ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
pyridin-3-yl]acetonitril

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

P ř í k l a d 5 6

4-(1-Ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
pyridin-3-karbaldehyd

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

P ř í k l a d 5 7

(1-Ethylpropyl)-[3-[(1-ethylpropylimino)methyl]-6-methyl-2-
-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]amin

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

P ř í k l a d 5 8

Dimethylester 2-[4-(1-ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-3-ylmethyl]malonové kyseliny

K roztoku dimethylmalonátu (60 mg, 0,44 mmol) a 60% hydridu sodného v oleji (20 mg, 0,44 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se při teplotě místnosti přidá hydrochlorid [3-chlormethyl-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]-(1-ethylpropyl)aminu (50 mg, 0,146 mmol). Po 1 hodině se reakční směs rozloží vodou a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší a zkoncentruje do sucha. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě čirého oleje. ^1H NMR (CDCl_3): δ 6,88 (s, 2H), 6,03 (s, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,03 (t, 1H), 3,73 (s, 6H), 3,26 (m, 1H), 3,18 (d, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,5 - 1,8 (m, 4H), 0,97 (t, 6H) ppm

P ř í k l a d 5 9

Diisopropylester 2-[4-(1-ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-3-ylmethyl]malonové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 58.

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

P ř í k l a d 6 0

4-(1-Ethylpropoxy)-6-methyl-3-nitro-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
pyridin

Ke směsi 2-chlor-4-(1-ethylpropoxy)-6-methyl-3-nitropyridinu (500 mg, 1,93 mmol) a 2,4,6-trimethylfenu (289 mg, 2,13 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se přidá terc-butoxid draselný. Výsledná směs se přes noc míchá při teplotě místnosti, poté rozloží vodou a vodným chloridem sodným a extrahuje třikrát ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje do sucha. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě světle žlutých krystalů o teplotě tání 106 až 109°C.

Analýza pro $C_{20}H_{26}N_2O_4$: vypočteno: 67,02, H 7,31, N 7,82, nalezeno: 67,34, H 7,40, N 7,42

P ř í k l a d 6 1

4-(1-Ethylpropoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
pyridin-3-ylamin

Směs 4-(1-ethylpropoxy)-6-methyl-3-nitro-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridinu (150 mg, 0,418 mmol) a 10% palladia na uhlíku (23 mg) v ethanolu se 15 hodin hydroguje za tlaku 343,5 kPa, poté se k ní přidá další dávka palladia na uhlíku a v hydrogenaci se pokračuje po dobu 24 hodin. Výsledná směs se přefiltruje přes celit a filtrát se zkoncentruje do sucha. Získá se 200 mg surové látky, která se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě hydrochloridové soli jako bílé pevná látka o teplotě tání 96 až 98°C.

P ř í k l a d 6 2

[4-(1-Ethylpropoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
pyridin-3-yl]dimethylamin

K roztoku 4-(1-ethylpropoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-3-ylaminu v suchém tetrahydrofuranu se při -78°C přidá lithiumbis(trimethylsilyl)amid. Výsledná směs se 10 minut míchá, načež se k ní přidá methyljodid (v nadbytku). Reakční směs se rozloží vodou a extrahuje ethylacetátem. Surová látka se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě zlatohnědé pěny.

P ř í k l a d 6 3

N-[4-(1-Ethylpropoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
pyridin-3-yl]sukcinamové kyseliny

Směs 4-(1-ethylpropoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-3-ylaminu (100 mg, 0,304 mmol), anhydridu kyseliny jantarové (31 mg, 0,304 mmol) a triethylaminu v methylenchloridu se přes noc míchá při teplotě místnosti, poté rozloží vodou a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší a zkoncentruje do sucha. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílých krystalů.

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

23.05.03

- 100 -

P ř í k l a d 6 4

4-(1-Ethylpropoxy)-3,6-dimethyl-2-[3-(2,4,6-trimethylpyridinoxy)]pyridin

K roztoku 3-pentanolu (0,11 ml) v suchém tetrahydrofuranu se přidá hydrid sodný (60% v oleji, 20 mg). Výsledná směs se 5 minut míchá, načež se k ní přidá 4-chlor-2,5-dimethyl-6-[3-(2,4,6-trimethylpyridinoxy)]pyridin (92 mg, 0,332 mmol) v tetrahydrofuranu a poté dimethylsulfoxid. REakční směs se v olejové lázni přes noc zahřívá na 130°C, poté rozloží vodou a vodným choridem sodným a extrahuje 3 x ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje do sucha. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě čirého oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,88 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,21 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,70 (m, 4H), 0,98 (t, 6H)

Sloučeniny z příkladů 65 a 68 se vyrobí podobným způsobem, jaký je popsán v příkladu 64 za použití vhodného výchozího 6-alkyl-4-chlor- nebo -brom-3-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridinu a 3-pentanolu/hydridu sodného.

P ř í k l a d 6 5

6-Ethyl-4-(1-ethylpropoxy)-3-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin

P ř í k l a d 6 6

4-(1-Ethylpropoxy)-2-(4-fluor-2,6-dimethylfenoxy)-3,6-dimethylpyridin

Bezbarvý olej. Analýza pro $C_{20}H_{25}FNO_2$: vypočteno: C 72,48, H 7,91, N 4,23, nalezeno: C 72,39, H 7,77, N 4,10

P ř í k l a d 6 7

[4-(1-Ethylpropoxy)-3,6-dimethylpyridin-2-yl]-(2,4,6-trimethylfenyl)amin

K roztoku 4-(1-ethylpropoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenylamino)nikotinové kyseliny (240 mg, 0,673 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se přidá lithiualuminiumhydrid a chlorid hlinitý. Výsledná směs se 3 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, poté rozloží 0,1 ml vody a 0,1 ml 2M hydroxidu sodného, poté vodou a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší a zkoncentruje. Získá se 250 mg hnědého oleje, který se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se 170 mg (78 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě hydrochloridové soli jako bílá pevná látka o teplotě tání 132 až 133°C.

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

P ř í k l a d 6 8

[4-(1-Ethylpropoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenylamino)-pyridin-3-yl]methanol

K roztoku 4-(1-ethylpropoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenylamino)nikotinové kyseliny (100 mg, 0,281 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se přidá $BH_3 \cdot DMS$. Výsledná směs se přes noc zahřívá ke zpětnému toku, poté rozloží zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, 30 minut míchá a její pH se upraví na 7,5 až 8,5. Vzniklá směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší a zkoncentruje

na 100 mg hnědého oleje. Tento olej se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se 91 mg (95 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pěny. Analýza pro $C_{21}H_{30}N_2O_2 \cdot 1/2 H_2O$: vypočteno: C 71,76, H 8,89, N 7,97, nalezeno: C 71,97, H 8,90, N 7,69

P ř í k l a d 6 9

[4-(1-Ethylpropoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenylamino)-pyridin-3-yl]oxoacetonitril

[4-(1-Ethylpropoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenylamino)pyridin-3-yl]methanol se nechá reagovat s thionylchloridem v benzenu. Reakční směs se zkoncentruje do sucha a zbytek se nechá reagovat s diethylaluminiumkyanidem. Po standardním zpracování a chromatografii na sloupci silikagelu se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě žlutých krystalů o teplotě tání 108 až 110°C.

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

P ř í k l a d 7 0

[4-(1-Ethylpropoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenylamino)-pyridin-3-yl]imidazol-1-ylmethanon

K roztoku 4-(1-ethylpropoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenylamino)nikotinové kyseliny (250 mg, 0,701 mmol) ve 2 ml dimethylformamidu se přidá karbonyldiimidazol (190 mg, 1,19 mmol). Výsledná směs se přes noc míchá při teplotě místnosti. Po standardním zpracování a chromatografii na sloupci silikagelu se získá 260 mg (91,2 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě zlatých krystalů o teplotě tání 120 až 122°C.

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

P ř í k l a d 7 1

2-[4-(1-Ethylpropoxy)-6-methyl-2-[2,4,6-trimethylfenylamino)-pyridin-3-yl]propan-2-ol

[4-(1-Ethylpropoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-fenylamino)pyridin-3-yl]imidazol-1-ylmethanon se při teplotě místnosti nechá reagovat s nadbytkem methylmagnesiumbromidu v tetrahydrofuranu. Po standardním zpracování a chromatografii na sloupci silikagelu se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě zlatohnědé pevné látky o teplotě tání 81 až 83°C. Analýza pro $C_{22}H_{30}N_2O_2 \cdot 1,5H_2O$: vypočteno: C 64,49, H 9,36, N 7,04, nalezeno: C 69,49, H 9,27, N 6,86

P ř í k l a d 7 2

Dimethylester 2-[4-(1-ethylpropoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenylamino)pyridin-3-ylmethyl]malonové kyseliny

[4-(1-Ethylpropoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-fenylamino)pyridin-3-yl]methanol se nechá reagovat s thionylchloridem v benzenu. Reakční směs se zkoncentruje do sucha a zbytek se nechá reagovat s methylmalonátem/hydridem sodným v dimethylsulfoxidu. Po standardním zpracování a chromatografii na sloupci silikagelu se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě pevné látky o teplotě tání 96 až 98°C. Analýza pro $C_{26}H_{36}N_2O_5 \cdot 1/3H_2O$: vypočteno: C 67,51, H 7,99, N 6,04, nalezeno: C 67,48, H 7,99, N 6,02

P ř í k l a d 7 3

3-[4-(1-Ethylpropoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenylamino)-pyridin-3-yl]propionová kyselina

Hydrolýzou dimethylesteru 2-[4-(1-ethylpropoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenylamino)pyridin-3-ylmethyl]-malonové kyseliny za použití fosforečné/voda při teplotě zpětného toku se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pěny. Analýza pro $C_{23}H_{32}N_2O_3 \cdot 3/4H_2O$: vypočteno: C 69,40, H 8,48, N 7,04, nalezeno: C 69,17, H 8,62, N 6,90

P ř í k l a d 7 4

[3-Aminomethyl-4-(1-ethylpropoxy)-6-methylpyridin-2-yl]-(2,4,6-trimethylfenyl)amin

[4-(1-Ethylpropoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenylamino)pyridin-3-yl]methanol se nechá reagovat s thionylchloridem v benzenu. Reakční směs se zkoncentruje do sucha a zbytek se při teplotě místnosti nechá reagovat s plynným amoniakem. Po standardním zpracování a chromatografii na sloupci silikagelu se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě zlatého oleje (80 %).

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

P ř í k l a d 7 5

2-Chlor-N-[4-(1-ethylpropoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenylamino)pyridin-3-ylmethyl]acetamid

3-Aminomethyl-4-(1-ethylpropoxy)-6-methylpyridin-2-yl]-(2,4,6-trimethylfenyl)amin se acyluje chloracetylchloridem. Po standardním zpracování a chromatografii na

sloupci silikagelu se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě špinavě bílých krystalů o teplotě tání 142 až 144°C. Analýza pro $C_{23}H_{32}ClN_3O_2$: vypočteno: C 66,09, H 7,72, N 10,05, nalezeno: C 65,81, H 7,64, N 9,86

P ř í k l a d 7 6

Hydrochloridová sůl [3-dimethylaminomethyl-4-(1-ethylpropoxy)-6-methylpyridin-2-yl]-(2,4,6-trimethylfenyl)aminu

[4-(1-Ethylpropoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenylamino)pyridin-3-yl]methanol se nechá reagovat s thionylchloridem v benzenu. Reakční směs se zkoncentruje do sucha a zbytek se při teplotě místnosti nechá reagovat s dimethylaminem. Po standardním zpracování a chromatografii na sloupci silikagelu se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě oleje. Připraví se odpovídající hydrochloridová sůl ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 85 až 88°C.

Analýza pro $C_{23}H_{35}N_3O \cdot 1,5H_2O$: vypočteno: C 58,83, H 8,588, N 8,94, nalezeno: C 58,32, H 8,5327, N 8,64

P ř í k l a d 7 7

O-Ethylester S-[4-(1-ethylpropoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenylamino)pyridin-3-ylmethyl)ester dithioubličitě kyseliny

[4-(1-Ethylpropoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenylamino)pyridin-3-yl]methanol se nechá reagovat s thionylchloridem v benzenu. Reakční směs se zkoncentruje do sucha a zbytek se při teplotě místnosti nechá reagovat s NaSCSOEt. Po standardním zpracování a chromatografii na sloupci silikagelu se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 55 až 57°C.

Analýza pro $C_{24}H_{34}N_2O_2S_2$: vypočteno: C 64,54, H 7,67, N 6,27, nalezeno: C 64,67, H 7,78, N 6,26

P ř í k l a d 7 8

4-(1-Ethylpropoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenylamino)-
nikotinamid

4-(1-Ethylpropoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-fenylamino)nikotinová kyselina se nechá reagovat s thionylchloridem v benzenu. Reakční směs se zkoncentruje do sucha a zbytek se při teplotě místnosti nechá reagovat s plynným amoniakem. Po standardním zpracování a chromatografii na sloupci silikagelu se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě oleje. Přípraví se odpovídající hydrochloridová sůl ve formě špinavě bílé pevné látky o teplotě tání 185 až 187°C. Analýza pro $C_{21}H_{29}N_3O_2$: vypočteno: C 70,96, H 8,22, N 11,82, nalezeno: C 71,30, H 8,33, N 11,78

P ř í k l a d 7 9

4-(1-Ethylpropoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenylamino)-
nikotinonitril

Reakcí 4-(1-ethylpropoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenylamino)nikotinamidu s trifosgenem/triethylaminem v tetrahydrofuranu se připraví sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání 105 až 107°C.

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

P ř í k l a d 8 0

4-(1-Ethylpropoxy)-6,N,N-trimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenyl-amino)nikotinamid

4-(1-Ethylpropoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-fenylamino)nikotinová kyselina se nechá reagovat s thionyl-chloridem v benzenu. Reakční směs se zkoncentruje do sucha a zbytek se při teplotě místnosti nechá reagovat s dimethyl-aminem. Po standardním zpracování a chromatografii na sloupci silikagelu se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě oleje. Připraví se odpovídající hydrochloridová sůl ve formě špinavě bílé pevné látky o teplotě tání 197 až 200°C. Analýza pro $C_{23}H_{33}N_3O_2 \cdot H_2O$: vypočteno: C 63,07, H 8,28, N 9,59, nalezeno: C 63,24, H 8,07, N 9,61

P ř í k l a d 8 1

[4-(1-Ethylpropoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenylamino)-pyridin-3-yl]acetonitril

[4-(1-Ethylpropoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-fenylamino)pyridin-3-yl]methanol se nechá reagovat s thionyl-chloridem v benzenu. Reakční směs se zkoncentruje do sucha a zbytek se při teplotě místnosti nechá reagovat s kyanidem draselným v dimethylsulfoxidu. Po standardním zpracování a chromatografii na sloupci silikagelu se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě světle oranžové pevné látky o teplotě tání 112 až 115°C. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 6,9 (s, 2H), 6,14 (s, 1H), 5,6 (brs, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,16 (s, 6H), 1,71 (m, 4H), 0,95 (t, 6H) ppm.

P ř í k l a d 8 2

[2-(4-Brom-2,6-dimethylfenylamino)-4-(1-ethylpropoxy)-6-methylpyridin-3-yl]methanol

K roztoku 4-(1-ethylpropoxy)-6-methyl-2-(4-brom-2,6-dimethylfenylamino)nikotinové kyseliny (130 mg, 0,309 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se přidá $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$. Výsledná směs se přes noc zahřívá ke zpětnému toku, poté rozloží zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, 30 minut míchá a její pH se upraví na 7,5 až 8,5. Vzniklá směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší a zkoncentruje na 100 mg hnědého oleje. Tento olej se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se 110 mg (87,3 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě polotuhé bílé látky. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,25 (s, 2H), 6,85 (brs, 1H), 4,8 (brs, 2H), 4,18 (m, 1H), 2,2 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,7 (m, 4H), 0,95 (t, 6H) ppm

P ř í k l a d 8 3

[2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenylamino)-4-(1-ethylpropoxy)-6-methylpyridin-3-yl]methanol

K roztoku 4-(1-ethylpropoxy)-6-methyl-2-(4-chlor-2,6-dimethylfenylamino)nikotinové kyseliny v suchém tetrahydrofuranu se přidá $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$. Výsledná směs se přes noc zahřívá ke zpětnému toku, poté rozloží zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, 30 minut míchá a její pH se upraví na 7,5 až 8,5. Vzniklá směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší a zkoncentruje na hnědý olej. Tento olej se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě zeleného oleje.

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

P ř í k l a d 8 4

[2-(2,4-Dichlorfenylamino)-4-(1-ethylpropoxy)-6-methylpyridin-3-yl]methanol

K roztoku 4-(1-ethylpropoxy)-6-methyl-2-(2,4-dichlorfenylamino)nikotinové kyseliny v suchém tetrahydrofuranu se přidá $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$. Výsledná směs se přes noc zahřívá ke zpětnému toku, poté rozloží zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, 30 minut míchá a její pH se upraví na 7,5 až 8,5. Vzniklá směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší a zkoncentruje na hnědý olej. Tento olej se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě zlatého oleje.

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

P ř í k l a d 8 5

[2-(2,4-Dimethoxyfenylamino)-4-(1-methoxymethylpropoxy)-6-methylpyridin-3-yl]methanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí podobným způsobem, jaký je popsán v příkladu 84 za použití odpovídající výchozí nikotinové kyseliny a $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$.

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

P ř í k l a d 8 6

[4-(1-Ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
pyridin-3-yl]imidazol-1-ylmethanon

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí podobným způsobem, jaký je popsán v příkladu 70, za použití odpovídající výchozí nikotinové kyseliny a karbonyldiimidazolu.
 ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,1 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 5,97 (d, 1H), 3,3 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,00 (s, 6H), 1,4 - 1,7 (m, 4H), 0,93 (t, 6H) ppm

P ř í k l a d 8 7

1-[4-(1-Ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
pyridin-3-yl]ethanon

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí reakcí [4-(1-ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-pyridin-3-yl]imidazol-1-ylmethanonu s methylmangesiumbromidem/ethyletherem v methylenchloridu.

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

P ř í k l a d 8 8

(1-Ethylpropyl)-[6-methyl-3-propyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
pyridin-4-yl]amin

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

P ř í k l a d 8 9

Dimethylester 2-[4-(1-ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-3-ylmethyl]-2-methylmalonové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 72.

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

P ř í k l a d 9 0

[4-(1-Ethylpropoxy)-6-methylpyridin-2-yl]-(2,4,6-trimethylfenyl)amin

Dekarboxylací odpovídající nikotinové kyseliny v olejové lázni při 160°C se vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání 98 až 100°C.

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

Sloučeniny z příkladů 204 a 205 se vyrobí reakcí 3-methoxy-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-karb-aldehydu s alkylmagnesiumbromidem v tetrahydrofuranu.

P ř í k l a d 9 1

2-Ethyl-1-[3-methoxy-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]butan-1-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,87 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 4,90 (t, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,2

- 1,6 (m, 5H), 0,92 (t, 3H), 0,88 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 9 2

1-[3-Methoxy-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]-2-methylbutan-1-ol

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

P ř í k l a d 9 3

1-[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]-propan-1-ol

K roztoku 4-brom-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridinu v suchém tetrahydrofuranu ochlazenému na -78°C se přidá n-butyllithium. Výsledná směs se 20 minut míchá, načež se k ní přidá propionaldehyd (v nadbytku). Reakční směs se 2 hodiny míchá při -78°C , rozloží vodou a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší a zkoncentruje. Po sloupcové chromatografii se získá špinavě bílá pevná látka o teplotě tání 119 až 120°C .

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

P ř í k l a d 9 4

4-(1-Methoxypropyl)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí reakcí
1-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]-

propan-1-olu s hydridem sodným. Reakční směs se rozloží methyljodidem.

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

P ř í k l a d 9 5

4-(1-Ethoxypropyl)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí reakcí 1-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]-propan-1-olu s hydridem sodným. Reakční směs se rozloží ethyljodidem.

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

P ř í k l a d 9 6

4-(1-Allyloxypropyl)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí reakcí 1-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]-propan-1-olu s hydridem sodným. Reakční směs se rozloží allylbromidem.

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

P ř í k l a d 9 7

4-(1-Butoxypropyl)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí reakcí
1-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]-
propan-1-olu s hydridem sodným. Reakční směs se rozloží
butyljodidem.

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

Sloučeniny z příkladů 98 až 102 se vyrobí podobným
způsobem, jaký je popsán v příkladu 93, za použití vhodného
výchozího 4-brom-2-(substiuovaný fenoxypyridinového derivá-
tu a n-butyllithia a následným rozložením vhodným aldehydem.

P ř í k l a d 9 8

1-[2-(2,4-Dichlor-6-methylfenoxy)-3-methoxy-6-methylpyridin-
-4-yl]ethylbutan-1-ol

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

P ř í k l a d 99

1-[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]-2,2,2-trifluorethanol

Teplota tání: 134 až 139°C

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

P ř í k l a d 100

1-[2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-3,6-dimethylpyridin-4-yl]-2,2,2-trifluorethanol

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

P ř í k l a d 101

[2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-3,6-dimethylpyridin-4-yl]-pyridin-2-ylmethanol

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

P ř í k l a d 102

1-[2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-3-methoxy-6-methylpyridin-4-yl]-2-ethylbutan-1-ol

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

Sloučeniny z příkladů 103 až 107 se vyrobí oxidací odpovídajícího alkoholu Dess-Martinovým činidlem v DMSO/methylenchloridu nebo pyridiniumchlorchromátem v methylenchloridu.

P ř í k l a d 1 0 3

1-[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]-
propan-1-on

Teplota tání 82 až 85,5°C. Analýza pro $C_{19}H_{25}NO_2$: vypočteno: C 76,74, H 7,90, N 4,71, nalezeno: C 76,61, H 7,94, N 4,66

P ř í k l a d 1 0 4

1-[2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-3,6-dimethylpyridin-4-yl]-
-2,2,2-trifluorethanon

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,06 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 2,42 (s, 3H),
2,30 (s, 3H), 2,03 (s, 6H) ppm

P ř í k l a d 1 0 5

[2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-3,6-dimethylpyridin-4-yl]-
pyridin-2-ylmethanon

1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,72 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,95 (m, 1H),
7,52 (m, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,22
(s, 3H), 2,07 (s, 6H) ppm

P ř í k l a d 1 0 6

1-[2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-3-methoxy-6-methylpyridin-
-4-yl]-2-ethylbutan-1-on

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

P ř í k l a d 1 0 7

4-(1-Ethoxy-2,2,2-trifluorethyl)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí reakcí odpovídajícího alkoholu s hydridem sodným a následným rozložením ethyljodidem.

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

Sloučeniny z příkladů 108 až 109 se vyrobí reakcí odpovídajícího ketonu s alkyllithiem nebo alkylmagnesiem.

P ř í k l a d 1 0 8

2-[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]butan-2-ol

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

P ř í k l a d 1 0 9

3-[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]pentan-3-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,87 (s, 1H), 6,86 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,0 - 2,2 (m, 2H), 2,02 (s, 6H),

1,7 - 1,9 (m, 2H), 1,69 (brs, 1H), 0,8 (t, 6H) ppm

P ř í k l a d 1 1 0

1-[2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-3-hydroxy-6-methylpyridin-4-yl]-2-ethylbutan-1-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí reakcí 1-[2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-3-methoxy-6-methylpyridin-4-yl]-2-ethylbutan-1-onu s bromidem boritým nebo chloridem boritým v tetrahydrofuranu nebo methylenchloridu.

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

P ř í k l a d 1 1 1

4-(1-Ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-nikotinamid

K roztoku 4-(1-ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)nikotinové kyseliny v bezvodém methylenchloridu se přidá thionylchlorid. Výsledná směs se 1 hodinu míchá a poté zkoncentruje do sucha. Zbytek se rozpustí v tetrahydrofuranu a tetrahydrofuranovým roztokem se nechá probublávat plynný amoniak. Reakční směs se rozloží vodou a vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší a zkoncentruje na světle žlutou pevnou látku. Tato pevná látka se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití 1% methanolu v chloroformu jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 85 až 88°C.

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

Sloučeniny z příkladů 112 až 118 se vyrobí podobným způsobem, jaký je popsán v předchozím odstavci, za použití vhodné výchozí nikotinové kyseliny nebo pyrimidin-5-karboxylového derivátu a rozložením za použití vhodného nukleofilu.

P ř í k l a d 1 1 2

4-(1-Ethylpropylamino)-6,N-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
nikotinamid

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

P ř í k l a d 1 1 3

2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(S)-(1-hydroxymethylpropyl-
amino)-6-methylnikotinamid

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

P ř í k l a d 1 1 4

Hydrazid 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(S)-(1-hydroxy-
methylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,15 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 3,6 - 3,8 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 2,08 (s, 6H), 2,05 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,5 - 1,8 (m, 2H), 1,01 (t, 3H), ppm

P ř í k l a d 1 1 5

2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-N-ethyl-4-(S)-(1-hydroxy-
methylpropylamino)-6-methylnikotinamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,74 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,05 (s, 2H),
6,23 (s, 1H), 3,5 - 3,8 (m, 3H), 3,43 (m, 2H), 2,06 (s, 9H),
1,8 (brs, 1H), 1,5 - 1,7 (m, 2H), 1,19 (t, 3H), 1,00 (t, 3H)
ppm

P ř í k l a d 1 1 6

2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(S)-(1-hydroxymethylpropyl-
amino)-6,N-dimethylnikotinamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,80 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,04 (s, 2H),
6,22 (s, 1H), 3,5 - 3,8 (m, 3H), 2,93 (d, 3H), 2,06 (s, 9H),
1,8 (brs, 1H), 1,5 - 1,7 (m, 2H), 0,99 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 1 1 7

2-(4-Chlor-2,5-dimethylfenoxy)-N-cyklopentyl-4-(S)-(1-
-hydroxymethylpropylamino)-6-methylnikotinamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,69 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,04 (s, 2H),
6,22 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,4 - 3,8 (m, 3H), 2,056 (s,
9H), 1,4 - 2,0 (m, 10H), 0,99 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 1 1 8

2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-N-cyklopropylmethyl-4-(S)-
-(1-hydroxymethylpropylamino)-6-methylnikotinamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,71 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,05 (s, 2H),
6,23 (s, 1H), 3,5 - 3,8 (m, 3H), 3,27 (t, 2H), 2,08 (s, 6H),

2,07 (s, 3H), 1,8 (brs, 1H), 1,5 - 1,75 (m, 2H), 0,99 (t, 3H), 0,46 (m, 2H), 0,21 (m, 2H) ppm

Sloučeniny z příkladů 232 až 236 se vyrobí podobným způsobem, jaký je popsán v příkladu 224.

P ř í k l a d 1 1 9

4-(1-Ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenyl-amino)nikotinamid

Hnědá pevná látka o teplotě tání 204 až 206°C.

P ř í k l a d 1 2 0

Amid 4-(1-ethylpropoxy)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethylfenyl-amino)pyrimidin-5-karboxylové kyseliny

Teplota tání: 174 až 176°C. Analýza pro $C_{20}H_{28}N_4O_2$:
vypočteno: C 67,39, H 7,92, N 15,72, nalezeno: C 67,90, H 8,19, N 14,66. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,95 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 5,58 (s, 1H), 5,4 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (s, 6H), 1,75 (m, 4H), 0,95 (t, 6H) ppm

P ř í k l a d 1 2 1

4-(1-Ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-nikotinonitril

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

P ř í k l a d 1 2 2

[4-(1-Ethylpropoxy)-6-methyl-3-nitropyridin-2-yl]-(2,4,6-trimethylfenyl)amin

2-Brom- nebo -chlor-4-(1-ethylpropoxy)-6-methyl-3-nitropyridin se s 2,4,6-triethylanilinem v DMSO zahřívá na 130°C. Reakční směs se rozloží vodou a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší a zkoncentruje. Surová látka se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě žluté pevné látky.

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

P ř í k l a d 1 2 3

4-(1-Ethylpropoxy)-6-methyl-N2-(2,4,6-trimethylfenyl)pyridin-2,3-diamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí hydrogenací odpovídajícího 3-nitroderivátu za přítomnosti 10% palladia na uhlíku v ethanolu za tlaku 343,5 kPa. Získá se světle šedá pevná látka (výtěžek 91 %) o teplotě tání 73 až 75°C.

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

P ř í k l a d 1 2 4

2-Chlor-N-[4-(1-ethylpropoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenylamino)pyridin-3-yl]acetamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí acylací 4-(1-ethylpropoxy)-6-methyl-N2-(2,4,6-trimethylfenyl)pyridin-2,3-diaminu chloracetylchloridem za přítomnosti triethylaminu v tetrahydrofuranu při teplotě místnosti. Izoluje se zlatohnědá pevná látka o teplotě tání 79 až 82°C.

Analýza pro $C_{22}H_{30}ClN_3O_2$: vypočteno: C 65,41, H 7,49, N 10,40, nalezeno: C 65,56, H 7,62, N 10,98

P ř í k l a d 1 2 5

N-Butyl-N-ethyl-6-methyl-3-nitro-N-(2,4,6-trimethylfenyl)-
pyridin-2,4-diamin

Směs butyl-(2-chlor-6-methyl-3-nitropyridin-4-yl)-ethylaminu (700 mg, 2,58 mmol) a 2,4,6-trimethylanilinu v dimethylsulfoxidu se přes noc v olejové lázni zahřívá na 140°C. K reakční směs se přidá dalších 0,75 ml 2,4,6-trimethylanilinu a v zahřívání se pokračuje dalších 48 hodin. Reakční směs se rozloží vodou a vodným chloridem sodným a extrahuje 3 x ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší a zkoncentruje do sucha. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě oleje.

P ř í k l a d 1 2 6

4-(1-Ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenyl-
amino)nikotinová kyselina

2-Chlor-4-(1-ethylpropylamino)-6-methylnikotinová kyselina a trimethylanilin se zahřívají za přítomnosti uhličitanu draselného a mědi v dimethylformamidu. Požadovaný produkt se izoluje po chromatografii na sloupci silikagelu za použití 5 % methanolu v chloroformu jako elučního činidla. Získá se zlatohnědá pevná látka o teplotě tání 130 až 135°C.

P ř í k l a d 1 2 7

Methylester 4-(1-ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenylamino)nikotinové kyseliny

Směs methylesteru 2-chlor-4-(1-ethylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny, trimethylanilinu, uhličitanu draselného a mědi v dimethylformamidu se zahřívá ke zpětnému toku. Reakční směs se rozloží chloridem amonným, 20 minut míchá, přefiltruje přes celit a promyje ethylacetátem. Filtrát se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší a zkoncentruje do sucha. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití 2% methanolu v chloroformu jako elučního činidla. Získá se titulní sloučenina ve formě pevné látky.

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

P ř í k l a d 1 2 8

N4-(1-Ethylpropyl)-3,6-dimethyl-N2-(2,4,6-trimethylfenyl)-pyridin-2,4-diamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí redukcí 4-(1-ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenylamino)nikotinové kyseliny 1M lithiualuminiumhydridem v diethyletheru a chloridem hlinitým při teplotě zpětného toku.

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

P ř í k l a d 1 2 9

Dimethylester 2-[4-(1-ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenylamino)pyridin-2-ylmethyl]malonové kyseliny

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

P ř í k l a d 1 3 0

[2-(4-Brom-2,6-dimethylfenylamino)-4-(1-ethylpropylamino)-6-methylpyridin-3-yl]methanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí redukcí odpovídajícího derivátu nikotinové kyseliny za použití $BH_3 \cdot DMS$ v tetrahydrofuranu při teplotě zpětného toku. Po standardním zpracování se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pěny.

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

P ř í k l a d 1 3 1

N2-(2,4-Dichlorfenyl)-N4-(1-ethylpropyl)-3,6-dimethylpyridin-2,4-diamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 33.

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

P ř í k l a d 1 3 2

[2-(2,4-Dichlorfenylamino)-4-(1-ethylpropylamino)-6-methylpyridin-3-yl]methanol

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí redukcí odpovídajícího derivátu nikotinové kyseliny za použití $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ v tetrahydrofuranu při teplotě zpětného toku.

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

P ř í k l a d 1 3 3

2-[6-Methyl-3-nitro-2-(2,4,6-trimethylfenylamino)pyridin-4-ylamino]butan-1-ol

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí tak, že se 2-[6-methyl-3-nitro-2-chlorpyridin-4-ylamino]butan-1-ol zahřívá s trimethylanilinem v dimethylsulfoxidu na 130°C.

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

P ř í k l a d 1 3 4

Ethylester 2-[4-(1-ethylpropylamino)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyrimidin-5-yl]propionové kyseliny

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

P ř í k l a d 1 3 5

[3-Aminomethyl-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-
-4-yl]-(1-ethylpropyl)amin

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí podobným způsobem, jaký je popsán v příkladu 75. Teplota tání 117 až 119°C. Analýza pro $C_{21}H_{31}N_3O \cdot 1/3H_2O$: vypočteno: C 72,58, H 9,16, N 12,09, nalezeno: C 72,93, H 9,28, N 12,02

Sloučeniny z příkladu 136 až 138 se vyrobí reakcí [4-(1-ethylpropylamino)-6-methyl-2-(4-halogen-2,6-dimethylfenoxy)pyridin-3-yl]methanolu s thionylchloridem v benzenu. Reakční směs se zkoncentruje do sucha a zbytek se při teplotě místnosti nechá reagovat s kyanidem draselným v dimethylsulfoxidu.

P ř í k l a d 1 3 6

[2-(4-Brom-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-ethylpropylamino)-6-
-methylpyridin-3-yl]acetonitril

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

P ř í k l a d 1 3 7

Hydrochlorid [2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-ethyl-
propylamino)-6-methylpyridin-3-yl]acetonitrilu

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

P ř í k l a d 1 3 8

[6-(1-Ethylpropoxy)-2-methylpyrimidin-4-yl]-(2,4,6-trimethylfenyl)amin

Teplota tání 149 až 151°C. Analýza pro $C_{20}H_{26}N_4O$: vypočteno: C 72,81, H 8,68, N 13,41, nalezeno: C 72,70, H 8,86, N 13,14

P ř í k l a d 1 3 9

2-[2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methylpyridin-4-(S)-ylamino]butan-1-ol

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí zahříváním odpovídajícího derivátu nikotinové kyseliny v olejové lázni na 160 až 170°C.

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,05 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,60 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 0,89 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 1 4 0

[3-Aminomethyl-2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methylpyridin-4-(S)-yl]-(1-chlormethylpropyl)amin

2-[2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methylpyridin-4-(S)-ylamino]butan-1-ol se nechá reagovat s thionylchloridem v benzenu. Reakční směs se zkoncentruje do sucha a nechá při teplotě místnosti reagovat s plynným amoniakem. Po standardním zpracování a sloupcové chromatografii na silikagelu se získá sloučenina uvedená v nadpisu.

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,00 (s, 2H), 6,3 (brs, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,0 - 4,2 (m, 2H), 3,9 (brs, 2H), 3,5 - 3,8 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,6 - 1,9 (m, 2H), 1,00 (t, 3H) ppm

Následující sloučeniny z příkladů 254 a 255 se vyrobí tak, že se [2-[2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-3-pyridin-4-(S)-ylamino]butan-1-ol nechá reagovat s thionylchloridem v benzenu. Reakční směs se zkoncentruje do sucha a při teplotě místnosti nechá reagovat s vhodným aminem v tetrahydrofuranu. Po standardním zpracování a chromatografii na silikagelu se získá titulní sloučenina.

P ř í k l a d 1 4 1

2-[2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methyl-3-methylamino-methylpyridin-4-(S)-ylamino]butan-1-ol

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

P ř í k l a d 1 4 2

2-[3-Aminomethyl-2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methylpyridin-4-(S)-ylamino]butan-1-ol

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

Sloučeniny z příkladů 143 až 149 se vyrobí bromací nebo chlorací 2-[2-(substituovaný fenoxý)-6-methylpyridin-4-alkylaminu za použití NBS nebo NCS v methylenchloridu nebo chloroformu při teplotě místnosti.

P ř í k l a d 1 4 3

[3-Brom-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxý)pyridin-4-yl]-(1-ethylpropyl)amin

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

P ř í k l a d 1 4 4

2-[3,5-Dibrom-2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methylpyridin-4-ylamino]butan-1-ol

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

P ř í k l a d 1 4 5

2-[3-Brom-6-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-2-methylpyridin-4-(S)-ylamino]butan-1-ol

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

P ř í k l a d 1 4 6

2-[3-Brom-2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methylpyridin-4-(S)-ylamino]butan-1-ol

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

P ř í k l a d 1 4 7

2-[3-Chlor-2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methylpyridin-4-(S)-ylamino]butan-1-ol

23.05.03

- 131 -

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

P ř í k l a d 1 4 8

2-[3,5-Dichlor-2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methylpyridin-4-ylamino]butan-1-ol

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

P ř í k l a d 1 4 9

2-[3-Chlor-6-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-2-methylpyridin-4-(S)-ylamino]butan-2-ol

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

P ř í k l a d 1 5 0

2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(S)-(4-ethyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-6-methylnikotinonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí reakcí 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-hydroxymethylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny s trifosgenem/triethylaminem v tetrahydrofuranu.

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

P ř í k l a d 1 5 1

2-(2,4-Dimethoxyfenylamino)-4-(1-methoxymethylpropoxy)-6-methylnikotinová kyselina

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

P ř í k l a d 1 5 2

4-(1-Ethylpropoxy)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethylfenylamino)-pyrimidin-5-karbonitril

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

P ř í k l a d 1 5 3

N-(1-Ethylpropyl)-2,6-dimethyl-N'-(2,4,6-trimethylfenyl)-pyrimidin-4,6-diamin

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

P ř í k l a d 1 5 4

5-Chlor-N4-(1-ethylpropyl)-2-methyl-N6-(2,4,6-trimethylfenyl)-pyrimidin-4,6-diamin

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

P ř í k l a d 1 5 5

5-Brom-N-(1-ethylpropyl)-2-methyl-N'-(2,4,6-trimethylfenyl)-
pyrimidin-4,6-diamin

Teplota tání 117 až 119°C. Analýza pro $C_{19}H_{21}BrN_4$:
vypočteno: C 58,31, H 6,95, N 14,32, nalezeno: C 58,43, H
7,08, N 14,23

P ř í k l a d 1 5 6

4-(1-Ethylpropylamino)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethylfenylamino)-
pyrimidin-5-karboxylová kyselina

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

P ř í k l a d 1 5 7

[4-(Cyklopropylmethylpropylamino)-2-methyl-6-(2,4,6-trichlor-
fenylamino)pyrimidin-5-yl]methanol

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

P ř í k l a d 1 5 8

6-(1-Ethylpropoxy)-2,N5,N5-trimethyl-N4-(2,4,6-trimethyl-
fenyl)pyrimidin-4,5-diamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí methylací
6-(1-ethylpropoxy)-2-methyl-N4-(2,4,6-trimethylfenyl)pyri-
midin-4,5-diaminu za použití bis(trimethylsilyl)amidu

lithného v tetrahydrofuranu a následným rozložením methyljodidem.

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

P ř í k l a d 1 5 9

[5-Brom-6-(1-ethylpropoxy)-2-methylpyrimidin-4-yl]-(2,4,6-trimethylfenyl)amin

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí reakcí [5-brom-6-(1-ethylpropoxy)-2-methylpyrimidin-4-yl]-(2,4,6-trimethylfenyl)aminu s 3-pentanolem/hydridem sodným v tetrahydrofuranu prováděnou přes noc při teplotě zpětného toku. Po standardním zpracování a přečištění se získá produkt ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 94 až 96°C.

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

P ř í k l a d 1 6 0

4-(1-Ethylpropoxy)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethylfenylamino)-pyrimidin-5-karboxylová kyselina

K roztoku n-butyllithia v tetrahydrofuranu se při -78°C přidá roztok [5-brom-6-(1-ethylpropoxy)-2-methylpyrimidin-4-yl]-(2,4,6-trimethylfenyl)aminu v tetrahydrofuranu. Po 10minutovém míchání se směs při -78°C uvede do styku s plynným oxidem uhličitým a při této teplotě 1 hodinu míchá a poté postupně zahřeje na teplotu místnosti. Výsledná směs se rozloží vodou, pH vodné směsi se upraví na 2 až 3 a směs se extrahuje chloroformem. Organická vrstva se oddělí, vysuší a zkoncentruje do sucha. Zbytek se přečistí sloupcovou

chromatografií na silikagelu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě pevné látky o teplotě tání 118 až 120°C.

Analýza pro $C_{20}H_{27}N_3O_3$: vypočteno: C 67,20,, H 7,61, N 11,76, nalezeno: C 67,25, H 7,87, N 11,48

P ř í k l a d 1 6 1

[4-(1-Ethylpropoxy)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethylfenylamino)-pyrimidin-5-yl]methanol

K roztoku 4-(1-ethylpropoxy)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethylfenylamino)pyrimidin-5-karboxylové kyseliny v suchém tetrahydrofuranu se přidá $BH_3 \cdot DMS$. Výsledná směs se zahřívá ke zpětnému toku, poté rozloží zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, 30 minut míchá a její pH se upraví na 7,5 až 8,5. Vzniklá směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší a zkoncentruje na surový produkt. Tento produkt se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě pevné látky o teplotě tání 121 až 123°C. Analýza pro $C_{20}H_{29}N_3O_2$: vypočteno: C 69,94, H 8,51, N 12,23, nalezeno: C 69,73, H 8,47, N 11,99

P ř í k l a d 1 6 2

[6-(1-Ethylpropoxy)-5-methoxymethyl-2-methylpyridin-4-yl]-(2,4,6-trimethylfenyl)amin

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí reakcí [4-(1-ethylpropoxy)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethylfenylamino)-pyrimidin-5-yl]methanolu s hydridem sodným a následným rozložením methyljodidem.

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

P ř í k l a d 1 6 3

[5-Aminomethyl-6-(1-ethylpropoxy)-2-methylpyrimidin-4-yl]-
(2,4,6-trimethylfenyl)amin

K roztoku [4-(1-ethylpropoxy)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethylfenylamino)pyrimidin-5-yl]methanolu v bezvodém methylenchloridu se přidá thionylchlorid. Výsledná směs se 1 hodinu míchá a poté zkoncentruje do sucha. Zbytek se rozpustí v tetrahydrofuranu a tetrahydrofuranovým roztokem se nechá probublávat plynný amoniak. Reakční směs se rozloží vodou a vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Po standardním zpracování a přečištění se získá sloučenina uvedená v nadpisu.

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

P ř í k l a d 1 6 4

7-(1-Ethylpropoxy)-5-methyl-3-(2,4,6-trimethylfenyl)-3H-
-imidazo[4,5-b]pyridin-4-ylamin

4-(1-Ethylpropoxy)-6-methyl-N2-(2,4,6-trimethylfenyl)pyridin-2,3-diamin se přes noc při teplotě místnosti nechá reagovat s BrCN. Reakční směs se rozloží vodou a pH vodné směsi se za použití hydrogenuhličitanu sodného upraví na pH 8,0. Výsledná směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší a zkoncentruje na surový produkt. Tento surový produkt se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 159 až 161°C.

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

P ř í k l a d 1 6 5

7-(1-Ethylpropoxy)-5-methyl-3-(2,4,6-trimethylfenyl)-3H-
-imidazo[4,5-b]pyridin

Směs 4-(1-ethylpropoxy)-6-methyl-N2-(2,4,6-trimethyl-
fenyl)pyridin-2,3-diaminu, trimethylorthoformiátu a mono-
hydrátu p-toluensulfonové kyseliny se 24 hodin za použití
Dean-Starkova zařízení zahřívá ke zpětnému toku. Výsledná
směs se přes noc zahřívá ke zpětnému toku a poté rozloží
vodou a nasyceným hydrogenuhlíčitanem sodným a extrahuje
ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší síranem
hořečnatým a zkoncentruje do sucha. Po přečištění se získá
sloučenina uvedená v nadpisu. Analýza pro $C_{21}H_{29}N_3O \cdot 1/4H_2O$:
vypočteno: C 73,76, H 8,10, N 12,29, nalezeno: C 73,22, H
7,96, N 12,42

P ř í k l a d 1 6 6

7-(1-Ethylpropoxy)-5-methyl-3-(2,4,6-trimethylfenyl)-1,3-di-
hydroimidazo[4,5-b]pyridin-2-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí reakcí 4-(1-
ethylpropoxy)-6-methyl-N2-(2,4,6-trimethylfenyl)pyridin-
-2,3-diaminu s trigosenem/triethylaminem v tetrahydrofuranu
při teplotě místnosti. Izoluje se bílá pevná látka o teplotě
tání 184 až 186°C. Analýza pro $C_{21}H_{27}N_3O_2$: vypočteno: C
71,36, H 7,70, N 11,89, nalezeno: C 71,09, H 7,75, N 11,63

P ř í k l a d 1 6 7

7-(1-Ethylpropoxy)-1,5-dimethyl-3-(2,4,6-trimethylfenyl)-
-1,3-dihydroimidazo[4,5-b]pyridin-2-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí reakcí 7-(1-ethylpropoxy)-5-methyl-3-(2,4,6-trimethylfenyl)-1,3-dihydroimidazo[4,5-b]pyridin-2-onu s bis(trimethylsilyl)amidem lithným v tetrahydrofuranu a následným rozložením methyljodidem.

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

P ř í k l a d 1 6 8

(1-Ethylpropyl)-[5-methyl-3-(2,4,6-trimethylfenyl)-3H-imidazo-
[4,5-b]pyridin-7-yl]amin

Směs N-4-(1-ethylpropyl)-6-methyl-N-2-(2,4,6-trimethylfenyl)pyridin-2,3,4-triaminu (250 mg, 0,77 mol), trimethylorthoformiátu (0,081 g, 0,766 mmol) a monohydrátu p-toluensulfonové kyseliny (0,01 g) v benzenu se 24 hodin za použití Dean-Starkova zařízení zahřívá ke zpětnému toku. Benzen se odstraní a ke zbytku se přidá toluen a nadbytek trimethylorthoformiátu (0,084 ml). Výsledná směs se přes noc zahřívá ke zpětnému toku a poté rozloží vodou a nasyceným hydrogenuhlíčitanem sodným a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje do sucha. Po přečištění se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 78 až 80°C.

P ř í k l a d 1 6 9

[2,5-Dimethyl-3-(2,4,6-trimethylfenyl)-3H-imidazo[4,5-b]-
pyridin-7-yl]-(1-ethylpropyl)amin

Směs N-4-(1-ethylpropyl)-6-methyl-N-2-(2,4,6-trimethylfenyl)pyridin-2,3,4-triaminu (250 mg, 0,77 mol),

trimethylorthoacetátu (0,184 g, 1,532 mmol) a monohydrátu p-toluensulfonové kyseliny (0,01 g) v toluenu se 3 hodiny za použití Dean-Starkova zařízení zahřívá ke zpětnému toku. Výsledná směs se rozloží vodou a vodným chloridem sodným a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje do sucha. Po přečištění se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 101 až 103°C.

Analýza pro $C_{22}H_{30}N_4$: vypočteno: C 75,39, H 8,63, N 15,98, nalezeno: C 75,44, H 8,95, N 15,95

P ř í k l a d 1 7 0

N7-(1-Ethylpropyl)-5-methyl-3-(2,4,6-trimethylfenyl)-3H-imidazol[4,5-b]pyridin-2,7-diamin

N4-(1-Ethylpropyl)-6-methyl-N2-(2,4,6-trimethylfenyl)pyridin-2,3,4-triamin se přes noc při teplotě místnosti nechá reagovat s BrCN v acetonitrilu. Reakční směs se rozloží vodou a její pH se za použití hydrogenuhličitanu sodného upraví na 8,0. Výsledná směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší a zkoncentruje na surový produkt. Tento surový produkt se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě hnědé pevné látky o teplotě tání 158 až 160°C.

Analýza pro $C_{21}H_{29}N_5 \cdot 1/4H_2O$: vypočteno: C 70,85, H 8,35, N 19,67, nalezeno: C 71,07, H 8,30, N 19,63

P ř í k l a d 1 7 1

6-(1-Ethylpropylamino)-2,7-dimethyl-9-(2,4,6-trimethylfenyl)-7,9-dihydropurin-8-on

23.05.03

- 140 -

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí methylací 6-(1-ethylpropylamino)-2-methyl-9-(2,4,6-trimethylfenyl)-7,9-dihydropurin-8-onu použitím bis(trimethylsilyl)amidu lithného v tetrahydrofuranu a následným rozložením methyljodidem.

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

P ř í k l a d 1 7 2

6-(1-Ethylpropoxy)-2,7-dimethyl-9-(2,4,6-trimethylfenyl)-7,9-dihydropurin-8-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí methylací 6-(1-ethylpropoxy)-2-methyl-9-(2,4,6-trimethylfenyl)-7,9-dihydropurin-8-onu použitím bis(trimethylsilyl)amidu lithného v tetrahydrofuranu a následným rozložením methyljodidem.

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

P ř í k l a d 1 7 3

[2-(4-Methoxy-2,6-dimethylfenoxy)-6-methyl-3-nitropyridin-4-yl]-(1-methoxymethylpropyl)amin

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,71 (d, 1H), 6,57 (s, 2H), 6,21 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,59 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,6 - 1,8 (m, 4H), 0,86 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 1 7 4

(1-Ethylpropyl)-[2-(4-methoxy-2,6-dimethylfenoxy)-3,6-di-
methylpyridin-4-yl]amin

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,64 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 3,82 (s, 3H),
3,36 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,13 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,5
- 1,8 (m, 4H), 0,99 (t, 6H)

P ř í k l a d 1 7 5

2-[2-(4-Methoxy-2,6-dimethylfenoxy)-3,6-dimethylpyridin-4-
-ylamino]butan-1-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,64 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 4,10 (m, 1H),
3,76 (s, 3H), 3,7 - 3,8 (m, 2H), 3,57 (m, 1H), 2,21 (s,
3H), 2,19 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,12 (s, 3H), 1,6 - 1,8 (m,
2H), 1,04 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 1 7 6

sek-Butyl-[3-methoxy-2-(4-methoxy-2,6-dimethylfenoxy)-6-
-methylpyridin-4-yl]amin

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,64 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 4,51 (d, 1H),
3,92 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,15
(s, 6H), 1,60 (m, 2H), 1,26 (d, 3H), 1,00 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 1 7 7

2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(4-ethyloxazolidin-3-yl)-
-3,6-dimethylpyridin

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,07 (s, 2H), 6,36 (s, 1H), 4,98 (m, 1H),
4,78 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 2,28

23.05.03

- 142 -

(s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,81 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 0,98 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 1 7 8

4-(4-Ethyloxazolidin-3-yl)-2-(4-methoxy-2,6-dimethylfenoxy)-
-3,6-dimethylpyridin

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,65 (s, 2H), 6,36 (s, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,82 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 0,99 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 1 7 9

2-(4-Methoxy-2,6-dimethylfenoxy)-N4-(1-methoxymethylpropyl)-
-6-methylpyridin-3,4-diamin

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,64 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 4,3 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,6 - 3,8 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,2 (brs, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,13 (s, 6H), 1,6 - 1,8 (m, 2H), 1,03 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 1 8 0

3-[2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-3-hydroxymethyl-6-methyl-
pyridin-4-ylamino]pentan-2-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,01 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,19 (d, 1H), 4,94 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,73 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,24 (d, 3H), 0,97 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 1 8 1

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-ethyl-2-oxo-propylamino)-6-methylnikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,63 (d, 1H), 7,01 (s, 2H), 5,90 (s, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,8 - 2,0 (m, 2H), 1,00 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 1 8 2

3-[2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-3-methoxymethyl-6-methyl-pyridin-4-ylamino]pentan-2-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,08 (s, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,40 (brs, 1H), 4,83 (q, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,78 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,29 (d, 3H), 1,01 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 1 8 3

3-[2-(4-Methoxy-2,6-dimethylfenoxy)-3,6-dimethylpyridin-4-ylamino]pentan-2-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,66 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 1,6 - 1,9 (m, 2H), 1,30 (m, 3H), 1,01 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 1 8 4

Methylester 4-sek-butylamino-2-(4-methoxy-2,6-dimethylfenoxy)-6-methylnikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,01 (d, 1H), 6,58 (s, 2H), 6,06 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,21

23.05.03

- 144 -

(d, 3H), 0,97 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 1 8 5

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-ethyl-2-hydroxy-
-2-methylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,28 (d, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,32 (s, 1H),
3,92 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 1,91
(m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 0,99 (s,
3H) ppm

P ř í k l a d 1 8 6

Methylester 4-(1-hydroxymethylpropylamino)-2-(4-methoxy-2,6-
-dimethylfenoxy)-6-methylnikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,13 (d, 1H), 6,63 (s, 2H), 6,21 (s, 1H),
3,91 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,81 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 2,16
(s, 3H), 2,12 (s, 6H), 1,6 - 1,85 (m, 2H), 1,05 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 1 8 7

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-hydroxymethyl-
sulfanylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny

Směs methylesteru 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-
-chlor-6-methylnikotinové kyseliny a L-methioninolu v N-
-methyl-2-pyrrolidonu (NMP) se v olejové lázni 3 hodiny zahřívá
na 134°C. Po standardním zpracování a přečištění se získá
sloučenina uvedená v nadpisu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,25 (d, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,30 (s, 1H),
3,85 (s, 3H), 3,6 - 3,9 (m, 3H), 2,5 - 2,7 (m, 2H), 2,14 (s,
3H), 2,10 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,8 - 2,1 (m, 2H) ppm

P ř í k l a d 1 8 8

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methyl-4-(S)-
-(tetrahydrofuran-3-ylamino)nikotinové kyseliny

K roztoku {3-[2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-3-methoxkarbonyl-6-methylpyridin-4-ylamino]-4-hydroxybutyl}-dimethylsulfoniumjodidu v suchém tetrahydrofuranu se při -10°C přidá terc-butoxid draselný. Reakční směs se při -10°C míchá až do úplného spotřebování výchozí látky. Po standardním zpracování a přečištění chromatografií na silikagelu se získá sloučenina uvedená v nadpisu.

¹H NMR (CDCl₃): δ 8,25 (d, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,9 - 4,1 (m, 2H), 3,8 - 3,9 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 2,2 - 2,4 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,95 (m, 1H) ppm

P ř í k l a d 1 8 9

{3-[2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-3-methoxkarbonyl-6-methylpyridin-4-ylamino]-4-hydroxybutyl}dimethylsulfonium-jodid

Směs methylesteru 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-hydroxymethyl-3-methylsulfanylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny a methyljodidu v ethylacetátu se v uzavřené zkumavce zahřívá ke zpětnému toku. Vzniklá směs se zkoncentruje do sucha a zbytek se trituruje s diethyletherem. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu.

¹H NMR (CD₃OD): δ 7,11 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,6 - 3,9 (m, 3H), 2,95 (d, 6H), 2,5 - 2,7 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,8 - 2,1 (m, 2H) ppm

P ř í k l a d 1 9 0

Methylester 4-(1-hydroxymethyl-3-methylsulfanylpropylamino)-
-2-(4-methoxy-2,6-dimethylfenoxy)-6-methylnikotinové
kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,15 (d, 1H), 6,58 (s, 2H), 6,28 (s, 1H),
3,85 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,6 - 3,9 (m, 3H), 2,5 - 2,7
(m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,8 - 2,1
(m, 2H) ppm

P ř í k l a d 1 9 1

4-(1-hydroxymethylpropylamino)-2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-
fenoxy)-6,N-dimethylnikotinamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,84 (d, 1H), 8,31 (m, 1H), 6,66 (s, 2H),
6,29 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,5 - 3,9 (m, 3H), 2,98 (d, 3H),
2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 1,6 - 1,8 (m, 2H), 1,05 (t, 3H)
ppm

P ř í k l a d 1 9 2

4-sek-Butylamino-2-(4-methoxy-2,6-dimethylfenoxy)-6,N-di-
methylnikotinamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,77 (brs, 1H), 8,22 (brs, 1H), 6,61 (s,
2H), 6,11 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,45 (m, 1H), 2,93 (d, 3H),
2,10 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,5 - 1,7 (m, 2H), 1,23 (m, 3H),
0,98 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 1 9 3

Methylester 2-(4-methoxy-2,6-dimethylfenoxy)-6-methyl-4-
-(tetrahydrofuran-3-ylamino)nikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,28 (d, 1H), 6,63 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,988 - 4,1 (m, 2H), 3,8 - 3,98 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (m, 1H), 2,32 - 2,36 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,95 (m, 1H) ppm

P ř í k l a d 1 9 4

4-sek-Butylamino-2-(4-methoxy-2,6-dimethylfenoxy)-6-methyl-nikotinamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,74 (ds, 1H), 8,05 (brs, 1H), 6,65 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,55 (brs, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,51 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 1,5 - 1,7 (m, 2H), 1,26 (d, 3H), 1,02 (t, 3H) ppm

Příklady 195 až 256 se týkají jiných sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu, kde R_4 představuje skupinu -COOCH.

Sloučeniny z následujících příkladů 195 až 209 se připraví podobným způsobem, jaký je popsán v příkladu 13 za použití methylesteru 4-chlor-2-(substituovaný fenoxi)-6-methylnikotinové kyseliny jako výchozí látka a vhodného aminu.

P ř í k l a d 1 9 5

Methylester 2-(4-ethoxy-2,6-dimethylfenoxi)-4-(1-hydroxymethyl-3-methylsulfanylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,35 (d, 1H), 6,60 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 4,03 (q, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 2,60 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 2,03 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,40 (t, 1,39) ppm

23.05.03

- 148 -

P ř í k l a d 1 9 6

Methylester 4-(1-hydroxymethyl-3-methylsulfanylpropylamino)-
-2-[4-(2-methoxyethoxy)-2,6-dimethylfenoxy]-6-methylnikoti-
nové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,38 (d, 1H), 6,64 (s, 2H), 6,42 (s, 2H),
4,10 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,73 (m, 5H), 3,45
(s, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,09 (s,
6H), 1,87 (m, 2H) ppm

P ř í k l a d 1 9 7

Methylester 2-(2,6-dimethyl-4-trifluormethoxyfenoxy)-4-(1-
-hydroxymethyl-3-methylsulfanylpropylamino)-6-methyl-
nikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,21 (brd, 1H, $J = 8$ Hz), 6,91 (s, 2H),
6,28 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,84 (m, 1H), 3,70 - 3,76 (m,
2H), 2,53 - 2,68 (m, 2H), 2,11 (m, 12H), 1,88 - 2,06 (m, 2H)

P ř í k l a d 1 9 8

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(R)-(1-hydroxy-
methyl-3-methylsulfanylpropylamino)-6-methylnikotinové
kyseliny

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$: MS $M+1$ [439,2]

P ř í k l a d 1 9 9

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethoxyfenoxy)-4-(1-hydroxy-
methylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,29 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 6,63 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,74 (s, 6H), 3,69 - 3,72 (m, 1H), 3,62 - 3,66 (m, 1H), 3,52 - 3,58 (m, 1H), 2,83 (s, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,70 - 1,77 (m, 1H), 1,54 - 1,61 (m, 1H), 0,99 (t, 3H, $J = 7$ Hz)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 169,75, 158,50, 153,43, 130,15, 106,96, 101,49, 64,67, 56,95, 52,12, 56,05, 52,18, 46,05, 24,92, 10,67

P ř í k l a d 2 0 0

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethoxyfenoxý)-4-(1-hydroxymethyl-3-methylsulfanylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,39 (brd, 1H, $J = 7$ Hz), 6,64 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,75 (s, 6H), 3,36 - 3,39 (m, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,53 - 2,70 (m, 2H), 2,35 - 2,39 (m, 1H), 2,14 (d, 3H, $J = 9$ Hz), 1,94 - 2,07 (m, 2H), 1,79 - 1,92 (m, 2H) ppm

APCI+m/z = 471,2 (M+1), 473,2 (M+3)

P ř í k l a d 2 0 1

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxý)-4-[(1-hydroxymethylpropyl)methylamino]-6-methylnikotinové kyseliny

P ř í k l a d 2 0 2

Methylester 4-(1-ethylpropylamino)-2-(4-methoxy-2,6-dimethylfenoxý)-6-methylnikotinové kyseliny

APCI M = [387,3], ^1H NMR (CDCl_3): δ

23.05.03
150

P ř í k l a d 2 0 3

Methylester 2-(2,6-dimethyl-4-[1,3,4]oxadiazol-2-ylfenoxy)-
-4-(1-ethylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,43 (s, 1H), 8,22 (brd, 1/2H), 7,80 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,3 - 3,4 (m, 1H), 2,15 - 2,2 (m, 9H), 1,5 - 1,7 (m, 4H), 0,967 (t, 6H, $J = 7$ Hz)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ

APCI+m/z = 425,3 (M+1)

P ř í k l a d 2 0 4

Methylester 2-(4-chlor-2-methoxyfenoxy)-4-(1-ethylpropyl-
amino)-6-methylnikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,14 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 6,90 - 7,26 (m, 3H), 6,14 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,32 - 3,73 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,49 - 1,67 (m, 4H), 0,94 (t, 6H, $J = 7$ Hz) ppm

P ř í k l a d 2 0 5

Methylester 4-(1-hydroxymethylpropylamino)-2-(4-methoxy-2,6-
-dimethylfenoxy)-6-methylnikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,21 (d, 1H), 6,60 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,65 (m, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,75 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,01 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 2 0 6

Methylester 2-(4-chlor-2-fluor-6-methoxyfenoxy)-4-(1-ethyl-
propylamino)-6-methylnikotinové kyseliny

23.05.03

- 151 -

APCI+m/z = 411 (M+1), 413 (M+3)

P ř í k l a d 2 0 7

Methylester 2-(4-chlor-2-methoxy-6-methylfenoxy)-4-(1-ethylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,16 - 8,20 (m, 1H), 6,82 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 6,78 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 6,09 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,3 - 3,8 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,51 - 1,67 (m, 4H), 0,95 (t, 6H, $J = \text{Hz}$) ppm

APCI+m/z = 407,2 (M+1), 409,2 (M+3)

P ř í k l a d 2 0 8

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-methoxymethylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,2 (d, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,14 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,6 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,78 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,00 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 2 0 9

Methylester 2-(4-brom-2-methoxyfenoxy)-4-(1-ethylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,14 (brd, 1H), 7,03 - 7,07 (m, 2H), 6,88 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 6,14 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,32 - 3,37 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,49 - 1,68 (m, 4H), 0,94 (t, 6H, $J = \text{Hz}$)

APCI+m/z = 437,1 (M+1), 439,1 (M+3)

P ř í k l a d 2 1 0

Methylester 2-(4-chlor-2-hydroxyfenoxy)-4-(1-ethylpropyl-amino)-6-methylnikotinové kyseliny

Methylester 2-(4-chlor-2-methoxyfenoxy)-4-(1-ethylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny se při teplotě místnosti nechá reagovat s bromidem boritým v methylenchloridu až do úplného spotřebování výchozí látky. Po standardním zpracování se získá sloučenina uvedená v nadpisu.

APCI+ m/z = 379,2 (M+1), 381,2 (M+3)

P ř í k l a d 2 1 1

Methylester 2-(4-chlor-2-ethoxyfenoxy)-4-(1-ethylpropyl-amino)-6-methylnikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,10 (brd, 1H), 6,98 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,86 - 6,91 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 3,97 (q, 2H, J = 7 Hz), 3,83 (s, 3H), 3,32 - 3,37 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,50 - 1,68 (m, 4H), 1,19 (t, 3H, J = 7 Hz), 0,94 (t, 6H, J = 7 Hz) ppm
APCI+ m/z = 407 (M+1), 409,1 (M+3)

P ř í k l a d 2 1 2

Methylester 4-(2-hydroxy-1-hydroxymethylethylamino)-2-(4-methoxy-2,6-dimethylfenoxy)-6-methylnikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,42 (d, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,85 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,05 (s, 6H) ppm

P ř í k l a d 2 1 3

Methylester 4-(1-karboxypropylamino)-2-(4-chlor-2,6-dimethyl-fenoxy)-6-methylnikotinové kyseliny

Směs methylesteru 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-formylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny, 2-methyl-2-buten, nadbytek NaClO_2 a NaH_2PO_4 se 15 minut míchají při teplotě místnosti. Výsledná směs se rozloží nasyceným hydrogenuhličitanem sodným a extrahuje hexanem. Vodná vrstva se okyselí na pH 4 a extrahuje dvakrát diethyletherem. Organická vrstva se oddělí, vysuší a zkoncentruje do sucha. Surový produkt se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Po překrystalování se získá požadovaný produkt ve formě krystalů.

Analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}$: vypočteno: C 59,04, H 5,70, N 6,89, nalezeno: C 59,29, H 5,73, N 6,83

P ř í k l a d 2 1 4

Methylester 4-(1-karboxypropylamino)-2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-5-chlor-6-methylnikotinové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 214 s tím rozdílem, že reakční směs se míchá přes noc za nepřítomnosti 2-methyl-2-butenu, a nikoliv 15 minut.

P ř í k l a d 2 1 5

Methylester 4-(1-karbamoylpropylamino)-5-chlor-2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methylnikotinové kyseliny

Směs methylesteru 4-(1-karboxypropylamino)-2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-5-chlor-6-methylnikotinové

kyseliny a thionylchloridu v methylenchloridu se 15 minut míchá a poté zkoncentruje do sucha. Zbytek se zředí methylenchloridem a reakční směs se nechá probublávat amoniak. Směs se 30 minut míchá a poté rozloží vodou. Vodná směs se extrahuje methylenchloridem. Organická vrstva se oddělí, vysuší a zkoncentruje do sucha. Zbytek se přečistí na silikagelu Biotage. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,02 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,92 (d, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,80 (m, 2H), 1,00 (t, 3H) ppm

Sloučeniny z příkladů 216 až 223 se vyrobí podobným způsobem, jaký je popsán výše. Karboxylová kyselina se nechá reagovat s nadbytkem thionylchloridu. Reakční směs se zkoncentruje a rozloží amoniakem, alkylaminem, dialkylaminem nebo alkanolem (například methanolem, ethanolem atd.).

P ř í k l a d 2 1 6

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-methoxy-karbonylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,52 (d, 1H), 7,02 (s, 2H), 5,97 (s, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,98 (m, 2H), 1,04 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 2 1 7

Methylester 4-(1-karbamoylpropylamino)-2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methylnikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,56 (d, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (m, 1H), 2,15

(s, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,24 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 2 1 8

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methyl-4-(1-methylkarbamoylpropylamino)nikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,05 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,90 (m, 1H), 2,83 (m, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,08 (m, 6H), 1,08 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 2 1 9

Methylester 5-chlor-2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methyl-4-(1-methylkarbamoylpropylamino)nikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,02 (s, 2H), 6,32 (m, 1H), 5,80 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,86 (d, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,04 (m, 6H), 1,78 (m, 2H), 0,98 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 2 2 0

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-dimethylkarbamoylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,67 (d, 1H), 7,02 (s, 2H), 5,97 (s, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,06 (m, 6H), 1,92 (m, 2H), 1,00 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 2 2 1

Methylester 5-chlor-2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-dimethylkarbamoylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,02 (s, 2H), 6,42 (d, 1H), 4,66 (m, 1H),

3,93 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 0,90 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 2 2 2

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methyl-4-[1-(pyrrolidin-1-karbonyl)propylamino]nikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,61 (d, 1H), 7,02 (s, 2H), 5,97 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,59 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,01 (m, 12H), 1,02 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 2 2 3

Methylester 5-chlor-2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methyl-4-[1-pyrrolidin-1-karbonyl)propylamino]nikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,02 (s, 2H), 6,41 (d, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 2,00 (m, 6H), 0,91 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 2 2 4

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methyl-4-(1-methylaminomethylpropylamino)nikotinové kyseliny

Směs methylesteru 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-formylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny (67 mg, 0,17 mmol) v dichlormethanu (2 ml) se smísí s methylaminem, 1 kapkou kyseliny octové, bezvodým síranem sodným a kyano-borhydridem sodným. Reakční směs se přes noc míchá při teplotě místnosti, poté rozloží vodou a extrahuje methylenchloridem. Organická vrstva se oddělí, vysuší a zkoncentruje. Zbytek se přečistí na silikagelu Biotage za použití 50 methanolu v methylenchloridu jako elučního činidla. Získá

se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě špinavě bílé pevné látky.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,07 (d, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,63 (m, 2H), 0,99 (t, 3H) ppm

Sloučeniny z příkladů 225 až 227 se vyrobí podobnou redukční aminací, jaká je popsána v příkladu 224.

P ř í k l a d 2 2 5

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methyl-4-(1-pyrrolidin-1-ylmethylpropylamino)nikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,11 (d, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,54 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 2,56 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,84 (m, 6H), 0,96 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 2 2 6

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-cyklopropylaminomethylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,07 (d, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,3 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,79 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,63 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 0,99 (t, 3H), 0,98 (m, 4H) ppm

P ř í k l a d 2 2 7

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-{1-[(cyklopropylmethylamino)methyl]propylamino}-6-methylnikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,07 (d, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,55 (s, 1H),

4,12 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,06 (d, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 2,03 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 1,03 (t, 3H), 0,66 (m, 2H), 0,38 (m, 2H) ppm

P ř í k l a d 2 2 8

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-ethylamino-methylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny

Roztok methylesteru 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-methansulfonyloxymethylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny v acetonitrilu se smísí s jodidem sodným, ethylaminem a triethylaminem. Výsledná směs se přes noc zahřívá na 70°C, 6 hodin na 85°C a poté přes noc na 100°C, dokud se chromatografií na tenké vrstvě nepotvrdí, že ve směsi již není přítomna žádná výchozí látka. Reakční směs se poté rozloží vodou a vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší a zkoncentruje a zbytek se přečistí. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,06 (d, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,31 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (m, 1H), 2,85 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,64 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,27 (m, 3H), 0,99 (t, 3H)

P ř í k l a d 2 2 9

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-{1-[(ethylmethylamino)methyl]propylamino}-6-methylnikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,18 (d, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,19 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,56 (m, 3H), 3,37 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,80 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,25 (m, 4H), 0,97 (t, 3H) ppm

23.05.03

- 159 -

P ř í k l a d 2 3 0

Methylester 4-(1-butylaminopropylamino)-2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methylnikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,07 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,79 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,75 (m, 2H), 1,57 (m, 4H), 1,00 (t, 3H), 0,92 (t, 6H) ppm

P ř í k l a d 2 3 1

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-[(cyklopropylmethylpropylamino)methyl]propylamino)-6-methylnikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,01 (d, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,82 (m, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,25 (m, 4H), 0,97 (t, 3H), 0,86 (m, 6H) ppm

P ř í k l a d 2 3 2

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methyl-4-(1-propylaminomethylpropylamino)nikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,09 (d, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,19 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,61 (m, 6H), 0,97 (t, 3H), 0,91 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 2 3 3

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-[(furan-2-ylmethyl)amino]methyl)propylamino)-6-methylnikotinové kyseliny

23.05.03

- 160 -

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,09 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,31 (dd, 2H), 6,17 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,58 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,70 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 0,95 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 2 3 4

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-{1-[(2-methoxyethylamino)methyl]propylamino}-6-methylnikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,10 (d, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,19 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,84 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,71 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 0,98 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 2 3 5

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-dimethylaminomethylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,14 (d, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,53 (m, 1H), 2,44 (m, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,78 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 0,97 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 2 3 6

Methylester 4-[(2-butylaminoethyl)ethylamino]-2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methylnikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,00 (s, 2H), 6,31 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,41 (t, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,51 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 1,12 (t, 3H), 0,89 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 2 3 7

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(S,S)-(1-ethyl-
-2-methylaminopropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí redukční
aminací popsanou výše za použití methylesteru 2-(4-chlor-
-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-ethyl-2-oxopropylamino)-6-methyl-
nikotinové kyseliny a methylaminu.

APCI M+1 [420,2], ^1H NMR (CDCl_3): δ

P ř í k l a d 2 3 8

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(S,R)-(1-ethyl-
-2-methylaminopropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí redukční
aminací popsanou výše za použití methylesteru 2-(4-chlor-
-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-ethyl-2-oxopropylamino)-6-methyl-
nikotinové kyseliny a methylaminu.

APCI M+1 [420,2], ^1H NMR (CDCl_3): δ

P ř í k l a d 2 3 9

Methylester 2-(4-methoxy-2,6-dimethylfenoxy)-6-methyl-4-(1-
-methylsulfanylmethylpropylamino)nikotinové kyseliny

Směs methylesteru 2-(4-methoxy-2,6-dimethylfenoxy)-
-4-(1-methansulfanyloxymethylpropylamino)-6-methylnikotinové
kyseliny a jodidu sodného v acetonitrilu se 2 hodiny míchá
při teplotě místnosti a přidá se k ní NaSMe. Reakční směs se
přes noc zahřívá na 60°C, přidá se k ní dimethylsulfoxid a
další NaSMe a v zahřívání se pokračuje, dokud výchozí látka
není zcela spotřebována. Poté se směs rozloží vodou a extra-
huje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší a

zkoncentruje a přečistí. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,23 (s, 1H), 6,59 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,08 (m, 9H), 1,85 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,00 (t, 3H) ppm

Sloučeniny z příkladů 240 až 243 se vyrobí podobným způsobem, jaký je popsán v příkladu 239, za použití vhodného 2-(substituovaný fenoxi)-4-(1-methansulfonyloxymethylpropylamino)-3,6-substituovaného pyridinu a vhodného nukleofilu.

P ř í k l a d 2 4 0

Methylester 2-(4-methoxy-2,6-dimethylfenoxi)-6-methyl-4-(1-[1,2,4]triazol-1-ylmethylpropylamino)nikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,24 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 5,92 (s, 1H), 6,59 (s, 2H), 5,93 (s, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,70 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,04 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 2 4 1

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxi)-6-methyl-4-(1-methylsulfonylmethylpropylamino)nikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,27 (d, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,85 (m, 2H), 1,00 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 2 4 2

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxi)-4-(2-ethylaziridin-1-yl)-6-methylnikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,02 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 2,06 (s, 6H), 1,75 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,06 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 2 4 3

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methyl-4-[1-(3H-[1,3,4]triazol-4-ylsulfanylmethyl)propylamino]nikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,32 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,05 (m, 9H), 1,99 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,01 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 2 4 4

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-hydroxymethyl-3-methansulfonylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí oxidací methylesteru 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-hydroxymethyl-3-methylsulfanylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny m-chlorperbenzoovou kyselinou v methylenchloridu (2 hodiny při teplotě místnosti).

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,32 (d, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,7 - 3,9 (m, 3H), 3,1 - 3,3 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,0 - 2,4 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,07 (s, 6H) ppm

Sloučeniny z příkladu 245 až 248 se vyrobí podobným způsobem, jaký je popsán v příkladu 188.

23.05.03

- 164 -

P ř í k l a d 2 4 5

Methylester 2-(4-ethoxy-2,6-dimethylfenoxy)-6-methyl-4-
-(tetrahydrofuran-3-ylamino)nikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,35 (d, 1H), 6,59 (s, 2H), 6,08 (s, 1H),
4,03 (m, 1H), 4,01 (m, 4H), 3,99 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,89
(m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,25 (m, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,39 (t,
3H) ppm

P ř í k l a d 2 4 6

Methylester 2-[4-(2-methoxyethoxy)-2,6-dimethylfenoxy]-6-
-methyl-4-(tetrahydrofuran-3-ylmaino)nikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,30 (d, 1H), 6,62 (s, 2H), 6,07 (s, 1H),
4,10 (m, 3H), 4,02 (m, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,75
(m, 3H), 3,45 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,07 (s,
6H) ppm

P ř í k l a d 2 4 7

Methylester 2-(2,6-dimethyl-4-trifluormethoxyfenoxy)-6-
-methyl-4-(tetrahydrofuran-3-ylamino)nikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,29 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6,91 (s, 2H), 6,06
(s, 1H), 4,11 - 4,33 (m, 1H), 3,97 - 4,05 (m, 2H), 3,89 -
3,93 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,72 - 3,76 (m, 1H), 2,31 - 2,35
(m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,94 - 1,96 (m, 1H) ppm
APCI+ m/z 44,2 ($M+1$)

P ř í k l a d 2 4 8

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methyl-4-(R)-
-(tetrahydrofuran-3-ylamino)nikotinové kyseliny

APCI+ m/z = 391,3 (M+1)

P ř í k l a d 2 4 9

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-hydroxy-
methyl-3-jodpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny

APCI [M+1] 518,9, 520,9

P ř í k l a d 2 5 0

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-hydroxy-
methyl-3-methansulfinylpropylamino)-6-methylnikotinové
kyseliny

¹H NMR (CDCl₃): δ 6,31 (d, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,24 (s,
0,5H), 6,28 (s, 0,5H), 3,87 (s, 3H), 3,65 - 3,9 (m, 3H), 2,7
- 3,0 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,0 - 2,4 (m, 2H), 2,14 (s,
3H), 2,07 (s, 6H) ppm

P ř í k l a d 2 5 1

Methylester 2-(4-cyklopropyloxy-2,6-dimethylfenoxy)-6-methyl-
-4-(tetrahydrofuran-3-ylamino)nikotinové kyseliny

¹H NMR (CDCl₃): δ 8,32 (d, 1H), 6,73 (s, 2H), 6,07 (s, 1H),
4,13 (m, 1H), 4,01 (m, 4H), 3,98 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,72
(m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 0,87 (m, 2H), 0,75 (m,
4H) ppm

P ř í k l a d 2 5 2

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethoxyfenoxy)-6-methyl-4-
-(tetrahydrofuran-3-ylamino)nikotinové kyseliny

23.05.03

- 166 -

P ř í k l a d 2 5 3

Methylester 4-sek-butylamino-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylpyridin-3-yloxy)nikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,08 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,63 (s, 6H), 1,63 (M, 2H), 1,21 (d, 3H), 0,98 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 2 5 4

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-{ethyl-[2-(ethylmethylanino)ethyl]amino}-6-methylnikotinové kyseliny

P ř í k l a d 2 5 5

Methylester 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-[ethyl-(2-propylaminoethyl)amino]-6-methylnikotinové kyseliny

P ř í k l a d 2 5 6

Methylester 4-(1-ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylpyridin-3-yloxy)nikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,09 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,63 (m, 4H), 0,94 (t, 6H) ppm

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,39 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6,63 (s, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,08 - 4,15 (m, 1H), 3,95 - 4,05 (m, 2H), 3,88 - 3,92 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,73 (s, 6H), 3,67 - 3,73 (m, 1H), 2,26 - 2,35 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,89 - 1,96 (m, 1H) ppm

23.05.03

- 167 -

Příklady 257 až 287 se týkají jiných sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu, kde R_4 představuje skupinu $-C(O)NR_{24}R_{25}$.

Sloučeniny z příkladu 257 až 280 se vyrobí podobným způsobem, jaký je popsán v příkladu 133 za použití odpovídající výchozí nikotinové kyseliny nebo pyrimidin-5-karboxylového derivátu. Reakční směs se rozloží vhodným nukleofilem. Tyto sloučeniny lze také připravit kopulací 2-(substituovaný fenoxi)-6-methyl-4-chlornikotinamidu a/nebo -N-substituovaného nikotinamidu s vhodným aminem v NMP při 130 až 160°C.

P ř í k l a d 2 5 7

2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxi)-6-methyl-4-(tetrahydrofuran-3-ylamino)nikotinamid

1H NMR ($CDCl_3$): δ 9,99 (s, 1H), 7,85 (brs, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,62 (brs, 1H), 3,7 - 4,2 (m, 5H), 2,95 (d, 3H), 2,31 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 2,01 (m, 1H), ppm

P ř í k l a d 2 5 8

2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxi)-4-(1-hydroxymethyl-3-methylsulfanylpropylamino)-6-methylnikotinamid

1H NMR ($CDCl_3$): δ 9,78 (d, 1H), 7,97 (brs, 1H), 7,06 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 5,77 (brs, 1H), 3,6 - 3,9 (m, 3H), 2,5 - 2,7 (m, 2H), 2,0 - 2,2 (m, 12H), 1,8 - 2,0 (m, 2H) ppm

P ř í k l a d 2 5 9

2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxi)-6,N-dimethyl-4-(S)-(tetrahydrofuran-3-ylamino)nikotinamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 10,00 (d, 1H), 8,05 (brs, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,96 - 4,05 (m, 3H), 3,73 (m, 1H), 2,95 (d, 3H), 2,31 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,96 (m, 1H), ppm

P ř í k l a d 2 6 0

2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-ethylpropylamino)-6,N-dimethylnikotinamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,78 (d, 1H), 8,10 (brs, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,96 (d, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,65 (m, 4H), 0,96 (t, 6H) ppm

P ř í k l a d 2 6 1

4-sek-Butylamino-2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6,N-dimethylnikotinamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,78 (d, 1H), 8,04 (brs, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,14 (s, 1H), 3,46 (m, 1H), 2,95 (d, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,58 (m, 2H), 1,23 (d, 3H), 0,99 (t, 6H) ppm

P ř í k l a d 2 6 2

4-(1-Ethylpropylamino)-2-(4-methoxy-2,6-dimethylfenoxy)-6-methylnikotinamid

Teplota tání 184°C. Nalezeno: C 67,68, H 8,12, N 10,81,
vypočteno: C 67,90, H 7,87, N 11,31

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,67 (d, 1H), 8,06 (m, 1H), 6,61 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,32 (m, 1H), 2,09 (s, 9H), 1,61 (s, 4H), 0,95 (t, 6H), ppm

P ř í k l a d 2 6 3

4-(1-Ethylpropylamino)-2-(4-methoxy-2,6-dimethylfenoxy)-
-6,N-dimethylnikotinamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,78 (d, 1H), 8,22 (m, 1H), 6,60 (s, 2H),
6,10 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 2,93 (d, 3H), 2,07
(s, 9H), 1,61 (m, 4H), 0,95 (t, 6H) ppm

P ř í k l a d 2 6 4

2-(4-Methoxy-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-methoxymethylpropyl-
amino)-6-methylnikotinamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,80 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,61 (s, 2H),
6,18 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,51 (m, 2H), 3,39
(s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,79 (m, 1H), 1,59 (m,
1H), 0,99 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 2 6 5

2-(4-Methoxy-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-methoxymethylpropyl-
amino)-6,N-dimethylnikotinamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,92 (d, 1H), 8,22 (s, 3H), 6,62 (s, 2H),
6,19 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,5 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,94
(d, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,80 (m, 1H), 1,61 (m,
1H), 1,00 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 2 6 6

4-(1-Hydroxymethylpropylamino)-2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-
fenoxy)-6,N-dimethylnikotinamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,79 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 6,62 (s, 2H),

6,24 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 2,94 (d, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,62 (m, 2H), 1,01 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 2 6 7

4-sek-Butylamino-2-(4-methoxy-2,6-dimethylfenoxy)-6,N-di-
methylnikotinamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,76 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 6,61 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 2,94 (d, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,64 (m, 2H), 1,24 (m, 3H), 0,98 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 2 6 8

2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(S)-(1-methoxymethylpropyl-
amino)-6,N-dimethylnikotinamid

Analýza pro $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_3$: vypočteno: C 62,14, H 6,95, N 10,35, nalezeno: C 62,12, H 6,95, N 10,42 %

P ř í k l a d 2 6 9

2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(S)-(1-methoxymethylpropyl-
amino)-6-methylnikotinamid

Analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$: vypočteno: C 61,30, H 6,69, N 10,725, nalezeno: C 60,97, H 6,53, N 10,47 %

P ř í k l a d 2 7 0

2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6,N-dimethyl-4-(1-methyl-
sulfanylmethylpropylamino)nikotinamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,97 (d, 1H), 8,1 (brs, 1H), 7,06 (s, 2H),

6,16 (s, 1H), 3,56 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,6 - 2,8 (m, 2H),
2,17 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,6 - 1,9 (m, 2H),
1,24 (m, 3H), 1,00 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 2 7 1

2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methyl-4-(1-methylsulfanyl-
methylpropylamino)nikotinamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,89 (d, 1H), 7,9 (brs, 1H), 7,06 (s, 2H),
6,16 (s, 1H), 3,56 (m, 1H), 2,6 - 2,8 (m, 2H), 2,17 (s, 3H),
2,11 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,6 - 1,9 (m, 2H), 1,24 (m, 3H),
0,99 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 2 7 2

2-(4-Chlor-2-methoxyfenoxy)-4-(1-ethylpropylamino)-6,N-di-
methylnikotinamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,40 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8,10 (brs, 1H),
7,17 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 6,94 - 6,96 (m, 2H), 6,14 (s, 1H),
3,79 (s, 3H), 3,27 - 3,31 (m, 1H), 2,93 (d, $J = 5$ Hz), 2,14
(s, 3H), 1,51 - 1,66 (m, 4H), 0,95 (t, 6H, $J = 7$ Hz) ppm
 $\text{CI}+\text{m/z} = 392,2$ ($\text{M}+1$), $394,2$ ($\text{M}+3$)

P ř í k l a d 2 7 3

2-(4-Chlor-2-methoxyfenoxy)-4-(1-ethylpropylamino)-6-methyl-
nikotinamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,40 (d, 1H), 7,92 (brs, 1H), 7,17 (d, 1H,
 $J = 9$ Hz), 6,94 - 6,96 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,48 (brs,
1H), 3,77 (s, 3H), 3,28 - 3,36 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,52 -
1,66 (m, 4H), 0,94 (t, 6H, $J = 7$ Hz) ppm
 $\text{APCI}+\text{m/z} = 378,1$ ($\text{M}+1$), $380,1$ ($\text{M}+3$)

P ř í k l a d 2 7 4

2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-cyklopropylmethoxy-
methylpropylamino)-6-methylnikotinamid

¹H NMR (CDCl₃): δ 9,70 (d, 1H), 7,90 (brs, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,6 (brs, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,33 (d, 3H), 2,09 (s, 6H), 2,07 (s, 3H), 1,5 - 1,9 (m, 2H), 0,9 - 1,0 (m, 4H), 0,53 (m, 2H), 0,50 (m, 2H) ppm

P ř í k l a d 2 7 5

2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-ethoxymethylpropylamino)-
-6-methylnikotinamid

¹H NMR (CDCl₃): δ 9,75 (d, 1H), 7,90 (brs, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,6 (brs, 1H), 3,3 - 3,6 (m, 4H), 2,08 (s, 6H), 2,07 (s, 3H), 1,5 - 1,9 (m, 2H), 1,20 (t, 3H), 1,00 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 2 7 6

2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-ethoxymethylpropylamino)-
-N-ethyl-6-methylnikotinamid

¹H NMR (CDCl₃): δ 9,78 (d, 1H), 8,09 (t, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,6 (brs, 1H), 3,3 - 3,6 (m, 6H), 2,09 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,5 - 1,9 (m, 2H), 1,20 - 1,4 (m, 6H), 1,00 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 2 7 7

2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-ethoxymethylpropylamino)-
-6,N-dimethylnikotinamid

23.05.03

- 173 -

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,8 (d, 1H), 8,1 (brs, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,54 (m, 3H), 3,38 (m, 1H), 2,94 (d, 3H), 2,08 (s, 6H), 2,07 (s, 3H), 1,83 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,20 (t, 3H), 1,00 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 2 7 8

2-(4-Brom-2-methoxyfenoxý)-4-(1-ethylpropylmíno)-6,N-di-methylníkótínámíd

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,41 (brd, 1H), 8,08 (brs, 1H), 7,09 - 7,12 (m, 3H), 6,15 (s, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,28 - 3,33 (m, 1H), 2,93 (d, 3H, $J = 5$ Hz), 2,15 (s, 3H), 1,501 - 1,65 (m, 4H), 0,95 (t, 6H, $J = 8$ Hz).

APCI+m/z = 436,1 (M+1), 438,1 (M+3)

P ř í k l a d 2 7 9

2-(4-Brom-2-methoxyfenoxý)-4-(1-ethylpropylamíno)-6-methylníkótínámíd

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,39 (brd, 1H), 7,91 (brs, 1H), 7,09 - 7,11 (m, 3H), 6,15 (s, 1H), 5,49 (brs, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,29 - 3,34 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,51 - 1,67 (m, 4H), 0,94 (t, 6H, $J = 7$ Hz) ppm

APCI+m/z = 422,1 (M+1), 424,1 (M+3)

P ř í k l a d 2 8 0

2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxý)-4-(1-chlormethylpropylamíno)-6-methylníkótínámíd

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,93 (d, 1H), 7,9 (brs, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,6 (brs, 1H), 3,4 - 3,7 (m, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,9 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,03 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 2 8 1

2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-formylpropylamino)-6-methylnikotinamid

Směs 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-hydroxy-methylpropylamino)-6-methylnikotinamidu a Dess-Martinova činidla v methylenchloridu/DMSO se 4 hodiny míchá při teplotě místnosti. Po standardním zpracování a přečištění na silikagelu Biotage se izoluje sloučenina uvedená v nadpisu. ^1H NMR (CDCl_3): δ 9,52 (s, 1H), 8,00 (brs, 1H), 7,06 (s, 22H), 5,99 (s, 1H), 5,8 (brs, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,8 - 2,2 (m, 2H), 1,08 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 2 8 2

4-(1-Formylpropylamino)-2-(4-methoxy-2,6-dimethylfenoxy)-6,N-dimethylnikotinamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí způsobem popsaným v příkladu 281.

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,51 (s, 1H), 8,32 (m, 1H), 6,62 (s, 2H), 5,97 (s, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,96 (m, 3H), 2,08 (m, 9H), 1,89 (m, 2H), 1,09 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 2 8 3

2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-ethyl-2-hydroxypropyl-amino)-6-methylnikotinamid

K roztoku methylmagnesiumbromidu v suchém tetrahydrofuranu se při -78°C přidá roztok 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-formylpropylamino)-6-methylnikotinamidu v suchém tetrahydrofuranu. Výsledná směs se 2 hodiny míchá při -78°C a rozloží zředěnou kyselinou. Po standardní extrakci a

přečištění se získá sloučenina uvedená v nadpisu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,8 (d, 1H), 7,9 (brs, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,27 (s, 0,5H), 6,24 (s, 0,5H), 5,6 (brs, 1H), 3,91 (m, 0,5H), 3,89 (m, 0,5H), 3,51 (m, 0,5H), 3,3 (m, 0,5H), 2,09 (s, 9H), 1,5 - 1,8 (m, 2H), 1,26 (d, 3H), 0,98 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 2 8 4

4-(1-Ethyl-2-methoxypropylamino)-2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-fenoxy)-6,N-dimethylnikotinamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,87 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 6,61 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,94 (d, 3H), 2,08 (s, 9H), 1,76 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 1,17 (d, 3H), 0,98 (t, 3H) ppm

Teplota tání 122,6°C

P ř í k l a d 2 8 5

2-(4-Brom-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-ethylpropylamino)-6-methylnikotinamid

Ke směsi 2-chlor-4-(1-ethylpropylamino)-6-methylnikotinamidu a 2,6-dimethyl-4-bromfenolu v NMP se přidá terc-butoxid draselný. Výsledná směs se v olejové lázni přes noc zahřívá na 160°C, poté rozoží vodou a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší a zkoncentruje a přečistí na silikagelu Biotage. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,69 (s, 1H), 7,89 (brs, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,5 (brs, 1H), 3,3 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,6 (m, 4H), 0,95 (t, 6H) ppm

23.05.03
176

P ř í k l a d 2 8 6

4-(1-Ethylpropylamino)-6,N-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-
pyridin-3-yloxy)nikotinamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,74 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 6,90 (s, 1H),
6,12 (s, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,96 (d, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,30
(s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,60 (m, 4H), 0,95 (t,
3H) ppm

P ř í k l a d 2 8 7

4-(1-Ethylpropylamino)-9-methyl-2-(2,4,6-trimethylpyridin-
-3-yloxy)nikotinamid

Teplota tání: 164,3°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,65 (d, 1H), 7,8 (s, 1H), 6,91 (s, 1H),
6,14 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,34
(s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,60 (m, 4H), 0,95 (t,
6H) ppm

Příklady 288 až 294 se týkají jiných sloučenin
obecného vzorce I, kde R_4 představuje skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{24}$,
například $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$.

P ř í k l a d 2 8 8

1-[4-(1-Ethylpropylamino)-2-(4-methoxy-2,6-dimethylfenoxy)-
-6-methylpyridin-3-yl]ethanon

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,74 (d, 1H), 6,61 (s, 2H), 6,10 (s, 1H),
3,79 (s, 3H), 3,39 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,10 (s, 9H), 1,62
(m, 4H), 0,94 (t, 6H) ppm

P ř í k l a d 2 8 9

N-[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)acetamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,89 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,00 - 4,07 (m, 1H), 3,53 - 3,59 (m, 1H), 2,59 - 2,72 (m, 2H), 2,52 (brs, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,04 (s, 6H), 1,84 (s, 3H), 1,74 (brs, 4H) ppm

P ř í k l a d 2 9 0

N-[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)isobutyramid

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,89 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,09 - 4,17 (m, 1H), 3,38 - 3,48 (m, 1H), 2,65 - 2,77 (m, 2H), 2,61 (brs, 4H), 2,33 - 2,40 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,77 (brs, 4H), 1,04 (t, 6H, $J = 7$ Hz) ppm

P ř í k l a d 2 9 1

Ethylester N-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)malonamové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,89 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 4,11 - 4,17 (m, 3H), 3,44 - 3,56 (m, 1H), 3,15 (s, 2H), 2,72 (brs, 2H), 2,57 (brs, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,04 (s, 6H), 1,77 (brs, 4H), 1,24 (t, 3H, $J = 7$ Hz)

P ř í k l a d 2 9 2

2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-cyklopentylamino-6-methylpyridin-3-karbaldehyd

23.05.03

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,42 (d, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,18 (brs, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,98 (m, 1H) ppm

P ř í k l a d 2 9 3

4-(1-Ethylpropylamino)-2-(4-methoxy-2,6-dimethylfenoxy)-6-methylpyridin-3-karbaldehyd

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,26 (d, 1H), 6,60 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,66 (m, 4H), 0,96 (t, 6H) ppm

P ř í k l a d 2 9 4

1-[2-(4-Chlor-2-methoxyfenoxy)-4-(1-ethylpropylamino)-6-methylpyridin-3-yl]ethanon

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,59 (brd, 1H), 6,93 - 7,02 (m, 3H), 6,14 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,33 - 3,38 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,49 - 1,67 (m, 4H), 0,94 (t, 6H, $J = 7$ Hz) ppm

P ř í k l a d 2 9 5

sek-Butyl-[2-(2,6-dimethyl-4-trifluormethoxyfenoxy)-3,6-dimethylpyridin-4-yl]amin

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,90 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 3,78 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 3,45 - 3,52 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,10 (s, 9H), 1,51 - 1,67 (m, 2H), 1,23 (d, 3H, $J = 8$ Hz), 0,98 (t, 3H, $J = 7$ Hz) ppm

P ř í k l a d 2 9 6

[2-(2,6-dimethyl-4-trifluormethoxyfenoxy)-3,6-dimethylpyridin-4-yl]-(1-ethylpropyl)amin

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,91 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 3,74 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 3,31 - 3,34 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 2,08 (s, 3H), 1,49 - 1,68 (m, 4H), 0,96 (t, 6H, $J = 8$ Hz) ppm

P ř í k l a d 2 9 7

[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-(2,2,2-trifluorethyl)amin

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,87 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 3,78 (q, 2H, $J = 9$ Hz), 3,60 - 3,72 (m, 2H), 2,82 - 2,98 (m, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,96 (brs, 4H) ppm

Sloučeniny z příkladů 298 a 299 se připraví za použití vhodného 2-(substituovaný fenoxy)-4-(1-methansulfonyloxymethylpropylamino)-3,6-substituovaného pyridinu a vhodného aminu.

P ř í k l a d 2 9 8

N2-[2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-3,6-dimethylpyridin-4-yl]-N1-cyklopropylmethylbutan-1,2-diamin

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,01 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 4,40 (d, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,20 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,04 (s, 6H), 1,70 (m, 2H), 0,98 (t, 3H), 0,96 (m, 4H) ppm

22.05.03
...7.180...

P ř í k l a d 2 9 9

N-[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]-N-
-ethyl-N',N'-dimethylethan-1,2-diamin

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,86 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 3,26 (AB
kvartet, 2H), 3,12 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 2,51 (AB kvartet, 2H),
2,34 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,05
(s, 6H), 1,09 (t, 3H, $J = 7$ Hz) ppm

P ř í k l a d 3 0 0

N-2-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]-N-
-1-methylbutan-1,2-diamin

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,012 (d, 1H),
3,56 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,47 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,14
(d, 6H), 2,06 (s, 6H), 1,62 (m, 2H), 0,97 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 3 0 1

N-2-[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]-N-
-1-ethylbutan-1,2-diamin

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,80 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,12 (s, 1H),
4,22 (d, 1H), 3,57 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,72 (q, 2H), 2,28
(s, 3H), 2,13 (s, 6H), 2,06 (s, 6H), 1,63 (m, 2H), 1,16 (t,
3H), 0,97 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 3 0 2

N2-[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]-N1-
-ethyl-N1-methylbutan-1,2-diamin

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,58 (m, 1H),

3,39 (m, 1H), 2,49 (m, 4H), 2,28 (s, 6H), 2,14 (s, 6H), 2,06 (s, 6H), 1,66 (m, 2H), 1,08 (m, 3H), 0,96 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 3 0 3

N-1-Butyl-N-2-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]butan-1,2-diamin

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,21 (d, 1H), 3,51 (q, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 2,06 (s, 6H), 1,62 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 0,97 (t, 3H), 0,91 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 3 0 4

N-1-Cyklopropylmethyl-N-2-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]-N1-propylbutan-1,2-diamin

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,61 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,12 (s, 2H), 2,06 (s, 6H), 1,71 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 0,96 (t, 3H), 0,87 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 3 0 5

N-2-[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]-N-1-propylbutan-1,2-diamin

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,21 (d, 1H), 3,51 (q, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,13 (s, 6H), 2,06 (s, 6H), 1,62 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 0,97 (t, 3H), 0,91 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 3 0 6

N-2-[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]-N-
-1-(2-methoxyethyl)butan-1,2-diamin

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,18 (d, 1H),
3,51 (m, 3H), 3,35 (s, 2H), 2,82 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,14
(s, 6H), 2,06 (s, 6H), 1,62 (m, 2H), 0,97 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 3 0 7

N-2-[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]-N-
-1-furan-2-ylmethylbutan-1,2-diamin

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,36 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,32 (d, 1H),
6,24 (d, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,15 (d, 1H), 3,84 (d, 2H), 3,58
(m, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,13 (d, 6H), 2,05
(s, 6H), 1,62 (m, 2H), 0,95 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 3 0 8

N-1-Cyklopropylmethyl-N-2-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-
fenoxy)pyridin-4-yl]butan-1,2-diamin

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 6,14 (s, 1H), 4,39 (m, 1H),
3,70 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,67 (d, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,20
(s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,71 (m, 2H), 0,98 (t,
3H), 0,55 (d, 2H), 0,21 (d, 2H) ppm

P ř í k l a d 3 0 9

[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]-(1-
-thiazolidin-3-ylmethylpropyl)amin

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 4,21 (d, 1H),

4,06 (d, 2H), 3,41 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,15 (d, 6H), 2,06 (s, 6H), 1,75 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 0,98 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 3 1 0

N-2-[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]-
butan-1,2-diamin

K roztoku (1-hydroxypropyl)-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]aminu v toluenu se při 0°C přidá difenylfosforylazid a 1,8-diazabicyklo[3,4,0]-undec-7-en. Výsledná směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti, poté přes noc zahřívá na 75°C a rozloží vodou. Vodná směs se extrahuje methylenchloridem. Organická vrstva se oddělí, vysuší, zkoncentruje a přečistí na silikagelu Biotage za použití směsi methylenchloridu a hexanu v poměru 1 : 1 jako elučního činidla. Získá se (1-azidomethylpropyl)-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]amin ve formě světle žlutého oleje, který se redukuje trifenylfosfinem. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu.

¹H NMR (CDCl₃): δ 6,86 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,40 (q, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,13 (s, 6H), 2,06 (s, 6H), 1,61 (m, 2H), 0,98 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 3 1 1

1-{2-[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]-
amino}butyl}-3-ethylmočovina

Směs N-2-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]butan-1,2-diaminu a ethylisokyanátu v dichloroethanu se přes noc míchá při teplotě místnosti. Po standardním zpracování a přečištění se získá sloučenina uvedená v nadpisu.

APCI [M+1] = 399,3, ^1H NMR (CDCl_3): δ

P ř í k l a d 3 1 2

N-{2-[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl-
amino]butyl}methansulfonamid

Směs N-2-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
pyridin-4-yl]butan-1,2-diaminu a methansulfonylchloridu
v dichlorethanu se přes noc míchá při teplotě místnosti.
Po standardním zpracování a přečištění se získá sloučenina
uvedená v nadpisu.

APCI [M+1] = 406,2, ^1H NMR (CDCl_3): δ

P ř í k l a d 3 1 3

N-{2-[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl-
amino]butyl}acetamid

Směs N-2-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
pyridin-4-yl]butan-1,2-diaminu a acetylchloridu v dichlor-
ethanu se přes noc míchá při teplotě místnosti. Po standard-
ním zpracování a přečištění se získá sloučenina uvedená
v nadpisu. APCI [M+1] = 370,3, ^1H NMR (CDCl_3): δ

P ř í k l a d 3 1 4

Cyklopropylmethyl-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
pyridin-4-yl]proylamin

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 3,13 (ABq,
2H), 2,90 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 2,28 (s, 3H), 2,16 (s, 3H),
2,05 (s, 6H), 1,47 - 1,65 (m, 2H), 0,86 - 0,92 (m, 4H), 0,42
- 0,46 (m, 2H), 0,04 - 0,08 (m, 2H)

APCI+ m/z = 353,3 (M+1)

P ř í k l a d 3 1 5

Cyklopropylmethyl-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
pyridin-4-yl]propylamin

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 3,13 (ABq, 2H), 2,90 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,47 - 1,65 (m, 2H), 0,86 - 0,92 (m, 4H), 0,42 - 0,46 (m, 2H), 0,04 - 0,08 (m, 2H)
APCI+ $m/z = 353,3$ (M+1)

P ř í k l a d 3 1 6

3,6-Dimethyl-4-(2-methylaziridin-1-yl)-2-(2,4,6-trimethyl-
fenoxy)pyridin

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,86 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,44 (d, 3H, $J = 5$ Hz)

P ř í k l a d 3 1 7

4-(1-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-
-trimethylfenoxy)pyridin

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,86 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 3,99 (q, 1H, $J = 4$ Hz), 3,67 (m, 1H), 3,49 (dd, 1H, $J = 9$ Hz, 4 Hz), 3,32 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,78 - 1,97 (m, 4H) ppm

P ř í k l a d 3 1 8

[2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-3,6-dimethylpyridin-4-yl]-
(tetrahydrofuran-3-yl)amin

23.05.03

- 186 -

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,04 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,27 (brs, 1H), 3,7 - 4,1 (m, 4H), 2,2 - 2,4 (m, 1H), 2,08 (s, 6H), 2,07 (s, 6H), 1,94 (m, 1H) ppm

P ř í k l a d 3 1 9

[1-(terc-Butyldimethylsilanyloxymethyl)propyl]-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]amin

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,70 (m, 2H), 0,91 (s, 9H) ppm

P ř í k l a d 3 2 0

[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]ethyl-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)amin

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,86 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 3,25 - 3,30 (m, 2H), 3,12 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 2,56 - 2,66 (m, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,80 (brs, 4H), 1,09 (t, 3H, $J = 7$ Hz)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ

APCI+m/z = 382 (M+1)

P ř í k l a d 3 2 1

4-[4-(1-Ethylpropoxy)-3,6-dimethylpyridin-2-yloxy]-3,5-dimethylbenzoová kyselina

K roztoku meziproduct v suchém tetrahydrofuranu o teplotě -78°C se přidá n-butyllithium. Výsledná směs se 10 minut míchá při této teplotě a nechá se jí probublávat plynný oxid uhličitý. Reakční směs se 2 hodiny míchá při -78°C , postupně zahřeje na teplotu místnosti, rozloží

zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje methylenchloridem. Organická vrstva se oddělí, vysuší, zkoncentruje a přečistí. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 168,4°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,58 (s, 2H), 6,36 (s, 1H), 4,24 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 1,75 (m, 4H), 0,99 (t, 6H) ppm

Sloučeniny z příkladů 322 až 326 se připraví následujícím postupem: K roztoku 4-[4-(1-ethylpropoxy)-3,6-dimethylpyridin-2-yloxy]-3,5-dimethylbenzoové kyseliny v bezvodém methylenchloridu se přidá SOCl_2 . Výsledná směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a poté zkoncentruje do sucha. Získá se odpovídající acylchlorid. Tento acylchlorid se nechá reagovat s vhodným nukleofilem (například amoniakem, methylaminem, dimethylaminem, ethylaminem nebo methanolem) a míchá při teplotě místnosti. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu:

P ř í k l a d 3 2 2

4-[4-(1-Ethylpropoxy)-3,6-dimethylpyridin-2-yloxy]-3,5-dimethylbenzamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,51 (s, 2H), 6,32 (s, 1H), 6,2 (brs, 1H), 5,7 (brs, 1H), 4,20 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 1,72 (m, 4H), 0,97 (t, 6H) ppm

P ř í k l a d 3 2 3

4-[4-(1-Ethylpropoxy)-3,6-dimethylpyridin-2-yloxy]-3,5,N-trimethylbenzamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,43 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,19 (brs, 1H), 4,19 (m, 1H), 2,95 (d, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,18 (s, 3H),

2,10 (s, 6H), 1,71 (m, 4H), 0,97 (t, 6H) ppm

P ř í k l a d 3 2 4

4-[4-(1-Ethylpropoxy)-3,6-dimethylpyridin-2-yloxy]-3,5,N,N-tetramethylbenzamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,12 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,10 (s, 6H), 2,10 (s, 6H), 1,71 (m, 4H), 0,97 (t, 6H) ppm

P ř í k l a d 3 2 5

N-Ethyl-4-[4-(1-ethylpropoxy)-3,6-dimethylpyridin-2-yloxy]-3,5-dimethylbenzamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,46 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,1 (brs, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,12 (s, 6H), 1,72 (m, 4H), 1,25 (t, 3H), 0,97 (t, 6H) ppm

P ř í k l a d 3 2 6

Methylester 4-[4-(1-ethylpropoxy)-3,6-dimethylpyridin-2-yl-oxy]-3,5-dimethylbenzoové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,76 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,169 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 1,172 (m, 4H), 0,97 (t, 6H) ppm

Sloučeniny z příkladů 327 až 329 se připraví za použití následujícího postupu: K roztoku 4-[4-(1-ethylpropylamino)-3,6-dimethylpyridin-2-yloxy]-3,5-dimethylbenzoové kyseliny v bezvodém methylenchloridu se přidá SOCl_2 . Výsledná směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a poté zkoncentruje do sucha. Získá se odpovídající acylchlorid.

Tento acylchlorid se nechá reagovat s vhodným nukleofilem (například amoniakem, methylaminem nebo methanolem) a míchá při teplotě místnosti. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu:

P ř í k l a d 3 2 7

4-[4-(1-Ethylpropylamino)-3,6-dimethylpyridin-2-yloxy]-3,5-
-dimethylbenzamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,51 (s, 2H), 6,2 (brs, 1H), 6,1 (s, 1H), 5,5 (brs, 1H), 3,9 (d, 1H), 3,3 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 2,12 (s, 3H), 1,7 (m, 2H), 1,5 (m, 2H), 0,96 (t, 6H) ppm

P ř í k l a d 3 2 8

4-[4-(1-Ethylpropylamino)-3,6-dimethylpyridin-2-yloxy]-3,5,N-
-trimethylbenzamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,431 (s, 2H), 6,3 (ds, 1H), 6,091 (s, 1H), 3,8 (d, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,96 (d, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 9H), 1,65 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 0,95 (t, 6H) ppm

P ř í k l a d 3 2 9

Methylester 4-[4-(1-ethylpropylamino)-3,6-dimethylpyridin-2-
-yloxy]-3,5-dimethylbenzoové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,751 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,80 (d, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,13 (s, 6H), 2,11 (s, 6H), 1,66 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 0,95 (t, 6H) ppm

Příklady 330 až 340 se týkají jiných sloučenin obecného vzorce I, kde R_4 představuje skupinu -CN.

P ř í k l a d 3 3 0

2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methyl-4-(tetrahydro-
furan-3-ylamino)nikotinonitril

APCI [M+1] 358,3

P ř í k l a d 3 3 1

4-(1-Ethylpropylamino)-2-(4-methoxy-2,6-dimethylfenoxy)-6-
-methylnikotinonitril

Vypočteno: C 71,36, H 7,70, N 11,89, nalezeno: 71,16, H
8,09, N 11,47. ¹H NMR (CDCl₃): δ 6,59 (s, 2H), 6,08 (s, 1H),
4,74 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,10
(s, 6H), 1,64 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 0,96 (t, 6H) ppm

P ř í k l a d 3 3 2

4-(1-Ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylpyridin-
-3-yloxy)nikotinonitril

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí tak, že se
2-chlor-4-(1-ethylpropylamino)-6-methylnikotinonitril
zahřívá s 2,4,6-trimethyl-3-hydroxypyridinem v NMP.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,02 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,81 (d, 1H),
3,40 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,16
(s, 3H), 1,68 (m, 4H), 0,97 (t, 6H) ppm

P ř í k l a d 3 3 3

2-(4-Methoxy-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-methoxymethylpropyl-
amino)-6-methylnikotinonitril

¹H NMR (CDCl₃): δ 6,59 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,06 (d, 1H),

3,78 (s, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,61 (m, 2H), 0,99 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 3 3 4

2-(4-Brom-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-ethylpropylamino)-6-methylnikotinonitril

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,19 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,77 (d, 1H), 3,39 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,65 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 0,96 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 3 3 5

Methylester 4-[3-kyano-4-(1-ethylpropylamino)-6-methylpyridin-2-yloxy]-3-methoxybenzoové kyseliny

APCI $[\text{M}+1]$ 384,2, ^1H NMR (CDCl_3): δ

P ř í k l a d 3 3 6

4-[3-Kyano-4-(1-ethylpropylamino)-6-methylpyridin-2-yloxy]-3-methoxybenzamid

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,52 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,25 (brs, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,8 (brs, 1H), 4,78 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,39 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,67 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 0,95 (t, 3H) ppm

P ř í k l a d 3 3 7

2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-methoxymethylpropylamino)-6-methylnikotinonitril

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,03 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,08 (d, 1H),

3,47 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,76 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 0,99 (t, 6H) ppm

P ř í k l a d 3 3 8

2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-[(1-methoxymethylpropyl)-
methylamino]-6-methylnikotinonitril

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,03 (s, 2H), 6,27 (s, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,69 (m, 4H), 0,97 (t, 6H) ppm

P ř í k l a d 3 3 9

2-(4-Chlor-2-methoxyfenoxy)-4-(1-ethylpropylamino)-6-
-methylnikotinonitril

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,04 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 6,91 - 6,94 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,73 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 3,75 (s, 3H), 3,35 - 3,38 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,47 - 1,70 (m, 4H), 0,95 (t, 6H, $J = 8$ Hz),
APCI+ m/z 360,1 (M+1), 362,1 (M+3)

P ř í k l a d 3 4 0

2-(4-Brom-2-methoxyfenoxy)-4-(1-ethylpropylamino)-6-methyl-
nikotinonitril

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,06 - 7,09 (m, 2H), 6,98 - 7,00 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,73 (brd, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,35 - 3,42 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,43 - 1,72 (m, 4H), 0,95 (t, 6H, $J = 7$ Hz) ppm

Jako jiné příklady sloučenin podle vynálezu lze uvést:

P ř í k l a d 3 4 1

[2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methylpyridin-4-yl]-(1-methoxymethylpropyl)amin

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,05 (s, 2H), 6,04 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,26 (brd, 1H), 3,34 - 3,39 (m, 1H), 3,31 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 1,47 - 1,61 (m, 4H), 0,89 (t, 6H, $J = 8$ Hz) ppm

P ř í k l a d 3 4 2

[2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methyl-3-methylamino-methylpyridin-4-yl](tetrahydrofuran-3-yl)amin

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,03 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,8 - 4,2 (m, 5H), 2,57 (s, 3H), 2,2 - 2,4 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,04 (s, 6H) ppm

P ř í k l a d 3 4 3

[2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methyl-4-(tetrahydrofuran-3-ylamino)pyridin-3-yl]methanol

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,02 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 5,49 (brs, 1H), 4,89 (t, 2H), 4,12 (brs, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,95 (m, 1H) ppm

P ř í k l a d 3 4 4

2-[2-(4-Chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methylpyridin-4-ylamino]-4-methylsulfanylbutan-1-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,06 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,47 (s, 1H),

3,6 - 3,8 (m, 2H), 3,5 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,11 (s, 6H),
2,03 (s, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,69 (m, 1H) ppm

P r e p a r a t i v n í p o s t u p A

(6-Chlor-2-methyl-5-nitropyrimidin-4-yl)-(2,4,6-trimethyl-
pyridin-3-yl)amin

Roztok 2-methyl-5-nitro-4,6-dichlorpyrimidinu (208 mg, 1,00 mmol) ve 2,5 ml acetonitrilu se smísí s 2,4,6-trimethyl-3-aminopyridinem (273 mg, 2 mmol). Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a poté rozloží vodou. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodným chloridem sodným, vysuší a zkoncentruje. Červený zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití chloroformu až 6% methanolu v chloroformu jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (110 mg, 36 %) ve formě oranžového oleje.
 ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,78 (brs, 1H), 6,97 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,17 (s, 3H) ppm

P r e p a r a t i v n í p o s t u p B

2-Chlor-4-(1-ethylpropylamino)-6-methylnikotinová kyselina

Methylester 2-chlor-4-(1-ethylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny se při teplotě místnosti nechá reagovat s $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ve směsi vody a dioxanu. Požadovaný produkt se okyselí na pH 3 a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší a zkoncentruje do sucha. Po tritraci s ethylacetátem se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 164 až 165°C.
Analýza pro $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{O}_2$: vypočteno: C 56,14, H 6,67, N 10,91, nalezeno: C 56,40, N 6,53, H 10,93

P r e p a r a t i v n í p o s t u p C

4-Chlor-6-ethyl-3-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-
-1-oxid

K roztoku 2,4,6-trimethylfenolu v suchém tetrahydrofuranu se přidá hydrid sodný. Vzniklá směs se 20 minut míchá při teplotě místnosti, načež se k ní přidá roztok 2,4-dichlor-6-ethyl-3-methylpyridin-1-oxidu. Reakční směs se 1,5 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, poté ochladí na teplotu místnosti a rozloží vodou. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší a zkoncentruje. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu, které se použije přímo v následujícím stupni.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p D

4-Chlor-6-ethyl-3-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin

K roztoku 4-chlor-6-ethyl-3-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-1-oxidu v methylenchloridu se přidá PCl_3 . Výsledná směs se 20 minut zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na teplotu místnosti a zkoncentruje do sucha. Zbytek se podrobí standardnímu zpracování. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu, po přečištění na silikagelu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 42 až 44°C. Analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClNO}$: vypočteno: C 70,46, H 6,96, N 4,83, nalezeno: C 70,35, H 7,13, N 4,58

P r e p a r a t i v n í p o s t u p E

Dimethylester 2-[4-chlor-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
pyridin-3-ylmethyl]malonové kyseliny

20.05.03
- 196 -

Reakcí 4-chlor-6-ethyl-3-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-fenoxy)pyridinu s dimethylmalonátem/NaH v methanolu se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvého oleje.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p F

4-Chlor-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-3-pyridyl)pyridin

P r e p a r a t i v n í p o s t u p G

Ethylester 2-chlor-4-(1-methoxymethylpropoxy)-6-methyl-nikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,72 (s, 1H), 4,5 (m, 1H), 4,4 (q, 2H), 3,49 (d, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,34 (t, 3H), 0,93 (t, 3H) ppm

P r e p a r a t i v n í p o s t u p H

2-Chlor-4-(1-methoxymethylpropoxy)-6-methylnikotinová kyselina

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,81 (s, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,02 (t, 3H) ppm

P r e p a r a t i v n í p o s t u p I

(2-Chlor-6-methyl-3-nitropyridin-4-yl)-(1-methoxymethyl-propyl)amin

Teplota tání 63 až 65°C. Analýza pro $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$:
vypočteno: C 48,27, H 5,89, N 15,35, nalezeno: C 48,65, H 6,03, N 15,11

23.05.03
- 197

P r e p a r a t i v n í p o s t u p J

(5-Brom-6-chlor-2-methylpyrimidin-4-yl)-(2,4-dichlorfenyl)-
amin

Teplota tání 165 až 167°C. Analýza pro $C_{11}H_7BrCl_3$:
vypočteno: C 35,95, H 1,92, N 11,43, nalezeno: C 36,41, H
1,91, N 11,05

P r e p a r a t i v n í p o s t u p K

(6-Chlor-2-methylpyrimidin-4-yl)-(2,4-dichlorfenyl)amin

Teplota tání 134 až 136°C. Analýza pro $C_{11}H_8Cl_3N_3$:
vypočteno: C 45,79, H 2,79, N 14,56, nalezeno: C 45,91, H
2,69, N 14,50

P r e p a r a t i v n í p o s t u p L

Ethylester [4-chlor-6-(1-ethylpropylamino)-2-methylpyrimidin-
-5-yl]octové kyseliny

Teplota tání 78 až 80°C. Analýza pro $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$:
vypočteno: C 56,09, H 7,40, N 14,02, nalezeno: C 56,31, H
7,60, N 13,94

P r e p a r a t i v n í p o s t u p M

Ethylester 2-[4-brom-2-methyl-6-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
pyrimidin-5-yl]propionové kyseliny

1H NMR ($CDCl_3$): δ 6,66 (s, 2H), 4,2 - 4,3 (m, 2H), 4,0 -
4,15 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,97
(s, 3H), 1,58 (d, 3H), 1,22 (t, 3H) ppm

P r e p a r a t i v n í p o s t u p N

Ethylester 2-(4,6-dibrom-2-methylpyrimidin-5-yl)propionové
kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 4,36 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 2,68 (s, 3H),
1,54 (d, 3H), 1,22 (t, 3H) ppm

P r e p a r a t i v n í p o s t u p O

4-Brom-3-methoxy-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,92 (s, 1H), 6,87 (s, 2H), 4,00 (s, 3H),
2,29 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,05 (s, 6H) ppm

P r e p a r a t i v n í p o s t u p P

4-Brom-2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-3,5-dimethylpyridin

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,04 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 2,42 (s, 3H),
2,17 (s, 3H), 2,03 (s, 6H) ppm

P r e p a r a t i v n í p o s t u p Q

4-Brom-2-(2,4-dichlor-6-methylfenoxy)-3-methoxy-6-methyl-
pyridin

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,3 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,0 (s, 3H),
2,2 (s, 3H), 2,15 (s, 3H) ppm

P r e p a r a t i v n í p o s t u p R

4-Brom-2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-3-methoxy-6-methyl-
pyridin

Analýza pro $C_{15}H_{15}BrClNO_2$: vypočteno: C 50,52, H 4,24, N 3,93, nalezeno: C 50,5ě, H 4,37, N 3,91

P r e p a r a t i v n í p o s t u p S

4-Brom-2-(4-chlor-2-methoxyfenoxy)-3-methoxy-6-methylpyridin

1H NMR ($CDCl_3$): δ 6,9 - 7,1 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,21 (s, 3H) ppm

P r e p a r a t i v n í p o s t u p T

4-Brom-2-(3-chlor-2,6-dimethoxyfenoxy)-3-methoxy-6-methylpyridin

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,17 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,66 (d, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,18 (s, 3H) ppm

P r e p a r a t i v n í p o s t u p U

4-Brom-3-methoxy-6-methyl-2-(2,4,6-trimethoxyfenoxy)pyridin

1H NMR ($CDCl_3$): δ 6,90 (s, 1H), 6,19 (s, 2H), 3,968 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (s, 6H), 2,18 (s, 3H) ppm

P r e p a r a t i v n í p o s t u p V

4-Brom-3-methoxy-2-(4-methoxy-2,6-dimethylfenoxy)-6-methylpyridin

1H NMR ($CDCl_3$): δ 6,92 (s, 1H), 6,60 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,07 (s, 6H) ppm

P r e p a r a t i v n í p o s t u p W

4-Brom-2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-3-ethoxy-6-methylpyridin

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,099 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 4,28 (q, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,51 (t, 3H) ppm

P r e p a r a t i v n í p o s t u p X

4-Brom-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethoxyfenoxy)pyridin

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,99 (s, 1H), 6,25 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 2,47 (s, 3H), 2,25 (s, 3H) ppm

P r e p a r a t i v n í p o s t u p Y

Methylester 4-chlor-2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methyl-
-1-oxynikotinové kyseliny

P r e p a r a t i v n í p o s t u p R R

Methylester 4-chlor-2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methyl-
nikotinové kyseliny

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,03 (s, 2H), 6,869 (s, 1H), 3,969 (s, 3H), 2,259 (s, 3H), 2,05 (s, 6H) ppm

P r e p a r a t i v n í p o s t u p Z

4-Chlor-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-3-karb-
aldehyd

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví oxidací
4-chlor-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-3-yl-
methanolu pyridiniumchlorchromátem v methylenchloridu

prováděnou při teplotě místnosti. Po sloupcové chromatografii se izoluje požadovaný produkt ve formě zelené pevné látky.

^1H NMR (CDCl_3): δ 10,66 (s, 1H), 6,91 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,07 (s, 3H) ppm

P r e p a r a t i v n í p o s t u p A A

Methylester 2-(4-brom-2,6-dimethylfenoxy)-4-chlor-6-methylnikotinové kyseliny

Teplota tání: 108 až 110°C. Analýza pro $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrClNO}_3$:
vypočteno: C 49,96, H 3,93, N 3,64, nalezeno: C 50,07, H 4,10, N 3,57

P r e p a r a t i v n í p o s t u p B B

Methylester 4-chlor-2-(4-chlor-2-methoxyfenoxy)-6-methyl-1-oxynikotinové kyseliny

Teplota tání 117 až 120°C. Analýza pro $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{Cl}_2$:
vypočteno: C 50,30, H 3,66, N 3,91, nalezeno: C 50,41, H 3,55, N 4,00

P r e p a r a t i v n í p o s t u p C C

Methylester 4-chlor-2-(4-chlor-2-methoxyfenoxy)-6-methylnikotinové kyseliny

Teplota tání 92 až 93°C. Analýza pro $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{Cl}_2$:
vypočteno: C 52,65, H 3,83, N 4,09, nalezeno: C 52,34, H 3,85, N 4,13

23.05.03
- 202-

2002-2390

P r e p a r a t i v n í p o s t u p D D

[1-(terc-Butyldimethylsilanyloxymethyl)propyl]-[2-(4-chlor-
-2,6-dimethylfenoxy)-3,6-dimethylpyridin-4-yl]amin

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,06 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,3 (d, 1H),
3,6 - 3,8 (m, 2H), 3,4 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,14 (s, 3H),
2,10 (s, 6H), 1,5 - 1,8 (m, 2H), 1,03 (t, 3H), 0,95 (s, 9H),
0,09 (m, 6H) ppm

Následující sloučeniny se připraví za použití
podobného způsobu, jaký je popsán v příkladu 160, za použití
vhodného 4-brom-2-(substituovaný fenoxy)-6-alkyl- nebo
-alkoxypyridinu a 1-(terc-butyldimethylsilanyloxymethyl)-
propylaminu.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p E E

[1-(terc-Butyldimethylsilanyloxymethyl)propyl]-[3-methoxy-
-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-(S)-yl]amin

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,84 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 4,8 (d, 1H),
3,88 (s, 3H), 3,5 - 3,7 (m, 2H), 3,3 (m, 1H), 2,27 (s, 3H),
2,099 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,75 (m, 1H), 1,55 (m, 1H),
0,97 (t, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,04 (s, 6H) ppm

P r e p a r a t i v n í p o s t u p F F

[1-(terc-Butyldimethylsilanyloxymethyl)propyl]-[2-(4-chlor-
-2,6-dimethylfenoxy)-3-methoxy-6-methylpyridin-4-yl]amin

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,02 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,80 (d, 1H),
3,87 (s, 3H), 3,6 - 3,7 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 2,09 (s, 3H),
2,08 (s, 6H), 1,75 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 0,97 (t, 3H), 0,89
(s, 9H), 0,03 (s, 6H) ppm

23.05.03

- 203 -

P r e p a r a t i v n í p o s t u p G G

4-[1-(terc-Butyldimethylsilanyloxymethyl)propylamino]-2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methylpyridin-3-ol

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,01 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,46 (d, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,5 - 1,8 (m, 2H), 1,06 (s, 9H), 0,98 (t, 3H), 0,24 (s, 6H) ppm

P r e p a r a t i v n í p o s t u p H H

[1-(terc-Butyldimethylsilanyloxymethyl)propyl]-[3-methoxy-6-methyl-2-(2,4,6-trimethoxyfenoxy)pyridin-4-yl]amin

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,19 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,73 (s, 6H), 3,3 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,5 (m, 1H), 0,95 (t, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,04 (s, 6H) ppm

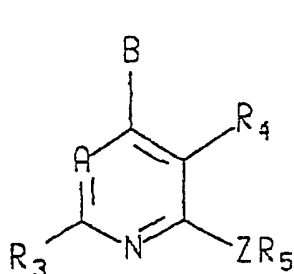
P r e p a r a t i v n í p o s t u p I I

4-{4-[1-(terc-Butyldimethylsilanyloxymethyl)propylamino]-3-methoxy-6-methylpyridin-2-yloxy}-3,5-dimethylbenzonitril

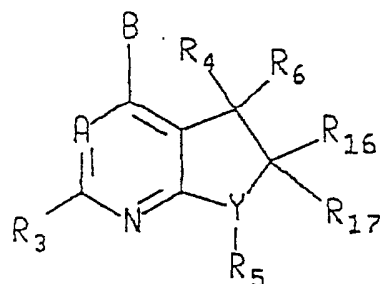
^1H NMR (CDCl_3): δ 7,40 (s, 2H), 6,19 (s, 1H), 4,90 (brs, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,3 (m, 1H), 2,19 (m, 9H), 1,5 - 1,8 (m, 2H), 1,02 (t, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,09 (s, 6H) ppm

P A T E N T O V É N Á R O K Y

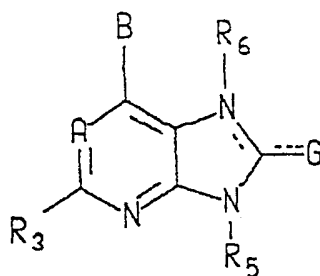
1. Sloučeniny obecného vzorce I, II nebo III



(I)



(II)



(III)

kde

přerušovaná čára představuje vždy případnou dvojnou vazbu, přičemž když přerušovaná čára ve zbytku C---G představuje dvojnou vazbu, potom přerušovaná čára ve zbytku C---N(R₆) nepředstavuje dvojnou vazbu; a přičemž, když přerušovaná čára ve zbytku C---N(R₆) představuje dvojnou vazbu, R₆ v obecném vzorci III chybí a přerušovaná čára ve zbytku ve zbytku C---G nepředstavuje dvojnou vazbu;

A představuje skupinu CR₇ nebo atom dusíku;

B představuje skupinu vzorce $-NR_1R_2$, $-CR_1R_2R_{11}$, $-C(=CR_2R_{12})R_1$, $-NHCHR_1R_2$, $-OCHR_1R_2$, $-CHR_1R_2$, $-CHR_2OR_1$, $-CHR_1OR_2$, $-CHR_2SR_1$, $-C(S)R_2$, $-C(O)R_2$, $-CHR_2NR_2R_2$, $-CHR_1NHR_2$, $-CHR_1N(CH_3)R_2$ nebo $-NR_{12}NR_1R_2$;

když přerušovaná čára ve zbytku $C\text{---}G$ představuje dvojnou vazbu, potom G představuje vodík, kyslík, síru nebo skupinu NH nebo N -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku;

když přerušovaná čára ve zbytku $C\text{---}G$ nepředstavuje dvojnou vazbu, potom $C\text{---}G$ představuje skupinu $C(H)(NH_2)$, CH_2 , $-C(H)(\text{methoxy})$, $-C(H)(\text{ethoxy})$, $-C(H)(O(\text{alkyl se 3 až 4 atomy uhlíku}))$, $-C(H)(\text{halogen})$, $-C(H)-(\text{trifluormethoxy})$, $-C(H)(\text{methyl})$, $-C(H)(\text{ethyl})$, $-C(H)(\text{alkyl se 3 až 4 atomy uhlíku})$, $-C(H)(S(\text{alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku}))$, $-C(\text{alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku})(\text{alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku})$, cyklopropyl, $-C(H)(\text{cyklopropyl})$, thiomethoxy, $-C(H)(NH_2)$, $-C(H)(NHCH_3)$, $-C(H)(N(CH_3)_2)$ nebo $-C(H)(\text{trifluor-methyl})$;

příčemž cyklopropylskupina, methoxyskupina, ethoxyskupina, alkylskupina se 3 až 4 atomy uhlíku a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku zbytku $C\text{---}G$ jsou popřípadě substituovány jednou hydroxyskupinou, methoxyskupinou nebo trifluormethoxyskupinou nebo jsou popřípadě substituovány 1 až 6 atomy fluoru;

Y představuje skupinu CH nebo N ;

Z představuje skupinu NH , kyslík, síru, skupinu N -alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku, $-NC(O)CF_3$ nebo $-C(R_{13}R_{14})$, kde R_{13} a R_{14} každý nezávisle před-

stavuje vodík, trifluormethylskupinu nebo methylskupinu, nebo jeden z R_{13} a R_{14} představuje kyanoskupinu a druhý atom vodíku nebo methylskupinu, nebo $-C(R_{13}R_{14})$ představuje cyklopropylskupinu, nebo Z představuje dusík nebo skupinu CH a tvoří pěti- až šestičlenný heterocyklický kruh anelovaný s R_5 , přičemž tento kruh popřípadě obsahuje dva nebo tři další heterologní členy nezávisle zvolené z kyslíku, dusíku, NR_{12} a $S(O)_m$ a popřípadě obsahuje jednu až tři dvojné vazby a je popřípadě substituován halogenem, alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinou -O-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)_2$, CF_3 nebo OCF_3 , přičemž tento kruh nemůže obsahovat žádnou vazbu -S-S-, -S-O-, -N-S- nebo -O-O- a neobsahuje více než dva heterologní členy O nebo $S(O)_m$;

R_1 představuje skupinu $-C(O)H$, $-C(O)(\text{alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku})$, $-C(O)(\text{alkylen s 1 až 6 atomy uhlíku})(\text{cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku})$, $-C(O)(\text{cykloalkylen se 3 až 8 atomy uhlíku})(\text{cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku})$, $-C(O)(\text{alkylen s 1 až 6 atomy uhlíku})(\text{heterocykloalkyl se 4 až 8 atomy uhlíku})$, $-C(O)(\text{cykloalkylen se 3 až 8 atomy uhlíku})(\text{heterocykloalkyl se 4 až 8 atomy uhlíku})$, -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, -cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku, -heterocykloalkyl se 4 až 8 atomy uhlíku, -(alkylen s 1 až 6 atomy uhlíku)(cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku), -(cykloalkylen se 3 až 8 atomy uhlíku)(heterocykloalkyl se 4 až 8 atomy uhlíku) nebo -O-aryl nebo -O-(alkylen s 1 až 6 atomy uhlíku)aryl; přičemž tento aryl, heterocykloalkyl se 4 až 8 atomy uhlíku, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylen se 3 až 8 atomy uhlíku a alkylen s 1

až 6 atomy uhlíku je každý nezávisle popřípadě substituován 1 až 6 atomy fluoru a je každý nezávisle popřípadě substituován 1 nebo 2 substituenty R_8 nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, -cykloalkylskupiny se 3 až 8 atomy uhlíku, hydroxyskupiny, fluoru, chloru, bromu, jodu, skupiny CF_3 , -O-(alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku), -O-(cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku), -O-CO-(alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku), -O-CO-NH(alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku), -O-CO-N($R_{24}R_{25}$), -N(R_{24})(R_{25}), -S(alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku), -S(cykloalkyl se 3 až 5 atomy uhlíku), -N(alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku)CO(alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku), -NHCO(alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku), -COO(alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku), -CONH(alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku), -CON(alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku)(alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku), CN, NO_2 , -OSO₂(alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku), S^+ (alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku)(alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku)I⁻), -SO(alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku) a -SO₂(alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku); a přičemž alkylové zbytky s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylenové zbytky s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylové zbytky s 5 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylenové zbytky s 5 až 8 atomy uhlíku a heterocykloalkylové zbytky s 5 až 8 atomy uhlíku R_1 popřípadě nezávisle obsahují 1 až 3 dvojné nebo trojné vazby; a přičemž alkylové zbytky s 1 až 4 atomy uhlíku a alkylové zbytky s 1 až 6 atomy uhlíku R_8 jsou popřípadě nezávisle substituovány hydroxyskupinou, alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, arylskupinou, skupinou -CH₂-aryl, -cykloalkyl se 3 až 5 atomy uhlíku nebo -O-(alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku) a jsou popřípadě nezávisle substituovány 1 až 5 atomy fluoru a popřípadě obsahují jednu nebo dvě dvojné

nebo trojné vazby; a přičemž každá heterocykloalkylskupina R_1 obsahuje 1 až 3 heterologní členy zvolené z kyslíku, skupiny $S(O)_m$, dusíku a NR_{12} ;

R_2 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, heterocykloalkyl se 4 až 8 atomy uhlíku, -(alkylen s 1 až 6 atomy uhlíku)(cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku), -(cykloalkylen se 3 až 8 atomy uhlíku)-(cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku), -(alkylen s 1 až 6 atomy uhlíku)(heterocykloalkyl se 4 až 8 atomy uhlíku), -(cykloalkylen se 3 až 8 atomy uhlíku)(heterocykloalkyl se 4 až 8 atomy uhlíku), arylskupinu, -(alkylen s 1 až 6 atomy uhlíku)aryl nebo -(cykloalkylen se 3 až 8 atomy uhlíku)(aryl), přičemž každá z výše uvedených skupin R_2 je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými z chloru, fluoru a alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, kde jeden z 1 až 3 substituentů může být dále zvolen z bromu, jodu, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, skupiny -OH, -O-CO(alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku), -O-CO-N(alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku)(alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku), -S(alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku), -S(O)(alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku), -S(O)₂(alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku), S⁺(alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku)(alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku)I⁺, CN a NO₂, a zbytky alkyl s 1 až 12 atomy uhlíku, -(alkylen s 1 až 6 atomy uhlíku), -(cykloalkyl s 5 až 8 atomy uhlíku), -(cykloalkylen s 5 až 8 atomy uhlíku) a -(heterocykloalkyl s 5 až 8 atomy uhlíku) R_2 mohou popřípadě nezávisle obsahovat 1 až 3 dvojné nebo trojné vazby; a přičemž každá heterocykloalkylskupina R_2 obsahuje 1 až 3 heterologní členy zvolené z kyslíku, $S(O)_m$, dusíku a NR_{12} ;

nebo když R_1 a R_2 jsou jako v $-\text{NHCHR}_1\text{R}_2$, $-\text{OCHR}_1\text{R}_2$, $-\text{SCHR}_1\text{R}_2$, $-\text{CHR}_1\text{R}_2$ nebo $-\text{NR}_1\text{R}_2$, R_1 a R_2 zbytku B mohou tvořit nasycený pěti- až osmičlenný kruh, který popřípadě obsahuje 1 nebo 2 dvojné vazby a v němž jeden nebo dva kruhové atomy uhlíku jsou popřípadě nahrazeny kyslíkem, skupinou $\text{S}(\text{O})_m$, dusíkem nebo NR_{12} ; a kterýžto karbocyklický kruh je popřípadě substituován 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z hydroxyskupiny, alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, fluoru, chloru, bromu, jodu, skupiny CF_3 , $-\text{O}-(\text{alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku})$, $-\text{O}-\text{CO}-(\text{alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku})$, $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}(\text{alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku})$, $-\text{O}-\text{CON}(\text{alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku})(\text{alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku})$, $-\text{NH}(\text{alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku})$, $-\text{N}(\text{alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku})(\text{alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku})$, $-\text{S}(\text{alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku})$, $-\text{N}(\text{alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku})\text{CO}(\text{alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku})-$, $-\text{NHCO}(\text{alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku})$, $-\text{COO}(\text{alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku})$, $-\text{CONH}(\text{alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku})$, $-\text{CON}(\text{alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku})(\text{alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku})$, CN , NO_2 , $-\text{OSO}_2(\text{alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku})$, $-\text{SO}(\text{alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku})$ a $-\text{SO}_2(\text{alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku})$, přičemž jeden z těchto 1 až 3 substituentů může být dále zvolen z fenylskupiny;

R_3 představuje methylskupinu, ethylskupinu, fluor, chlor, brom, jod, kyanoskupinu, methoxyskupinu, OCF_3 , NH_2 , $\text{NH}(\text{alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku})$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCOCF}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $\text{S}(\text{O})_m(\text{alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku})$, CONH_2 , $-\text{CONHCH}_3$, $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$ nebo $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$;

R_4 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, -(alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku)(cykloalkyl se 3 až 5 atomy uhlíku), (cykloalkylen se 3 až 5 atomy uhlíku)(cykloalkyl se 3 až 5 atomy uhlíku), kyano-skupinu, fluor, chlor, brom, jod, $-OR_{24}$, alkoxy-skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, $-O-(\text{cykloalkyl se 3 až 5 atomy uhlíku})$, $-O-(\text{alkylen a 1 až 4 atomy uhlíku})(\text{cykloalkyl se 3 až 5 atomy uhlíku})$, $-O-(\text{cykloalkylen se 3 až 5 atomy uhlíku})(\text{cykloalkyl se 3 až 5 atomy uhlíku})$, $-\text{CH}_2\text{SC}(\text{S})\text{O}(\text{alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku})$, $-\text{CH}_2\text{OCF}_3$, $-\text{CF}_3$, aminoskupinu, nitroskupinu, $-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, $-(\text{alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku})-\text{OR}_{24}$, $-(\text{alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku})\text{Cl}$, $-(\text{alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku})\text{R}_{24}\text{R}_{25}$, $-\text{NHCOR}_{24}$, $-\text{NHCONR}_{24}\text{R}_{25}$, $-\text{C}=\text{NOR}_{24}$, $-\text{NHNOR}_{24}\text{R}_{25}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{24}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHNOR}_{24}\text{R}_{25}$ a $-\text{COOR}_{24}$, přičemž alkylové a alkylenové skupiny zbytku R_4 popřípadě nezávisle obsahují 1 nebo 2 dvojné nebo trojné vazby a jsou popřípadě nezávisle substituovány 1 nebo 2 substituenty R_{10} nezávisle zvolenými z hydroxyskupiny, aminoskupiny, skupinu $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHCOCH}_2\text{Cl}$, $-\text{NH}(\text{alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku})$, $-\text{N}(\text{alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku})(\text{alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku})$, $-\text{COO}(\text{alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku})$, $-\text{COOH}$, $-\text{CO}(\text{alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku})$, alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, thioalkylskupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, kyanoskupiny a nitroskupiny a 1 až 4 substituenty nezávisle zvolenými z fluoru a chloru;

R_5 představuje arylskupinu nebo heteroarylskupinu a je substituován 1 až 4 substituenty R_{27} nezávisle zvolenými z halogenu, alkylskupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, skupiny $-(\text{alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku})-$

(cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku), -(alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku)(heterocykloalkyl se 4 až 8 atomy uhlíku), -(cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku), -(heterocykloalkyl se 4 až 8 atomy uhlíku), -(cykloalkylen se 3 až 8 atomy uhlíku)(cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku), -(cykloalkylen se 3 až 8 atomy uhlíku)(heterocykloalkyl se 4 až 8 atomy uhlíku), halogenalkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, nitro-skupiny, kyanoskupiny, $-NR_{24}R_{25}$, $-NR_{24}COR_{25}$, $-NR_{24}CO_2R_{26}$, $-COR_{24}$, $-OR_{25}$, $-CONR_{24}R_{25}$, $-CO(NOR_{22})R_{23}$, $-CO_2R_{26}$, $-C=N(OR_{22})R_{23}$ a $-S(O)_mR_{23}$, přičemž skupiny alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku, (alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku), (cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku), (cykloalkylen se 3 až 8 atomy uhlíku) a (heterocykloalkyl se 4 až 8 atomy uhlíku) jsou popřípadě substituovány 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými z alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupiny se 3 až 8 atomy uhlíku, skupiny (alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku)(cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku), -(cykloalkylen se 3 až 8 atomy uhlíku)(cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku), halogenalkylskupiny se 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupiny, alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, nitroskupiny, halogenu, kyanoskupiny, $-NR_{24}R_{25}$, $-NR_{24}COR_{25}$, $-NR_{24}CO_2R_{26}$, $-COR_{24}$, $-OR_{25}$, $-CONR_{24}R_{25}$, $-CO_2R_{26}$, $-CO(NOR_{22})R_{23}$ a $-S(O)_mR_{23}$; a přičemž dva sousední substituenty skupiny R_5 mohou popřípadě tvořit pěti- až sedmičlenný kruh, nasyčený nebo nenasycený, anelovaný k R_5 , kterýžto kruh popřípadě obsahuje 1, 2 nebo 3 heterologní členy nezávisle zvolené z kyslíku, skupiny $S(O)_m$ a N, ale neobsahuje žádné vazby $-S-S-$, $-O-O-$, $-S-O-$ nebo $-N-S-$ a je popřípadě substituován alkylskupinou

s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupinou se 3 až 8 atomy uhlíku, skupinou -(alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku)(cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku), -(cykloalkylen se 3 až 8 atomy uhlíku)(cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku), halogenalkylskupinou se 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinou, halogenem, kyanoskupinou, $-NR_{24}R_{25}$, $-NR_{24}COR_{25}$, $-NR_{24}CO_2R_{26}$, $-COR_{24}$, $-OR_{25}$, $-CONR_{24}R_{25}$, $-CO_2R_{26}$, $-CO(NOR_{26})R_{25}$ a $-S(O)_mR_{23}$; přičemž jeden z 1 až 4 případných substituentů R_{27} může být dále zvolen ze skupin $-SO_2NH(alkyl\ s\ 1\ až\ 4\ atomy\ uhlíku)$, $-SO_2NH(alkylen\ s\ 1\ až\ 4\ atomy\ uhlíku)(cykloalkyl\ se\ 3\ až\ 8\ atomy\ uhlíku)$, $-SO_2NH(cykloalkyl\ se\ 3\ až\ 8\ atomy\ uhlíku)$, $-SO_2NH(cykloalkylen\ se\ 3\ až\ 8\ atomy\ uhlíku)(cykloalkyl\ se\ 3\ až\ 8\ atomy\ uhlíku)$, $-SO_2N(alkyl\ s\ 1\ až\ 4\ atomy\ uhlíku)(alkyl\ s\ 1\ až\ 2\ atomy\ uhlíku)$, $-SO_2NH_2$, $-NHSO_2(alkyl\ s\ 1\ až\ 4\ atomy\ uhlíku)$, $-NHSO_2(cykloalkyl\ se\ 3\ až\ 8\ atomy\ uhlíku)$, $-NHSO_2(alkylen\ s\ 1\ až\ 4\ atomy\ uhlíku)(cykloalkyl\ se\ 3\ až\ 8\ atomy\ uhlíku)$ a $-NHSO_2(cykloalkylen\ se\ 3\ až\ 8\ atomy\ uhlíku)(cykloalkyl\ se\ 3\ až\ 8\ atomy\ uhlíku)$; a přičemž alkylové a alkylenové skupiny zbytku R_5 mohou nezávisle popřípadě obsahovat jednu dvojnou nebo trojnou vazbu;

R_6 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, -(alkylen s 1 až 6 atomy uhlíku)(cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku) nebo -(cykloalkylen se 3 až 8 atomy uhlíku)(cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku), přičemž tato alkylskupina a cykloalkylskupina jsou popřípadě substituovány jednou hydroxyskupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou nebo skupinou fluoru; nebo, když je sloučeninou sloučenina obecného vzorce II, R_6 a R_4 mohou dohromady tvořit oxosku-

pinu (=O) nebo mohou být spojeny za vzniku tří- až osmičlenného karboxyklického kruhu, který popřípadě obsahuje 1 až 3 dvojně vazby a popřípadě obsahuje 1, 2 nebo 3 heterologní kruhové členy zvolené z kyslíku, SO_m , dusíku a NR_{12} , ale neobsahuje žádné vazby -O-O-, -S-O-, -S-S- nebo -N-S-, a dále je popřípadě substituován alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylskupinou se 3 až 6 atomy uhlíku, přičemž alkylový substituent s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě obsahuje jednu dvojnou nebo trojnou vazbu;

- R_7 představuje vodík, methylskupinu, fluor, chlor, brom, jod, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, skupinu -O(alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku), -O(cyklopropyl)-, -COO(alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku), -COO(cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku), -OCF₃, CF₃, -CH₂OH nebo CH₂OCH₃;
- R_{11} představuje vodík, hydroxyskupinu, fluor, ethoxy-skupinu nebo methoxyskupinu;
- R_{12} představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;
- R_{16} a R_{17} představuje každý nezávisle vodík, hydroxyskupinu, methylskupinu, ethylskupinu, methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu, přičemž však R_{16} a R_{17} nepředstavují oba methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu; nebo R_{16} a R_{17} dohromady tvoří oxoskupinu (=O); nebo R_{16} a R_{17} jsou spojeny za vzniku tří- až osmičlenného karbocyklického kruhu, který popřípadě obsahuje 1 až 3 dvojně vazby a popřípadě obsahuje 1 až 3 heterologní kruhové členy zvolené z kyslíku, skupiny SO_m , dusíku a NR_{12} , ale neobsahuje žádné

vazby -O-O-, -S-O-, -S-S- nebo -N-S- a dále je popřípadě substituován alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylskupinou se 3 až 6 atomy uhlíku, přičemž alkylový substituent s 1 až 4 atomy uhlíku může popřípadě obsahovat jednu dvojnou nebo trojnou vazbu;

R₂₂ nezávisle při každém svém výskytu představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, alkynylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku nebo skupinu (cykloalkylen se 3 až 8 atomy uhlíku)(cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku) nebo (alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku)(cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku);

R₂₃ nezávisle při každém svém výskytu představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyalkylskupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, skupinu -(alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku)(cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku), -(cykloalkylen se 3 až 8 atomy uhlíku)(cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku), arylskupinu, -(alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku)aryl, piperidin, pyrrolidin, piperazin, N-methylpiperazin, morfolin a thiomorfolin;

R₂₄ a R₂₅ je nezávisle při každém svém výskytu zvolen z vodíku, skupiny -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, zejména -CF₃, -CHF₂, CF₂CF₃ nebo CH₂CF₃, -(alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku)OH, -(alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku)-O-(alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku), -(alkylen

s 1 až 4 atomy uhlíku)-O-(cykloalkyl se 3 až 5 atomy uhlíku), cykloalkylskupiny se 3 až 8 atomy uhlíku, -(alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku)(heterocykloalkyl se 4 až 8 atomy uhlíku), -(cykloalkylen se 3 až 8 atomy uhlíku)(heterocykloalkyl se 4 až 8 atomy uhlíku), arylskupiny a skupiny -(alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku)(aryl), kde skupiny -heterocykloalkyl se 4 až 8 atomy uhlíku jsou vždy nezávisle popřípadě substituovány arylskupinou, skupinou CH_2 -aryl nebo alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a mohou popřípadě obsahovat 1 nebo 2 dvojné nebo trojné vazby; nebo když R_{24} a R_{25} jsou jako $\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, -(alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku) $\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$ nebo $-\text{NHCONR}_{24}\text{R}_{25}$, potom $\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$ může dále popřípadě tvořit čtyř- až osmičlenný heterocyklický kruh, který popřípadě obsahuje 1 nebo 2 další heterologní členy nezávisle zvolené z $\text{S}(\text{O})_m$, kyslíku, dusíku a NR_{12} a popřípadě obsahuje 1 až 3 dvojné vazby;

R_{26} nezávisle při každém svém výskytu představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, skupinu -(alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku)(cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku), -(cykloalkylen se 3 až 8 atomy uhlíku)(cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku), arylskupinu nebo skupinu -(alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku)(aryl); a

m vždy nezávisle představuje číslo 0, 1 nebo 2,

příčemž heterocykloalkylové skupiny sloučenin obecného vzorce I, II nebo III neobsahují žádné vazby -S-S-, -S-O-,

-N-S- nebo -O-O-, a neobsahují více než dva heterologní členy O a S(O)_m;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

2. Sloučeniny podle nároku 1, kde R₄ představuje skupinu -NHCH₂CF₃, -CONHNH₂, -CONHNHCH₃, -OCF₃, fluor, -OCHF₂, -OCH₂(cykloalkyl se 3 až 5 atomy uhlíku), -O-(cykloalkyl se 3 až 5 atomy uhlíku), -SCH₂(cykloalkyl se 3 až 5 atomy uhlíku), -S(cykloalkyl se 3 až 5 atomy uhlíku), -OCH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, chlor, brom, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂OCF₃, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -C(O)CH₃, -NR₂₄R₂₅, -NO₂, -CH(OH)CH₃ nebo -CN.

3. Sloučeniny podle nároku 1, kde R₄ představuje skupinu -C(O)NR₂₄R₂₅ nebo -C(O)NHR₂₄R₂₅.

4. Sloučeniny podle nároku 3, kde R₂₄ a R₂₅ představuje každý nezávisle vodík nebo -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku.

5. Sloučeniny podle nároku 1, kde R₄ představuje skupinu -(alkylen s 1 až 4 atomy uhlíku)NR₂₄R₂₅.

6. Sloučeniny podle nároku 1, kde R₄ představuje skupinu -COOCH₃ nebo -COOCH₂CH₃.

7. Sloučeniny podle nároku 6, kde R₄ představuje skupinu -COOCH₃.

8. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, kde Z představuje O; B představuje skupinu -NHCHR₁R₂, kde R₁ přednostně představuje skupinu -C(O)H, -C(O)(alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku) nebo -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku je popřípadě substituován 1 až

6 atomy fluoru nebo 1 nebo 2 R_8 nezávisle zvolenými ze skupiny -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupiny a -O-(alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku), a R_2 přednostně představuje skupinu -alkyl s 1 až 12 atomy uhlíku, která popřípadě obsahuje 1 až 3 dvojně nebo trojně vazby a je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty zvolenými z fluoru a alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; R_5 a R_6 představuje fenyl-, pyridyl- nebo pyrimidinylskupinu substituovanou 2 nebo 3 skupinami R_{27} zvolenými z halogenu, skupiny -(halogenalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku), $-C(O)R_{24}$, $-OR_{25}$, $-C(O)NR_{24}R_{25}$ a alkylskupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty, přednostně jedním substituentem, zvolenými z hydroxyskupiny, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a $-NR_{24}R_{25}$; a R_4 představuje skupinu $-C(O)NR_{24}R_{25}$.

9. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, kde Z představuje O; B představuje skupinu $-NHCHR_1R_2$, kde R_1 přednostně představuje skupinu $-C(O)H$, $-C(O)(\text{alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku})$ nebo -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku je popřípadě substituován 1 až 6 atomy fluoru nebo 1 nebo 2 R_8 nezávisle zvolenými ze skupiny -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupiny a -O-(alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku), a R_2 přednostně představuje skupinu -alkyl s 1 až 12 atomy uhlíku, která popřípadě obsahuje 1 až 3 dvojně nebo trojně vazby a je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty zvolenými z fluoru a alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; R_5 je R_5 představuje fenyl-, pyridyl- nebo pyrimidinylskupinu substituovanou 2 nebo 3 skupinami R_{27} zvolenými z halogenu, skupiny -(halogenalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku), $-C(O)R_{24}$, $-OR_{25}$, $-C(O)NR_{24}R_{25}$ a alkylskupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty, přednostně jedním substituentem, zvolenými z hydroxyskupiny, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a $-NR_{24}R_{25}$;

a R_4 představuje skupinu $-NR_1R_2$, kde R_1 přednostně představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupiny se 3 až 8 atomy uhlíku nebo skupinu $-(\text{alkylen s 1 až 6 atomy uhlíku})(\text{cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku})$, výhodněji skupinu $(\text{alkylen s 1 až 6 atomy uhlíku})(\text{cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku})$ a R_2 přednostně představuje alkylskupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, která popřípadě obsahuje 1 až 3 dvojné nebo trojné vazby a je popřípadě substituována 1 až 3 atomy fluoru.

10. Sloučeniny podle nároku 1 zvolené ze souboru sestávajícího z

2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-hydroxymethylpropyl-amino)-6,N-dimethylnikotinamidu,

2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-methoxymethylpropyl-amino)-6,N-dimethylnikotinamidu,

2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-methoxymethylpropyl-amino)-6-methylnikotinamidu,

2-(4-brom-2-methoxyfenoxy)-4-(1-ethylpropylamino)-6-methylnikotinamidu,

2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-ethyl-2-methoxypropyl-amino)-6-methylnikotinamidu,

2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-ethyl-2-methoxypropyl-amino)-6,N-dimethylnikotinamidu,

2-(4-chlor-2-trifluormethoxyfenoxy)-4-(1-ethylpropylamino)-6-methylnikotinamidu,

2-(4-chlor-2-trifluormethoxyfenoxy)-4-(1-ethylpropylamino)-
-6-N-dimethylnikotinamidu,

2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1S,2R-1-ethyl-2-methoxy-
propylamino)-6,N-dimethylnikotinamidu,

2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1S,2S-1-ethyl-2-methoxy-
propylamino)-6,N-dimethylnikotinamidu

2-(4-brom-2-methoxyfenoxy)-4-(1-ethylpropylamino)-6-methyl-
nikotinonitrilu,

4-[4-(1-ethylpropoxy)-3,6-dimethylpyridin-2-yloxy]-3,5-di-
methylbenzamidu,

methylesteru 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methyl-4-(1-
-methylsulfanylmethylpropylamino)nikotinové kyseliny,

methylesteru 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-hydroxy-
methylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny,

2-(4-brom-2,6-dimethylfenoxy)-4-(1-ethylpropylamino)-6-
-methylnikotinonitrilu,

methylesteru 2-(4-chlor-2-trifluormethoxyfenoxy)-4-(1-
-ethylpropylamino)-6-methylnikotinové kyseliny a

methylesteru 2-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-6-methyl-4-
-(tetrahydrofuran-3-ylamino)nikotinové kyseliny

a jejich farmaceuticky vhodných solí.

11. Farmaceutická kompozice pro léčení (a) poruch
nebo stavů, jejichž léčení je možno provádět nebo usnadňovat
antagonizací CRF, jako jejichž neomezujícím příkladem jsou

poruchy, vyvolané nebo usnadněné CRF, nebo (b) poruch nebo stavů zvolených ze souboru sestávajícího ze zánětlivých poruch, jako je rheumatoidní arthritida a osteoarthritis, bolest, asthma, psoriasis a alergie; generalizovaných úzkostných poruch; paniky; fobií, jako sociální fobie, agorafobie a specifických fobií; obsesivně-kompulsivní poruchy; posttraumatické stresové poruchy; poruch spánku indukovaných stresem; percepce bolesti, jako je fibromyalgie; poruch nálady, jako jsou deprese, jako velká deprese, deprese s jedinou epizodou, rekurentní deprese, deprese u zneužitých dětí, poruchy nálady spojené s premenstruačním syndromem a poporodní deprese; dysthémie; bipolárních poruch; cyklothémie; syndromu chronické únavy; bolesti hlavy vyvolané stresem; rakoviny; syndromu dráždivého střeva; Crohnovy choroby; spastického tračníku; pooperační neprůchodnosti střev; vředů; diarrhey; horečky vyvolané stresem; infekcí virem lidské imunitní nedostatečnosti; neurodegenerativních chorob, jako Alzheimerovy choroby, Parkinsonovy choroby a Huntingtonovy choroby; gastrointestinálních chorob; poruch příjmu potravy, jako anorexia a bulimia nervosa; hemoragického stresu; závislosti a návyků na chemických látkách, jako závislosti na alkoholu, kokainu, heroinu, benzodiazepinech nebo jiných látkách; symptomů po odnětí alkoholu a drog; psychotických epizod indukovaných stresem; euthyroidního chorobného syndromu; syndromu nevhodného antidiarrheického hormonu; obezity; neplodnosti; poranění hlavy; poranění míchy; ischemického poškození neuronů, jako cerebrální ischemie, jako ischemie podvěsku mozkového; excitotoxického poškození neuronů; epilepsie; mrtvice; imunitních dysfunkcí, jako imunitních dysfunkcí indukovaných stresem, jako stresového syndromu vepřů, kinetóza hovězího skotu, paroxysmální fibrilace u koní, dysfunkce indukované omezeným pohybem u kuřat, stresu po ostříhání u ovcí nebo stresu u psů vyvolaného interakcí člověk-zvíře; svalových křečí; inkontinence moči;

senilní demence Alzheimerova typu; multiinfarktové demence; amyotrofické laterální sklerosy; hypertenze; tachykardie; městnavého srdečního selhání; osteoporosy; předčasného porodu; hypoglykemie a syndromu X u savců, včetně člověka, a ptáků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 v množství účinném pro léčení takových poruch nebo stavů, a farmaceuticky vhodný nosič.

12. Způsob léčení (a) poruch nebo stavů, jejichž léčení je možno provádět nebo usnadňovat antagonizací CRF, jako jejichž neomezujícím příkladem jsou poruchy, vyvolané nebo usnadněné CRF, nebo (b) poruch nebo stavů zvolených ze souboru sestávajícího ze zánětlivých poruch, jako je rheumatoidní arthritida a osteoarthritis, bolest, astma, psoriasis a alergie; generalizovaných úzkostných poruch; paniky; fobií, jako sociální fobie, agorafobie a specifických fobií; obsesivně-kompulsivní poruchy; posttraumatické stresové poruchy; poruch spánku indukovaných stresem; percepce bolesti, jako je fibromyalgie; poruch nálady, jako jsou deprese, jako velká deprese, deprese s jedinou epizodou, rekurentní deprese, deprese u zneužitých dětí, poruchy nálady spojené s premenstruačním syndromem a poporodní deprese; dysthemie; bipolárních poruch; cyklothymie; syndromu chronické únavy; bolesti hlavy vyvolané stresem; rakoviny; syndromu dráždivého střeva; Crohnovy choroby; spastického tračníku; pooperační neprůchodnosti střev; vředů; diarrhey; horečky vyvolané stresem; infekcí virem lidské imunitní nedostatečnosti; neurodegenerativních chorob, jako Alzheimerovy choroby, Parkinsonovy choroby a Huntingtonovy choroby; gastrointestinálních chorob; poruch příjmu potravy, jako anorexia a bulimia nervosa; hemorrhagického stresu; závislostí a návyků na chemických látkách, jako závislosti na alkoholu, kokainu, heroinu, benzodiazepinech nebo jiných látkách; symptomů po odnětí alkoholu a drog; psychotických epizod

indukovaných stresem; euthyroidního chorobného syndromu; syndromu nevhodného antidiarrheického hormonu; obezity; neplodnosti; poranění hlavy; poranění míchy; ischemického poškození neuronů, jako cerebrální ischemie, jako ischemie podvěsku mozkového; excitotoxického poškození neuronů; epilepsie; mrtvice; imunitních dysfunkcí, jako imunitních dysfunkcí indukovaných stresem, jako stresového syndromu vepřů, kinetóz hovězího skotu, paroxysmální fibrilace u koní, dysfunkce indukované omezeným pohybem u kuřat, stresu po ostříhání u ovcí nebo stresu u psů vyvolaného interakcí člověk-zvíře; svalových křečí; inkontinence moči; senilní demence Alzheimerova typu; multiinfarktové demence; amyotrofické laterální sklerosy; hypertenze; tachykardie; městnavého srdečního selhání; osteoporosy; předčasného porodu; hypoglykemie a syndromu X u savců, včetně člověka, a ptáků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se subjektu, který takové léčení potřebuje, podává sloučenina sloučenina podle nároku 1 v množství účinném pro léčení takové poruchy nebo stavu.

13. Způsob léčení stavu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se při něm podává sloučenina podle nároku 1 v množství, které je účinné při léčení takového stavu, přičemž tento stav je zvolen ze souboru sestávajícího ze

a) abnormálního cirkadiálního rytmu;

b) deprese, dále kde se při léčení deprese podává druhá sloučenina pro léčení depresí, jejíž nástup účinku je oproti nástupu účinku takového antagonisty CRF opožděn; a

c) emese.

14. Způsob podle nároku 13, v y z n a č u j í c í s e t í m , že stavem je abnormální cirkadiální rytmus a

sloučenina se podává v kombinaci s druhou sloučeninou, která je užitečná při léčení poruch spánku.

15. Způsob podle nároku 14, v y z n a č u j í c í s e t í m, že druhá sloučenina je zvolena ze souboru sestávajícího z antagonistů tachykininu, agonistů mozkových receptorů GABA, melatonergických sloučenin, agonistů mozkových receptorů GABA, antagonistů receptoru 5HT₂ a sloučenin vázajících receptor D4.

16. Způsob podle nároku 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že stavem je deprese a druhá sloučenina, jejíž nástup účinku je oproti nástupu účinku takového antagonisty CRF opožděn, je zvolena ze souboru sestávajícího ze selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu, tricyklických antidepresiv, inhibitorů zpětného vychytávání norepinefrinu, lithia, bupropionu, sertralinu, fluoxetinu, trazodonu a tricyklických antidepresiv zvolených ze souboru sestávajícího z imipraminu, amitriptylinu, trimipraminu, doxepinu, desipraminu, nortriptylinu, protriptylinu, amoxapinu, klomipraminu, maprotilinu a karbamazepinu a jejich farmaceuticky vhodných solí a esterů.

17. Způsob podle nároku 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že stavem je emese a že dále zahrnuje podávání druhé sloučeniny pro léčení emese.

18. Způsob podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e t í m, že druhá sloučenina pro léčení emese je zvolena ze souboru sestávajícího z antagonistů tachykininu, antagonistů 5HT₃, agonistů GABA a inhibitorů látky P.

19. Farmaceutická kompozice pro léčení stavu, v y z n a č u j í c í s e t í m, obsahuje sloučeninu podle nároku 1 v množství, které je účinné při léčení

takového stavu a farmaceuticky vhodný nosič, přičemž tento stav je zvolen ze souboru sestávajícího ze

a) abnormálního cirkadiálního rytmu;

b) deprese, dále kde se při léčení deprese podává druhá sloučenina pro léčení depresí, jejíž nástup účinku je oproti nástupu účinku takového antagonisty CRF opožděn; a

c) emese.

20. Farmaceutická kompozice podle nároku 19, v y z n a č u j í c í s e t í m , že stavem je abnormální cirkadiální rytmus a sloučenina je kombinována s druhou sloučeninou, která je užitečná při léčení poruch spánku.

21. Farmaceutická kompozice podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m , že druhá sloučenina je zvolena ze souboru sestávajícího z antagonistů tachykininu, agonistů mozkových receptorů GABA, melatonergických sloučenin, agonistů mozkových receptorů GABA, antagonistů receptoru 5HT₂ a sloučenin vázajících receptor D4.

22. Farmaceutická kompozice podle nároku 19, v y z n a č u j í c í s e t í m , že stavem je deprese a druhá sloučenina s opožděným nástupem účinku je zvolena ze souboru sestávajícího ze selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu, tricyklických antidepresiv, inhibitorů zpětného vychytávání norepinefrinu, lithia, bupropionu, sertralinu, fluoxetinu, trazodonu a tricyklických antidepresiv zvolených ze souboru sestávajícího z imipraminu, amitriptylinu, trimipraminu, doxepinu, desipraminu, nortriptylinu, protriptylinu, amoxapinu, klomipraminu, maprotilinu a karbamazepinu a jejich farmaceuticky vhodných solí a esterů.

23.05.03

- 225 -

23. Farmaceutická kompozice podle nároku 19,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že stavem je emese
a že dále zahrnuje podávání druhé sloučeniny pro léčení
emese.

24. Farmaceutická kompozice podle nároku 19,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že druhá sloučenina
pro léčení emese je zvolena ze souboru sestávajícího
z antagonistů tachykininu, antagonistů 5HT3, agonistů GABA
a inhibitorů látky P.

01-1711-02-Ma