



ESTADO DE PAGOS DE DECRETOS
Pagacion: 01 3117
Fecha: 2001-01-17 16:07:15
Tramite: 002 FARMACIA D. I. FARMACIA/ 411 FARMACIA
Dependencia: 002 FARMACIA D. I. FARMACIA/ 411 FARMACIA

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razon Social

PFIZER PRODUCTS INC ✓

No de Identificacion

Representante Legal (Persona Juridica)

Pais de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA ✓

Departamento o Estado

ESTADO DE CONNECTICUT

Direccion

EASTERN POINT ROAD GROTON CONNECTICUT 06340 ✓

Ciudad

Telefono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

CARLOS R OLARTE ✓

Direccion

CALLE 35 No 7 25 Piso 4 ✓

Ciudad

SANTAFE DE BOGOTA

Telefono

285 14 00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

YUHPYNG LIANG CHEN ✓

Identificacion

Direccion

Telefono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Titulo de la Invencion

ANTAGONISTAS DEL FACTOR LIBERADOR DE CORTICOTROPINA ✓

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) Pais

US

(32) Fecha

Enero 18 2000 ✓

(31) No Solicitud

60/176 611

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud ✓

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61 K 31/52

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- Certificado de Existencia y Representacion Legal cuando el solicitante sea Persona Juridica ☒
- Los poderes debidamente otorgados o mención de su protocolizacion ante la SIC **Adjunto** ☒
- Recibo de la tasa respectiva ☒
- Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicacion ☐
- Si se reivindica prioridad Andina ☐
- Copia de la primera solicitud ☐
- Traduccion oficial ☐
- Si se reivindica prioridad Unionista ☐
- Copia certificada de la primera solicitud ☒
- Nota Debe presentarse dentro de los tres (3) meses contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior ☐
- Traduccion simple ☒
- Capitulo descriptivo ☒
- Dibujos planos necesarios ☐
- Caso reivindicatorio ☒
- Tarjeta archivo propietarios segun formato ☒
- Tarjeta archivo tematico segun formato ☒
- Extracto para publicacion segun formato ☒
- Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms ☐
- Otros Documentos **Sustitución** ☒

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO
QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE CARLOS R OLARTE

CC 79 782 747 de Bogota

TP No 74 295



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT 890175089

REIBO OFICIAL DE CAJA 77,43
FECHA DICIEMBRE 8 DE 2000

SUPERINTENDENCIA Y GOBIERNO
Radicación: SIC33117 C/00000000 Folia: 459
Fecha de Emisión: 2001-01-17 16:07:56
Trámite: C32 PATENTES Y REGISTRO/ 411 PRESTEC
Dependencia: 2025 DIVISION DE BIENES NACIONALES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSA	CUENTA	No. PAGO	VALOR PAGO
OROE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050 001 0 6	31 9023	2,010,000 00
OROE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	0 0-00 10 6	31490 4	10,000 00

***** CONCEPTO *****

CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1. RANITOS DE SOL DE PATENTE DE IN	608,000 00
TOTAL	608,000 00

SOL SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE

Carrera 13 No 27 00 Pisos 5 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
e-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

RAISBECK LARA RODRIGUEZ & RUEDA

MIEMBROS DE LA FIRMA

BAKER & MCKENZIE

CALLE 35 No 7 25 Piso 4
TELÉFONO (57 1) 285 1400
SANTA FE DE BOGOTÁ D C
COLOMBIA

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re "Nueva solicitud de Patente de Invención
Titulada ANTAGONISTAS DEL FACTOR
LIBERADOR DE CORTICOTROPINA"
Solicitante PFIZER PRODUCTS INC

ALVARO CORREA ORDONEZ mayor de edad y vecino de Santafé de Bogota
D C identificado como aparece al pie de mi firma actuando en mi caracter de apoderado
de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que
SUSTITUYO el poder a mi conferido por la mencionada sociedad en el doctor CARLOS
R OLARTE identificado con la Cédula de Ciudadania No 79 782 747 de Bogota y con
la Tarjeta Profesional No 74 295

El apoderado sustituto queda con las mismas facultades del principal

Ratifico toda actuación realizada hasta la fecha

Atentamente

ALVARO CORREA ORDOÑEZ
C C No 79 143 366 de Usaquen
T P 20 281

**DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Y PRESENTACION PERSONAL**
Ante el Notario Once del Circuito de Santa Fe de
Bogotá compareció [Firma]

Qu en ex h b ó la C C No 18749686
expedida en Oron + P 2028
y declaró que la firma y huella que aparacen
el presente memorial son suyas y que el contu
do del mismo es cierto
Memorial dirigido a Interesado

S ntafé de B gotá D C 12 ENE 2007

[Firma]
Firma del Declarante

[Huella]
HUELLA

Notario de la Diligencia

EL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTÁ



13/10
8
5

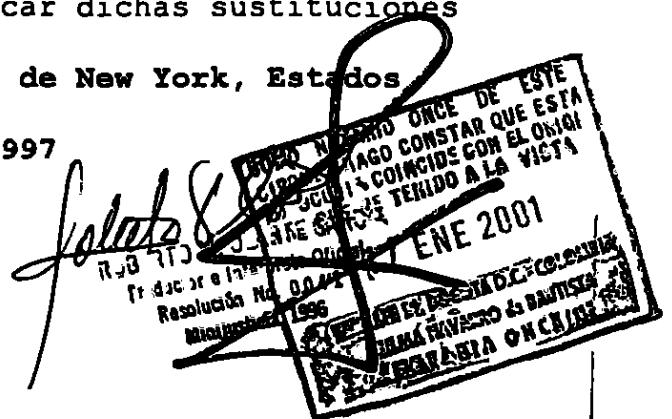
Raisbeck Lara, Rodriguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aereo 3746
Telefono 285-1400
Santa fe de Bogota, D C
Colombia

PODER

La abajo firmante **PFIZER PRODUCTS INC**, una sociedad constituida bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de America, domiciliada en **Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340 Estados Unidos de America**, declara por el presente otorgar a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o JAMES W F RAISBECK y/o LUZ HELENA VILLAMIL y/o CARLOS R OLARTE** poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtencion de **Registro de marcas, renovaciones fusiones, cambios de nombre, traspasos presentacion y tramitacion de oposiciones, depositos de nombres comerciales, cambios de direccion registro de patentes de invencion fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentacion y tramitacion de oposiciones, cambios de direccion** a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas declaraciones, apelaciones y reclamos oblar impuestos solicitar testimonios recibir documentos y valores, desistir y percibir Se concede a los expresados mandatarios poder bastante par recibir notificaciones a nombre de la compania otorgar poderes a quien vayan a representar a la compania judicial y estrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden dandoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones

Dado y firmado en Nueva York Estado de New York, Estados Unidos de America

A los 8 dias del mes de Octubre de 1997



6

PFIZER PRODUCTS INC
(Firma ilegible)
ALLEN J SPIEGEL
Vicepresidente

Estado de nueva York)
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mí a los 8 dias del mes de octubre de
1997

Firmado John (ilegible)

JOHN ALPHONSO

Notario Publico, Estado de Nueva York

No 30-4859888

Calificado en el Condado de Nassau

Certificado Registrado en el Condado de Nueva York

Comisión expira el 19 de mayo de 1998



X
7

Raisbeck, Lara, Rodriguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aereo 3746
Telefono 285-1400
Santa fe de Bogota, D C
Colombia

CERTIFICADO NOTARIAL

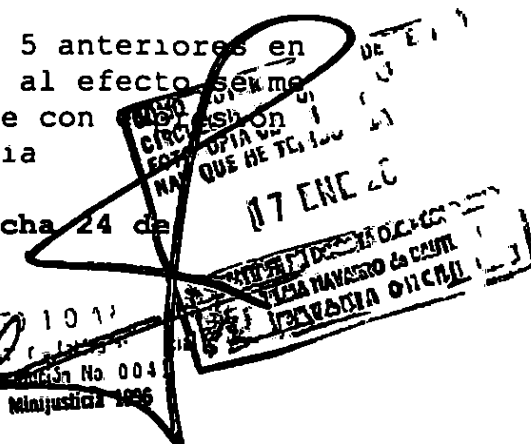
A los 8 dias del mes de Octubre de 1997, el suscrito Notario

DA FE

- 1 Que **ALLEN J SPIEGEL** mayor y domiciliado en **Nueva York, Estado de New York Estados Unidos de America** suscribio de su puño y letra el siguiente documento que antecede
- 2 Que conozco al otorgante y que este tiene capacidad legal para el otorgamiento
- 3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Vicepresidente** de la persona juridica **PFIZER PRODUCTS INC**
- 4 Que la persona juridica **PFIZER PRODUCTS INC** con sede en **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de America** esta legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder esta comprendido entre los que constituyen su objeto social
- 5 Que el otorgante efectivamente tiene la representacion que ostenta y que esta es legitima
- 6 Que he basado las certificaciones 3 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono especificamente con sus fechas y de su origen o procedencia

Resolucion de Pfizer Products Inc de fecha 24 de febrero de 1997

[Firma manuscrita]



Legalización No 148381 del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York Julio 31 de 1997
Firma ilegible
Federico Mejia Mejia
Consul de Colombia

Legalización No 065918 del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejia como Cónsul de Colombia en Nueva York, Estados Unidos de América Santa fe de Bogota, agosto 13 de 1998
Firma ilegible
Jefe de Legalizaciones

Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés
Traducción Oficial realizada por ROBERTO M OLARTE GARCIA, Traductor e interprete oficial juramentado segun Resolucion 0041 del Ministerio de Justicia 1996 Santa fe de Bogota agosto 13, 1998

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 AUG 19 AM 9 53
JEFE DE LEGALIZACIONES
MINISTERIO DE JUSTICIA

[Signature]
FOTOCOPIADO
T 1 101
R 3 JULIA No 0041
Ministerio 1996

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
173812-2-11
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO Y SE HA
LAS FUNCIONES

[Signature]
GOBERNADOR DE
PARCULO ILUO CONSERVAR QUE
FOTOCOPIA DISCIPULOS
QUE DE TENIDO A N
7 ENE 2001
MINISTERIO DE JUSTICIA
BOGOTA



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

10 EAST 46TH STREET NUEVA YORK, NY 10017
TEL (212) 370-0004 FAX (212) 972 1725

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA

Que el (la) Sr (a) NORMAN GOODMAN Clerk del Condado de New York Estados Unidos de America certifica que JOHN ALPHONSO es Notario Publico del Estado de New York y que ejercia en la fecha las funciones allí expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales

Que el notario citado autentico el documento adjunto firmado por ALLEN J SPIEGEL en su calidad de VICEPRESIDENTE de la firma PFIZER PRODUCTS INC compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su pais y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas

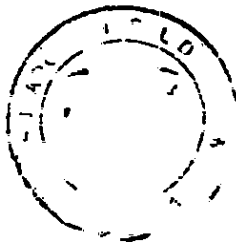
Que ha tenido a la vista los documentos probatorios de los hechos citados y constatados por el Notario Publico y el County Clerk de New York los cuales forman parte integral del presente documento

Se expide esta certificacion en concordancia con el articulo 259 delCodigo de Procedimiento Civil y 480 delCodigo de Comercio a solicitud del interesado a los 31 dias del mes de Julio de 1998

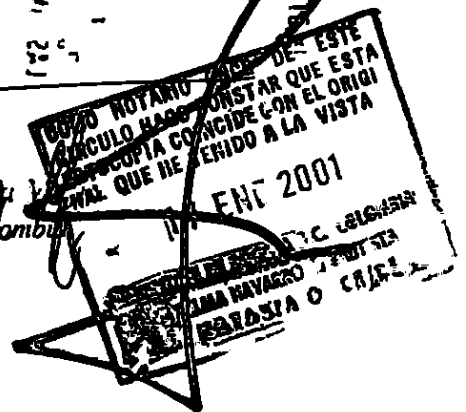
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS

PAGADO EN TOTAL DE TRES MIL DOLARES

VALOR CIENTO Y CINCO DOLARES US \$ 150.00 RECIBO 147781



Federico Muñoz
Cónsul de Colombia



1001

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CUALquier cosa 065411

17 EN 2001

State of New York } ss
County of New York,

NEW YORK

21320

Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal, DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York that

John Alphonse
whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such that pursuant to law a commission or a certificate of his official character with his autograph signature has been filed in my office that at the time of taking such proof acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine

IN WITNESS WHEREOF I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 1 1991

FEE PAID \$3.00

Norman Goodman
County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County



RAISBECK LARA RODRIGUEZ & RUEDA-

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO 286 1400

SANTAFE DE BOGOTA D C

COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

The undersigned PFIZER PRODUCTS INC
a corporation organized under the laws of
the State of Connecticut, United States of
America located in Eastern Point Road, Groton
Connecticut 06340, United States of America,
declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
JAMES W F RAISBECK and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS R OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to
the proper national officers and authorities for
the issue of

Trademark registrations, renewals, mergers,
changes of name, assignments, filing and
prosecution of oppositions, deposit of commercial
names, changes of address
Letters Patent, mergers, changes of name,
assignments, filing and prosecution of
oppositions, changes of address,

to which end it empowers them to take all steps
necessary before said authorities for the objects
stated to file petitions prepare descriptions
make protests declarations appeals and
objections pay imposts, apply for certifications
receive documents and securities abandon
applications and collect refunds To the said
mandatories sufficient power is granted hereby to
receive notifications for and on behalf of the
Company to confer powers on those who are to
represent the company judicially and
extrajudicially to answer in court in the matter
of all claims and demands that may be presented
in connection with the marks, and to do
everything that may be required before
administrative or judicial officers of any class
giving them likewise power to substitute these
presents and revoke such substitutions if
necessary

Done and subscribed in New York New York USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC

Allen J Spiegel
ALLEN J SPIEGEL
VICE PRESIDENT

PODER

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC

domicilada en
Eastern Point Road Groton
Connecticut 06340
Estados Unidos de America

declara por el presente otorgar a
ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
JAMES W F RAISBECK y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS R OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de
las oficinas y autoridades nacionales que
correspondan la obtención de Registro de marcas
renovaciones fusiones cambios de nombre
traspasos presentacion y tramitacion de
oposiciones depositos de nombres comercia-
les cambios de direccion continua atras a
a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas
autoridades todos los pasos necesarios al objeto
indicado elevar solicitudes formular
descripciones protestas declaraciones
apelaciones y reclamos oblar impuestos solicitar
testimonios recibir documentos y valores
desistir y percibir Se concede a los expresados
mandatarios poder bastante para recibir
notificaciones a nombre de la compania otorgar
poderes a quienes vayan a representar a la
compania judicial y extrajudicialmente responder
en juicio a todas las reclamaciones o demandas
que por motivo de las marcas se presenten y
hacer cuanto fuere necesario ante las
autoridades administrativas o judiciales para
cumplir cualquier orden dándoles asimismo poder
para sustituir el presente y en caso de ser necesario
dichas sustituciones.

Dado y firmado en New York Estado de New York

New York Estado de New York

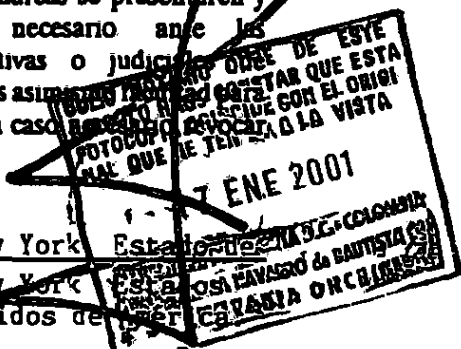
Unidos de America

a los 8 dias del mes de Octubre/1997

State of New York)
County of New York)

SUBSCRIBED AND SWORN to before me this
8th day of October 1997.

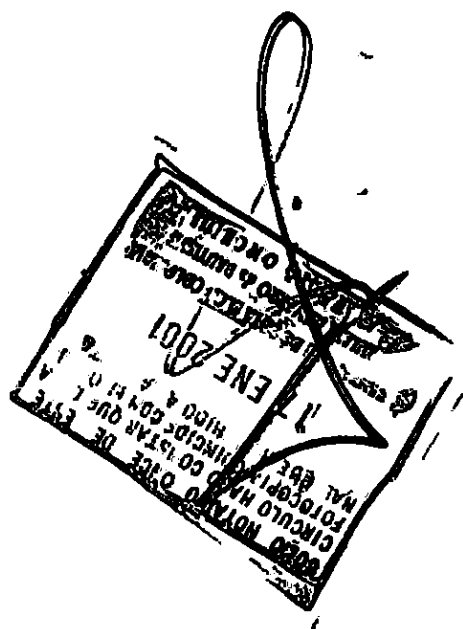
John Alphonso
JOHN ALPHONSO
Notary Public State of New York
No 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19 1998





* Continuation

Registro de Patentes de Invencion
fusiones cambios de nombre
traspasos presentacion y
tramitacion de oposiciones
cambios de direccion



1

RAISBECK LARA RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO 286 1499

SAN JAFÉ DE BOGOTÁ D C

COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of October

1997 the undersigned Notary

CERTIFIES

1 That ALLEN J SPIEGEL

of age and domiciled in New York New York
United States of America

set his hand on the foregoing document

2 That the grantor is to me personally know and that he/she has
legal capacity to execute the instrument

3 That the grantor has executed the foregoing document
as

VICE PRESIDENT

of the juridical person

PFIZER PRODUCTS INC

4 That the juridical person
PFIZER PRODUCTS INC

having its home office in Eastern Point Road Groton
Connecticut 06340 United States of America

is duly organized has present existence and that the purposes for
which the power of attorney is within the scope of its corporate
purposes

5 That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her
representation is legal

6 That I have based certifications 3 4 and 5 above on the following authentic
documents for such purpose exhibited to me and which I mention
specifically giving their dates and their origin or source

Resolution of Pfizer Products Inc dated
24 February 1997



JOHN ALPHONSO

Notary Public, State of New York
New York 504859888

Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19 1998

136
CERTIFICACION NOTARIAL

A los 8 dias del mes de Octubre

de 19 97 el suscrito Notario

DA FE

1 Que ALLEN J SPIEGEL

mayor y domiciliado en
New York Estado de New York,
Estados Unidos de America
suscribio de su puño y letra el documento que antecede

2 Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal
para el otorgamiento

3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su
carácter de

Vice-presidente

de la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC

4 Que la persona jurídica
PFIZER PRODUCTS

con sede en
Eastern Point Road Groton
Connecticut 06340 Estados Unidos de America

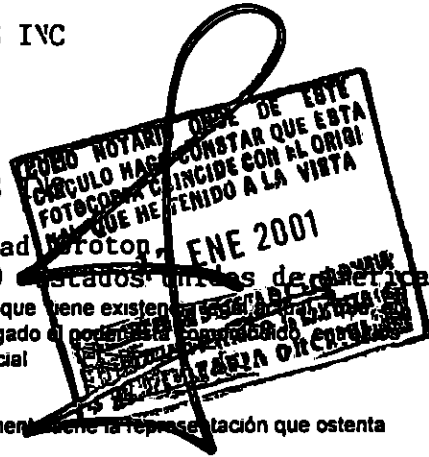
está legalmente constituida que viene existiendo desde su creación
acto para el cual se ha otorgado el poder de representación legal
que constituyen su objeto social

5 Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta
y que esta es legítima

6 Que he basado las certificaciones 3 4 y 5 anteriores en los
siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y
que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su
origen o procedencia

Resolución de Pfizer Products Inc de
fecha 24 de febrero de 1997

El Notario Público





LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

A TODO AQUEL A QUIEN CONCIERNA LO PRESENTE

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

18 de Octubre de 2000

LA PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ADJUNTA A LA MISMA HAY UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE LOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA EN LO QUE SIGUE, QUE CUMPLEN LOS REQUISITOS PARA OTORGARLE UNA FECHA DE PRESENTACION BAJO 35 USC 111

NÚMERO DE SOLICITUD 60/176 611 ✓

FECHA DE PRESENTACIÓN 18 de Enero de 2000 ✓

Esther González Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés



Por la Autoridad del
COMISARIO DE PATENTES Y MARCAS

N WILLIAMS

Oficial certificador

HOJA PORTADA DE SOLICITUD PROVISIONAL

5

Esta es una petición para presentar una SOLICITUD PROVISIONAL bajo 37 CFR 1.53 (b)(2).

		Número de expediente	PC10759	Escribir a máquina un signo (+) dentro de esta casilla	+
INVENTOR(es)/SOLICITANTE(s)					
APELLIDO	NOMBRE	INICIAL CENTRAL	RESIDENCIA (CIUDAD Y ESTADO O PAÍS EXTRANJERO)		
Chen	Yuhpyng	L	Waterford CT		
TÍTULO DE LA INVENCION (máximo 280 caracteres)					
ANTAGONISTAS DEL FACTOR LIBERADOR DE CORTICOTROPINA					
DIRECCIÓN DE LA CORRESPONDENCIA					
Paul H. Ginsburg Pfizer Inc 235 East 42nd Street New York, NY 10017-5755					
PARTES DE LA SOLICITUD ANEJAS (marcar todo lo que sea pertinente)					
☒ Memoria descriptiva	Número de páginas	131	☒ Reivindicaciones	Número de páginas	22
☐ Dibujo(s)	Número de hojas		☒ Otros (especificar)	Resumen	1 página
MÉTODO DE PAGO (marcar uno)					
☐ Se adjunta un cheque o dinero en metálico para cubrir la tasa de presentación provisional	CANTIDAD DE LA TASA DE PRESENTACIÓN PROVISIONAL (\$)			\$ 150.00	
☒ El Comisionado está autorizado con la presente para cargar las tasas de presentación y abonar y pagar al Número de Cuenta de Depósito 16 1445. Se adjuntan dos copias de esta página.					

La invención se efectuó mediante un: Agencia del Gobierno de los Estados Unidos bajo un contrato con una Agencia del Gobierno de los Estados Unidos.

- ☒ No
- ☐ Si, el nombre de la Agencia del Gobierno de EE.UU. y el número de contrato con el Gobierno son:

Respetuosamente sometido,

SIRMA

Kristina L. Konstas

FECHA

18 Enero 2000

NOMBRE ESCRITO A MÁQUINA o IMPRESO

Kristina L. Konstas

N DE REGISTRO

37 864

(si procede)

☐ Los inventores adicionales son nombrados en hojas numeradas por separado anejas al presente.

Correo Express NO EL162031252US

ANTAGONISTAS DEL FACTOR LIBERADOR DE CORTICOTROPINA

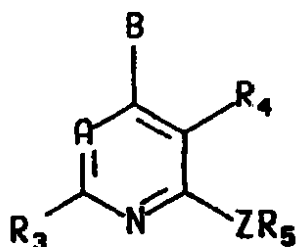
Antecedentes de la invención

Esta invención se refiere a pindinas pinmidinas punnonas pirrolopinimidinonas y pirrolopinidinonas a procedimientos para prepararlas a composiciones farmacéu-
cas que las contienen y a métodos de uso de las mismas para tratar ciertos trastornos
del sistema nervioso central (CNS) y otros trastornos

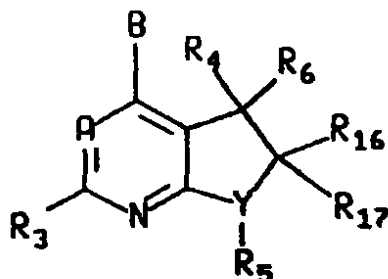
Los antagonistas del factor liberador de corticotropina (CRF) se mencionan en las patentes de Estados Unidos 4 605 642 expedida el 12 de agosto de 1986 y 5 063 245 expedida el 5 de noviembre de 1991 que se refieren a péptidos y pirazolinonas respectivamente. Los antagonistas del CRF están descritos también en la Patente de Estados Unidos 5 962 479 expedida el 5 de octubre de 1999. La importancia de los antagonistas del CRF está señalada en publicaciones por ejemplo como se expone en la Patente de Estados Unidos 5 063 245 que se incorpora aquí como referencia. Un reciente resumen de las diferentes actividades que poseen los antagonistas del CRF se encuentra en M. J. Owens et al/ Pharm. Rev. Vol. 43 paginas 425 a 473 (1991) que se incorpora también aquí como referencia. De acuerdo con la investigación descrita en estas dos referencias y en otras los antagonistas del CRF son efectivos en el tratamiento de un amplio grupo de enfermedades relacionadas con el estrés tales como depresión ansiedad dolor de cabeza síndrome del intestino irritable enfermedades inflamatorias inmunodepresión enfermedad de Alzheimer enfermedades gastrointestinales anorexia nerviosa estrés hemorrágico síntomas de abstinencia de las drogas y del alcohol drogadicción infertilidad trauma cerebral ictus e infecciones inducidas por el estrés en los humanos y en los animales. El uso de los antagonistas del CRF para el tratamiento del Síndrome X ha sido descrito también en la Solicitud de patente provisional de Estados Unidos No. 60/162 340 presentada el 29 de octubre de 1999 que se incorpora también aquí en su totalidad como referencia. Los métodos para el uso de los antagonistas del CRF en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva están descritos en la Solicitud de Estados Unidos No. 09/248 073 presentada el 10 de febrero de 1999 que se incorpora también aquí en su totalidad como referencia.

Sumario de la invención

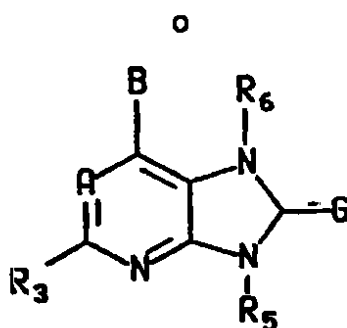
La presente invención proporciona compuestos de la fórmula



I



II



III

y sus sales farmacéuticamente aceptables donde

- 5 las líneas de puntos representan enlaces opcionales con la condición de que cuando la línea de puntos en $C \text{---} G$ representa un doble enlace entonces la línea de puntos en $N(R_6) \text{---} C$ no representa un doble enlace y con la condición de que cuando la línea de puntos en $N(R_6) \text{---} C$ representa un doble enlace R_6 está ausente de la fórmula III y la línea de puntos en $C \text{---} G$ no representa un doble enlace
- 10 A es CR_7 o N
 B es NR_1R_2 $CR_1R_2R_{11}$ $(=CR_2R_{12})R_1$ $NHCHR_1R_2$ $OCHR_1R_2$ $SCHR_1R_2$ CHR_2OR_1 CHR_1OR_2 CHR_2SR_1 $C(S)R_2$ $C(O)R_2$ $CHR_2NR_1R_2$ CHR_1NHR_2 $-CHR_1N(CH_3)R_2$ o $NR_{12}NR_1R_2$
 cuando la línea de puntos en $C \text{---} G$ representa un doble enlace entonces G es hidrógeno oxígeno azufre NH o N(alquilo C_1 C_4)
- 15 cuando la línea de puntos en $C \text{---} G$ no representa un doble enlace entonces $C \text{---} G$ es $C(H)(NH_2)$ CH_2 $C(H)(\text{metoxi})$ $C(H)(\text{etoxi})$ $C(H)(O(\text{alquilo } C_3\text{--}C_4))$ $C(H)(\text{halo})$ $C(H)(\text{trifluorometoxi})$ $C(H)(\text{metilo})$ $C(H)(\text{etilo})$ $C(H)(\text{alquilo } C_3\text{--}C_4)$ $C(H)(S(\text{alquilo } C_1\text{--}C_4))$ $C(\text{alquilo } C_1\text{--}C_4)(\text{alquilo } C_1\text{--}C_4)$ ciclopropilo $C(H)(\text{ciclopropilo})$ tiometoxi
- 20 $C(H)(NH_2)$ $C(H)(NHCH_3)$ $C(H)(N(CH_3)_2)$ o $C(H)(\text{trifluorometilo})$

donde dichos grupos ciclopropilo metoxi etoxi alquilo C₃-C₄ y alquilo C₁-C₄ de C--G pueden estar opcionalmente sustituidos con un OH metoxi o trifluorometoxi o pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a seis átomos de fluor

Y es CH o N

- 5 Z es NH O S N(alquilo C₁-C₂) NC(O)CF₃ o C(R₁₃R₁₄) donde R₁₃ y R₁₄ son cada uno independientemente hidrógeno trifluorometilo o metilo o uno de R₁₃ y R₁₄ es ciano y el otro es hidrógeno o metilo o C(R₁₃R₁₄) es un grupo ciclopropilo o Z es nitrógeno o CH y forma un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros condensado con R₅ cuyo anillo comprende opcionalmente dos o tres miembros heterólogos adicionales seleccionados independientemente entre oxígeno nitrógeno NR₁₂ y S(O)_m y opcionalmente comprende de uno a tres dobles enlaces y está opcionalmente sustituido con halo alquilo C₁-C₄ O(alquilo C₁-C₄) NH₂ NHCH₃ N(CH₃)₂ CF₃ o OCF₃ con la condición de que dicho anillo no contiene ninguno de los enlaces S-S S-O N-S o O-O- y no comprende más de dos miembros heterólogos oxígeno o S(O)_m
- 10
- 15 R₁ es C(O)H C(O)(alquilo C₁-C₆) C(O)(alquilenos C₁-C₆)(cicloalquilo C₃-C₆) C(O)(cicloalquilenos C₃-C₆)(cicloalquilo C₃-C₆) C(O)(alquilenos C₁-C₆)(heterocicloalquilo C₄-C₆) C(O)(cicloalquilenos C₃-C₆)(heterocicloalquilo C₄-C₆) alquilo C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₆ heterocicloalquilo C₄-C₆ (alquilenos C₁-C₆)(cicloalquilo C₃-C₆) (cicloalquilenos C₃-C₆)(cicloalquilo C₃-C₆) (alquilenos C₁-C₆)(heterocicloalquilo C₄-C₆) (cicloalquilenos C₃-C₆)(heterocicloalquilo C₄-C₆) o O-arilo o O-(alquilenos C₁-C₆) arilo donde dichos grupos arilo heterocicloalquilo C₄-C₆ alquilo C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₆ cicloalquilenos C₃-C₆ y alquilenos C₁-C₆ pueden estar cada uno independientemente opcionalmente sustituidos con uno a seis fluoros y pueden estar cada uno independientemente opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R₈ independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo C₁-C₄ cicloalquilo C₃-C₆ hidroxilo fluor cloro bromo yodo CF₃ O(alquilo C₁-C₆) O-(cicloalquilo C₃-C₆) O-CO-(alquilo C₁-C₄) O-CO-NH(alquilo C₁-C₄) O-CO-N(R₂₄)(R₂₅) N(R₂₄)(R₂₅) S(alquilo C₁-C₄) S(cicloalquilo C₃-C₆) N(alquilo C₁-C₄)CO(alquilo C₁-C₄) NHCO(alquilo C₁-C₄) COO(alquilo C₁-C₄) CONH(alquilo C₁-C₄) CON(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₂) CN NO₂ OSO₂(alquilo C₁-C₄) S⁺(alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₂)I SO(alquilo C₁-C₄) y SO₂(alquilo C₁-C₄) y donde los restos alquilo C₁-C₆ alquilenos C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₆ cicloalquilenos C₃-C₆ y heterocicloalquilo C₄-C₆ de R₁ pueden contener independientemente opcionalmente de uno a tres dobles o triples enlaces y donde los restos alquilo C₁-C₄ y los restos alquilo C₁-C₆ de R₈ pueden estar independientemente opcionalmente sustituidos con hidroxilo alquilo C₁-C₄ amino arilo CH₂-arilo -cicloalquilo C₃-C₆ o O-(alquilo C₁-C₄) y pueden estar independientemente opcionalmente sustituidos con uno a cinco fluoros y pueden
- 20
- 25
- 30
- 35

contener opcionalmente uno o dos dobles o triples enlaces y donde cada uno de los grupos heterocicloalquilo de R_1 contiene de uno a tres restos heterologos seleccionados entre oxigeno $S(O)_m$ nitrogeno y NR_{12}

R_2 es hidrogeno alquilo C_1-C_8 cicloalquilo C_3-C_8 heterocicloalquilo C_4-C_8 (alquilenos C_1-C_8)(cicloalquilo C_3-C_8) (cicloalquilenos C_3-C_8)(cicloalquilo C_3-C_8) (alquilenos C_1-C_8)(heterocicloalquilo C_4-C_8) (cicloalquilenos C_3-C_8)(heterocicloalquilo C_4-C_8) anilo (alquilenos C_1-C_8)anilo o (cicloalquilenos C_3-C_8)(anilo) donde cada uno de los grupos R_2 anteriores puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre cloro fluor y alquilo C_1-C_8 donde uno de dichos
 10 uno a tres sustituyentes puede ser seleccionado adicionalmente entre bromo yodo alcoxi C_1-C_8 OH O-CO-(alquilo C_1-C_8) O-CO-N(alquilo C_1-C_4)(alquilo C_1-C_2) S(alquilo C_1-C_8) S(O)(alquilo C_1-C_8) S(O)₂(alquilo C_1-C_8) S⁺(alquilo C_1-C_8)(alquilo C_1-C_2)I CN y NO₂ y donde los restos alquilo C_1-C_{12} (alquilenos C_1-C_8) (cicloalquilo C_5-C_8) (cicloalquilenos C_5-C_8) y (heterocicloalquilo C_5-C_8) de R_2 pueden contener
 15 independientemente opcionalmente de uno a tres dobles o triples enlaces y donde cada uno de los grupos heterocicloalquilo de R_2 contiene de uno a tres restos heterologos seleccionados entre oxigeno $S(O)_m$ nitrogeno y NR_{12}

o cuando R_1 y R_2 estan como en $NHCHR_1R_2$ $OCHR_1R_2$ $SCHR_1R_2$ CHR_1R_2 o NR_1R_2 R_1 y R_2 de B pueden formar un anillo saturado de 5 a 8 miembros que puede
 20 contener opcionalmente uno o dos dobles enlaces y en el cual uno o dos de los carbonos del anillo puede estar opcionalmente reemplazado por un oxigeno $S(O)_m$ nitrogeno o NR_{12} y cuyo anillo carbociclico puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por hidroxilo alquilo C_1-C_4 fluor cloro bromo yodo CF₃ O-(alquilo C_1-C_4) O-CO-(alquilo C_1-C_4) O-CO NH(alquilo C_1-C_4)
 25 O-CO N(alquilo C_1-C_4)(alquilo C_1-C_2) NH(alquilo C_1-C_4) N(alquilo C_1-C_2)(alquilo C_1-C_4) S(alquilo C_1-C_4) N(alquilo C_1-C_4)CO(alquilo C_1-C_4) NHCO(alquilo C_1-C_4) COO(alquilo C_1-C_4) CONH(alquilo C_1-C_4) -CON(alquilo C_1-C_4)(alquilo C_1-C_2) CN NO₂ OSO₂(alquilo C_1-C_4) SO(alquilo C_1-C_4) y SO₂(alquilo C_1-C_4) donde uno de dichos uno a tres sustituyentes puede ser adicionalmente seleccionado de fenilo

30 R_3 es metilo etilo fluor cloro bromo yodo ciano metoxi OCF₃ NH₂ NH(alquilo C_1-C_2) N(CH₃)₂ NHCOCF₃ NHCH₂CF₃ S(O)_m(alquilo C_1-C_4) CONH₂ CONHCH₃ CON(CH₃)₂ CF₃ o CH₂OCH₃

R_4 es hidrogeno alquilo C_1-C_4 cicloalquilo C_3-C_5 (alquilenos C_1-C_4)(cicloalquilo C_3-C_5) (cicloalquilenos C_3-C_5)(cicloalquilo C_3-C_5) ciano fluor cloro bromo yodo OR₂₄ alcoxi C_1-C_8 O (cicloalquilo C_3-C_5) O (alquilenos C_1-C_4)(cicloalquilo C_3-C_5) O (cicloalquilenos C_3-C_5)(cicloalquilo C_3-C_5) CH₂SC(S)O(alquilo C_1-C_4) CH₂OCF₃ CF₃ amino nitro
 35

$\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$ (alquileo C_1C_4) OR_{24} (alquileo C_1C_4) Cl (alquileo C_1C_4) $\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$
 NHCOR_{24} $\text{NHCONR}_{24}\text{R}_{25}$ $\text{C}=\text{NOR}_{24}$ $\text{NHNr}_{24}\text{R}_{25}$ $\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{24}$ $\text{C}(\text{O})\text{R}_{24}$ $\text{OC}(\text{O})\text{R}_{24}$
 $\text{C}(\text{O})\text{CN}$ $\text{C}(\text{O})\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$ $\text{C}(\text{O})\text{NHNr}_{24}\text{R}_{25}$ y COOR_{24} donde los grupos alquilo y al
 5 quileo de R_4 pueden contener independientemente opcionalmente uno o dos dobles o
 triples enlaces y pueden estar independientemente opcionalmente sustituidos con uno
 o dos sustituyentes R_{10} independientemente seleccionados entre hidroxilo amino NH
 COCH_3 NHCOCH_2Cl $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{C}_2)$ $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{C}_2)(\text{alquilo } \text{C}_1\text{C}_2)$ $\text{COO}(\text{al-}$
 quilo $\text{C}_1\text{C}_4)$ COOH $\text{CO}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{C}_4)$ alcoxi C_1C_8 tioalquilo C_1C_3 ciano y nitro y
 con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre fluor y cloro
 10 R_5 es anillo o heteroanillo y está sustituido con uno a cuatro sustituyentes R_{27} indepen-
 dientemente seleccionados entre halo alquilo C_1C_{10} (alquileo C_1C_4)(cicloalquilo $\text{C}_3\text{-}$
 C_8) (alquileo C_1C_4)(heterocicloalquilo C_4C_8) (cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$) (heterocicloalqui-
 lo C_4C_8) (cicloalquileo $\text{C}_3\text{-C}_8$)(cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$) (cicloalquileo C_3C_8)(heterociclo-
 alquilo C_4C_8) haloalquilo C_1C_4 haloalcoxi C_1C_4 nitro ciano $\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$ $\text{NR}_{24}\text{COR}_{25}$
 15 $\text{NR}_{24}\text{CO}_2\text{R}_{26}$ $-\text{COR}_{24}$ OR_{25} $\text{CONR}_{24}\text{R}_{25}$ $\text{CO}(\text{NOR}_{22})\text{R}_{23}$ CO_2R_{26} $\text{C}=\text{N}(\text{OR}_{22})\text{R}_{23}$ y
 $\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{23}$ donde dichos grupos alquilo C_1C_{10} cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ (alquileo C_1C_4)
 (cicloalquilo C_3C_8) (cicloalquileo $\text{C}_3\text{-C}_8$) y (heterocicloalquilo $\text{C}_4\text{-C}_8$) pueden estar op-
 cionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente selecciona-
 dos entre alquilo C_1C_4 cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ (alquileo C_1C_4)(cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$) (ciclo-
 20 alquileo $\text{C}_3\text{-C}_8$)(cicloalquilo C_3C_8) haloalquilo C_1C_4 hidroxilo alcoxi C_1C_8 nitro halo
 ciano $\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$ $\text{NR}_{24}\text{COR}_{25}$ $\text{NR}_{24}\text{CO}_2\text{R}_{26}$ COR_{24} OR_{25} $\text{CONR}_{24}\text{R}_{25}$ CO_2R_{26}
 $\text{CON}(\text{OR}_{22})\text{R}_{25}$ y $\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{23}$ y donde dos sustituyentes adyacentes del grupo R_5 pue-
 den formar opcionalmente un anillo de 5-7 miembros saturado o insaturado conden-
 sado con R^5 cuyo anillo puede contener opcionalmente uno dos o tres miembros
 25 heterologos independientemente seleccionados entre O $\text{S}(\text{O})_m$ y N pero ninguno de
 los enlaces S-S- O-O- S-O- o N-S- y cuyo anillo está opcionalmente sustituido
 con alquilo C_1C_4 cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ (alquileo C_1C_4)(cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$)
 (cicloalquileo $\text{C}_3\text{-C}_8$)(cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$) haloalquilo C_1C_4 nitro halo ciano
 $\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$ $\text{NR}_{24}\text{COR}_{25}$ $\text{NR}_{24}\text{CO}_2\text{R}_{26}$ COR_{24} OR_{25} $\text{CONR}_{24}\text{R}_{25}$ CO_2R_{26}
 30 $\text{CON}(\text{OR}_{26})\text{R}_{25}$ o $\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{23}$ donde uno de dichos uno a cuatro sustituyentes opcio-
 nales R_{27} puede ser adicionalmente seleccionado entre $\text{SO}_2\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{C}_4)$
 $\text{SO}_2\text{NH}(\text{alquileo } \text{C}_1\text{-C}_4)(\text{cicloalquilo } \text{C}_3\text{-C}_8)$ $\text{SO}_2\text{NH}(\text{cicloalquilo } \text{C}_3\text{-C}_8)$
 $\text{SO}_2\text{NH}(\text{cicloalquileo } \text{C}_3\text{-C}_8)(\text{cicloalquilo } \text{C}_3\text{-C}_8)$ $\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{C}_4)(\text{alquilo } \text{C}_1\text{C}_2)$
 SO_2NH_2 $\text{NHSO}_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{C}_4)$ $\text{NHSO}_2(\text{cicloalquilo } \text{C}_3\text{C}_8)$ $\text{NHSO}_2(\text{alquileo } \text{C}_1$
 35 $\text{C}_4)(\text{cicloalquilo } \text{C}_3\text{-C}_8)$ y $\text{NHSO}_2(\text{cicloalquileo } \text{C}_3\text{C}_8)(\text{cicloalquilo } \text{C}_3\text{-C}_8)$ y donde los
 grupos alquilo y alquileo de R_5 pueden contener independientemente opcionalmente

un doble o triple enlace

R_6 es hidrógeno alquilo C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 (alquileo C_1-C_6)(cicloalquilo C_3-C_6) o (cicloalquileo C_3-C_6)(cicloalquilo C_3-C_6) donde dichos alquilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo hidroxilo metoxi etoxi o fluor

- 5 o cuando el compuesto es un compuesto de la formula II R_6 y R_4 pueden formar juntos un grupo oxo ($=O$) o pueden estar conectados para formar un anillo carbocíclico de 3-8 miembros que opcionalmente contiene uno a tres dobles enlaces y que opcionalmente contiene uno dos o tres miembros heterólogos en el anillo seleccionados entre O $S(O)_m$ N y NR_{12} pero que no contiene ninguno de los enlaces S-S- O-O- S-O-
 10 o N-S- y además está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 donde dicho sustituyente alquilo C_1-C_4 puede contener opcionalmente un doble o triple enlace

R_7 es hidrógeno metilo fluor cloro bromo yodo ciano hidroxilo O (alquilo C_1-C_2) O (ciclopropilo) COO (alquilo C_1-C_2) COO (cicloalquilo C_3-C_6) OCF_3 CF_3 CH_2OH o
 15 CH_2OCH_3

R_{11} es hidrógeno hidroxilo fluor etoxi o metoxi

R_{12} es hidrógeno o alquilo C_1-C_4

R_{16} y R_{17} son cada uno independientemente hidrógeno hidroxilo metilo etilo metoxi o etoxi con la excepción de que R_{16} y R_{17} no son ambos metoxi o etoxi

- 20 o R_{16} y R_{17} forman juntos un grupo oxo ($=O$)
 o R_{16} y R_{17} están conectados para formar un anillo carbocíclico de 3-8 miembros que opcionalmente contiene uno a tres dobles enlaces y que opcionalmente contiene de uno a tres miembros heterólogos en el anillo seleccionados entre O $S(O)_m$ N y NR_{12} pero que no contiene ninguno de los enlaces S-S- O-O- S-O- o N-S- y además
 25 está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 donde dicho sustituyente alquilo C_1-C_4 puede contener opcionalmente un doble o triple enlace

R_{22} se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno alquilo C_1-C_4 haloalquilo C_1-C_4 alquileo C_3-C_6 alquileo C_3-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 (cicloalquileo C_3-C_6)(cicloalquilo C_3-C_6) y (alquileo C_1-C_4)(cicloalquilo C_3-C_6)

- 30 R_{23} se selecciona independientemente en cada caso entre alquilo C_1-C_4 haloalquilo C_1-C_4 alcohalquilo C_2-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 (alquileo C_1-C_4)(cicloalquilo C_3-C_6) (cicloalquileo C_3-C_6)(cicloalquilo C_3-C_6) anilo (alquileo C_1-C_4)anilo piperidina piperidina piperazina N metilpiperazina morfolina y tiomorfolina

- R_{24} y R_{25} se seleccionan independientemente en cada caso entre hidrógeno alquilo
 35 C_1-C_4 haloalquilo C_1-C_4 especialmente CF_3 CHF_2 CF_2CF_3 o CH_2CF_3 (alquileo C_1-C_4)OH (alquileo C_1-C_4)-O-(alquilo C_1-C_4) (alquileo C_1-C_4) O-(cicloalquilo C_3-C_6)

cicloalquilo C₃-C₈ (alquileo C₁-C₄)(cicloalquilo C₃-C₈) (cicloalquileo C₃-C₈)(cicloalquilo C₃-C₈) (heterocicloalquilo C₄-C₈) (alquileo C₁-C₄)(heterocicloalquilo C₄-C₈) (cicloalquileo C₃-C₈)(heterocicloalquilo C₄-C₈) anillo y (alquileo C₁-C₄)(anillo) donde los grupos heterocicloalquilo C₄-C₈ pueden estar cada uno independientemente

5 opcionalmente sustituidos con anillo CH₂ anillo o alquilo C₁-C₄ y pueden contener opcionalmente uno o dos dobles o triples enlaces o cuando R₂₄ y R₂₅ están como NR₂₄R₂₅ C(O)NR₂₄R₂₅ (alquileo C₁-C₄)NR₂₄R₂₅ o NHC(O)NR₂₄R₂₅ entonces NR₂₄R₂₅ puede formar además opcionalmente un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene opcionalmente uno o dos miembros heterólogos adicionales inde-

10 pendientemente seleccionados entre S(O)_m oxígeno nitrógeno y NR₁₂ y que contiene opcionalmente uno a tres dobles enlaces

R₂₆ se selecciona independientemente en cada caso entre alquilo C₁-C₄ haloalquilo C₁-C₄ cicloalquilo C₃-C₈ (alquileo C₁-C₄)(cicloalquilo C₃-C₈) (cicloalquileo C₃-C₈)(cicloalquilo C₃-C₈) anillo y (alquileo C₁-C₄)(anillo) y

15 donde cada m es independientemente cero uno o dos con la condición de que los grupos heterocicloalquilo del compuesto de la fórmula I II o III no comprenden ninguno de los enlaces S-S S-O N-S o O-O- y no comprenden más de dos miembros heterólogos oxígeno o S(O)_m

En una realización la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I II

20 o III como se han definido antes donde R₄ es C(O)(alquilo C₁-C₂) C(O)N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) C(O)NH₂ C(O)NH(alquilo C₁-C₄) OCH₃ OCF₃ NHCH₂CF₃ NH(alquilo C₁-C₂) N(CH₃)(alquilo C₁-C₂) OCF₃ OCHF₂ CONHNH₂ CONHNHCH₃ OCH₂CH₃ C(O)O(alquilo C₁-C₂) alquilo C₁-C₄ CF₃ o S(alquilo C₁-C₄)

En otra realización la invención proporciona un compuesto de la fórmula I II o

25 III como se han definido antes donde R₄ es C(O)NHCH₂(cicloalquilo C₃-C₅) C(O)NH(cicloalquilo C₃-C₅) C(O)N(cicloalquilo C₃-C₅)₂ C(O)NR₂₄R₂₅ donde R₂₄ y R₂₅ forman un anillo heterocíclico de 4 5 o 6 miembros C(O)NH(heterocicloalquilo C₄-C₈) o C(O)NH(CH₂(heterocicloalquilo C₄-C₈))

En otra realización la invención proporciona un compuesto de la fórmula I II o

30 III como se han definido antes donde R₄ es OCH₂(cicloalquilo C₃-C₅) O(cicloalquilo C₃-C₅) SCH₂(cicloalquilo C₃-C₅) o S-(cicloalquilo C₃-C₅)

En otras realizaciones separadas de la invención el compuesto de la fórmula I II o III es como se ha definido antes y R₄ es COOCH₃ CONH₂ CONHCH₃ CON(CH₃)₂ o COOCH₂CH₃

35 Otras realizaciones de la invención son compuestos de la fórmula I II o III como se han definido antes donde R₄ es OCH₃ CH₃ CH₂CH₃ cloro bromo yodo

CH_2OH CH_2OCH_3 CH_2OCF_3 o CF_3

En otra realizacion de la invencion el compuesto de la fórmula I II o III es como se ha definido antes y R_4 es SCH_3

En otra realizacion de la invencion el compuesto de la formula I II o III es como se ha definido antes y R_4 es $-\text{OCHF}_2$

En otra realizacion la invencion proporciona compuestos de la formula I II o III como se han definido antes donde B es NR_1R_2 o NHCHR_1R_2

En otra realizacion de la invencion B es $\text{NHCH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{C}_4)(\text{alquilo } \text{C}_1\text{C}_4)$
 $\text{NH}(\text{CH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{C}_4)((\text{alquilenos } \text{C}_1\text{C}_3) \text{OH}) \text{NHCH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{C}_4)((\text{alquilenos } \text{C}_1\text{C}_2)$
 10 $\text{OCH}_3)$ $\text{NHCH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{C}_4)((\text{alquilenos } \text{C}_1\text{C}_2) \text{O-CH}_2\text{CH}_3)$ $\text{NHCH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{C}_4)((\text{alquilenos } \text{C}_1\text{C}_2) \text{OH})$ $\text{NHCH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{C}_4)((\text{alquilenos } \text{C}_1\text{C}_2) \text{OCF}_3)$
 $\text{NHCH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{C}_4)((\text{alquilenos } \text{C}_1\text{C}_2) \text{N}(\text{CH}_3)_2)$ o $\text{NHCH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{C}_4)((\text{alquilenos } \text{C}_1\text{C}_2) \text{NH pirrolidinilo})$

En otra realizacion R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente entre
 15 $\text{alquilo } \text{C}_1\text{C}_4$ $(\text{alquilenos } \text{C}_1\text{C}_2)(\text{ciclopropilo})$ y ciclopropilo y donde R_2 se puede seleccionar ademas de CH_2CF_3 y donde R_1 puede estar opcionalmente sustituido con uno a seis fluor o uno o dos $\text{alquilo } \text{C}_1\text{C}_4$ CF_3 SCH_3 SCH_2CH_3 $\text{S}(\text{CH}_3)_2$ ciclopropilo $\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{C}_2)$ $\text{O}(\text{alquil } \text{C}_1\text{C}_2)\text{-OH}$ $\text{O}(\text{alquil } \text{C}_1\text{C}_2) \text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{C}_2)$ OH O-ciclopropilo $\text{C}(=\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_1\text{C}_2)$ S-ciclopropilo O-CH_2 ciclopropil NH_2 NH azetidino $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ NH pirrolidino $\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{NH}_2)$ OCF_3 donde dichos grupos $\text{alquilo } \text{C}_1\text{C}_4$ azetidino y pirrolidino pueden estar ademas opcionalmente sustituidos con anillo CH_2 -anillo o $\text{alquilo } \text{C}_1\text{C}_4$ y pueden contener opcionalmente uno o dos dobles o triples enlaces

En otra realizacion de la invencion B se selecciona entre OCHR_1R_2 SCHR_1R_2
 25 CHR_1NHR_2 $\text{CHR}_1\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}_2$ CHR_2OR_1 y CHR_1OR_2

En otra realizacion de la invencion R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente entre $\text{alquilo } \text{C}_1\text{C}_4$ $(\text{alquilenos } \text{C}_1\text{C}_2)(\text{ciclopropilo})$ y ciclopropilo y donde R_2 se puede seleccionar ademas de CH_2CF_3 y donde R_1 puede estar opcionalmente sustituido con uno a seis fluor o uno o dos $\text{alquilo } \text{C}_1\text{C}_4$ CF_3 SCH_3 SCH_2CH_3 $\text{S}(\text{CH}_3)_2$ ciclopropilo $\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{C}_2)$ $\text{O}(\text{alquil } \text{C}_1\text{C}_2)\text{OH}$ $\text{O}(\text{alquil } \text{C}_1\text{C}_2)\text{-O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{C}_2)$ OH O-ciclopropilo $\text{C}(=\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_1\text{C}_2)$ S-ciclopropilo O-CH_2 ciclopropil NH_2 NH azetidino $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ NH pirrolidino $\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{NH}_2)$ OCF_3 donde dichos grupos $\text{alquilo } \text{C}_1\text{C}_4$ azetidino y pirrolidino pueden estar ademas opcionalmente sustituidos con anillo CH_2 -anillo o $\text{alquilo } \text{C}_1\text{C}_4$ y pueden contener opcionalmente uno o dos dobles o triples enlaces

En otra realizacion de la invencion B es NR_1R_2 NHCHR_1R_2 OCHR_1R_2 o

SCHR₁R₂ y R₁ y R₂ de B están conectados para formar un anillo de 5 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos dobles enlaces donde uno o dos de los átomos de carbono del anillo de dicho anillo está opcionalmente reemplazado por oxígeno o azufre y donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁ C₄ donde uno de dichos 1 a 3 sustituyentes puede ser adicionalmente seleccionado de fenilo. Por ejemplo B puede ser en diferentes realizaciones tiazolidinilo NH tiazolidinilo NH tetrahidrofuranilo pirrolidinilo o O tetrahidrofuranilo donde dichos grupos tetrahidrofuranilo tiazolidinilo y pirrolidinilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁ C₄ donde uno de dichos sustituyentes puede ser adicionalmente seleccionado de fenilo.

En otra realización de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula I II o III como se han definido antes donde R₃ es metilo etilo O CH₃ O CF₃ Cl S CH₃ o CF₃.

En otra realización de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula III como se ha definido antes donde la línea de puntos en C__N(R₆) representa un doble enlace y la línea de puntos en C__G no representa un doble enlace y C__G es CH₂ C(H)(CH₃) o C(H)(CH₂CH₃).

En otra realización de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula III donde la línea de puntos en C__G representa un doble enlace y C__G es C=O C=S o C=NH y C__N(R₆) es C NH o C-N(alquilo C₁ C₄).

En otra realización de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula II como se ha definido antes donde CR₁₆R₁₇ y CR₄R₆ se seleccionan cada uno independientemente entre -C=O CH₂ CH(alquilo C₁ C₄) C(alquilo C₁ C₂)₂ ciclopropilo CHOH CHOCH₃ C(OCH₂CH₂) y C(CH₂OCH₂).

En otra realización se proporciona un compuesto de la fórmula II donde CR₁₆R₁₇ se selecciona entre CH₂ CH(alquilo C₁ C₄) C(alquilo C₁ C₂)₂ ciclopropilo CHOH y CHOCH₃ y CR₄R₆ es C=O CH₂ CH(alquilo C₁ C₂) o CHOCH₃.

En otra realización de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula I II o III como se han definido antes donde R₅ es anillo o heteroanillo opcionalmente sustituido seleccionado entre los grupos opcionalmente sustituidos fenilo tiazolilo naftilo tienilo benzotienilo pindilo quinolilo quinazolinilo quinoxalinilo pirazinilo pirimidinilo indazolilo imidazolilo furanilo bencimidazolilo benzofuranilo benzotiazolilo benzoisoxazolilo isotiazolilo pirazolilo pirrolilo indolilo pirrolopinidilo oxazolilo benzoxazolilo benzotriazolilo pindilo benzo[1,3]dioxolilo y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo.

En otra realización R₅ está sustituido con uno a cuatro R₂₇ seleccionados inde-

25

pendientemente entre alquilo C₁ C₄ O(alquilo C₁ C₄) cloro bromo CH(CH₃)(OH)
 C(CH₃)₂(OH) CH(CH₃)(OCH₃) C(CH₃)₂(OCH₃) OCF₃ OCHF₂ O ciclopropilo
 (CH₂ ciclopropilo CH(CF₃)(OH) CH(CF₃)(OCH₃) C(=O)(CF₃) 2 ciclopropil 1 OH
 1 ciclopropil 2 OH 1 ciclopropil 1 NH₂ O-oxetanilo O-tetrahidrofuranilo ciclopropilo
 5 y SCH₃

En otra realización de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula
 I II o III como se han definido antes donde R₅ es fenilo sustituido con dos o tres gru-
 pos R₂₇

En otra realización de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula
 10 I como se ha definido antes donde Z es O NH o NC(=O)CF₃

En otra realización se proporciona un compuesto de la fórmula I como se ha
 definido antes donde R₅ es fenilo y Z es N o CH y está conectado al *orto*-carbono ad-
 yacente por medio de un puente de alquileo de dos o tres miembros para formar un
 anillo de cinco o seis miembros condensado con R₅ donde uno o dos de los carbonos
 15 del puente de alquileo pueden ser opcionalmente reemplazados por un miembro se-
 leccionado independientemente entre oxígeno S(O)_m nitrógeno NR₁₂ y CHR₁₂ y
 donde dicho anillo puede comprender opcionalmente uno o dos dobles enlaces con la
 condición de que dicho anillo no contiene ninguno de los enlaces S-S- S-O N-S- o
 O-O-

20 Ejemplos de los compuestos prefendos de esta invención son

2 [2 (4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-6-metil-3-nitro-piridin-4-(S)-ilamino] butan-1-ol
 (1-metoximetil-propil) [6-metil-3-nitro-2-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-piridin-4-il] amina
 [2 (2-amino-4,6-dicloro-fenoxi)-6-metil-3-nitro-piridin-4-il] (1-metoximetil-propil) amina
 3 metoxi-2-[4-(1-metoximetil-propilamino)-6-metil-3-nitro-piridin-2-iloxi]-benzaldehído
 25 [2 (2,6-dibromo-4-trifluorometoxi-fenoxi)-6-metil-3-nitro-piridin-4-il]-(1-metoximetil-pro-
 pil) amina
 [2 (2-bromo-4-cloro-6-metoxi-fenoxi)-6-metil-3-nitro-piridin-4-il] (1-metoximetil-propil)
 amina
 [2 (2,4-dicloro-fenoxi)-6-metil-3-nitro-piridin-4-il] (1-metoximetil-propil) amina
 30 [2 (2-bromo-6-cloro-4-metoxi-fenoxi)-6-metil-3-nitro-piridin-4-il] (1-metoximetil-propil)
 amina
 (1-metoximetil-propil) [6-metil-3-nitro-2-(2,4,6-trimetoxi-fenoxi)-piridin-4-il] amina
 2-cloro-N-[4-(1-etil-propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridin-3-il] acetamida
 3-cloro-N-[4-(1-etil-propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridin-3-il] propionami-
 35 da
 2-cloro-N-[4-(1-etil-propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridin-3-il] propionami-

- da
- N3-alil N4 (1 etil propil) 6-metil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) pindina 3 4-diamina
- N3-(3 cloro-propil) N4-(1 etil propil)-6 metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindina 3 4
diamina
- 5 N4-(1 etil propil)-6-metil N3 propa 1 2 dienil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindina 3 4 diami
na
- 2 [3-amino 2 (4 cloro-2 6-dimetil fenoxi)-6 metil pindin-4-(S) ilamino] butan 1 ol
éster metílico del ácido 2 (4-cloro 2 6 dimetil fenoxi)-4-(1 etil propilamino)-6-metil nico
tinico
- 10 éster metílico del ácido 2 (4 bromo-2 6-dimetil fenoxi)-4-(1 etil propilamino) 6-metil ni
cotinico
- éster metílico del ácido 4-(1 etil prop-2 inilamino)-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) nicoti
nico
- éster metílico del ácido 4-(S) (1 hidroximetil-propilamino) 6-metil 2 (2 4 6-trimetil feno
xi)-nicotinico
- 15 éster metílico del ácido 4-(1 etil-2 hidroxil-propilamino)-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi)
nicotinico
- éster metílico del ácido 2 (4-bromo-2 6-dimetil-fenoxi)-4-(S) (1 hidroximetil propilami
no) 6-metil nicotínico
- 20 éster metílico del ácido 2 (4-bromo-2 6-dimetil fenoxi) 4-(S) (1 metoximetil propilami
no)-6-metil nicotinico
- éster metílico del ácido 2 (4-cloro-2 6-dimetil-fenoxi)-4-(1 hidroximetil propilamino) 6-
metil nicotinico
- éster metílico del ácido 2 (4-cloro-2 metoxi fenoxi)-4-(S) (1 hidroximetil propilamino)-6-
metil nicotinico
- 25 éster metílico del ácido 2 (4-cloro-2 6-dimetil-fenoxi)-4-(1 etil 2 hidroxil propilamino)-6-
metil nicotinico
- éster metílico del ácido 2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi)-4-(1 etil 2 metoxi propilamino)-6-
metil nicotinico
- 30 éster metílico del ácido 2 (4 cloro-2 6-dimetil fenoxi)-4-(1 etil 2 oxo propilamino)-6-
metil nicotinico
- éster metílico del ácido 2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi)-4 (1 etil 2-oxo-propilamino)-6-
metil nicotinico
- éster metílico del ácido 2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi)-4-(S) (4-etil 2 oxo-oxazolidin 3-il)-
6-metil nicotinico
- 35 éster metílico del ácido 2 (4-cloro-2 6-dimetil-fenoxi)-4-(S) { 1 [(2 hidroxil etilamino) me-

- til] propilamino}-6-metil nicotínico
 ester metílico del ácido 4-[etil (2 hidroxí etil) amino] 6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) ni
 cotínico
 ester metílico del ácido 4-[etil (2 metanosulfoniloxi etil) amino]-6-metil-2 (2 4 6-trimetil
 5 fenoxi) nicotínico
 ester metílico del ácido 4-[(2 hidroxí etil) tiofen 2 ilmetil amino]-6-metil 2 (2 4 6-trimetil-
 fenoxi)-nicotínico
 ester metílico del ácido 4 (2 2 dimetil-4-fenil [1 3]dioxan 5-ilamino)-6 metil-2 (2 4 6
 trimetil fenoxi) nicotínico
 10 ester metílico del ácido 2 (4 cloro-2 6 dimetil fenoxi)-4-(S) (1 hidroximetil propilamino)
 6 metil nicotínico
 ester metílico del ácido 4-[etil (2 metoxi-etil) amino]-6-metil-2 (2 4 6-trimetil fenoxi)
 nicotínico
 éster metílico del ácido 2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi)-4-(S R) &(S S) (1 etil 2 hidroxí
 15 propilamino)-6-metil nicotínico
 ester metílico del ácido 2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi)-4-(R) (1 hidroximetil propilamino)
 6-metil nicotínico
 éster metílico del ácido 4-(2 hidroxí 1 hidroximetil-etilamino)-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fe-
 noxi) nicotínico
 20 ester metílico del ácido 4 (2 metoxi 1 metoximetil etilamino)-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fe-
 noxi) nicotínico
 éster metílico del ácido 4-(1 hidroximetil 2 metoxi etilamino)-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fe-
 noxi) nicotínico
 ester metílico del ácido 2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi)-4-(1 etil 2 hidroxí butilamino)-6
 25 metil nicotínico
 [2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi) 4-(1 etil propilamino)-6-metil pindín 3-il] metanol
 [2 (4-bromo-2 6-dimetil fenoxi)-4-(1 etil propilamino)-6-metil pindín 3-il] metanol
 2 [3-hidroximetil-6-metil-2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindín-4-(S) ilamino] butan 1 ol
 3-[2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi) 3-hidroximetil-6-metil pindín-4-ilamino] pentan 2 ol
 30 2 [2 (2 6-dimetil fenoxi) 3-hidroximetil-6 metil pindín-4-ilamino] butan 1 ol
 3-[3-hidroximetil-6 metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindín-4-ilamino] pentan 2 ol
 2 [2 (4-cloro-2 metoxi-fenoxi) 3-hidroximetil-6-metil pindín-4-ilamino] butan-1 ol
 2 [2 (4-cloro-2 6-dimetil-fenoxi) 3-hidroximetil 6-metil pindín-4-ilamino] butan 1 ol
 2 {etil [3-hidroximetil-6-metil-2 (2 4 6-trimetil-fenoxi) pindín-4-il] amino} etanol
 35 4-[2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi) 3-hidroximetil 6-metil-pindín-4-ilamino] hexan 3-ol

- 2 [2 (4 cloro-2 metoxi fenoxi) 3-hidroximetil 6-metil pindin-4 (S) ilamino] butan 1 ol
 4 [2 (4 cloro 2 6 dimetil fenoxi) 3-hidroximetil-6 metil pindin-4 ilamino] hexan 3 ol
 [2 (2 4-dimetoxi fenilamino) 4 (1 metoximetil propoxi)-6 metil pindin 3-il] metanol
 ácido 2 (4-cloro-2 6 dimetil fenoxi) 4-(S) (1 hidroximetil propilamino)-6-metil nicotínico
 5 ácido 4 (1 etil prop-2 inilamino) 6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) nicotínico
 ácido 2 (4-bromo-2 6-dimetil fenoxi)-4-(S) (1 metoximetil propilamino)-6-metil nicotínico
 ácido 4 (2 metoxi 1 metoximetil-etilamino)-6 metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) nicotínico
 [2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi) 3 isobutoximetil-6 metil pindin-4 il] (1 etil propil) amina
 10 [3-etoximetil 6-metil-2 (2 4 6 trimetil fenoxi) pindin-4 il] (1 etil propil) amina
 [3-butoximetil-6-metil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) pindin 4-ilamino] butan 1 ol
 1 [4 (1 etil propilamino)-6-metil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) pindin 3-il]-etanol
 éster de ácido acético y 4 (1-etil propilamino)-6-metil 2 (2 4 6-trimetil-fenoxi) pindin 3-ilmetilo
 15 2 [2 (4 cloro 2 6 dimetil fenoxi) 3-(1 hidrox 1 metil etil)-6-metil pindin-4 (S) ilamino]
 butan 1-ol
 [2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi) 3 6-dimetil pindin-4-il] (1 etil propil) amina
 [2 (2 6-dimetil fenoxi) 3 6-dimetil pindin-4-il]-(1 etil propil) amina
 [2 (4 bromo-2 6 dimetil fenoxi) 3 6 dimetil pindin 4-il] (1 etil propil) amina
 20 4-[4-(1 etil propilamino) 3 6-dimetil pindin 2 iloxi] 3 5-dimetil benzaldehido
 {4-[4-(1 etil propilamino) 3 6-dimetil pindin 2 iloxi] 3 5 dimetil fenil} metanol
 (1 etil propil) [2 (4 metoximetil 2 6-dimetil fenoxi) 3 6-dimetil pindin-4 il] amina
 [2 (4-etil 2 6-dimetil fenoxi) 3 6-dimetil pindin-4-il]-(1 etil propil) amina
 2 {4 [4-(1-etil-propilamino) 3 6-dimetil pindin 2 iloxi] 3 5-dimetil fenil} propan-2 ol
 25 1 {4-[4 (1-etil propilamino) 3 6-dimetil pindin-2 iloxi] 3 5-dimetil fenil} etanol
 (1 etil propil) [2 (4-isopropenil 2 6-dimetil fenoxi) 3 5-dimetil pindin-4-il]-amina
 (1 etil propil) [2 (4-isopropil 2 6-dimetil-fenoxi) 3 5-dimetil pindin-4 il]-amina
 [3 6-dimetil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindin-4-il] (1 etil alil) amina
 (1 etil propil) [2 (4 fluoro 2 6-dimetil fenoxi) 3 5-dimetil pindin-4-il] amina
 30 2 [2 (2 6 dimetil fenoxi) 3 5 dimetil pindin-4-il]-butan 1 ol
 2 [3 6-dimetil-2 (2 4 6 trimetil fenoxi) pindin-4-(S) ilamino] butan 1 ol
 3 [3 6-dimetil-2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindin-4-ilamino] pentan 2 ol
 3-[2 (4-cloro 2 6-dimetil fenoxi) 3 6-dimetil pindin-4-ilamino] pentan 2 ol
 bencil [3 6 dimetil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi)-pindin-4 il] etil amina
 35 [2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi)-3 6-dimetil pindin-4-il] (1 metoximetil propil) amina
 2 [3 6-dimetil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindin-4-ilamino] 3-fenil propan-1 ol

- [2 (4-cloro-2 6-dimetil-fenoxi) 3 6 dimetil pindin 4-il] (1 metoximetil propil)-amina
 [2 (4 cloro-2 6-dimetil fenoxi) 3 6 dimetil pindin 4-il] (1 etoximetil propil) amina
 [3 6 dimetil 2 (2 4 6-trimetoxi fenoxi) pindin-4-il] (1 metoximetil propil) amina
 [2 (4 bromo-2 6-dimetil fenoxi) 3 metoxi-6-metil pindin 4-il] (1 etil propil) amina
 5 (1 etil propil) [3 metoxi-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindin-4 il] amina
 [2 (4-cloro-2 6 dimetil fenoxi)-6-metil 3-propil pindin-4-il] (1 etil propil)-amina
 [2 (4-bromo-2 6 dimetil fenoxi)-6-metil 3-propil pindin 4-il]-(1 etil propil) amina
 (1 etil propil) [6 metil 3-propil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) pindin-4 il] amina
 [2 (2 4 dicloro-6-metil fenoxi) 3 metoxi-6-metil pindin-4 il] (1 etil propil) amina
 10 [2 (4 cloro 2 6-dimetil fenoxi) 3 metoxi-6-metil pindin-4 il] (1 etil propil) amina
 [2 (4-cloro-2 6 dimetil fenoxi) 3-metoxi-6-metil pindin-4-il] (1 metoximetil-propil) amina
 [2 (2 4-dicloro-6-metil fenoxi) 3-metoxi-6-metil pindin-4-il]-(1 metoximetil propil) amina
 [2 (4-cloro-2 metoxi fenoxi)-3-metoxi 6-metil pindin-4-il] (1 metoximetil propil)-amina
 [2 (3-cloro-2 6 dimetoxi fenoxi)-3 metoxi-6-metil-pindin-4 il] (1 metoximetil propil) ami
 15 na
 (1 metoximetil propil) [3 metoxi-6-metil 2 (2 4 6-trimetoxi fenoxi) pindin-4-il] amina
 [3-metoxi 2 (4-metoxi 2 6-dimetil fenoxi)-6-metil pindin-4-il] (1 etoximetil propil)-amina
 [2 (4 cloro 2 6-dimetoxi-fenoxi) 3-etoxi-6-metil pindin-4 il]-(1 metoximetil propil) amina
 2 [2 (4 cloro 2 6-dimetoxi fenoxi) 3 6-dimetil pindin 4-(S) ilamino] butan 1 ol
 20 2 [3 metoxi 6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi)-pindin-4-(S) ilamino] butan-1-ol
 2 [2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi) 3-metoxi-6-metil pindin-4-(S) ilamino]-butan 1-ol
 4-[4-(1 hidroximetil propilamino) 3-metoxi-6-metil pindin 2 iloxi] 3 5 dimetil-benzonitrilo
 3-[2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi) 3 6-dimetil pindin-4-ilamino] pentan 2 ol
 2 [2 metil-6-(2 4 6-trimetil fenoxi) pindin-4-ilamino]-butan 1 ol
 25 (1 etil prop-2 inil) [2 metil-6 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindin-4-il] amina
 2 (4-bromo-2 6-dimetil fenoxi)-4-(1 etil propilamino) 6-metil pindin 3-ol
 4-(1-etil propilamino)-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindin 3-ol
 4-(S) (1 hidroximetil propilamino)-6-metil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) pindin 3-ol
 2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi)-4-(1 hidroximetil propilamino)-6-metil pindin 3 ol
 30 2 (4-cloro 2 6-dimetil fenoxi)-4-(1 etil-propilamino) 6-metil pindin 3-ol
 ester del acido cloro-acético y 4-(1 etil propilamino)-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pin
 din-3-ilo
 2 (4 cloro-2 6-dimetil fenoxi)-4-[(1 etil-propil) metil amino]-6-metil pindin 3-ol
 [4-(1 etil propilamino)-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindin 3-il] acetonitrilo
 35 4-(1 etil propilamino)-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindina 3-carbaldehido
 (1 etil-propil)-[3-[(1 etil propilamino) metil]-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindin-4-il]

- amina
- éster dimetilico del ácido 2 [4-(1 etil propilamino) 6-metil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) pindin 3-ilmetil] malónico
- éster diisopropílico del ácido 2 [4 (1 etil propilamino)-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindin 3-ilmetil] malónico
- 5 4-(1 etil propoxi) 6-metil 3-nitro 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindina
- 4-(1 etil propoxi) 6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindin 3 ilamina
- [4 (1 etil-propoxi) 6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindin 3 il] dimetil amina
- ácido N [4-(1 etil propoxi) 6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindin 3 il] succinámico
- 10 4 (1 etil propoxi) 3 6-dimetil 2 [3 (2 4 6 trimetil pindinoxi)] pindina
- 6-etil-4 (1 etil-propoxi) 3 metil-2 (2 4 6-trimetil fenoxi)] pindina
- 4-(1 etil propoxi) 2 (4 fluoro 2 6-dimetil fenoxi)-3 6 dimetil pindina
- [4-(1 etil propoxi) 3 6-dimetil pindin-2 il] (2 4 6-trimetil fenil) amina
- [4-(1 etil propoxi)-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenilamino)-pindin 3 il] metanol
- 15 [4-(1 etil propoxi)-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenilamino) pindin 3-il] oxo-acetonitrilo
- [4-(1 etil propoxi)-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenilamino)-pindin 3 il] imidazol 1 il metano-na
- 2 [4-(1 etil propoxi)-6 metil 2 (2 4 6 trimetil fenilamino) pindin 3-il] propan-2 ol
- éster dimetilico del ácido 2 [4-(1-etil propoxi)-6 metil 2 (2 4 6-trimetil fenilamino) pindin-3-ilmetil] malónico
- 20 ácido 3-[4 (1 etil propoxi) 6-metil 2 (2 4 6-trimetil-fenilamino) pindin-3-il] propiónico
- [3-aminometil-4-(1 etil-propoxi)-6-metil pindin 2 il] (2 4 6-trimetil fenil)-amina
- 2 cloro-N [4 (1 etil propoxi)-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenilamino)-pindin 3 ilmetil] acetamida
- 25 sal hidrocloruro de [3 dimetilaminometil-4-(1 etil propoxi)-6-metil-pindin 2 il] (2 4 6-trimetil fenil) amina
- éster O-etílico del ácido ditocarbónico de S-[4-(1 etil-propoxi)-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenilamino) pindin-2 ilmetil] éster
- 4-(1 etil propoxi)-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenilamino)-nicotinamida
- 30 4-(1 etil propoxi)-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenilamino) nicotinonitrilo
- 4-(1-etil propoxi)-6 N N trimetil 2 (2 4 6-trimetil fenilamino) nicotinamida
- [4-(1 etil propoxi)-6-metil 2 (2 4 6 trimetil fenilamino) pindin 3 il] acetonitrilo
- [2 (4-bromo 2 6-dimetil fenilamino)-4-(1-etil propoxi)-6-metil pindin 3-il] metanol
- [2 (4-cloro 2 6-dimetil fenilamino)-4-(1 etil propoxi)-6-metil pindin 3-il] metanol
- 35 [2 (2 4-dicloro fenilamino)-4-(1 etil propoxi) 6-metil pindin 3 il] metanol

- [2 (2 4 dimetoxi fenilamino) 4 (1 metoximetil propoxi)-6 metil pindin 3-il] metanol
[4-(1 etil propilamino) 6 metil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) pindin-3-il] imidazol 1 il metano-
na
1 [4-(1 etil propilamino) 6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindin 3 il] etanona
5 (1 etil propil) [6-metil 3-propil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) pindin-4 il] amina
ester dimetilico del acido 2 [4-(1-etil-propilamino)-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pin-
din-3 ilmetil] 2 metil malónico
[4-(1 etil propoxi)-6-metil pindin 2 il] (2 4 6-trimetil fenil) amina
2 etil 1 [3-metoxi-6 metil 2 (2 4 6-trimetil-fenoxi) pindin-4-il] butan 1 ol
10 1 [3-metoxi-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindin-4-il] 2 metil butan 1 ol
1 [3 6-dimetil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindin-4 il] propan 1-ol
4 (1 metoxi propil) 3 6-dimetil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) pindina
4 (1 etoxi propil) 3 6-dimetil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindina
4-(1 aliloxi propil)-3 6-dimetil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindina
15 4 (1 butoxi propil) 3 6-dimetil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi)-pindina
1 [2 (2 4-dicloro-6-metil fenoxi) 3-metoxi-6-metil pindin-4-il] 2 etil butan 1 ol
1 [3 6-dimetil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindin 4-il] 2 2 2 trifluoro-etanol
1 [2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi) 3 6-dimetil pindin-4 il] 2 2 2 trifluoro-etanol
[2 (4 cloro-2 6 dimetil fenoxi) 3 6-dimetil pindin-4-il] pindin 2 il metanol
20 1 [2 (4 cloro-2 6-dimetil fenoxi) 3 metoxi 6-metil pindin-4 il] 2 etil butan 1 ol
1 [3 6-dimetil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) pindin-4-il] propan 1 ona
1 [2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi) 3 6-dimetil-pindin-4-il] 2 2 2 trifluoro-etanona
[2 (4-cloro-2 6-dimetil-fenoxi) 3 6-dimetil pindin-4-il] pindin-2 il metanona
1 [2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi) 3-metoxi-6-metil-pindin-4-il] 2 etil-butan 1 ona
25 4-(1 etoxi-2 2 2 trifluoro etil) 3 6-dimetil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindina
2 [3 6-dimetil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi)-pindin-4-il]-butan 2 ol
3 [3 6-dimetil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindin-4-il]-pentan 3-ol
1 [2 (4-cloro-2 6 dimetil fenoxi)-3-hidroxi-6-metil pindin-4 il] 2 etil butan 1 ona
4-(1 etil propilamino)-6 metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi)-nicotinamida
30 4-(1 etil propilamino) 6 N dimetil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) nicotinamida
2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi)-4-(S) (1 hidroximetil propilamino)-6-metil nicotinamida
hidrazida del ácido 2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi)-4-(S) (1 hidroximetil propilamino)-6-
metil nicotinico
2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi) N etil-4-(S) (1 hidroximetil propilamino)-6-metil nicotina
35 mida

- 2 (4 cloro 2 6 dimetil fenoxi) 4 (S) (1 hidroximetil propilamino) 6 N dimetil nicotinamida
- 2 (4 cloro 2 6 dimetil fenoxi) N ciclopentil 4-(S) (1 hidroximetil propilamino) 6 metil nicotinamida
- 5 2 (4 cloro 2 6 dimetil fenoxi) N ciclopropilmetil-4-(S) (1 hidroximetil propilamino) 6 metil nicotinamida
- 4-(1 etil propilamino)-6 metil 2 (2 4 6-trimetil fenilamino) nicotinamida
- amida del ácido 4 (1 etil propoxi) 2 metil 6-(2 4 6-trimetil fenilamino) pirimidina 5 carboxílico
- 10 4 (1 etil propilamino)-6 metil 2 (2 4 6-trimetil fenilamino) nicotinonitrilo
- [4 (1 etil propoxi) 6-metil 3-nitro piridin 2 il] (2 4 6 trimetil fenil) amina
- 4 (1 etil propoxi) 6 metil N2 (2 4 6 trimetil fenil) piridina 2 3 diamina
- 2 cloro-N [4 (1 etil propoxi) 6-metil 2 (2 4 6 trimetil fenilamino) piridin 3 il] acetamida
- N butil N etil 6-metil 3 nitro N (2 4 6-trimetil fenil) piridina 2 4 diamina
- 15 ácido 4 (1 etil propilamino)-6 metil 2 (2 4 6-trimetil fenilamino) nicotínico
- éster metílico del ácido 4-(1 etil propilamino)-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenilamino) nicotínico
- N4-(1 etil propil) 3 6 dimetil N2 (2 4 6-trimetil fenil) piridina 2 4 diamina
- éster dimetílico del ácido 2 [4-(1-etil propilamino) 6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenilamino) piridin 3-ilmetil] malónico
- 20 [2 (4-bromo 2 6-dimetil fenilamino)-4-(1 (etil propilamino)-6 metil piridin 3 il] metanol
- N2 (2 4 dicloro fenil) N4 (1 (etil propil) 3 6-dimetil piridina 2 4 diamina
- [2 (2 4-dicloro fenilamino)-4 (1 (etil propilamino) 6-metil piridin 3 il] metanol
- 2 [6-metil 3 nitro-2 (2 4 6-trimetil fenilamino) piridin 4 ilamino] butan 1 ol
- 25 éster etílico del ácido 2 [4-(1-etil propilamino) 2 metil-6-(2 4 6-trimetil fenoxi) pirimidin 5 il] propiónico
- [3 aminometil-6 metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) piridin 4-il] (1 etil propil) amina
- [2 (4 bromo-2 6-dimetil fenoxi) 4-(1-etil propilamino)-6-metil-piridin 3-il] acetónitrilo
- hidrogenocloruro de [2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi)-4-(1 etil propilamino)-6-metil-piridin 3-il] acetónitrilo
- 30 [6 (1 etil propoxi) 2 metil pirimidin-4-il] (2 4 6-trimetil fenil) amina
- 2 [2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi) 6-metil piridin-4-(S) ilamino] butan 1 ol
- [3-aminometil 2 (4-cloro-2 6 dimetil fenoxi)-6 metil piridin-4 (S) il] (1 clorometil propil) amina
- 35 2 [2 (4-cloro 2 6 dimetil fenoxi) 6-metil 3-metilaminometil piridin-4-(S) ilamino] butan

- 1 ol
- 2 [3-aminometil 2 (4 cloro-2 6 dimetil fenoxi)-6 metil pindin 4-(S) ilamino] butan 1 ol
- [3-bromo-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindin 4 il] (1 etil propil) amina
- 2 [3 5-dibromo-2 (4 cloro 2 6 dimetil fenoxi) 6-metil pindin-4-ilamino] butan 1 ol
- 5 2 [3-bromo-6-(4-cloro-2 6 dimetil fenoxi) 2 metil pindin-4-(S) ilamino] butan 1 ol
- 2 [3 cloro-2 (4 cloro-2 6-dimetil fenoxi)-6-metil pindin-4-(S) ilamino] butan 1 ol
- 2 [3 5 dicloro-2 (4-cloro 2 6-dimetil fenoxi)-6-metil pindin 4-ilamino] butan 1 ol
- 2 [3-cloro-6-(4-cloro-2 6-dimetil fenoxi) 2 metil pindin 4-(S) ilamino] butan 1 ol
- 2 (4-cloro 2 6-dimetil fenoxi)-4-(S) (4-etil 2 oxo-oxazolidin 3-il)-6-metil-nicotinonitrilo
- 10 acido 2 (2 4-dimetoxi fenilamino)-4-(1 metoximetil propoxi)-6 metil nicotinic
- 4-(1 etil propoxi) 2 metil-6-(2 4 6 trimetil fenilamino) pirimidina 5 carbonitrilo
- N (1 etil propil) 2 5 dimetil N (2 4 6 trimetil fenil) pirimidina-4 6 diamina
- 5 cloro-N4 (1 etil-propil) 2 metil N6-(2 4 6-trimetil fenil) pirimidina-4 6 diamina
- 5-bromo-N (1 etil propil) 2 metil-N (2 4 6 trimetil fenil) pirimidina 4 6 diamina
- 15 acido 4-(1-etil propilamino)-2 metil 6-(2 4 6 trimetil fenilamino) pirimidina 5-carboxilico
- [4-(ciclopropilmetil propil amino) 2 metil-6-(2 4 6 trcloro-fenilamino) pirimidin 5-il] me-
- tanol
- 6 (1 etil propoxi) 2 N5 N5-trimetil-N4-(2 4 6-trimetil fenil) pirimidina-4 5-diamina
- [5 bromo-6-(1-etil-propoxi) 2 metil-pirimidin-4-il] (2 4 6-trimetil-fenil) amina
- 20 acido 4-(1 etil propoxi) 2 metil-6-(2 4 6-trimetil fenilamino) pirimidina 5-carboxilico
- [4-(1 etil propoxi) 2 metil-6-(2 4 6-trimetil fenilamino) pirimidin 5-il] metanol
- [6-(1 etil propoxi)-5-metoximetil 2 metil-pirimidin-4-il] (2 4 6 trimetil fenil) amina
- [5-aminometil-6 (1 etil propoxi)-2 metil pirimidin-4 il] (2 4 6 trimetil fenil) amina
- 4-(1 etil propoxi) 2 metil-6-(2 4 6-trimetil-fenilamino) pirimidina 5-carbonitrilo
- 25 7 (1-etil propoxi) 5-metil-3-(2 4 6-trimetil fenil)-3H imidazo[4 5 b] pindin-2 ilamina
- 7 (1 etil propoxi)-5-metil 3-(2 4 6-trimetil fenil) 3H imidazo[4 5 b] pindina
- 7 (1 etil propoxi) 5-metil 3-(2 4 6-trimetil fenil) 1 3-dihidro-imidazo[4 5 b] pindin-2 ona
- 7 (1-etil propoxi) 1 5 dimetil 3-(2 4 6 trimetil-fenil) 1 3-dihidro-imidazo[4 5-b] pindin-2
- ona
- 30 (1 etil propoxi) [5-metil-3-(2 4 6-trimetil fenil)-3H imidazo[4 5-b] pindin 7 il] amina
- [2 5-dimetil 3-(2 4 6 trimetil fenil) 3H imidazo[4 5-b] pindin 7 il] (1 etil propil) amina
- N7 (1 etil-propil) 5-metil 3-(2 4 6-trimetil fenil) 3H imidazo[4 5-b] pindina-2 7 diamina
- 6-(1 etil-propilamino) 2 7-dimetil-9-(2 4 6-trimetil fenil) 7 9-dihidro-purin 8-ona
- 6-(1 etil-propoxi) 2 7 dimetil 9-(2 4 6-trimetil fenil) 7 9-dihidro-purin 8-ona
- 35 [2 (4 metoxi 2 6 dimetil fenoxi)-6 metil 3-nitro-pindin-4-il] (1 metoximetil propil) amina

- (1 etil propil) [2 (4 metoxi 2 6 dimetil fenoxi) 3 6-dimetil pindin-4 il] amina
 2 [2 (4-metoxi 2 6 dimetil fenoxi) 3 6-dimetil pindin-4 ilamino] butan 1 ol
 sec-butil [3 metoxi 2 (4 metoxi 2 6 dimetil fenoxi)-6 metil pindin 4-il] amina
 2 (4 cloro 2 6 dimetil fenoxi) 4 (4-etil oxazolidin 3 il] 3 6 dimetil pindina
 5 4-(4-etil oxazolidin 3 il) 2 (4 metoxi 2 6 dimetil-fenoxi) 3 6 dimetil pindina
 2 (4 metoxi 2 6 dimetil fenoxi) N%4& (1 metoximetil propil) 6-metil pindina 3 4-
 diamina
 3 [2 (4 cloro-2 6 dimetil fenoxi) 3-hidroximetil 6-metil pindin 4-ilamino] pentan 2 ol
 ester metilico del ácido 2 (4 cloro 2 6 dimetil fenoxi)-4-(1 etil 2 oxo propilamino) 6 me-
 10 til nicotinico
 3 [2 (4-cloro 2 6 dimetil fenoxi) 3-metoximetil 6-metil pindin-4 ilamino] pentan 2 ol
 3-[2 (4-metoxi 2 6 dimetil fenoxi) 3 6-dimetil pindin 4-ilamino] pentan 2 ol
 ester metilico del acido 4 sec-butilamino 2 (4-metoxi 2 6-dimetil fenoxi)-6-metil nicoti-
 nico
 15 ester metilico del acido 2 (4 cloro-2 6-dimetil fenoxi) 4-(1 etil 2 hidroxí 2 metil propil
 amino)-6-metil nicotinico
 ester metilico del acido 4 (1 hidroximetil propilamino) 2 (4-metoxi 2 6-dimetil fenoxi) 6-
 metil nicotinico
 ester metilico del acido 2 (4-cloro 2 6 dimetil fenoxi)-4-(1 hidroximetil 3 metilsulfanil
 20 propilamino)-6-metil nicotinico
 ester metilico del acido 2 (4 cloro-2 6-dimetil fenoxi)-6-metil-4-(tetrahidro furan 3-
 ilamino) nicotinico
 yoduro de {3 [2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi) 3-metoxicarbonil-6-metil pindin-4 ilamino]
 4 hidroxí-butil} dimetil sulfonio
 25 éster metilico del ácido 4-(1 hidroximetil 3-metilsulfanil propilamino) 2 (4-metoxi 2 6-
 dimetil fenoxi)-6-metil nicotinico
 4-(1 hidroximetil-propilamino) 2 (4-metoxi 2 6 dimetil fenoxi)-6 N dimetil nicotinamida
 4-sec butilamino 2 (4-metoxi 2 6 dimetil fenoxi)-6 N dimetil nicotinamida
 ester metilico del ácido 2 (4-metoxi 2 6 dimetil-fenoxi)-6-metil-4-(tetrahidro furan 3 il
 30 amino) nicotinico
 4-sec butilamino 2 (4-metoxi 2 6-dimetil fenoxi)-6 metil nicotinamida
 y sus sales farmacéuticamente aceptables

La invención se refiere también a una composición farmacéutica para el trata-
 miento de (a) un trastorno o condición cuyo tratamiento pueda ser realizado o facilitado
 35 antagonizando el CRF incluyendo pero sin limitarse a ellos los trastornos inducidos o
 facilitados por el CRF o (b) un trastorno o condición seleccionado entre los trastornos

inflamatorios tales como artritis reumatoide y osteoartritis dolor asma psoriasis y
 alergias trastornos generalizados de ansiedad angustia fobias incluyendo la fobia
 social agorafobia y fobias específicas trastornos obsesivo compulsivos trastorno de
 estrés posttraumático trastornos del sueño inducidos por el estrés percepción de dolor
 5 tal como fibromialgia trastornos del estado de ánimo tales como la depresión inclu-
 yendo la depresión mayor depresión de un único episodio depresión recurrente de-
 presión inducida por abusos en la infancia trastornos del estado de ánimo asociados
 con el síndrome premenstrual y depresión posparto distimia trastornos bipolares
 ciclotimia síndrome de fatiga crónica dolor de cabeza inducido por el estrés cáncer
 10 síndrome del intestino irritable enfermedad de Crohn colon espástico íleo posopera-
 tivo úlcera diarrea fiebre inducida por estrés infecciones por el virus de la inmunode-
 ficiencia humana enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de
 Alzheimer enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington enfermedades
 gastrointestinales trastornos de la alimentación tales como anorexia y bulimia nervio-
 15 sa estrés hemorrágico dependencias químicas o adicciones incluyendo las depen-
 dencias o adicciones al alcohol cocaína heroína benzodiazepinas u otras drogas
 síntomas de abstinencia de las drogas y el alcohol episodios psicóticos inducidos por
 el estrés síndrome del enfermo eutiroideo síndrome de la hormona antidiurética ina-
 apropiada obesidad infertilidad trauma cerebral trauma de la médula espinal lesión
 20 neuronal isquémica incluyendo la isquemia cerebral por ejemplo la isquemia cerebral
 del hipocampo lesión neuronal excitotóxica epilepsia ictus disfunciones inmunes
 incluyendo las disfunciones inmunes inducidas por el estrés incluyendo el síndrome
 de estrés porcino la fiebre del transporte bovino fibrilación paroxismica equina dis-
 función por confinamiento en los pollos estrés de torcimiento en las ovejas y estrés
 25 de interacción humana animal en perros espasmos musculares incontinencia urinaria
 demencia senil del tipo del Alzheimer demencia por multiinfartos esclerosis lateral
 amiotrófica hipertensión taquicardia insuficiencia cardíaca congestiva osteoporosis
 parto prematuro hipoglicemia y Síndrome X en un mamífero incluyendo los seres
 humanos o en un ave que comprende una cantidad de un compuesto de la fórmula I
 30 II o III o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables que es efectiva en el
 tratamiento de tal trastorno o condición y un vehículo farmacéuticamente aceptable

La invención incluye además un método para el tratamiento de (a) un trastorno
 o condición cuyo tratamiento pueda ser realizado o facilitado antagonizando el CRF
 incluyendo pero sin limitarse a ellos los trastornos inducidos o facilitados por el CRF o
 35 (b) un trastorno o condición seleccionado entre los trastornos inflamatorios tales como
 artritis reumatoide y osteoartritis dolor asma psoriasis y alergias trastornos generali-

zados de ansiedad angustia fobias incluyendo la fobia social agorafobia y fobias
especificas trastornos obsesivo-compulsivos trastorno de estrés postraumático tras
tornos del sueño inducidos por el estrés percepción de dolor tal como fibromialgia
trastornos del estado de ánimo tales como la depresión incluyendo la depresión ma
5 yor depresión de un único episodio depresión recurrente depresión inducida por
abusos en la infancia trastornos del estado de ánimo asociados con el síndrome pre
menstrual y depresión posparto distimia trastornos bipolares ciclotimia síndrome de
fatiga crónica dolor de cabeza inducido por el estrés cáncer síndrome del intestino
irritable enfermedad de Crohn colon espástico íleo posoperatorio úlcera diarrea
10 fiebre inducida por estrés infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana
enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer enferme
dad de Parkinson y enfermedad de Huntington enfermedades gastrointestinales
trastornos de la alimentación tales como anorexia y bulimia nerviosa estrés hemorra
gico dependencias químicas o adicciones incluyendo las dependencias o adicciones
15 al alcohol cocaína heroína benzodiazepinas u otras drogas síntomas de abstinencia
de las drogas y el alcohol episodios psicóticos inducidos por el estrés síndrome del
enfermo eutiroideo síndrome de la hormona antidiurética inapropiada obesidad infer
tilidad trauma cerebral trauma de la médula espinal lesión neuronal isquémica inclu
yendo la isquemia cerebral por ejemplo la isquemia cerebral del hipocampo lesión
20 neuronal excitotóxica epilepsia ictus disfunciones inmunes incluyendo las disfuncio
nes inmunes inducidas por el estrés incluyendo el síndrome de estrés porcino la fie
bre del transporte bovino fibrilación paroxismica equina disfunción por confinamiento
en los pollos estrés de torcimiento en las ovejas y estrés de interacción humana
animal en perros espasmos musculares incontinencia urinaria demencia senil del
25 tipo del Alzheimer demencia por multinfartos esclerosis lateral amiotrófica hiperten
sión taquicardia insuficiencia cardíaca congestiva osteoporosis parto prematuro
hipoglucemia y Síndrome X en un mamífero incluyendo los seres humanos o en un
ave que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una canti
dad de un compuesto de la fórmula I II o III o de una de sus sales farmacéuticamente
30 aceptables que es efectiva para tratar tal trastorno o condición

La presente invención proporciona también una composición farmacéutica y un
método para tratar una condición que comprende administrar un compuesto de la
fórmula I II o III en una cantidad efectiva para tratar dicha condición donde dicha
condición se selecciona del grupo constituido por a) ritmo circadiano anormal b) de
35 presión donde además se administra un segundo compuesto para tratar la depresión
teniendo dicho segundo compuesto para tratar la depresión un comienzo de acción

que está retrasado con respecto al de dicho antagonista del CRF y c) emesis El método mencionado se puede practicar de acuerdo con la información proporcionada por la Solicitud de patente provisional de Estados Unidos No 60/151 183 presentada el 27 de agosto de 1999 que describe el tratamiento de las condiciones mencionadas usando antagonistas del CRF en general y que se incorpora aquí en su totalidad como referencia

Los compuestos de la fórmula I II o III descritos aquí se pueden usar también para tratar las formas de insuficiencia cardíaca descritas en la Solicitud de Estados Unidos No 09/248 073 citada antes y se pueden preparar por tanto en composiciones farmacéuticas

Ejemplos de formas o manifestaciones más específicas de ritmo circadiano anormal que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen pero sin limitarse a ellos el síndrome del cambio de la zona del tiempo que da como resultado trastornos afectivos estacionales trastornos del sueño por turnos irregulares de trabajo patrón irregular de sueño-despertar síndrome de la fase retrasada del sueño que resulta de dicho ritmo circadiano anormal síndrome de la fase adelantada del sueño o trastorno de sueño-despertar de más de 24 horas que resulta de dicho ritmo circadiano anormal Además el compuesto de la fórmula I II o III se puede combinar en el método o en la composición farmacéutica para el tratamiento del ritmo circadiano anormal con un segundo compuesto que es útil para tratar un trastorno del sueño por ejemplo los antagonistas de la taquiquinina los agonistas de los receptores cerebrales GABA compuestos metalonérgicos agonistas del receptor cerebral GABA antagonistas del receptor 5HT₂ y compuestos que se unen al receptor D4 Sin embargo otros compuestos o sustancias útiles para tratar un trastorno del sueño se pueden combinar con un compuesto de la fórmula I II o III Tales métodos y composiciones están descritos con mayor detalle en la Solicitud de patente provisional de Estados Unidos No 60/151 183 citada antes

En otra realización dicha condición es la depresión y el segundo compuesto que tiene acción retardada para tratar la depresión se selecciona del grupo constituido por inhibidores selectivos de la reabsorción de la serotonina antidepresivos tricíclicos inhibidores de la absorción de la norepinefrina lítio bupropión sertralina fluoxetina trazodona y un antidepresivo tricíclico seleccionado del grupo constituido por imipramina amitriptilina trimipramina doxepina desipramina nortriptilina protriptilina amoxapina clomipramina maprotilina y carbamacepina y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados

En otra realización la condición a ser tratada es la emesis y el método com

prende administrar además un segundo compuesto para tratar la emesis. El segundo compuesto para tratar la emesis se puede seleccionar pero sin limitarse a ellos entre los antagonistas de la taquiquinina, antagonistas de 5HT₃, agonistas de GABA e inhibidores de la sustancia P. Categorías más específicas de la emesis evaluadas en la presente invención incluyen la emesis inducida por una condición o agente seleccionado del grupo constituido por el embarazo, trastornos vestibulares, enfermedad postquirúrgica, obstrucción gastrointestinal, motilidad gastrointestinal reducida, dolor visceral, migraña, cambios en la presión intracraneal, quimioterapia, radiación, toxinas y analgésicos opiáceos.

Descripción detallada de la invención

Se describen a continuación metodos para preparar los compuestos y composiciones de esta invención En la exposición y esquemas de reaccion que siguen R₁ a R₉ R₁₁ R₁₂ R₁₆ R₁₇ R₁₈ A B G las lineas de puntos y las formulas estructurales I II III X XI XII y IV a menos que se indique otra cosa son como se han definido antes

Siempre que se hace referencia aquí a alquilo se engloban tanto los grupos alquilo de cadena lineal como los de cadena ramificada. Por ejemplo, alquilo C_1 a C_6 engloba tanto los grupos alquilo de cadena lineal como los de cadena ramificada de uno a seis átomos de carbono incluyendo (pero sin limitarse a ellos) metilo, etilo, isopropilo, *t*-butilo y hexilo.

Siempre que R_2 o R_5 es un grupo heterociclico la union del grupo se realiza por medio de un atomo de carbono

Siempre que se hace referencia aquí a alquilo C₁ C₄ o alquilo C₁ C₈ que puede contener un doble o triple enlace en las definiciones anteriores se entiende que al menos dos carbonos están presentes en el alquilo para formar un doble o triple enlace

Siempre que se hace referencia aqui a halo o halógeno significa fluor cloro bromo o yodo a menos que se diga otra cosa

Los terminos "tratamiento "tratar" y similares se indican para incluir tanto el retraso como la inversión de la progresión de un trastorno asi como tambien la cura ción del trastorno Estos términos incluyen tambien el alivio o reducción de los sinto- mas de un trastorno o condición incluso si el trastorno o condición no han sido real- mente eliminados e incluso si la progresión del trastorno o condición no se ha retrasa- do ni invertido El término tratamiento y los terminos similares incluyen también el tratamiento profilactico de trastornos y condiciones

El término haloalquilo se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno esto es uno o mas átomos de fluor bromo yodo o cloro Además se entiende que cuando un grupo alquilo puede estar de acuerdo con esta me-

mona descriptiva y reivindicaciones sustituido con por ejemplo uno a nueve por ejemplo nueve átomos los opcionales uno a nueve átomos de fluor son solamente una opción cuando hay presente un número suficiente de átomos de carbono en el grupo alquilo

5 El término anillo de las definiciones anteriores significa a menos que se indique otra cosa un radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático por separación de un átomo de hidrógeno de tal hidrocarburo aromático Ejemplos de grupos anillo son fenilo y naftilo

10 El término heterocicloalquilo a menos que se indique otra cosa significa un anillo mono carbocíclico o bicíclico de 4 a 8 miembros en el que al menos un átomo de carbono está reemplazado por un miembro heterólogo seleccionado entre oxígeno nitrógeno N (alquilo) o S(O)_m donde m es cero 1 2 o 3 Generalmente los grupos heterocicloalquilo comprenden hasta 4 miembros heterólogos preferiblemente 1 2 o 3 miembros heterólogos Los grupos heterocicloalquilo de los compuestos de la invención pueden contener opcionalmente de uno a tres dobles enlaces El término heterocicloalquilo incluye también grupos heteroanillo Ejemplos de grupos heteroanillo incluyen tienilo benzotienilo piridilo tiazolilo quinolilo pirazinilo pirimidilo imidazolilo furanilo benzofuranilo benzotiazolilo isotiazolilo benzoisotiazolilo benzoisoxazolilo bencimidazolilo indolilo y benzoxazolilo Otros ejemplos de grupos anillo son pirazolilo triazolilo tetrazolilo isoxazolilo oxazolilo pirrolilo isoquinolinilo cinolinilo indazolilo indolizínilo ftalazínilo piridazínilo triazínilo isoindolilo punnilo oxadiazolilo triadiazolilo furazanilo benzofurazanilo benzotiofenilo benzotiazolilo benzoxazolilo quinazolinilo quinoxalinilo naftindínilo y furopindínilo Los grupos heteroanillo preferidos son tiazolilo tienilo benzotienilo piridilo quinolilo quinazolinilo quinoxalinilo pirazinilo pirimidilo indazolilo imidazolilo furanilo bencimidazolilo benzofuranilo benzotiazolilo benzoisoxazolilo isotiazolilo pirazolilo pirrolilo indolilo pirrolopindilo oxazolilo benzoxazolilo y benzotriadiazolilo Otros grupos heterocicloalquilo preferidos son tetrahidrofurano tetrahidropirano morfolino pirrolidino piperidino piperazino anillos [2.2.1] azabíclicos anillos [2.2.2] azabíclicos anillos [3.3.1] azabíclicos quinuclidino azetidino azetidinono oxindolo dihidroimidazolo y pirrolidinono Los grupos heterocicloalquilo de los compuestos de la invención pueden estar unidos por C o por N cuando esto es posible

15

20

25

30

Los compuestos de la fórmula I en los que B es NR₁R₂ NHCHR₁R₂ OCHR₁R₂ o SCHR₁R₂ y R₃ es metilo etilo o cloro (de aquí en adelante R₁₉) se pueden preparar por la reacción de un compuesto de la fórmula IV en el que D es Cl y A R₄ R₅ y Z son como se han definido antes con referencia a la fórmula I con un com

35

puesto de la fórmula BH donde B es como se ha definido inmediatamente antes. La reacción se lleva a cabo en un disolvente en presencia de una base a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C a aproximadamente 230 °C. Disolventes adecuados son los disolventes orgánicos tales como tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo, dimetilsulfoxido (DMSO), acetona, alcohol alquílico C₂-C₁₅, cloroformo (CHCl₃), benceno, xileno, tolueno, sulfolano, pirdina, quinolina, 2,4,6-trimetilpirdina, acetamida, dialquil(C₁-C₂) acetamida o 1 metil-2 pirrolidinona.

Un método preferido para preparar los compuestos de la fórmula I en los que A es CR₇ y B es NR₁R₂ o NHCHR₁R₂ es el procedimiento de dos etapas descrito a continuación. En primer lugar se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV con un exceso de R₁NH₂ o NH₃ o un precursor equivalente de NH₃ (por ejemplo NaN₃, nBu₄N N₃ o NH₂OH) a temperatura desde aproximadamente 75 °C hasta aproximadamente 250 °C y a una presión desde aproximadamente 0 hasta aproximadamente 2068,8 kPa en un disolvente apropiado como se ha descrito antes para formar un compuesto de la fórmula I en el que B es NHR₁, NH₂, NH₂OH o N₃. Los compuestos de la fórmula I donde B es N₃ o NH₂OH se pueden convertir en los correspondientes compuestos de la fórmula I donde B es NH₂ por métodos bien conocidos en la técnica tales como hidrogenación o reducción. La alquilación de un compuesto de la fórmula I donde B es NHR₁ o NH₂ con un apropiado haluro de alquilo en presencia de una base apropiada tal como bis(trimetilsilil)amiduro de litio o de sodio, diisopropilamiduro de litio o de sodio, n-butil litio o t-butoxido de potasio en un disolvente apropiado tal como THF, dioxano o cloruro de metileno, dará el correspondiente compuesto de la fórmula I donde B es NR₁R₂. Alternativamente, la aminación reductora de un compuesto de la fórmula I donde B es NHR₁ o NH₂ por ejemplo la acilación seguida por reducción con un borohidruro (por ejemplo borohidruro de sodio) formará el correspondiente compuesto de la fórmula I donde B es NR₁R₂ o NHCHR₁R₂.

Cuando B es NR₁R₂ o NHCHR₁R₂ se puede usar un exceso de BH de ambos modos como reactivo y como base. Se pueden usar también bases distintas de BH tales como carbonato de potasio, trialquil (C₁-C₆) amina o hidruro de sodio. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 75 °C a 230 °C. Cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como hidruro de sodio, alcóxido C₁-C₆ de potasio o un compuesto de un organo-litio tal como n-butil litio se usa un equivalente molar de la amina.

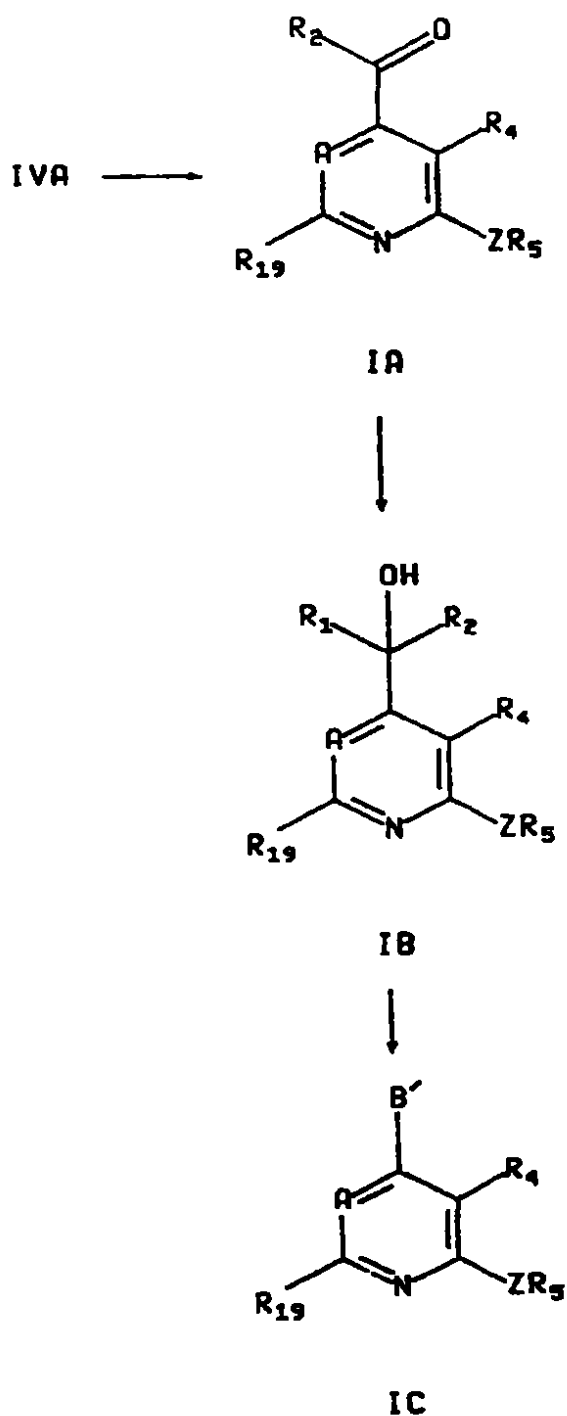
Cuando B es OCHR₁R₂ o SCHCHR₁R₂ se puede usar una base que es capaz de desprotonizar a BH tal como un hidruro de un metal alcalino tal como hidruro de sodio o de potasio o una base organometálica tal como diisopropilamiduro de sodio.

bis(trimetilsilil)amiduro de sodio diisopropilamiduro de litio bis(trimetilsilil)amiduro de litio alcóxido C_1-C_4 de sodio o de potasio o n-butil litio El disolvente usado puede ser por ejemplo tetrahidrofurano acetonitrilo dimetilsulfoxido acetona cloruro de metileno tolueno un alcohol C_2-C_4 , cloroformo benceno xileno o 1-metil-2-pirrolidinona y la temperatura de reaccion puede vanar desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 180°C y es preferiblemente desde aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 80°C

Los compuestos de las formulas I II y III en los que B es como se ha definido con referencia a las formulas I II y III y R_3 se define con referencia a las mismas excepto que R_3 no es metilo ni etilo (de aqui en adelante R_{20} que se define como R_3 con la excepción de que no puede ser metilo ni etilo) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de las formulas I II y III donde R_3 es cloro con un nucleofilo de la formula $R_{20}H$ con o sin una base orgánica o inorganica Las bases adecuadas incluyen sodio e hidruro de sodio cuando $R_{20}H$ es un alcohol o un alcano-ol y bases más debiles tales como carbonato de potasio o tnetilamina cuando $R_{20}H$ es una amina Los compuestos de la fórmula I donde R_{20} es fluor se pueden preparar a partir de los correspondientes compuestos en los que R_{20} es cloro por reaccion con fluoruro de tetrabutamonio Disolventes adecuados son dimetilsulfoxido tetrahidrofurano o cloruro de metileno preferiblemente tetrahidrofurano

Los compuestos de la formula I en los que B es $CR_1R_2R_{11}$ $C(C=CR_2R_{12})R_1$ CHR_2OR_{12} CHR_2SR_{12} o $C(O)R_2$ y R_3 es R_{19} como se ha definido antes se pueden preparar como se detalla en el esquema 1

ESQUEMA 1

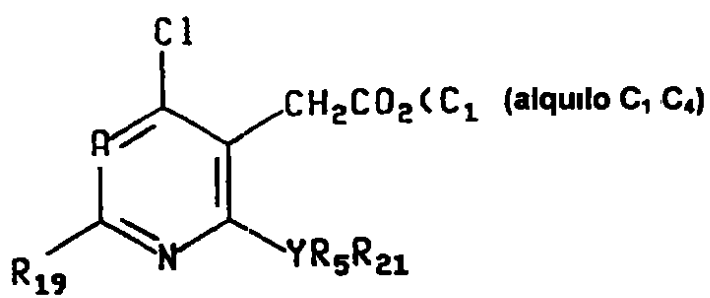


- 5 Los compuestos de la fórmula IV en los que D es ciano y A R₄ R₅ y R₁₉ son como se han definido antes que tienen la fórmula IVA (que no se muestra) preparados haciendo reaccionar el correspondiente compuesto en el que D es cloro con cianuro de potasio o cianuro de cobre en dimetilsulfóxido 1 metil 2 pirrolidinona N N dimetilformamida (DMF) o acetamida se hacen reaccionar con un reactivo de Grignard

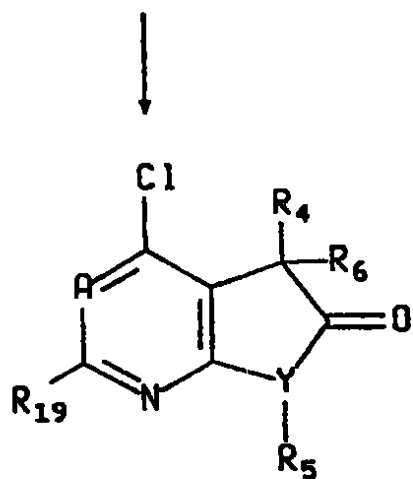
- que contiene el grupo R_2 como se ha definido antes para formar los compuestos de la fórmula IA. La posterior reacción del compuesto de la fórmula IA con un reactivo de Grignard que contiene R_1 como se ha definido antes proporciona el compuesto de la fórmula IB. Los correspondientes compuestos de la fórmula IC en los que B es
- 5 $CR_1R_2R_{11}$ o $C(C=CR_2R_{12})R_1$ se pueden preparar por métodos convencionales. Por tanto la reacción de IB con un ácido tal como ácido sulfúrico concentrado en ácido acético o sal interna de Burgess tal como el éster metílico de hidróxido de (carboxi sulfamoyl)tetraetilamonio da un compuesto de la fórmula IC en el que B es $C(C=CR_2R_{12})R_1$. La hidrogenación de un compuesto en el que B es $C(C=CR_2R_{12})R_1$
- 10 usando un catalizador de paladio/carbono (Pd/C) o de dióxido de platino da un compuesto IC en el que B es CHR_1R_2 . La reacción del compuesto IB con trifluoruro de dietilaminoazufre o trifenilfosfina/tetracloruro de carbono da un compuesto IC en el que B es CR_1R_2F o CR_1R_2Cl respectivamente. La reducción de un compuesto de la fórmula IA con borohidruro de sodio da un compuesto I en el que B es CHR_2OH . La al-
- 15 quilación de este grupo CHR_2OH con haluro de alquilo tal como yoduro de alquilo en presencia de una base tal como hidruro de sodio a temperatura ambiente da un compuesto de la fórmula I en el que B es CHR_2OR_{12} .

- Los compuestos de la fórmula II en los que R_3 es R_{19} como se ha definido antes se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula IV en los que R_{19} , R_4 , R_5
- 20 y A son como se han definido antes. D es cloro y YR_{21} es NH o CHR_{21} donde R_{21} es ciano o $COO(\text{alquilo } C_1-C_4)$ de aquí en adelante fórmula IVB como se muestra en el esquema 2.

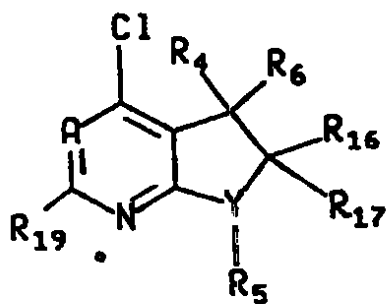
ESQUEMA 2



IVB



VII



VIII



IIA

Los compuestos de la fórmula VII en los que R_4 y R_6 son cada uno hidrogeno e Y es N se pueden preparar calentando los compuestos de la formula IVB con un catalizador acido en un disolvente adecuado tal como tolueno benceno t butanol acetonitrilo y acetona preferiblemente tolueno El catalizador acido puede ser acido sulfu-
co ácido clorhidrico acido p-toluenosulfonico o acido metilsulfonico preferiblemente
acido p toluenosulfónico

Cuando Y en la fórmula IVB es CH o N se puede usar una base para desprotonizar el proton del compuesto de la formula IVB Disolventes adecuados son tetrahidrofurano tolueno y cloruro de metileno las temperaturas de reaccion adecuadas
están entre aproximadamente -78°C y 100°C preferiblemente de -78°C a 50°C y
las bases adecuadas son hidruro de sodio hidruro de potasio t butoxido de potasio
bis(trimetilsilil)amiduro de litio y diisopropilamiduro de litio o sodio

Los compuestos de la fórmula VII en los que R_4 y R_6 son cada uno hidrogeno se pueden desprotonizar con una base tal como hidruro de sodio o un compuesto organometalico tal como bis(trimetilsilil)amiduro de litio seguido por el sofocamiento con
un compuesto electrofilo que contiene el grupo R_4 tal como R_4L donde L es un grupo labil tal como yodo bromo mesilato tosilato o con p toli N fluoro N (alquil C_1 C_6)
sulfonamida yodo p-nitrobenceno dimetilformamida di (alquil C_1 C_4)-cetona formaldehido (alquil C_1 C_4) aldehido o bromo para proporcionar un compuesto de la fórmula
VII en el que R_4 es fluor cloro bromo yodo hidroxil alquilo C_1 C_4 S(alquilo C_1 C_4)
CHO CH(OH)(alquilo C_1 C_4) C(OH)(di alquilo C_1 - C_4) o CH_2OH La alquilación convencional posterior del grupo hidroxil o la oxidación del grupo tioalquilo lleva a compuestos de la formula VII en los que R_4 es alcoxi C_1 C_4 y SO_n (alquilo C_1 C_4) donde n es
1 o 2 respectivamente La oxidación de los compuestos de la fórmula VII en los que R_4
es hidroxil y R_6 es hidrogeno lleva a los correspondientes compuestos en los que
 CR_4R_6 es $\text{C}=\text{O}$ los cuales por aminación reductora con una amina apropiada se convierten en los correspondientes compuestos en los que R_4 es amino Los compuestos de la formula VII en los que R_4 es nitro o amino se pueden formar haciendo reaccionar
los compuestos de la formula VII en los que R_4 y R_6 son ambos hidrogeno con un nitrato de alquilo para formar compuestos en los que CR_4R_6 es $\text{C}=\text{NOH}$ y oxidando o reduciendo para dar los compuestos de la formula VII en los que R_4 es nitro o amino respectivamente

Los compuestos de la fórmula VII cuando uno de R_4 y R_6 es hidrogeno se pueden convertir en los correspondientes compuestos en los que R_{16} y R_{17} son ambos hidrogeno por reducción con un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano La misma reducción lleva a compuestos en los que R_{16} es hidrógeno

y R_{17} es hidroxil cuando ninguno de los R_4 y R_6 es hidrogeno. La alquilacion cuando R_{17} es hidroxil con yoduro de alquilo C_1 C_4 en presencia de hidruro de sodio da el correspondiente compuesto en el que R_{17} es O(alquilo C_1 C_4). La reaccion de los compuestos de la formula VII con un compuesto organometalico tal como di (alquil C_1 C_6) cinc (alquil C_1 C_6) litio o bromuro de (alquil C_1 C_6) magnesio da compuestos de la formula VIII en los que uno de los R_{16} o R_{17} es alquilo C_1 C_6 y el otro es hidroxil.

La conversi3n de los compuestos de la f3rmula VIII a los correspondientes compuestos de la formula IIA es por los metodos descritos antes para la preparacion de los compuestos de la formula I.

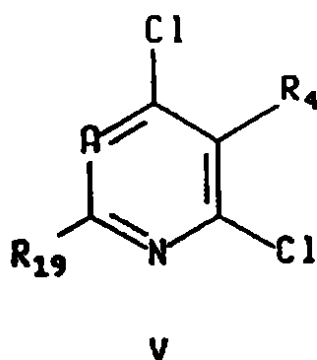
Los compuestos de la f3rmula III en los que G es oxigeno o azufre y R_6 es hidr3geno se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de la f3rmula I en los que R_4 es amino y Z es NH con fosgeno difosgeno trifosgeno o trefosgeno. La reaccion tiene lugar en presencia de una base tal como tri(alquil C_1 C_4)amina en un disolvente adecuado preferible tetrahidrofurano desde aproximadamente -78°C hasta aproximadamente 50°C preferiblemente de 0°C a temperatura ambiente. La alquilaci3n estandar de estos compuestos en los que R_6 es hidr3geno con una base adecuada tal como hidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano seco proporciona compuestos de la formula III en los que R_6 es alquilo C_1 C_4 .

Los compuestos de la f3rmula III en los que G es alquilo se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la formula I en el que R_4 es amino y Z es NH con un compuesto de la formula $\text{GC}(\text{O}-\text{alquilo } C_1 C_2)_3$ en presencia de un acido tal como acido p-toluenosulfonico (p TsOH) acido metanosulfonico (MsOH) cloruro de hidrogeno gas (HCl_g) o acido sulfurico concentrado (H_2SO_4) en un disolvente apropiado tal como tolueno xileno benceno dioxano o THF a una temperatura desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 140°C preferiblemente desde aproximadamente 50°C hasta aproximadamente la temperatura de reflujo. Alternativamente un compuesto de la f3rmula I en el que R_4 es amino y Z es NH se puede hacer reaccionar con $[\text{G}(\text{C}=\text{O})]_2\text{O}$ $\text{G}(\text{C}=\text{O})\text{Cl}$ o $\text{G}(\text{C}=\text{O})\text{F}$ en presencia de una base tal como pindina un derivado de pindina o una tri (alquil C_1 C_4)amina en un disolvente apropiado tal como CH_2Cl_2 CHCl_3 THF dioxano tolueno o benceno a una temperatura desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacci3n preferiblemente desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente temperatura ambiente seguido por ciclaci3n del anillo en condiciones acidas (por ejemplo con pTSOH MSOH HCl_g bromuro de hidr3geno gas (HBr_g) o H_2SO_4 concentrado). La ciclaci3n del anillo se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado tal como un alcohol C_1 C_5 tolueno xileno benceno dioxano o THF. Las

temperaturas adecuadas para esta reacción pueden variar desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 140 °C Preferiblemente la temperatura de reacción esta entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente la temperatura de reflujo

- 5 Los compuestos de la fórmula III en los que G es O-alquilo C₁ C₂ o -OCF₃ se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula III en el que G es oxígeno y R₆ es hidrogeno con un compuesto de la formula GOSO₂CF₃ en presencia de una base tal como tn(alquil C₁-C₄)amina o con bis(trimetilsilil)amiduro de litio en HMPA o DMF y despues sofocando la reaccion con un compuesto de la fórmula GO-
- 10 SO₂OG o G X donde X es bromo cloro o SO₃CF₃

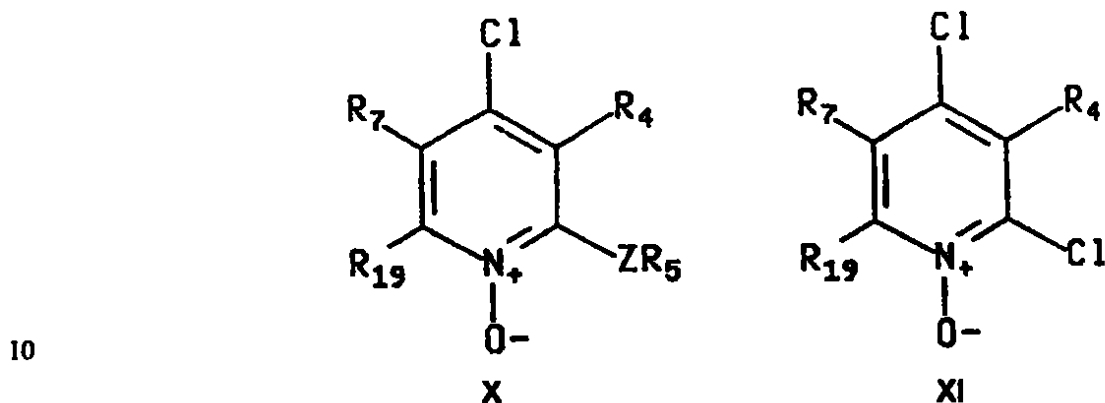
Los compuestos de la formula IV en los que D es cloro y ZR₅ es NHR₅ se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula V



- donde A y R₄ son como se han definido con referencia a la formula I y R₁₉ es como se
- 15 ha definido antes por reacción con R₅NH₂ La reaccion es en tetrahydrofurano o dimetilsulfóxido desde aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 150 °C preferiblemente de 50 °C a 130 °C Los compuestos de la formula IV en los que D es cloro y Z es O S CHR₂₁ donde R₂₁ es un grupo deficiente en electrones tal como ciano C(=O)R COOR donde R es alquilo C₁ C₄ benzilo o alilo o SO_n fenilo donde n = 0 1
- 20 o 2 se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de la formula V con R₅OH R₅SH R₅NH₂ o R₅CHR₂₁ La reacción tiene lugar en presencia de una base que es capaz de desprotonizar a R₅ZH tal como hidruro de sodio hidruro de potasio carbonato de potasio bis(trimetilsilil)amiduro de litio o de sodio dialquilamiduro de litio o de sodio (C₁-C₄ alcóxido) de sodio o de potasio o n-butil litio con o sin otros haluros
- 25 organometalicos tales como bromuro yoduro o cloruro de cobre (I) óxido de cobre (II) óxido de cobre (I) cobre metal y cloruro de tnalquil-estaño Ejemplos de disolventes que se pueden usar son tetrahydrofurano dimetilsulfóxido acetonitrilo cloruro de metileno 1-metil 2 pirrolidinona piridina quinolina N N dialquilacetamidas 2 4 6-trimetilpiridina N N dialquilformamidas por ejemplo N N dimetilformamida (DMF)
- 30 hexametil fosforamida y tolueno La temperatura de reacción puede variar desde apro-

ximadamente 0 °C hasta aproximadamente 180 °C y es preferiblemente desde aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 150 °C

Los compuestos de la fórmula IV en los que A es CR₇ D es cloro y Z es O S CHR₂₁ se pueden preparar por reduccion de los compuestos de la fórmula X detallados mas adelante en los que R₇ y Z son como se han definido inmediatamente antes con un agente reductor tal como triclورو de fósforo en un disolvente apropiado tal como cloruro de metileno o cloroformo a una temperatura desde aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 100 °C, preferiblemente desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente



Los compuestos de la fórmula X se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XI representada antes donde R₄ es como se ha definido para la fórmula I y R₁₉ es como se ha definido antes (esto es metilo o etilo) por reacción con un compuesto de la fórmula R₅OH R₅SH o R₅CHR₂₁. Esta reaccion tiene lugar en presencia de una base que es capaz de desprotonizar a R₅ZH tal como hidruro de sodio hidruro de potasio bis(trimetilsilil)amidu de litio sodio o potasio dialquilamidu de litio sodio o potasio alcóxido C₁ C₄ de sodio o potasio o n butil litio. Los disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano dioxano dimetilsulfoxido 1 metil-2 pirrolidinona pindina N N di-(alquil C₁ C₄)acetamidas acetamida N N di-(alquil C₁ C₄)formamidas acetoni trilo cloruro de metileno tolueno y xileno. Las temperaturas adecuadas de reaccion pueden vanar desde aproximadamente -78 °C hasta aproximadamente 150 °C y están preferiblemente entre aproximadamente -40 °C a aproximadamente 150 °C

Los compuestos de la fórmula XI se pueden preparar haciendo reaccionar los correspondientes compuestos de la fórmula V en los que A es CR₇ y R₄ y R₁₉ se definen como antes con un agente oxidante tal como acido m cloroperbenzoico ácido peracético o ácido pertrifluoroacético en un disolvente tal como cloruro de metileno cloroformo acido acético DMF metanol o una mezcla de uno o mas de los disolventes citados a una temperatura desde aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 100 °C preferiblemente desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproxi-

madamente 60 °C

Cuando R_4 es un grupo captador de electrones tal como un NO_2 , $\text{COO}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{--C}_4)$, COOH , CN o $\text{CO}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{--C}_4)$, el orden de la reacción para las reacciones de acoplamiento que introducen los grupos B y ZR_5 en la síntesis de los compuestos de la fórmula I se puede invertir. El grupo B puede ser introducido antes de la etapa de acoplamiento de ZR_5 usando métodos análogos a los descritos antes. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula I en los que R_4 es un grupo deficiente en electrones se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula XII con un compuesto de la fórmula HZR_5 . Los compuestos de la fórmula XII se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula V donde A es CR_7 y R_{19} y R_4 se definen como antes con un compuesto de la fórmula $\text{B}\text{---}\text{H}$ en presencia de una base.

Los compuestos de la fórmula IV en los que D es cloro y Z es $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{--C}_4)$ se pueden preparar haciendo reaccionar los correspondientes compuestos en los que Z es NH con una base a una temperatura desde aproximadamente 78 °C hasta aproximadamente 100 °C preferiblemente desde aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente temperatura ambiente seguido por sofocamiento con yoduro o bromuro de alquilo $\text{C}_1\text{--C}_4$. Las bases adecuadas incluyen por ejemplo hidruro de sodio bis(trimetilsilil)amiduro de litio o de sodio, dialquilamiduro de litio o de sodio y n-butil litio. Los disolventes adecuados incluyen por ejemplo tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, tolueno, benceno o cloruro de metileno.

Los compuestos de la fórmula IV en los que D es cloro, hidroxilo o OP donde P es un grupo estándar protector del hidroxilo y Z es $\text{CR}_{13}\text{R}_{14}$ se pueden preparar por alquilación usando un agente alquilante que contiene R_{13} tal como R_{13}I . Los compuestos de la fórmula IV en los que Z es CHR_{21} en presencia de una base que es capaz de desprotonizar el protón del grupo Z, como se ha mencionado antes, seguido por sofocamiento con un agente alquilante que contiene R_{14} tal como R_{14}I . Calentando los compuestos de la fórmula IV en los que D es cloro o hidrógeno y Z es $\text{CH}(\text{CN})$ en ácido fosfórico de aproximadamente el 85 % a aproximadamente la temperatura de reflujo se obtienen los correspondientes compuestos de la fórmula IV en los que D es hidroxilo y Z es CH_2 . La desprotonización de los compuestos de la fórmula IV en los que Z es CH_2 con una base tal como se ha descrito antes para la desprotonización de R_5ZH seguida por sofocamiento con un electrofilo adecuado tal como un yoduro de (alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$) yodo, bromo, acetilcloruro, formaldehído, acetona, p-tolil N-fluoro-N-(alquil $\text{C}_1\text{--C}_6$)sulfonamida, nitrobenzono, alquil $\text{C}_1\text{--C}_6$ -nitro, óxido de etileno o dihaloetano da los correspondientes compuestos de la fórmula IV en los que Z es CHR_{13} , $\text{CH}(\text{OH})$, ciclopropilo o $\text{C}(\text{NOH})$. La posterior alquilación de los compuestos en los

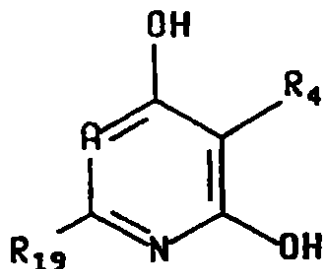


que Z es CHR_{13} por ejemplo los descritos inmediatamente antes con un agente alquilante de la fórmula R_{14}I produce los correspondientes compuestos en los que Z es $\text{C}(\text{R}_{13}\text{R}_{14})$

La conversión de $\text{C}(\text{R}_5)\text{NOH}$ o $\text{CH}(\text{OH})\text{R}_5$ a $\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ se puede conseguir por métodos conocidos. La hidrogenación o reducción de los compuestos en los que Z es $\text{C}=\text{NOH}$ proporciona compuestos en los que Z es CHNH_2 . Algunos de los intermedios pueden requerir un procedimiento de protección o desprotección para controlar la selectividad de la reacción usando la química orgánica estándar.

Los compuestos de la fórmula V en los que A es N (de aquí en adelante denominados como los compuestos de la fórmula VB) o A es CR_7 (esto es los compuestos de la fórmula VA) y R_4 y R_{19} se definen como para la fórmula I se pueden preparar haciendo reaccionar los correspondientes compuestos de las fórmulas VIB y VIA respectivamente con 1 equivalente o un exceso de POCl_3 a una temperatura desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 180°C preferiblemente a la temperatura de reflujo con o sin un disolvente. Los compuestos de la fórmula VIA se pueden preparar por métodos análogos a los descritos en las publicaciones y bien conocidos por los expertos en la técnica (Véase Helv Chimica Acta 25 p 1306-1313 (1942))

Los compuestos de la fórmula VIB se pueden preparar haciendo reaccionar 1 equivalente de la sal HCl de $\text{R}_{19}\text{C}(=\text{NH})(\text{NH}_2)$ 1 equivalente de $\text{R}_4\text{CH}(\text{COO}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{C}_2))_2$ y 2 equivalentes de una base tal como un alcóxido de sodio por ejemplo metóxido de sodio en una mezcla de un alcohol (por ejemplo metanol) y acetona a una temperatura desde aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 200°C preferiblemente a la temperatura de reflujo.



VIA, A = CR_7

VIB, A = N

25

Cuando los compuestos de esta invención contienen uno o más centros quirales se debe entender que la invención incluye las mezclas racémicas así como todos los enantiómeros y diastereoisómeros individuales de tales compuestos y sus mez

clas

Las sales de adición de ácido de los compuestos de las fórmulas I, II y III (los compuestos activos de esta invención) se pueden preparar de forma convencional tratando una solución o suspensión de la correspondiente base libre con un equivalente químico de un ácido farmacéuticamente aceptable. Se pueden emplear técnicas convencionales de concentración o cristalización para aislar las sales. Ejemplos de ácidos adecuados son acético, láctico, succínico, maleico, tartárico, cítrico, glucónico, ascórbico, benzoico, cinámico, fumárico, sulfúrico, fosfórico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfámico, ácidos sulfónicos tales como metanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico y los ácidos relacionados.

Los compuestos activos de esta invención se pueden administrar solos o en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables en dosis únicas o en dosis múltiples. Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o agentes de carga sólidos inertes, soluciones acuosas estériles y diferentes disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas formadas combinando los nuevos compuestos de las fórmulas I, II y III y sus vehículos farmacéuticamente aceptables se pueden administrar entonces en una variedad de formas de dosificación tales como comprimidos, polvos, pastillas para chupar, jarabes, soluciones inyectables y similares. Estas composiciones farmacéuticas pueden contener si se desea ingredientes adicionales tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. De esta forma para propósito de administración oral se pueden emplear comprimidos que contienen diferentes excipientes tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato de calcio junto con diferentes desintegrantes tales como almidón, metilcelulosa, ácido alginico y ciertos silicatos complejos junto con agentes aglutinantes tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente a menudo son útiles para la operación de compresión agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco. Se pueden emplear también composiciones sólidas de un tipo similar como agentes de carga en capsulas de gelatina blandas y duras. Los materiales preferidos para esto incluyen lactosa o azúcar de leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para administración oral, el ingrediente activo esencial de los mismos puede estar combinado con diferentes agentes edulcorantes o aromatizantes, colores o sustancias colorantes y si se desea agentes emulsificantes o de suspensión junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y sus combinaciones.

Para administración parenteral se pueden emplear soluciones que contienen un compuesto activo de esta invención o una de sus sales farmacéuticamente acepta-

bles en aceite de sesamo o de cacahuete propilenglicol acuoso o en solución acuosa esteril. Tales soluciones acuosas deben estar adecuadamente tamponadas si fuera necesario y el diluyente líquido se convierte primero en isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas particulares son especialmente adecuadas para administración intravenosa intramuscular subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos esteriles empleados son todos fácilmente disponibles por métodos estándar conocidos por los expertos en la técnica.

Las dosis efectivas para los compuestos de las fórmulas I, II o III y sus sales dependerán de la vía de administración prevista y de factores tales como la edad y peso del paciente como es generalmente conocido por el médico. Las dosis dependerán también de la particular enfermedad a ser tratada. Por ejemplo, la dosis diaria para las enfermedades inducidas por el estrés, trastornos inflamatorios, enfermedad de Alzheimer, enfermedades gastro-intestinales, anorexia nerviosa, estrés hemorrágico y síntomas de abstinencia de las drogas y el alcohol, variará desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal del paciente a ser tratado. La dosis efectiva se puede determinar por las personas con experiencia normal en la técnica por referencia a textos que se ocupan del tratamiento del particular trastorno o condición a ser tratado.

Los métodos que se pueden usar para determinar la actividad antagonista del CRF de los compuestos activos de esta invención y de sus sales farmacéuticamente aceptables están descritos en Endocrinology 116: 1653-1659 (1985) y Peptides 10: 179-188 (1985). Las actividades de unión de los compuestos de las fórmulas I, II y III expresadas como valores IC_{50} generalmente varían desde aproximadamente 0.5 nanomolar hasta aproximadamente 10 micromolar.

La presente invención se ilustra por los siguientes ejemplos. Se debe entender sin embargo que la invención no se limita a los detalles específicos de estos ejemplos. Los puntos de fusión no están corregidos. Los espectros de resonancia magnética nuclear protonica (1H NMR) y los espectros de resonancia magnética nuclear con ^{13}C (^{13}C NMR) se midieron en soluciones en deuteriocloroformo ($CDCl_3$) y las posiciones de los picos se expresan en partes por millón (ppm) con referencia a tetrametilsilano (TMS). Las formas de los picos se indican como sigue: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; b, ancho.

En los ejemplos se usan las siguientes abreviaturas: Ph=fenilo; iPr=isopropilo; HRMS=espectro de masas de alta resolución.

Ejemplo 1A Butil (6-cloro-2,5-dimetil pirimidin-4-il) etilamina

Una mezcla de 2,5-dimetil-4,6-dicloro-pirimidina (0.999 g 5.64 mmol) en 5 ml de acetonitrilo se trató con trietilamina (0.571 g 5.65 mmol) y N-butil-etil-amina (0.570 g 5.65 mmol) y se calentó a reflujo durante toda la noche. Se enfrió la mezcla, se diluyó con agua y cloruro de hidrógeno diluido y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se neutralizó con carbonato de potasio saturado, se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar 0.877 g (64 %) del compuesto del epígrafe como un sólido amarillo. ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.90 (t, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.22-1.36 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.25-3.48 (m, 4H) ppm.

B N-Butil-N-etil-2,5-dimetil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-pirimidina-4,6-diamina

Una mezcla de butil-(6-cloro-2,5-dimetil-pirimidin-4-il)-etilamina (398 mg 1.65 mmol), 2,4,6-trimetilanilina (4.04 g 30 mmol) y diisopropil-etil-amina (200 mg 1.55 mmol) se calentó de 210 °C a 230 °C durante toda la noche. Se sofocó la mezcla con agua y cloruro de hidrógeno diluido y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se neutralizó con carbonato de potasio saturado, se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar un aceite oscuro. El aceite se destiló para dar 579 mg de aceite oscuro que se purificó después por cromatografía en columna de gel de sílice usando hexano-cloroformo 1:1 como eluyente para dar 327 mg del compuesto del epígrafe como un sólido amarillo. ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.92 (t, 3H), 1.14 (t, 3H), 1.2-1.4 (m, 2H), 1.45-1.60 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 2.16 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 3.2-3.4 (m, 4H), 5.8 (brs, 1H), 6.90 (s, 2H) ppm.

Ejemplo 2A Butil (6-cloro-2-metil-pirimidin-4-il) etilamina

Una mezcla de 2-metil-4,6-dicloro-pirimidina (1.63 g 10 mmol) en 5 ml de acetonitrilo se trató con N-butil-etil-amina (2.000 g 20 mmol) y se calentó a reflujo durante 0.5 horas. Se enfrió la mezcla, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar 2.271 g (100 %) del compuesto del epígrafe como un aceite de color marrón claro. ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.93 (t, 3H), 1.13 (t, 3H), 1.22-1.36 (m, 2H), 1.45-1.6 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 3.25-3.60 (m, 4H), 6.15 (s, 1H) ppm.

B N-Butil-N-etil-2-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-pirimidina-4,6-diamina

Una mezcla de butil-(6-cloro-2-metil-pirimidin-4-il)-etilamina (1.006 g 4.42 mmol) y 2,4,6-trimetilanilina (3 ml) se calentó a reflujo durante toda la noche. Se sofocó la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró para dar 2.862 g de un aceite marrón. El aceite se purificó por cromatografía

en columna de gel de sílice para dar 981 mg (68 %) del compuesto del epígrafe como un aceite amarillo ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.80 (t, 3H) 1.1-1.3 (m, 2H) 1.3-1.5 (m, 2H) 2.17 (s, 6H) 2.27 (s, 3H) 2.41 (s, 3H) 3.2 (m, 2H) 3.36 (m, 2H) 4.66 (s, 1H) 6.90 (s, 2H) ppm

5 Ejemplo 3

A Butil (6-cloro-2 metil 5-etil pirimidin 4-il)-etilamina

Una mezcla de 2 metil 5-etil-4,6-dicloro-pirimidina (1.009 g, 5.28 mmol) en 5 ml de acetonitrilo se trató con trietilamina (0.571 g, 5.65 mmol) y N butil-etil amina (0.540 g, 5.31 mmol) y se calentó a reflujo durante toda la noche. Se diluyó la mezcla con
10 agua y cloruro de hidrógeno diluido y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se neutralizó con carbonato de potasio saturado y se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar 1.193 g de aceite amarillo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 1.157 g (86 %) del compuesto del epígrafe como un aceite amarillo ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.90 (t, 3H) 1.13 (t, 3H) 1.18 (t, 3H) 1.1-1.33 (m, 2H) 1.4-1.6 (m, 2H) 2.41 (s, 3H) 2.62 (q, 2H) 3.25-3.48 (m, 4H) ppm

B N Butil N etil 2 metil 5-etil N (2,4,6 trimetilfenil) pirimidina 4,6 diamina

Una mezcla de butil (6-cloro-2 metil 5-etil pirimidin-4-il)-etilamina (200 mg, 0.78 mmol) y 2,4,6-trimetilanilina (0.963 g, 7.1 mmol) se calentó a reflujo durante 4 horas. Se sofocó la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se
20 lavó con carbonato de potasio saturado y salmuera, se secó y se concentró para dar un aceite oscuro. El aceite se destiló para dar 579 mg del aceite oscuro que se purificó después por cromatografía en columna de gel de sílice usando cloroformo como eluyente para dar el compuesto del epígrafe como un aceite de color marrón ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.93 (t, 3H) 1.14 (t, 3H) 1.1-1.4 (m, 4H) 1.45-1.60 (m, 2H) 2.17 (s, 6H) 2.30 (s, 3H) 2.33 (s, 3H) 3.2-3.4 (m, 4H) 6.90 (s, 2H) ppm

Ejemplo 4

2 Metil 5 nitro-N,N bis (2,4,6-trimetilfenil) pirimidina-4,6 diamina

Una mezcla de 2 metil 5-nitro-4,6-dicloropirimidina (0.513 g, 2.47 mmol) en 6 ml de acetonitrilo se trató con 2,4,6-trimetilanilina (0.333 g, 2.46 mmol) y trietilamina (1
30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se sofocó la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar 0.622 g de un sólido amarillo brillante. El sólido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar (6-cloro-2 metil-5-nitro-pirimidin-4-il) (2,4,6-trimetilfenil) amina y el compuesto del epígrafe ^1H NMR (CDCl_3) para 6-(cloro-2 metil-5-nitro-pirimidin-4-il) (2,4,6-trimetilfenil)-amina δ 2.16 (s, 6H) 2.33 (s, 3H) 2.43 (s, 3H) 6.95 (s, 2H) 8.79 (s, 1H) ppm ^1H NMR (CDCl_3) para 2 metil 5-nitro-N,N bis-

5

(2,4,6-trimetilfenil) pirimidina-4,6-diamina δ 2.11 (s, 3H), 2.22 (s, 12H), 2.33 (s, 3H), 6.96 (s, 4H), 10.44 (s, 2H) ppm

Ejemplo 5

N-Butil-N-etil-2-metil-5-nitro-N-(2,4,6-trimetilfenil)pirimidina-4,6-diamina

5 Una mezcla de 6-(cloro-2-metil-5-nitropirimidin-4-il)-(2,4,6-trimetilfenil)amina (838 mg, 2.10 mmol) y N-etil-N-butilamina (555 mg, 5.48 mmol) en 15 ml de acetoni-
trilo se calentó a reflujo durante 2 horas. Se sofocó la mezcla con agua y se extrajo
con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró
para dar 0.837 g de aceite amarillo. El sólido se purificó por cromatografía en columna
10 de gel de sílice usando hexano-cloroformo 1:1 como eluyente para dar 753 mg del
compuesto del epígrafe como un aceite amarillo. ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.95 (t, 3H), 1.26
(t, 3H), 1.2-1.4 (m, 2H), 1.55-1.75 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.4-
3.6 (m, 4H), 6.93 (s, 2H), 9.43 (s, 1H) ppm

Ejemplo 6

15 Los siguientes compuestos se prepararon por un método análogo al de los
ejemplos 3 o 5 partiendo de una amina apropiada y la apropiada (6-cloro-2-metil-(5-
pirimidin-4-il sustituida))-(2,4,6-trimetilfenil)amina

N-Propil-N-etil-2-metil-5-nitro-N-(2,4,6-trimetilfenil)pirimidina-4,6-diamina

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.93 (t, 3H), 1.26 (t, 3H), 1.6-1.8 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 2.23
20 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.4-3.55 (m, 4H), 6.93 (s, 2H), 9.41 (s, 1H) ppm

N-Butil-5-etil-2-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)pirimidina-4,6-diamina

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.98 (t, 3H), 1.12 (t, 3H), 1.3-1.5 (m, 2H), 1.5-1.7 (m, 2H),
2.17 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 2H), 4.30 (brs, 1H), 5.65 (brs, 1H), 6.91 (s, 2H)
ppm

5,N-Dietil-2-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)pirimidina-4,6-diamina

25 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.09 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.31 (s,
3H), 3.4-3.6 (m, 2H), 4.35 (brs, 1H), 6.90 (s, 2H) ppm

Ejemplo 7

N-Butil-N-etil-2-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)pirimidina-4,5,6-triamina

30 Una mezcla de N-butil-N-etil-2-metil-5-nitro-N-(2,4,6-trimetilfenil)pirimidina-4,6-
diamina (242 mg, 0.65 mmol) y óxido de platino (35 mg) en 50 ml de etanol se hidro-
geno a 275.8 kPa durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de celita y se concen-
tro a sequedad para dar 217 mg de aceite amarillo. El aceite se purificó por cromato-
grafía en columna de gel de sílice para dar 135 mg (61 %) del compuesto del epígrafe.
35 ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.91 (t, 3H), 1.09 (t, 3H), 1.2-1.4 (m, 2H), 1.4-1.6 (m, 2H), 2.18 (s,
6H), 2.30 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.0 (brs, 2H), 3.1-3.3 (m, 4H), 5.89 (s, 1H), 6.92 (s, 2H)

ppm

Ejemplo 8

Los siguientes compuestos se prepararon por el método del Ejemplo 7 por hidrogenación de los correspondientes derivados 5-nitro

5 N-Propil-N-etil-2-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-pirimidina-4,5,6-triamina

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.89 (t, 3H) 1.09 (t, 3H) 1.45-1.60 (m, 2H) 2.18 (s, 6H) 2.30 (s, 3H) 2.34 (s, 3H) 3.80 (brs, 2H) 3.13-3.30 (m, 4H) 5.95 (brs, 1H) 6.92 (s, 2H) ppm

N-Metil-N,N-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-pirimidina-4,5,6-triamina

10 ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.04 (brs, 2H) 2.21 (s, 12H) 2.22 (s, 3H) 2.30 (s, 6H) 6.30 (s, 2H) 6.92 (s, 4H) ppm

Ejemplo 9

6-(Etil-propil-amino-2-metil)-9-(2,4,6-trimetilfenil)-7,9-dihidropurin-8-ona

Una mezcla de N-propil-N-etil-2-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-pirimidina-4,5,6-triamina (120 mg, 0.35 mmol) y trietilamina (87 mg, 0.86 mmol) en 5 ml de tetrahidrofurano seco se trató con trifosgeno (41 mg, 0.14 mmol) a 0 °C. Se formó inmediatamente un precipitado y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 minutos se filtró la mezcla. El filtrado se concentró a sequedad para dar 125 mg (100 %) del compuesto del epígrafe de un color verdoso. ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.90 (t, 3H) 1.21 (t, 3H) 1.65 (m, 2H) 2.10 (s, 6H) 2.34 (s, 3H) 2.39 (s, 3H) 3.48 (dd, 2H) 3.58 (q, 2H) 6.99 (s, 2H) 9.63 (s, 1H) ppm

Ejemplo 10

6-(Etil-propil-amino)-2,7-dimetil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-7,9-dihidropurin-8-ona

Una mezcla del compuesto del epígrafe del Ejemplo 9 (54 mg, 0.15 mmol) en 3 ml de tetrahidrofurano seco se trató con hidruro de sodio (9 mg, 0.23 mmol, al 60 % en aceite) a temperatura ambiente. Se trató entonces la mezcla con 0.02 ml de yoduro de metilo y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se sofocó la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró para dar 60 mg de un aceite marrón. El aceite se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando cloroformo como eluyente para dar 50 mg del compuesto del epígrafe como un aceite amarillo que cristalizó en reposo. ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.92 (t, 3H) 1.17 (t, 3H) 1.63 (m, 2H) 2.06 (s, 6H) 2.33 (s, 3H) 2.46 (s, 3H) 3.32 (dd, 2H) 3.40 (q, 2H) 3.63 (s, 3H) 7.00 (s, 2H) ppm

Ejemplo 11

35 Los siguientes compuestos se prepararon por el método del Ejemplo 10 haciendo reaccionar el compuesto del epígrafe del Ejemplo 9 con un yoduro de alquilo

apropiado

7 Etil 6-(etil propil amino) 2 metil 9 (2,4,6-trimetilfenil) 7,9 dihidropurin 8-ona

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.92 (t 3H) 1.14 (t 3H) 1.23 (m 3H) 1.58 (m 2H) 2.04 (s 6H) 2.31 (s 3H) 2.45 (s 3H) 3.32 (dd 2H) 3.36 (q 2H) 4.08 (q 2H) 7.00 (s 2H) ppm

6 (Etil propil amino) 2 metil 7 propil 9 (2,4,6-trimetilfenil) 7,9-dihidropurin 8-ona

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.87 (t 3H) 0.90 (t 3H) 1.15 (t 3H) 1.5-12.8 (m 4H) 2.05 (s 6H) 2.33 (s 3H) 2.47 (s 3H) 3.32 (dd 2H) 3.38 (q 2H) 4.01 (q 2H) 7.00 (s 2H) ppm

Ejemplo 12

Éster etílico del ácido [4-cloro 2 metil 6-(2,4,6-trimetilfenilamino) pirimidin 5-il] acético

Una mezcla de éster etílico del ácido (2 metil-4,6 dicloro-pirimidin 5 il) acético (1.470 g 5.9 mmol) y 2,4,6-trimetilanilina (2.56 ml 17.7 mmol) en 15 ml de dimetilsulfóxido se calentó a 120 °C durante toda la noche y a 138 °C durante 5 horas. Se sofocó la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar un aceite marrón. El aceite se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 1.070 g (52 %) del compuesto del epígrafe como un sólido de color ocre. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.30 (t 3H) 2.14 (s 6H) 2.32 (s 3H) 2.37 (s 3H) 3.79 (s 2H) 4.23 (q 2H) 7.00 (s 2H) 7.02 (s 1H) ppm

Ejemplo 13

A 4-Cloro-2 metil 7 (2,4,6-trimetilfenilamino) 5,7-dihidro-pirrol[2,3 d]pirimidin-6-ona

Una mezcla del compuesto del epígrafe del Ejemplo 12 (960 mg 2.76 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (105 mg 0.55 mmol) en 10 ml de tolueno se calentó a reflujo con aparato de Dean Stark durante 8 horas. Se sofocó la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar 800 mg de una masa marrón que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 348 mg (42 %) del compuesto del epígrafe como un polvo amarillo. ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.06 (s 6H) 2.34 (s 3H) 2.56 (s 3H) 3.75 (s 2H) 7.02 (s 2H) ppm

B 4-(1-Hidroximetil propilamino) 2 metil 7 (2,4,6-trimetilfenil) 5,7 dihidro-pirrol[2,3 d]pirimidin-6-ona

Una mezcla del compuesto preparado en A (168 mg 0.557 mmol) y (S) 2-amino-butanol (0.27 ml 2.78 mmol) en 5 ml de dimetilsulfóxido se calentó a 145 °C durante 5 horas. Se sofocó la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa or

ganica se lavo con salmuera se secó y se concentro para dar un aceite El aceite se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice seguido por recristalización en eter dietilico para dar 166 mg del compuesto del epigrafe como un polvo gns

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (t, 6H) 1.518 (m, 2H) 2.07 (s, 6H) 2.31 (s, 3H) 2.37 (s, 3H) 3.50 (s, 2H) 3.4-3.9 (m, 2H) 4.0 (m, 1H) 4* (d, 1H) 7.00 (s, 2H) ppm

Ejemplo 14

4-Dietilamino 2 metil 7 (2,4,6 trimetilfenil) 5,7 dihidro-pirrol[2,3-d]pinmidin-6-ona

El compuesto del epigrafe se preparo por el método del Ejemplo 138 con dietilamina en lugar de (S) 2 amino butanol ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.02 (t, 3H) 2.08 (s, 6H) 2.31 (s, 3H) 2.37 (s, 3H) 3.55 (q, 4H) 3.85 (s, 2H) 6.95 (s, 2H) ppm

Ejemplo 15

A 4-Cloro-2,5,5-trimetil 7 (2,4,6-trimetilfenilamino) 5,7 dihidro pirrolo[2,3-d]pinmidin-6-ona y 4-cloro-2,5 dimetil 7 (2,4,6-trimetilfenil) 5,7 dihidro pirrolo[2,3-d]pinmidin-6-ona

Una mezcla de 4-cloro 2 metil 7 (2,4,6-trimetilfenilamino) 5,7 dihidro pirrolo [2,3-d]pinmidin-6 ona (93 mg 0.31 mmol) e hidruro de sodio (14 mg 0.34 mmol al 60 % en aceite) en tetrahidrofurano (THF) se agitó durante 5 minutos despues se trató con un exceso de yoduro de metilo y se agitó durante 1 hora Se sofocó la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo La capa organica se lavo con salmuera se secó y se concentro para dar un aceite El aceite se purifico por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 32 mg de 4-cloro-2,5,5-trimetil-7 (2,4,6 trimetilfenil amino) 5,7 dihidro-pirrolo[2,3-d]pinmidin-6-ona y 64 mg de 4-cloro-2,5-dimetil 7 (2,4,6-trimetil) fenilamino) 5,7 dihidro-pirrolo[2,3-d]pinmidin-6-ona

^1H NMR (CDCl_3) (4-cloro-2,5,5-trimetil-7 (2,4,6-trimetilfenilamino)-5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pinmidin-6-ona) δ 1.61 (s, 6H) 2.03 (s, 6H) 2.32 (s, 3H) 2.53 (s, 3H) 7.00 (s, 2H) ppm

^1H NMR (CDCl_3) (4-cloro-2,5-dimetil 7 (2,4,6-trimetilfenilamino) 5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pinmidin-6-ona) δ 1.65 (d, 2H) 2.03 (s, 3H) 2.06 (s, 3H) 2.34 (s, 3H) 2.56 (s, 3H) 3.72 (q, 1H) 7.00 (s, 2H) ppm

B 4 (1 Hidroximetilpropilamino) 2,5,5 trimetil 7 (2,4,6 trimetilfenil) 5,7 dihidropirrolo[2,3-d]pinmidin-6-ona

El compuesto del epigrafe se preparo por el metodo del Ejemplo 13B a partir de 4 cloro-2,5,5-trimetil 7 (2,4,6 trimetilfenilamino)-5,7 dihidro pirrolo[2,3-d]pinmidin-6-ona y (S) 2 amino-butanol en dimetilsulfóxido a 140 °C ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.02 (t, 3H) 1.53

59

(s 6H) 1.5-1.8 (m 2H) 2.04 (s 6H) 2.32 (s 3H) 2.38 (s 3H) 3.6-3.9 (m 2H) 4.0 (m 1H) 4.5 (d 1H) 5.25 (brs 1H) / 00 (s 2H) ppm

Ejemplo 16

5 5-Hidroxi-4-(1-hidroximetilpropilamino)-2,5-dimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona

El compuesto del epigrafe se preparó por el método del Ejemplo 13B a partir de 4-cloro-2,5-dimetil-7-(2,4,6-trimetilfenilamino)-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona y (S)-2-amino-butanol en dimetilsulfóxido a 140 °C. Se obtuvieron dos diastereoisómeros. Los espectros de ambos diastereoisómeros se indican a continuación:

10 Un isómero ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.03 (t 3H) 1.55-1.75 (m 2H) 1.77 (s 3H) 2.05 (s 3H) 2.07 (s 3H) 2.32 (s 3H) 2.37 (s 3H) 3.55-3.85 (m 2H) 4.0 (m 1H) 5.1 (d 1H) 5.3 (brs 1H) 7.00 (s 2H) ppm

El otro isómero ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.03 (t 3H) 1.55-1.75 (m 2H) 1.73 (s 3H) 2.02 (s 3H) 2.05 (s 3H) 2.32 (s 3H) 2.36 (s 3H) 3.58 (dd 1H) 3.77 (dd 1H) 4.1 (m 1H) 5.03 (d 1H) 7.00 (s 2H) ppm

Ejemplo 17

5-Metoxi-4-(butil-etil-amino)-2,5-dimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona

Se preparó 5-hidroxi-4-(butil-etil-amino)-2,5-dimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona por un método análogo al del Ejemplo 16 partiendo de 4-cloro-2,5-dimetil-7-(2,4,6-trimetilfenilamino)-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona y N-butil-etil-amina en DMSO a 140 °C. Por metilación de 5-hidroxi-4-(butil-etil-amino)-2,5-dimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona con hidruro de sodio y yoduro de metilo usando el método del Ejemplo 10 se obtuvo el compuesto del epigrafe. ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.97 (d 2H) 3.5-4.0 (m 4H) 3.23 (s 3H) 2.34 (s 3H) 2.32 (s 3H) 2.12 (s 3H) 2.03 (s 3H) 1.69 (s 3H) 1.6-1.8 (m 2H) 1.3-1.5 (m 2H) 1.24 (t 3H) 0.99 (t 3H) ppm

Ejemplo 18

30 4-(Butil-etil-amino)-2-metil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-5,7-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona

El compuesto del epigrafe se preparó por un método análogo al del Ejemplo 13 (B) partiendo de 4-cloro-2-metil-7-(2,4,6-trimetilfenilamino)-5,7-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona y N-butil-etil-amina en DMSO a 135 °C durante 2.5 horas para dar un aceite. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.00 (s 2H) 3.85 (s 2H) 3.62 (q 2H) 3.53 (t 2H) 2.35 (s 3H) 2.32 (s 3H) 2.10 (s 3H) 1.55-1.70 (m 2H) 1.35-1.50 (m 2H) 1.25 (t 3H) 1.00 (t 3H) ppm

Ejemplo 19

4-(Butil etil amino) 2,5-dimetil 7 (2,4,6 trimetilfenil) 5,7 dihidro pirrolo[2,3 d]pirimidin-6 ona

Una solución de 4 (butil etil amino) 2 metil 7 (2 4 6 trimetilfenil) 5 7 dihidro pi
 5 rrolo[2 3-d]pirimidin-6-ona (285 mg 0 78 mmol) en 5 ml de THF seco se trató con bis
 (trimetilsilil)amiduro de litio (1 05 mmol) a 78 °C y se agitó durante 5 minutos. Se sofo-
 co la mezcla con yoduro de metilo (0 054 ml 0 858 mmol) a 78 °C. Después de agitar
 durante 10 minutos se calentó la mezcla a 0 °C y se agitó a dicha temperatura durante
 20 minutos. Se sofocó la mezcla con cloruro de amonio saturado y se extrajo con ace-
 10 tato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar
 una forma de color púrpura. La forma se purificó por cromatografía en columna de gel
 de sílice para dar 4-(butil etil amino)-2 5 dimetil 7 (2 4 6-trimetilfenil) 5 7 dihidro-pirro-
 lo[2 3-d]pirimidin-6 ona (120 mg) como una masa vítrea de color púrpura. 4-(butil etil
 amino) 2 5 5 trimetil 7 (2 4 6-trimetilfenil) 5 7 dihidro-pirrolo[2 3 d]pirimidin-6 ona (35
 15 mg) como una masa vítrea de color púrpura y 98 mg de una mezcla de los dos compo-
 nentes como una masa vítrea de color púrpura.

¹H NMR (CDCl₃) (4-(butil etil amino) 2 5-dimetil 7 (2 4 6-trimetilfenil) 5 7 dihi-
 dro-pirrolo[2 3-d]pirimidin-6-ona) δ 6 96 (s 2H) 3 7 3 9 (m 2H) 3 51 (q 1H) 3 15 3 4
 (m 2H) 2 34 (s 3H) 2 30 (s 3H) 2 08 (s 3H) 2 05 (s 3H) 1 53 (d 3H) 1 55-1 65
 20 (m 2H) 1 3 1 4 (m 2H) 1 17 (t 3H) 0 95 (t 3H) ppm

¹H NMR (CDCl₃) (4-(butil etil amino) 2 5 5-trimetil 7 (2 4 6-trimetilfenil) 5 7 dihi-
 dro-pirrolo[2 3 d]pirimidin-6 ona) δ 6 98 (s 2H) 3 45 (q 2H) 3 34 (t 2H) 2 34 (s 3H)
 2 33 (s 3H) 2 06 (s 6H) 1 55 1 7 (m 2H) 1 3 1 45 (m 2H) 1 23 (t 3H) 0 99 (t 3H)
 ppm

25 Ejemplo 20

Butil [2,5-dimetil 7 (2,4,6-trimetilfenil)-6,7 dihidro-5H pirrolo[2,3-d]pirimidin-4 il]-etilamina

Una solución de (4 butil etil amino) 2 5 dimetil 7 (2 4 6-trimetilfenil) 5 7 dihidro
 pirrolo[2 3-d]pirimidin-6-ona (111 mg 0 292 mmol) en THF seco se trató con hidru-
 30 ro de litio y aluminio a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a reflujo
 durante 5 horas. Después de la preparación estándar se obtuvieron 97 mg de material
 crudo como un aceite. El aceite se purificó por medio de un *cromatotron* usando ace-
 tato de etilo al 10 % en hexano como eluyente para dar butil [2 5 dimetil 7 (2 4 6
 trimetilfenil)-6 7 dihidro-5H pirrolo[2 3 d]pirimidin-4-il]-etilamina como un aceite trans-
 35 parente amarillo pálido. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6 91 (d 2H) 3 7 3 9 (m 2H) 3 2 3 4 (m
 2H) 2 5 (q 1H) 2 28 (s 6H) 2 22 (s 3H) 2 05 (s 3H) 1 5-1 7 (m 2H) 1 3-1 5 (m

5H) 1.17 (t, 3H) 0.97 (t, 3H) ppm MS de alta resolución ($C_{23}H_{34}N_4$) calculado 366.2776 encontrado 366.27622

Ejemplo 21

4-(Butil-etil amino) 2,5,6-trimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-

5 d]pirimidin-6-ol

El compuesto del epígrafe se preparó por el método del Ejemplo 20 partiendo de 4-(butil-etil amino) 2,5,5-trimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-5,7-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona para dar un sólido amarillo pálido punto de fusión 142-145 °C 1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.95 (d, 2H) 4.90 (s, 1H) 3.13-4 (m, 2H) 2.4 (brs, 1H) 2.33 (s, 3H) 2.31 (s, 3H) 2.21 (s, 3H) 2.17 (s, 3H) 1.50 (s, 3H) 1.45 (s, 3H) 1.25-1.60 (m, 4H) 1.11 (t, 3H) 0.93 (t, 3H) ppm

Ejemplo 22

Butil-etil [6-metoxi 2,5,5-trimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il] amina

15 A una solución de 4-(butil-etil amino) 2,5,5-trimetil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ol (20 mg, 0.05 mmol) en 1 ml de THF seco se trató con hidruro de sodio (al 60 % en aceite 4 mg, 0.1 mmol) y después se añadió yoduro de metilo (0.3 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2.5 horas se sofocó la mezcla con cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar 26 mg de material crudo. Después de purificación en columna de gel de sílice con acetato de etilo al 10 % en hexano se obtuvieron 19 mg de un aceite incoloro del compuesto del epígrafe. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.92 (s, 1H) 4.48 (s, 1H) 3.13-3.3 (m, 4H) 3.11 (s, 3H) 2.32 (s, 3H) 2.28 (s, 3H) 2.20 (s, 3H) 2.19 (s, 3H) 1.45 (s, 3H) 1.44 (s, 3H) 1.4-1.52 (m, 2H) 1.2-1.4 (m, 2H) 1.10 (t, 3H) 0.90 (t, 3H) ppm

Ejemplo 23

4-(Butil-etil amino) 2-metil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5,6-diona

30 A una solución de 4-(butil-etil amino) 2-metil-7-(2,4,6-trimetilfenil)-5,7-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona (76 mg, 0.207 mmol) $POCl_3$ (0.039 ml, 0.415 mmol) trietilamina (0.059 ml) y dimetilamina (1 ml) en 2 ml de acetonitrilo se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró para dar una forma marrón (105 mg). Después de cromatografía en columna de gel de sílice se aisló el compuesto del epígrafe como una masa vítrea amarilla (10 mg). 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.00 (s, 2H) 3.95-4.15 (m, 2H) 3.65-3.85 (m, 2H) 2.38 (s, 3H) 2.32 (s, 3H) 2.10 (s, 6H) 1.55-1.75 (m, 2H) 1.35-1.55

(m 2H) 1.25 (t 3H) 1.00 (t 3H) ppm

Ejemplo 24

N-Butil-N-etil-2,5,N-trimetil-N-[(2,4,6-trimetilfenil) pirimidina-4,6-diamina]

Una mezcla de (6-cloro-2,5-dimetil-pirimidin-4-il) metil-(2,4,6-trimetilfenil) amina
 5 (200 mg) y N-butil-etilamina (0.3 ml) en 1 ml de DMSO se calentó en un baño de aceite
 a 160 °C durante 15 horas. Se sofocó la mezcla con agua y se extrajo con acetato de
 etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar el material crudo.
 Después de purificación en columna de gel de sílice usando cloroformo como eluyente
 se obtuvo el compuesto del epígrafe como un aceite. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.83 (s
 10 2H) 3.22 (s 3H) 3.12 (m 4H) 2.44 (s 3H) 2.26 (s 3H) 2.01 (s 6H) 1.35-1.42 (m
 2H) 1.1-1.25 (m 2H) 1.00 (t 3H) 0.90 (t 3H) ppm

Ejemplo 25

[2,5-Dimetil-6-(tetrahydrofuran-3-iloxi)pirimidin-4-il]-(2,4,6-trimetilfenil) amina

Una mezcla de 3-hidroxitetrahydrofurano (0.5 ml) e hidruro de sodio (al 60 %
 15 en aceite 53 mg 1.33 mmol) en THF seco se agitó a temperatura ambiente durante 5
 minutos y se añadió (6-cloro-2,5-dimetil-pirimidin-4-il) (2,4,6-trimetilfenil) amina (107
 mg 0.388 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 15 horas. Se sofocó la mezcla
 con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se
 concentró para dar un aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía en co-
 20 lumna de gel de sílice usando acetato de etilo al 20 % en hexano como eluyente para
 dar 48 mg del compuesto del epígrafe como cristales casi blancos. punto de fusión
 126-128 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.89 (s 2H) 5.60 (brs 2H) 3.8-4.0 (m 4H) 2.27 (s
 6H) 2.13 (s 6H) 2.1-2.25 (m 2H) 1.93 (s 3H) ppm

Ejemplo 26

2-(S)-[2,5-Dimetil-6-(2,4,6-trimetilfenoxi)pirimidin-4-ilamino] butanol

Una mezcla de 4-cloro-2,5-dimetil-6-(2,4,6-trimetilfenoxi) pirimidina (30 mg) y 2
 (S)-amino-1-butanol (0.5 ml) en 0.5 ml de DMSO se calentó a 130 °C durante 4 horas.
 Se sofocó la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se
 separó, se secó y se concentró para dar un material crudo. El residuo crudo se purificó
 30 por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 24 mg del compuesto del epi-
 grafe como cristales blancos. MS de alta resolución para (C₁₉H₂₇N₃O₂) calculado
 329.2103 encontrado 329.21249 IR(KBr) 3400 2940 1580 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ
 6.841 (s 2H) 5.72 (brs 1H) 4.45 (d 1H) 3.82-3.96 (m 1H) 3.72-3.9 (m 1H) 3.5-3.6
 (m 1H) 2.27 (s 3H) 2.21 (s 3H) 2.08 (s 3H) 2.02 (s 6H) 1.4-1.7 (m 2H) 1.03 (t
 35 3H) ppm

Ejemplo 27

4-(1 Etil propoxi)-2,5-dimetil-6-(2,4,6-trimetilfenoxi) pirimidina

Una mezcla de 3 pentanol (0.3 ml) e hidruro de sodio (al 60 % en aceite 32 mg 0.81 mmol) en DMSO se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió 4-cloro-2,5-dimetil-6-(2,4,6-trimetilfenoxi) pirimidina (150 mg 0.54 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 150 °C durante 5 horas. Se sofocó la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un sólido de color beige. El sólido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando cloroformo al 20 % en hexano como eluyente para dar el compuesto del epígrafe como cristales blancos. punto de fusión 93.5-95.5 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.85 (s, 2H), 5.11 (t, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.68 (p, 4H), 0.92 (t, 6H) ppm.

Ejemplo 28

15 Ester etílico del ácido [(6-(butil N-etilamino)-2-metilpirimidin-4-il] (2,4,6-trimetilfenil) amino]-acético

Una mezcla de ester etílico del ácido [(6-cloro-2-metilpirimidin-4-il) (2,4,6-trimetilfenil) amino]-acético (85 mg 0.244 mmol) y N-butil-etilamina (0.17 ml 1.1 mmol) en 4 ml de DMSO se calentó a 135 °C durante 15 horas. Se añadió 1 ml adicional de N-butil-etilamina y la reacción se calentó a dicha temperatura durante 15 horas más (la cromatografía en capa fina demostró que no quedaba material de partida). Se sofocó la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar 123 mg de un aceite de color ámbar suave. El aceite se purificó por *cromatotron* en gel de sílice usando acetato de etilo al 5 % en hexano como eluyente para dar 92 mg (91 %) del compuesto del epígrafe como una masa vítrea blanca. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.94 (s, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.22 (q, 2H), 3.35 (q, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 1.31-1.5 (m, 2H), 1.34 (t, 3H), 1.11-1.3 (m, 2H), 1.01 (t, 3H), 0.80 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 29

30 4-(1 Etil propoxi)-3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi) piridina

A una solución de 3 pentanol (0.2 ml 0.5205 mol) en DMSO (1 ml) se añadió hidruro de sodio al 60 % en aceite (30 mg) en porciones. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos, se añadió una solución de 4-cloro-2,5-dimetil-6-(2,4,6-trimetilfenoxi) piridina (98 mg) en 0.5 ml de THF seco y la mezcla resultante se calentó a 130 °C durante 5 horas. La mezcla se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un sólido

do amarillo. El sólido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando cloroformo al 20 % en hexano a cloroformo como eluyente para dar 7 mg del compuesto del epígrafe como cristales blancos. Punto de fusión 72.5-74 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.84 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.16 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.17 (s, 6H), 2.04 (s, 6H), 1.69 (m, 4H), 0.95 (t, 6H) ppm.

La sal mesilato de 4-(1-etil propoxi) 3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi) piridina se preparó por adición de 1 equivalente de ácido metanosulfónico en acetato de etilo. Se formaron cristales blancos en acetato de etilo. Punto de fusión 117-119 °C.

Ejemplo 30

10 [6-(Butil etil amino) 2,5-dimetilpirimidin-4-il] (2,4,6-trimetilfenil) acetonitrilo

Una solución de mesililacetonitrilo (66 mg, 0.41 mmol) en 1 ml de DMSO se trató con NaH (al 60 % en aceite, 20 mg, 0.50 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió butil (6-cloro-2,5-dimetilpirimidin-4-il) etilamina (100 mg, 0.414 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 130 °C durante 15 horas. La mezcla se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar 160 mg de aceite marrón. El aceite se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 5 % en hexano como eluyente para dar el compuesto del epígrafe como un aceite marrón. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.83 (s, 2H), 5.49 (s, 1H), 3.2-3.4 (m, 2H), 3.0-3.2 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 1.66 (s, 3H), 1.35-1.50 (m, 2H), 1.1-1.3 (m, 2H), 1.05 (t, 3H), 0.84 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 31

2-[6-(1-Etil propoxi) 2,5-dimetilpirimidin-4-il] 2-(2,4,6-trimetilfenil) propionitrilo

A una solución de 3-pentanol (140 mg, 1.59 mmol) en 2 ml de THF seco se añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite, 38 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción 2-(6-cloro-2,5-dimetilpirimidin-4-il) 2-(2,4,6-trimetilfenil) propionitrilo (100 mg, 0.319 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un aceite marrón (170 mg). El residuo se purificó por cromatografía usando acetato de etilo al 20 % en hexano como eluyente para dar una mezcla de dos isómeros como una forma vítrea amarilla, teniendo ambos una M⁺ de 365 en GC/MS. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.8 y 6.76 (s, 2H), 4.08 y 3.96 (m, 1H), 3.25 y 3.22 (s, 3H), 2.36 y 2.30 (s, 3H), 2.21, 2.20 y 2.06 (s, total de 9H), 1.5-1.7 (m, 4H), 1.04 (s, 3H), 0.96 y 0.90 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 32

4-(1-Etil propoxi) 2,5-dimetil-6-(2,4,6-trimetil bencil) pirimidina

El compuesto del epigrafe se preparo por un metodo analogo al del Ejemplo 32 partiendo de 4 cloro-2,5 dimetil-6-(2,4,6 trimetil bencil) pirimidina y 3 pentanol. Consta les blancos punto de fusion 82-84 °C

Los compuestos de los epigrafes de los ejemplos 33-39 se prepararon por un metodo analogo al del Ejemplo 27 partiendo de la apropiada 4 cloro-2 metil-5 (fenoxi sustituido)-6-fenoxi sustituido) pirimidina y 3 pentanol

Ejemplo 33

4-(2,4-Dimetil fenoxi)-6-(1 etil propoxi) 2,5 dimetil pirimidina

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.870 (m, 3H), 5.13 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.68 (m, 4H), 0.92 (t, 6H) ppm

Ejemplo 34

4-(2,6-Dimetil fenoxi)-6-(1 etil propoxi) 2,5 dimetil pirimidina

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.04 (m, 3H), 5.12 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.66 (m, 4H), 0.92 (t, 6H) ppm

Ejemplo 35

4-(1 Etil propoxi) 2 metil-6-(2,4,6-trimetil fenoxi) pirimidina 5-carbonitrilo

Punto de fusión 128-130 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.8 (s, 2H), 5.18 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.4-1.58 (m, 4H), 0.90 (t, 6H) ppm

Ejemplo 36

5-terc Butil-4-(1 etil propoxi) 2 metil-6-(2,4,6-trimetil fenoxi) pirimidina

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.85 (s, 2H), 5.25 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.65-1.80 (m, 4H), 1.52 (s, 9H), 0.90 (t, 6H) ppm

Ejemplo 37

4-(1 Etil propoxi) 5-isopropil 2 metil-6-(2,4,6-trimetil fenoxi) pirimidina

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.85 (s, 2H), 5.17 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.69 (m, 4H), 1.33 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 0.92 (t, 6H) ppm

Ejemplo 38

5-Bromo-4-(1 etil-propoxi) 2 metil-6-(2,4,6-trimetil fenoxi) pirimidina

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.86 (s, 2H), 5.16 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.65-1.80 (m, 4H), 1.52 (s, 9H), 0.95 (t, 6H) ppm

Ejemplo 39

5-Cloro-4-(1 etil propoxi) 2 metil-6-(2,4,6 trimetil fenoxi) pirimidina

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.86 (s, 2H), 5.16 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.65-1.80 (m, 4H), 1.52 (s, 9H), 0.94 (t, 6H) ppm

Los compuestos de los epigrafes de los ejemplos 40-41 se prepararon por un metodo analogo al descrito en el Ejemplo 24 partiendo de 4-cloro-2,5-dimetil-6-(2,4,6-

trimetil fenoxi) pirimidina y la amina apropiada

Ejemplo 40

[2,5-Dimetil-6-(2,4,6-trimetil fenoxi) pirimidin-4-il] (1-etil-propil) amina

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.84 (s, 2H), 4.10 (m, 2H, NH y CH), 2.27 (s, 3H), 2.04 (s, 9H), 1.3-1.6 (m, 4H), 0.91 (t, 6H) ppm

Ejemplo 41

Butil [2,5-Dimetil-6-(2,4,6-trimetil fenoxi) pirimidin-4-il]-etil amina

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.87 (s, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.68 (t, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.28 (s, 6H), 1.99 (s, 6H), 1.5-1.7 (m, 4H), 1.27 (t, 3H), 0.94 (t, 3H) ppm

Los compuestos de los epígrafes de los ejemplos 42-54 se prepararon por un método análogo al descrito en el Ejemplo 29 partiendo de la apropiada 4-cloro-2-metil-6-(fenoxi o tofenoxi sustituido) piridina y el alcohol apropiado

Ejemplo 42

2-(4-Bromo-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1-etil-propoxi)-3,6-dimetil-piridina

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.18 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.22 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.05 (s, 6H), 1.73 (m, 4H), 1.00 (t, 6H) ppm

Ejemplo 43

2-(4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1-etil-propoxi)-3,6-dimetil-piridina

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.05 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.20 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.06 (s, 6H), 1.73 (m, 4H), 0.99 (t, 6H) ppm

Ejemplo 44

3-Etil-4-(1-etil-propoxi)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi) piridina

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.85 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.18 (m, 1H), 2.73 (q, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), (m, 4H), 1.18 (t, 3H), 0.96 (t, 6H) ppm

Ejemplo 45

4-(1-Etil-propeniloxi)-3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi)-piridina (una mezcla de isómeros cis y trans)

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.85 (s, 2H), 6.30 (s, 0.3H), 6.21 (s, 0.7H), 5.10 (s, 0.7H), 4.95 (m, 0.3H), 2.27 (s, 3H), 2.24 (s, 2.1H), 2.19 (s, 0.9H), 2.14 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.65 (s, 0.9H), 1.50 (d, 2.1H), 1.08 (t, 1.8H), 1.05 (t, 4.2H) ppm

Ejemplo 46

Sal de ácido metanosulfónico de 4-(1-etil-propoxi)-2,3,5-trimetil-6-(2,4,6-trimetil fenoxi) piridina

Punto de fusión 58-60 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.90 (s, 2H), 4.20 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.5-1.8 (m, 4H), 0.96 (t, 6H) ppm

Ejemplo 47Ester metílico del ácido 4-(1-etil-propoxi)-6-metil-6-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-nicotí-nico

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.84 (s, 2H) 6.39 (s, 1H) 5.04 (m, 1H) 3.85 (s, 3H) 2.27 (s, 3H) 2.23 (s, 3H) 2.05 (s, 6H) 1.51-1.7 (m, 4H) 0.95 (t, 6H) ppm

Ejemplo 484-(1-Etil-propoxi)-2-metil-6-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-pindina

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.90 (s, 2H) 6.34 (d, J=2 Hz, 1H) 5.70 (d, J=2 Hz, 1H) 4.05 (m, 1H) 2.40 (s, 3H) 2.30 (s, 3H) 2.11 (s, 6H) 1.62 (m, 4H) 0.89 (t, 6H) ppm

Ejemplo 493,6-Dimetil-4-(tetrahydro-furan-3-iloxi)-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-pindina

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.88 (s, 2H) 6.25 (s, 1H) 4.99 (m, 1H) 3.9-4.1 (m, 4H) 2.31 (s, 3H) 2.23 (s, 3H) 2.20 (s, 3H) 2.12-2.3 (m, 2H) 2.07 (s, 6H) ppm

Ejemplo 504-(1-Metoximetil-propoxi)-3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-pindina

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.88 (s, 2H) 6.38 (s, 1H) 4.42 (m, 1H) 3.5-3.7 (m, 2H) 3.42 (s, 3H) 2.31 (s, 3H) 2.21 (s, 6H) 2.07 (s, 6H) 1.71-1.85 (m, 2H) 1.02 (t, 3H) ppm

Ejemplo 513-[3,6-Dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-pindin-4-iloxi]-pentan-2-ol

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.88 (s, 2H) 6.34 (s, 1H) 4.25-4.45 (m, 1H) 3.6-3.8 (m, 1H) 2.30 (s, 3H) 2.21 (s, 3H) 2.20 (s, 3H) 2.06 (s, 6H) 1.2-1.4 (m, 5H) 1.07 (t, 3H) ppm

Ejemplo 524-sec-Butoxi-3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-pindina

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.88 (s, 2H) 6.31 (s, 1H) 4.35 (m, 1H) 2.30 (s, 3H) 2.21 (s, 3H) 2.19 (s, 3H) 2.07 (s, 6H) 1.71-1.9 (m, 2H) 1.34 (d, 3H) 1.01 (t, 3H) ppm

Ejemplo 532-(2,4-Dimetil-fenilsulfanil)-4-(1-etil-propoxi)-3,6-dimetil-pindina

Acete dorado ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.19 (d, J=8 Hz, 1H) 7.06 (s, 1H) 6.94 (d, J=8 Hz, 1H) 6.42 (s, 1H) 4.19 (m, 1H) 2.34 (s, 3H) 2.33 (s, 3H) 2.32 (s, 3H) 2.18 (s, 3H) 1.69 (m, 4H) 0.95 (t, 6H) ppm

Ejemplo 544-(1-Etil-propoxi)-3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenilsulfanil)-pindina

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.97 (s, 2H) 6.30 (s, 1H) 4.15 (m, 1H) 2.35 (s, 6H) 2.30 (s, 3H) 2.23 (s, 3H) 2.20 (s, 3H) 1.68 (m, 4H) 0.95 (t, 6H) ppm

Ejemplo 552-(4-Etil-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1-etil-propoxi)-3,6-dimetil-pindina

A una solución de nBuLi 2.5 N en hexano (0.47 ml 1.18 mmol) en 5 ml de THF seco se añadió una solución de 2-(4-bromo-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1-etil-propoxi)-3,6-dimetil-pindina (465 mg 1.18 mmol) en 5 ml de THF seco a 78 °C. Después de agitar a esta temperatura durante 5 minutos se añadió un exceso de yoduro de etilo (0.4 ml) y la mezcla resultante se agitó a 78 °C durante 30 minutos y después a 0 °C durante 15 minutos. La mezcla se sofocó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró para dar un aceite de color marrón claro. El aceite se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando cloroformo como eluyente para dar 260 mg del compuesto del epígrafe como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.90 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 4.20 (m, 1H), 2.61 (q, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.70 (m, 4H), 1.30 (t, 3H), 0.96 (t, 6H) ppm.

Los compuestos de los epígrafes de los ejemplos 56-62 se prepararon por un método análogo al descrito en el Ejemplo 55 partiendo de nBuLi y 2-(4-bromo-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1-etil-propoxi)-3,6-dimetil-pindina seguido por sofocación con un electrofilo apropiado.

Ejemplo 56

4-[4-(1-Etil-propoxi)-3,6-dimetil-pindin-2-iloxi]-3,6-dimetil-benzaldehído

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.94 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.20 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.16 (s, 9H), 1.70 (m, 4H), 0.98 (t, 6H) ppm.

Ejemplo 57

2-(2,6-Dimetil-4-propil-fenoxi)-4-(1-etil-propoxi)-3,6-dimetil-pindina

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.88 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.20 (m, 1H), 2.54 (dd, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.6-1.8 (m, 6H), 0.9-1.1 (m, 9H) ppm.

Ejemplo 58

2-(2,6-Dimetil-fenoxi)-4-(1-etil-propoxi)-3,6-dimetil-pindina

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.06 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 4.20 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 2.11 (s, 6H), 1.73 (m, 4H), 0.99 (t, 6H) ppm.

Ejemplo 59

2-[4-[4-(1-Etil-propoxi)-3,6-dimetil-pindin-2-iloxi]-3,5-dimetil-fenil]-propan-2-ol

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.15 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.20 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.85 (brs, 1H), 1.70 (m, 4H), 1.60 (s, 6H), 0.95 (t, 6H) ppm.

Ejemplo 60

4-(1-Etil-propoxi)-2-(4-yodo-2,6-dimetil-fenoxi)-3,6-dimetil-pindina

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.39 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.19 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.72 (m, 4H), 0.98 (t, 6H) ppm.

Ejemplo 614-[4-(1 Etil propoxi) 3,6-dimetil pindin 2 iloxi]-3,5-dimetil fenol

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.85 (brs 1H) 6.36 (s 1H) 6.24 (s 2H) 4.24 (m 1H) 2.39 (s 3H) 2.20 (s 3H) 2.02 (s 6H) 1.72 (m 4H) 1.00 (t 6H) ppm

5 Ejemplo 621-{4-[4-(1 Etil propoxi) 3,6-dimetil pindin 2 iloxi] 3,5-dimetil fenil} pirrolidin 2ona

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.30 (s 2H) 6.30 (s 1H) 4.20 (m 1H) 3.88 (t 2H) 2.61 (t 2H) ppm

10 Ejemplo 63{4-[4-(1 Etil propoxi) 3,6-dimetil pindin 2 iloxi] 3,5-dimetil fenil} metanol

Una mezcla de 4-[4-(1 etil propoxi) 3,6-dimetil pindin 2 iloxi] 3,5-dimetil-benzal dehidro (114 mg 0.41 mmol) y borohidruro de sodio (63 mg 1.6 mmol) en 3 ml de metanol se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se sofocó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró para dar un aceite amarillo. El aceite se purificó por gel de sílice usando cloroformo como eluyente para dar 70 mg del compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.04 (s 2H) 6.32 (s 1H) 4.55 (s 2H) 4.21 (m 1H) 2.30 (brs 1H) 2.22 (s 3H) 2.21 (s 3H) 2.12 (s 6H) 1.73 (m 4H) 0.91 (t 6H) ppm

20 Ejemplo 644-(1 Etil propoxi)-2-(4-metoxi 2,6-dimetil fenoxi) 3,5-dimetil pindina

A una solución de 4-[4-(1-etil propoxi)-3,6-dimetil pindin 2 iloxi] 3,5-dimetil-fenol (40 mg 0.12 mmol) en 3 ml de THF seco se añadieron 10 mg de hidruro de sodio al 60 % en aceite a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 minutos se añadieron 0.3 ml de yoduro de metilo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró para dar un sólido amarillo. El sólido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando hexano a una relación cloroformo hexano 1:1 como eluyente para dar 20 mg del compuesto del epígrafe como un sólido amarillo. ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.66 (s 2H) 6.28 (s 1H) 4.20 (m 1H) 3.79 (m 1H) 3.79 (s 3H) 2.20 (s 3H) 2.19 (s 3H) 2.08 (s 6H) 1.71 (m 4H) 0.97 (t 6H) ppm

30 Ejemplo 654-(1 Etil propoxi)-2-(4-isopropoxi 2,6-dimetil fenoxi) 3,6-dimetil pindina

35 A una solución de 4-[4-(1 etil propoxi) 3,6-dimetil-pindin 2 iloxi] 3,5-dimetil fenol (58 mg 0.176 mmol) en 3 ml de THF seco se añadieron trifenilfosfina (70 mg

0 254 mmol) e isopropanol (60 mg 0 22 mmol) La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y se añadió azodicarboxilato de dietilo (46 mg 0 264 mmol) La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche Se añadieron 20 mg adicionales de azodicarboxilato de dietilo y la mezcla se agitó durante 4 horas mas La mezcla se sofocó con agua y se extrajo con cloruro de metileno La capa organica se seco y se concentro para dar un aceite El residuo oleoso se purificó por cromatografia en columna de gel de sílice usando hexano cloroformo 1 1 a hexano cloroformo 1 2 como eluyente para dar 38 mg (58 %) del compuesto del epigrafe como un aceite incoloro ¹H NMR (CDCl₃) δ 6 60 (s 2H) 6 28 (s 1H) 4 20 (m 1H) 4 18 (m 1H) 2 20 (s 3H) 2 19 (s 3H) 2 07 (s 6H) 1 71 (m 4H) 1 34 (d 6H) 0 98 (t 6H) ppm

Los compuestos de los epigrafes de los ejemplos 66-67 se prepararon por un metodo analogo al descrito en el Ejemplo 64 partiendo de un apropiado pindina 3 5-dimetilfenol o pindina 3 5 dimetil fenil metanol con una base seguido por sofocacion con un haluro de alquilo apropiado

Ejemplo 66

2 (4-Etoxi 2,6-dimetil fenoxi)-4 (1 etil propoxi) 3,6-dimetil pindina

¹H NMR (CDCl₃) δ 6 60 (s 2H) 6 28 (s 1H) 4 19 (m 1H) 3 99 (q 2H) 2 19 (s 3H) 2 18 (s 3H) 2 07 (s 6H) 1 74 (m 4H) 1 40 (t 3H) 0 97 (t 6H) ppm

Ejemplo 67

2 (1 Etil propoxi) 2 (4-metoximetil-2,6-dimetil fenoxi)-3,6 dimetil pindina

Punto de fusión 58-60 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ 7 05 (s 2H) 6 30 (s 1H) 4 41 (s 2H) 4 19 (m 1H) 3 42 (s 3H) 3 21 (s 3H) 2 18 (s 3H) 2 11 (s 6H) 1 72 (m 4H) 0 98 (s 6H) ppm

Ejemplo 68

[3,6-Dimetil 2 (2,4,6-trimetil-fenoxi)-pindin-4 il]-etil amina

Una mezcla de 4-cloro-3 6-dimetil 2 (2 4 6-trimetilfenoxi) pindina (1 330 g 4 822 mmol) y 20 ml de etilamina en 13 ml de 1 metil 2 pirrolidinona se calentó a 150 °C a 1723 kPa durante toda la noche en un reactor a presión La reaccion se calentó durante 24 horas más a 175 °C y 2068 kPa La mezcla de reaccion se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo La capa organica se secó y se concentro para dar un aceite marron El residuo oleoso se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando cloroformo a metanol al 2 % en cloroformo como eluyente para dar 0 820 g (al 60 %) del compuesto del epigrafe como un solido blanco punto de fusión 115-116 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ 6 87 (s 2H) 6 11 (s 1H) 3 85 (t 1H) 3 24 (m 2H) 2 30 (s

3H) 2 17 (s 3H) 2 13 (s 3H) 2 08 (s 6H) 1 32 (t 3H) ppm

Los compuestos de los epígrafes de los ejemplos 69-71 se prepararon por un método análogo al descrito en el Ejemplo 68 partiendo de una apropiada 4-cloro-2 (fenoxi sustituido) piridina y una amina apropiada

5 Ejemplo 69

[3,6-Dimetil-2 (2,4,6-trimetil fenilsulfanil) piridin-4-il] (1-etil-propil) amina

Punto de fusión 108-110 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ 6 95 (s 2H) 6 09 (s 1H) 3 63 (d 1H) 3 28 (m 1H) 2 36 (s 6H) 2 30 (s 3H) 2 17 (s 3H) 2 11 (s 3H) 1 4-1 75 (m 4H) 0 93 (t 6H) ppm La sal de hidrógeno cloruro punto de fusión 148-150 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ 6 95 (s 2H) 6 30 (s 1H) 5 75 (d 1H) 3 38 (m 1H) 2 69 (s 3H) 2 33 (s 6H) 2 28 (s 3H) 2 02 (s 3H) 1 72 (m 4H) 0 93 (t 6H) ppm

Ejemplo 70

2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi) 3,6-dimetil-piridin-4-il] etil amina

¹H NMR (CDCl₃) δ 7 04 (s 2H) 6 13 (s 1H) 3 88 (t 1H) 3 24 (m 2H) 2 17 (s 3H) 2 17 (s 3H) 2 08 (s 6H) 1 32 (t 3H) ppm

Ejemplo 71

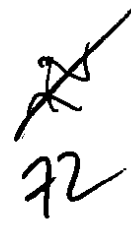
[3,6-Dimetil-2 (2,4,6-trimetil fenilsulfanil) piridin-4-il] etil amina

Cristales de color ocre punto de fusión 114-116 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ 6 94 (s 2H) 6 12 (s 1H) 3 76 (t 1H) 3 21 (m 2H) 2 35 (s 6H) 2 30 (s 3H) 2 19 (s 3H) 2 10 (s 3H) 1 29 (t 3H) ppm

Ejemplo 72

[3,6-Dimetil-2 (2,4,6-trimetil fenoxi) piridin-4-il]-etil-propil amina

A una solución de [3,6-dimetil-2 (2,4,6-trimetil fenoxi)-piridin-4-il] etil amina (7 00 g 24 6 mmol) en 100 ml de THF seco se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio en hexano (32 ml 32 mmol) a 78 °C Después de agitar a dicha temperatura durante 10 minutos se trató la mezcla de reacción con yodopropano (13 ml 125 mmol) a 70 °C Después de agitar a dicha temperatura durante 20 minutos se separó el baño de hielo seco y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas Se sofocó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo La capa orgánica se secó y se concentró para dar un aceite El residuo oleoso se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando cloroformo hexano 1:1 como eluyente para dar 5 04 g (62 5 %) de [3,6-dimetil-2 (2,4,6-trimetil fenoxi) piridin-4-il] etil-propil amina como un sólido amarillo ¹H NMR (CDCl₃) δ 6 88 (s 2H) 6 41 (s 1H) 3 11 (q 2H) 3 03 (dd 2H) 2 30 (s 3H) 2 25 (s 3H) 2 19 (s 3H) 2 07 (s 6H) 1 55 (m 2H) 1 08 (t 3H) 0 90 (t 3H) ppm La correspondiente sal de HCl cristales blancos punto de fusión 167-169 °C ¹H NMR (MeOH-d₄) δ 7 00 (s 2H) 6 75 (s 1H) 3 54 (q



2H) 3.43 (t, 2H) 2.35 (s, 3H) 3.1 (s, 3H) 2.27 (s, 3H) 2.08 (s, 6H) 1.69 (m, 2H) 1.25 (t, 3H) 0.94 (t, 3H) ppm

Los compuestos de los epígrafes de los ejemplos 73-79 se prepararon por un método análogo al descrito en el Ejemplo 72 partiendo de una apropiada 2 (fenoxi o tiofenoxi sustituido) pindin-4-il-etil-amina y una base (bis(trimetilsilil)amiduro de litio o diisopropilamiduro de litio) seguido por sofocación con un apropiado haluro de alquilo

Ejemplo 73

[3,6-Dimetil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindin-4-il]-dietil amina

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.87 (s, 2H) 6.40 (s, 1H) 3.10 (q, 4H) 2.30 (s, 3H) 2.24 (s, 3H) 2.19 (s, 3H) 2.06 (s, 6H) 1.06 (t, 6H) ppm La sal de HCl cristales blancos punto de fusión 180-181 °C ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.01 (s, 2H) 6.78 (s, 1H) 3.58 (q, 4H) 2.38 (s, 3H) 2.32 (s, 6H) 2.10 (s, 6H) 1.28 (t, 6H) ppm

Ejemplo 74

[3,6-Dimetil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindin-4-il] etil metil amina

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.86 (s, 2H) 6.38 (s, 1H) 3.05 (q, 4H) 2.75 (s, 3H) 2.29 (s, 3H) 2.25 (s, 3H) 2.18 (s, 3H) 2.06 (s, 6H) 1.18 (t, 3H) ppm La sal de HCl punto de fusión 173-174 °C

Ejemplo 75

Butil [3,6-dimetil 2 (2,4,6 trimetil fenoxi)-pindin-4-il]-etil-amina

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.88 (s, 2H) 6.41 (s, 1H) 3.0-3.3 (m, 4H) 2.31 (s, 3H) 2.25 (s, 3H) 2.19 (s, 3H) 2.08 (s, 6H) 1.3-1.6 (m, 4H) 1.09 (t, 3H) 0.93 (t, 3H) ppm

Ejemplo 76

Butil [2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi) 3,6-dimetil-pindin-4-il] etil-amina

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.03 (s, 2H) 6.39 (s, 1H) 3.09 (q, 2H) 3.01 (dd, 2H) 2.21 (s, 3H) 2.16 (s, 3H) 2.05 (s, 6H) 1.4-1.6 (m, 2H) 1.25-1.40 (m, 2H) 1.06 (t, 3H) 0.87 (t, 3H) ppm La sal de HCl punto de fusión 177-178 °C ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.20 (s, 2H) 6.74 (s, 1H) 3.1-3.4 (m, 4H) 2.24 (s, 3H) 2.17 (s, 3H) 2.00 (s, 6H) 1.4-1.6 (m, 2H) 1.25-1.40 (m, 2H) 1.05 (t, 3H) 0.86 (t, 3H) ppm

Ejemplo 77

[2 (4-cloro 2,6-dimetil fenoxi) 3,6-dimetil pindin-4-il] etil propil amina

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.04 (s, 2H) 6.41 (s, 1H) 3.11 (q, 2H) 3.00 (m, 2H) 2.24 (s, 3H) 2.17 (s, 3H) 2.07 (s, 6H) 1.54 (m, 2H) 1.08 (t, 3H) 0.90 (t, 3H) ppm La sal de HCl cristales blancos punto de fusión 74-76 °C ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.23 (s, 2H) 6.81 (s, 1H) 3.58 (q, 2H) 3.46 (m, 2H) 2.38 (s, 3H) 2.31 (s, 3H) 2.13 (s, 6H) 1.6-1.8 (m, 2H) 1.26 (t, 3H) 0.96 (t, 3H) ppm

Ejemplo 78

[2 (4-cloro 2,6-dimetil fenoxi) 3,6 dimetil pindin-4-il] dietil amina

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.05 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 3.11 (q, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.09 (t, 6H) ppm. La sal de HCl: cristales blancos, punto de fusión 184-185 °C. ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.23 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 3.56 (q, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.26 (t, 6H) ppm.

Ejemplo 79

[3,6-Dimetil-2 (2,4,6-trimetil fenilsulfanil) pindin-4-il] etil propil amina

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.96 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 3.02 (q, 2H), 2.97 (dd, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.49 (m, 2H), 1.02 (t, 3H), 0.88 (t, 3H) ppm. La sal de HCl: cristales blancos, punto de fusión 110-112 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.92 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 3.27 (q, 2H), 3.19 (dd, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.52 (m, 2H), 1.15 (t, 3H), 0.84 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 80

N [3,6-Dimetil-2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindin-4-il] N etil 2,2,2 trifluoro acetamida

A una solución de [3,6-dimetil-2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindin-4-il] etil amina (200 mg, 0.7 mmol) en cloruro de metileno seco se añadieron trietilamina (0.1 ml, 0.73 mmol) y anhídrido trifluoroacético (0.11 ml, 0.74 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró para dar el material crudo. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando hexano al 25 % en cloroformo como eluyente para dar 225 mg (83 %) del compuesto del epígrafe como cristales blancos, punto de fusión 110-111 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.91 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.26 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 81

3,6-Dimetil-2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindin-4-il] etil (2,2,2 trifluoro-etil) amina

A una solución de N [3,6-dimetil-2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindin-4-il] N etil 2,2,2 trifluoro acetamida (292 mg, 0.77 mmol) en 15 ml de THF seco se añadió BH₃·DMS en THF (0.96 ml, 1.92 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante toda la noche. Se sofocó la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró para dar 300 mg de un sólido blanco. El sólido se recrystalizó en hexano y 2 gotas de metanol para dar cristales blancos (298 mg, 96 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.85 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 3.70 (q, 2H), 3.25 (q, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.13 (t, 3H) ppm. La sal de

HCl cristales blancos punto de fusión 73-74 °C ¹H NMR (CD₃OD) δ 6.97 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 4.09 (q, 2H), 3.48 (q, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.17 (t, 3H) ppm

Ejemplo 82

5 Ester metílico del ácido 4-(1-etil-propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-nicotínico

Una mezcla de éster metílico del ácido 4-cloro-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-nicotínico (500 mg, 1.56 mmol) y 1-etil-propilamina (0.8 ml) en 1 ml de DMSO se calentó a reflujo durante 15 horas. La mezcla se sofocó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró para dar 445.6 mg de un sólido amarillo. El sólido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando una relación 1:1 de cloroformo:hexano como eluyente para dar 289 mg (50 %) del compuesto del epígrafe como cristales blancos, punto de fusión 98-102 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.04 (d, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.62 (m, 4H), 0.95 (t, 6H) ppm.

Ejemplo 83

4-(1-Etil-propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-píndin-3-il metanol

Una mezcla de éster metílico del ácido 4-(1-etil-propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-nicotínico (220 mg, 0.594 mmol) e hidruro de litio y aluminio 1 M en THF (4 ml, 4 mmol) en THF seco (3 ml) se calentó a reflujo durante 10 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se sofocó con 0.3 ml de agua, 0.3 ml de NaOH 2 N y después con 0.8 ml de agua y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se formó un sólido blanco y se filtró por celita. El filtrado se concentró a sequedad para dar 207 mg (100 %) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.83 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 4.96 (d, 1H, NH), 4.88 (d, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.4-1.6 (m, 4H), 1.4 (t, 1H, OH), 0.93 (t, 6H) ppm.

Ejemplo 84

Ácido 4-(1-etil-propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-nicotínico

30 Una mezcla de éster metílico del ácido 4-(1-etil-propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-nicotínico (16 mg, 0.043 mmol) e hidróxido de litio (30 mg) en dioxano (1 ml) y agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se sofocó con agua y se ajustó a pH 7.0 y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó y se concentró para dar el material crudo. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 10 % en cloroformo como eluyente para dar 7 mg del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

^1H NMR (CDCl_3) δ 9.12 (d 1H) 6.87 (s 2H) 6.16 (s 1H) 3.35 (m 1H) 2.29 (s 3H) 2.10 (s 3H) 2.07 (s 6H) 1.4-1.5 (m 4H) 0.94 (t 6H) ppm

Ejemplo 85

Hidrogenocloruro de [3-clorometil-6-metil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi) piridin-4-il] (1

5 etil propil) amina

A una solución de 4-(1-etil-propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi) piridin-3-il] metanol (40 mg 0.117 mmol) en 0.3 ml de cloruro de metileno seco se añadió cloruro de tionilo (0.15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a sequedad y se bombeó en vacío para dar una forma vítrea blanca. La forma vítrea blanca se trituró con éter para dar el compuesto del epígrafe (47 mg 100 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.92 (s 2H) 6.24 (s 1H) 5.50 (d 1H) 4.72 (s 2H) 3.50 (m 1H) 2.73 (s 3H) 2.27 (s 3H) 2.15 (s 6H) 1.5-1.8 (m 4H) 0.97 (t 6H) ppm

Ejemplo 86

15 [3,6-Dimetil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi) piridin-4-il] (1-etil propil)-amina

A una solución de [3-clorometil-6-metil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi)-piridin-4-il] (1-etil propil) amina (35 mg 0.088 mmol) en THF seco (0.5 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio 1 M en THF (0.3 ml 0.3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Se sofocó la mezcla con 0.1 ml de agua. 0.1 ml de NaOH 2 N y 0.3 ml de agua y se agitó durante 5 minutos. La mezcla se filtró y se lavó con THF. Se concentró el filtrado a sequedad. El residuo se disolvió en cloroformo y se seco sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró y se concentró a sequedad para dar 28 mg (100 %) de aceite. El aceite se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando cloroformo como eluyente para dar 26 mg del compuesto del epígrafe como un aceite. ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.85 (s 2H) 6.08 (s 1H) 3.72 (d NH 1H) 3.35 (m 1H) 2.30 (s 3H) 2.16 (s 3H) 2.13 (s 3H) 2.05 (s 6H) 1.45-1.75 (m 4H) 0.98 (t 6H) ppm. La correspondiente sal de HCl se preparó y se trituró con éter para dar 20 mg de un sólido blanco. ^1H NMR (CD_3OD) δ 6.88 (s 2H) 6.19 (s 1H) 4.98 (brs 1H) 3.50 (m 1H) 2.71 (s 3H) 2.26 (s 3H) 2.00 (s 6H) 1.5-1.8 (m 4H) 0.95 (t 6H) ppm

30 Ejemplo 87

(1-Etil-propil)-[3-metoximetil-6-metil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi) piridin-4-il] amina

A una solución de 4-(1-etil-propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi) piridin-3-il] amina (46 mg 0.134 mmol) en THF seco (0.5 ml) se añadió hidruro de sodio al 60 % en aceite (6 mg 0.134 mmol) y se agitó durante 2 minutos. Se añadió yoduro de metilo (0.1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa or

gánica se seco y se concentró para dar el compuesto del epigrafe como un aceite (40 mg 84 %) ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.84 (s 2H) 6.06 (s 1H) 5.13 (d 1H) 4.78 (s 2H) 3.33 (s 3H) 3.29 (m 1H) 2.27 (s 3H) 2.12 (s 3H) 2.04 (s 6H) 1.316 (m 4H) 0.93 (t 6H) ppm

5 Ejemplo 88

(1 Etil propil) [6-metil 3-nitro-2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindin-4-il] amina

A una mezcla de (2 cloro-6-metil 3-nitro-pindin-4-il) (1 etil propil) amina (80 mg 0.31 mmol) y 2,4,6-trimetilfenol (43 mg 0.31 mmol) en 2 ml de THF seco se añadió *tert*-butoxido de potasio (35 mg 0.31 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se seco y se concentró para dar un sólido amarillo. El sólido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando una relación 6:4 de cloroformo hexano como eluyente para dar 91 mg (83 %) del compuesto del epigrafe como un sólido amarillo punto de fusión 160-162 °C ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.62 (d 1H) 6.87 (s 2H) 6.18 (s 1H) 3.40 (m 1H) 2.30 (s 3H) 2.15 (s 3H) 2.10 (s 6H) 1.5-1.6 (m 4H) 0.99 (t 6H) ppm

Ejemplo 89

N4-(1 Etil propil)-6-metil 3-nitro-2 (2,4,6-trimetil fenil)-pindina 2,4-diamina

Una mezcla de (2-cloro-6-metil-3-nitro-pindin-4-il) (1 etil propil) amina (250 mg 0.97 mmol) y 2,4,6-trimetilanilina (262 mg 1.94 mmol) en 4 ml de DMSO seco se calentó a 130 °C durante toda la noche. La mezcla se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se seco y se concentró para dar un aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 150 mg (43 %) del compuesto del epigrafe como un sólido amarillo punto de fusión 104-107 °C ^1H NMR (CDCl_3) δ 10.36 (s 1H) 9.24 (d 1H) 6.93 (s 2H) 5.86 (s 1H) 3.45 (m 1H) 2.32 (s 3H) 2.18 (s 6H) 2.13 (s 3H) 1.55-1.80 (m 4H) 0.99 (t 6H) ppm

Ejemplo 90

N4-(1 Etil propil)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindina-3,4-diamina

Una mezcla de (1 etil propil) [6-metil 3-nitro (2,4,6-trimetil-fenoxi) pindin-4-il] amina (40 mg 0.112 mmol) y 4 mg de Pd al 10 %/C en 10 ml de etanol se hidrogenó a 344.8 kPa durante toda la noche. La mezcla se filtró por celita y el filtrado se concentró a sequedad para dar cristales de color marrón claro que se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice usando cloroformo hexano 1:1 como eluyente para dar el compuesto del epigrafe como cristales dorados (36 mg 97 %) punto de fusión 105-107 °C ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.88 (s 2H) 6.11 (s 1H) 4.00 (brs 1H) 3.28 (m 1H) 3.10 (brs 2H) 2.31 (s 3H) 2.16 (s 3H) 2.10 (s 6H) 1.45-1.75 (m 4H) 0.98 (t 6H)

ppm La correspondiente sal de HCl se preparó como un sólido blanco punto de fusión 174-178 °C ¹H NMR (D₂O) δ 7.09 (s 2H) 6.63 (s 1H) 3.65 (m 1H) 2.31 (s 3H) 2.25 (s 3H) 2.11 (s 6H) 1.45-1.80 (m 4H) 0.91 (t 6H) ppm

Ejemplo 91

5 [2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-6-metil 3-nitro-pindin-4-il] (1-etil propil) amina

A una mezcla de (2 cloro-6-metil 3-nitro-pindin-4-il) (1 etil propil) amina (850 mg 3.30 mmol) y 4-cloro-2,6-dimetilfenol (516 mg 3.30 mmol) en 25 ml de THF seco se añadió *tert*-butoxido de potasio (370 mg 3.30 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se seco y se concentró para dar un sólido amarillo (1.31 g). El sólido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando la relación 6/4 de cloroformo hexano como eluyente para dar 1.10 g (88 %) del compuesto del epígrafe como un sólido amarillo punto de fusión 152-154 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.65 (d 1H) 7.05 (s 2H) 6.21 (s 1H) 3.41 (m 1H) 2.15 (s 3H) 2.11 (s 6H) 1.5-1.8 (m 4H) 0.99 (t 6H) ppm

Ejemplo 92

2 (2,6-Dimetil fenoxi) N4-(1 etil-propil)-6-metil pindina 3,4-diamina

Una mezcla de (1 etil propil) [6-metil 3-nitro 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi) pindin-4-il] amina (800 mg 2.12 mmol) y 160 mg de Pd al 10 %/C en 150 ml de etanol se hidrogenó a 344.8 kPa durante toda la noche. La mezcla se filtró por celita y el filtrado se concentró a sequedad para dar una forma vitrea de color púrpura (810 mg) que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando cloroformo hexano 1/1 como eluyente para dar el compuesto del epígrafe como cristales de color ocre (360 mg) punto de fusión 98-100 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.05 (m 3H) 6.11 (s 1H) 4.00 (brs 1H) 3.28 (m 1H) 3.09 (brs 2H) 2.14 (s 9H) 1.45-1.75 (m 4H) 0.98 (t 6H) ppm. La correspondiente sal de HCl se preparó como un sólido blanco punto de fusión 158-162 °C ¹H NMR (D₂O) δ 7.27 (s 3H) 6.67 (s 1H) 3.65 (m 1H) 2.27 (s 3H) 2.16 (s 6H) 1.45-1.80 (m 4H) 0.93 (t 6H) ppm

Ejemplo 93

30 N4-(1 Etil propil)-6-metil N2 (2,4,6-trimetil fenil) pindina 2,3,4-triamina

Una mezcla de N4-(1 etil propil)-6-metil 3-nitro-N2 (2,4,6-trimetil fenil) pindina 2,4-diamina (40 mg 0.112 mmol) y 8 mg de paladio al 10 %/carbono en 20 ml de etanol se hidrogenó a 344.8 kPa durante toda la noche. La mezcla se filtró por celita y el filtrado se concentró a sequedad para dar un residuo oscuro (40 mg) ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.88 (s 2H) 5.97 (s 1H) 4.32 (d 1H) 3.28 (m 1H) 2.27 (s 3H) 2.26 (s 3H) 2.18 (s 6H) 1.45-1.75 (m 4H) 0.93 (t 6H) ppm. La correspondiente sal de di HCl se pre-

para como un sólido de color ocre punto de fusión 213-216 °C ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.1 (s, 1H) 8.48 (s, 1H) 6.98 (s, 2H) 6.73 (brs, 1H) 6.38 (s, 1H) 3.36 (m, 1H) 2.28 (s, 3H) 2.19 (s, 3H) 2.08 (s, 6H) 1.54 (m, 4H) 0.88 (t, 6H) ppm

Ejemplo 94

5 2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-N₄-(1-etil-propil)-6-metil-piridina-3,4-diamina

Una mezcla de (1-etil-propil)-[6-metil-3-nitro-2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-piridin-4-il] amina (100 mg, 0.265 mmol) y hierro (73 mg, 1.33 mmol) en 12 ml de AcOH/H₂O (1:1) y se calentó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró a sequedad. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró para dar el compuesto del epígrafe. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.04 (s, 2H) 6.12 (s, 1H) 3.60 (brs, 2H) 3.28 (m, 1H) 2.14 (s, 3H) 2.10 (s, 6H) 1.45-1.80 (m, 4H) 0.97 (t, 6H) ppm

Ejemplo 95

15 N-(1-etil-propil)-2-metil-5-nitro-N-(2,4,6-trimetil-piridin-3-il)-pirimidina-4,6-diamina

A una solución enfriada de (6-cloro-2-metil-5-nitro-pirimidin-4-il)-(2,4,6-trimetil-piridin-3-il) amina (88 mg, 0.29 mmol) en 1 ml de THF seco se añadió 1-etil-propil-amina (80 mg, 0.92 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a dicha temperatura durante 3 horas. Después se calentó a 10 °C durante 1 hora. Se sofocó la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró para dar el compuesto del epígrafe (88 mg, 86 %) como un sólido naranja. punto de fusión 151-152 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.16 (d, 1H) 6.92 (s, 1H) 4.35 (m, 1H) 2.50 (s, 3H) 2.39 (s, 3H) 2.18 (s, 3H) 2.16 (s, 3H) 1.5-1.80 (m, 4H) 0.94 (t, 6H) ppm

Ejemplo 96

25 (1-etil-propil)-[2-metil-5-nitro-6-(2,4,6-trimetil-piridin-3-iloxi)-piridin-4-il] amina

Una solución de 3-hidroxi-2,4,6-trimetilpiridina (41 mg, 0.3 mmol) en 1 ml de THF seco se trató con hidruro de sodio al 60 % en aceite (13 mg, 0.3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió una solución de (6-cloro-2-metil-5-nitro-pirimidin-4-il)-(1-etil-propil) amina (78 mg, 0.3 mmol) en 1 ml de THF seco. La reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. Se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró para dar 91 mg (84 %) de un sólido blanco del compuesto del epígrafe. punto de fusión 134-135 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.30 (d, 1H) 6.89 (s, 2H) 4.30 (m, 1H) 2.31 (s, 3H) 2.26 (s, 3H) 2.10 (s, 6H) 1.5-1.80 (m, 4H) 0.97 (t, 6H) ppm

Ejemplo 972 (4 Cloro-2,6 dimetil fenoxi) N4-(1 etil propil) 6-metil-pindina 3,4-diamina

Una mezcla de [2 (4-cloro-2,6 dimetil fenoxi) 6-metil 3 nitro pindin-4 il] (1 etil propil) amina (810 mg 2.14 mmol) y hierro (Fe) (594 mg 10.72 mmol) en 96 ml de AcOH/H₂O 1:1 se calentó a reflujo durante 2 horas. Se añadió Fe (600 mg) adicional. La mezcla se calentó durante 1.5 horas más. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se sofocó con agua, se alcalinizó a pH 9.0 y se filtró por celita. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando cloroformo como eluyente para dar 570 mg de 2 (4-cloro-2,6 dimetil fenoxi) N4-(1-etil propil)-6-metil pindina-3,4-diamina como un sólido de color ocre, punto de fusión 72-74 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.04 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.4-1.75 (m, 4H), 0.97 (t, 6H) ppm. La correspondiente sal con di HCl se preparó como un sólido blanco, punto de fusión 208-210 °C.

Ejemplo 98N [4-(1 Etil propilamino)-6 metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindin 3-il] acetamida

Una mezcla de 2 (2,4,6 trimetil fenoxi)-N4-(1 etil-propil)-6-metil pindina-3,4-diamina (250 mg 0.763 mmol), anhídrido acético (72 mg 0.763 mmol) y trietilamina (77 mg 0.763 mmol) en 5 ml de cloruro de metileno se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró a sequedad para dar 310 mg del material crudo. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 2 % en cloroformo como eluyente para dar 250 mg (89 % de rendimiento) de N [4-(1 etil-propilamino)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindin 3-il] acetamida como un sólido de color ocre, punto de fusión 154-156 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.97 (0.64H), 6.86 (s, 2H), 6.26 (0.36H), 6.14 (0.64H), 6.12 (s, 0.36H), 4.80 (d, 0.64H), 4.40 (d, 0.36H), 3.2-3.4 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 1.9H), 2.17 (s, 1.1H), 2.16 (s, 1.9H), 2.06 (s, 6H), 1.99 (s, 1.1H), 1.4-1.75 (m, 4H), 0.97 (t, 6H) ppm.

Ejemplo 99N [2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1-etil-propilamino) 6-metil pindin 3-il] acetamida

El compuesto del epígrafe (35 mg) se aisló como un producto secundario del experimento de reducción descrito en el Ejemplo 97. El compuesto se puede preparar por un método estándar de acilación haciendo reaccionar 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi) N4-(1 etil-propil)-6-metil pindina 3,4-diamina con anhídrido acético y trietilamina en

80

cloruro de metileno Se preparó un sólido de color ocre punto de fusión 161-164 °C
¹H NMR (CDCl₃) δ 7.04 (s, 2H) 6.88 (s, 0.6H) 6.26 (s, 0.4H) 6.15 (s, 1H) 4.75 (d, 0.6H) 4.40 (d, 0.4H) 3.30 (m, 1H) 2.27 (s, 1.8H) 2.15 (s, 3H) 2.06 (s, 6H) 1.98 (s, 1.2H) 1.4-1.8 (m, 4H) 0.97 (t, 6H) ppm

5 Ejemplo 100

1 Etil 3-[4-(1 etil propilamino)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) piridin-3-il] urea

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.85 (s, 2H) 6.11 (s, 1H) 5.38 (s, 1H) 4.68 (s, 1H) 4.65 (m, 1H) 3.2-3.4 (m, 3H) 2.28 (s, 3H) 2.16 (s, 3H) 2.08 (s, 6H) 1.4-1.7 (m, 4H) 1.10 (t, 3H) 0.93 (t, 6H) ppm

10 Ejemplo 101

N-[4-(1 Etil propil) 2 metil N□-(2,4,6-trimetil piridin-3-il)] pirimidina-4,5,6

triamina

El compuesto del epígrafe se preparó por hidrogenación de N-(1 etil propil) 2 metil-5-nitro N□-(2,4,6-trimetil piridin-3-il) pirimidina-4,6-diamina por un método análogo al descrito en el Ejemplo 93. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.9 (s, 1H) 6.25 (brs, 1H) 4.7 (d, 1H) 4.08 (m, 1H) 2.5 (s, 3H) 2.45 (s, 3H) 2.30 (s, 3H) 2.20 (s, 3H) 1.45-1.7 (m, 4H) 0.98 (t, 6H) ppm

Ejemplo 102

N4-(1 Etil propil) 2 metil 6-(2,4,6-trimetil fenoxi) pirimidina-4,5 diamina

20 El compuesto del epígrafe se preparó por hidrogenación de (1 etil propil) [2 metil 5-nitro-6-(2,4,6-trimetil fenoxi) pirimidin-4-il] amina por un método análogo al descrito en el Ejemplo 93. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.88 (s, 2H) 4.52 (d, 1H) 4.10 (m, 1H) 2.94 (brs, 2H) 2.30 (s, 3H) 2.23 (s, 3H) 2.09 (s, 6H) 1.4-1.8 (m, 4H) 0.95 (t, 6H) ppm. La correspondiente sal de HCl punto de fusión 248-250 °C. ¹H NMR (CD₃OD) δ 6.91 (s, 2H) 4.00 (m, 1H) 2.39 (s, 3H) 2.28 (s, 3H) 2.07 (s, 6H) 1.6-1.8 (m, 4H) 1.00 (t, 6H) ppm

Ejemplo 103

[6-(1 Etil propoxi) 2 metil 5-nitro pirimidin-4-il] (2,4,6-trimetil fenil) amina

30 Una mezcla de 3-pentanol (0.5 ml) e hidruro de sodio (NaH) al 60 % en aceite (89 mg, 2.22 mmol) en 2 ml de THF seco se agitó durante 2 minutos. Después se trató con una solución de 6-(cloro-2 metil-5-nitropirimidin-4-il) (2,4,6-trimetilfenil) amina (350 mg, 1.14 mmol) en 3 ml de THF seco a -78 °C y se agitó a dicha temperatura durante 1 hora. Después se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró para dar el material crudo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando hexano/CHCl₃ 2:1 como eluyente para dar 331 mg (85 %) del com

81

puesto del epigrafe como un solido amarillo punto de fusion 112-113 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.48 (brs 1H) 6.49 (s 2H) 5.37 (m 1H) 2.33 (s 3H) 2.29 (s 3H) 2.18 (s 6H) 1.7-1.9 (m 4H) 0.99 (t 6H) ppm

Ejemplo 104

5 N (1 Etil propil) 2 metil 5 nitro-N-(2,4,6-trimetil fenil) pirimidina-4,6-diamina

El compuesto del epigrafe se preparó por un método analógico al descrito en el Ejemplo 5 usando 1 etilpropilamina ¹H NMR (CDCl₃) δ 10.48 (s 1H) 9.25 (d 1H) 6.94 (s 2H) 4.37 (m 1H) 2.32 (s 3H) 2.21 (s 3H) 2.18 (s 6H) 1.5-1.8 (m 4H) 0.97 (t 6H) ppm

10 Ejemplo 105

6-(1 Etil-propoxi) 2 metil N4-(2,4,6-trimetil fenil) pirimidina 4,5-diamina

El compuesto del epigrafe se preparó por un método analógico al descrito en el Ejemplo 93 partiendo de [6-(1 etil propoxi) 2 metil-5-nitro-pirimidin-4-il] (2,4,6-trimetil fenil) amina ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.92 (s 2H) 5.96 (s 1H) 5.12 (m 1H) 2.85 (brs 1H) 2.31 (s 3H) 2.30 (s 3H) 2.19 (s 6H) 1.70 (m 4H) 0.94 (t 6H) ppm

Ejemplo 106

6-(1 Etil-propoxi) 2 metil 5 nitro-pirimidin-4-il] (2,4,6-trimetil piridin-3-il) amina

El compuesto del epigrafe se preparó por un método analógico al descrito en el Ejemplo 103 partiendo de (6-cloro-2 metil 5 nitropirimidin-4-il) (2,4,6-trimetil piridin-3-il)-amina y 3-pentanóxido de sodio ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.45 (s 1H) 6.95 (s 1H) 5.35 (m 1H) 2.53 (s 3H) 2.41 (s 3H) 2.29 (s 3H) 2.18 (s 3H) 1.7-1.9 (m 4H) 0.98 (t 6H) ppm

Ejemplo 107

N (1 Etil propil)-2 metil-N-(2,4,6-trimetil fenil) pirimidina-4,5,6-triamina

El compuesto del epigrafe se preparó por un método analógico al descrito en el Ejemplo 93 partiendo de N (1-etil propil) 2 metil 5-nitro-N-(2,4,6-trimetil fenil) pirimidina-4,6-diamina ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.90 (s 2H) 6.10 (s 1H) 4.78 (d 1H) 4.03 (m 1H) 2.31 (s 3H) 2.29 (s 3H) 2.20 (s 6H) 1.4-1.6 (m 4H) 0.91 (t 6H) ppm

Ejemplo 108

30 6-(1 Etil propoxi) 2 metil 9-(2,4,6-trimetil fenil) 7,9-dihidro-purin-8-ona

Una mezcla de 6-(1 etil-propoxi) 2 metil N4-(2,4,6-trimetil fenil) pirimidina-4,5-diamina (182 mg 0.554 mmol) trietilamina (39 mg 0.388 mmol) y trifosgeno (58 mg 0.196 mmol) en 6 ml de THF seco se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se sofocó con agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se
35 seco y se concentró para dar 177 mg (90 %) del compuesto del epigrafe como un sólido blanco punto de fusion 159-160 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.50 (s 1H) 6.99 (s 2H)

5 30 (m 1H) 2 47 (s 3H) 2 32 (s 3H) 2 08 (s 6H) 1 73 (m 4H) 0 94 (t 6H) ppm

Ejemplo 109

6-(1 Etil propoxi) 2 metil N4-(2,4,6 trimetil pindin 3-il) pirimidina-4,5 diamina

El compuesto del epigrafe se preparó por un método análogo al descrito en el

5 Ejemplo 93 partiendo de 6-(1 etil propoxi) 2 metil 5-nitro-pirimidin-4-il] (2,4,6-trimetil pindin 3 il) amina ¹H NMR (CDCl₃) δ 6 89 (s 1H) 5 97 (s 1H) 5 29 (m 1H) 2 48 (s 3H) 2 41 (s 3H) 2 26 (s 3H) 2 17 (s 3H) 1 68 (m 4H) 0 93 (t 6H) ppm

Ejemplo 110

6-(1 Etil propilamino) 2 metil 9-(2,4,6 trimetil fenil) 7,9-dihidro-purin 8-ona

10 El compuesto del epigrafe se preparó por un método análogo al descrito en el Ejemplo 108 partiendo de N-(1 etil propil) 2 metil N-(2,4,6-trimetil fenil) pirimidina-4,5,6-triamina ¹H NMR (CDCl₃) δ 6 59 (s 2H) 5 28 (d 1H) 3 92 (m 1H) 2 40 (s 3H) 2 32 (s 3H) 2 08 (s 6H) 1 25-1 45 (m 4H) 0 80 (t 6H) ppm

Ejemplo 111

15 N4-(1 Etil propil)-6,N3,N3-trimetil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindina 3,4-diamina y N4-(1 etil propil)-6,N3-dimetil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindina 3,4-diamina

Una solución de N4-(1-etil propil)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindina 3,4-diamina (0 250 g 0 763 mmol) en THF seco (6 ml) se trató con LiN(SiMe₃)₂ en THF (1 0 ml 1 0 mmol) a -78 °C y se agitó durante 10 minutos se añadió un exceso de yoduro de metilo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se seco y se concentró para dar el material crudo. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 5 % en hexano como eluyente para dar N4-(1-etil propil)-6,N3,N3-trimetil 2 (2,4,6-trimetil-fenoxi) pindina 3,4-diamina y N4-(1 etil-propil)-6,N3-dimetil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindina 3,4-diamina.

N4-(1 Etil propil)-6,N3,N3-trimetil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindina 3,4-diamina

¹H NMR (CDCl₃) δ 6 88 (s 2H) 6 02 (s 1H) 5 55 (d 1H) 3 21 (m 1H) 2 79 (s 6H) 2 30 (s 3H) 2 10 (s 3H) 2 09 (s 6H) 1 4-1 75 (m 4H) 0 95 (t 6H) ppm

30 N4-(1 Etil propil)-6,N3-dimetil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindina 3,4-diamina

¹H NMR (CDCl₃) δ 6 89 (s 2H) 6 10 (s 1H) 4 84 (d 1H) 3 30 (m 1H) 2 98 (s 1H) 2 72 (s 3H) 2 32 (s 3H) 2 16 (s 3H) 2 12 (s 6H) 1 45-1 70 (m 4H) 0 99 (t 6H) ppm

83

Ejemplo 112

N4-(1 Etil propil)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pinmidina 3 cloro-4 amina

El compuesto del epigrafe se preparo por el metodo analogo a los de los ejemplos 33-39 partiendo de 3 4-dicloro-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pinmidina y 1 etil propilamina ¹H NMR (CDCl₃) δ 6 87 (s 2H) 4 97 (d 1H) 4 12 (m 1H) 2 30 (s 3H) 2 25 (s 3H) 2 10 (s 6H) 1 4-1 3 (m 4H) 0 96 (t 6H) ppm

Ejemplo 113

Butil [2,8 dimetil 9 (2,4,6 trimetil fenil) 9H punn-6 il] etil-amina

Una mezcla de N butil N etil 2 metil-N-(2 4 6-trimetilfenil) pinmidina-4 5 6-triamina (105 mg 0 63 mmol) y ortoacetato de trietilo (0 204 g 1 25 mmol) y 10 mg de p-TsOH en tolueno se calentó a reflujo durante toda la noche La mezcla se concentro a sequedad y el residuo se sofoco con agua y se extrajo con acetato de etilo La capa organica se seco y se concentró para dar un aceite amarillo El aceite se purifico por cromatografia en columna de gel de sílice usando hexano cloroformo 1 1 como eluyente para el compuesto del epigrafe ¹H NMR (CDCl₃) δ 7 01 (s 2H) 3 9-4 1 (m 4H) 2 45 (s 3H) 2 35 (s 3H) 2 20 (s 3H) 1 91 (s 6H) 1 6 1 8 (m 2H) 1 35-1 5 (m 2H) 1 29 (t 3H) 0 99 (t, 3H) ppm

Ejemplo 114

Los compuestos que siguen se prepararon haciendo reaccionar (2 cloro-6-metil 3 nitro-pindin-4-il) (alquil o dialquil) amina con fenol sustituido por un metodo analogo al siguiente a una mezcla de (2 cloro-6-metil 3-nitro-pindin-4-il) (alquil o dialquil)-amina (1 mmol) y 2 4 6-trimetilfenol (1 mmol) en THF seco se añadió *tert*-butóxido de potasio (1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumio todo el material de partida La mezcla se sofoco con agua y se extrajo con acetato de etilo Se seco la capa organica y se concentró para dar el compuesto del epigrafe después de purificación por cromatografia en columna de gel de sílice

2 [2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi) 6-metil 3-nitro-pindin-4-(S)-ilamino] butan 1 ol

¹H NMR (CDCl₃) 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 Metoximetil propil)-[6-metil 3 nitro-2 (4-trifluorometoxi fenoxi) pindin-4-il]-amina

Sólido amarillo punto de fusión 75-76 °C Análisis de C₁₈H₂₀N₃O₅F₃ calculado C 52 05 H 4 85 N 10 12 encontrado C 52 14 H 5 04 N 10 13

[2 (2 Amino-4,6-dicloro-fenoxi)-6-metil 3-nitro-pindin-4-il] (1 metoximetil propil) amina

^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

5 3-Metoxi-2-[4-(1-metoximetil-propilamino)-6-metil-3-nitro-piridin-2-iloxi] benzal dehidro

Sólido amarillo punto de fusión 126.5-130.5 °C Analisis de $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6$ calculado C 58.60 H 5.95 N 10.79 encontrado C 58.45 H 6.11 N 10.32

[2-(2,6-Dibromo-4-trifluorometoxi-fenoxi)-6-metil-3-nitro-piridin-4-il]-(1-metoximetil-propil)-amina

10 Sólido amarillo ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.00 (d 1H) 7.49 (2H) 6.35 (s 1H) 3.64 (m 1H) 3.53 (m 2H) 3.43 (s 3H) 2.20 (s 3H) 1.6-1.9 (m 4H) 1.04 (t 3H) ppm

[2-(2-Bromo-4-cloro-6-metoxi-fenoxi)-6-metil-3-nitro-piridin-4-il]-(1-metoximetil-propil)-amina

15 Sólido amarillo punto de fusión 111.8-113.6 °C Analisis de $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{BrCl}$ calculado C 45.54 H 4.46 N 8.35 encontrado C 45.94 H 4.32 N 8.68

[2-(2,4-Dicloro-fenoxi)-6-metil-3-nitro-piridin-4-il]-(1-metoximetil-propil)-amina

^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

20 [2-(2-Bromo-6-cloro-4-metoxi-fenoxi)-6-metil-3-nitro-piridin-4-il]-(1-metoximetil-propil)-amina

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.88 (d 1H) 7.04 (d 1H) 6.93 (d 1H) 6.27 (s 1H) 3.79 (s 3H) 3.60 (m 1H) 3.4-3.5 (m 2H) 3.38 (s 3H) 2.15 (s 3H) 1.78 (m 1H) 1.64 (m 1H) 0.99 (t 3H)

25 (1-Metoximetil-propil)-[6-metil-3-nitro-2-(2,4,6-trimetoxi-fenoxi)-piridin-4-il]-amina

Punto de fusión 126.8-129.5 °C Analisis de $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7$ calculado C 57.00 H 6.46 N 9.97 encontrado C 56.94 H 6.85 N 9.66

Ejemplo 115

30 2-Cloro-N-[4-(1-etil-propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridin-3-il]-acetamida

35 A una solución de N-4-(1-etil-propil)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridina-3,4-diamina (250 mg 0.763 mmol) en THF seco se añadieron cloruro de cloroacetilo (86 mg 0.763 mmol) y trietilamina (77 mg 0.763 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio.

anhidro se filtro y se concentro a sequedad para dar el compuesto del epigrafe como un solido El solido se purifico por cromatografia en columna de gel de silice para dar 280 mg (91 %) de cristales de color ocre punto de fusion 152-154 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.07 (brs 1H) 6.88 (s 2H) 6.16 (s 1H) 4.75 (m 1H) 4.25 (s 2H) 3.33 (m 1H) 2.30 (s 3H) 2.18 (s 3H) 2.08 (s 6H) 1.4-1.75 (m 4H) 0.97 (t 6H) ppm

Los siguientes compuestos se prepararon por un método analogo al del parrafo anterior

3-Cloro N [4-(1 etil propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi) pindin-3-il] pro-
pionamida

Sólido de color ocre punto de fusion 183-185 °C Análisis de C₂₃H₃₂ClN₃O₂ calculado C 66.09 H 7.72 N 10.05 encontrado C 66.27 H 7.87 N 9.99

2 Cloro N [4-(1 etil propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi) pindin-3-il] pro-
pionamida

Punto de fusion 170-172 °C Análisis de C₂₃H₃₂ClN₃O₂ calculado C 66.09 H 7.72 N 10.05 encontrado C 66.20 H 7.52 N 10.09

Ejemplo 116

N3-Alil N4-(1 etil propil)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi) pindina 3,4-diamina

A una solución de N-4-(1 etil propil)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi) pindina 3,4-diamina (500 mg 1.52 mmol) en THF seco se añadió bis (trimetilsilil)amiduro de litio 1 M en THF (1.6 ml 1.6 mmol) a -78 °C Después de agitar a -78 °C durante 10 minutos se añadió bromuro de alilo (0.13 ml 1.52 mmol) y la mezcla resultante se agitó a dicha temperatura durante 20 minutos despues se calentó a temperatura ambiente durante toda la noche La mezcla se sofoco con agua y se extrajo con acetato de etilo La capa orgánica se seco sobre sulfato de sodio anhidro se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del epigrafe como un aceite azul verdoso El aceite se purifico por cromatografia en columna de gel de silice usando acetato de etilo al 5 % en hexano como eluyente para dar un cristal amarillo punto de fusion 86-88 °C

¹H NMR (CDCl₃) 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) 0.98 (t 6H) ppm

Los siguientes compuestos se prepararon por un método analogo

N3-(3-Cloro propil) N4-(1 etil propil)-6 metil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi) pindina 3,4-diamina

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.85 (s 2H) 6.05 (s 1H) 4.9 (d 1H) 3.8 (m 2H) 3.3 (m 1H) 3.1 (m 2H) 2.3 (s 3H) 2.159 (s 3H) 2.04 (s 6H) 1.79 (m 2H) 1.5 (m 2H) 1.0

(m 6H) ppm

N4-(1 Etil propil)-6-metil N3 propa 1,2 dienil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindina
3,4 diamina

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.93 (d 1H) 6.86 (s 2H) 6.66 (m 1H) 6.09 (s 1H) 5.45 6
5 (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

Ejemplo 117

2 [3 Amino-2 (4-cloro 2,6 dimetil fenoxi)-6-metil pindin 4-(S) ilamino] butan 1 ol

Una mezcla de 2 [2 (4-cloro 2,6 dimetil-fenoxi)-6-metil 3 nitro-pindin-4-(S)
10 ilamino]butan 1 ol (120 mg) y Fe (73 mg) en 12 ml de AcOH H₂O 1:1 se calentó a
reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se
sofocó con agua, se alcalinizó hasta pH 12 y se filtró a través de celita. El filtrado se
extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró
para dar el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo. El sólido se purificó por
15 cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc:hexano 1:1 como eluyente
para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. punto de fusión 161-162
°C. ¹H NMR (CDCl₃) 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) 0.98t, 3H) ppm

Ejemplo 118

20 Éster metílico del ácido 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1 etil propilamino)-6-
metil nicotínico

Una mezcla de éster metílico del ácido 4-cloro-6-metil 2 (4-cloro-2,6-dimetil-fe-
noxi) nicotínico (77 mg, 0.226 mmol) y 1-etil propil amina en DMSO se calentó a 120
°C durante 4 horas. La mezcla se sofocó con cloruro de amonio saturado, agua, sal-
25 muera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró para
dar 140 mg de sólido amarillo. ¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 119

30 Éster metílico del ácido 2 (4-bromo-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1 etil propilamino)-6-
metil nicotínico

Una mezcla de éster metílico del ácido 4-cloro-6-metil 2 (4-bromo 2,6-dimetil
fenoxi) nicotínico y 1 etil propil amina en DMSO se calentó a 120 °C durante 16 horas.
La mezcla se sofocó con agua, salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa
35 orgánica se secó y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía
en columna de gel de sílice usando hexano a acetato de etilo al 3 % en hexano como

eluyente para dar el compuesto del epigrafe como un solido blanco ^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

Ejemplo 120

5 Ester metilico del ácido 4-(1 etil prop 2 inilamino)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi)-nicotinico

Una mezcla de ester metilico del ácido 4-cloro-6-metil 2 (2,4,6 trimetil fenoxi) nicotinico y 1 etil propil amina en DMSO se calentó a 130 °C durante toda la noche. La mezcla se sofocó con agua salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del epigrafe ^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

Ejemplo 121

15 Ester metilico del ácido 4-(S) (1 hidroximetil propilamino) 6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) nicotinico

Una mezcla de ester metilico del ácido 4-cloro-2 (2,4,6-trimetil fenoxi)-6-metil nicotinico (500 mg 1.56 mmol) y (S) 2 amino-1 butanol (696 mg 7.82 mmol) en DMSO se calentó en un baño de aceite a 130 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó se lavó con agua se secó sobre sulfato de sodio anhidro se filtró y se concentró a sequedad para dar 610 mg de producto crudo como un aceite. El aceite se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 30 % en hexano como eluyente para dar el compuesto del epigrafe. Analisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ C 66.11 H 7.66 N 7.34 encontrado C 66.27 H 7.60 N 7.21

Ejemplo 122

Éster metilico del ácido 4-(1 etil 2 hidroxi propilamino)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) nicotínico

30 Una mezcla de ester metilico del ácido 4 cloro-2 (2,4,6 trimetil-fenoxi)-6-metil nicotinico (250 mg 0.78 mmol) y 3-amino-pentan 2 ol (320 mg 3.13 mmol) en DMSO se calentó en baño de aceite a 130 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó se lavó con agua se secó sobre sulfato de sodio anhidro se filtró y se concentró a sequedad para dar 280 mg de producto crudo como un aceite. El aceite se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 20 %

en hexano como eluyente para dar el compuesto del epigrafe como un solido amarillo
punto de fusion 116-120 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.17 (m, 1H) 6.87 (s, 2H) 6.21 & 6.14
(dos s, 1H) 3.88 (s, 3H) 3.8-4.0 (m, 2H) 3.5 (m, 1H) 3.3 (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

5 Ejemplo 123

Éster metílico del ácido 2 (4-bromo-2,6-dimetil fenoxi)-4-(S) (1-hidroximetil-propilamino)-6-metil-nicotinico

Una mezcla de éster metílico del ácido 4-cloro-2 (4-bromo-2,6-trimetil fenoxi)-6-metil-nicotinico (850 mg) y (S)-2-amino-1-butanol en DMSO se calentó en baño de
10 aceite a 130 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para dar 764 mg del producto crudo como un aceite. El aceite se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del epigrafe. ¹H NMR (CDCl₃)
15 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

Ejemplo 124

Éster metílico del ácido 2 (4-bromo-2,6-dimetil fenoxi)-4-(S) (1-metoximetil-propilamino)-6-metil-nicotinico

20 Una mezcla de éster metílico del ácido 4-cloro-2 (4-bromo-2,6-trimetil fenoxi)-6-metil-nicotinico y 1-metoximetil-propilamina en DMSO se calentó en baño de aceite a 130 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se seco sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para dar el
25 producto crudo. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del epigrafe.

Ejemplo 125

Éster metílico del ácido 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1-hidroximetil-propilamino)-6-metil-nicotinico

30 Una mezcla de éster metílico del ácido 4-cloro-2 (4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-6-metil-nicotinico y (S)-2-amino-1-butanol (12.7 ml) en 1-metil-2-pirrolidinona se calentó a 130 °C durante 2 h, después a 100 °C durante toda la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo-agua y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se
35 filtró y se concentró a sequedad para dar 13.6 g del producto crudo como un aceite amarillo claro. El aceite se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

usando cloroformo a MeOH al 2 % en cloroformo como eluyente para dar 6.6839 g (64%) del compuesto del epígrafe como una espuma vitrea de color blanco. La espuma vitrea se trató con hexano para dar un sólido blanco. El sólido se recrystalizó en diisopropil éter para dar cristales blancos. punto de fusión 122.5-124 °C. Análisis calculado para $C_{20}H_{25}ClN_2O_4$: C 61.14, H 6.41, N 7.13; encontrado: C 60.98, H 6.43, N 6.95.

Ejemplo 126

Éster metílico del ácido 2-(4-cloro-2-metoxi-fenoxi)-4-(S)-(1-hidroximetil-propil-amino)-6-metil-nicotínico

Una mezcla de éster metílico del ácido 4-cloro-2-(4-cloro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-nicotínico y (S)-2-amino-1-butanol en 1-metil-2-pirrolidinona se calentó a 130 °C durante toda la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo-agua y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del epígrafe como un sólido. punto de fusión 92.8-93.8 °C. Análisis de $C_{19}H_{23}N_2O_5Cl$ calculado: C 57.80, H 5.87, N 7.09; encontrado: C 57.70, H 5.89, N 7.02.

Ejemplo 127

Éster metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1-etil-2-hidroxi-propil-amino)-6-metil-nicotínico

Una mezcla de éster metílico del ácido 4-cloro-2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-6-metil-nicotínico (500 mg, 1.47 mmol) y 3-amino-pentán-2-ol (758 mg, 7.35 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona se calentó en baño de aceite a 130 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para dar un aceite. El aceite se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 20 % en hexano como eluyente para dar el compuesto del epígrafe como un cristal blanco. punto de fusión 133-135 °C. 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 8.19 (m, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.20 & 6.14 (dos conjuntos de s, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.3 & 3.5 (dos conjuntos de m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.75 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.24 (d, 3H), 0.96 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 128

Éster metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1-etil-2-metoxi-propil-amino)-6-metil-nicotínico

A una solución de éster metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1-etil-2-hidroxi-propil-amino)-6-metil-nicotínico (50 mg, 0.123 mmol) en THF seco se añadió

NaH y se agitó durante 20 minutos. Se añadió un exceso de MeI y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para dar un aceite. El aceite se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 20 % en hexano como eluyente para dar el compuesto del epígrafe como un aceite transparente. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.20 (d, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.14 & 6.10 (dos conjuntos de s, 1H), 3.859 (s, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.39 & 3.37 (dos conjuntos de 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.

Ejemplo 129

Éster metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxi)-4-(1-etil-2-oxo-propilamino)-6-metil nicotínico

El compuesto del epígrafe se preparó por oxidación de Dess-Martin del éster metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxi)-4-(1-etil-2-hidroxipropilamino)-6-metil nicotínico. Se obtuvo un sólido blanco después de cromatografía en columna de gel de sílice. ^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.

Ejemplo 130

Éster metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxi)-4-(1-formilpropilamino)-6-metil nicotínico

El compuesto del epígrafe se preparó por oxidación de Dess-Martin del éster metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxi)-4-(1-hidroximetilpropilamino)-6-metil nicotínico. El compuesto del epígrafe se obtuvo después de cromatografía en columna. ^1H NMR (CDCl_3) 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.

Ejemplo 131

Éster metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxi)-4-(S)-(4-etil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-6-metil nicotínico

Una mezcla de éster metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxi)-4-(1-hidroximetilpropilamino)-6-metil-nicotínico (106 mg, 0.27 mmol), trifosgeno (27 mg, 0.090 mmol), trietilamina (27 mg, 0.27 mmol) en THF seco se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para dar 13.6 g del producto crudo como una

espuma blanca vitrea La espuma se trituró con hexano/éter dietílico para dar un sólido blanco punto de fusión 144-145.5 °C Análisis de $C_{21}H_{23}ClN_2O_5$ calculado C 60.22 H 5.53 N 6.69 encontrado C 60.10 H 5.79 N 6.66

Ejemplo 132

5 Ester metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxi)-4-(S)-{1-[(2-hidroxi-etil-amino)-metil]-propilamino}-6-metil-nicotínico

A una solución de éster metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxi)-4-(1-formil-propilamino)-6-metil-nicotínico en dicloroetano se añadieron 2-amino-etanol, cianoborohidruro de sodio, ácido acético y sulfato de sodio anhidro. La mezcla resul-
10 tante se calentó a reflujo y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se sofocó con agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. Después de cromatografía, el compuesto del epígrafe se obtuvo como una espuma blanca vitrea.
15 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

Ejemplo 133

Éster metílico del ácido 4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-nicotínico

Una mezcla de éster metílico del ácido 4-cloro-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-nicotínico y 1-etil-propilamina en 1-metil-2-pirrolidinona se calentó a 130 °C hasta que se consumió el material de partida. La mezcla se sofocó con agua salmuera y se ex-
20 trajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el com-
25 puesto del epígrafe. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.85 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 3.43 (t, 2H), 3.31 (q, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.15 (t, 3H) ppm

Ejemplo 134

Éster metílico del ácido 4-[etil-(2-metanosulfonilo-etil)-amino]-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-nicotínico

Una mezcla de éster metílico del ácido 4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-nicotínico, cloruro de metanosulfonilo y trietilamina en cloruro de metileno se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió todo el material de
30 partida. La mezcla se sofocó con agua salmuera y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cro-
35 matografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del epígrafe. 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

Ejemplo 135

Ester metilico del ácido 4-[(2 hidroxí etil) tiofen 2 ilmetil amino]-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) nicotínico

5 Una mezcla de éster metilico del ácido 4 cloro-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) nicotínico y 2 [(tiofen-2 ilmetil) amino] etanol en 1 metil 2 pirrolidinona se calentó a 130 °C durante toda la noche. La mezcla se sofocó con agua salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del epígrafe. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7 22 (m 1H) 6 94 (m 2H) 6 84 (s 2H) 6 44 (s 1H) 4 52 (s 2H) 3 91 (s 3H) 3 679 (t 2H) 3 369 (t 2H) 2 279 (s 3H) 2 20 (s 3H) 2 07 (s 6H) ppm

Ejemplo 136

15 Los siguientes compuestos se prepararon por un método análogo al del Ejemplo 118 partiendo de un apropiado éster alquílico del ácido 4-cloro-6-metil 2 (fenoxi sustituido) nicotínico con una apropiada (alquil o dialquil) amina

Éster metilico del ácido 4 (2,2 dimetil-4-fenil-[1,3]dioxan 5-ilamino)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) nicotínico

20 ¹H NMR (CDCl₃) 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

Éster metilico del ácido 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(S) (1 hidroximetil propilamino)-6-metil nicotínico

25 ¹H NMR (CDCl₃) 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

Éster metilico del ácido 4 [etil (2 metoxi etil) amino]-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi)-nicotínico

30 ¹H NMR (CDCl₃) 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

Éster metilico del ácido 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4 (S,R)-& (S,S)-(1 etil 2 hidroxí propilamino)-6-metil-nicotínico

35 ¹H NMR (CDCl₃) δ 8 2 (d 1H) 7 01 (s 2H) 6 20 (s 0 2H) 6 15 (s 0 8H) 3 92 (m 1H) 3 87 (s 3H) 3 48 (m 0 2H) 3 31 (m 0 8H) 2 08 (s 3H) 2 06 (s 6H) 1 5-1 8 (m 2H) 1 25 (d 3H) 0 96 (t, 3H) ppm

Éster metilico del ácido 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(R) (1 hidroximetil pro-

etilamino)-6 metil nicotínico

^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

5 Ester metílico del ácido 4-(2 hidroxí 1 hidroximetil-etilamino)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) nicotínico

^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

Ester metílico del ácido 4-(2 metoxi 1 metoximetil etilamino) 6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) nicotínico

10 ^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

Ester metílico del ácido 4 (1 hidroximetil 2 metoxi etilamino)-6 metil-2 (2,4,6-trimetil fenoxi) nicotínico

15 ^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

Ester metílico del ácido 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1 etil-2 hidroxí butilamino)-6-metil nicotínico

^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

20 Ejemplo 137

[2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1-etil propilamino)-6-metil pindín 3-il] metanol

Una mezcla de ester metílico del ácido 4-(1 etil propilamino)-6 metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi)-nicotínico (130 mg 0.332 mmol) y un exceso de hidruro de diisobutil aluminio 1 M en THF en THF seco se agitó a -78°C durante 10 minutos y después se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se sofocó con metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se filtró a través de celita y se lavó con metanol y cloroformo. El filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del epígrafe. ^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 Bromo-2,6 dimetil fenoxi) 4-(1 etil propilamino)-6-metil pindín 3-il] metanol

El compuesto del epígrafe se preparó por un método análogo al del párrafo anterior. ^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

35

Ejemplo 1382-[3-Hidroximetil-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-pindin-4-(S)-ilamino]butan-1-ol

Una mezcla de éster metílico del ácido 4-(S)-[1-hidroximetil-propilamino]-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-nicotínico e hidruro de litio y aluminio 1 M y cloruro de aluminio en THF en THF seco se calentó a reflujo. La mezcla se enfrió y se sofocó con agua. NaOH 2 N después agua y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se formó un sólido blanco y se filtró a través de celita y se lavó con THF. El filtrado se concentró a sequedad para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco después de cromatografía en columna. Punto de fusión 135-137 °C. Análisis de $C_{20}H_{28}N_2O_3$ calculado C 69.74 H 8.19 N 8.13 encontrado C 69.42 H 8.34 N 7.95

Los siguientes compuestos se prepararon por un método análogo al del párrafo anterior empezando con el correspondiente éster con hidruro de litio y aluminio y cloruro de aluminio

15 3-[2-(4-Cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-3-hidroximetil-6-metil-pindin-4-ilamino]pentan-2-ol

Punto de fusión 180-182 °C 1H NMR ($CDCl_3$) 7.0 (s, 2H) 6.18 & 6.15 (dos conjuntos de s, 1H) 5.1 y 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

20 2-[2-(2,6-Dimetil-fenoxi)-3-hidroximetil-6-metil-pindin-4-ilamino]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) 2.0-2.29 (m, 9H) 1.55-1.75 (m, 2H) 0.99 (t, 3H) ppm

3-[3-Hidroximetil-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-pindin-4-ilamino]pentan-2-ol

25 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-Cloro-2-metoxi-fenoxi)-3-hidroximetil-6-metil-pindin-4-ilamino]butan-1-ol

30 1H NMR ($CDCl_3$) 6.8-7.0 (m, 3H) 6.2 (s, 1H) 5.02 (d, 1H) 4.7 (ABq, 2H) 3.74 (m, 5H) 3.350-3.5 (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

Ejemplo 139

2-[2-(4-Cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-3-hidroximetil-6-metil-pindin-4-ilamino]butan-1-ol

35 Una mezcla de éster metílico del ácido 4-(S)-[1-hidroximetil-propilamino]-6-metil-2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-nicotínico e hidruro de litio y aluminio 1 M en THF se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se enfrió y se sofocó con

agua NaOH 2 N despues agua y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se formó un sólido blanco y se filtró a través de celita y se lavó con THF. El filtrado se concentró a sequedad para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco después de cromatografía en columna. punto de fusión 133-135 °C. ^1H NMR (CDCl_3) 7.00 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.12 (d, 1H), 4.90 (m, 2H), 3.43 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.4-1.6 (m, 2H), 0.99 (t, 3H) ppm.

Los siguientes compuestos se prepararon por un método análogo al del párrafo anterior, empezando con el correspondiente éster metílico con hidruro de litio-aluminio.

2-[Etil-[3-hidroximetil-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-píridin-4-il]-amino] etanol
 ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.86 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.13 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.09 (t, 3H) ppm.

4-[2-(4-Cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-3-hidroximetil-6-metil-píridin-4-il-amino] hexan-3-ol

Punto de fusión 145-148 °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), 2.15 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.4-1.8 (m, 4H), 1.23 (m, 3H), 1.02 (m, 6H) ppm.

2-[2-(4-Cloro-2-metoxi-fenoxi)-3-hidroximetil-6-metil-píridin-4-(S)-il-amino] 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), 2.93 (brs, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.4-1.7 (m, 2H), 0.95 (t, 3H) ppm.

4-[2-(4-Cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-3-hidroximetil-6-metil-píridin-4-il-amino] 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-Dimetoxi-fenil-amino)-4-(1-metoximetil-propoxi)-6-metil-píridin-3-il] metanol

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.90 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.5-1.85 (m, 2H), 1.02 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 140

Ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(S)-(1-hidroximetil-propil-amino)-6-metil-nicotinico

Una mezcla de éster metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(S)-(1-hidroximetil-propil-amino)-6-metil-nicotinico (113 mg) e hidróxido de litio en dioxano/THF/agua se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se so-

foco con cloruro de amonio y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se seco y se concentro para dar 78 mg del compuesto del epigrafe como un sólido blanco. ^1H NMR (CDCl_3) δ 10.55 (brs 1H) 9.2 (d 1H) 7.06 (s 2H) 6.3 (s 1H) 3.538 (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

5 Acido 4-(1 etil prop-2 inilamino)-6-metil 2 (2,4,6 trimetil fenoxi) nicotinico

Punto de fusion 131-133 °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

10 Acido 2 (4-bromo-2,6 dimetil fenoxi) 4-(S) (1 metoximetil propilamino)-6-metil nicotinico

^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

15 Acido 4 (2 metoxi 1 metoximetil etilamino)-6-metil-2 (2,4,6-trimetil fenoxi)-nico tínico

^1H NMR (CDCl_3) δ 9.44 (d 1H) 6.92 (s 2H) 6.30 (s 1H) 3.80 (m 1H) 3.58 (m 2H) 3.44 (s 6H) 2.33 (s 3H) 2.16 (s 3H) 2.10 (s 6H) ppm

Ejemplo 141

20 Los siguientes compuestos se prepararon haciendo reaccionar la correspondiente [2 (fenoxi sustituido) 3 clorometil-6-metil pindin-4-il] (alquil) amina con una amina apropiada

[2 (4-Cloro-2,6-dimetil-fenoxi) 3 isobutoximetil-6-metil-pindin-4-il] (1 etil propil) amina

25 ^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-Etoximetil-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindin-4-il] (1 etil propil) amina

30 ^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

[3-Butoximetil-6-metil-2 (2,4,6-trimetil-fenoxi) pindin-4-ilamino] 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) 2.15 (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

35 Ejemplo 142

1 [4-(1 Etil-propilamino)-6-metil 2-(2,4,6-trimetil-fenoxi) pindin 3-il]-etanol

97

El compuesto del epigrafe se preparó haciendo reaccionar 4-(1 etil propilamino)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindina 3-carbaldehído con metil-litio y litio en THF a -78°C . El producto deseado se aisló después de cromatografía en columna de gel de sílice para dar 60,1 % de un aceite incoloro. $^1\text{H NMR}$ (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.

Ejemplo 143

Éster de ácido acético y 4-(1-etil propilamino)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil-fenoxi) pindin 3-ilmetilo

El compuesto del epigrafe se obtuvo por acetilación de la [2 (2,4,6-trimetil fenoxi) 3-hidroximetil 6-metil pindin-4-il] (1 etil propil) amina. $^1\text{H NMR}$ (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), 0,93 (t, 6H) ppm.

Ejemplo 144

2 [2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi) 3-(1 hidroxil 1 metil etil)-6-metil pindin 4-(S) il amino] butan 1 ol

El compuesto del epigrafe se preparó haciendo reaccionar el éster metílico del ácido 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1 hidroximetil propilamino)-6-metil nicotínico con un exceso de bromuro de metil magnesio 1 M en THF a temperatura ambiente durante toda la noche. El procedimiento estándar de preparación dio el compuesto del epigrafe después de cromatografía en gel de sílice.

$^1\text{H NMR}$ (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.

Ejemplo 145

[2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi) 3,6-dimetil-pindin 4-il] (1 etil propil) amina

A una solución de [2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-3-clorometil-6-metil pindin-4-il]- (1 etil propil) amina (75 mg, 0,196 mmol) en THF seco se añadió BH_3 1,0 M en THF (0,59 ml, 0,59 mmol) y se agitó durante 2 horas. La mezcla se sofocó con HCl diluido y se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH 2 N, agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del epigrafe como un aceite incoloro.

$^1\text{H NMR}$ (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.

Ejemplo 146[2 (2,6-Dimetil fenoxi) 3,6-dimetil pindin-4-il] (1 etil propil) amina

A una solución de [2 (4 bromo 2 6-dimetil fenoxi)-4-(1 etil propilamino) 6-metil pindin 3-il] metanol (43 mg 0 106 mmol) en THF seco se añadieron hidruro de litio y aluminio 1 0 M en éter dietílico (0 25 ml) y cloruro de aluminio (28 mg) La mezcla resultante se agito a temperatura ambiente durante toda la noche La mezcla se sofoco con agua 2 NaOH después agua Se formó un sólido y se filtró a través de celita se lavó con THF y después cloroformo El filtrado se concentró a sequedad El residuo se diluyo con agua y acetato de etilo La capa orgánica se separo se secó y se concentró para dar el material crudo El compuesto del epigrafe se aisló después de cromatografía en gel de sílice ^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

Ejemplo 147[2 (4 Bromo-2,6-dimetil fenoxi) 3,6-dimetil-pindin-4-il] (1 etil propil) amina

El compuesto del epigrafe se preparó por el metodo análogo al del Ejemplo 145 como un sólido blanco

^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

Ejemplo 1484-[4-(1 Etil propilamino) 3,6-dimetil pindin 2 iloxi] 3,5-dimetil benzaldehido

A una solución de [2 (4-bromo-2 6-dimetil-fenoxi) 3 6 dimetil pindin-4-il] (1-etil propil) amina en THF seco se añadió n butil litio a -78°C Después de agitar a -78°C durante 10 minutos se añadió n N dimetilformamida y la mezcla resultante se agito a 78°C durante 20 minutos y se separó el baño de hielo seco Después de agitar durante 5 minutos la mezcla se sofocó con HCl diluido agua y se ajustó a pH 7 5 y se extrajo con acetato de etilo La capa organica se separo se secó y se concentró a sequedad El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del epigrafe ^1H NMR (CDCl_3) δ 9 93 (s 1H) 7 60 (s 2H) 6 10 (s 1H) 3 75 (d 1H) 3 35 (m1H) 2 17 (s 6H) 2 13 (s 3H) 2 12 (s 3H) 1 4-1 8 (m 4H) 0 97 (t 6H) ppm

Ejemplo 149{4-[4 (1 Etil propilamino) 3,6-dimetil pindin 2 iloxi] 3,5-dimetil-fenil} metanol

Una mezcla de 4-[4-(1 etil propilamino) 3 6-dimetil pindin 2 iloxi] 3 5-dimetil benzaldehido y borohidruro de sodio en metanol se agito a temperatura ambiente Después del procedimiento estandar de preparación y purificación el compuesto del epigrafe se obtuvo como un sólido ^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

Ejemplo 150

(1 Etil propil) [2 (4-metoximetil 2,6 dimetil fenoxi) 3,6 dimetil pindin-4-il] amina

A una solución de {4-[4-(1 etil propilamino) 3,6 dimetil pindin 2 iloxi] 3,5-dimetil
5 fenil}-metanol en THF seco se añadió NaOH al 60 % en aceite y se agitó durante 5
minutos. Se añadió un exceso de MeI y se agitó a temperatura ambiente durante 2
horas. Después del procedimiento estándar de preparación y purificación el com-
puesto del epígrafe se obtuvo como un aceite dorado transparente.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.02 (s 2H) 6.06 (s 1H) 4.40 (s 3H) 3.72 (d 1H) 3.39 (s
10 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

Ejemplo 151

[2 (4 Etil 2,6-dimetil fenoxi) 3,6-dimetil pindin-4-il] (1 etil propil) amina

A una solución de [2 (4-bromo-2,6-dimetil fenoxi) 3,6-dimetil pindin-4-il] (1 etil-
15 propil) amina en THF seco se añadió n-butil litio a -78 °C. Después de agitar a -78 °C
durante 10 minutos se añadió yoduro de etilo y la mezcla resultante se agitó a -78 °C
durante 30 minutos y se separó el baño de hielo seco. Después de agitar durante 5
minutos la mezcla se sofocó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa
orgánica se separó, se secó y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por
20 cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del epígrafe. ¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 152

2 {4-[4-(1-Etil propilamino) 3,6-dimetil pindin 2 iloxi] 3,5-dimetil fenil} propan 2-

25 ol

A una solución de [2 (4 bromo 2,6-dimetil-fenoxi) 3,6-dimetil pindin-4-il]-(1-etil-
propil) amina en THF seco se añadió n butil litio a -78 °C. Después de agitar a -78 °C
durante 10 minutos se añadió acetona y la mezcla resultante se agitó a -78 °C du-
rante 30 minutos y se separó el baño de hielo seco. Después de agitar durante 5 mi-
30 nutos la mezcla se sofocó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa
orgánica se separó, se secó y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por
cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del epígrafe. ¹H NMR (CDCl₃) δ
7.17 (s 2H) 6.08 (s 1H) 3.73 (d 1H) 3.33 (m 1H) 2.19 (s 3H) 2.15 (s 3H) 2.12 (s
6H) 1.4-1.7 (m 4H) 1.26 (s 6H) 0.96 (t, 6H) ppm

35

Ejemplo 153

1 {4-[4-(1 Etil propilamino)-3,6-dimetil pindin 2 iloxi] 3,5 dimetil fenil} etanol

A una solución de [2 (4 bromo 2,6 dimetil fenoxi) 3,6 dimetil pindin-4-il] (1 etil propil) amina en THF seco se añadió n butil litio a -78°C . Después de agitar a -78°C durante 10 minutos se añadió acetaldehído y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos y se separó el baño de hielo seco. Después de agitar durante 5 minutos la mezcla se sofocó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del epígrafe. ^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), 0.96 (t, 6H) ppm.

Ejemplo 154

(1 Etil propil) [2 (4-isopropenil 2,6 dimetil fenoxi) 3,6-dimetil pindin-4-il] amina

El compuesto del epígrafe se preparó haciendo reaccionar 2 {4-[4 (1 etil propilamino) 3,6 dimetil pindin-3-ilo] 3,5 dimetil fenil}-propan-2-ol con sal interna de Burgess ($\text{Et}_3\text{NS}(\text{O})_2\text{NCOOMe}$) en benceno a reflujo durante 30 minutos. ^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 y 2.15 (dos conjuntos de s, 12H), 1.4-1.6 (m, 4H), 0.97 (t, 6H) ppm.

Ejemplo 155

(1 Etil propil) [2 (4-isopropil 2,6-dimetil fenoxi) 3,6 dimetil pindin-4-il] amina

El compuesto del epígrafe se preparó por hidrogenación de (1 etil propil) [2 (4-isopropenil 2,6-dimetil fenoxi) 3,6 dimetil pindin-4-il] amina usando Pd al 10 %/C como catalizador en acetato de etilo a 379.3 kPa hasta que se consumió todo el material de partida. El compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite después de purificación. ^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.

Ejemplo 156

[3,6-Dimetil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindin-4-il] (1 etil alil) amina

El compuesto del epígrafe se preparó como un aceite transparente por reducción del ácido 4-(1 etil prop-2-amilamino)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) nicotínico con hidruro de litio y aluminio y cloruro de aluminio. ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.87 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.7-5.9 (m, 1H), 5.15-5.3 (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.

Ejemplo 157

(1 Etil propil) [2 (4-fluoro-2,6-dimetil fenoxi) 3,6-dimetil pindin-4-il] amina

A una solución de [2 (4-bromo-2,6 dimetil fenoxi) 3,6 dimetil pindin-4-il] (1 etil propil) amina en THF seco se añadió n butil litio a -78°C . Después de agitar a -78°C durante 10 minutos se añadió $(\text{PhSO}_2)_2\text{NF}$ y la mezcla resultante se agitó a -78°C .

durante 30 minutos y se separó el bano de hielo seco. Después de agitar durante 5 minutos la mezcla se sofocó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del epígrafe. ^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.

Ejemplo 158

2-[2-(2,6-Dimetil fenoxi)-3,6-dimetil pindin-4-il] butan-1-ol

El compuesto del epígrafe se preparó por el método análogo al del Ejemplo 10 146

^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.

Ejemplo 159

2-[3,6-Dimetil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi)-pindin-4-(S)-ilamino] butan-1-ol

15 A una solución de éster metílico del ácido 2-(2,4,6-trimetil fenoxi)-4-(1-hidroximetil-propilamino)-6-metil-nicotínico en THF seco se añadieron hidruro de litio y aluminio 1.0 M en éter dietílico (0.25 ml) y cloruro de aluminio. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se sofocó con agua, 2 NaOH, después agua y se agitó. Se formó un sólido y se filtró a través de celita, se lavó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó, se concentró y se purificó para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. Análisis de $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ calculado: C 70.90, H 8.52, N 8.01; encontrado: C 71.18, H 8.66, N 8.30.

Los siguientes compuestos se prepararon por el método análogo al del párrafo anterior usando el correspondiente éster metílico del ácido 2-(fenoxi sustituido)-4-(alquil-amino)-6-metil-nicotínico con hidruro de litio y aluminio y cloruro de aluminio.

3-[3,6-Dimetil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi)-pindin-4-ilamino]-pentan-2-ol

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.86 (s, 2H), 6.17 & 6.13 (dos conjuntos de s, 1H), 5.0-5.2 (m, 1H), 4.9 (s, 2H), 3.9-4.1 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.4-1.8 (m, 2H), 1.27 (m, 3H), 0.98 (m, 3H) ppm.

3-[2-(4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-3,6-dimetil pindin-4-ilamino] pentan-2-ol

30 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.01 (s, 2H), 6.14 & 6.11 (dos conjuntos de s, 1H), 4.04 & 3.82 (dos conjuntos de d, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.4 & 3.2 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.4-1.8 (m, 2H), 1.25 (dos conjuntos de d, 3H), 0.98 & 0.96 (dos conjuntos de t, 3H) ppm.

Ejemplo 160

Bencil-3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi)-pindin-4-il-etil-amina

35

Una mezcla de 4-bromo-3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi) piridina (250 mg 0.78 mmol) benciletilamina (127 mg 0.937 mmol) Pd(OAc)₂ (3.6 mg 0.0156 mmol) (S)-2,2-bis-(difenilfosfino)-1,1-binaftilo (BINAP) (9.7 mg 0.0156 mmol) t-butoxido de potasio (105 mg 0.781 mmol) en 25 ml de tolueno se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar un aceite marrón. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del epígrafe. ¹H NMR (CDCl₃) 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.

Los siguientes compuestos se prepararon por un método análogo al del párrafo anterior usando una apropiada 4-bromo-2-(fenoxi sustituido)-3-metil-6-(alquil o alcoxi) piridina con una amina apropiada.

[2-(4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-3,6-dimetil piridin-4-il]-(1-metoximetil propil)-amina
¹H NMR (CDCl₃) 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-Dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi) piridin-4-ilamino]-3-fenil propan-1-ol
¹H NMR (CDCl₃) δ 8.6 (d, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H), 6.84 (s, 2H), 6.169 (s, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.5-3.7 (m, 2H), 2.95 (d, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.05 (s, 6H) ppm.

[2-(4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-3,6-dimetil piridin-4-il]-(1-metoximetil-propil)-amina
¹H NMR (CDCl₃) 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-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-3,6-dimetil piridin-4-il]-(1-etoximetil propil) amina
¹H NMR (CDCl₃) 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-Dimetil-2-(2,4,6-trimetoxi fenoxi) piridin-4-il]-(1-metoximetil propil) amina
¹H NMR (CDCl₃) 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), 0.96 (t, 3H) ppm.

[2-(4-Bromo-2,6-dimetil fenoxi)-3-metoxi-6-metil piridin-4-il]-(1-etil propil) amina
¹H NMR (CDCl₃) 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 Etil propil) [3 metoxi-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindin-4-il] amina

^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 (s 3H) 2 09 (s 6H) 2 08 (s 3H) 1 65 (m 2H) 1 45 (m 2H) 0 93 (m 6H) ppm

5 [2 (4 Cloro-2,6 dimetil fenoxi)-6-metil-3-propil pindin-4 il] (1 etil propil) amina

[2 (4-Bromo 2,6-dimetil fenoxi)-6-metil 3 propil pindin 4-il] (1 etil propil) amina

^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 Etil propil) [6-metil-3-propil 2 (2,4,6 trimetil fenoxi) pindin 4-il] amina

10 [2 (2,4-Dicloro-6-metil fenoxi) 3-metoxi-6-metil pindin-4-il] (1 etil-propil) amina

^1H NMR (CDCl_3) 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-Cloro-2,6-dimetil fenoxi) 3-metoxi-6-metil pindin-4-il] (1 etil propil) amina

^1H NMR (CDCl_3) 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

15 [2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi) 3-metoxi 6-metil pindin-4-il] (1 metoximetil-propil)-amina

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

20 ppm

[2 (2,4-Dicloro-6-metil-fenoxi) 3-metoxi-6-metil-pindin-4-il] (1 metoximetil propil) amina

^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

25

[2 (4-Cloro-2 metoxi-fenoxi) 3-metoxi-6-metil pindin-4-il] (1 metoximetil-propil) amina

^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

30

[2 (3-Cloro-2,6 dimetoxi fenoxi)-3-metoxi-6-metil pindin-4-il] (1 metoximetil propil) amina

^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

35

(1 Metoximetil propil)-[3 metoxi-6-metil 2 (2,4,6-trimetoxi fenoxi) pindin-4-il]

amina

^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

5 [3-Metoxi-2-(4-metoxi-2,6-dimetil fenoxi)-6-metil pindin-4-il] (1-etoximetil propil)-

amina

^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

10 [2-(4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-3-etoxi-6-metil pindin-4-il] (1-metoximetil propil)-

amina

^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) 2.15 (s, 3H) 2.13 (s, 6H) 1.5-1.9 (m, 2H) 1.439 (t, 3H) 1.02 (t, 3H) ppm

15 Ejemplo 161

2-[2-(4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-3,6-dimetil pindin-4-(S)-ilamino] butan-1-ol

A una solución de [1-(*tert*-butil dimetil silaniloximetil) propil] [2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-3,6-dimetil pindin-4-il] amina en THF seco se añadió fluoruro de tetrabutamonio 1 M en THF a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por *Biotage* usando acetato de etilo al 15 % en hexano como eluyente para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. ^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

20
25

Los siguientes compuestos se prepararon por un método análogo al del párrafo anterior, empezando con el correspondiente derivado de *tert*-butil dimetil silaniloximetil con fluoruro de tetrabutamonio.

2-[3-Metoxi-6-metil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi) pindin-4-(S)-ilamino] butan-1-ol

30 ^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-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-3-metoxi-6-metil pindin-4-(S)-ilamino] butan-1-

ol

35 ^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 Hidroximetil propilamino) 3 metoxi-6-metil-pindin 2 iloxil] 3,5-dimetil benzonitrilo

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 162

3-[2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi) 3,6-dimetil pindin-4-ilamino] pentan 2 ol

El compuesto del epigrafe se preparo por oxidacion de Dess Martin de 2 [2 (4 cloro 2 6 dimetil fenoxi) 3 6-dimetil-pindin-4-(S) ilamino] butan 1-ol en cloruro de metileno a temperatura ambiente seguido por reaccion de Gngnard usando bromuro de metil magnesio en THF ¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 163

2 [2 Metil-6-(2,4,6 trimetil fenoxi) pindin-4 ilamino] butan 1 ol

El compuesto del epigrafe se preparó como un aceite calentando el ácido 2 (2 4 6-trimetil-fenoxi)-4-(S)-(1 hidroximetil propilamino)-6-metil nicotínico en 160 °C hasta que se consumieron todos los materiales de partida Análisis de C₁₉H₂₆N₂O₂ H₂O calculado C 68 65 H 8 49 N 8 42 encontrado C 69 04 H 8 14 N 8 91

Ejemplo 164

(1-Etil prop-2 inil) [2 metil-6 (2,4,6-trimetil fenoxi)-pindin-4-il] amina

El compuesto del epigrafe se preparo por un metodo analogo al del Ejemplo 163

¹H NMR (CDCl₃) δ 6 89 (s 2H) 6 12 (d 1H) 5 41 (d 1H) 3 9-4 2 (m 2H) 2 37s 3H) 2 30 (s 3H) 2 27 (m 1H) 1 76 (m 2H) 1 05 (t 3H) ppm

Ejemplo 165

2 (4-Bromo-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1 etil propilamino)-6-metil pindin 3-ol

A una solución de [2 (4-bromo-2 6-dimetil fenoxi) 3-metoxi-6-metil pindin-4-il] (1-eti-propil)-amina en cloruro de metileno se añadió BBr₃ a 0 °C y se agito durante una hora La mezcla se sofoco con agua y se extrajo con cloroformo La capa orgánica se separó se secó y se concentró para dar el compuesto del epigrafe ¹H NMR (CDCl₃) 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

Los siguientes compuestos se prepararon por un método análogo al del parrafo anterior empezando con una apropiada [2 (fenoxi sustituido) 3-metoxi-6-metil pindin

4 il] (alquil) amina con BBr₃ o BCl₃

4-(1 Etil propilamino)-6 metil-2 (2,4,6 trimetil fenoxi) pindin 3-ol

¹H NMR (CDCl₃) 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

5 4 (S) (1 Hidroximetil propilamino)-6-metil 2 (2,4,6 trimetil fenoxi) pindin 3 ol

¹H NMR (CDCl₃) 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-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4 (1 hidroximetil propilamino)-6-metil pindin 3-ol

10 ¹H NMR (CDCl₃) 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-Cloro 2,6-dimetil fenoxi) 4-(1 etil propilamino)-6-metil pindin 3-ol

15 ¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 166

Éster del ácido cloro acético y 4-(1-etil propilamino)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi)-pindin 3-ilo

20 El compuesto del epigrafe se preparo haciendo reaccionar 4-(1 etil-propilamino)-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindin 3-ol con cloruro de cloroacetoilo/trietilamina en THF de 0 °C a temperatura ambiente ¹H NMR (CDCl₃) δ 6 84 (s 2H) 6 15 (s 1H) 4 3 (s 2H) 4 0 (d 1H) 3 3 (m 1H) 2 28 (s 3H) 2 17 (s 3H) 2 08 (s 6H) 1 6-1 7 (m 4H) 0 9 (t 6H) ppm

Ejemplo 167

25 2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-[(1 etil propil) metil-amino]-6-metil-pindin-3-ol

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 168

[4-(1 Etil propilamino)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindin 3-il] acetonitrilo

30 ¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 169

4 (1 Etil-propilamino)-6-metil-2 (2,4,6-trimetil-fenoxi) pindina 3-carbaldehido

35 ¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 170

(1 Etil propil)-[3-[(1 etil-propilimino)-metil]-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi)-piridin-4-il]-amina

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 171

Éster dimetilico del ácido 2 [4-(1-etil-propilamino)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) piridin-3-ilmetil] malónico

A una solución de malonato de dimetilo (60 mg 0.44 mmol) y NaH al 60 % en aceite (20 mg 0.44 mmol) en THF seco se añadió el compuesto del epígrafe del Ejemplo 85 (50 mg 0.146 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del epígrafe como un aceite transparente. ¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 172

Éster diisopropílico del ácido 2 [4-(1-etil-propilamino)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) piridin-3-ilmetil] malónico

El compuesto del epígrafe se preparó por un método análogo al del Ejemplo 171. ¹H NMR (CDCl₃) 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 (dos conjuntos de d 6H) 0.97 (t 6H) ppm

Ejemplo 173

4-(1 Etil propoxi)-6-metil 3-nitro-2 (2,4,6-trimetil-fenoxi) piridina

A una mezcla de 2 cloro-4-(1-etil propoxi)-6-metil 3-nitro-piridina (500 mg 1.93 mmol) y 2,4,6-trimetilfenol (289 mg 2.13 mmol) en THF seco se añadió *tert*-butoxido de potasio. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se sofocó con agua salmuera y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró a sequedad. Después de purificación por cromatografía en columna de gel de sílice se obtuvo el compuesto del epígrafe como un cristal amarillo claro, punto de fusión 106-109 °C. Análisis de C₂₀H₂₈N₂O₄, Calculado C 67.02 H 7.31 N 7.82 encontrado C 67.34 H 7.40 N

Ejemplo 174

4-(1 Etil-propoxi)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindin 3-ilamina

Una mezcla de 4 (1 etil propoxi)-6-metil 3-nitro-2 (2 4 6 trimetil fenoxi) pindina (150 mg 0 418 mmol) y Pd al 10 %/C (23 mg) en etanol se hidrogeno a 344 8 kPa durante 15 horas Se anadio Pd al 10 %/C adicional y la mezcla resultante se hidrogeno
 5 no durante 24 horas adicionales La mezcla se filtro por celita y el filtrado se concentro a sequedad para dar 200 mg del material crudo Después de cromatografia en columna el compuesto del epigrafe se preparo como la correspondiente sal de HCl como un sólido blanco punto de fusion 96-98 °C

Ejemplo 17510 [4-(1 Etil propoxi)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindin 3 il]-dimetil amina

A una solución de 4-(1 etil-propoxi)-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindin-3-il amina en THF seco se anadio bis(trimetilsilil)amido de litio a -78 °C Despues de agitar a -78 °C durante 10 minutos se anadio un exceso de yoduro de metilo El compuesto del epigrafe se aisló después de sofocar con agua y extraer con acetato de
 15 etilo El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del epigrafe como una espuma de color ocre

Ejemplo 176Ácido N [4-(1 etil-propoxi)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil-fenoxi) pindin 3 il] succinámico

Una mezcla de 4-(1-etil propoxi)-6-metil 2 (2 4 6-trimetil-fenoxi)-pindin 3-ilamina (100 mg 0 304 mmol) anhídrido succinico (31 mg 0 304 mmol) y trietilamina en cloruro de metileno se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche La mezcla se sofoco con agua y se extrajo con cloruro de metileno La capa orgánica se separó se secó y se concentró para dar un sólido El compuesto del epigrafe se aisló como un
 25 cristal blanco despues de cromatografía en columna de gel de sílice ¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 1774-(1 Etil-propoxi) 3,6-dimetil-2 [3-(2,4,6-trimetil pindinoxi)] pindina

30 A una solución de 3-pentanol (0 11 ml) en THF seco se añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite 20 mg) Después de agitar durante 5 minutos se añadió una solución de 4-cloro-2 5-dimetil-6-[3-(2 4 6-trimetilpindinoxi)]-pindina (92 mg 0 332 mmol) en THF Se añadió DMSO y la mezcla resultante se calentó en baño de aceite a 130 °C durante toda la noche La mezcla se sofocó con agua salmuera y se extrajo 3 veces con acetato de etilo La capa organica se separó se secó (MgSO₄) y se concentró a sequedad Después de purificación por cromatografia en columna de gel de sílice el

compuesto del epigrafe se obtuvo como un aceite transparente ^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) ppm El aceite se preparo como la correspondiente sal de HCl para dar un solido blanco (63 mg)

5 Los compuestos de los epigrafes de los siguientes ejemplos 178 y 179 se prepararon por los métodos análogos al del Ejemplo 177 empezando con una apropiada 6-alkil-4-(cloro-o bromo) 3-metil 2 (2,4,6-trimetil-fenoxi) pindina con 3 pentanol/NaH

Ejemplo 178

6-Etil-4-(1-etil propoxi) 3-metil 2 (2,4,6-trimetil-fenoxi)] pindina

10 ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.87 (s 2H) 6.28 (s 1H) 4.20 (m 1H) 2.46 (q 2H) 2.30 (s 3H) 2.20 (s 3H) 2.07 (s 6H) 1.72 (m 4H) 1.05 (t 3H) 0.99 (t, 6H) ppm

Ejemplo 179

4 (1 Etil-propoxi) 2 (4-fluoro-2,6-dimetil fenoxi)] 3,6-dimetil pindina

15 Acerte incoloro Análisis de $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{FNO}_2$ calculado C 72.48 H 7.91 N 4.23 encontrado C 72.39 H 7.77 N 4.10

Ejemplo 180

[4-(1 Etil propoxi) 3,6-dimetil pindin 2-il] (2,4,6-trimetil fenil) amina

A una solución de ácido 4-(1 etil propoxi)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenilamino)-nicotínico (240 mg 0.673 mmol) en THF seco se añadieron hidruro de litio y aluminio y
20 cloruro de aluminio La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se sofocó con 0.1 ml de agua y 0.1 ml de NaOH 2 N después se sofocó con agua y acetato de etilo La capa orgánica se separó se seco y se concentro para dar 250 mg de aceite marron Después de cromatografía en columna de gel de sílice se obtuvieron 170 mg (78 %) del compuesto del epigrafe que se preparo como una sal de HCl
25 como un sólido blanco punto de fusión 132-133 °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

Ejemplo 181

[4-(1 Etil-propoxi)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenilamino)-pindin-3-il] metanol

30 A una solución de ácido 4-(1 etil propoxi)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenilamino)-nicotínico (100 mg 0.281 mmol) en THF seco se anadió BH_3 DMS La mezcla resultante se calentó a reflujo durante toda la noche La mezcla se sofocó con HCl diluido y se agitó durante 30 minutos se ajustó el pH a 7.5-8.5 y después se extrajo con acetato de etilo La capa orgánica se separó se secó y se concentró para dar 100 mg de
35 un aceite marron Después de cromatografía en columna de gel de sílice se obtuvieron 91 mg (95 %) del compuesto del epigrafe como una espuma blanca Analisis de

$C_{21}H_{30}N_2O_2 \cdot 1/2H_2O$ calculado C 71.76 H 8.89 N 7.97 encontrado C 71.97 H 8.90 N 7.69

Ejemplo 182

[4-(1 Etil propoxi)-6 metil 2 (2,4,6-trimetil fenilamino) pindin 3 il] oxo-acetonitrilo

5 lo

El compuesto del epigrafe se preparó haciendo reaccionar [4-(1 etil propoxi)-6-metil-2 (2 4 6-trimetil fenilamino) pindin 3 il] metanol con cloruro de tionilo en benceno se concentró a sequedad seguido por hacer reaccionar con cianuro de dietil aluminio Después del procedimiento estándar de preparación y cromatografía en columna de gel de sílice el compuesto del epigrafe se obtuvo como un cristal amarillo punto de fusión 108-110 °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

Ejemplo 183

15 [4-(1 Etil propoxi)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenilamino)-pindin 3 il] imidazol 1 il metanona

A una solución de ácido 4-(1 etil-propoxi)-6 metil 2 (2 4 6-trimetil fenilamino) nicotínico (250 mg 0.701 mmol) en 2 ml de DMF se añadió carbonilimidazol (190 mg 1.19 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche Después del procedimiento estándar de preparación y cromatografía en columna de gel de sílice se obtuvieron 260 mg (91.2 %) del compuesto del epigrafe como un cristal dorado punto de fusión 120-122 °C Analisis de $C_{24}H_{30}N_4O_2 \cdot 1/4H_2O$ calculado C 70.13 H 7.48 N 13.63 Encontrado C 70.06 H 7.69 N 13.37

Ejemplo 184

25 2 [4-(1 Etil propoxi)-6-metil-2 (2,4,6 trimetil fenilamino) pindin 3-il] propan 2 ol

El compuesto del epigrafe se preparó haciendo reaccionar [4-(1 etil-propoxi)-6-metil 2 (2 4 6 trimetil fenilamino) pindin 3-il]-imidazol 1 il metanona con un exceso de MeMgBr en THF a temperatura ambiente Después del procedimiento estándar de preparación y cromatografía en columna de gel de sílice se obtuvo el compuesto del como un sólido de color ocre punto de fusión 81.83 °C Analisis de $C_{22}H_{30}N_2O_2 \cdot 1.5H_2O$ calculado C 69.49 H 9.38 N 7.04 encontrado C 69.49 H 9.27 N 6.86

Ejemplo 185

35 Éster dimetilico del ácido 2 [4-(1-etil propoxi)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenilamino)-pindin 3-ilmetil] malónico

El compuesto del epigrafe se preparó haciendo reaccionar [4 (1 etil propoxi)-6-

metil 2 (2,4,6-trimetil fenilamino) pindin 3-il]-metanol con cloruro de tionilo en benceno se concentró a sequedad seguido por hacer reaccionar con malonato de metilo/NaH en DMSO. Después del procedimiento estándar de preparación y cromatografía en columna de gel de sílice se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido. punto de fusión 96-98 °C. Análisis de $C_{26}H_{35}N_2O_5 \cdot 1/3H_2O$ calculado C 67.51 H 7.99 N 6.04 encontrado C 67.48 H 7.99 N 6.02

Ejemplo 186

Ácido 3-[4-(1-etil propoxi)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenilamino) pindin 3-il] propiónico

10 Hidrólisis del éster dimetilico del ácido 2 [4-(1 etil-propoxi)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil-fenilamino) pindin 3-ilmetil] malónico con fosforico/agua a reflujo para dar el compuesto del epígrafe como una espuma blanca. Análisis de $C_{23}H_{32}N_2O_3 \cdot 3/4H_2O$ calculado C 69.40 H 8.48 N 7.04 encontrado C 69.17 H 8.62 N 6.90

Ejemplo 187

15 [3-Aminometil-4-(1 etil-propoxi)-6-metil pindin 2-il] (2,4,6-trimetil-fenil)-amina

El compuesto del epígrafe se preparó haciendo reaccionar [4 (1 etil propoxi)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil-fenilamino)-pindin-3-il]-metanol con cloruro de tionilo en benceno se concentró a sequedad seguido por hacer reaccionar con $NH_3(g)$ a temperatura ambiente. Después del procedimiento estándar de preparación y cromatografía en columna de gel de sílice se obtuvo el compuesto del epígrafe como un aceite dorado (80 %). Análisis de $C_{21}H_{31}N_3O$ calculado C 73.86 H 9.15 N 12.3 encontrado C 73.50 H 9.25 N 11.39

Ejemplo 188

25 2-Cloro-N [4-(1 etil propoxi)-6-metil 2 (2,4,6 trimetil fenilamino) pindin 3-ilmetil] acetamida

El compuesto del epígrafe se preparó por acilación de 3-aminometil-4-(1-etil propoxi)-6-metil pindin-2-il] (2,4,6-trimetil fenil) amina con cloruro de cloroacetilo. Después del procedimiento estándar de preparación y cromatografía en columna de gel de sílice se obtuvo el compuesto del epígrafe como cristal blanco sucio. punto de fusión 142-144 °C. Análisis de $C_{23}H_{32}ClN_3O_2$ calculado C 66.09 H 7.72 N 10.05 encontrado C 65.81 H 7.64 N 9.86

Ejemplo 189

Sal hidrocioruro de [3-dimetilaminometil-4-(1 etil-propoxi)-6-metil pindin-2-il] (2,4,6-trimetil fenil) amina

35 El compuesto del epígrafe se preparó haciendo reaccionar [4-(1 etil-propoxi)-6-metil-2 (2,4,6-trimetil fenilamino) pindin 3-il] metanol con cloruro de tionilo en benceno

se concentró a sequedad seguido por hacer reaccionar con dimetilamina a temperatura ambiente. Después del procedimiento estándar de preparación y cromatografía en columna de gel de sílice se obtuvo el compuesto del epígrafe como un aceite. La correspondiente sal de HCl se preparó como un sólido blanco. punto de fusión 85-88 °C.

5 Análisis de $C_{23}H_{35}N_3O \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$ calculado C 58.83 H 8.588 N 8.94 encontrado C 58.32 H 8.5327 N 8.64

Ejemplo 190

Éster O-etílico del ácido ditiocarbónico y S-[4-(1-etil propoxi)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenilamino) piridin-2-il]metil]éster

10 El compuesto del epígrafe se preparó haciendo reaccionar [4-(1-etil propoxi)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenilamino) piridin-3-il] metanol con cloruro de tionilo en benceno se concentró a sequedad seguido por hacer reaccionar con NaSCSOEt a temperatura ambiente. Después del procedimiento estándar de preparación y cromatografía en columna de gel de sílice se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

15 punto de fusión 55-57 °C. Análisis de $C_{24}H_{34}N_2O_2S_2$ calculado C 64.54 H 7.67 N 6.27 encontrado C 64.67 H 7.78 N 6.26

Ejemplo 191

4-(1-Etil-propoxi)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenilamino)-nicotinamida

20 El compuesto del epígrafe se preparó haciendo reaccionar ácido 4-(1-etil propoxi)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenilamino) nicotínico con cloruro de tionilo en benceno se concentró a sequedad seguido por hacer reaccionar con $NH_3(g)$ a temperatura ambiente. Después del procedimiento estándar de preparación y cromatografía en columna de gel de sílice se obtuvo el compuesto del epígrafe como un aceite. La correspondiente sal de HCl se preparó como un sólido blanco sucio. punto de fusión 185-187 °C.

25 Análisis de $C_{21}H_{28}N_3O_2$ calculado C 70.96 H 8.22 N 11.82 encontrado C 71.30 H 8.33 N 11.78

Ejemplo 192

4-(1-Etil-propoxi)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenilamino) nicotinonitrilo

30 El compuesto del epígrafe se preparó haciendo reaccionar 4-(1-etil propoxi)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenilamino)-nicotinamida con trifosgeno/trietilamina en THF. Punto de fusión 105-107 °C. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.90 (s, 2H) 6.26 (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.

Ejemplo 193

35 4-(1-Etil-propoxi)-6,N,N-trimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenilamino)-nicotinamida

El compuesto del epígrafe se preparó haciendo reaccionar ácido 4-(1-etil

propoxi)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenilamino) nicotínico con cloruro de tionilo en benceno se concentró a sequedad seguido por hacer reaccionar con dimetilamina a temperatura ambiente. Después del procedimiento estándar de preparación y cromatografía en columna de gel de sílice el compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite. La correspondiente sal de HCl se preparó como un sólido blanco punto de fusión 197-200 °C. Análisis de $C_{23}H_{33}N_3O_2 \cdot H_2O$ calculado C 63.07 H 8.28 N 9.59 encontrado C 63.24 H 8.07 N 9.61

Ejemplo 194

[4-(1 Etil propoxi)-6 metil 2 (2,4,6-trimetil fenilamino) pindin 3-il] acetonitrilo

El compuesto del epígrafe se preparó haciendo reaccionar [4-(1 etil propoxi)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenilamino) pindin 3-il] metanol con cloruro de tionilo en benceno se concentró a sequedad seguido por hacer reaccionar con cianuro de potasio en DMSO a temperatura ambiente. Después del procedimiento estándar de preparación y cromatografía en columna de gel de sílice se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido de color naranja pálido punto de fusión 112-115 °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

Ejemplo 195

[2 (4-Bromo 2,6-dimetil fenilamino)-4-(1 etil propoxi)-6 metil pindin 3 il] meta

no]

A una solución de ácido 4-(1 etil-propoxi)-6-metil 2 (4-bromo-2,6-dimetil-fenilamino) nicotínico (130 mg 0.309 mmol) en THF seco se añadió $BH_3 \cdot DMS$. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se sofocó con HCl diluido y se agitó durante 30 minutos se ajustó el pH a 7.5-8.5 y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó se seco y se concentró para dar 100 mg de aceite marrón. Después de cromatografía en columna de gel de sílice se obtuvieron 110 mg (87.3 %) del compuesto del epígrafe como un semi-sólido blanco. 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

Ejemplo 196

[2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenilamino)-4-(1 etil-propoxi)-6-metil pindin 3-il] metanol

A una solución de ácido 4-(1 etil-propoxi)-6-metil 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenilamino) nicotínico en THF seco se añadió $BH_3 \cdot DMS$. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se sofocó con HCl diluido y se agitó durante 30 minutos se ajustó el pH a 7.5-8.5 y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó se seco y se concentró para dar un aceite marrón. Después de

cromatografía en columna de gel de sílice el compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite verde ^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) 0.93 (9t, 6H) ppm

Ejemplo 197

5 [2-(2,4-Dicloro-fenilamino)-4-(1-etil propoxi)-6-metil-piridin-3-il] metanol

A una solución de ácido 4-(1-etil propoxi)-6-metil-2-(2,4-dicloro-fenilamino) nicotínico en THF seco se añadió BH_3 DMS. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se sofocó con HCl diluido y se agitó durante 30 minutos. Se ajustó el pH a 7.5-8.5 y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se seco y se concentró para dar un aceite dorado. Después de cromatografía en columna de gel de sílice el compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite dorado. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.44 (d, 1H) 8.18 (s, 1H) 7.32 (d, 1H) 7.179 (d, 1H) 6.28 (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

15 Ejemplo 198

[2-(2,4-Dimetoxi fenilamino)-4-(1-metoximetil propoxi)-6-metil piridin-3-il] metanol

El compuesto del epígrafe se preparó por un método análogo al descrito en el Ejemplo 198 empezando con el correspondiente ácido nicotínico con BH_3 DMS. ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.91 (d, 1H) 6.50 (m, 2H) 5.91 (s, 1H) 4.42 (m, 1H) 4.281 (s, 2H) 3.79 (s, 3H) 3.76 (s, 3H) 3.56 (m, 2H) 3.40 (s, 3H) 2.33 (s, 3H) 1.6-1.8 (m, 2H) 1.02 (t, 3H) ppm

Ejemplo 199

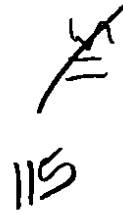
25 [4-(1-Etil propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi) piridin-3-il] imidazol-1-il metanona

El compuesto del epígrafe se preparó por un método análogo al descrito en el Ejemplo 184 empezando con el correspondiente ácido nicotínico con carbonildimidazol. ^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

Ejemplo 200

35 1-[4-(1-Etil propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi) piridin-3-il] etanona

El compuesto del epígrafe se preparó haciendo reaccionar [4-(1-etil propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi) piridin-3-il] imidazol-1-il-metanona con bromuro de metilmagnesio/éter etílico en cloruro de metileno. ^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

Ejemplo 201

(1 Etil propil) [6-metil 3 propil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindin-4-il] amina

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 202

Éster dimetilico del ácido 2 [4 (1-etil propilamino) 6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindin 3-ilmetil] 2 metil malónico

El compuesto del epigrafe se preparó por un método análogo al descrito en el Ejemplo 187 ¹H NMR (CDCl₃) 6 87 (s 2H) 6 01 (s 1H) 5 05 (m 1H) 3 70 (s 6H) 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

Ejemplo 203

[4-(1 Etil propoxi)-6-metil pindin 2 il] (2,4,6-trimetil fenil) amina

El compuesto del epigrafe se preparó por descarboxilación del correspondiente ácido nicotínico en un baño de aceite a 160 °C punto de fusión 98-100 °C Analisis de C₂₀H₂₈N₂O calculado C 76 88 H 9 03 N 8 97 encontrado C 76 97 H 9 21 N 8 99

Los siguientes compuestos de los epigrafes de los ejemplos 204 y 205 se prepararon haciendo reaccionar 3 metoxi-6-metil 2 (2 4 6-trimetil-fenoxi) pindina-4-carbaldehído con bromuro de alquil magnesio en THF

Ejemplo 204

2 Etil 1 [3-metoxi-6-metil-2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindin-4-il] butan 1 ol

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 205

1 [3 Metoxi-6-metil 2-(2,4,6-trimetil fenoxi)-pindin-4-il] 2 metil butan 1 ol

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 206

1-[3,6-Dimetil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindin-4-il] propan-1-ol

A una solución a -78 °C de 4-bromo-3 6-dimetil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindina en THF seco se añadió nBuLi y se agitó a dicha temperatura durante 20 minutos Se añadió un exceso de propionaldehído y se agitó durante 2 horas a -78 °C La mezcla se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo La capa orgánica se lavó con salmuera se secó y se concentró Después de cromatografía en columna se obtuvo

un sólido blanco sucio punto de fusión 119-120 °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

Ejemplo 207

5 4-(1-Metoxi-propil)-3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridina

El compuesto del epígrafe se preparó por reacción de 1 [3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridin-4-il] propan-1-ol con hidruro de sodio seguido por sofocamiento con yoduro de metilo ^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

Ejemplo 208

4-(1-Etoxi-propil)-3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridina

El compuesto del epígrafe se preparó por reacción de 1 [3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridin-4-il] propan-1-ol con hidruro de sodio seguido por sofocamiento con yoduro de etilo ^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

Ejemplo 209

4-(1-Aliloxi-propil)-3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridina

El compuesto del epígrafe se preparó por reacción de 1 [3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridin-4-il] propan-1-ol con hidruro de sodio seguido por sofocamiento con bromuro de alilo ^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

Ejemplo 210

4-(1-Butoxi-propil)-3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridina

El compuesto del epígrafe se preparó haciendo reaccionar 1 [3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridin-4-il] propan-1-ol con hidruro de sodio seguido por sofocamiento con yoduro de butilo ^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

Los compuestos de los epígrafes de los siguientes ejemplos 211 a 215 se prepararon por un método análogo al descrito en el Ejemplo 206 empezando con un derivado apropiado de 4-bromo-2-(fenoxi-sustituido)-piridina con $n\text{BuLi}$ seguido por sofocamiento con un aldehído apropiado

Ejemplo 211

1 [2 (2,4-Dicloro-6 metil fenoxi) 3-metoxi-6-metil pindin-4-il] 2 etil butan-1 ol

Un racemato ^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) 0.93 (t 3H) 0.87 (t 3H) ppm

5 El otro racemato ^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

Ejemplo 2121 [3,6-Dimetil-2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindin-4-il] 2,2,2 trifluoro-etanol

10 Punto de fusion 134-139 °C Análisis de $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_2$ calculado C 63.71 H 5.94 N 4.13 encontrado C 63.59 H 6.00 N 4.02

Ejemplo 2131 [2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi) 3,6-dimetil pindin-4-il] 2,2,2 trifluoro-etanol

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.979 (s 2H) 6.19 (s 1H) 2.14 (s 6H) 2.06 (s 6H) ppm

15 Ejemplo 214

[2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi) 3,6-dimetil pindin-4-il] pindin-2-il metanol

^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

Ejemplo 215

20 1 [2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi) 3-metoxi-6 metil pindin-4-il] 2 etil butan-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) 2.06 (s 6H) 2.13 (d 1H) 1.25-1.65 (m 5H) 0.92 (t 3H) 0.87 (t 3H) ppm

Los compuestos de los epigrafes de los siguientes ejemplos 216 a 219 se prepararon por oxidación del correspondiente alcohol con reactivo Dess Martin en
25 DMSO/cloruro de metileno o clorocromato de pindinio en cloruro de metileno

Ejemplo 2161 [3,6-Dimetil-2 (2,4,6-trimetil-fenoxi) pindin-4-il] propan-1 ona

Punto de fusion 82-85.5 °C Análisis de $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ calculado C 76.74 H 7.80 N 4.71 encontrado C 76.61 H 7.94 N 4.66

30 Ejemplo 217

1 [2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi) 3,6-dimetil pindin-4-il] 2,2,2 trifluoro-etanona

^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

Ejemplo 218

35 [2 (4-Cloro-2,6-dimetil-fenoxi) 3,6-dimetil pindin-4-il] pindin-2-il metanona

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.72 (d 1H) 8.17 (d 1H) 7.95 (m 1H) 7.52 (m 1H) 7.05 (s 2H) 6.75 (s 1H) 2.25 (s 3H) 2.22 (s 3H) 2.07 (s 6H) ppm

Ejemplo 219

1-[2-(4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-3-metoxi-6-metil pindin-4-il]-2-etil butan-1-ona

5 ¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 220

4-(1-Etoxí-2,2,2-trifluoro-etil)-3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi) pindina

10 El compuesto del epigrafe se preparó haciendo reaccionar el correspondiente alcohol con NaH seguido por sofocamiento con yoduro de etilo

¹H NMR (CDCl₃) 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

Los compuestos de los epigrafes de los siguientes ejemplos 221 a 222 se prepararon haciendo reaccionar la correspondiente cetona con alquil litio o alquil magnesio

Ejemplo 221

2-[3,6-Dimetil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi) pindin-4-il]-butan-2-ol

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.86 (m 3H) 2.48 (s 3H) 2.28 (s 3H) 2.21 (s 3H) 2.02 (s 6H) 1.821 (m 2H) 1.61 (s 3H) 0.84 (t 3H) ppm

Ejemplo 222

3-[3,6-Dimetil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi)-pindin-4-il]-pentan-3-ol

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.87 (s 1H) 6.86 (s 2H) 2.43 (s 3H) 2.28 (s 3H) 2.21 (s 3H) 2.022 (m 2H) 2.02 (s 6H) 1.719 (m 2H) 1.69 (brs 1H) 0.8 (t 6H) ppm

Ejemplo 223

25 1-[2-(4-Cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-3-hidroxi-6-metil pindin-4-il]-2-etil butan-1-ona

El compuesto del epigrafe se preparó haciendo reaccionar 1-[2-(4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-3-metoxi-6-metil pindin-4-il]-2-etil butan-1-ona con BBr₃ o BCl₃ en THF o cloruro de metileno

30 ¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 224

4-(1-Etil propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi) nicotinamida

35 A una solución de ácido 4-(1-etil propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi)-nicotínico en cloruro de metileno anhidro se añadió cloruro de tionilo. Después de agitar durante 1 hora la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en THF seco y se hizo burbujear sobre él NH₃(g). La mezcla de reacción se sofocó

con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa organica se separo, se secó y se concentró para dar un sólido amarillo claro. El sólido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 1 % en cloroformo como eluyente para dar el compuesto del epigrafe como un sólido blanco. punto de fusion 85-88 °C. ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.69 (brs 1H), 8.01 (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.

Los compuestos de los epigrafes de los siguientes ejemplos 225 a 231 se prepararon por un método analogo al descrito en el parrafo anterior empezando con el correspondiente ácido nicotínico o derivado de pirimidina 5-carboxílico y sofocando con un nucleófilo apropiado.

Ejemplo 225

4-(1 Etil propilamino) 6,N dimetil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) nicotinamida

^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 6H) ppm.

Ejemplo 226

2-(4-Cloro-2,6 dimetil fenoxi)-4-(S) (1 hidroximetil propilamino)-6 metil nicotinamida

^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.

Ejemplo 227

Hidrazida del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(S) (1 hidroximetil propilamino)-6-metil nicotínico

^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.

Ejemplo 228

2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi) N-etil-4-(S) (1 hidroximetil propilamino)-6-metil nicotinamida

^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.

Ejemplo 229

2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(S) (1 hidroximetil propilamino)-6,N dimetil nicotinamida

^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

Ejemplo 230

2-(4-Cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-N-ciclopentil-4-(S)-(1-hidroximetil-propilamino)-6-metil-nicotinamida

5 ^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

Ejemplo 231

2-(4-Cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-N-ciclopropilmetil-4-(S)-(1-hidroximetil-propilamino)-6-metil-nicotinamida

10 ^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

Los compuestos de los epígrafes de los siguientes ejemplos 232 a 236 se prepararon por un método análogo al descrito en el Ejemplo 224

15 Ejemplo 232

4-(1-Etil-propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenilamino)-nicotinamida

Un sólido marrón punto de fusión 204-206 °C

Ejemplo 233

20 Amida del ácido 4-(1-etil-propoxi)-2-metil-6-(2,4,6-trimetil-fenilamino)-pirimidina-5-carboxílico

Punto de fusión 174-176 °C Análisis de $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$ calculado C 67.39 H 7.92 N 15.72 encontrado 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) 0.96 (t, 6H) ppm

25 Ejemplo 234

4-(1-Etil-propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenilamino)-nicotinonitrilo

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.85 (s 2H) 6.06 (s 1H) 4.72 (d 1H) 3.36 (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

Ejemplo 235

30 [4-(1-Etil-propoxi)-6-metil-3-nitro-piridin-2-il]-(2,4,6-trimetil-fenil)-amina

35 El compuesto del epígrafe se preparó calentando 2-bromo (o cloro)-4-(1-etil-propoxi)-6-metil-3-nitro-piridina con 2,4,6-trimetilanilina en DMSO a 130 °C. La mezcla de reacción se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar el material crudo. El material se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo. ^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

Ejemplo 236

4-(1 Etil propoxi)-6-metil N2 (2,4,6 trimetil fenil) pindina 2,3 diamina

El compuesto del epigrafe se preparó por hidrogenación del correspondiente 3
5 nitro-derivado con Pd al 10 %/C en etanol a 344 8 kPa Se obtuvo un sólido gns palido
con 97 % de rendimiento punto de fusión 73-75 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ 6 89 (s 2H)
6 18 (s 1H) 4 22 (m 1H) 3 2 (brs 2H) 2 29 (s 3H) 2 19 (s 6H) 1 7 (m 4H) 0 97 (t,
6H) ppm

Ejemplo 237

10 2 Cloro N [4-(1-etil propoxi)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenilamino) piridin 3 il] ace-
tamida

El compuesto del epigrafe se preparo por acilacion de 4-(1 etil propoxi)-6-metil
N2(2 4 6-trimetil fenil) pindina 2 3-diamina con cloruro de cloroacetilo NEt₃ en THF a
temperatura ambiente Se aisló un sólido de color ocre punto de fusión 79 82 °C Aná-
15 lisis de C₂₂H₃₀ClN₃O₂ calculado C 65 41 H 7 49 N 10 40 encontrado C 65 56 H
7 62 N 10 98

Ejemplo 238

N Butil N-etil-6-metil 3 nitro-N (2,4,6-trimetil fenil) piridina 2,4-diamina

Una mezcla de butil (2 cloro 6-metil 3-nitro-piridin-4-il) etil amina (700 mg 2 58
20 mmol) y 2 4 6-trimetilanilina en DMSO se calentó en un baño de aceite a 140 °C du-
rante toda la noche Se añadieron 0 75 ml adicionales de 2 4 6-trimetilanilina y la mez-
cla resultante se calentó durante 48 horas más La mezcla se sofocó con agua sal-
muera y se extrajo 3 veces con acetato de etilo La capa organica se separó se seco
(MgSO₄) y se concentró a sequedad Después de purificación por cromatografía en
25 columna de gel de sílice el compuesto del epigrafe se obtuvo como un aceite

Ejemplo 239

Ácido 4-(1 etil propilamino)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenilamino) nicotínico

El compuesto del epigrafe se preparo calentando ácido 2 cloro-4-(1 etil propil-
amino)-6-metil-nicotínico y trimetilanilina en presencia de carbonato de potasio y cobre
30 en DMF El producto deseado se aisló por cromatografía en columna de gel de sílice
usando metanol al 5 % en cloroformo como disolvente para dar un sólido de color
ocre punto de fusión 130-135 °C

Ejemplo 240

Éster metílico del ácido 4-(1-etil propilamino)-6 metil 2 (2,4,6-trimetil fenilami-
35 no) nicotínico

Una mezcla de éster metílico del ácido 2 cloro-4-(1-etil propilamino)-6-metil

nicotínico trimetilánilina carbonato de potasio cobre en DMF y se calentó a reflujo. La mezcla se sofocó con cloruro de amonio y se agitó durante 20 minutos. Se filtró a través de celita y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 2 % en cloroformo como eluyente para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.9 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 6.91 (s, 2H), 5.79s (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.

Ejemplo 241

10 N4-(1-Etil-propil)-3,6-dimetil-N2-(2,4,6-trimetil-fenil)-píridina-2,4-diamina

El compuesto del epígrafe se preparó por reducción del ácido 4-(1-etil-propil-amino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenilamino)-nicotínico con hidruro de litio y aluminio 1 M en éter dietílico y tricluro de aluminio a reflujo. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.9 (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.

Ejemplo 242

Éster dimetilico del ácido 2-[4-(1-etil-propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenil-amino)-píridin-3-ilmetil] malónico

Punto de fusión 136-138 °C. Análisis de $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 3/4\text{H}_2\text{O}$ calculado: C 66.57, H 8.27, N 8.96; encontrado: C 66.67, H 7.95, N 8.88.

Ejemplo 243

[2-(4-Bromo-2,6-dimetil-fenilamino)-4-(1-etil-propilamino)-6-metil-píridin-3-il] metanol

El compuesto del epígrafe se preparó por reducción del correspondiente derivado de ácido nicotínico con BH_3 DMS en THF a reflujo. El procedimiento estándar de preparación dio el compuesto del epígrafe como una espuma blanca. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.15 (s, 2H), 6.2 (brs, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.479m (1H), 4.43 (s, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.58 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 0.90 (t, 6H) ppm.

Ejemplo 244

30 N2-(2,4-Dicloro-fenil)-N4-(1-etil-propil)-3,6-dimetil-píridina-2,4-diamina

El compuesto del epígrafe se preparó por un método análogo al descrito en el Ejemplo 146. $^1\text{H NMR}$ (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.

Ejemplo 245

[2-(2,4-Dicloro-fenilamino)-4-(1-etil-propilamino)-6-metil-píridin-3-il] metanol

35

El compuesto del epigrafe se preparó por reducción del correspondiente derivado de ácido nicotínico con BH_3 DMS en THF a reflujo ^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 & 0.91 (dos conjuntos de t 6H) ppm

5 Ejemplo 246

2-[6-Metil-3-nitro-2-(2,4,6-trimetil-fenilamino)-píndin-4-ilamino]butan-1-ol

El compuesto del epigrafe se preparó calentando 2-[6-metil-3-nitro-2-cloro-píndin-4-ilamino]butan-1-ol con trimetilaminina en DMSO a 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) 2.12 (s 6H) 1.8 (m 1H) 1.65 (m 1H) 1.02 (t 3H) ppm

10 Ejemplo 247

Éster etílico del ácido 2-[4-(1-etil-propilamino)-2-metil-6-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-pirimidin-5-il]propiónico

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.85 (s 2H) 5.16 (d 1H) 4.49 (q 1H) 4.0-4.2 (m 3H) 2.28-2.30 (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

Ejemplo 248

[3-Aminometil-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-píndin-4-il]-(1-etil-propil)-amina

El compuesto del epigrafe se preparó por un método análogo al descrito en el Ejemplo 188 punto de fusión 117-119 °C Análisis de $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O} \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$ calculado C 72.58 H 9.18 N 12.09 encontrado C 72.93 H 9.28 N 12.02

Los siguientes compuestos de los epígrafes de los ejemplos 249-251 se prepararon haciendo reaccionar [4-(1-etil-propilamino)-6-metil-2-(4-halo-2,6-dimetil-fenoxi)-píndin-3-il] metanol con cloruro de tionilo en benceno se concentraron a sequedad seguido por reacción con cianuro de potasio en DMSO a temperatura ambiente

25 Ejemplo 249

[2-(4-Bromo-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1-etil-propilamino)-6-metil-píndin-3-il] acetónitrilo

^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

30 Ejemplo 250

Hidrógeno-cloruro de [2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1-etil-propilamino)-6-metil-píndin-3-il] acetónitrilo

^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) 2.54-2.59 (m 2H) 2.14 (s 6H) 1.7 (m 2H) 1.40-1.6 (m 4H) 0.95 (t 6H) ppm

35 Ejemplo 251

[6-(1 Etil propoxi) 2 metil pirimidin 4-il] (2,4,6-trimetil fenil)-amina

Punto de fusion 149-151 °C Analisis de C₂₀H₂₆N₄O calculado C 72.81 H 8.68 N 13.41 encontrado C 72.70 H 8.86 N 13.14

Ejemplo 2525 2 [2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-6 metil-pindin-4 (S) ilamino] butan 1 ol

El compuesto del epigrafe se preparo calentando el correspondiente derivado de ácido nicotínico en un baño de aceite a 160-170 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.05 (s 2H) 6.09 (s 1H) 5.35 (s 1H) 4.43 (s 1H) 3.68 (m 1H) 3.64 (m 1H) 3.29 (m 1H) 2.30 (s 3H) 2.09 (s 6H) 1.60 (m 1H) 1.47 (m 1H) 0.89 (t 3H) ppm

10 Ejemplo 253[3-Aminometil 2 (4 cloro 2,6-dimetil fenoxi)-6-metil pindin-4-(S) il] (1 clorometil propil)-amina

El compuesto del epigrafe se preparo haciendo reaccionar [2 [2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi) 3-pindin-4-(S)-ilamino] butan-1 ol con cloruro de tionilo en benceno se concentro a sequedad seguido por hacer reaccionar con NH₃(g) a temperatura ambiente. Después del procedimiento estándar de preparacion y cromatografia en columna de gel de sílice se obtuvo el compuesto del epigrafe. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.00 (s 2H) 6.3 (brs 1H) 6.07 (s 1H) 4.0-4.2 (m 2H) 3.9 (brs 2H) 3.5-3.8 (m 3H) 2.12 (s 3H) 2.03 (s 6H) 1.6-1.9 (m 2H) 1.00 (t 3H) ppm

20 Los siguientes compuestos de los epigrafes de los ejemplos 254 y 255 se prepararon haciendo reaccionar [2 [2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-3-pindin-4-(S) ilamino] butan 1 ol con cloruro de tionilo en benceno se concentraron a sequedad seguido por hacer reaccionar con una amina apropiada en THF a temperatura ambiente. Después del procedimiento estándar de preparacion y cromatografia en columna de gel de sílice se obtuvo el compuesto del epigrafe.

Ejemplo 2542 [2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-6-metil 3-metilaminometil pindin-4-(S) ilamino] butan 1 ol

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 2552 [3-Aminometil 2 (4-cloro 2,6-dimetil-fenoxi)-6-metil pindin-4-(S) ilamino]-butan 1 ol

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.999 (s 2H) 6.10 (s 1H) 4.400 (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

Los compuestos de los epígrafes de los siguientes ejemplos 256 a 262 se prepararon por bromación o cloración de 2 [2 (fenoxi sustituido)-6-metil pindina-4- alquilamina con NBS o NCS en cloruro de metileno o cloroformo a temperatura ambiente

5 Ejemplo 256

[3-Bromo-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindin-4-il] (1 etil propil) amina

^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

Ejemplo 257

10 2 [3,5-Dibromo-2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-6-metil pindin-4-ilamino] 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

Ejemplo 258

15 2 [3-Bromo-6-(4-cloro-2,6-dimetil fenoxi) 2-metil pindin-4-(S)-ilamino] 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

Ejemplo 259

20 2 [3-Bromo-2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-6-metil pindin-4-(S)-ilamino] 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

Ejemplo 260

25 2 [3-Cloro-2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-6-metil pindin-4-(S)-ilamino] butan-1-ol

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.02 (s 2H) 6.18 (s 1H) 4.76 (d 1H) 3.6-3.8 (m 2H) 3.45 (m 1H) 2.13 (s 3H) 2.07 (s 6H) 1.5-1.8 (m 2H) 0.99 (t 3H) ppm

Ejemplo 261

30 2 [3,5-Dicloro-2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-6-metil pindin-4-ilamino] 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

Ejemplo 262

2 [3-Cloro-6-(4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-2-metil-pindin-4-(S)-ilamino] butan-1-ol

35 ^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) 2.38 (s 3H) 2.09 (s 6H) 1.4-1.7 (m 3H) 0.91 (t 3H) ppm

Ejemplo 263

2 (4-Cloro 2,6-dimetil fenoxi)-4-(S) (4-etil 2 oxo-oxazolidin 3-il)-6-metil-nicotino-
nitrilo

El compuesto del epigrafe se preparo haciendo reaccionar acido 2 (4-cloro-2 6-
5 dimetil fenoxi)-4-(1 hidroximetil propilamino)-6-metil nicotínico con trifosgeno/NEt₃ en
THF ¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 264

Acido 2 (2,4-dimetoxi fenilamino)-4-(1 metoximetil propoxi)-6-metil nicotínico

10 ¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 265

4-(1 Etil propoxi) 2 metil 6-(2,4,6-trimetil-fenilamino)-pinimidina 5-carbonitrilo

15 ¹H NMR (CDCl₃) δ 8 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

Ejemplo 266

N (1 Etil propil) 2,5-dimetil-N (2,4,6-trimetil fenil)-pinimidina-4,6-diamina

20 ¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 267

5-Cloro-N4-(1 etil propil) 2 metil-N6-(2,4,6-trimetil fenil) pinimidina-4,6-diamina

¹H NMR (CDCl₃) δ 6 85 (s 2H) 6 0 (s 1H) 4 D (m 1H) 4 2 (m 1H) 2 3 (s
3H) 2 22 (s 3H) 2 17 (s 6H) 1 4-1 70 (m 4H) 0 97 (t 6H) ppm

25 Ejemplo 268

5-Bromo-N (1 etil propil) 2 metil N (2,4,6-trimetil fenil) pirimidina-4,6-diamina

Punto de fusion 117 119 °C Analisis de C₁₈H₂₁BrN₄ calculado C 58 31 H
6 95 N 14 32 encontrado C 58 43 H 7 08 N 14 23

Ejemplo 269

30 Ácido 4-(1 etil propilamino) 2-metil-6-(2,4,6-trimetil-fenilamino)-pinimidina 5-car-
boxílico

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 270

35 [4-(Ciclopropilmetil propil amino) 2 metil-6-(2,4,6-tricloro-fenilamino) pinimidin
5-il] metanol

25
127

^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

Ejemplo 271

6-(1-Etil propoxi)-2, N5, N5-trimetil N4-(2,4,6-trimetil fenil) pirimidina-4,5-diamina

5 El compuesto del epigrafe se preparó por metilación de 6-(1-etil propoxi)-2-metil N4-(2,4,6-trimetil fenil)-pirimidina-4,5-diamina con bis(trimetilsilil)amiduro de litio en THF seguido por sofocamiento con yoduro de metilo. ^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

10 Ejemplo 272

[5-Bromo-6-(1-etil propoxi)-2-metil pirimidin-4-il]-(2,4,6-trimetil fenil) amina

El compuesto del epigrafe se preparó haciendo reaccionar [5-bromo-6-(1-etil propoxi)-2-metil pirimidin-4-il]-(2,4,6-trimetil fenil) amina con 3-pentanol/NaH en THF a reflujo durante toda la noche. Después de la preparación estándar y purificación, el
15 compuesto del epigrafe se obtuvo como un sólido blanco, punto de fusión 94-96 °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

Ejemplo 273

Ácido 4-(1-etil propoxi)-2-metil-6-(2,4,6-trimetil fenilamino) pirimidina-5-carboxí-

20 lico

A una solución de $n\text{-BuLi}$ en THF se añadió una solución de [5-bromo-6-(1-etil propoxi)-2-metil-pirimidin-4-il]-(2,4,6-trimetil fenil) amina en THF a -78 °C. Después de agitar durante 10 minutos, se añadió $\text{CO}_2(\text{g})$ a -78 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Después se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente. La
25 mezcla resultante se sofocó con agua y se ajustó a pH 2 a 3 y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del epigrafe como un sólido, punto de fusión 118-120 °C. Análisis de $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ calculado: C 67.20, H 7.61, N 11.76; encontrado: C 67.25, H 7.87, N 11.48.

30 Ejemplo 274

[4-(1-Etil propoxi)-2-metil-6-(2,4,6-trimetil fenilamino) pirimidin-5-il] metanol

A una solución de ácido 4-(1-etil propoxi)-2-metil-6-(2,4,6-trimetil fenilamino)-pirimidina-5-carboxílico en THF seco se añadió $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$. La mezcla resultante se calentó a reflujo. La mezcla se sofocó con HCl diluido y se agitó durante 30 minutos.
35 se ajustó el pH a 7.5-8.5 y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un material crudo. El material crudo se

purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del epígrafe como un sólido punto de fusión 121-123 °C. Análisis de $C_{20}H_{29}N_3O_2$ calculado C 69.94 H 8.51 N 12.23 encontrado C 69.73 H 8.47 N 11.99

Ejemplo 275

5 [6-(1 Etil propoxi) 5-metoximetil 2 metil pirimidin-4-il] (2,4,6-trimetil fenil) amina

El compuesto del epígrafe se preparó haciendo reaccionar [4-(1 etil propoxi) 2 metil-6-(2,4,6-trimetil fenilamino) pirimidin-5-il] metanol con NaH seguido por sofocamiento con MeI. 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

10 Ejemplo 276

[5-Aminometil-6-(1 etil propoxi) 2 metil pirimidin-4-il] (2,4,6-trimetil fenil) amina

A una solución de [4-(1 etil propoxi) 2 metil-6-(2,4,6-trimetil fenilamino)-pirimidin-5-il] metanol en cloruro de metileno anhidro se añadió cloruro de tionilo. Después de agitar durante 1 hora la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en THF seco y se hizo burbujear en el mismo $NH_3(g)$. La mezcla de reacción se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La reacción se preparó y se purificó por el procedimiento estándar para dar el compuesto del epígrafe.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 6.88 (s, 2H), 5.08 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 2.279 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.159 (s, 6H), 1.74 (brs, 2H), 1.65 (m, 4H), 0.91 (t, 6H) ppm

20 Ejemplo 277

7-(1 Etil propoxi) 5-metil 3-(2,4,6-trimetil fenil) 3H-imidazo[4,5-b]pindin-2-ilamina

El compuesto del epígrafe se preparó haciendo reaccionar 4-(1 etil propoxi)-6-metil-N₂-(2,4,6-trimetil-fenil) pindina-2,3-diamina con BrCN en acetonitrilo a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se sofocó con agua y se ajustó a pH 8.0 con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar el material crudo. El material se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco punto de fusión 159-161 °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

Ejemplo 278

7-(1 Etil propoxi) 5-metil 3-(2,4,6-trimetil fenil) 3H-imidazo[4,5-b]pindina

Una mezcla de 4-(1 etil propoxi)-6-metil-N₂-(2,4,6-trimetil fenil) pindina-2,3-diamina, ortoformiato de trimetilo y ácido p-toluenosulfónico monohidratado en tolueno se calentó a reflujo usando un aparato de Dean-Stark durante 24 horas. La mezcla se

calento a reflujo durante toda la noche. La mezcla se sofoco con agua NaHCO_3 saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa organica se separo, se seco (MgSO_4) y se concentro a sequedad. Despues de purificacion se aisló el compuesto del epigrafe. Analisis de $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ calculado C 73.76 H 8.10 N 12.29 encontrado C

5 73.22 H 7.96 N 12.42

Ejemplo 279

7-(1 Etil propoxi)-5-metil-3-(2,4,6-trimetil fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]pindin-

2-ona

El compuesto del epigrafe se preparo haciendo reaccionar 4-(1-etil-propoxi)-6-metil-N₂-(2,4,6-trimetil fenil)-pindina-2,3-diamina con trifosgeno NEt_3 en THF a temperatura ambiente. Se aisló un solido blanco, punto de fusion 184-186 °C. Analisis de $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ calculado C 71.36 H 7.70 N 11.89 encontrado C 71.09 H 7.75 N

11.63

Ejemplo 280

15 7-(1 Etil propoxi)-1,5-dimetil-3-(2,4,6-trimetil fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]pindin-2-ona

El compuesto del epigrafe se preparo haciendo reaccionar 7-(1-etil-propoxi)-5-metil-3-(2,4,6-trimetil fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]pindin-2-ona con bis(trimetilsilil)amiduro de litio, seguido por sofocamiento con yoduro de metilo. Punto de fusion 151

20 153 °C. Analisis de $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ calculado C 71.03 H 7.99 N 11.30 encontrado C 71.29 H 8.01 N 11.03

Ejemplo 281

(1 Etil propoxi)-[5-metil-3-(2,4,6-trimetil fenil)-3H-imidazo[4,5-b]pindin-7-il]-amina

25 Una mezcla de N-4-(1-etil-propil)-6-metil-N₂-(2,4,6-trimetil fenil)-pindina-2,3,4-triamina (250 mg, 0.77 mmol), ortoformiato de trimetilo (0.081 g, 0.766 mmol), acido p-toluenosulfónico monohidratado (0.01 g) en benceno se calentó a reflujo usando un aparato de Dean-Stark durante 24 horas. Se separó el benceno y se añadió tolueno y se anadio un exceso de ortoformiato de trimetilo (0.084 ml) a la mezcla de reacción. La

30 mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se sofocó con agua NaHCO_3 saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa organica se separó, se seco (MgSO_4) y se concentro a sequedad. Después de purificación se aisló el compuesto del epigrafe como cristales blancos, punto de fusion 78-80 °C.

Ejemplo 282

35 [2,5-Dimetil-3-(2,4,6-trimetil fenil)-3H-imidazo[4,5-b]pindin-7-il]-[1-etil-propil]-amina

Una mezcla de N-4 (1 etil propil) 6-metil N 2 (2 4 6-trimetil fenil) pindine-2 3 4-triamina (250 mg 0 77 mmol) ortoformiato de trimetilo (0 184 g 1 532 mmol) acido p-toluenosulfonico monohidratado (0 01 g) en tolueno se calentó a reflujo usando un aparato de Dean Stark durante 3 horas La mezcla se sofocó con agua salmuera y se extrajo con acetato de etilo La capa organica se separó se secó (MgSO_4) y se concentró a sequedad Despues de purificacion se obtuvo el compuesto del epigrafe como un cnstal blanco punto de fusion 101 103 °C Análisis de $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_4$ calculado C 75 39 H 8 63 N 15 98 encontrado C 75 44 H 8 95 N 15 95

Ejemplo 283

10 N7 (1 Etil propil) 5 metil 3-(2,4,6 trimetil fenil) 3H imidazo[4,5-b]pindina 2,7 di amina

El compuesto del epigrafe se preparó haciendo reaccionar N4 (1 etil propil)-6 metil N2 (2 4 6-trimetil fenil) pindina 2 3 4 triamina con BrCN en acetonitrilo a temperatura ambiente durante toda la noche La mezcla se sofocó con agua y se ajustó a pH 8 0 con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo La capa organica se separó se secó y se concentró para dar el material crudo El material se purificó por cromatografia en columna de gel de silica para dar el compuesto del epigrafe como un solido marron punto de fusion 158-160 °C Analisis de $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_5 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ calculado C 70 85 H 8 35 N 19 67 encontrado C 71 07 H 8 30 N 19 63

20 Ejemplo 284

6 (1 Etil propilamino) 2,7-dimetil 9-(2,4,6-trimetil fenil) 7,9-dihidro-punn 8 ona

El compuesto del epigrafe se preparo por metilacion de 6 (1 etil propilamino) 2 metil 9-(2 4 6-trimetil fenil) 7 9-dihidro-punn 8 ona con bis(trimetilsilil)amiduro de litio en THF seguida por sofocamiento con yoduro de metilo ^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

Ejemplo 285

6-(1 Etil-propoxi)-2,7 dimetil 9-(2,4,6-trimetil fenil)-7,9-dihidro-punn 8-ona

El compuesto del epigrafe se preparo por metilacion de 6-(1 etil propoxi)-2 metil 9-(2 4 6-trimetil fenil) 7 9-dihidro-punn-8-ona con bis(trimetilsilil)amiduro de litio en THF seguida por sofocamiento con yoduro de metilo ^1H NMR (CDCl_3) δ 7 00 (s 2H) 5 31 (m 1H) 3 56 (s 3H) 2 479 (s 3H) 2 33 (s 3H) 2 06 (s 6H) 1 79 (m 4H) 1 01 (t 6H) ppm

Ejemplo 286

35 [2 (4-Metoxi 2,6 dimetil fenoxi)-6-metil 3 nitro pindin 4-il] (1 metoximetil propil) amina

^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

Ejemplo 287

5 (1 Etil propil) [2 (4 metoxi 2,6 dimetil fenoxi) 3,6 dimetil pindin-4-il] amina

^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)

Ejemplo 288

2 [2 (4 Metoxi 2,6-dimetil fenoxi) 3,6 dimetil pindin-4-ilamino] butan 1 ol

10 ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.64 (s 2H) 6.13 (s 1H) 4.10 (m 1H) 3.76 (s 3H) 3.73 (m 2H) 3.57 (m 1H) 2.21 (s 3H) 2.19 (s 6H) 2.12 (s 3H) 1.6-1.8 (m 2H) 1.04 (t 3H) ppm

Ejemplo 289

sec-Butil [3 metoxi 2 (4-metoxi 2,6 dimetil fenoxi)-6-metil pindin 4-il] amina

15 ^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

Ejemplo 290

2 (4-Cloro-2,6 dimetil fenoxi)-4-(4-etil-oxazolidin 3-il) 3,6-dimetil pindina

20 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.07 (s 2H) 6.36 (s 1H) 4.98 (m 1H) 4.78 (m 1H) 4.23 (m 1H) 3.83 (m 1H) 3.71 (m 1H) 2.28 (s 3H) 2.20 (s 3H) 2.09 (s 6H) 1.81 (m 1H) 1.58 (m 1H) 0.98 (t 3H) ppm

Ejemplo 291

4-(4-Etil oxazolidin 3 il) 2 (4-metoxi 2,6-dimetil fenoxi) 3,6-dimetil pindina

25 ^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) 2.22 (s 3H) 2.11 (s 6H) 1.82 (m 1H) 1.56 (m 1H) 0.99 (t 3H) ppm

Ejemplo 293

30 2 (4-Metoxi 2,6-dimetil fenoxi) N%4& (1 metoximetil propil)-6 metil pindina-3,4-diamina

^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

Ejemplo 294

35 3-[2 (4-Cloro 2,6-dimetil fenoxi) 3-hidroximetil-6 metil pindin 4-ilamino] 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

Ejemplo 295

5 Éster metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1-etil-2-oxo-propilamino)-6-metil-nicotínico

^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

Ejemplo 296

10 3-[2-(4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-3-metoximetil-6-metil-pindin-4-ilamino] 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

15 Ejemplo 297

3-[2-(4-metoxi-2,6-dimetil fenoxi)-3,6-dimetil-pindin-4-ilamino] pentan-2-ol

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.66 (s 2H) 6.27 (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

20 Ejemplo 298

Éster metílico del ácido 4-sec-butilamino 2-(4-metoxi-2,6-dimetil fenoxi)-6-metil nicotínico

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.01 (d 1H) 6.58 (s 2H) 6.06 (s 1H) 3.85 (s 3H) 3.77 (s 3H) 2.10 (s 3H) 2.07 (s 6H) 1.21 (d 3H) 0.97 (t 3H) ppm

25 Ejemplo 299

Éster metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1-etil-2-hidroxi-2-metil-propilamino)-6-metil nicotínico

30 ^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

Ejemplo 300

Éster metílico del ácido 4-(1-hidroximetil-propilamino)-2-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenoxi)-6-metil nicotínico

35 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.13 (a 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) 1.6-1.859 (m 2H) 1.05 (t 3H) ppm

Ejemplo 301

Ester metílico del ácido 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4 (1 hidroximetil-3 metil-sulfanil propilamino)-6-metil nicotínico

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 301

Ester metílico del ácido 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi) 6-metil-4-(tetrahydro-furan 3-ilamino) nicotínico

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

Ejemplo 302

Yoduro de {3-[2 (4-cloro-2,6 dimetil fenoxi) 3-metoxycarbonil-6 metil pindin 4-il amino]-4-hidroxi butil}-dimetil sulfonio

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

Ejemplo 303

Éster metílico del ácido 4-(1 hidroximetil 3-metilsulfanil propilamino) 2 (4-metoxi-2,6-dimetil fenoxi)-6-metil nicotínico

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.15 (d 1H) 6.58 (s 2H) 6.28 (s 1H) 3.85 (s 3H) 3.76 (s 3H) 3.63-3.9 (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

Ejemplo 304

4-(1 Hidroximetil propilamino)-2 (4-metoxi-2,6-dimetil fenoxi)-6,N-dimetil nicotinamida

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.84 (d 1H) 8.31 (m 1H) 6.66 (s 2H) 6.29 (s 1H) 3.81 (s 3H) 3.53-3.9 (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

Ejemplo 305

4-sec-Butilamino-2-(4-metoxi-2,6-dimetil fenoxi)-6,N-dimetil-nicotinamida

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 306

Éster metílico del ácido 2 (4-metoxi 2,6-dimetil fenoxi)-6-metil-4-(tetrahydro-fu-

ran 3-ilamino)-nicotinico

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.28 (d, 1H), 6.63 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.98-4.1 (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

5

Ejemplo 307

4-sec Butilamino-2 (4-metoxi-2,6-dimetil-fenoxi)-6-metil-nicotinamida

¹H NMR (CDCl₃) 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

10

Preparación A

(6-Cloro-2,5-dimetil-pirimidin-4-il)-(2,4,6-trimetilfenil)-amina

Una mezcla de 2,5-dimetil-4,6-dicloropirimidina (1.77 g, 10 mmol) y trimetilani-
lina (2.70 g, 20 mmol) en 5 ml de DMSO se calentó en un baño de aceite a 160 °C
durante 4 horas. La mezcla se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La
15 capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar el material crudo. Después
de purificación en columna de gel de sílice y trituración con hexano se obtuvieron
cristales blancos (790 mg). MS de alta resolución calculado 275.1185 encontrado
275.11667. IR(KBr) 3290, 3240, 2900, 1540 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.91 (s, 2H), 5.85
(s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.12 (s, 6H) ppm

20

Preparación B

(6-Cloro-2,5-dimetil-pirimidin-4-il)-metil-(2,4,6-trimetilfenil)-amina

Una solución de (6-cloro-2,5-dimetil-pirimidin-4-il)-(2,4,6-trimetilfenil) amina (276
mg, 1 mmol) en THF seco (2 ml) se trató con hidruro de sodio (al 60 % en aceite, 60
mg, 1.5 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 minutos se añ-
25 dió un exceso de yoduro de metilo (0.5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatu-
ra ambiente durante 20 minutos. La mezcla se sofocó con cloruro de amonio saturado
y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró
para dar un sólido amarillo pálido (255 mg). ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.85 (s, 2H), 3.26 (s,
3H), 2.50 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.39 (s, 3H) ppm

30

Preparación C

4-Cloro-2,5-dimetil-6-(2,4,6-trimetilfeniloxi) pirimidina

Una solución de 2,4,6-trimetilfenol (2.720 g, 20 mmol) en 60 ml de THF seco se
trató con NaH (al 60 % en aceite, 1.200 g, 30 mmol) a temperatura ambiente. Después
de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos se añadió 2,5-dimetil-4,6-
35 dicloropirimidina (3.34 g, 20 mmol) y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 15
horas. La mezcla se sofocó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato

de etilo La capa orgánica se secó y se concentró para dar 5 4528 g de un sólido de color beige El sólido se recristalizó en isopropanol para dar 5 1345 g de un sólido amarillo pálido punto de fusión 86-87 °C MS de alta resolución ($C_{15}H_{17}ClN_2$) calculado 276 1025 encontrado 276 10359 1H NMR ($CDCl_3$) δ 6 87 (s 2H) 2 37 (s 6H) 2 28 (s 3H) 2 01 (s 6H) ppm

Preparación D

2,4-Dicloro-3,6-dimetilpindina

Una mezcla de 2 4-dihidroxi 3 6-dimetilpindina (2 86 g 20 58 mmol) $POCl_3$ (15 ml) y N N dietilanolilina (3 6 ml 22 64 mmol) se calentó a reflujo durante 3 horas Se enfrió la mezcla se vertió sobre hielo-agua y se extrajo con éter dietílico La capa orgánica se secó y se concentró para dar 3 02 g de material crudo Después de cromatografía en columna de gel de sílice usando cloroformo como eluyente se obtuvieron 1 3102 g del compuesto del epígrafe como un sólido amarillo 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7 07 (s 1H) 2 43 (s 3H) 2 39 (s 3H) ppm

Preparación E

4-Cloro-3,6-dimetil-2 (2,4,6-trimetil-fenoxi) pindina

Una solución de 2 4 6-trimetilfenol (450 mg 3 31 mmol) en 2 ml de DMSO se trató con NaH (al 60 % en aceite 180 mg 4 5 mmol) Después 5 minutos se añadió 2 4-dicloro-3 6-dimetil pindina (528 mg 3 mmol) La mezcla se calentó en el baño de aceite a 130 °C durante 6 horas La mezcla se sofocó con agua y se extrajo con EtOAc La capa orgánica se secó y se concentró para dar 812 5 mg de material crudo con dos regioisómeros Después de cromatografía en columna de gel de sílice usando $CHCl_3$ hexano 1 1 como eluyente se aisló el compuesto del epígrafe como cristales blancos (141 mg) punto de fusión 57-62 °C MS de alta resolución para $C_{15}H_{18}ClNO$ calculado 275 1072 encontrado 275 70172 IR(KBr) 2951 2920 1592 1564 cm^{-1} 1H NMR ($CDCl_3$) δ 6 87 (s 2H) 6 67 (s 1H) 2 39 (s 3H) 2 29 (s 3H) 2 18 (s 3H) 2 03 (s 6H) ppm La regioquímica se determinó por análisis estructural de rayos X del regioisómero no deseado 2 cloro-3 6-dimetil-4-(2 4 6-trimetil fenoxi)-pindina

A una solución de 1-óxido de 4-cloro-2 5-dimetil-6-(2 4 6-trimetil-fenoxi)-pindina (34 mg) en 1 ml de cloruro de metileno seco se añadió PCl_3 2 M en cloruro de metileno (0 022 ml) Después de la adición la mezcla se calentó a reflujo durante 0 5 horas se enfrió y se concentró a sequedad El residuo se vertió sobre hielo-agua y se extrajo con cloruro de metileno La capa orgánica se lavó con salmuera se neutralizó con carbonato de sodio saturado se secó y se concentró para dar 47 mg del material crudo El material crudo se cristalizó después de estar en reposo para dar 31 mg (95 %) de cristales blancos del compuesto del epígrafe

136

Preparación F

(6 Cloro-2,5-dimetilpirimidin-4-il)-(2,4,6-trimetilfenil) acetonitrilo

A una solución de mesililacetonitrilo (0 900 g 5 65 mmol) en 8 ml de THF seco se añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite 0 250 g 6 21 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadió 2 5-dimetil-4 6-dicloropirimidina (1 000 g 5 65 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró para dar 1 800 g de un aceite amarillo. El residuo oleoso se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 10 % en hexano como eluyente para dar 0 986 g (58 3 %) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco. punto de fusión 100-102 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ 6 86 (s 2H) 5 60 (s 1H) 2 69 (s 3H) 2 25 (s 3H) 2 18 (s 6H) 1 92 (s 3H) ppm

Preparación G

2 (6-Cloro-2,5-dimetilpirimidin-4-il) 2 (2,4,6-trimetilfenil)-propionitrilo

Una solución de (6-cloro-2 5-dimetilpirimidin-4-il)-(2 4 6-trimetilfenil) acetonitrilo (0 250 g 0 834 mmol) en 4 ml de THF seco se enfrió a -78 °C y se trató con bistrimetilsililamido de litio (1 0 M en THF 0 92 ml) y se agitó a dicha temperatura durante 45 minutos. Se añadió yoduro de metilo (0 426 g 3 00 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se sofocó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró para dar un aceite amarillo. El residuo oleoso se purificó por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo/hexano (4 6) como eluyente para dar 161 mg (62 %) de un sólido amarillo. punto de fusión 181-183 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ 6 980 (s 2H) 3 45 (s 3H) 2 40 (s 3H) 2 24 (s 3H) 2 21 (s 6H) 1 25 (s 3H) ppm

Preparación H

4-Hidroxi-2,5-dimetil-6-(2,4,6-trimetil-bencil) pirimidina

Una mezcla de 6-cloro-2 5-dimetilpirimidin-4-il) (2 4 6-trimetilfenil) acetonitrilo (1 5 g 5 0 mmol) y 60 ml de ácido fosfórico al 85 % se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar 1 21 g (95 %) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco. punto de fusión 260-262 °C

Preparación I

4-Cloro-2,5 dimetil-6-(2,4,6-trimetil-bencil) pirimidina

Una mezcla de 4-hidroxi 2 5-dimetil-6-(2 4 6-trimetil bencil) pirimidina (1 2 g 4 68 mmol) y POCl₃ (25 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió y

se evaporó hasta sequedad. El residuo se vertió sobre hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró a sequedad para dar 1.24 g (97 %) de cristales dorados. punto de fusión 82-84 °C.

Preparación J

- 5 Los siguientes compuestos se prepararon por métodos análogos al de la Preparación C partiendo de 4,6-dicloro-2-metil-pirimidina-(sustituida en 5) y fenol sustituido en tetrahidrofurano en presencia de una base (hidruro de sodio) a la temperatura indicada a continuación:

5-terc Butil-4-cloro-2-metil-6-(2,4,6-trimetil fenoxi)-pirimidina

- 10 La reacción se llevó a cabo a reflujo en THF para dar cristales blancos. punto de fusión 70-72 °C. ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.82 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.96 (s, 6H), 1.60 (s, 9H) ppm.

4-Cloro-5-isopropil-2-metil-6-(2,4,6-trimetil fenoxi)-pirimidina

- 15 La reacción se llevó a cabo a reflujo en THF para dar cristales blancos. punto de fusión 68-70 °C. ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.88 (s, 2H), 3.60 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.43 (s, 3H), 1.41 (s, 3H) ppm.

4,5-Dicloro-2-metil-6-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-pirimidina

- 20 La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente para dar cristales blancos. punto de fusión 68-70 °C. ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.88 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.04 (s, 6H) ppm.

4-Cloro-5-bromo-2-metil-6-(2,4,6-trimetil fenoxi)-pirimidina

La reacción se llevó a cabo de 0 °C a temperatura ambiente. ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.88 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.03 (s, 6H) ppm.

4-Cloro-2-metil-6-(2,4,6-trimetil fenoxi)-pirimidina 5-carbonitrilo

- 25 La reacción se llevó a cabo a -40 °C para dar cristales amarillos. punto de fusión 89-91 °C. ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.89 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.04 (s, 6H) ppm.

Preparación K

1-Óxido de 2,4-dicloro-3,6-dimetil-piridina

- 30 Una mezcla de 2,4-dicloro-3,6-dimetil-piridina (790 mg, 4.49 mmol) y ácido m-cloroperbenzoico (1.544 g, 4.49 mmol) en 10 ml de cloroformo se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se sofocó con agua, se lavó con tiosulfato de sodio saturado y carbonato de sodio saturado, salmuera y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó y se concentró para dar 954 mg de material crudo. El material se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 662 mg del compuesto del epígrafe como cristales blancos. punto de fusión 131-132 °C. ^1H NMR
- 35

138

(CDCl₃) δ 7.22 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.47 (s, 3H) ppm

Preparación L

Los siguientes compuestos se prepararon por un método análogo al descrito en la Preparación K partiendo de una apropiada 2,4-dicloro-pindina y un agente oxidante

5 Éster metílico del ácido 2,4-dicloro-6-metil-1-oxi-nicotínico

Punto de fusión 90-91.5 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.26 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.54 (s, 3H) ppm

(2,4-Dicloro-6-metil-1-oxi-pindin-3-il) metanol

Punto de fusión 188-191 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.13 (s, 1H), 4.87 (d, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.38 (t, 1H, OH) ppm

10 1-Óxido de 2,4-dicloro-3,5,6-trimetil-pindina

Punto de fusión 146-148 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.57 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.38 (s, 3H) ppm

1-Óxido de 2,4-dicloro-6-metil-pindina

15 Punto de fusión 100-102 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.42 (d, 2H), 7.22 (d, 1H), 2.55 (s, 3H) ppm

Preparación M

1-Óxido de 4-cloro-2,5-dimetil-6-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-pindina

Una solución de 2,4,6-trimetilfenol (415 mg, 3.05 mmol) en THF seco (20 ml) se trató con hidruro de sodio al 60 % en aceite (122 mg, 3.05 mmol) a temperatura ambiente. Una vez que se hubo desprendido todo el H₂, se añadió 1-óxido de 2,4-dicloro-3,6-dimetil-pindina (585.4 mg, 3.05 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se sofocó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró a sequedad para dar un sólido. El sólido se reconstituyó en éter de petróleo para dar 802 mg (90 %) del compuesto del epígrafe como cristales blancos, punto de fusión 106-107 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.04 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.06 (s, 6H) ppm.

Preparación N

Los siguientes compuestos se prepararon por un método análogo al descrito en la Preparación M partiendo de un apropiado 1-óxido de 2,4-dicloro-pindina con un apropiado fenol o tiofenol en presencia de una base (*tert*-butoxido de potasio, hidruro de sodio o hidruro de potasio) a una temperatura entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo en THF seco.

1-Óxido de 2-(4-bromo-2,6-dimetil-fenoxi)-4-cloro-3,6-dimetil-pindina

35 Cristales blancos, punto de fusión 137-139 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.12 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 2.42 (s, 6H), 2.09 (s, 6H) ppm.

1 Óxido de 4 cloro-2 (4 cloro-2,6-dimetil fenoxi) 3,6-dimetil-pindina¹H NMR (CDCl₃) δ 7.03 (s 1H) 6.97 (s 2H) 2.42 (s 6H) 2.09 (s 6H) ppmÉster metílico del ácido 4-cloro-6-metil-2 (2,4,6-trimetil fenoxi) 1 oxi nicotínico

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.04 (s 1H) 6.78 (s 2H) 3.48 (s 3H) 2.22 (s 3H) 2.08 (s 6H) ppm

1-Óxido de 4-cloro-2,3,5 trimetil-6-(2,4,6-trimetil fenoxi) pindina

Cristales blancos punto de fusión 132-134 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.75 (s 2H) 2.47 (s 3H) 2.38 (s 3H) 2.35 (s 3H) 2.20 (s 3H) 2.04 (s 6H) ppm

1 Óxido de 4-cloro-2 metil-6-(2,4,6 trimetil fenoxi) pindina

Cristales blancos punto de fusión 191-193 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.96 (s 1H) 6.95 (s 2H) 2.62 (s 3H) 2.32 (s 3H) 2.13 (s 6H) ppm

1 Óxido de 4-cloro-2 (2,4-dimetil fenilsulfanil) 3,6-dimetil pindina

Cristales blancos punto de fusión 148-151 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.23 (s 1H) 7.02 (s 1H) 6.88 (s 2H) 2.46 (s 3H) 2.41 (s 3H) 2.39 (s 3H) 2.27 (s 3H) ppm

1 Óxido de 4-cloro-2 (2,4,6 trimetil fenilsulfanil) 3,6-dimetil pindina

Cristales blancos punto de fusión 132-134 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.13 (s 1H) 6.91 (s 2H) 2.46 (s 3H) 2.31 (s 3H) 2.27 (s 3H) 2.10 (s 3H) ppm

Preparación O

Los siguientes compuestos se prepararon por un método análogo al descrito en la Preparación E segundo párrafo partiendo de un apropiado 1 óxido de 4-cloro-6 (fenoxi sustituido) pindina y tricloruro de fósforo

2 (4-Bromo-2,6-dimetil fenoxi)-4-cloro-3,6-dimetil pindina

Cristales blancos ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.22 (s 2H) 6.81 (s 1H) 2.40 (s 3H) 2.20 (s 3H) 2.05 (s 6H) ppm

4-Cloro-2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi) 3,6-dimetil pindina

Cristales blancos ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.07 (s 2H) 6.81 (s 1H) 2.41 (s 3H) 2.20 (s 3H) 2.06 (s 6H) ppm

Éster metílico del ácido 4-cloro-6-metil-2 (2,4,6-trimetil fenoxi) nicotínico

Cristales amarillos punto de fusión 122-125 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.84 (s 2H) 6.82 (s 1H) 3.94 (s 3H) 2.27 (s 3H) 2.25 (s 3H) 2.04 (s 6H) ppm

4-Cloro-2,3,5-trimetil-6-(2,4,6-trimetil-fenoxi) pindina

Cristales blancos punto de fusión 101-103 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.85 (s 2H) 2.39 (s 3H) 2.28 (s 3H) 2.22 (s 3H) 2.20 (s 3H) 2.01 (s 6H) ppm

4-Cloro-2 metil-6-(2,4,6-trimetil fenoxi) pindina

Cristales blancos punto de fusión 46-48 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.92 (s 2H) 6.84 (s 1H) 2.62 (s 3H) 2.32 (s 3H) 2.13 (s 6H) ppm

4-Cloro-2 (2,4 dimetil fenilsulfanil) 3,6-dimetil pindina

Cristales blancos punto de fusión 148-151 °C ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.23 (s 1H) 7.02 (s 1H) 6.88 (s 2H) 2.46 (s 3H) 2.41 (s 3H) 2.39 (s 3H) 2.27 (s 3H) ppm

4 Cloro 2 (2,4,6 trimetil fenilsulfanil) 3,6-dimetil pindina

5 Cristales blancos punto de fusión 132-134 °C ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.13 (s 1H) 6.91 (s 2H) 2.46 (s 3H) 2.31 (s 6H) 2.27 (s 3H) 2.10 (s 3H) ppm

Preparación PEster metílico del ácido 2 cloro-4 (1 etil propilamino)-6-metil nicotínico

Una mezcla de ester metílico del ácido 2,4-dicloro-6-metil nicotínico (2.228 g 10.13 mmol) y 1-etil propil amina (1.762 g 20.26 mmol) en DMSO (4 ml) se calentó a 110 °C durante 5 horas y después a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró para dar 1.796 g de material crudo. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando cloroformo a metanol al 5 % en cloroformo como eluyente para dar 1.167 g (43 %) del compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.14 (brs 1H) 6.27 (s 1H) 3.86 (s 3H) 3.27 (m 1H) 2.33 (s 3H) 1.31-1.6 (m 4H) 0.88 (t 6H) ppm

Preparación Q(2 Cloro-6-metil 3-nitro-pindin-4-il) (1-etil propil) amina

20 Una mezcla de 2,4-dicloro-6-metil-3-nitro-pindina (250 mg 1.21 mmol) y 1 etil propil amina (105 mg 1.21 mmol) en DMSO (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró para dar 280 mg de aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando cloroformo al 65 % en hexano como eluyente para dar 110 mg (35 %) del compuesto del epígrafe como cristales blancos. punto de fusión 82-84 °C ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.57 (d 1H) 6.46 (s 1H) 3.39 (m 1H) 2.42 (s 3H) 1.4-1.8 (m 4H) 0.94 (t 6H) ppm

Preparación R(6-Cloro-2 metil 5-nitro-pirimidin-4-il) (1 etil propil) amina

30 Una mezcla de 2 metil 5-nitro-4,6-dicloro pirimidina (208 mg 1.00 mmol) y 1 etil-propil-amina (87 mg 1.03 mmol) en 2 ml de THF seco se agitó a -78 °C durante 4 horas. La mezcla se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar un aceite de color verde. El aceite se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando cloroformo a hexano cloroformo 1:1 como eluyente para dar el compuesto del epígrafe (93 mg 35 %) ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.50 (brs 1H) 4.29 (m 1H) 2.51 (s 3H) 1.4-1.8 (m 4H) 0.92

(t 6H) ppm

Preparacion S

(6-Cloro-2 metil 5 nitro-pirimidin 4-il) (2,4,6 trimetil pindin 3 il) amina

Una solución de 2 metil 5-nitro-4 6-dicloro-pirimidina (208 mg 1 00 mmol) en
 5 2 5 ml de acetonitrilo se trató con 2 4 6-trimetil 3-amino-pindina (273 mg 2 mmol) y se
 agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se sofocó con agua y se
 extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se con-
 centró para dar un residuo rojo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de
 gel de sílice usando cloroformo a metanol al 6% en cloroformo como eluyente para dar
 10 el compuesto del epígrafe (110 mg 36 %) como un aceite naranja. ^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

Preparación T

Acido 2 cloro-4-(1 etil propilamino)-6-metil nicotínico

El compuesto del epígrafe se preparó por reacción de éster metílico del ácido
 15 2 cloro-4-(1 etil propilamino)-6 metil-nicotínico con $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ en una mezcla de agua y
 dioxano a temperatura ambiente. El producto deseado se acidificó a pH 3 y se extrajo
 con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró a sequedad. El com-
 puesto del epígrafe se obtuvo como cristales blancos después de trituración con ace-
 tato de etilo. punto de fusión 164-165 °C. Análisis de $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{O}_2$ calculado C 56 14
 20 H 6 67 N 10 91 encontrado C 56 40 H 6 53 *

Preparación U

1 Óxido de 4-cloro-6-etil-3-metil-2 (2,4,6 trimetil fenoxi)piridina

A una solución de 2 4 6-trimetilfenol en THF seco se añadió NaH y se agitó a
 temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió una solución de 1 óxido de 2 4-
 25 dicloro-6-etil-3-metil pindina y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 5 ho-
 ras. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se sofocó con agua y se extrajo con
 acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar el com-
 puesto del epígrafe que se usó directamente para la siguiente etapa de reacción.

Preparacion V

4-Cloro-6-etil-3-metil-2 (2,4,6 trimetil fenoxi) pindina

A una solución de 1-óxido de 4-cloro-6-etil-3-metil-2 (2 4 6-trimetil-fenoxi) pindi-
 na en cloruro de metileno se añadió PCl_3 y la mezcla resultante se calentó a reflujo
 durante 20 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a
 sequedad. El residuo se trató usando el procedimiento estándar para dar el compuesto
 35 del epígrafe. Después de purificación en gel de sílice se preparó el compuesto del
 epígrafe como un sólido blanco. punto de fusión 42-44 °C. Análisis de $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClNO}$

calculado C 70.46 H 6.96 N 4.83 encontrado C 70.35 H 7.13 N 4.58

Preparación W

Éster dimetilico del ácido 2-[4-cloro-6-metil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi) piridin-3-il]metilmalónico

- 5 El compuesto del epígrafe se preparó haciendo reaccionar 4-cloro-3-clorometil-6-metil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi) piridina con malonato de dimetilo/NaH en metanol. El compuesto del epígrafe se aisló como un aceite incoloro.

Preparación X

4-Cloro-3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-3-piridil) piridina

- 10 Preparación Y

Éster etílico del ácido 2-cloro-4-(1-metoximetil propoxi)-6-metil nicotínico

$^1\text{H NMR}$ (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

Preparación Z

- 15 Ácido 2-cloro-4-(1-metoximetil propoxi)-6-metil nicotínico

$^1\text{H NMR}$ (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

Preparación AA

(2-Cloro-6-metil-3-nitro piridin-4-il)-(1-metoximetil propil) amina

- 20 Punto de fusión 63-65 °C. Análisis de $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$ calculado C 48.27 H 5.89 N 15.35 encontrado C 48.65 H 6.03 N 15.11

Preparación BB

(5-Bromo-6-cloro-2-metil-pirimidin-4-il)-(2,4-dicloro-fenil) amina

- 25 Punto de fusión 165-167 °C. Análisis de $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{BrCl}_3$ calculado C 35.95 H 1.92 N 11.43 encontrado C 36.41 H 1.91 N 11.05

Preparación CC

(6-Cloro-2-metil-pirimidin-4-il)-(2,4-dicloro-fenil)-amina

Punto de fusión 134-136 °C. Análisis de $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{Cl}_3\text{N}_3$ calculado C 45.79 H 2.79 N 14.56 encontrado C 45.91 H 2.69 N 14.50

- 30 Preparación DD

Éster etílico del ácido [4-cloro-6-(1-etil-propilamino)-2-metil-pirimidin-5-il]-acético

co

Punto de fusión 78-80 °C. Análisis de $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$ calculado C 56.09 H 7.40 N 14.02 encontrado C 56.31 H 7.60 N 13.94

- 35 Preparación EE

Éster etílico del ácido 2-[4-bromo-2-metil-6-(2,4,6-trimetil fenoxi) pirimidin-5-il]

propionico

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.86 (s 2H) 4.2-4.359 (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

Preparación FF5 Ester etílico del ácido 2 (4,6 dibromo 2 metil pirimidin 5-il)-propionico

^1H NMR (CDCl_3) 4.36 (m 1H) 4.19 (m 2H) 2.68 (s 3H) 1.549 (d 3H) 1.22 (t 3H) ppm

Preparación GG4-Bromo-3-metoxi-6-metil-2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindina

10 ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.92 (s 1H) 6.87 (s 2H) 4.00 (s 3H) 2.299 (s 3H) 2.18 (s 3H) 2.059 (s 6H) ppm

Preparación HH4-Bromo-2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi) 3,6-dimetil pindina

15 ^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

Preparación II4-Bromo-2 (2,4-dicloro-6-metil fenoxi)-3-metoxi-6-metil pindina

^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

20 Preparación JJ4-Bromo-2 (4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi) 3-metoxi-6-metil pindina

Análisis de $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrClNO}_2$ calculado C 50.52 H 4.24 N 3.93 encontrado C 50.52 H 4.37 N 3.91

Preparación KK25 4-Bromo-2 (4-cloro-2-metoxi fenoxi) 3-metoxi-6-metil pindina

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.97-7.1 (m 4H) 3.94 (s 3H) 3.71 (s 3H) 2.21 (s 3H) ppm

Preparación LL4-Bromo-2 (3-cloro-2,6-dimetoxi fenoxi) 3-metoxi-6-metil pindina

30 ^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

Preparación MM4-Bromo-3-metoxi-6-metil-2 (2,4,6-trimetoxi fenoxi) pindina

^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

35 Preparación NN4-Bromo-3-metoxi 2 (4-metoxi 2,6-dimetil fenoxi)-6-metil pindina

^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

Preparación OO

4-Bromo-2-(4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-3-etoxi-6-metil pindina

5 ^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

Preparación PP

4-Bromo-3,6-dimetil 2-(2,4,6-trimetoxi fenoxi) pindina

10 ^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

Preparación QQ

Éster metílico del ácido 4-cloro-2-(4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-6-metil 1-oxi nicotínico

Preparación RR

15 Éster metílico del ácido 4-cloro-2-(4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-6-metil nicotínico

^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

Preparación SS

4-Cloro-6-metil 2-(2,4,6-trimetil fenoxi) pindina 3-carbaldehído

20 El compuesto del epígrafe se preparó por oxidación de 4-cloro-6-metil 2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-pindin-3-il-metanol con clorocromato de pindinio en cloruro de metileno a temperatura ambiente. El producto deseado se aisló después de cromatografía en columna para dar un sólido verde (80 % de rendimiento). ^1H NMR (CDCl_3) δ 10.66 (s 1H) 6.91 (s 3H) 2.31 (s 3H) 2.07 (s 3H) ppm

25 Preparación TT

Éster metílico del ácido 2-(4-bromo-2,6-dimetil fenoxi)-4-cloro-6-metil nicotínico

Punto de fusión 108-110 °C. Análisis de $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrClNO}_3$ calculado 49.96 H 3.93 N 3.64 encontrado C 50.07 H 4.10 N 3.57

Preparación UU

30 Éster metílico del ácido 4-cloro-2-(4-cloro-2-metoxi fenoxi)-6-metil 1-oxi nicotínico

Punto de fusión 117-120 °C. Análisis de $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{Cl}_2$ calculado C 50.30 H 3.66 N 3.91 Encontrado C 50.41 H 3.55 N 4.00

Preparación VV

35 Éster metílico del ácido 4-cloro-2-(4-cloro-2-metoxi fenoxi)-6-metil nicotínico

Punto de fusión 92-93 °C. Análisis de $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{Cl}_2$ calculado C 52.65 H

3 83 N 4 09 encontrado C 52 34 H 3 85 N 4 13

Preparacion WW

[1 (terc Butil dimetil silaniloximetil) propil] [2 (4-cloro-2,6 dimetil fenoxi) 3,6 dimetil pindin 4-il] amina

5 ^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

Los siguientes compuestos se prepararon por un método analogo al descrito en el Ejemplo 160 usando una apropiada 4 bromo-2 (fenoxi sustituido)-6 (alquil o alcoxi) pindina con 1 (terc-butil dimetil silaniloximetil) propilamina

10 Preparacion XX

[1 (terc Butil dimetil-silaniloximetil) propil] [3-metoxi-6 metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindin 4-(S) il] amina

15 ^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

Preparacion YY

[1 (terc Butil dimetil silaniloximetil) propil] [2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi) 3-metoxi-6-metil pindin-4-il] amina

20 ^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

Preparación ZZ

25 4-[1 (terc Butil dimetil silaniloximetil) propilamino] 2 (4-cloro 2,6-dimetil fenoxi)-6-metil pindin 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

Preparacion AAA

30 [1 (terc Butil-dimetil silaniloximetil) propil] [3 metoxi-6 metil 2 (2,4,6-trimetoxi fenoxi) pindin-4-il]-amina

^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

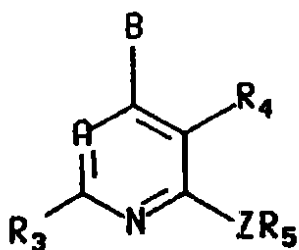
35 Preparacion BBB

4-[4-[1-(*tert*-Butyl dimethyl silaniloxy)propylamino]-3-methoxy-6-methyl-pyridin-2-ylloxy]-3,5-dimethyl benzonitrile

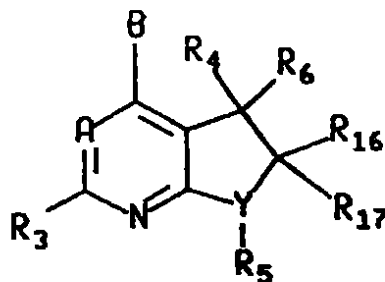
¹H NMR (CDCl₃) δ 7.40 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.90 (brs, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 3.3 (m, 1H), 2.19 (m, 9H), 1.518 (m, 2H), 1.02 (t, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.09 (s, 6H) ppm

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de la formula



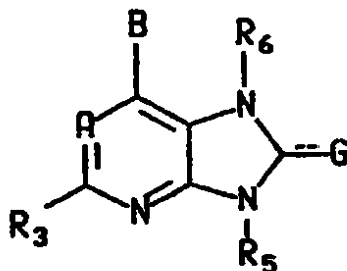
I



II

5

o



III

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables donde

las líneas de puntos representan enlaces dobles opcionales con la condición de que
 10 cuando la línea de puntos en C—G representa un doble enlace entonces la línea de
 puntos en N(R₆)—C no representa un doble enlace y con la condición de que cuando
 la línea de puntos en N(R₆)—C representa un doble enlace R₆ está ausente de la fórmula
 III y la línea de puntos en C—G no representa un doble enlace

A es CR₇ o N

15 B es NR₁R₂ CR₁R₂R₁₁ C(=CR₂R₁₂)R₁ NHCHR₁R₂ OCHR₁R₂ SCHR₁R₂
 CHR₂OR₁ CHR₁OR₂ CHR SR₁ C(S)R₂ C(O)R₂ CHR₂NR₁R₂ CHR₁NHR₂
 CHR₁N(CH₃)R₂ o NR₁₂NR₁R₂

cuando la línea de puntos en C—G representa un doble enlace entonces G es hidrógeno
 oxígeno azufre NH o N(alquilo C₁ C₄)

20 cuando la línea de puntos en C—G no representa un doble enlace entonces C—G es

- C(H)(NH₂) CH₂ C(H)(metoxi) C(H)(etoxi) C(H)(O(alquilo C₃-C₄)) C(H)(halo)
 C(H)(trifluorometoxi) C(H)(metilo) C(H)(etilo) C(H)(alquilo C₃-C₄) C(H)(S(alquilo
 C₁-C₄)) C(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) ciclopropilo C(H)(ciclopropilo) trimetoxi
 C(H)(NH₂) C(H)(NHCH₃) C(H)(N(CH₃)₂) o C(H)(trifluorometilo)
- 5 donde dichos grupos ciclopropilo metoxi etoxi alquilo C₃-C₄ y alquilo C₁-C₄ de C__G
 pueden estar opcionalmente sustituidos con un OH metoxi o trifluorometoxi o pueden
 estar opcionalmente sustituidos con uno a seis átomos de fluor
- Y es CH o N
- Z es NH O S N(alquilo C₁-C₂) NC(O)CF₃ o C(R₁₃R₁₄) donde R₁₃ y R₁₄ son cada
 10 uno independientemente hidrogeno trifluorometilo o metilo o uno de R₁₃ y R₁₄ es cia
 no y el otro es hidrogeno o metilo o C(R₁₃R₁₄) es un grupo ciclopropilo o Z es nitróge
 no o CH y forma un anillo heterociclico de cinco o seis miembros condensado con R₅
 cuyo anillo comprende opcionalmente dos o tres miembros heterologos adicionales se
 leccionados independientemente entre oxigeno nitrogeno NR₁₂ y S(O)_m y opcional
 15 mente comprende de uno a tres dobles enlaces y está opcionalmente sustituido con
 halo alquilo C₁-C₄ O(alquilo C₁-C₄) NH₂ NHCH₃ N(CH₃)₂ CF₃ o OCF₃ con la condi
 ción de que dicho anillo no contiene ninguno de los enlaces S-S- S-O- N-S- o O-
 O- y no comprende mas de dos miembros heterologos oxigeno o S(O)_m
- R₁ es C(O)H C(O)(alquilo C₁-C₆) C(O)(alquilenos C₁-C₆)(cicloalquilo C₃-C₈) C(O)(ciclo
 20 alquilenos C₃-C₈)(cicloalquilo C₃-C₈) C(O)(alquilenos C₁-C₆)(heterocicloalquilo C₄-C₈)
 C(O)(cicloalquilenos C₃-C₈)(heterocicloalquilo C₄-C₈) alquilo C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₈
 heterocicloalquilo C₄-C₈ (alquilenos C₁-C₆)(cicloalquilo C₃-C₈) (cicloalquilenos C₃-
 C₈)(cicloalquilo C₃-C₈) (alquilenos C₁-C₆)(heterocicloalquilo C₄-C₈) (cicloalquilenos C₃-
 C₈)(heterocicloalquilo C₄-C₈) o O-anilo o -O-(alquilenos C₁-C₆)-anilo donde dichos gru
 25 pos anilo heterocicloalquilo C₄-C₈ alquilo C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₈ cicloalquilenos C₃-
 C₈ y alquilenos C₁-C₆ pueden estar cada uno independientemente opcionalmente sus
 tituidos con uno a seis fluoro y pueden estar cada uno independientemente opcio
 nalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R₈ independientemente seleccionados
 del grupo constituido por alquilo C₁-C₄ cicloalquilo C₃-C₈ hidroxilo cloro bromo yodo
 30 CF₃ O(alquilo C₁-C₆) O-(cicloalquilo C₃-C₈) O-CO(alquilo C₁-C₄) O-CO-NH(alqui
 lo C₁-C₄) O-CO-N(R₂₄)(R₂₅) N(R₂₄)(R₂₅) S(alquilo C₁-C₄) S(cicloalquilo C₃-C₈) N
 (alquilo C₁-C₄)CO(alquilo C₁-C₄) NHCO(alquilo C₁-C₄) COO(alquilo C₁-C₄) CONH
 (alquilo C₁-C₄) CON(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₂) CN NO₂ OSO₂(alquilo C₁-C₄)
 S⁺(alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₂)I SO(alquilo C₁-C₄) y SO₂(alquilo C₁-C₄) y donde los
 35 restos alquilo C₁-C₆ alquilenos C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₈ cicloalquilenos C₃-C₈ y hetero
 cicloalquilo C₃-C₈ de R₁ pueden contener independientemente opcionalmente de uno a

- tres dobles o triples enlaces y donde los restos alquilo C_1 C_4 y los restos alquilo C_1 C_6 de R_8 pueden estar independientemente opcionalmente sustituidos con hidroxilo amino alquilo C_1 C_4 anilo CH_2 -anilo cicloalquilo C_3 C_5 o O -(alquilo C_1 C_4) y pueden estar independientemente opcionalmente sustituidos con uno a seis fluor y pueden contener
- 5 opcionalmente uno o dos dobles o triples enlaces y donde cada uno de los grupos heterocicloalquilo de R_1 contiene de uno a tres restos heterologos seleccionados entre oxígeno $S(O)_m$ nitrógeno y NR_{12}
- R_2 es hidrógeno alquilo C_1 C_{12} cicloalquilo C_3 C_8 heterocicloalquilo C_4 C_8 (alquileno C_1 C_6)(cicloalquilo C_3 - C_8) (cicloalquileno C_3 - C_8)(cicloalquilo C_3 - C_8) (alquileno C_1 C_6)
- 10 (heterocicloalquilo C_4 C_8) (cicloalquileno C_3 - C_8)(heterocicloalquilo C_4 - C_8) anilo (alquileno C_1 C_6)anilo o (cicloalquileno C_3 C_8)(anilo) donde cada uno de los grupos R_2 anteriores puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre cloro fluor y alquilo C_1 C_6 donde uno de dichos uno a tres sustituyentes puede ser seleccionado adicionalmente entre bromo yodo
- 15 alcoxi C_1 C_6 OH $O-CO$ -(alquilo C_1 - C_6) $O-CO$ N (alquilo C_1 - C_4)(alquilo C_1 C_2) $-S$ (alquilo C_1 C_6) $S(O)$ (alquilo C_1 C_6) $S(O)_2$ (alquilo C_1 C_6) S^+ (alquilo C_1 C_6)(alquilo C_1 C_2) I CN y NO_2 y donde los restos alquilo C_1 C_{12} (alquileno C_1 - C_6) (cicloalquilo C_3 - C_8) (cicloalquileno C_3 - C_8) y (heterocicloalquilo C_4 C_8) de R_2 pueden contener independientemente opcionalmente de uno a tres dobles o triples enlaces y donde
- 20 cada uno de los grupos heterocicloalquilo de R_2 contiene de uno a tres restos heterologos seleccionados entre oxígeno $S(O)_m$ nitrógeno y NR_{12}
- o cuando R_1 y R_2 están como en $NHCHR_1R_2$ $OCHR_1R_2$ $SCHR_1R_2$ $-CHR_1R_2$ o NR_1R_2 R_1 y R_2 de B pueden formar un anillo saturado de 5 a 8 miembros que puede contener opcionalmente uno o dos dobles enlaces y en el cual uno o dos de los carbonos del anillo puede estar opcionalmente reemplazado por un oxígeno $S(O)_m$ nitrógeno o NR_{12} y cuyo anillo carbociclico puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3
- 25 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por hidroxilo alquilo C_1 - C_4 fluor cloro bromo yodo CF_3 O -(alquilo C_1 C_4) $-O-CO$ (alquilo C_1 - C_4) $O-CO-NH$ (alquilo C_1 - C_4) $O-CO-N$ (alquilo C_1 C_4)(alquilo C_1 C_2) NH (alquilo C_1 C_4) N (alquilo C_1 C_2)(alquilo C_1 C_4) S (alquilo C_1 - C_4) N (alquilo C_1 C_4) CO (alquilo C_1 C_4) $NHCO$ (alquilo C_1 C_4) COO (alquilo C_1 C_4) $CONH$ (alquilo C_1 C_4) CON (alquilo C_1 C_4)(alquilo C_1 C_2) CN NO_2 OSO_2 (alquilo C_1 C_4) SO (alquilo C_1 C_4) y SO_2 (alquilo C_1 C_4) donde uno de dichos uno a tres sustituyentes puede ser adicionalmente seleccionado de fenilo
- R_3 es metilo etilo fluor cloro bromo yodo ciano metoxi OCF_3 NH_2 NH (alquilo C_1 C_2) $N(CH_3)_2$ $NHCOCF_3$ $NHCH_2CF_3$ $S(O)_m$ (alquilo C_1 C_4) $CONH_2$ $CONHCH_3$ $CON(CH_3)_2$ CF_3 o CH_2OCH_3
- 35

R₄ es hidrógeno alquilo C₁-C₄ cicloalquilo C₃-C₅ (alquilenos C₁-C₄)(cicloalquilo C₃-C₅)
 (cicloalquilenos C₃-C₅)(cicloalquilo C₃-C₅) ciano fluor cloro bromo yodo OR₂₄ alcoxi
 C₁-C₆ O (cicloalquilo C₃-C₅) O (alquilenos C₁-C₄)(cicloalquilo C₃-C₅) O (cicloalquile-
 no C₃-C₅)(cicloalquilo C₃-C₅) CH₂SC(S)O(alquilo C₁-C₄) CH₂OCF₃ CF₃ amino nitro
 5 NR₂₄R₂₅ (alquilenos C₁-C₄) OR₂₄ (alquilenos C₁-C₄)Cl (alquilenos C₁-C₄)NR₂₄R₂₅
 NHCOR₂₄ NHCONR₂₄R₂₅ C=NOR₂₄ NHNR₂₄R₂₅ S(O)_mR₂₄ C(O)R₂₄ OC(O)R₂₄
 C(O)CN C(O)NR₂₄R₂₅ C(O)NHNR₂₄R₂₅ y COOR₂₄ donde los grupos alquilo y al-
 quilenos de R₄ pueden contener independientemente opcionalmente uno o dos dobles o
 10 triples enlaces y pueden estar independientemente opcionalmente sustituidos con uno
 o dos sustituyentes R₁₀ independientemente seleccionados entre hidroxilo amino NH
 COCH₃ NHCOCH₂Cl NH(alquilo C₁-C₂) N(alquilo C₁-C₂)(alquilo C₁-C₂) COO(al-
 quilo C₁-C₄) COOH CO(alquilo C₁-C₄) alcoxi C₁-C₆ haloalquilo C₁-C₃ ciano y nitro y
 con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre fluor y cloro
 R₅ es anillo o heteroanillo y está sustituido con uno a cuatro sustituyentes R₂₇ indepen-
 15 dientemente seleccionados entre halo alquilo C₁-C₁₀ (alquilenos C₁-C₄)(cicloalquilo C₃-
 C₈) (alquilenos C₁-C₄)(heterocicloalquilo C₄-C₈) (cicloalquilo C₃-C₈) (heterocicloalqui-
 lo C₄-C₈) (cicloalquilenos C₃-C₈)(cicloalquilo C₃-C₈) (cicloalquilenos C₃-C₈)(heterociclo-
 alquilo C₄-C₈) haloalquilo C₁-C₄ haloalcoxi C₁-C₄ nitro ciano NR₂₄R₂₅ NR₂₄COR₂₅
 NR₂₄CO₂R₂₆ COR₂₄ OR₂₅ CONR₂₄R₂₅ CO(NOR₂₂)R₂₃ CO₂R₂₆ C=N(OR₂₂)R₂₃ y
 20 S(O)_mR₂₃ donde dichos grupos alquilo C₁-C₁₀ cicloalquilo C₃-C₈ (alquilenos C₁-C₄)
 (cicloalquilo C₃-C₈) (cicloalquilenos C₃-C₈) y (heterocicloalquilo C₄-C₈) pueden estar op-
 cionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente selecciona-
 dos entre alquilo C₁-C₄ cicloalquilo C₃-C₈ (alquilenos C₁-C₄)(cicloalquilo C₃-C₈) (ciclo-
 alquilenos C₃-C₈)(cicloalquilo C₃-C₈) haloalquilo C₁-C₄ hidroxilo alcoxi C₁-C₆ nitro halo
 25 ciano NR₂₄R₂₅ NR₂₄COR₂₅ NR₂₄CO₂R₂₆ COR₂₄ OR₂₅ CONR₂₄R₂₅ CO₂R₂₆
 CON(OR₂₂)R₂₃ y S(O)_mR₂₃ y donde dos sustituyentes adyacentes del grupo R₅ pue-
 den formar opcionalmente un anillo de 5-7 miembros saturado o insaturado conden-
 sado con R⁵ cuyo anillo puede contener opcionalmente uno dos o tres miembros
 heterologos independientemente seleccionados entre O S(O)_m y N pero ninguno de
 30 los enlaces S-S -O-O- S-O- o N-S- y cuyo anillo está opcionalmente sustituido
 con alquilo C₁-C₄ cicloalquilo C₃-C₈ (alquilenos C₁-C₄)(cicloalquilo C₃-C₈)
 (cicloalquilenos C₃-C₈)(cicloalquilo C₃-C₈) haloalquilo C₁-C₄ nitro halo ciano
 NR₂₄R₂₅ NR₂₄COR₂₅ NR₂₄CO₂R₂₆ COR₂₄ OR₂₅ CONR₂₄R₂₅ CO₂R₂₆
 CON(OR₂₆)R₂₅ o S(O)_mR₂₃ donde uno de dichos uno a cuatro sustituyentes opcio-
 35 nales R₂₇ puede ser adicionalmente seleccionado entre SO₂NH(alquilo C₁-C₄)
 SO₂NH(alquilenos C₁-C₄)(cicloalquilo C₃-C₈) SO₂NH(cicloalquilo C₃-C₈)

- SO₂NH(cicloalquileo C₃-C₈)(cicloalquilo C₃-C₈) SO₂N(alquilo C₁ C₄)(alquilo C₁ C₂)
 SO₂NH₂ NHSO₂(alquilo C₁ C₄) NHSO₂(cicloalquilo C₃-C₈) NHSO₂(alquileo C₁
 C₄)(cicloalquilo C₃ C₈) y NHSO₂(cicloalquileo C₃ C₈)(cicloalquilo C₃ C₈) y donde los
 grupos alquilo y alquileo de R₅ pueden contener independientemente opcionalmente
 5 un doble o triple enlace
- R₆ es hidrógeno alquilo C₁ C₈ cicloalquilo C₃-C₈ (alquileo C₁ C₈)(cicloalquilo C₃-C₈)
 o (cicloalquileo C₃ C₈)(cicloalquilo C₃-C₈) donde dichos alquilo y cicloalquilo pueden
 estar opcionalmente sustituidos con un grupo hidroxí metoxi etoxi o fluor
 o cuando el compuesto es un compuesto de la fórmula II R₆ y R₄ pueden formar jun
 10 tos un grupo oxo (=O) o pueden estar conectados para formar un anillo carbocíclico de
 3-8 miembros que opcionalmente contiene uno a tres dobles enlaces y que opcional
 mente contiene uno dos o tres miembros heterólogos en el anillo seleccionados entre
 O S(O)_m N y NR₁₂ pero que no contiene ninguno de los enlaces S-S O-O S-O-
 o N-S- y además esta opcionalmente sustituido con alquilo C₁ C₄ o cicloalquilo C₃-C₈
 15 donde dicho sustituyente alquilo C₁ C₄ puede contener opcionalmente un doble o triple
 enlace
- R₇ es hidrógeno metilo fluor cloro bromo yodo ciano hidroxí O(alquilo C₁ C₂)
 O(ciclopropilo) COO(alquilo C₁ C₂) COO(cicloalquilo C₃-C₈) OCF₃ CF₃ CH₂OH o
 CH₂OCH₃
- 20 R₁₁ es hidrógeno hidroxí fluor etoxi o metoxi
 R₁₂ es hidrógeno o alquilo C₁ C₄
- R₁₆ y R₁₇ son cada uno independientemente hidrógeno hidroxí metilo etilo metoxi o
 etoxi con la excepción de que R₁₆ y R₁₇ no son ambos metoxi o etoxi
 o R₁₆ y R₁₇ forman juntos un grupo oxo (=O)
- 25 o R₁₆ y R₁₇ están conectados para formar un anillo carbocíclico de 3-8 miembros que
 opcionalmente contiene uno a tres dobles enlaces y que opcionalmente contiene de
 uno a tres miembros heterólogos en el anillo seleccionados entre O S(O)_m N y NR₁₂
 pero que no contiene ninguno de los enlaces S-S O-O S-O o N-S- y además
 esta opcionalmente sustituido con alquilo C₁ C₄ o cicloalquilo C₃ C₈ donde dicho sus
 30 tituyente alquilo C₁ C₄ puede contener opcionalmente un doble o triple enlace
- R₂₂ se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno alquilo C₁ C₄
 haloalquilo C₁ C₄ alquileo C₃-C₈ alquilo C₃-C₈ cicloalquilo C₃-C₈ (cicloalquileo C₃-
 C₈)(cicloalquilo C₃-C₈) y (alquileo C₁ C₄)(cicloalquilo C₃-C₈)
- R₂₃ se selecciona independientemente en cada caso entre alquilo C₁ C₄ haloalquilo
 35 C₁ C₄ alcóxialquilo C₂-C₈ cicloalquilo C₃-C₈ (alquileo C₁ C₄)(cicloalquilo C₃-C₈)
 (cicloalquileo C₃ C₈)(cicloalquilo C₃-C₈) anilo (alquileo C₁ C₄)anilo piperidina pi

rolidina piperazina N metilpiperazina morfolina y tiomorfolina

R_{24} y R_{25} se seleccionan independientemente en cada caso entre hidrogeno alquilo C_1 C_4 haloalquilo C_1 C_4 especialmente CF_3 CHF_2 CF_2CF_3 o CH_2CF_3 (alquilenos C_1 C_4)OH (alquilenos C_1 C_4) O (alquilo C_1 C_4) (alquilenos C_1 C_4) O (cicloalquilo C_3 C_5)
 5 cicloalquilo C_3 C_8 (alquilenos C_1 C_4)(cicloalquilo C_3 C_8) (cicloalquilenos C_3 C_8)(cicloalquilo C_3 C_8) heterocicloalquilo C_4 C_8 (alquilenos C_1 C_4)(heterocicloalquilo C_4 C_8) (cicloalquilenos C_3 C_8)(heterocicloalquilo C_4 C_8) anilo y (alquilenos C_1 C_4)(anilo) donde los grupos heterocicloalquilo C_4 C_8 pueden estar cada uno independientemente opcionalmente sustituido con anilo CH_2 anilo o alquilo C_1 C_4 y pueden contener opcio
 10 nalmente uno o dos dobles o triples enlaces o cuando R_{24} y R_{25} estan como $NR_{24}R_{25}$ $C(O)NR_{24}R_{25}$ (alquilenos C_1 C_4) $NR_{24}R_{25}$ o $NHC(O)NR_{24}R_{25}$ entonces $NR_{24}R_{25}$ puede formar ademas opcionalmente un anillo heterociclico de 4 a 8 miembros que contiene opcionalmente uno o dos miembros heterologos adicionales independientemente seleccionados entre $S(O)_m$ oxigeno nitrogeno y NR_{12} y que contiene opcionalmente uno
 15 a tres dobles enlaces

R_{26} se selecciona independientemente en cada caso entre alquilo C_1 C_4 haloalquilo C_1 C_4 cicloalquilo C_3 C_8 (alquilenos C_1 C_4)(cicloalquilo C_3 C_8) (cicloalquilenos C_3 C_8)(cicloalquilo C_3 C_8) anilo y (alquilenos C_1 C_4)(anilo) y donde cada m es independientemente cero uno o dos
 20 con la condicion de que los grupos heterocicloalquilo del compuesto de la formula I II o III no comprenden ninguno de los enlaces S-S- S-O- N-S- o O-O- y no comprenden mas de dos miembros heterologos oxigeno o $S(O)_m$

2 Un compuesto segun la reivindicacion 1 donde R_4 es $C(O)$ (alquilo C_1 C_2) $C(O)N$ (alquilo C_1 C_4)(alquilo C_1 C_4) $C(O)NH_2$ $C(O)NH$ (alquilo C_1 C_4) OCH_3 OCF_3
 25 $NHCH_2CF_3$ NH (alquilo C_1 C_2) $N(CH_3)$ (alquilo C_1 C_2) OCF_3 $OCHF_2$ $CONHNH_2$ $CONHNHCH_3$ $O-CH_2CH_3$ $C(O)O$ (alquilo C_1 C_2) alquilo C_1 C_4 CF_3 o S (alquilo C_1 C_4)

3 Un compuesto segun la reivindicación 1 donde R_4 es $C(O)NHCH_2$ (cicloalquilo C_3 C_5) $C(O)NH$ (cicloalquilo C_3 C_5) $C(O)N$ (cicloalquilo C_3 C_5)₂ $C(O)NR_{24}R_{25}$ donde
 30 R_{24} y R_{25} forman un anillo heterociclico de 4 5 o 6 miembros $C(O)NH$ (heterocicloalquilo C_4 C_8) o $C(O)NH(CH_2$ (heterocicloalquilo C_4 C_8))

4 Un compuesto segun la reivindicacion 1 donde R_4 es OCH_2 (cicloalquilo C_3 C_5) O -(cicloalquilo C_3 C_5) SCH_2 (cicloalquilo C_3 C_5) o S (cicloalquilo C_3 C_5)

5 Un compuesto segun la reivindicación 2 donde R_4 es $COOCH_3$

35 6 Un compuesto segun la reivindicación 2 donde R_4 es $CONH_2$

7 Un compuesto segun la reivindicacion 2 donde R_4 es $CONHCH_3$

- 8 Un compuesto segun la reivindicacion 2 donde R_4 es $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
- 9 Un compuesto segun la reivindicación 2 donde R_4 es $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$
- 10 Un compuesto segun la reivindicación 2 donde R_4 es OCH_3 CH_3 CH_2CH_3 cloro bromo yodo CH_2OH CH_2OCH_3 CH_2OCF_3 o CF_3 .
- 5 11 Un compuesto segun la reivindicación 2 donde R_4 es SCH_3
- 12 Un compuesto segun la reivindicación 2 donde R_4 es OCHF_2
- 13 Un compuesto segun la reivindicación 1 donde B es NR_1R_2 o NHCHR_1R_2
- 14 Un compuesto segun la reivindicación 13 donde B es $\text{NHCH}(\text{alquilo } C_1 C_4)$ $\text{NH}(\text{CH}(\text{alquilo } C_1 C_4)((\text{alquilenos } C_1 C_3)\text{-OH})$ $\text{NHCH}(\text{alquilo } C_1 C_4)((\text{alquilenos } C_1 C_2)\text{-O-CH}_3)$ $\text{NHCH}(\text{alquilo } C_1 C_4)((\text{alquilenos } C_1 C_2)\text{-O-CH}_2\text{CH}_3)$ $\text{NHCH}(\text{alquilo } C_1 C_4)((\text{alquilenos } C_1 C_2)\text{-OH})$ $\text{NHCH}(\text{alquilo } C_1 C_4)((\text{alquilenos } C_1 C_2)\text{-OCF}_3)$ $\text{NHCH}(\text{alquilo } C_1 C_4)((\text{alquilenos } C_1 C_2)\text{-N}(\text{CH}_3)_2)$ o $\text{NHCH}(\text{alquilo } C_1 C_4)((\text{alquilenos } C_1 C_2)\text{-NH pirrolidinilo})$
- 15 15 Un compuesto segun la reivindicación 13 donde R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo $C_1 C_4$ (alquilenos $C_1 C_2$)(ciclopropilo) y ciclopropilo y donde R_2 se puede seleccionar ademas de CH_2CF_3 y donde R_1 puede estar opcionalmente sustituido con uno a seis fluor o uno o dos alquilo $C_1 C_4$ CF_3 SCH_3 SCH_2CH_3 $\text{S}^+(\text{CH}_3)_2\text{I}^-$ ciclopropilo $\text{-O-(alquilo } C_1 C_2)$ $\text{O-(alquil } C_1 C_2)\text{-OH}$ $\text{O-(alquil } C_1 C_2)\text{-O-(alquilo } C_1 C_2)$ OH O ciclopropilo $\text{C(=O)(alquilo } C_1 C_2)$ S-ciclopropilo $\text{O-CH}_2\text{-ciclopropil}$ NH_2 NH azetidino $\text{N(CH}_3)_2$ NH pirrolidino $\text{C(CH}_3)_2(\text{NH}_2)$ OCF_3 donde dichos grupos alquilo $C_1 C_4$ azetidino y pirrolidino pueden estar ademas opcionalmente sustituidos con anillo $\text{-CH}_2\text{-anillo}$ o alquilo $C_1 C_4$ y pueden contener opcionalmente uno o dos dobles o triples enlaces
- 25 16 Un compuesto segun la reivindicación 1 donde B se selecciona entre OCHR_1R_2 SCHR_1R_2 CHR_1NHR_2 $\text{CHR}_1\text{N(CH}_3)_2$ CHR_2OR_1 y CHR_1OR_2
- 30 17 Un compuesto segun la reivindicación 16 donde R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo $C_1 C_4$ (alquilenos $C_1\text{-}C_2$)(ciclopropilo) y ciclopropilo y donde R_2 se puede seleccionar ademas de CH_2CF_3 y donde R_1 puede estar opcionalmente sustituido con uno a seis fluor o uno o dos alquilo $C_1 C_4$ CF_3 SCH_3 SCH_2CH_3 $\text{S}^+(\text{CH}_3)_2\text{I}^-$ ciclopropilo $\text{O-(alquilo } C_1\text{-}C_2)$ $\text{O-(alquil } C_1 C_2)\text{-OH}$ $\text{O-(alquil } C_1\text{-}C_2)\text{-O (alquilo } C_1 C_2)$ OH O ciclopropilo $\text{C(=O)(alquilo } C_1 C_2)$ S-ciclopropilo $\text{O-CH}_2\text{-ciclopropil}$ NH_2 NH azetidino $\text{N(CH}_3)_2$ NH pirrolidino $\text{C(CH}_3)_2(\text{NH}_2)$ OCF_3 donde dichos grupos alquilo $C_1 C_4$ azetidino y pirrolidino pueden estar además opcionalmente sustituidos con anillo $\text{CH}_2\text{-anillo}$ o alquilo $C_1 C_4$ y pueden contener opcionalmente uno o dos dobles o triples enlaces
- 35 18 Un compuesto segun la reivindicación 1 donde B es NR_1R_2 NHCHR_1R_2

154

OCHR₁R₂ o SCHR₁R₂ y donde R₁ y R₂ de B estan conectados para formar un anillo de 5 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos dobles enlaces donde uno o dos de los átomos de carbono del anillo de dicho anillo esta opcionalmente reemplazado por oxígeno o azufre y donde dicho anillo esta opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁ C₄ donde uno de dichos 1 a 3 sustituyentes puede ser adicionalmente seleccionado de fenilo

19 Un compuesto segun la reivindicación 18 donde B es tiazolidinilo NH tiazolidinilo NH tetrahydrofuranilo pirrolidinilo O-tetrahydrofuranilo donde dichos grupos tetrahydrofuranilo tiazolidinilo y pirrolidinilo estan opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁ C₄ donde uno de dichos sustituyentes puede ser adicionalmente seleccionado de fenilo

20 Un compuesto segun la reivindicación 20 donde B es -tiazolidinilo

21 Un compuesto segun la reivindicación 20 donde B es NH tiazolidinilo

22 Un compuesto segun la reivindicación 20 donde B es NH tetrahydrofuranilo

23 Un compuesto segun la reivindicación 20 donde B es pirrolidinilo

24 Un compuesto segun la reivindicación 20 donde B es O-tetrahydrofuranilo

25 Un compuesto segun la reivindicación 1 donde R₃ es metilo etilo O CH₃ O-CF₃ Cl S-CH₃ o CF₃

26 Un compuesto segun la reivindicación 1 donde la linea de puntos en C__N(R₆) representa un doble enlace y la linea de puntos en C__G no representa un doble enlace y C__G es CH₂ C(H)(CH₃) o C(H)(CH₂CH₃)

27 Un compuesto segun la reivindicación 1 donde la linea de puntos en C__G representa un doble enlace y C__G es C=O C=S o C=NH y C__N(R₆) es C NH o C N(alquilo C₁ C₄)

28 Un compuesto de la formula II segun la reivindicación 1 donde CR₁₆R₁₇ y CR₄R₆ se seleccionan cada uno independientemente entre -C=O CH₂ CH(alquilo C₁ C₄) C(alquilo C₁ C₂)₂ ciclopropilo CHOH CHOCH₃ C(OCH₂CH₂) y C(CH₂OCH₂)

29 Un compuesto de la formula II segun la reivindicación 28 donde CR₁₆R₁₇ se selecciona entre CH₂ CH(alquilo C₁ C₄) C(alquilo C₁ C₂)₂ ciclopropilo CHOH y CHOCH₃ y CR₄R₆ es C=O CH₂ CH(alquilo C₁ C₂) o CHOCH₃

30 Un compuesto segun la reivindicación 1 donde R₅ es anillo o heteroanillo opcionalmente sustituido seleccionado entre los grupos opcionalmente sustituidos fenilo tiazolilo naftilo tienilo benzotienilo pindilo quinolilo quinazolinilo quinoxalinilo pirazinilo pirimidinilo indazolilo imidazolilo furanilo bencimidazolilo benzofuranilo

benzotiazolilo benzoisoxazolilo isotiazolilo pirazolilo pirrolilo indolilo pirrolopinidilo oxazolilo benzoxazolilo benzotiadiazolilo pindilo benzo[1 3]dioxolilo y 2 3 dihidro-benzo[1 4]dioxinilo

31 Un compuesto segun la reivindicacion 1 donde R_5 está sustituido con uno a
 5 cuatro R_{27} seleccionados independientemente entre alquilo C_1 C_4 O(alquilo C_1 C_4)
 cloro bromo $CH(CH_3)(OH)$ $C(CH_3)_2(OH)$ $CH(CH_3)(OCH_3)$ $C(CH_3)_2(OCH_3)$ OCF_3
 $OCHF_2$ O ciclopropilo (CH_2 ciclopropilo $CH(CF_3)(OH)$ $CH(CF_3)(OCH_3)$
 $C(=O)(CF_3)$ 2 ciclopropil 1 OH 1 ciclopropil 2 OH 1 ciclopropil 1 NH_2 O-oxetanilo
 O-tetrahidrofuranilo ciclopropilo y SCH_3

10 32 Un compuesto segun la reivindicacion 1 donde R_5 es fenilo sustituido con
 dos o tres grupos R_{27}

33 Un compuesto segun la reivindicacion 31 donde R_5 es fenilo sustituido con
 dos o tres grupos R_{27}

34 Un compuesto segun la reivindicacion 1 donde Z es O NH o $NC(=O)CF_3$

15 35 Un compuesto segun la reivindicacion 1 donde R_5 es fenilo y Z es N o CH y
 está conectado al *orto*-carbono adyacente por medio de un puente de alqueno de dos
 o tres miembros para formar un anillo de cinco o seis miembros condensado con R_5
 donde uno o dos de los carbonos del puente de alqueno pueden ser opcionalmente
 reemplazados por un miembro seleccionado independientemente entre oxigeno
 20 $S(O)_m$ nitrogeno NR_{12} y CHR_{12} y donde dicho anillo puede comprender opcional
 mente uno o dos dobles enlaces con la condicion de que dicho anillo no contiene nin
 guno de los enlaces S-S S-O N-S o O-O

36 Un compuesto segun la reivindicacion 1 seleccionado del grupo constituido
 por

25 2 [2 (4-cloro-2 6 dimetil fenoxi) 6-metil 3-nitro pindin 4-(S) ilamino] butan 1 ol
 (1 metoximetil propil) [6 metil 3 nitro 2 (4-trifluorometoxi fenoxi) pindin 4 il] amina
 [2 (2 amino-4 6 dicloro-fenoxi) 6-metil 3 nitro pindin 4-il] (1 metoximetil propil) amina
 3-metoxi 2 [4 (1 metoximetil propilamino) 6-metil 3-nitro-pindin 2 iloxi] benzaldehido
 [2 (2 6 dibromo-4-trifluorometoxi fenoxi)-6 metil 3-nitro pindin-4-il] (1 metoximetil pro-
 30 pil)-amina
 [2 (2 bromo 4-cloro-6 metoxi fenoxi)-6 metil 3 nitro-pindin-4 il] (1 metoximetil propil)
 amina
 [2 (2 4 dicloro fenoxi) 6-metil 3 nitro-pindin 4-il] (1 metoximetil propil) amina
 [2 (2 bromo-6 cloro-4-metoxi fenoxi)-6-metil 3 nitro-pindin 4-il] (1 metoximetil propil)
 35 amina
 (1 metoximetil propil) [6-metil 3 nitro-2 (2 4 6 trimetoxi fenoxi) pindin-4-il] amina

- 2 cloro N [4 (1 etil propilamino) 6 metil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) pindin 3 il] acetamida
- 3 cloro N [4 (1 etil propilamino) 6 metil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) pindin 3-il] propionamida
- 2 cloro N [4 (1 etil propilamino) 6 metil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) pindin 3 il] propionamida
- 5 N3-alil N4-(1 etil propil) 6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindina 3 4 diamina
- N3-(3 cloro-propil) N4-(1 etil propil)-6 metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindina 3 4-diamina
- N4-(1 etil propil)-6 metil N3-propa 1 2 dienil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindina 3 4 diamina
- 10 2 [3 amino-2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi)-6 metil pindin 4-(S) ilamino] butan 1 ol
- ester metilico del acido 2 (4 cloro-2 6 dimetil fenoxi) 4 (1 etil propilamino) 6-metil nicotínico
- ester metilico del acido 2 (4 bromo 2 6 dimetil fenoxi)-4 (1 etil propilamino)-6 metil nicotínico
- 15 ester metilico del acido 4-(1 etil prop 2 inilamino)-6 metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) nicotínico
- ester metilico del acido 4-(S) (1 hidroximetil propilamino) 6-metil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) nicotínico
- 20 ester metilico del acido 4-(1 etil 2 hidroxil propilamino) 6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) nicotínico
- ester metilico del acido 2 (4-bromo-2 6-dimetil fenoxi) 4-(S) (1 hidroximetil propilamino)-6 metil nicotínico
- ester metilico del acido 2 (4 bromo-2 6-dimetil fenoxi) 4-(S) (1 metoximetil propilamino)-6 metil nicotínico
- 25 ester metilico del acido 2 (4 cloro-2 6 dimetil fenoxi) 4-(1 hidroximetil propilamino) 6 metil nicotínico
- ester metilico del acido 2 (4-cloro 2 metoxi fenoxi)-4 (S) (1 hidroximetil propilamino)-6 metil nicotínico
- 30 éster metilico del ácido 2 (4 cloro-2 6-dimetil fenoxi) 4-(1 etil 2 hidroxil propilamino)-6 metil nicotínico
- ester metilico del acido 2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi) 4-(1 etil 2 metoxi propilamino) 6-metil nicotínico
- ester metilico del acido 2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi)-4 (1 etil 2 oxo-propilamino) 6-metil nicotínico
- 35 éster metilico del ácido 2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi)-4 (1 etil 2 oxo propilamino)-6

- metil nicotínico
- éster metílico del ácido 2 (4 cloro 2 6 dimetil fenoxi) 4 (S) (4 etil 2 oxo-oxazolidin 3 il) 6 metil nicotínico
- éster metílico del ácido 2 (4-cloro 2 6 dimetil fenoxi) 4-(S) {1 [(2 hidroxil etilamino) metil] propilamino}-6 metil nicotínico
- 5 éster metílico del ácido 4-[etil (2 hidroxil etil) amino] 6-metil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) nicotínico
- éster metílico del ácido 4-[etil (2 metanosulfoniloxil etil) amino] 6-metil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) nicotínico
- 10 éster metílico del ácido 4-[(2 hidroxil etil) tiofen 2 ilmetil amino] 6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) nicotínico
- éster metílico del ácido 4 (2 2 dimetil-4 fenil [1 3]dioxan 5 ilamino) 6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) nicotínico
- éster metílico del ácido 2 (4-cloro 2 6 dimetil fenoxi) 4-(S) (1 hidroximetil propilamino) 6-metil nicotínico
- 15 éster metílico del ácido 4 [etil (2 metoxil etil) amino] 6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) nicotínico
- éster metílico del ácido 2 (4-cloro 2 6-dimetil fenoxi)-4-(S R) &(S S) (1 etil 2 hidroxil propilamino) 6-metil nicotínico
- 20 éster metílico del ácido 2 (4 cloro-2 6-dimetil fenoxi) 4 (R) (1 hidroximetil propilamino) 6-metil nicotínico
- éster metílico del ácido 4 (2 hidroxil 1 hidroximetil etilamino)-6 metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) nicotínico
- éster metílico del ácido 4-(2 metoxil 1 metoximetil etilamino)-6 metil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) nicotínico
- 25 éster metílico del ácido 4-(1 hidroximetil-2 metoxil etilamino)-6-metil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) nicotínico
- éster metílico del ácido 2 (4-cloro 2 6 dimetil fenoxi) 4 (1 etil 2 hidroxil butilamino)-6-metil nicotínico
- 30 [2 (4-cloro-2 6 dimetil fenoxi)-4-(1 etil propilamino)-6-metil pindin 3-il] metanol
- [2 (4-bromo-2 6-dimetil fenoxi) 4-(1 etil propilamino)-6 metil pindin 3-il] metanol
- 2 [3-hidroximetil-6-metil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) pindin-4 (S) ilamino] butan 1 ol
- 3 [2 (4 cloro-2 6-dimetil fenoxi) 3 hidroximetil-6 metil pindin 4-ilamino] pentan 2 ol
- 2 [2 (2 6-dimetil fenoxi) 3-hidroximetil-6 metil pindin-4 ilamino] butan 1 ol
- 35 3-[3 hidroximetil-6 metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindin 4-ilamino] pentan 2 ol

- 2 [2 (4 cloro 2 metoxi fenoxi) 3-hidroximetil 6 metil pindin 4-ilamino] butan 1 ol
- 2 [2 (4 cloro 2 6 dimetil fenoxi) 3 hidroximetil 6 metil pindin 4-ilamino] butan 1 ol
- 2 {etil [3 hidroximetil-6 metil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) pindin 4 il] amino} etanol
- 4 [2 (4 cloro-2 6 dimetil fenoxi) 3 hidroximetil 6 metil pindin-4 ilamino] hexan 3 ol
- 5 2 [2 (4 cloro 2 metoxi fenoxi) 3 hidroximetil-6 metil pindin 4 (S) ilamino] butan 1 ol
- 4 [2 (4 cloro-2 6 dimetil fenoxi) 3 hidroximetil-6 metil pindin 4 ilamino] hexan 3 ol
- [2 (2 4-dimetoxi fenilamino)-4 (1 metoximetil propoxi) 6 metil pindin-3 il] metanol
- acido 2 (4 cloro 2 6-dimetil fenoxi) 4 (S) (1 hidroximetil propilamino)-6-metil nicotinico
- acido 4 (1 etil prop 2 inilamino) 6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) nicotinico
- 10 acido 2 (4 bromo 2 6 dimetil fenoxi)-4 (S) (1 metoximetil propilamino) 6 metil nicotini
co
- acido 4 (2 metoxi 1 metoximetil etilamino) 6 metil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) nicotinico
- [2 (4-cloro-2 6 dimetil fenoxi) 3-isobutoximetil-6-metil pindin-4-il] (1 etil propil) amina
- [3 etoximetil 6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindin-4 il] (1 etil propil) amina
- 15 [3 butoximetil-6 metil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) pindin 4-ilamino] butan-1 ol
- 1 [4-(1 etil propilamino)-6 metil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) pindin 3-il] etanol
- éster de acido acetico y 4-(1 etil propilamino)-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindin 3
ilmetilo
- 2 [2 (4-cloro-2 6 dimetil fenoxi) 3 (1 hidrox 1 metil etil) 6-metil pindin 4 (S) ilamino]
- 20 butan 1 ol
- [2 (4 cloro 2 6 dimetil fenoxi) 3 6 dimetil pindin-4-il] (1 etil propil) amina
- [2 (2 6-dimetil fenoxi) 3 6 dimetil pindin 4-il] (1 etil propil) amina
- [2 (4-bromo 2 6-dimetil fenoxi) 3 6-dimetil pindin 4-il] (1 etil propil) amina
- 4-[4-(1 etil propilamino) 3 6 dimetil pindin 2 iloxi] 3 5 dimetil benzaldehido
- 25 {4 [4-(1 etil propilamino) 3 6-dimetil pindin 2 iloxi]-3 5 dimetil fenil} metanol
- (1 etil propil) [2 (4 metoximetil 2 6-dimetil fenoxi) 3 6 dimetil pindin-4-il] amina
- [2 (4-etil 2 6 dimetil fenoxi) 3 6 dimetil pindin-4-il]-(1 etil propil) amina
- 2 {4-[4-(1-etil propilamino) 3 6-dimetil pindin 2 iloxi] 3 5 dimetil fenil} propan 2 ol
- 1 {4-[4-(1-etil propilamino) 3 5 dimetil pindin 2 iloxi] 3 5-dimetil fenil}-etanol
- 30 (1 etil propil) [2 (4 isopropenil 2 6 dimetil fenoxi) 3 5 dimetil pindin-4-il] amina
- (1 etil propil) [2 (4-isopropil 2 6-dimetil fenoxi)-3 5 dimetil pindin 4-il] amina
- [3 6-dimetil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindin-4 il] (1 etil alil) amina
- (1 etil propil) [2 (4-fluoro 2 6-dimetil fenoxi) 3 5-dimetil pindin-4 il] amina
- 2 [2 (2 6-dimetil fenoxi) 3 5-dimetil pindin-4-il] butan 1 ol
- 35 2 [3 6 dimetil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) pindin-4-(S) ilamino] butan 1 ol

- 3 [3 6 dimetil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) pindin-4 ilamino] pentan 2 ol
 3 [2 (4 cloro-2 6 dimetil fenoxi) 3 6-dimetil pindin-4-ilamino] pentan 2 ol
 bencil [3 6 dimetil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) pindin-4 il] etil amina
 [2 (4 cloro-2 6 dimetil fenoxi) 3 6 dimetil pindin 4 il] (1 metoximetil propil) amina
 5 2 [3 6-dimetil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) pindin-4 ilamino] 3 fenil propan 1 ol
 [2 (4 cloro-2 6 dimetil fenoxi) 3 6 dimetil pindin 4-il] (1 metoximetil propil) amina
 [2 (4 cloro-2 6-dimetil fenoxi) 3 6-dimetil pindin 4 il] (1 etoximetil propil) amina
 [3 6 dimetil 2 (2 4 6 trimetoxi fenoxi) pindin-4-il] (1 metoximetil propil) amina
 [2 (4 bromo-2 6-dimetil fenoxi) 3 metoxi 6-metil pindin-4-il] (1 etil propil) amina
 10 (1 etil propil) [3 metoxi-6 metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindin-4 il] amina
 [2 (4-cloro 2 6 dimetil fenoxi)-6 metil 3 propil pindin-4-il] (1 etil propil) amina
 [2 (4-bromo 2 6-dimetil fenoxi)-6-metil 3 propil pindin-4 il] (1 etil propil) amina
 (1 etil propil) [6-metil 3-propil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) pindin-4 il] amina
 [2 (2 4-dicloro-6-metil fenoxi) 3-metoxi-6 metil pindin-4 il] (1 etil propil) amina
 15 [2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi) 3-metoxi-6 metil pindin-4 il] (1 etil propil)-amina
 [2 (4-cloro-2 6 dimetil fenoxi) 3-metoxi-6 metil pindin-4-il] (1 metoximetil propil) amina
 [2 (2 4-dicloro-6-metil fenoxi) 3-metoxi-6-metil pindin-4-il] (1 metoximetil propil) amina
 [2 (4-cloro-2 metoxi fenoxi) 3 metoxi-6-metil pindin-4 il] (1 metoximetil-propil) amina
 [2 (3 cloro-2 6 dimetoxi fenoxi) 3-metoxi-6 metil pindin 4-il] (1 metoximetil propil) ami
 20 na
 (1 metoximetil propil) [3 metoxi 6-metil 2 (2 4 6-trimetoxi fenoxi) pindin-4-il] amina
 [3-metoxi 2 (4-metoxi 2 6 dimetil fenoxi)-6-metil pindin 4-il] (1-etoximetil propil) amina
 [2 (4-cloro 2 6-dimetoxi fenoxi) 3 etoxi 6 metil pindin-4 il] (1 metoximetil propil) amina
 2 [2 (4 cloro 2 6-dimetoxi fenoxi) 3 6-dimetil pindin-4-(S) ilamino] butan 1 ol
 25 2 [3-metoxi-6-metil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) pindin 4-(S) ilamino] butan 1 ol
 2 [2 (4 cloro-2 6-dimetil fenoxi) 3-metoxi-6 metil pindin-4-(S) ilamino] butan 1 ol
 4-[4-(1 hidroximetil propilamino) 3 metoxi-6-metil-pindin 2 iloxi] 3 5-dimetil benzonitrilo
 3 [2 (4 cloro-2 6-dimetil fenoxi) 3 6 dimetil pindin 4-ilamino] pentan 2 ol
 2 [2 metil 6-(2 4 6-trimetil fenoxi) pindin-4-ilamino] butan 1 ol
 30 (1 etil prop-2 inil) [2 metil-6 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindin-4-il] amina
 2 (4 bromo 2 6-dimetil fenoxi)-4 (1 etil propilamino) 6-metil pindin 3-ol
 4-(1 etil propilamino)-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindin 3-ol
 4-(S) (1 hidroximetil propilamino) 6-metil-2 (2 4 6 trimetil fenoxi) pindin 3-ol
 2 (4-cloro 2 6-dimetil fenoxi) 4 (1 hidroximetil propilamino)-6 metil pindin 3-ol
 35 2 (4 cloro-2 6-dimetil fenoxi) 4 (1 etil propilamino) 6-metil pindin 3 ol
 ester del acido cloro-acetico y 4 (1 etil propilamino) 6 metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pin

- din 3 ilo
 2 (4 cloro 2 6 dimetil fenoxi) 4-[(1 etil propil) metil amino]-6-metil pindin 3 ol
 [4-(1 etil propilamino) 6-metil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) pindin 3 il] acetonitrilo
 4-(1 etil propilamino)-6 metil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) pindina 3 carbaldehido
 5 (1 etil propil) [3-[(1 etil propilimino) metil]-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindin 4-il]
 amina
 ester dimetilico del acido 2 [4-(1-etil propilamino)-6-metil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi)
 pindin 3 ilmetil] malonico
 ester diisopropilico del acido 2 [4 (1 etil propilamino) 6-metil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) pi-
 10 ndin 3-ilmetil] malonico
 4-(1 etil propoxi)-6 metil 3 nitro-2 (2 4 6 trimetil fenoxi) pindina
 4-(1 etil propoxi) 6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindin 3-ilamina
 [4 (1 etil propoxi)-6 metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindin 3-il]-dimetil amina
 acido N [4 (1 etil propoxi) 6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindin 3 il] succinamico
 15 4-(1 etil propoxi) 3 6-dimetil 2 [3 (2 4 6-trimetil-pindinoxi)] pindina
 6-etil 4-(1 etil propoxi) 3-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi)] pindina
 4-(1 etil propoxi) 2 (4-fluoro-2 6 dimetil fenoxi)] 3 6-dimetil pindina
 [4-(1 etil propoxi) 3 6-dimetil pindin 2 il] (2 4 6-trimetil fenil) amina
 [4-(1 etil propoxi)-6 metil 2 (2 4 6-trimetil fenilamino) pindin 3 il] metanol
 20 [4-(1 etil propoxi)-6-metil 2 (2 4 6 trimetil fenilamino) pindin 3 il] oxo-acetonitrilo
 [4-(1 etil propoxi)-6-metil 2 (2 4 6 trimetil fenilamino) pindin 3-il] imidazol 1 il metano-
 na
 2 [4-(1 etil propoxi) 6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenilamino) pindin 3-il] propan 2 ol
 ester dimetilico del acido 2 [4-(1-etil propoxi)-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenilamino) pin-
 25 din 3-ilmetil] malonico
 acido 3 [4-(1 etil propoxi) 6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenilamino) pindin 3 il] propionico
 [3 aminometil-4 (1 etil propoxi)-6 metil pindin 2 il] (2 4 6-trimetil fenil) amina
 2 cloro-N [4 (1-etil propoxi)-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenilamino) pindin 3 ilmetil] aceta-
 mida
 30 sal hidrocioruro de [3-dimetilaminometil 4-(1 etil propoxi) 6-metil pindin 2 il] (2 4 6-tri-
 metil fenil)-amina
 ester O-etilico del ácido ditiocarbónico de S-[4 (1 etil propoxi)-6 metil 2 (2 4 6-trimetil-
 fenilamino) pindin 2 ilmetil] ester
 4-(1 etil propoxi)-6-metil 2 (2 4 6 trimetil fenilamino) nicotinamida
 35 4 (1 etil propoxi) 6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenilamino) nicotinonitrilo

- 4 (1 etil propoxi) 6 N N trimetil 2 (2 4 6 trimetil fenilamino) nicotinamida
 [4 (1 etil propoxi) 6 metil 2 (2 4 6-trimetil fenilamino) pindin 3 il] acetonitrilo
 [2 (4 bromo-2 6 dimetil fenilamino) 4-(1-etil propoxi) 6-metil pindin 3 il] metanol
 [2 (4 cloro 2 6 dimetil fenilamino)-4 (1 etil propoxi)-6-metil pindin-3 il] metanol
 5 [2 (2 4-dicloro-fenilamino)-4 (1 etil propoxi) 6-metil pindin 3 il] metanol
 [2 (2 4 dimetoxi fenilamino)-4-(1 metoximetil propoxi)-6 metil pindin 3-il] metanol
 [4-(1 etil propilamino)-6-metil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) pindin 3 il] imidazol 1 il metano
 na
 1 [4 (1 etil propilamino) 6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindin 3-il] etanona
 10 (1 etil propil) [6-metil-3 propil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindin-4 il] amina
 ester dimetilico del acido 2 [4-(1-etil propilamino) 6-metil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi)-pin
 din 3 ilmetil] 2 metil malónico
 [4-(1 etil propoxi)-6 metil pindin 2 il] (2 4 6-trimetil fenil) amina
 2 etil 1 [3-metoxi 6-metil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) pindin-4 il] butan 1 ol
 15 1 [3 metoxi-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindin-4-il] 2 metil butan 1 ol
 1 [3 6-dimetil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi)-pindin-4-il] propan 1 ol
 4 (1 metoxi propil) 3 6-dimetil 2 (2 4 6-trimetil-fenoxi) pindina
 4-(1 etoxi propil) 3 6-dimetil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) pindina
 4-(1 aliloxi propil) 3 6-dimetil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindina
 20 4-(1 butoxi propil) 3 6-dimetil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindina
 1 [2 (2 4-dicloro-6-metil fenoxi) 3-metoxi-6 metil-pindin 4-il] 2 etil-butan 1 ol
 1 [3 6-dimetil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) pindin 4-il] 2 2 2 trifluoro etanol
 1 [2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi)-3 6-dimetil pindin-4 il] 2 2 2 trifluoro etanol
 [2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi) 3 6 dimetil pindin 4-il] pindin 2 il metanol
 25 1 [2 (4-cloro 2 6-dimetil fenoxi) 3-metoxi 6-metil pindin-4-il] 2 etil butan 1 ol
 1 [3 6-dimetil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindin-4-il] propan 1 ona
 1 [2 (4-cloro 2 6-dimetil fenoxi)-3 6-dimetil pindin-4-il] 2 2 2 trifluoro-etanona
 [2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi) 3 6-dimetil pindin-4-il] pindin-2 il metanona
 1 [2 (4-cloro 2 6-dimetil fenoxi) 3-metoxi-6-metil pindin-4-il] 2 etil butan 1 ona
 30 4-(1 etoxi 2 2 2 trifluoro-etil)-3 6-dimetil 2 (2 4 6-trimetil-fenoxi) pindina
 2 [3 6 dimetil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) pindin-4-il] butan 2 ol
 3 [3 6 dimetil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) pindin-4-il] pentan 3-ol
 1 [2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi) 3-hidroxi 6-metil pindin-4 il] 2 etil butan 1 ona
 4-(1 etil propilamino)-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) nicotinamida
 35 4-(1 etil propilamino)-6 N dimetil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) nicotinamida

- 2 (4 cloro-2 6 dimetil fenoxi)-4-(S) (1 hidroximetil propilamino) 6-metil nicotinamida
hidrazida del ácido 2 (4-cloro 2 6 dimetil fenoxi) 4-(S) (1 hidroximetil propilamino)-6-
metil nicotínico
- 2 (4-cloro 2 6 dimetil fenoxi) N etil 4-(S) (1 hidroximetil propilamino)-6 metil nicotina
5 mida
- 2 (4 cloro-2 6 dimetil fenoxi)-4 (S) (1 hidroximetil propilamino)-6 N dimetil nicotinami
da
- 2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi) N ciclopentil-4 (S) (1 hidroximetil propilamino)-6-metil ni
cotinamida
- 10 2 (4-cloro 2 6 dimetil fenoxi) N ciclopropilmetil 4-(S) (1 hidroximetil propilamino)-6-me
til nicotinamida
- 4-(1 etil propilamino)-6 metil 2 (2 4 6 trimetil fenilamino) nicotinamida
amida del ácido 4 (1 etil propoxi) 2 metil-6-(2 4 6 trimetil fenilamino) pirimidina 5 car
boxílico
- 15 4-(1 etil propilamino)-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenilamino) nicotinonitrilo
- [4-(1 etil propoxi)-6-metil 3-nitro-piridin 2 il] (2 4 6 trimetil fenil) amina
- 4-(1 etil propoxi) 6-metil N2 (2 4 6 trimetil fenil) piridina 2 3-diamina
- 2 cloro-N [4-(1-etil propoxi)-6 metil 2 (2 4 6-trimetil-fenilamino) piridin 3-il] acetamida
- N butil N etil-6 metil 3-nitro-N (2 4 6 trimetil fenil) piridina 2 4-diamina
- 20 ácido 4-(1 etil propilamino)-6 metil 2 (2 4 6-trimetil fenilamino) nicotínico
- éster metílico del ácido 4-(1 etil propilamino) 6-metil 2 (2 4 6 trimetil fenilamino) nicoti
nico
- N4-(1 etil propil) 3 6-dimetil N2 (2 4 6-trimetil fenil) piridina 2 4-diamina
- éster dimetilico del ácido 2 [4-(1-etil propilamino)-6 metil 2 (2 4 6-trimetil fenilamino)
- 25 piridin 3-ilmetil] malónico
- [2 (4-bromo-2 6-dimetil fenilamino)-4 (1 (etil propilamino)-6-metil piridin 3-il] metanol
- N2 (2 4-dicloro-fenil) N4-(1 (etil propil) 3 6-dimetil piridina 2 4 diamina
- [2 (2 4 dicloro fenilamino)-4 (1 (etil propilamino)-6-metil piridin 3 il] metanol
- 2 [6-metil 3-nitro 2 (2 4 6-trimetil-fenilamino) piridin-4 ilamino] butan 1 ol
- 30 éster etílico del ácido 2 [4-(1-etil propilamino) 2 metil-6-(2 4 6 trimetil fenoxi) pirimidin-
5-il] propiónico
- [3 aminometil-6-metil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) piridin-4-il] (1 etil propil) amina
- [2 (4-bromo 2 6 dimetil fenoxi) 4-(1 etil propilamino)-6-metil piridin 3 il] acetonitrilo
- hidrogenocloruro de [2 (4-cloro 2 6-dimetil fenoxi)-4 (1 etil propilamino)-6-metil piridin
3-il] acetonitrilo
- 35 [6 (1 etil propoxi) 2 metil pirimidin-4 il] (2 4 6 trimetil fenil) amina

- 2 [2 (4 cloro-2 6-dimetil fenoxi)-6 metil pindin 4-(S) ilamino] butan 1 ol
[3 aminometil 2 (4-cloro 2 6 dimetil fenoxi)-6 metil pindin 4-(S) il] (1 clorometil propil) amina
- 2 [2 (4-cloro 2 6 dimetil fenoxi) 6-metil 3-metilaminometil pindin-4 (S) ilamino] butan 1 ol
- 5 1 ol
- 2 [3 aminometil 2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi)-6 metil pindin-4-(S)-ilamino] butan 1 ol
[3-bromo 6 metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindin-4-il] (1 etil propil) amina
- 2 [3 5-dibromo-2 (4-cloro 2 6-dimetil fenoxi) 6 metil pindin-4 ilamino] butan 1 ol
- 2 [3-bromo-6-(4-cloro-2 6-dimetil fenoxi) 2 metil pindin-4-(S) ilamino] butan 1 ol
- 10 2 [3-cloro-2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi) 6-metil pindin-4-(S) ilamino] butan 1 ol
2 [3 5-dicloro 2 (4-cloro 2 6 dimetil fenoxi)-6-metil pindin-4-ilamino] butan 1 ol
2 [3-cloro-6-(4-cloro-2 6-dimetil fenoxi) 2 metil pindin-4-(S) ilamino] butan 1 ol
2 (4 cloro 2 6-dimetil fenoxi) 4-(S) (4 etil 2 oxo-oxazolidin 3 il)-6 metil nicotinonitrilo
acido 2 (2 4-dimetoxi fenilamino)-4 (1 metoximetil propoxi)-6-metil-nicotinico
- 15 4-(1 etil propoxi) 2-metil 6-(2 4 6-trimetil fenilamino) pirimidina 5-carbonitrilo
N (1 etil propil) 2 5-dimetil N (2 4 6-trimetil fenil) pirimidina-4 6-diamina
5-cloro-N4 (1 etil propil) 2 metil N6-(2 4 6 trimetil fenil) pirimidina-4 6-diamina
5-bromo-N (1 etil propil) 2 metil-N (2 4 6-trimetil fenil) pirimidina-4 6-diamina
ácido 4-(1 etil propilamino) 2 metil-6-(2 4 6 trimetil fenilamino) pirimidina 5-carboxilico
- 20 [4-(ciclopropilmetil-propil amino) 2 metil-6-(2 4 6-tricloro fenilamino)-pirimidin 5-il] metanol
- 6 (1 etil-propoxi) 2 N5 N5 trimetil N4-(2 4 6-trimetil fenil) pirimidina-4 5-diamina
[5 bromo-6-(1 etil propoxi) 2 metil pirimidin 4-il] (2 4 6-trimetil fenil) amina
acido 4-(1 etil propoxi) 2 metil-6-(2 4 6 trimetil fenilamino) pirimidina 5-carboxilico
- 25 [4-(1 etil propoxi)-2 metil-6-(2 4 6-trimetil fenilamino) pirimidin-5-il] metanol
[6-(1 etil propoxi) 5 metoximetil 2 metil pirimidin-4 il] (2 4 6-trimetil fenil) amina
[5-aminometil-6 (1 etil propoxi) 2 metil pirimidin-4-il] (2 4 6-trimetil fenil)-amina
4-(1 etil propoxi) 2 metil-6 (2 4 6-trimetil fenilamino) pirimidina 5-carbonitrilo
7 (1 etil propoxi) 5-metil 3 (2 4 6-trimetil fenil) 3H imidazo[4 5-b]pindin 2 ilamina
- 30 7 (1 etil propoxi) 5-metil 3 (2 4 6-trimetil fenil) 3H imidazo[4 5-b]pindina
7 (1 etil propoxi) 5-metil 3 (2 4 6-trimetil fenil) 1 3 dihidro-imidazo[4 5-b]pindin-2 ona
7 (1 etil propoxi) 1 5-dimetil 3 (2 4 6 trimetil fenil) 1 3 dihidro-imidazo[4 5-b]pindin 2 ona
- (1-etil propoxi) [5 metil 3-(2 4 6-trimetil fenil) 3H imidazo[4 5-b]pindin 7 il] amina
- 35 [2 5-dimetil 3-(2 4 6-trimetil fenil) 3H imidazo[4 5-b]pindin 7 il] (1 etil propil) amina

- N7 (1 etil propil) 5-metil 3-(2 4 6 trimetil fenil) 3H imidazo[4 5 b]pindina 2 7 diamina
 6 (1 etil propilamino) 2 7-dimetil 9 (2 4 6-trimetil fenil) 7 9 dihidro punn 8-ona
 6 (1 etil propoxi) 2 7 dimetil 9-(2 4 6-trimetil fenil) 7 9 dihidro-punn 8 ona
 [2 (4-metoxi 2 6-dimetil fenoxi) 6-metil 3 nitro pindin-4-il] (1 metoximetil propil) amina
 5 (1 etil propil) [2 (4-metoxi 2 6 dimetil fenoxi) 3 6 dimetil pindin-4 il] amina
 2 [2 (4 metoxi 2 6 dimetil fenoxi) 3 6-dimetil pindin 4 ilamino] butan 1 ol
 sec-butil [3 metoxi 2 (4-metoxi 2 6 dimetil fenoxi) 6 metil pindin 4-il] amina
 2 (4 cloro-2 6-dimetil-fenoxi)-4 (4-etil oxazolidin 3 il) 3 6 dimetil pindina
 4 (4-etil oxazolidin 3-il) 2 (4 metoxi 2 6-dimetil fenoxi) 3 6 dimetil pindina
 10 2 (4-metoxi 2 6 dimetil fenoxi) N%4& (1 metoximetil propil)-6-metil pindina 3 4-
 diamina
 3 [2 (4-cloro 2 6 dimetil fenoxi) 3 hidroximetil-6 metil pindin-4-ilamino] pentan-2-ol
 ester metilico del ácido 2 (4-cloro-2 6-dimetil-fenoxi)-4-(1 etil 2-oxo-propilamino)-6-me-
 til nicotínico
 15 3-[2 (4 cloro-2 6 dimetil fenoxi) 3-metoximetil-6-metil pindin-4 ilamino] pentan 2 ol
 3-[2 (4-metoxi 2 6 dimetil fenoxi) 3 6 dimetil pindin-4-ilamino] pentan 2 ol
 éster metilico del ácido 4-sec butilamino 2 (4-metoxi 2 6 dimetil fenoxi)-6-metil-nicoti-
 nico
 ester metilico del ácido 2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi)-4-(1 etil 2 hidroxí 2 metil propil
 20 amino)-6-metil nicotínico
 ester metilico del ácido 4-(1 hidroximetil propilamino) 2 (4-metoxi 2 6-dimetil fenoxi)-6-
 metil nicotínico
 éster metilico del ácido 2 (4-cloro-2 6 dimetil fenoxi)-4-(1 hidroximetil 3-metilsulfanil
 propilamino)-6-metil-nicotínico
 25 ester metilico del ácido 2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi)-6 metil-4-(tetrahidro-furan 3-
 ilamino) nicotínico
 yoduro de {3 [2 (4-cloro 2 6-dimetil fenoxi) 3-metoxicarbonil-6 metil pindin-4-ilamino]
 4-hidroxí butil} dimetil sulfonio
 ester metilico del ácido 4-(1 hidroximetil 3-metilsulfanil propilamino) 2 (4-metoxi 2 6-
 30 dimetil-fenoxi)-6-metil-nicotínico
 4-(1 hidroximetil propilamino) 2 (4-metoxi 2 6-dimetil fenoxi) 6 N dimetil nicotinamida
 4-sec-butilamino-2 (4 metoxi 2 6 dimetil fenoxi) 6 N dimetil nicotinamida
 ester metilico del ácido 2 (4-metoxi 2 6-dimetil fenoxi)-6 metil-4-(tetrahidro furan 3-il
 amino) nicotínico
 35 4-sec-butilamino-2 (4-metoxi 2 6 dimetil fenoxi)-6-metil nicotinamida
 y sus sales farmacéuticamente aceptables

- 37 Una composicion farmaceutica para el tratamiento de (a) un trastorno o condicion cuyo tratamiento pueda ser realizado o facilitado antagonizando el CRF incluyendo pero sin limitarse a ellos los trastornos inducidos o facilitados por el CRF o (b) un trastorno o condicion seleccionado entre los trastornos inflamatorios tales como
- 5 artritis reumatoide y osteoartritis dolor asma psoriasis y alergias trastornos generalizados de ansiedad angustia fobias incluyendo la fobia social agorafobia y fobias especificas trastornos obsesivo compulsivos trastorno de estrés posttraumatico trastornos del sueño inducidos por el estrés percepción de dolor tal como fibromialgia trastornos del estado de ánimo tales como la depresión incluyendo la depresión ma
- 10 yor depresión de un unico episodio depresión recurrente depresión inducida por abusos en la infancia trastornos del estado de ánimo asociados con el síndrome premenstrual y depresión posparto distimia trastornos bipolares ciclotimia síndrome de fatiga crónica dolor de cabeza inducido por el estrés cáncer síndrome del intestino irritable enfermedad de Crohn colon espástico íleo posoperatorio úlcera diarrea
- 15 fiebre inducida por estrés infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington enfermedades gastrointestinales trastornos de la alimentación tales como anorexia y bulimia nerviosa estrés hemorrágico dependencias químicas o adicciones incluyendo las dependencias o adicciones
- 20 al alcohol cocaína heroína benzodiazepinas u otras drogas síntomas de abstinencia de las drogas y el alcohol episodios psicóticos inducidos por el estrés síndrome del enfermo eutiroideo síndrome de la hormona antidiurética inapropiada obesidad infertilidad trauma cerebral trauma de la médula espinal lesión neuronal isquémica incluyendo la isquemia cerebral por ejemplo la isquemia cerebral del hipocampo lesión
- 25 neuronal excitotóxica epilepsia ictus disfunciones inmunes incluyendo las disfunciones inmunes inducidas por estrés incluyendo el síndrome de estrés porcino la fiebre del transporte bovino fibrilación paroxismica equina disfunción por confinamiento en los pollos estrés de torcimiento en las ovejas y estrés de interacción humana-animal en perros espasmos musculares incontinencia urinaria demencia senil del tipo del
- 30 Alzheimer demencia por multiinfartos esclerosis lateral amiotrófica hipertensión taquicardia insuficiencia cardíaca congestiva osteoporosis parto prematuro hipoglucemia y Síndrome X en un mamífero o en un ave que comprende una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva en el tratamiento de tal trastorno o condición y un vehículo farmacéuticamente aceptable
- 35 38 Un método para el tratamiento de (a) un trastorno o condición cuyo tratamiento pueda ser realizado o facilitado antagonizando el CRF incluyendo pero sin

limitarse a ellos los trastornos inducidos o facilitados por el CRF o (b) un trastorno o condicion seleccionado entre los trastornos inflamatorios tales como artritis reumatoide y osteoartritis dolor asma psoriasis y alergias trastornos generalizados de ansiedad angustia fobias incluyendo la fobia social agorafobia y fobias especificas trastornos
5 obsesivo compulsivos trastorno de estres postraumatico trastornos del sueno inducidos por el estres percepcion de dolor tal como fibromialgia trastornos del estado de animo tales como la depresion incluyendo la depresion mayor depresion de un unico episodio depresion recurrente depresion inducida por abusos en la infancia trastornos del estado de animo asociados con el sindrome premenstrual y depresion pos
10 parto distimia trastornos bipolares ciclotimia sindrome de fatiga cronica dolor de cabeza inducido por el estres cancer sindrome del intestino irritable enfermedad de Crohn colon espastico ileo posoperatorio ulcera diarrea fiebre inducida por estres infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington enfermedades gastrointestinales trastornos de la alimentacion
15 tales como anorexia y bulimia nerviosa estres hemorragico dependencias quimicas o adicciones incluyendo las dependencias o adicciones al alcohol cocaína heroína benzodicepinas u otras drogas sintomas de abstinencia de las drogas y el alcohol episodios psicoticos inducidos por el estres sindrome del enfermo eutiroideo sindrome de la hormona antidiuretica inapropiada obesidad infertilidad trauma cerebral trauma de la medula espinal lesion neuronal isquemica incluyendo la isquemia cerebral por ejemplo la isquemia cerebral del hipocampo lesion neuronal excitotóxica epilepsia ictus disfunciones inmunes incluyendo las disfunciones inmunes inducidas por el estres incluyendo el sindrome de estres porcino la fiebre del transporte bovino
20 fibriacion paroxismica equina disfuncion por confinamiento en los pollos estres de torcimiento en las ovejas y estres de interaccion humana animal en perros espasmos musculares incontinencia urinaria demencia senil del tipo del Alzheimer demencia por multiinfartos esclerosis lateral amiotrofica hipertension taquicardia insuficiencia cardiaca congestiva osteoporosis parto prematuro hipoglicemia y Sindrome X en un
25 mamifero o en un ave que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad de un compuesto segun la reivindicacion 1 que es efectiva para tratar tal trastorno o condicion

39 Un metodo para tratar una condicion que comprende administrar un compuesto de la reivindicacion 1 en una cantidad efectiva para tratar dicha condicion
35 donde dicha condicion se selecciona del grupo constituido por

a) ritmo circadiano anormal

b) depresión donde además se administra un segundo compuesto para tratar la depresión teniendo dicho segundo compuesto para tratar la depresión un comienzo de acción que está retrasado con respecto al de dicho antagonista del CRF y

c) emesis

5 40 El método de la reivindicación 39 donde la condición es el ritmo circadiano anormal y el compuesto se combina con un segundo compuesto útil para tratar un trastorno del sueño

41 El método de la reivindicación 40 donde dicho segundo compuesto se selecciona del grupo constituido por los antagonistas de la taquiquinina los agonistas de los receptores cerebrales GABA compuestos metalonérgicos agonistas del receptor cerebral GABA antagonistas del receptor 5HT₂ y compuestos que se unen al receptor D4

15 42 El método de la reivindicación 39 donde dicha condición es la depresión y donde dicho segundo compuesto que tiene una acción retardada para tratar la depresión se selecciona del grupo constituido por inhibidores selectivos de la reabsorción de la serotonina antidepresivos tricíclicos inhibidores de la absorción de la norepinefrina litio bupropion sertralina fluoxetina trazodona y un antidepresivo tricíclico seleccionado del grupo constituido por imipramina amitriptilina trimipramina doxepina desipramina nortriptilina protriptilina amoxapina clomipramina maprotilina y carbamacepina y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados

43 El método de la reivindicación 39 donde dicha condición es la emesis que comprende además administrar un segundo compuesto para tratar la emesis

25 44 El método de la reivindicación 43 donde dicho segundo compuesto para tratar la emesis se selecciona del grupo constituido por los antagonistas de la taquiquinina antagonistas de 5HT₃ agonistas de GABA e inhibidores de la sustancia P

45 Una composición farmacéutica para tratar una condición que comprende un compuesto de la reivindicación 1 en una cantidad efectiva para tratar dicha condición y un vehículo farmacéuticamente aceptable donde dicha condición se selecciona del grupo constituido por

a) ritmo circadiano anormal

b) depresión donde además se administra un segundo compuesto para tratar la depresión teniendo dicho segundo compuesto para tratar la depresión un comienzo de acción que está retrasado con respecto al de dicho antagonista del CRF y

35 c) emesis

46 Una composición farmacéutica según la reivindicación 45 donde la condi

ción es el ritmo circadiano anormal y el compuesto se combina con un segundo compuesto útil para tratar un trastorno del sueño

47 Una composición farmacéutica según la reivindicación 46 donde dicho segundo compuesto se selecciona del grupo constituido por los antagonistas de la taquiquinina los agonistas de los receptores cerebrales GABA compuestos metalonérgicos agonistas del receptor cerebral GABA antagonistas del receptor 5HT₂ y compuestos que se unen al receptor D4

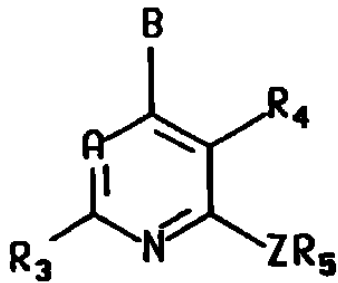
48 Una composición farmacéutica según la reivindicación 45 donde dicha condición es la depresión y donde dicho segundo compuesto que tiene acción retardada para tratar la depresión se selecciona del grupo constituido por inhibidores selectivos de la reabsorción de la serotonina antidepresivos tricíclicos inhibidores de la absorción de la norepinefrina litio bupropion sertralina fluoxetina trazodona y un antidepresivo tricíclico seleccionado del grupo constituido por imipramina amitriptilina trimipramina doxepina desipramina nortriptilina protriptilina amoxapina clomipramina maprotilina y carbamazepina y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados

49 Una composición farmacéutica según la reivindicación 45 donde dicha condición es la emesis que comprende además administrar un segundo compuesto para tratar la emesis

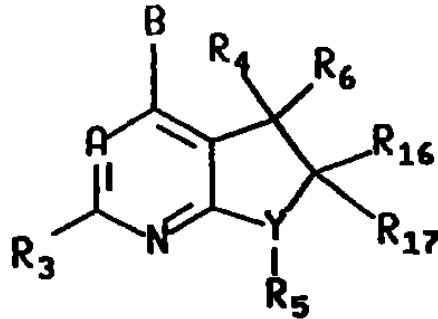
50 Una composición farmacéutica según la reivindicación 49 donde dicho segundo compuesto para tratar la emesis se selecciona del grupo constituido por los antagonistas de la taquiquinina antagonistas de 5HT₃ agonistas de GABA e inhibidores de la sustancia P

RESUMEN

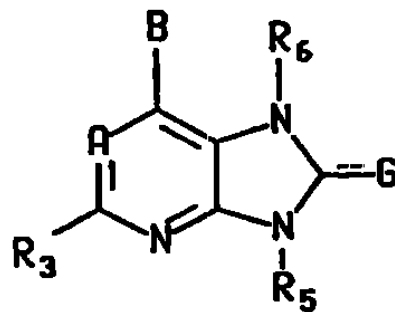
Antagonistas del factor liberador de corticotropina (CRF) que tienen las formu
las



I



II



III

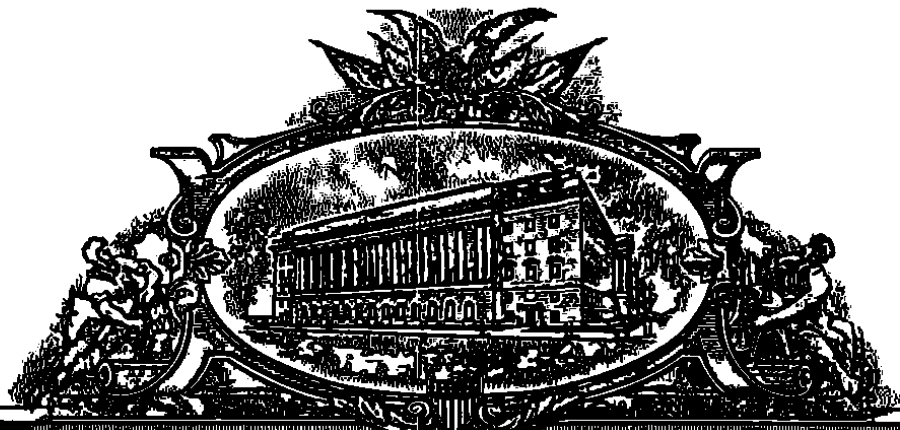
donde las líneas de puntos A, B, Y, Z, G, R₃, R₄, R₅, R₆, R₁₆ y R₁₇ son como se han
definido en la solicitud y procedimientos para prepararlos. Estos compuestos y sus
sales farmacéuticamente aceptables son útiles en el tratamiento de trastornos que
incluyen trastornos del sistema nervioso central (CNS) y trastornos relacionados con el
estrés.

Certificación

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

Doña Esther González García
Intérprete Jurada de Inglés
certifica que la que antecede es traducción fiel y com
pleta al *español*
de un documento redactado en *inglés*
En Madrid a *7/01/2001*

FIRMA



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

October 18, 2000

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM
THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK
OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT
APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A
FILING DATE UNDER 35 USC 111**

APPLICATION NUMBER 60/176,611

FILING DATE January 18, 2000



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

N Williams
N WILLIAMS

Certifying Officer

1-19 0d

Δ/PROV

741

01/18/00

50176611 011800

01/18/00
119611
60176611

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53(b)(2)

Docket Number		PC10759	Type a plus sign (+) inside this box	+
INVENTOR(s)/APPLICANT(s)				
LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)	
Chen	Yuhpyng	L	Waterford CT	
TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)				
CORTICOTROPIN RELEASING FACTOR ANTAGONISTS				
CORRESPONDENCE ADDRESS				
Paul H Ginsburg Pfizer Inc 235 East 42nd Street New York NY 10017-5755				
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)				
☒ Specification Number of Pages 121 ☒ Claim(s) Number of Pages 23 pages				
☐ Drawing(s) Number of Sheets ☒ Other (specify) Abstract / page				
METHOD OF PAYMENT (check one)				
☐ A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees			PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT(\$)	\$150.00
☒ The Commissioner is hereby authorized to charge all required filing fees to and credit any overpayment to Deposit Account Number 16-1445. Two copies of this page are enclosed.				

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

☒ No
☐ Yes the name of the U S Government agency and the Government contract number are _____

Respectfully submitted

SIGNATURE Kristina L Konstas DATE January 18, 2000

TYPED or PRINTED NAME Kristina L Konstas REGISTRATION NO 37,864
(if appropriate)

☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto

EXPRESS MAIL NO. 84162031 252 US

CORTICOTROPIN RELEASING FACTOR ANTAGONISTSBackground Of The Invention

5 This invention relates to pyridines pyrimidines purinones pyrrolopyrimidinones and pyrrolopyridinones processes for preparing them pharmaceutical compositions containing them and methods of using them to treat certain central nervous system (CNS) and other disorders

CRF antagonists are mentioned in U.S. Patents 4,605,642 issued August 12, 1986 and 5,063,245 issued November 5, 1991 referring to peptides and pyrazolinones respectively CRF antagonists are also described in U.S. Patent 5,962,479 issued October 5, 1999 The importance of CRF antagonists is set out in the literature e.g. as discussed in U.S. Patent 5,063,245 which is incorporated herein by reference. A recent outline of the different activities possessed by CRF antagonists is found in M. J. Owens *et al* Pharm. Rev. Vol. 43 pages 425 to 473 (1991) also incorporated herein by reference. Based on the research described in these two and other references, CRF antagonists are effective in the treatment of a wide range of stress-related illnesses, such as depression, anxiety, headache, irritable bowel syndrome, inflammatory diseases, immune suppression, Alzheimer's disease, gastrointestinal diseases, anorexia nervosa, hemorrhagic stress, drug and alcohol withdrawal symptoms, drug addiction, infertility, head trauma, stroke, and stress-induced infections in humans and animals. The use of CRF antagonists for treatment of Syndrome X has also been described in U.S. Provisional Patent Application No. 60/162,340 filed October 29, 1999 which is also incorporated in its entirety herein by reference. Methods for using CRF antagonists to treat congestive heart failure are described in U.S. Serial No. 09/248,073 filed February 10, 1999 which is also incorporated herein in its entirety by reference.

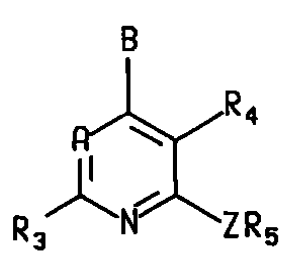
Summary of the Invention

25 The present invention provides compounds of the formula

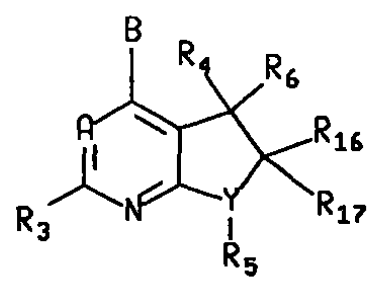
EXPRESS MAIL NO. EL162031252US

60175614011800

2

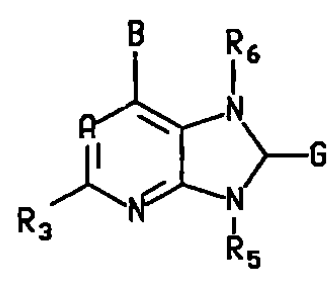


I



II

or



III

5

and pharmaceutically acceptable salts thereof wherein

the dashed lines represent optional double bonds, with the proviso that when the dashed line in C—G represent a double bond, then the dashed line in N(R₆)—C does not represent a double bond and with the proviso that when the dashed line in N(R₆)—C represents a double bond R₆ is absent in formula III and the dashed line in C—G does not represent a double bond

10

A is -CR₇ or N

B is -NR₁R₂ -CR₁R₂R₁₁ -C(=CR₂R₁₂)R₁ -NHCHR₁R₂ -OCHR₁R₂ -SCHR₁R₂ -CHR₂OR₁ -CHR₁OR₂ -CHR₂SR₁ -C(S)R₂ -C(O)R₂ -CHR₂NR₁R₂ -CHR₁NHR₂ CHR₁N(CH₃)R₂ or -NR₁₂NR₁R₂

EXPRESS MAIL NO. EL162031252US

60176611011800

when the dashed line in $C \equiv G$ represents a double bond then G is hydrogen, oxygen, sulfur, NH or N(C₁-C₄ alkyl);

when the dashed line in $C \equiv G$ does not represent a double bond then $C \equiv G$ is C(H)(NH₂), CH₂, -C(H)(methoxy), -C(H)(ethoxy), -C(H)(O(C₃-C₄ alkyl)), -C(H)(halo),
 5 C(H)(trifluoromethoxy), -C(H)(methyl), -C(H)(ethyl), -C(H)(C₃-C₄ alkyl), -C(H)(S(C₁-C₄ alkyl)),
 C(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), cyclopropyl, -C(H)(cyclopropyl), thiomethoxy, -C(H)(NH₂),
 C(H)(NHCH₃), -C(H)(N(CH₃)₂) or -C(H)(trifluoromethyl);

wherein said cyclopropyl, methoxy, ethoxy, C₃-C₄ alkyl and C₁-C₄ alkyl groups of $C \equiv G$ may optionally be substituted by one OH, methoxy or trifluoromethoxy or may optionally be substituted by from one to six fluoro atoms

Y is CH or N

Z is NH, O, S, -N(C₁-C₂ alkyl), -NC(O)CF₃, or -C(R₁₃R₁₄), wherein R₁₃ and R₁₄ are each independently hydrogen, trifluoromethyl or methyl, or one of R₁₃ and R₁₄ is cyano and the other is hydrogen or methyl, or -C(R₁₃R₁₄) is a cyclopropyl group, or Z is nitrogen or CH and forms a five
 15 or six membered heterocyclic ring fused with R₈, which ring optionally comprises two or three further hetero members selected independently from oxygen, nitrogen, NR₁₂, and S(O)_m, and optionally comprises from one to three double bonds, and is optionally substituted with halo, C₁-C₄ alkyl, -O(C₁-C₄ alkyl), NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CF₃, or OCF₃, with the proviso that said ring does not contain any -S-S-, -S-O-, -N-S-, or -O-O- bonds, and does not comprise more than two
 20 oxygen or S(O)_m heterologous members

R₁ is C(O)H, C(O)(C₁-C₈ alkyl), C(O)(C₁-C₈ alkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl), C(O)(C₃-C₈ cycloalkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl), C(O)(C₁-C₈ alkylene)(C₄-C₈ heterocycloalkyl), -C(O)(C₃-C₈ cycloalkylene)(C₄-C₈ heterocycloalkyl), C₁-C₈ alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₄-C₈ heterocycloalkyl, -(C₁-C₈ alkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl), -(C₃-C₈ cycloalkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl), -(C₁-C₈ alkylene)(C₄-C₈ heterocycloalkyl), -(C₃-C₈ cycloalkylene)(C₄-C₈ heterocycloalkyl) or -O-aryl, or -O-(C₁-C₈ alkylene)-aryl, wherein said aryl, C₄-C₈ heterocycloalkyl, C₁-C₈ alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkylene, and C₁-C₈ alkylene groups may each independently be optionally substituted with
 25 from one to six fluoro and may each independently be optionally substituted with one or two substituents R₆ independently selected from the group consisting of C₁-C₄ alkyl, -C₃-C₈ cycloalkyl, hydroxy, fluoro, chloro, bromo, iodo, CF₃, -O-(C₁-C₈ alkyl), -O-(C₃-C₈ cycloalkyl), -O-CO-(C₁-C₄ alkyl),
 30 -O-CO-NH(C₁-C₄ alkyl), -O-CO-N(R₂₄)(R₂₅), -N(R₂₄)(R₂₅), -S(C₁-C₄ alkyl), -S(C₃-C₈ cycloalkyl), -N(C₁-C₄ alkyl)CO(C₁-C₄ alkyl), -NHCO(C₁-C₄ alkyl), -COO(C₁-C₄ alkyl), -CONH(C₁-C₄ alkyl), -CON(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), CN, NO₂, -OSO₂(C₁-C₄ alkyl), S(C₁-C₈ alkyl)(C₁-C₂ alkyl),
 35 -SO(C₁-C₄ alkyl) and -SO₂(C₁-C₄ alkyl); and wherein the C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkylene, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkylene, and C₃-C₈ heterocycloalkyl moieties of R₁ may optionally independently contain from one to three double or triple bonds, and wherein the C₁-C₄ alkyl moieties and the C₁-C₈ alkyl moieties of R₆ can optionally independently be substituted with

EXPRESS MAIL NO. 2462031252US

hydroxy C₁-C₄ alkyl amino aryl -CH₂-aryl -C₃-C₅ cycloalkyl or -O-(C₁-C₄ alkyl) and can optionally independently be substituted with from one to five fluoro and can optionally contain one or two double or triple bonds and wherein each heterocycloalkyl group of R₁ contains from one to three heteromolecules selected from oxygen S(O)_m nitrogen and NR₁₂.

5 R₂ is hydrogen C₁-C₁₂ alkyl C₃-C₈ cycloalkyl C₄-C₈ heterocycloalkyl -(C₁-C₈ alkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl) -(C₃-C₈ cycloalkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl) -(C₁-C₈ alkylene)(C₄-C₈ heterocycloalkyl) -(C₃-C₈ cycloalkylene)(C₄-C₈ heterocycloalkyl) aryl -(C₁-C₈ alkylene)aryl or (C₃-C₈ cycloalkylene)(aryl); wherein each of the foregoing R₂ groups may optionally be substituted with from one three substituents independently selected from chloro fluoro and C₁-C₆ alkyl wherein one of said one to three substituents can further be selected from bromo iodo C₁-C₆ alkoxy -OH -O-CO-(C₁-C₆ alkyl) -O-CO-N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl) -S(C₁-C₆ alkyl) -S(O)(C₁-C₆ alkyl) -S(O)₂(C₁-C₆ alkyl) S (C₁-C₆ alkyl)(C₁-C₂ alkyl) CN and NO₂ and wherein the C₁-C₁₂ alkyl -(C₁-C₈ alkylene) -(C₃-C₈ cycloalkyl) -(C₃-C₈ cycloalkylene) and -(C₄-C₈ heterocycloalkyl) moieties of R₂ may optionally independently contain from one to three double or triple bonds and wherein each heterocycloalkyl group of R₂ contains from one to three heteromolecules selected from oxygen S(O)_m nitrogen and NR₁₂.

or where R₁ and R₂ are as in -NHCHR₁R₂ -OCHR₁R₂ -SCHR₁R₂ -CHR₁R₂ or -NR₁R₂ R₁ and R₂ of B may form a saturated 5- to 8-membered ring which may optionally contain one or two double bonds and in which one or two of the ring carbons may optionally be replaced by an oxygen S(O)_m nitrogen or NR₁₂ and which carbocyclic ring can optionally be substituted with from 1 to 3 substituents selected from the group consisting of hydroxy C₁-C₄ alkyl fluoro chloro bromo iodo CF₃ -O-(C₁-C₄ alkyl) -O-CO-(C₁-C₄ alkyl) -O-CO-NH(C₁-C₄ alkyl) -O-CO-N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl) -NH(C₁-C₄ alkyl) N(C₁-C₂ alkyl)(C₁-C₄ alkyl) -S(C₁-C₄ alkyl) -N(C₁-C₄ alkyl)CO(C₁-C₄ alkyl) NHCO(C₁-C₄ alkyl) -COO(C₁-C₄ alkyl) -CONH(C₁-C₄ alkyl) -CON(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl) CN NO₂ -OSO₂(C₁-C₄ alkyl) -SO(C₁-C₄ alkyl) and -SO₂(C₁-C₄ alkyl), wherein one of said one to three substituents can further be selected from phenyl;

R₃ is methyl ethyl fluoro chloro bromo iodo cyano methoxy OCF₃ NH₂ NH(C₁-C₂ alkyl) N(CH₃)₂ -NHCOCF₃ -NHCH₂CF₃ S(O)_m(C₁-C₄ alkyl) CONH₂ -CONHCH₃ CON(CH₃)₂ CF₃ or CH₂OCH₃.

30 R₄ is hydrogen C₁-C₄ alkyl C₃-C₈ cycloalkyl -(C₁-C₄ alkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl) -(C₃-C₈ cycloalkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl) cyano fluoro chloro bromo iodo -OR₂₄ C₁-C₆ alkoxy -O-(C₃-C₈ cycloalkyl) -O-(C₁-C₄ alkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl) -O-(C₃-C₈ cycloalkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl) CH₂SC(S)(O)(C₁-C₄ alkyl) -CH₂OF₃ CF₃ amino nitro -NR₂₄R₂₅ (C₁-C₄ alkylene)-OR₂₄ -(C₁-C₄ alkylene)Cl -(C₁-C₄ alkylene)NR₂₄R₂₅ -NHCOR₂₄ -NHCONR₂₄R₂₅ -C=NOR₂₄ NHNR₂₄R₂₅ S(O)_mR₂₄ -C(O)R₂₄ -OC(O)R₂₄ -C(O)CN -C(O)NR₂₄R₂₅ -C(O)NHNHNR₂₄R₂₅ and -COOR₂₄ wherein the alkyl and alkylene groups of R₄ may optionally independently contain one or two double or triple bonds and may optionally independently be substituted with one or two

substituents R_{10} independently selected from hydroxy amino NHCOCH_3 , NHCOCH_2Cl , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkyl})$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkyl})(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkyl})$, $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, COOH , $\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy $\text{C}_1\text{-C}_3$ thioalkyl cyano and nitro and with one to four substituents independently selected from fluoro and chloro

- 5 R_6 is aryl or heteroaryl and is substituted with from one to four substituents R_{27} independently selected from halo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkylene})(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkyl})$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkylene})(\text{C}_4\text{-C}_8 \text{ heterocycloalkyl})$, $-(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkyl})$, $-(\text{C}_4\text{-C}_8 \text{ heterocycloalkyl})$, $-(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkylene})(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkyl})$, $-(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkylene})(\text{C}_4\text{-C}_8 \text{ heterocycloalkyl})$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalkyl $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalkoxy nitro cyano $-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, $-\text{NR}_{24}\text{COR}_{25}$, $-\text{NR}_{24}\text{CO}_2\text{R}_{25}$, COR_{24} , $-\text{OR}_{25}$, $\text{CONR}_{24}\text{R}_{25}$, $-\text{CO}(\text{NOR}_{22})\text{R}_{23}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{25}$, $-\text{C}=\text{N}(\text{OR}_{22})\text{R}_{23}$, and $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{23}$, wherein said $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl $\text{C}_3\text{-C}_8$ cycloalkyl $(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkylene})$ $(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkyl})$ $(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkylene})$ and $(\text{C}_4\text{-C}_8 \text{ heterocycloalkyl})$ groups can be optionally substituted with from one to three substituents independently selected from $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl $\text{C}_3\text{-C}_8$ cycloalkyl $(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkylene})(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkyl})$, $-(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkylene})(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkyl})$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalkyl hydroxy $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy nitro halo cyano
- 10 $\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, $-\text{NR}_{24}\text{COR}_{25}$, $\text{NR}_{24}\text{CO}_2\text{R}_{25}$, $-\text{COR}_{24}$, $-\text{OR}_{25}$, $-\text{CONR}_{24}\text{R}_{25}$, CO_2R_{25} , $-\text{CO}(\text{NOR}_{22})\text{R}_{23}$, and $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{23}$ and wherein two adjacent substituents of the R_6 group can optionally form a 5-7 membered ring saturated or unsaturated fused to R^5 which ring optionally can contain one, two or three heterologous members independently selected from O $\text{S}(\text{O})_m$ and N but not any $-\text{S}-\text{S}-$ $-\text{O}-\text{O}-$ $-\text{S}-\text{O}-$ or $-\text{N}-\text{S}-$ bonds, and which ring is optionally substituted with $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl $\text{C}_3\text{-C}_8$ cycloalkyl $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkylene})(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkyl})$, $-(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkylene})(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkyl})$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalkyl nitro halo cyano $-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, $\text{NR}_{24}\text{COR}_{25}$, $\text{NR}_{24}\text{CO}_2\text{R}_{25}$, $-\text{COR}_{24}$, $-\text{OR}_{25}$, $-\text{CONR}_{24}\text{R}_{25}$, CO_2R_{25} , $-\text{CO}(\text{NOR}_{22})\text{R}_{23}$, or $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{23}$, wherein one of said one to four optional substituents R_{27} can further be selected from $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkylene})(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkyl})$, $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkyl})$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkylene})(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkyl})$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkyl})$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkyl})$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkylene})(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkyl})$, and $-\text{NHSO}_2(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkylene})(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkyl})$; and wherein the alkyl and alkylene groups of R_6 may independently optionally contain one double or triple bond
- 15 $\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, $-\text{NR}_{24}\text{COR}_{25}$, $\text{NR}_{24}\text{CO}_2\text{R}_{25}$, $-\text{COR}_{24}$, $-\text{OR}_{25}$, $-\text{CONR}_{24}\text{R}_{25}$, CO_2R_{25} , $-\text{CO}(\text{NOR}_{22})\text{R}_{23}$, and $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{23}$ and wherein two adjacent substituents of the R_6 group can optionally form a 5-7 membered ring saturated or unsaturated fused to R^5 which ring optionally can contain one, two or three heterologous members independently selected from O $\text{S}(\text{O})_m$ and N but not any $-\text{S}-\text{S}-$ $-\text{O}-\text{O}-$ $-\text{S}-\text{O}-$ or $-\text{N}-\text{S}-$ bonds, and which ring is optionally substituted with $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl $\text{C}_3\text{-C}_8$ cycloalkyl $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkylene})(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkyl})$, $-(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkylene})(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkyl})$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalkyl nitro halo cyano $-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, $\text{NR}_{24}\text{COR}_{25}$, $\text{NR}_{24}\text{CO}_2\text{R}_{25}$, $-\text{COR}_{24}$, $-\text{OR}_{25}$, $-\text{CONR}_{24}\text{R}_{25}$, CO_2R_{25} , $-\text{CO}(\text{NOR}_{22})\text{R}_{23}$, or $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{23}$, wherein one of said one to four optional substituents R_{27} can further be selected from $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkylene})(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkyl})$, $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkyl})$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkylene})(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkyl})$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkyl})$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkyl})$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkylene})(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkyl})$, and $-\text{NHSO}_2(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkylene})(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkyl})$; and wherein the alkyl and alkylene groups of R_6 may independently optionally contain one double or triple bond
- 20 $\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, $-\text{NR}_{24}\text{COR}_{25}$, $\text{NR}_{24}\text{CO}_2\text{R}_{25}$, $-\text{COR}_{24}$, $-\text{OR}_{25}$, $-\text{CONR}_{24}\text{R}_{25}$, CO_2R_{25} , $-\text{CO}(\text{NOR}_{22})\text{R}_{23}$, or $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{23}$, wherein one of said one to four optional substituents R_{27} can further be selected from $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkylene})(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkyl})$, $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkyl})$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkylene})(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkyl})$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkyl})$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkyl})$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkylene})(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkyl})$, and $-\text{NHSO}_2(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkylene})(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkyl})$; and wherein the alkyl and alkylene groups of R_6 may independently optionally contain one double or triple bond
- 25 C_2 alkyl), $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkyl})$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkylene})(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkyl})$, and $-\text{NHSO}_2(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkylene})(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkyl})$; and wherein the alkyl and alkylene groups of R_6 may independently optionally contain one double or triple bond

30 R_6 is hydrogen $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl $\text{C}_3\text{-C}_8$ cycloalkyl $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkylene})(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkyl})$, or $-(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkylene})(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ cycloalkyl})$ wherein said alkyl and cycloalkyl may optionally be substituted with one hydroxy methoxy ethoxy or fluoro group

or wherein the compound is a compound of formula II R_6 and R_4 can together form an oxo ($=\text{O}$) group or can be connected to form a 3-8 membered carbocyclic ring optionally containing one to three double bonds, and optionally containing one, two, or three heterologous ring members selected from O SO_m N and NR_{12} , but not containing any $-\text{O}-\text{O}-$ $-\text{S}-\text{O}-$ $-\text{S}-\text{S}-$ or $-\text{N}-\text{S}-$ bonds, and further optionally substituted with $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl or $\text{C}_3\text{-C}_8$ cycloalkyl wherein said $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl substituent may optionally contain one double or triple bond

35 $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl substituent may optionally contain one double or triple bond

EXPRESS MAIL NO. 8L16203125205

R₇ is hydrogen, methyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, hydroxy, -O(C₁-C₂ alkyl), O(cyclopropyl), -COO(C₁-C₂ alkyl), -COO(C₃-C₈ cycloalkyl), -OCF₃, CF₃, -CH₂OH, or CH₂OCH₃.

R₁₁ is hydrogen, hydroxy, fluoro, ethoxy, or methoxy.

R₁₂ is hydrogen or C₁-C₄ alkyl.

5 R₁₆ and R₁₇ are each independently hydrogen, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy, or ethoxy, except that R₁₆ and R₁₇ are not both methoxy or ethoxy, or R₁₆ and R₁₇ together form an oxo (=O) group.

or R₁₆ and R₁₇ are connected to form a 3-8 membered carbocyclic ring, optionally containing one to three double bonds, and optionally containing from one to three heterologous ring members selected from O, SO_m, N, and NR₁₂, but not containing any -O-O-, -S-O-, -S-S-, or -N-S- bonds, and further optionally substituted with C₁-C₄ alkyl or C₃-C₈ cycloalkyl, wherein said C₁-C₄ alkyl substituent may optionally contain one double or triple bond.

10 R₂₂ is independently at each occurrence selected from hydrogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₃-C₈ alkenyl, C₃-C₈ alkynyl, (C₃-C₈ cycloalkyl), (C₃-C₈ cycloalkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl), and (C₁-C₄ alkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl).

15 R₂₃ is independently at each occurrence selected from C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₂-C₈ alkoxyalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, -(C₁-C₄ alkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl), -(C₃-C₈ cycloalkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl), aryl, -(C₁-C₄ alkylene)aryl, piperidine, pyrrolidine, piperazine, N-methylpiperazine, morpholine, and thiomorpholine.

20 R₂₄ and R₂₅ are independently at each occurrence selected from hydrogen, -C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, especially CF₃, -CHF₂, CF₂CF₃, or CH₂CF₃, -(C₁-C₄ alkylene)OH, -(C₁-C₄ alkylene)-O-(C₁-C₄ alkyl), -(C₁-C₄ alkylene)-O-(C₃-C₈ cycloalkyl), C₃-C₈ cycloalkyl, -(C₁-C₄ alkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl), -(C₃-C₈ cycloalkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl), -(C₄-C₈ heterocycloalkyl), (C₁-C₄ alkylene)(C₄-C₈ heterocycloalkyl), -(C₃-C₈ cycloalkylene)(C₄-C₈ heterocycloalkyl), aryl, and
25 -(C₁-C₄ alkylene)(aryl), wherein the -C₄-C₈ heterocycloalkyl groups can each independently optionally be substituted with aryl, CH₂-aryl, or C₁-C₄ alkyl, and can optionally contain one or two double or triple bonds, or when R₂₄ and R₂₅ are as NR₂₄R₂₅, -C(O)NR₂₄R₂₅, -(C₁-C₄ alkylene)NR₂₄R₂₅, or -NHCONR₂₄R₂₅, then NR₂₄R₂₅ may further optionally form a 4 to 8 membered heterocyclic ring, optionally containing one or two further hetero members
30 independently selected from S(O)_m, oxygen, nitrogen, and NR₁₂, and optionally containing from one to three double bonds,

R₂₆ is independently at each occurrence selected from C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₂-C₈ cycloalkyl, -(C₁-C₄ alkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl), -(C₃-C₈ cycloalkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl), aryl, and (C₁-C₄ alkylene)(aryl), and

35 wherein each m is independently zero, one, or two.

with the proviso that heterocycloalkyl groups of the compound of formula I II or III do not comprise any -S-S- -S-O- -N-S- or -O-O- bonds, and do not comprise more than two oxygen or S(O)_m heterologous members.

In one embodiment, the invention provides a compound of formula I II or III as defined
5 above but wherein R₄ is -C(O)(C₁-C₂ alkyl), -C(O)N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl) -C(O)NH₂,
C(O)NH(C₁-C₄ alkyl) -OCH₃ -OCF₃, -NHCH₂CF₃, -NH(C₁-C₂ alkyl) -N(CH₃)(C₁-C₂ alkyl), -OCF₃,
-OCHF₂ -CONHNH₂, -CONHNHCH₃ -O-CH₂CH₃, -C(O)O(C₁-C₂ alkyl), -C₁-C₄ alkyl -CF₃, or
S(C₁-C₄ alkyl)

In another embodiment, the invention provides a compound of formula I II or III as
10 defined above, wherein R₄ is C(O)NHCH₂(C₃-C₈ cycloalkyl), -C(O)NH(C₃-C₈ cycloalkyl),
C(O)N(C₃-C₈ cycloalkyl)₂ -C(O)NR₂₄R₂₅ wherein R₂₄ and R₂₅ form a 4 5 or 6 membered
heterocyclic ring, -C(O)NH(C₄-C₈ heterocycloalkyl), or -C(O)NH(CH₂(C₄-C₈ heterocycloalkyl)).

In another embodiment, the invention provides a compound of formula I II or III as
defined above, wherein R₄ is -OCH₂(C₃-C₈ cycloalkyl) -O-(C₃-C₈ cycloalkyl) -SCH₂(C₃-C₈
15 cycloalkyl) or -S(C₃-C₈ cycloalkyl)

In other separate embodiments of the invention, the compound of formula I II or III is as
defined above, and R₄ is -COOCH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, or -COOCH₂CH₃.

Other embodiments of the invention are compounds of formula I II or III as defined
above, wherein R₄ is -OCH₃ CH₃ CH₂CH₃, chloro bromo iodo -CH₂OH -CH₂OCH₃, -CH₂OCF₃
20 or CF₃.

In another embodiment of the invention, the compound of formula I II or III is as defined
above, and R₄ is -SCH₃.

In another embodiment of the invention, the compound of formula I II or III is as defined
above, and R₄ is -OCHF₂.

25 In another embodiment, the invention provides compounds of formula I II or III as
defined above, wherein B is -NR₁R₂, or -NHCHR₁R₂.

In another embodiment of the invention B is -NHCH(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl)
NH(CH(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₃ alkylene-OH) -NHCH(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkylene-O-CH₃), -NHCH(C₁-
C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkylene-O-CH₂CH₃) -NHCH(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkylene-OH) -NHCH(C₁-C₄
30 alkyl)(C₁-C₂ alkylene-OCF₃), -NHCH(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkylene-N(CH₃)₂) or -NHCH(C₁-C₄
alkyl)(C₁-C₂ alkylene-NH pyrrolidinyl)

In another embodiment, R₁ and R₂ are each independently selected from C₁-C₄ alkyl
(C₁-C₂ alkylene)(cyclopropyl) and cyclopropyl, and wherein R₂ may further be selected from -
CH₂CF₃, and wherein R₁ may optionally be substituted with from one to six fluoro or one or two
35 C₁-C₄ alkyl CF₃, -SCH₃ SCH₂CH₃, S (CH₃)₂, cyclopropyl -O-(C₁-C₂ alkyl) -O-(C₁-C₂ alkyl)-OH
-O-(C₁-C₂ alkyl)-O-(C₁-C₂ alkyl) -OH O-cyclopropyl C(=O)(C₁-C₂ alkyl) -S-cyclopropyl -O-CH₂-
cyclopropyl-NH₂ -NH-azetidino -N(CH₃)₂ -NH-pyrrolidino, -C(CH₃)₂(NH₂) -OCF₃, wherein said

EXPRESS MAIL NO. EL16203125205

50175614 011800

C₁-C₄ alkyl azetidino and pyrrolidino groups may be optionally further substituted with aryl -CH₂-aryl or C₁-C₄ alkyl and may optionally contain one or two double or triple bonds

In another embodiment of the invention B is selected from -OCHR₁R₂ SCHR₁R₂ CHR₁NHR₂ -CHR₁N(CH₃)R₂ -CHR₂OR₁ and -CHR₁OR₂.

5 In another embodiment of the invention R₁ and R₂ are each independently selected from C₁-C₄ alkyl (C₁-C₂ alkylene)(cyclopropyl) and cyclopropyl and wherein R₂ may further be selected from -CH₂CF₃, and wherein R₁ may optionally be substituted with from one to six fluoro or one or two C₁-C₄ alkyl CF₃, -SCH₃, S(H₂CH₃, S (CH₃)₂ cyclopropyl -O-(C₁-C₂ alkyl) -O-(C₁-C₂ alkyl)-OH -O-(C₁-C₂ alkyl)-O-(C₁-C₂ alkyl) -OH -O-cyclopropyl C(=O)(C₁-C₂ alkyl), -S-cyclopropyl -O-CH₂-cyclopropyl-NH₂, -NH-azetidino -N(CH₃)₂, -NH-pyrrolidino -C(CH₃)₂(NH₂) OCF₃, wherein said C₁-C₄ alkyl azetidino and pyrrolidino groups may be optionally further substituted with aryl -CH₂-aryl or C₁-C₄ alkyl and may optionally contain one or two double or triple bonds.

15 In another embodiment of the invention B is NR₁R₂ -NHCHR₁R₂ -OCHR₁R₂ or SCHR₁R₂ and R₁ and R₂ of B are connected to form a 5 to 8 membered ring optionally containing one or two double bonds, wherein one or two of the ring carbon atoms of said ring is optionally replaced by oxygen or sulfur and wherein said ring is optionally substituted with from 1 to 3 substituents selected from C₁-C₄ alkyl wherein one of said 1 to 3 substituents can further be selected from phenyl For example B can be in different embodiments -thiazolidinyl -NH-thiazolidinyl -NH-tetrahydrofuranyl -pyrrolidinyl or -O-tetrahydrofuranyl wherein said tetrahydrofuranyl thiazolidinyl and pyrrolidinyl groups are optionally substituted with from 1 to 3 substituents selected from C₁-C₄ alkyl wherein one of said substituents can further be selected from phenyl.

25 In another embodiment of the invention a compound of formula I, II or III as defined above is provided wherein R₃ is methyl ethyl O-CH₃, -OCF₃, Cl S-CH₃, or CF₃.

In another embodiment of the invention a compound of formula III as defined above is provided wherein the dashed line in C=N(R₆) represents a double bond and the dashed line in C=G does not represent a double bond and C=G is CH₂, C(H)(CH₃) or C(H)(CH₂CH₃).

30 In another embodiment of the invention a compound of formula III is provided wherein the dashed line in C=G represents a double bond and C=G is C=O C=S or C=NH and C=N(R₆) is C-NH or C-N(C₁-C₄ alkyl)

35 In another embodiment of the invention a compound of formula II as defined above is provided wherein CR₁₆R₁₇ and CR₄R₆ are each independently selected from -C=O -CH₂, CH(C₁-C₄ alkyl) -C(C₁-C₂ alkyl)₂ cyclopropyl -CHOH -CHOCH₃, -C(OCH₂CH₃) and C(CH₂OCH₃)

EXPRESS MAIL NO. 86162031252 US

50175511-011200

In another embodiment, a compound of formula II is provided wherein $CR_{16}R_{17}$ is selected from $-CH_2$, $-CH(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(C_1-C_2 \text{ alkyl})_2$, cyclopropyl, $-CHOH$ and $-CHOCH_3$, and CR_4R_6 is $C=O$, CH_2 , $CH(C_1-C_2 \text{ alkyl})$ or $-CHOCH_3$.

In another embodiment of the invention, a compound of formula I, II or III as defined above is provided wherein R_8 is optionally substituted aryl or heteroaryl selected from optionally substituted phenyl, thiazolyl, naphthyl, thienyl, benzothienyl, pyridyl, quinolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, indazolyl, imidazolyl, furanyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiazolyl, benzisoxazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, indolyl, pyrrolopyridyl, oxazolyl, benzoxazolyl, benzothiadiazolyl, pyridyl, benzo[1,3]dioxolyl and 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxanyl.

In another embodiment, R_8 is substituted with from one to four R_{27} selected independently from C_1-C_4 alkyl, $-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, chloro, bromo, $-CH(CH_3)(OH)$, $-C(CH_3)_2(OH)$, $CH(CH_3)(OCH_3)$, $-C(CH_3)_2(OCH_3)$, OCF_3 , $OCHF_2$, $-O$ -cyclopropyl, $-(CH_2)$ -cyclopropyl, $CH(CF_3)(OH)$, $-CH(CF_3)(OCH_3)$, $-C(=O)(CF_3)$, 2-cyclopropyl-1-OH, 1-cyclopropyl-2-OH, 1-cyclopropyl-1-NH₂, $-O$ -oxetanyl, $-O$ -tetrahydrofuranyl, cyclopropyl and $-SCH_3$.

In another embodiment of the invention, a compound of formula I, II or III as defined above is provided wherein R_8 is phenyl substituted with two or three R_{27} groups.

In another embodiment of the invention, a compound of formula I as defined above is provided wherein Z is O , NH or $NC(=O)CF_3$.

In another embodiment, a compound of formula I as defined above is provided wherein R_8 is phenyl and Z is N or CH and is connected to the adjacent *ortho* carbon through a two or three membered alkylene bridge to form a five or six membered ring fused to R_8 , wherein one or two of the carbons of the alkylene bridge can optionally be replaced with a member independently selected from oxygen, $S(O)_m$, nitrogen, NR_{12} , and CHR_{12} , and wherein said ring can optionally comprise one or two double bonds, with the proviso that said ring does not contain any $-S-S-$, $-S-O-$, $-N-S-$ or $-O-O-$ bonds.

Examples of preferred compounds of this invention are:

2-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-3-nitro-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol

(1-methoxymethyl-propyl)-[6-methyl-3-nitro-2-(4-trifluoromethoxy-phenoxy)-pyridin-4-yl]-amine

2-(2-amino-4,6-dichloro-phenoxy)-6-methyl-3-nitro-pyridin-4-yl-(1-methoxymethyl-propyl)-amine

3-methoxy-2-[4-(1-methoxymethyl-propylamino)-6-methyl-3-nitro-pyridin-2-yloxy]-benzaldehyde

[2-(2,6-dibromo-4-trifluoromethoxy-phenoxy)-6-methyl-3-nitro-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine

EXPRESS MAIL NO. ELI62031252US

- [2-(2-bromo-4-chloro-6-methoxy-phenoxy)-6-methyl-3-nitro-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine
- [2-(2,4-dichloro-phenoxy)-6-methyl-3-nitro-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine
- 5 [2-(2-bromo-6-chloro-4-methoxy-phenoxy)-6-methyl-3-nitro-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine
- (1-methoxymethyl-propyl)-[6-methyl-3-nitro-2-(2,4,6-trimethoxy-phenoxy)-pyridin-4-yl]-amine
- 2-chloro-N-[4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-acetamide
- 10 3-chloro-N-[4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-propionamide,
- 2-chloro-N-[4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-propionamide
- 15 N3-allyl-N4-(1-ethyl-propyl)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine-3,4-diamine
- N3-(3-chloro-propyl)-N4-(1-ethyl-propyl)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine-3,4-diamine
- N4-(1-ethyl-propyl)-6-methyl-N3-propa-1,2-dienyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine-3,4-diamine
- 20 2-[3-amino-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol
- 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester
- 2-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester
- 25 4-(1-ethyl-prop-2-ynylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester
- 4-(s)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester
- 30 4-(1-ethyl-2-hydroxy-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester
- 2-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(S)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester
- 2-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(S)-(1-methoxymethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester
- 35 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester

EXPRESS MAIL NO SL4620312520S

- 2-(4-chloro-2-methoxy-phenoxy)-4-(S)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl
nicotinic acid methyl ester
- 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-2-hydroxy-propylamino)-6-methyl-nicotinic
acid methyl ester
- 5 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-2-methoxy-propylamino)-6-methyl
nicotinic acid methyl ester
- 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-2-oxo-propylamino)-6-methyl-nicotinic
acid methyl ester
- 10 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-2-oxo-propylamino)-6-methyl-nicotinic
acid methyl ester
- 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(S)-(4-ethyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-6-methyl-
nicotinic acid methyl ester
- 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(S)-[1-[(2-hydroxy-ethylamino)-methyl]-
propylamino]-6-methyl-nicotinic acid methyl ester
- 15 4-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid
methyl ester
- 4-[ethyl-(2-methanesulfonyloxy-ethyl)-amino]-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-
nicotinic acid methyl ester
- 4-[(2-hydroxy-ethyl)-thiophen-2-ylmethyl-amino]-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-
20 nicotinic acid methyl ester
- 4-(2,2-dimethyl-4-phenyl-[1,3]dioxan-5-ylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-
nicotinic acid methyl ester
- 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(S)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl
nicotinic acid ethyl ester
- 25 4-[ethyl-(2-methoxy-ethyl)-amino]-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid
methyl ester
- 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(S,R)-&(S,S)-(1-ethyl-2-hydroxy-propylamino)-6-
methyl-nicotinic acid methyl ester
- 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(R)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-
30 nicotinic acid methyl ester
- 4-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-
nicotinic acid methyl ester
- 4-(2-methoxy-1-methoxymethyl-ethylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-
nicotinic acid methyl ester
- 35 4-(1-hydroxymethyl-2-methoxy-ethylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-
nicotinic acid methyl ester

EXPRESS MAIL NO SL62031252US

60176610011800

2-(4-chloro-2,6-dimethyl phenoxy)-4-(1-ethyl 2-hydroxy-butylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester

[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-pyridin-3-yl]-methanol

5 [2-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-pyridin-3-yl]-methanol

2-[3-hydroxymethyl-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol

10 3-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-hydroxymethyl-6-methyl-pyridin-4-ylamino]pentan-2-ol

2-[2-(2,6-dimethyl-phenoxy)-3-hydroxymethyl-6-methyl-pyridin-4-ylamino]-butan-1-ol

3-[3-hydroxymethyl-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-ylamino]-pentan-2-ol

15 2-[2-(4-chloro-2-methoxy-phenoxy)-3-hydroxymethyl-6-methyl-pyridin-4-ylamino]-butan-1-ol

2-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-hydroxymethyl-6-methyl-pyridin-4-ylamino]-butan-1-ol

2-[ethyl-[3-hydroxymethyl-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-amino]-ethanol

20 4-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-hydroxymethyl-6-methyl-pyridin-4-ylamino]-hexan-3-ol,

2-[2-(4-chloro-2-methoxy-phenoxy)-3-hydroxymethyl-6-methyl-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol

25 4-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-hydroxymethyl-6-methyl-pyridin-4-ylamino]hexan-3-ol

[2-(2,4-dimethoxy-phenylamino)-4-(1-methoxymethyl-propoxy)-6-methyl-pyridin-3-yl]-methanol

2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(S)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid

30 4-(1-ethyl-prop-2-ynylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid

2-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(S)-(1-methoxymethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid

4-(2-methoxy-1-methoxymethyl-ethylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid

35 [2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-isobutoxymethyl-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine

EXPRESS MAIL NO EL162031252US

6017661 011800

184

13-

- [3-ethoxymethyl-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine
- 2 [3-butoxymethyl-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-ylamino]-butan-1-ol
- 1 [4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-ethanol
- 5 acetic acid 4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-ylmethyl ester
- 2 [2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-6-methyl-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol
- 10 [2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine
- [2-(2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine
- [2-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine
- 4-[4-(1-ethyl-propylamino)-3,6-dimethyl-pyridin-2-yloxy]-3,5-dimethyl-benzaldehyde,
- [4-[4-(1-ethyl-propylamino)-3,6-dimethyl-pyridin-2-yloxy]-3,5-dimethyl-phenyl]-methanol
- 15 (1-ethyl-propyl)-[2-(4-methoxymethyl-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-amine
- [2-(4-ethyl-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine
- 2-[4-[4-(1-ethyl-propylamino)-3,6-dimethyl-pyridin-2-yloxy]-3,5-dimethyl-phenyl]-propan-2-ol
- 20 1-[4-[4-(1-ethyl-propylamino)-3,6-dimethyl-pyridin-2-yloxy]-3,5-dimethyl-phenyl]-ethanol
- (1-ethyl-propyl)-[2-(4-isopropenyl-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-amine
- (1-ethyl-propyl)-[2-(4-isopropyl-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-amine
- 25 [3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-allyl)-amine,
- (1-ethyl-propyl)-[2-(4-fluoro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-amine
- 2-[2-(2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-ylamino]-butan-1-ol
- 2-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol
- 3-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-ylamino]-pentan-2-ol
- 30 3-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-ylamino]-pentan-2-ol
- benzyl-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-ethyl-amine
- [2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine
- amine
- 2-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-ylamino]-3-phenyl-propan-1-ol
- 35 [2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine

EXPRESS MAIL NO. EL16203125205

50176610011800

- [2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-(1-ethoxymethyl-propyl)-amine
- [3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethoxy-phenoxy)-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine
- 5 [2-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine
- (1-ethyl-propyl)-[3-methoxy-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-amine
- [2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-3-propyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine
- 10 [2-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-3-propyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine
- (1-ethyl-propyl)-[6-methyl-3-propyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-amine
- [2-(2,4-dichloro-6-methyl-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine
- 15 [2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine
- [2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine
- [2-(2,4-dichloro-6-methyl-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine
- 20 [2-(4-chloro-2-methoxy-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine
- [2-(3-chloro-2,6-dimethoxy-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine
- 25 (1-methoxymethyl-propyl)-[3-methoxy-6-methyl-2-(2,4,6-trimethoxy-phenoxy)-pyridin-4-yl]-amine
- [3-methoxy-2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-ethoxymethyl-propyl)-amine
- [2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-ethoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine
- 30 2-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol
- 2-[3-methoxy-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol
- 2-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-ylamino]-butan-1-ol
- 35 4-[4-(1-hydroxymethyl-propylamino)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-2-yloxy]-3,5-dimethyl-benzonitrile
- 3-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-ylamino]-pentan-2-ol

EXPRESS MAIL NO. 8616203125205

50175611011800

- 2-[2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-ylamino]-butan-1-ol
(1-ethyl prop-2-ynyl)-[2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-amine
2-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-pyridin-3-ol
4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-ol
5 4-(S)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-ol
2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-pyridin-3-ol
2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-pyridin-3-ol
chloro-acetic acid 4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl ester
10 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-[(1-ethyl-propyl)-methyl-amino]-6-methyl-pyridin-3-ol
[4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-acetonitrile
4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine-3-carbaldehyde;
15 (1-ethyl-propyl)-[3-[(1-ethyl-propylamino)-methyl]-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-amine,
2-[4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-malonic acid dimethyl ester
2-[4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-malonic acid diisopropyl ester
20 4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-3-nitro-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine
4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-ylamine,
[4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-dimethyl-amine
N-[4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-succinamic
25 acid
4-(1-ethyl-propoxy)-3,6-dimethyl-2-[3-(2,4,6-trimethyl-pyridinoxy)]-pyridine
6-ethyl-4-(1-ethyl-propoxy)-3-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine,
4-(1-ethyl-propoxy)-2-(4-fluoro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridine
[4-(1-ethyl-propoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-2-yl]-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-amine
30 [4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-yl]-methanol
[4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-yl]-oxo-acetonitrile
[4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-yl]-imidazol-1-yl-methanone
35 2-[4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-yl]-propan-2-ol

EXPRESS MAIL NO EL162031252US

60176614011800

- 2-[4-(1-ethyl propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-ylmethyl]-malonic acid dimethyl ester
- 3-[4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-yl]-propionic acid
- 5 [3-aminomethyl-4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-pyridin-2-yl]-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-amine
- 2-chloro-N-[4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-ylmethyl]-acetamide
- [3-dimethylaminomethyl-4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-pyridin-2-yl]-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-amine hydrochloride salt
- 10 dithiocarbonic acid O-ethyl ester S-[4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-ylmethyl] ester
- 4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-nicotinamide
- 4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-nicotinonitrile
- 15 4-(1-ethyl-propoxy)-6-N,N-trimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-nicotinamide
- [4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-yl]-acetonitrile
- [2-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenylamino)-4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-pyridin-3-yl]-methanol
- [2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenylamino)-4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-pyridin-3-yl]-methanol
- 20 [2-(2,4-dichloro-phenylamino)-4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-pyridin-3-yl]-methanol
- [2-(2,4-dimethoxy-phenylamino)-4-(1-methoxymethyl-propoxy)-6-methyl-pyridin-3-yl]-methanol
- [4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-imidazol-1-yl-methanone
- 25 1-[4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-ethanone;
- (1-ethyl-propyl)-[6-methyl-3-propyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-amine
- 2-[4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-2-methyl-malonic acid dimethyl ester
- 30 [4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-pyridin-2-yl]-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-amine
- 2-ethyl-1-[3-methoxy-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-butan-1-ol
- 1-[3-methoxy-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-2-methyl-butan-1-ol
- 1-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-propan-1-ol
- 4-(1-methoxy-propyl)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine
- 35 4-(1-ethoxy-propyl)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine
- 4-(1-allyloxy-propyl)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine
- 4-(1-butoxy-propyl)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine

EXPRESS MAIL NO. EL62031252US

5017661 011800

- 1 [2-(2,4-dichloro-6-methyl-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-2-ethyl-butan-1
- ol
- 1 [3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-2,2,2-trifluoro-ethanol
- 1 [2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-2,2,2-trifluoro-ethanol
- 5 [2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-pyridin-2-yl-methanol
- 1-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-2-ethyl-butan-1
- ol
- 1-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-propan-1-one
- 1 [2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-2,2,2-trifluoro-ethanone
- 10 [2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-pyridin-2-yl-methanone
- 1-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-2-ethyl-butan-1
- one
- 4-(1-ethoxy-2,2,2-trifluoro-ethyl)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine
- 2-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-butan-2-ol
- 15 3-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-pentan-3-ol
- 1-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-hydroxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-2-ethyl-butan-1
- one
- 4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinamide
- 4-(1-ethyl-propylamino)-6-N-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinamide,
- 20 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(S)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl
- nicotinamide
- 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(S)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-
- nicotinic acid hydrazide
- 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-N-ethyl-4-(S)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-
- 25 methyl-nicotinamide
- 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(S)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-N-dimethyl
- nicotinamide
- 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-N-cyclopentyl-4-(S)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-
- 6-methyl-nicotinamide
- 30 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-N-cyclopropylmethyl-4-(S)-(1-hydroxymethyl-
- propylamino)-6-methyl-nicotinamide
- 4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-nicotinamide
- 4-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyrimidine-5-carboxylic
- acid amide
- 35 4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinonitrile
- [4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-3-nitro-pyridin-2-yl]-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-amine
- 4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-N2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyridine-2,3-diamine

EXPRESS MAIL NO. EL162031252US

6017661-011800

- 2-chloro-N-[4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-yl]-acetamide
- N-butyl N-ethyl-6-methyl-3-nitro-N-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyridine-2,4-diamine
- 4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-nicotinic acid
- 5 4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-nicotinic acid methyl ester
- N4-(1-ethyl-propyl)-3,6-dimethyl-N2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyridine-2,4-diamine
- 2-[4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-ylmethyl]-malonic acid dimethyl ester
- 10 [2-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenylamino)-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-pyridin-3-yl]-methanol
- N2-(2,4-dichloro-phenyl)-N4-(1-ethyl-propyl)-3,6-dimethyl-pyridine-2,4-diamine
- [2-(2,4-dichloro-phenylamino)-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-pyridin-3-yl]-methanol
- 2-[6-methyl-3-nitro-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-4-ylamino]-butan-1-ol
- 15 2-[4-(1-ethyl-propylamino)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyrimidin-5-yl]-propionic acid ethyl ester
- [3-aminomethyl-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine
- [2-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-pyridin-3-yl]-acetonitrile
- 20 [2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-pyridin-3-yl]-acetonitrile hydrogen chloride
- [6-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-amine
- 2-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol
- 25 [3-aminomethyl-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-pyridin-4-(S)-yl]-(1-chloromethyl-propyl)-amine
- 2-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-3-methylaminomethyl-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol
- 2-[3-aminomethyl-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol
- 30 [3-bromo-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine
- 2-[3,5-dibromo-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-pyridin-4-ylamino]-butan-1-ol
- 2-[3-bromo-6-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-2-methyl-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol
- ol
- 35 2-[3-chloro-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol
- 2-[3,5-dichloro-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-pyridin-4-ylamino]-butan-1-ol
- ol

EXPRESS MAIL NO. EL162031252US

5016611011800

- 2-[3-chloro-6-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-2-methyl-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol
- 2-[4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy]-4-(S)-(4-ethyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-6-methyl-nicotinonitrile
- 2-[2,4-dimethoxy-phenylamino]-4-(1-methoxymethyl-propoxy)-6-methyl-nicotinic acid
- 5 4-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyrimidine-5-carbonitrile
- N-(1-ethyl-propyl)-2,5-dimethyl-N-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyrimidine-4,6-diamine
- 5-chloro-N4-(1-ethyl-propyl)-2-methyl-N6-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyrimidine-4,6-diamine
- 5-bromo-N-(1-ethyl-propyl)-2-methyl-N-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyrimidine-4,6-diamine
- 10 4-(1-ethyl-propylamino)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyrimidine-5-carboxylic acid
- [4-(cyclopropylmethyl-propyl-amino)-2-methyl-6-(2,4,6-trichloro-phenylamino)-pyrimidin-5-yl]-methanol
- 6-(1-ethyl-propoxy)-2,N5,N5-trimethyl-N4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyrimidine-4,5-diamine
- 15 [5-bromo-6-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-amine,
- 4-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyrimidine-5-carboxylic acid
- [4-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyrimidin-5-yl]-methanol
- 20 [6-(1-ethyl-propoxy)-5-methoxymethyl-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-amine
- [5-aminomethyl-6-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-amine
- 4-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyrimidine-5-carbonitrile
- 25 7-(1-ethyl-propoxy)-5-methyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamine
- 7-(1-ethyl-propoxy)-5-methyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine,
- 7-(1-ethyl-propoxy)-5-methyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,3-dihydro-imidazo[4,5-b]pyridin-2-one
- 30 7-(1-ethyl-propoxy)-1,5-dimethyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,3-dihydro-imidazo[4,5-b]pyridin-2-one
- (1-ethyl-propyl)-[5-methyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl]amine
- [2,5-dimethyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine
- 35 N7-(1-ethyl-propyl)-5-methyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-2,7-diamine

EXPRESS MAIL NO EL162031252US

50175511011800

- 6-(1-ethyl-propylamino)-2,7-dimethyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-7,9-dihydro-purin-8-one.
- 6-(1-ethyl-propoxy)-2,7-dimethyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-7,9-dihydro-purin-8-one
- [2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-3-nitro-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine
- (1-ethyl-propyl)-[2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-amine
- 2-[2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-ylamino]-butan-1-ol
- sec-butyl-[3-methoxy-2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-pyridin-4-yl]amine
- 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(4-ethyl-oxazolidin-3-yl)-3,6-dimethyl-pyridine
- 4-(4-ethyl-oxazolidin-3-yl)-2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridine
- 2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-N%48-(1-methoxymethyl-propyl)-6-methyl-pyridine-3,4-diamine
- 3-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-hydroxymethyl-6-methyl-pyridin-4-ylamino]-pentan-2-ol
- 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-2-oxo-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester
- 3-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-methoxymethyl-6-methyl-pyridin-4-ylamino]-pentan-2-ol
- 3-[2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-ylamino]-pentan-2-ol
- 4-sec-butylamino-2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester
- 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-2-hydroxy-2-methyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester
- 4-(1-hydroxymethyl-propylamino)-2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester
- 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-hydroxymethyl-3-methylsulfanyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester
- 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-4-(tetrahydro-furan-3-ylamino)-nicotinic acid methyl ester
- {3-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-methoxycarbonyl-6-methyl-pyridin-4-ylamino]-4-hydroxy-butyl}-dimethyl-sulfonium iodide
- 4-(1-hydroxymethyl-3-methylsulfanyl-propylamino)-2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester
- 4-(1-hydroxymethyl-propylamino)-2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-6,N-dimethyl-nicotinamide
- 4-sec-butylamino-2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-6,N-dimethyl-nicotinamide

EXPRESS MAIL NO EL162-031252 US

60176611-01800

2 (4-methoxy 2,6-dimethyl phenoxy)-6-methyl-4-(tetrahydro-furan-3-ylamino)-nicotinic acid methyl ester

4-sec-butylamino-2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-nicotinamide and and pharmaceutically acceptable salts thereof

5 The invention also relates to a pharmaceutical composition for the treatment of (a) a disorder or condition the treatment of which can be effected or facilitated by antagonizing CRF including but not limited to disorders induced or facilitated by CRF or (b) a disorder or condition selected from inflammatory disorders such as rheumatoid arthritis and osteoarthritis, pain, asthma, psoriasis and allergies, generalized anxiety disorder, panic, phobias, including social phobia, agoraphobia, and specific phobias, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, sleep disorders induced by stress, pain perception such as fibromyalgia, mood disorders such as depression, including major depression, single episode depression, recurrent depression, child abuse induced depression, mood disorders associated with premenstrual syndrome, and postpartum depression, dysthymia, bipolar disorders, cyclothymia, chronic fatigue syndrome, stress-induced headache, cancer, irritable bowel syndrome, Crohn's disease, spastic colon, post operative ileus, ulcer, diarrhea, stress-induced fever, human immunodeficiency virus infections, neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Huntington's disease; gastrointestinal diseases; eating disorders such as anorexia and bulimia nervosa, hemorrhagic stress, chemical dependencies or addictions, including dependencies or addictions to alcohol, cocaine, heroin, benzodiazepines, or other drugs, drug or alcohol withdrawal symptoms, stress-induced psychotic episodes; euthyroid sick syndrome; syndrome of inappropriate antidiuretic hormone; obesity; infertility; head trauma; spinal cord trauma; ischemic neuronal damage, including cerebral ischemia, for example cerebral hippocampal ischemia, excitotoxic neuronal damage, epilepsy, stroke; immune dysfunctions including stress induced immune dysfunctions, including porcine stress syndrome, bovine shipping fever, equine paroxysmal fibrillation, confinement dysfunction in chicken, sheering stress in sheep, and human-animal interaction stress in dogs; muscular spasms, urinary incontinence; senile dementia of the Alzheimer's type; multi-infarct dementia; amyotrophic lateral sclerosis; hypertension; tachycardia; congestive heart failure, osteoporosis, premature birth, hypoglycemia, and Syndrome X in a mammal, including a human, or bird comprising an amount of a compound of the formula I, II or III or a pharmaceutically acceptable salt thereof that is effective in the treatment of such disorder or condition, and a pharmaceutically acceptable carrier

The invention further includes a method for the treatment of (a) a disorder or condition the treatment of which can be effected or facilitated by antagonizing CRF, including but not limited to disorders induced or facilitated by CRF or (b) a disorder or condition selected from inflammatory disorders such as rheumatoid arthritis and osteoarthritis, pain, asthma, psoriasis and allergies, generalized anxiety disorder, panic, phobias, including social phobia, agoraphobia,

EXPRESS MAIL NO. EL16203125205

50175514011800

and specific phobias, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, sleep disorders induced by stress, pain perception such as fibromyalgia, mood disorders such as depression, including major depression, single episode depression, recurrent depression, child abuse induced depression, mood disorders associated with premenstrual syndrome, and postpartum depression, dysthymia, bipolar disorders, cyclothymia, chronic fatigue syndrome, stress-induced headache, cancer, irritable bowel syndrome, Crohn's disease, spastic colon, post-operative ileus, ulcer, diarrhea, stress-induced fever, human immunodeficiency virus infections, neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Huntington's disease, gastrointestinal diseases, eating disorders such as anorexia and bulimia nervosa, hemorrhagic stress, chemical dependencies or addictions, including dependencies or addictions to alcohol, cocaine, heroin, benzodiazepines, or other drugs, drug or alcohol withdrawal symptoms, stress-induced psychotic episodes, euthyroid sick syndrome, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, obesity, infertility, head trauma, spinal cord trauma, ischemic neuronal damage, including cerebral ischemia, for example cerebral hippocampal ischemia, excitotoxic neuronal damage, epilepsy, stroke, immune dysfunctions including stress induced immune dysfunctions, including porcine stress syndrome, bovine shipping fever, equine paroxysmal fibrillation, confinement dysfunction in chicken, sheering stress in sheep, and human-animal interaction stress in dogs, muscular spasms, urinary incontinence, senile dementia of the Alzheimer's type, multi-infarct dementia, amyotrophic lateral sclerosis, hypertension, tachycardia, congestive heart failure, osteoporosis, premature birth, hypoglycemia, and Syndrome X in a mammal, including a human, or bird comprising administering to a subject in need of said treatment an amount of a compound of the formula I, II or III or a pharmaceutically acceptable salt thereof that is effective in treating such disorder or condition.

The present invention also provides a pharmaceutical composition for and a method of treating a condition comprising administering a compound of I, II or III in an amount effective to treat said condition, wherein said condition is selected from the group consisting of: a) abnormal circadian rhythm; b) depression, further wherein a second compound for treating depression is administered, said second compound for treating depression having an onset of action that is delayed with respect to that of said CRF antagonist; and c) emesis. The aforementioned method can be practiced according to the information provided in U.S. Provisional Patent Application No. 60/151,183, filed August 27, 1999, which describes treatment of the aforementioned conditions using CRF antagonists in general and which is incorporated herein by reference in its entirety.

The compounds of formula I, II and III described herein can also be used to treat forms of heart failure described in U.S. Serial No. 09/248,073, *supra* and can be made into pharmaceutical compositions therefore.

Examples of more specific forms or manifestations of abnormal circadian rhythm that can be treated according to the present invention include, but are not limited to, time zone

EXPRESS MAIL NO. EL16203125205

60176611-011800

change syndrome resulting seasonal affective disorder shift-work sleep disorder irregular sleep-wake pattern delayed sleep phase syndrome resulting from said abnormal circadian rhythm advanced sleep phase syndrome, or non 24 hour sleep wake disorder resulting from said abnormal circadian rhythm Moreover the compound of formula I II or III can be
5 combined in the method or pharmaceutical composition for treatment of abnormal circadian rhythm with a second compound that is useful for treating a sleep disorder for example tachykinin antagonists agonists for GABA brain receptors metabotropic compounds, GABA brain receptor agonists 5HT₂ receptor antagonists and D4 receptor binding compounds. However other compounds or substances useful for treating a sleep disorder can be combined
10 with a compound of formula I II or III Such methods and compositions are described in greater detail in U.S. Provisional Patent Application No. 60/151 183 *supra*

In another embodiment, said condition is depression and the second compound having delayed action for treating depression is selected from the group consisting of selective serotonin reuptake inhibitors tricyclic antidepressants norepinephrine uptake inhibitors, lithium
15 bupropion sertraline fluoxetine trazodone and a tricyclic antidepressant selected from the group consisting of imipramine amitriptyline trimipramine doxepin desipramine nortriptyline protriptyline amoxapine clomipramine maprotiline and carbamazepine and pharmaceutically acceptable salts and esters of the above-recited compounds.

In another embodiment, the condition being treated is emesis and the method further
20 comprises administering a second compound for treating emesis The second compound for treating emesis can be selected from, but is not limited to tachykinin antagonists, 5HT₃ antagonists, GABA agonists, and substance P inhibitors More specific categories of emesis encompassed in the present invention include emesis induced by a condition or agent selected from the group consisting of pregnancy vestibular disorder post-operative sickness
25 gastrointestinal obstruction reduced gastrointestinal motility visceral pain migraine change in intracranial pressure chemotherapy radiation toxins and opioid analgesics.

Detailed Description of the Invention

Methods of preparing the compounds and compositions of this invention are described
30 below In the discussion and reaction schemes that follow R₁ through R₉, R₁₁, R₁₂, R₁₆, R₁₇, R₁₈, A, B, G the dashed lines and structural formulae I, II, III, X, XI, XII and IV unless otherwise indicated are defined as above.

Whenever reference is made herein to alkyl both straight and branched chain alkyl groups are encompassed. For example, "C₁-C₆ alkyl" encompasses both straight and branched
35 chain alkyl groups of one to six carbon atoms including (but not limited to) methyl, ethyl, isopropyl, *t*-butyl and hexyl

EXPRESS MAIL NO. EL162031252US

60176611-011800

521

Whenever R₂ or R₆ is a heterocyclic group attachment of the group is through a carbon atom

Whenever reference is made herein to C₁-C₄ alkyl or C₁-C₆ alkyl which "may contain one double or triple bond" in the above definitions it is understood that at least two carbons are present in the alkyl for one double or triple bond

Whenever reference is made herein to halo or halogen fluoro chloro bromo or iodo is meant unless indicated otherwise.

The terms "treatment" "treating" and the like, are meant to include both slowing or reversing the progression of a disorder as well as curing the disorder. These terms also include alleviating or reducing the symptoms of a disorder or condition even if the disorder or condition is not actually eliminated and even if progression of the disorder or condition is not itself slowed or reversed. The term "treatment" and like terms also include prophylactic treatment of disorders and conditions.

The term "haloalkyl" refers to an alkyl group substituted by one or more halogen atoms, i.e. one or more fluoro bromo iodo or chloro atoms. Moreover it is understood that when an alkyl group can be, according to this specification and claims, substituted with, e.g. one to nine, e.g. nine atoms, that the optional one to nine fluorine atoms are only an option when a sufficient number of carbon atoms is present in the alkyl group.

The term "aryl" in the definitions above means, unless otherwise indicated, an organic radical derived from an aromatic hydrocarbon by removal of one hydrogen atom, which aromatic hydrocarbon. Examples of aryl groups are phenyl and naphthyl.

The term "heterocycloalkyl" unless otherwise specified means a 4 to 8 membered mono-carbocyclic ring or bicyclic ring wherein at least one carbon atom is replaced with a hetero member selected from oxygen nitrogen N-(alkyl) or S(O)_m, wherein m is zero, 1, 2, or 3. Generally heterocycloalkyl groups comprise up to four hetero members, preferably 1, 2, or 3 hetero members. Heterocycloalkyl groups of the compounds of the invention can contain optionally from one to three double bonds. The term "heterocycloalkyl" also includes heteroaryl groups. Examples of heteroaryl groups include thienyl benzothienyl pyridyl thiazolyl quinolyl pyrazinyl pyrimidyl imidazolyl furanyl benzofuranyl benzothiazolyl isothiazolyl benzisothiazolyl benzisoxazolyl benzimidazolyl indolyl and benzoxazolyl. Other examples of aryl groups are pyrazolyl triazolyl tetrazolyl isoxazolyl oxazolyl pyrrolyl isoquinolyl cinnolyl indazolyl indolizyl phthalazyl pyridazyl triazyl isindolyl purinyl oxadiazolyl thiadiazolyl furazanyl benzofurazanyl benzothiophenyl benzothiazolyl benzoxazolyl quinazolinyl quinoxalinyl naphthyridinyl and furopyridinyl. Preferred heteroaryl groups are thiazolyl thienyl benzothienyl pyridyl quinolyl quinazolinyl quinoxalinyl pyrazinyl pyrimidinyl indazolyl imidazolyl furanyl benzimidazolyl benzofuranyl benzothiazolyl benzisoxazolyl isothiazolyl pyrazolyl pyrrolyl indolyl pyrrolidinyl, oxazolyl benzoxazolyl and

EXPRESS MAIL NO. 26162031252 US

50175511 011800

benzothiadiazolyl. Other preferred heterocycloalkyl groups are tetrahydrofurano, tetrahydropyrano, morpholino, pyrrolidino, piperidino, piperazino, [2.2.1]-azabicyclic rings, [2.2.2] azabicyclic rings, [3.3.1]azabicyclic rings, quinuclidino, azetidino, azetidinono, oxindolo, dihydroimidazolo, and pyrrolidinono. Heterocycloalkyl groups in the compounds of the invention

5 may be C-attached or N-attached where such is possible.

Compounds of the formula I wherein B is $-NR_1R_2$, $-NHCHR_1R_2$, $-OCHR_1R_2$ or $-SCHR_1R_2$, and R_3 is methyl, ethyl or chloro (hereinafter R_{1a}) may be prepared by reaction of a compound of the formula IV wherein D is Cl and A, R_4 , R_5 , and Z are as defined above with reference to formula I with a compound of the formula BH wherein B is as defined immediately above. The
10 reaction is carried out in a solvent in the presence of a base at a temperature of between about 0 to about 230°C. Suitable solvents are organic solvents such as tetrahydrofuran (THF), acetonitrile, dimethylsulfoxide (DMSO), acetone, C_2-C_{15} alkyl alcohol, chloroform ($CHCl_3$), benzene, xylene, toluene, sulfolane, pyridine, quinoline, 2,4,6-trimethylpyridine, acetamide, di- (C_1-C_2)alkylacetamide or 1-methyl-2-pyrrolidinone.

A preferred method of preparing compounds of the formula I wherein A is $-CR_7$ and B is NR_1R_2 or $-NHCHR_1R_2$ is the two step procedure described below. First, a compound of the formula IV is reacted with an excess of R_1NH_2 or NH_3 or an equivalent NH_3 precursor (e.g., NaN_3 , $nBu_4N^+N_3^-$ or NH_2OH) at temperature from about 75°C to about 250°C and at a pressure from about 0 to about 300 psi, in an appropriate solvent, as described above, to form a compound of
20 the formula I wherein B is $-NHR_1$, NH_2 , $-NH_2OH$ or $-N_3$. Compounds of the formula I wherein B is N_3 or $-NH_2OH$ can be converted into the corresponding compounds of formula I wherein B is $-NH_2$ by methods well known in the art such as hydrogenation or reduction. Alkylation of a compound of the formula I wherein B is $-NHR_1$ or $-NH_2$ with an appropriate alkyl halide in the presence of an appropriate base such as lithium or sodium bis(trimethylsilyl)amide, lithium or sodium diisopropylamide, n-butyllithium or potassium t-butoxide, in an appropriate solvent such as THF, dioxane or methylene chloride, will yield the corresponding compound of formula I
25 wherein B is $-NR_1R_2$. Alternatively, reductive amination of a compound of the formula I wherein B is $-NHR_1$ or $-NH_2$ for example, acylation followed by reduction with a borohydride (e.g., sodium borohydride) will form the corresponding compound of formula I wherein B is $-NR_1R_2$ or
30 $NHCHR_1R_2$.

When B is $-NR_1R_2$ or $NHCHR_1R_2$, an excess of BH may be used both as a reagent and as a base. Bases other than BH such as potassium carbonate, tri- (C_1-C_6)alkylamine or sodium hydride may also be used. The reaction is carried out at a temperature of about 75 to 230°C. When the reaction is carried out in the presence of a base such as sodium hydride, potassium
35 C_1-C_4 alkoxide, or an organolithium compound such as n-butyllithium, a molar equivalent of the amine is used.

EXPRESS MAIL NO. 84162031252US

60175611-011300

When B is $-OCHR_1R_2$ or $-SCHR_1R_2$, a base which is capable of deprotonating BH may be used such as an alkali metal hydride such as sodium or potassium hydride or an organometallic base such as sodium diisopropylamide, sodium bis(trimethylsilyl)amide, lithium diisopropylamide, lithium bis(trimethylsilyl)amide, sodium or potassium C_1-C_4 alkoxide or n-butyllithium. The solvent used can be, for example, tetrahydrofuran, acetonitrile, dimethylsulfoxide, acetone, methylene chloride, toluene, a C_2-C_6 alcohol, chloroform, benzene, xylene, or 1-methyl-2-pyrrolidinone, and the reaction temperature can range from about 0°C to about 180°C and is preferably from about 50°C to about 80°C.

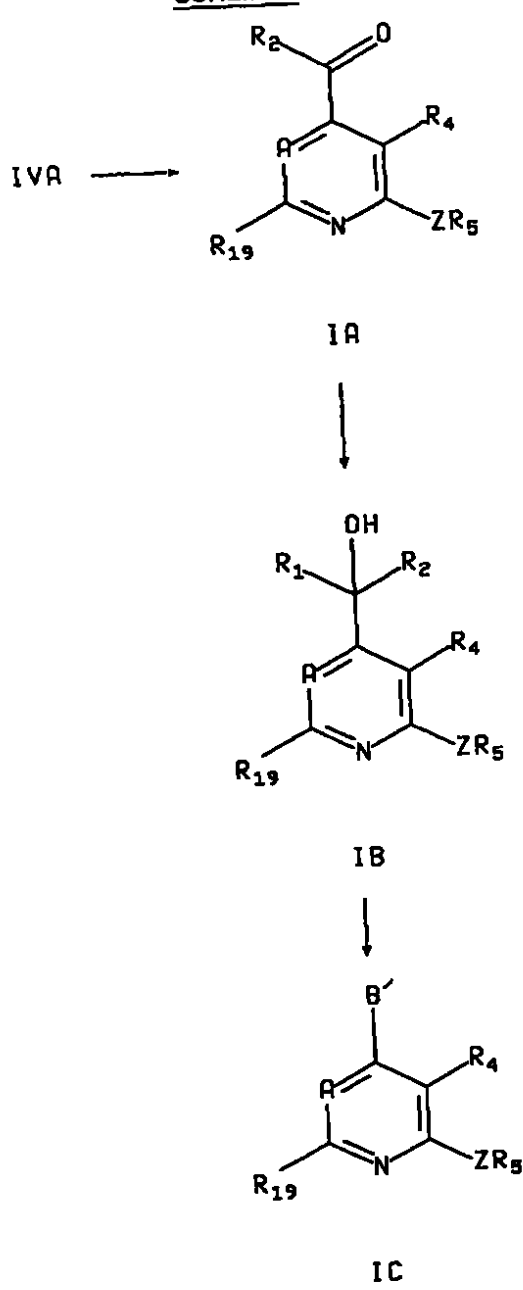
Compounds of the formulae I, II and III wherein B is as defined with reference to formulae I, II and III and R_3 is defined with reference to the same except that R_3 is not methyl or ethyl (hereinafter R_{20} , which is defined as R_3 with the exception that it can not be methyl or ethyl) may be prepared by reacting a compound of the formulae I, II or III wherein R_3 is chloro with a nucleophile of the formula $R_{20}H$ with or without an organic or inorganic base. Suitable bases include sodium and sodium hydride when $R_{20}H$ is an alcohol or an alkane thiol and weaker bases such as potassium carbonate or triethylamine when $R_{20}H$ is an amine. The compounds of formula I wherein R_{20} is fluoro may be prepared from the corresponding compounds wherein R_{20} is chloro on reaction with tetrabutylammonium fluoride. Suitable solvents are dimethylsulfoxide, tetrahydrofuran, or methylene chloride, preferably tetrahydrofuran.

Compounds of the formula I wherein B is $-CR_1R_2R_{11}$, $-C(C=CR_2R_{12})R_1$, $-CHR_2OR_{12}$, $-CHR_2SR_{12}$, or $-C(O)R_2$, and R_3 is R_{19} , as defined above, may be prepared as depicted in Scheme I.

EXPRESS MAIL NO. ΣL162031252US

60176611 011800

27
SCHEME 1



EXPRESS MAIL NO Σ4162031252US

50176611011800

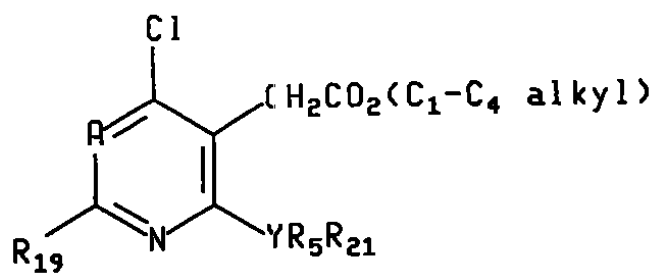
- Compounds of the formula IV wherein D is cyano and A, R₄, R₅, and R₁₉ are as defined above having formula IVA (not shown) prepared by reacting the corresponding compound wherein D is chloro with potassium cyanide or copper cyanide in dimethylsulfoxide, 1-methyl-2-pyrrolidinone, N,N-dimethylformamide (DMF) or acetamide, are reacted with a Grignard reagent containing group R₂ as defined above to form the compounds of formula IA. Further reaction of the compound of formula IA with a Grignard reagent containing R₁ as defined above provides the compound of formula IB. Corresponding compounds of formula IC wherein B is -CR₁R₂R₁₁ or -C(C=CR₂R₁₂)R₁ may be prepared by conventional methods. Thus reaction of IB with an acid such as concentrated sulfuric acid in acetic acid or Burgess inner salt, such as (carboxysulfamoyl)triethylammonium hydroxide methyl ester gives a compound of formula IC wherein B is -C(=CR₂R₁₂)R₁. Hydrogenation of a compound wherein B is -C(=CR₂R₁₂)R₁ using a palladium/carbon (Pd/C) or platinum dioxide catalyst gives a compound IC wherein B is CHR₁R₂. Reaction of compound IB with diethylaminosulfur trifluoride or triphenylphosphine/carbontetrachloride affords a compound IC wherein B is -CR₁R₂F or CR₁R₂Cl respectively. Reduction of a compound of formula IA with sodium borohydride gives a compound I wherein B is -CHR₂OH. Alkylation of this -CHR₂OH group with alkyl halide such as alkyl iodide in the presence of a base such as sodium hydride at room temperature affords a compound of formula I wherein B is -CHR₂OR₁₂.

- Compounds of the formula II wherein R₃ is R₁₉ as defined above may be prepared from compounds of the formula IV wherein R₁₉, R₄, R₅ and A are as defined before, D is chloro, and YR₂₁ is NH or -CHR₂₁ wherein R₂₁ is cyano or -COO(C₁-C₄ alkyl) hereafter formula IVB, as shown in Scheme 2

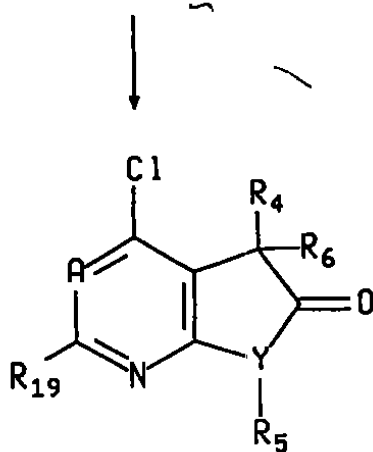
EXPRESS MAIL NO. 24162031252 US

200

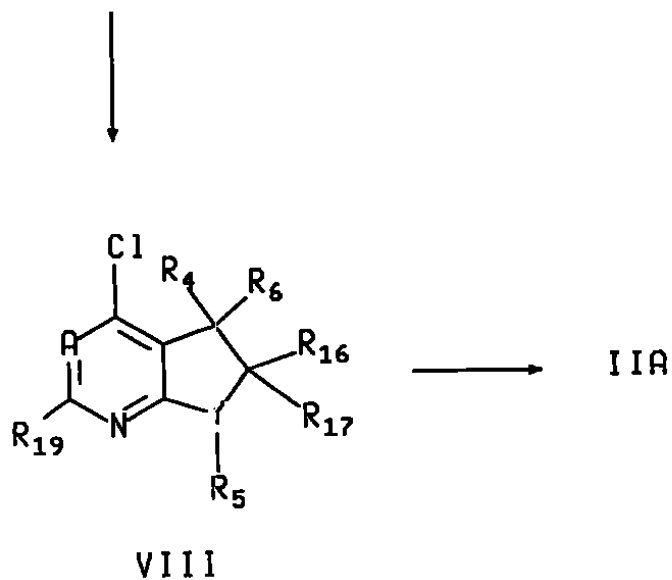
29-
SCHEME 2



IVB



VII



IIA

EXPRESS MAIL NO. EL162031252US

60175611/011800

Compounds of the formula VII wherein R_4 and R_6 are each hydrogen and Y is N may be prepared by heating compounds of formula IVB with an acid catalyst in a suitable solvent such as toluene benzene t-butanol acetonitrile and acetone preferably toluene. The acid catalyst may be sulfuric acid hydrochloric acid p-toluene sulfonic acid or methylsulfonic acid preferably p-toluene sulfonic acid

When Y in formula IVB is CH or N a base may be used to deprotonate the proton of the compound of formula IVB. Suitable solvents are tetrahydrofuran toluene and methylene chloride suitable reaction temperatures are between about 78°C and 100°C preferably 78 to 50°C and suitable bases are sodium hydride, potassium hydride potassium t-butoxide lithium bis(trimethylsilyl) amide and lithium or sodium diisopropylamide.

Compounds of the formula VII wherein R_4 and R_6 are each hydrogen may be deprotonated with a base such as sodium hydride or an organometallic compound such as lithium bis(trimethylsilyl)amide followed by quenching with an electrophile compound containing the group R_4 , such as R_4L wherein L is a leaving group such as iodo bromo mesylate, tosylate or with p-tolyl-N-fluoro-N- C_1-C_8 alkyl sulfonamide, iodine p-nitrobenzene dimethylformamide, di(C_1-C_4 alkyl)ketone formaldehyde, (C_1-C_4 alkyl) aldehyde or bromine to provide a compound of formula VII wherein R_4 is fluoro chloro bromo iodo hydroxy C_1-C_4 alkyl S(C_1-C_4 alkyl) CHO CH(OH)(C_1-C_4 alkyl) C(OH)(di- C_1-C_4 alkyl) or CH_2OH . Further conventional alkylation of the hydroxy group or oxidation of the thioalkyl group leads to compounds of formula VII wherein R_4 is C_1-C_4 alkoxy and $SO_n(C_1-C_4$ alkyl) wherein n is 1 or 2, respectively. Oxidation of compounds of formula VII wherein R_4 is hydroxy and R_6 is hydrogen affords corresponding compounds wherein CR_4R_6 is $C=O$ which on reductive amination with an appropriate amine convert into corresponding compounds wherein R_4 is amino. The compounds of formula VII wherein R_4 is nitro or amino may be formed by reacting compounds of formula VII wherein R_4 and R_6 are both hydrogen with alkyl nitrite to form compounds wherein CR_4R_6 is $C=NOH$ and oxidizing or reducing to give the compounds of formula VII wherein R_4 is nitro or amine respectively.

Compounds of the formula VII, when one of R_4 and R_6 is hydrogen, may be converted into corresponding compounds wherein R_{16} and R_{17} are both hydrogen by reduction with a reducing agent such as lithium aluminum hydride in tetrahydrofuran. The same reduction leads to compounds wherein R_{16} is hydrogen and R_{17} is hydroxy when both of R_4 and R_6 are not hydrogen. Alkylation of R_{17} is hydroxy with C_1-C_4 alkyl iodide in the presence of sodium hydride gives the corresponding compound wherein R_{17} is O(C_1-C_4 alkyl). Reaction of compounds of formula VII with an organometallic compound such as di(C_1-C_8 alkyl)zinc, C_1-C_8 alkyl lithium, or C_1-C_8 alkyl magnesiumbromide affords compounds of formula VIII wherein one of R_{16} or R_{17} is C_1-C_8 alkyl and the other is hydroxy.

The conversion of compounds of formula VIII to corresponding compounds of formula IIA is by the methods described above for preparation of compounds of formula I.

EXPRESS MAIL NO. ΣL162031252 US

50176611 011800

The compounds of formula III wherein G is oxygen or sulfur and R_6 is hydrogen may be prepared by reacting compounds of formula I wherein R_4 is amino and Z is NH with phosgene, diphosgene, triphosgene or thiophosgene. The reaction is in the presence of a base such as tri(C₁-C₄ alkyl)amine in a suitable solvent, preferable tetrahydrofuran at about 78° to about 50°C preferably at 0°C to room temperature. Standard alkylation of these compounds wherein R_6 is hydrogen with a suitable base such as sodium hydride in a suitable solvent such as dry tetrahydrofuran provides compounds of the formula III wherein R_6 is C₁-C₄ alkyl.

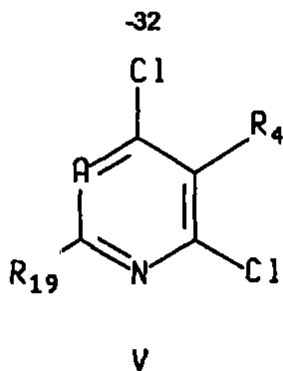
Compounds of the formula III wherein G is alkyl may be prepared by reacting a compound of the formula I wherein R_4 is amino and Z is NH with a compound of the formula GC(OC₁-C₂ alkyl)₃ in the presence of an acid such as p-toluenesulfonic acid (p-TsOH), methanesulfonic acid (MsOH), hydrogen chloride gas (HCl_g) or concentrated sulfuric acid (H₂SO₄) in an appropriate solvent such as toluene, xylene, benzene, dioxane or THF at a temperature from about room temperature to about 140°C, preferably from about 50°C to about the reflux temperature. Alternatively a compound of the formula I wherein R_4 is amino and Z is NH can be reacted with [G(C=O)]₂O, G(C=O)Cl or G(C=O)F in the presence of a base such as pyridine, a derivative of pyridine or a tri-(C₁-C₄)alkylamine in an appropriate solvent such as CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, dioxane, toluene or benzene, at a temperature from about 0°C to about the reflux temperature of the reaction mixture, preferably from about 0°C to about room temperature, followed by ring cyclization under acidic conditions (e.g., with pTSH, MSOH, HCl_g, hydrogen bromide gas (HBr_g) or concentrated H₂SO₄). The ring cyclization can be carried out in an appropriate solvent such as a C₁-C₆ alcohol, toluene, xylene, benzene, dioxane or THF. Suitable temperatures for this reaction can range from about room temperature to about 140°C. Preferably the reaction temperature is between about 50°C and about the reflux temperature.

Compounds of the formula III wherein G is -O-(C₁-C₂ alkyl) or -OCF₃ may be prepared by reacting a compound of the formula III wherein G is oxygen and R_6 is hydrogen with a compound of the formula GOSO₂CF₃ in the presence of a base such as tri(C₁-C₄ alkyl)amine, or with lithium bis(trimethylsilyl)amide in HMPA or DMF and then quenching the reaction with a compound of the formula GOSO₂OG or G-X wherein X is bromo, chloro or SO₂CF₃.

The compounds of formula IV wherein D is chloro and ZR₂ is NHR₆ may be prepared from compounds of formula V

EXPRESS MAIL NO. EL162031252US

50176611 311800



wherein A and R₄ are as defined with reference to formula I and R₁₉ is as defined above by reaction with R₆NH₂. The reaction is in tetrahydrofuran or dimethylsulfoxide at about 0°C to about 150°C preferably 50 to 130°C. The compounds of formula IV wherein D is chloro and Z is

5 O S CHR₂₁ wherein R₂₁ is an electron deficient group such as cyano C(=O)R, COOR wherein R is C₁-C₄ alkyl benzoyl or allyl or SO_n phenyl wherein n = 0, 1 or 2 may be prepared by reacting compounds of formula V with R₆OH, R₆SH, R₆NH₂ or R₆CHR₂₁. The reaction proceeds in the presence of a base which is capable of deprotonating R₆ZH such as sodium hydride, potassium hydride, potassium carbonate, lithium or sodium bis(trimethylsilyl)amide, lithium or

10 sodium dialkylamide, sodium or potassium (C₁-C₄ alkoxide) or n-butyllithium, with or without other organometal halides such as copper (I) bromide, iodide or chloride, copper (II) oxide, copper (I) oxide, copper metal and trialkyltin chloride. Examples of solvents that may be used are tetrahydrofuran, dimethylsulfoxide, acetonitrile, methylene chloride, 1-methyl-2-pyrrolidinone, pyridine, quinoline, N,N-dialkylacetamides, 2,4,6-trimethylpyridine, N,N-dialkylformamides e.g.

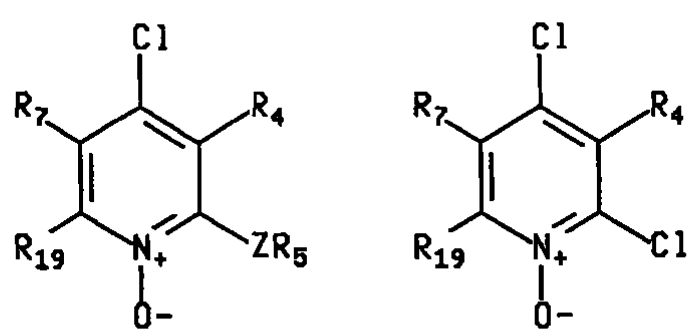
15 N,N-dimethylformamide (DMF), hexamethyl phosphoramide and toluene. The reaction temperature may range from about 0°C to about 180°C and is preferably from about 0° to about 150°C.

Compounds of the formula IV wherein A is CR₇, D is chloro and Z is O S CHR₂₁ may be prepared by reduction of compounds of formula X, depicted below wherein R₇ and Z are as

20 defined immediately above with a reducing agent such as phosphorous trichloride in an appropriate solvent such as methylene chloride or chloroform at temperature from about 0°C to about 100°C preferably from about room temperature to about the reflux temperature of the solvent.

EXPRESS MAIL NO. EL62031252US

5017651-011800



X

XI

Compounds of the formula X may be prepared from compounds of the formula XI depicted above wherein R₄ is as defined as it is for formula I and R₁₉ is as defined above (i.e. methyl or ethyl), by reaction with a compound of the formula R₅OH R₅SH or R₅CHR₂₁. This reaction proceeds in the presence of a base which is capable of deprotonating R₅ZH such as sodium hydride, potassium hydride, lithium, sodium or potassium bis(trimethylsilyl)amide, lithium, sodium or potassium dialkylamide, sodium or potassium C₁-C₄alkoxide, or n-butyllithium. Suitable solvents include tetrahydrofuran, dioxane, dimethylsulfoxide, 1-methyl-2-pyrrolidinone, pyridine, N N-di-(C₁-C₄ alkyl)acetamides, acetamide, N N-di-(C₁-C₄ alkyl)formamides, acetonitrile, methylene chloride, toluene and xylene. Suitable reaction temperatures may range from about 78°C to about 150°C and are preferably between about -40°C to about 150°C.

Compounds of the formula XI may be prepared by reacting the corresponding compounds of formula V wherein A is -CR₇ and R₄ and R₁₉ are defined as above, with an oxidizing agent such as m-chloroperoxybenzoic acid, peracetic acid or pertrifluoroacetic acid in a solvent such as methylene chloride, chloroform, acetic acid, DMF, methanol or a mixture of one or more of the foregoing solvents, at temperature from about 0°C to about 100°C, preferably from about room temperature to about 60°C.

When R₄ is an electron withdrawing group such as a NO₂, -COO(C₁-C₄ alkyl), -COOH, CN or -CO(C₁-C₄)alkyl, the reaction order for the coupling reactions that introduce the B and ZR₅ groups in the synthesis of compounds of formula I may be reversed. The B group may be introduced before the ZR₅ coupling step using the methods analogous to those described above. For example, compounds of the formula I wherein R₄ is an electron deficient group may be prepared by reacting a compound of the formula XII with a compound of the formula HZR₅. Compounds of the formula XII may be prepared by reacting a compound of the formula V wherein A is CR₇ and R₁₉ and R₄ are defined as above with a compound of the formula BCOH in the presence of a base.

EXPRESS MAIL NO. 2462031252US

5017561 011800

Compounds of the formula IV wherein D is chloro and Z is $N(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ may be prepared by reacting the corresponding compounds wherein Z is NH with a base at a temperature from about 78°C to about 100°C preferably from about 0°C to about room temperature followed by quenching with C_1-C_4 alkyl iodide or bromide. Suitable bases include for example sodium hydride lithium or sodium bis(trimethylsilyl)amide, lithium or sodium dialkylamide, and n-butyllithium. Suitable solvents include, for example, tetrahydrofuran, dimethylsulfoxide, toluene, benzene or methylene chloride.

Compounds of the formula IV wherein D is chloro, hydroxy or OP wherein P is a standard protecting group for hydroxy and Z is $-CR_{13}R_{14}$ may be prepared by alkylation, using an R_{13} containing alkylating agent such as $R_{13}I$ compounds of the formula IV wherein Z is $-CHR_{21}$ in the presence of a base that is capable of deprotonating the proton in the Z group, as mentioned above, followed by quenching with an R_{14} containing alkylating agent such as $R_{14}I$. Heating compounds of the formula IV wherein D is chloro or hydrogen and Z is $CH(CN)$ in about 85% phosphoric acid at about the reflux temperature yields the corresponding compounds of formula IV wherein D is hydroxy and Z is CH_2 . Deprotonation of the compounds of formula IV wherein Z is CH_2 with a base such as described above for deprotonation of R_2ZH followed by quenching with a suitable electrophile such as a $(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ iodide, iodine, bromine, acetylchloride, formaldehyde, acetone, p-tolyl-N-fluoro-N-($C_1-C_6 \text{ alkyl}$)sulfonamide, nitrobenzene, C_1-C_6 alkyl nitrite, ethylene oxide or dihaloethane yields the corresponding compounds of formula IV wherein Z is $-CHR_{13}$, $-CH(OH)$, cyclopropyl or $-C(NO_2)$. Further alkylation of compounds wherein Z is $-CHR_{13}$, e.g. as described immediately above, with an alkylating agent of the formula $R_{14}I$ produces the corresponding compounds wherein Z is $-C(R_{13}R_{14})$.

Conversion of $-C(R_6)NOH$ or $-CH(OH)R_6$ to $C(O)R_6$ may be accomplished by known methods. Hydrogenation or reduction of compounds wherein Z is $-C=NOH$ provides compounds wherein Z is $-CHNH_2$. Some of the intermediates may require a protecting or deprotecting procedure to control the reaction selectivity using standard organic chemistry.

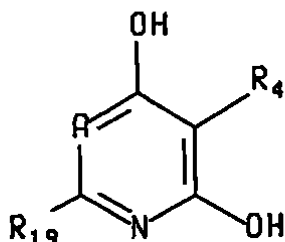
Compounds of the formula V wherein A is N (hereinafter referred to as compounds of the formula VB) or A is CR_7 (i.e. compounds of the formula VA) and R_4 and R_{10} are defined as they are for formula I, may be prepared by reacting the corresponding compounds of formulae VIB and VIA, respectively with 1 equivalent or an excess of $POCl_3$ at a temperature from about room temperature to about 180°C preferably at the reflux temperature, with or without a solvent. Compounds of formula VIA may be prepared by the methods analogous to those described in the literature and well known to those skilled in the art. (See Helv. Chimica Acta, 25, p. 1306-1313 (1942)).

Compounds of formula VIB may be prepared by reacting 1 equivalent of the HCl salt of $R_{10}C(=NH)(NH_2)$, 1 equivalent of $R_4CH(COO-(C_1-C_2 \text{ alkyl}))_2$ and 2 equivalents of a base such as

EXPRESS MAIL NO. EL62031252US

35-

a sodium alkoxide e.g. sodium methoxide in a mixture of an alcohol (e.g. methanol) and acetone at a temperature from about 50°C to about 200°C preferably at the reflux temperature



VIA, A = CR₇

VIB, A = N

When compounds of this invention contain one or more chiral centers. It is understood
5 that the invention includes the racemic mixtures as well as all individual enantiomers and diastereomers of such compounds, and mixtures thereof

The acid addition salts of compounds of the formulae I II and III ("the active compounds
of this invention) can be prepared in a conventional manner by treating a solution or suspension
of the corresponding free base with one chemical equivalent of a pharmaceutically acceptable
10 acid. Conventional concentration or crystallization techniques can be employed to isolate the salts. Illustrative of suitable acids are acetic, lactic, succinic, maleic, tartaric, citric, gluconic,
ascorbic, benzoic, cinnamic, fumaric, sulfonic, phosphoric, hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic,
sulfamic, sulfonic acids such as methanesulfonic, benzene sulfonic, p-toluenesulfonic, and
related acids.

15 The active compounds of this invention may be administered alone or in combination
with pharmaceutically acceptable carriers in either single or multiple doses. Suitable
pharmaceutical carriers include inert solid diluents or fillers, sterile aqueous solutions and various
organic solvents. The pharmaceutical compositions formed by combining the novel compounds
of formulae I II and III and their pharmaceutically acceptable carriers can then be readily
20 administered in a variety of dosage forms such as tablets, powders, lozenges, syrups, injectable
solutions and the like. These pharmaceutical compositions can, if desired, contain additional
ingredients such as flavorings, binders, excipients and the like. Thus, for purposes of oral
administration, tablets containing various excipients such as sodium citrate, calcium carbonate
and calcium phosphate may be employed along with various disintegrants such as starch,
25 methylcellulose, alginic acid and certain complex silicates, together with binding agents such as
polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as
magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often useful for tableting purposes. Solid
compositions of a similar type may also be employed as fillers in soft and hard filled gelatin
capsules. Preferred materials for this include lactose or milk sugar and high molecular weight

EXPRESS MAIL NO. EL162031252US

5017661 011800

polyethylene glycols. When aqueous suspensions or elixirs are desired for oral administration, the essential active ingredient therein may be combined with various sweetening or flavoring agents, coloring matter or dyes and, if desired, emulsifying or suspending agents, together with diluents such as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and combinations thereof.

5 For parenteral administration, solutions containing an active compound of this invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof in sesame or peanut oil, aqueous propylene glycol or in sterile aqueous solution may be employed. Such aqueous solutions should be suitably buffered, if necessary, and the liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline or glucose. These particular aqueous solutions are especially suitable for intravenous, intramuscular, 10 subcutaneous and intraperitoneal administration. The sterile aqueous media employed are all readily available by standard techniques known to those skilled in the art.

The effective dosages for compounds of the formulae I, II or III and their salts will depend on the intended route of administration and factors such as the age and weight of the patient, as generally known to a physician. The dosages will also depend on the particular illness to be 15 treated. For instance, the daily dosage for stress-induced illnesses, inflammatory disorders, Alzheimer's disease, gastro-intestinal diseases, anorexia nervosa, hemorrhagic stress and drug and alcohol withdrawal symptoms will generally range from about 0.1 to about 50 mg/kg body weight of the patient to be treated. The effective dose can be determined by those of ordinary skill in the art by reference to texts pertaining to treatment of the particular disorder or condition to 20 be treated.

Methods that may be used to determine the CRF antagonist activity of the active compounds of this invention and their pharmaceutically acceptable salts are described in Endocrinology, 116, 1653-1659 (1985) and Peptides, 10, 179-188 (1985). The binding activities for compounds of formulae I, II and III, expressed as IC_{50} values, generally range from about 0.5 25 nanomolar to about 10 micromolar.

The present invention is illustrated by the following examples. It will be understood, however, that the invention is not limited to the specific details of these examples. Melting points are uncorrected. Proton nuclear magnetic resonance spectra (1H NMR) and C^{13} nuclear magnetic resonance spectra (C^{13} NMR) were measured for solutions in deuteriochloroform 30 ($CDCl_3$) and peak positions are expressed in parts per million (ppm) downfield from tetramethylsilane (TMS). The peak shapes are denoted as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; b, broad.

The following abbreviations are used in the Examples: Ph=phenyl; IP=isopropyl; HRMS=high resolution mass spectrum.

50175511011300

EXPRESS MAIL NO. SL162031252US

Example 1

A. Butyl-(6-chloro-2,5-dimethyl-pyrimidin-4-yl)-ethylamine

A mixture of 2,5-dimethyl-4,6-dichloro-pyrimidine (0.999 g, 5.64 mmol) in 5ml of acetonitrile was treated with triethylamine (0.571 g, 5.65 mmol) and N-butyl-ethyl-amine (0.570 g, 5.65 mmol) and heated at reflux overnight. The mixture was cooled, diluted with water and dilute hydrogen chloride and extracted with ethyl acetate. The organic layer was neutralized with saturated potassium carbonate, washed with brine, dried and concentrated to give 0.877 g (64%) of title compound as a yellow oil. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.90 (t, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.22-1.36 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.25-3.48 (m, 4H) ppm.

B. N-Butyl-N-ethyl-2,5-dimethyl-N-(2,4,6-trimethylphenyl)-pyrimidine-4,6-diamine

A mixture of butyl-(6-chloro-2,5-dimethyl-pyrimidin-4-yl)-ethylamine (398 mg, 1.65 mmol), 2,4,6-trimethylaniline (4.04 g, 30 mmol) and diisopropyl-ethyl-amine (200 mg, 1.55 mmol) was heated at 210 to 230°C overnight. The mixture was quenched with water and dilute hydrogen chloride and extracted with ethyl acetate. The organic layer was neutralized with saturated potassium carbonate, washed with brine, dried and concentrated to give a dark oil. The oil was distilled to give 579 mg of dark oil which was then purified through silica gel column chromatography using 1:1 hexane to chloroform as eluent to give 327 mg of title compound as a yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.87 (t, 3H), 1.14 (t, 3H), 1.2-1.4 (m, 2H), 1.45-1.60 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 2.16 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.2-3.4 (m, 4H), 5.8 (brs, 1H), 6.90 (s, 2H) ppm.

Example 2

A. Butyl-(6-chloro-2-methyl-pyrimidin-4-yl)-ethylamine

A mixture of 2-methyl-4,6-dichloro-pyrimidine (1.63 g, 10 mmol) in 5ml of acetonitrile was treated with N-butyl-ethyl-amine (2.000 g, 20 mmol) and heated at reflux for 0.5 hours. The mixture was cooled, diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried and concentrated to give 2.271 g (100%) of title compound as a light-brown oil. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.93 (t, 3H), 1.13 (t, 3H), 1.22-1.36 (m, 2H), 1.45-1.6 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 3.25-3.60 (m, 4H), 6.15 (s, 1H) ppm.

B. N-Butyl-N-ethyl-2-methyl-N-(2,4,6-trimethylphenyl)-pyrimidine-4,6-diamine

A mixture of butyl-(6-chloro-2-methyl-pyrimidin-4-yl)-ethylamine (1.006 g, 4.42 mmol), and 2,4,6-trimethylaniline (3ml) was heated at reflux overnight. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and concentrated to give 2.862 g of a brown oil. The oil was purified through silica gel column chromatography to give 981 mg (68%) of title compound as a yellow oil. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.80 (t, 3H), 1.1-1.3 (m, 2H), 1.3-1.5 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.2 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 4.66 (s, 1H), 6.90 (s, 2H) ppm.

EXPRESS MAIL NO EL16203125205

60176611011800

Example 3

A. Butyl-(6-chloro-2-methyl-5-ethyl-pyrimidin-4-yl)-ethylamine

A mixture of 2-methyl-5-ethyl-4,6-dichloro-pyrimidine (1.009 g, 5.28 mmol) in 5 ml of acetonitrile was treated with triethylamine (0.571 g, 5.65 mmol) and N-butyl-ethyl-amine (0.540 g, 5.31 mmol) and heated at reflux overnight. The mixture was diluted with water and dilute hydrogen chloride and extracted with ethyl acetate. The organic layer was neutralized with saturated potassium carbonate and washed with brine, dried and concentrated to give 1.193 g of yellow oil which was purified through silica gel column chromatography to give 1.157 g (86%) of title compound as a yellow oil. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.90 (t, 3H), 1.13 (t, 3H), 1.18 (t, 3H), 1.11 (m, 2H), 1.4-1.6 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.62 (q, 2H), 3.25-3.48 (m, 4H) ppm.

B. N-Butyl-N-ethyl-2-methyl-5-ethyl-N'-(2,4,6-trimethylphenyl)-pyrimidine-4,6-diamine

A mixture of butyl-(6-chloro-2-methyl-5-ethyl-pyrimidin-4-yl)-ethylamine (200 mg, 0.78 mmol) and 2,4,6-trimethylaniline (0.963 g, 7.1 mmol) was heated at reflux for 4 hours. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated potassium carbonate and brine, dried and concentrated to give a dark oil. The oil was distilled to give 579 mg of the dark oil which was then purified through silica gel column chromatography using chloroform as eluent to give the title compound as a brown oil. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.93 (t, 3H), 1.14 (t, 3H), 1.11 (m, 4H), 1.45-1.60 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.2-3.4 (m, 4H), 6.90 (s, 2H) ppm.

Example 4

2-Methyl-5-nitro-N,N-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-pyrimidine-4,6-diamine

A mixture of 2-methyl-5-nitro-4,6-dichloropyrimidine (0.513 g, 2.47 mmol) in 6 ml of acetonitrile was treated with 2,4,6-trimethylaniline (0.333 g, 2.46 mmol) and triethylamine (1 ml) and stirred at room temperature for 4 hours. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried and concentrated to give 0.622 g of bright yellow solid. The solid was purified through silica gel column chromatography to give (6-chloro-2-methyl-5-nitro-pyrimidin-4-yl)-(2,4,6-trimethylphenyl) amine and the title compound. ¹H NMR (CDCl₃) for 6-(chloro-2-methyl-5-nitro-pyrimidin-4-yl)-(2,4,6-trimethylphenyl)amine δ 2.16 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 6.95 (s, 2H), 8.79 (s, 1H) ppm. ¹H NMR (CDCl₃) for 2-methyl-5-nitro-N,N-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-pyrimidine-4,6-diamine. δ 2.11 (s, 3H), 2.22 (s, 12H), 2.33 (s, 3H), 6.96 (s, 4H), 10.44 (s, 2H) ppm.

Example 5

N-Butyl-N-ethyl-2-methyl-5-nitro-N'-(2,4,6-trimethylphenyl)-pyrimidine-4,6-diamine

A mixture of 6-(chloro-2-methyl-5-nitropyrimidin-4-yl)-(2,4,6-trimethylphenyl)amine (838 mg, 2.10 mmol) and N-ethyl-n-butyl-amine (555 mg, 5.48 mmol) in 15 ml acetonitrile was heated at reflux for 2 hours. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The

EXPRESS MAIL NO. EL162031252US

5017551 011800

organic layer was washed with brine, dried and concentrated to give 0.837 g of yellow oil. The solid was purified through silica gel column chromatography using 1:1 hexane to chloroform as eluent to give 753 mg of the title compound as a yellow oil. ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.95 (t, 3H), 1.26 (t, 3H), 1.2-1.4 (m, 2H), 1.55-1.75 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.4-3.6 (m, 4H), 6.93 (s, 2H), 9.43 (s, 1H) ppm.

Example 6

The following compounds were prepared by a method analogous to that of Examples 3 or 5 starting with an appropriate amine and appropriate (6-chloro-2-methyl-5-substituted-pyrimidin-4-yl)-(2,4,6-trimethylphenyl)amine.

10 N-Propyl-N-ethyl-2-methyl-5-nitro-N'-(2,4,6-trimethylphenyl)-pyrimidine-4,6-diamine ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.93 (t, 3H), 1.26 (t, 3H), 1.6-1.8 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.4-3.55 (m, 4H), 6.93 (s, 2H), 9.41 (s, 1H) ppm.

15 N-Butyl-5-ethyl-2-methyl-N'-(2,4,6-trimethylphenyl)-pyrimidine-4,6-diamine ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.98 (t, 3H), 1.12 (t, 3H), 1.3-1.5 (m, 2H), 1.5-1.7 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 2H), 4.30 (brs, 1H), 5.65 (brs, 1H), 6.91 (s, 2H) ppm.

5,N-Diethyl-2-methyl-N'-(2,4,6-trimethylphenyl)-pyrimidine-4,6-diamine ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.09 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.4-3.6 (m, 2H), 4.35 (brs, 1H), 6.90 (s, 2H) ppm.

Example 7

20 N-Butyl-N-ethyl-2-methyl-N'-(2,4,6-trimethylphenyl)-pyrimidine-4,5,6-triamine

A mixture of N-butyl-N-ethyl-2-methyl-5-nitro-N'-(2,4,6-trimethylphenyl)-pyrimidine-4,6-diamine (242 mg, 0.85 mmol) and platinum oxide (35 mg) in 50 ml ethanol was hydrogenated at 40 psi for 24 hours. The mixture was filtered through celite and concentrated to dryness to give 217 mg of yellow oil. The oil was purified through silica gel column chromatography to give 135 mg (61%) of title compound. ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.91 (t, 3H), 1.09 (t, 3H), 1.2-1.4 (m, 2H), 1.4-1.6 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.0 (brs, 2H), 3.1-3.3 (m, 4H), 5.89 (s, 1H), 6.82 (s, 2H) ppm.

Example 8

30 The following compounds were prepared by the method of Example 7 by hydrogenation of the corresponding 5-nitro derivatives.

N-Propyl-N-ethyl-2-methyl-N'-(2,4,6-trimethylphenyl)-pyrimidine-4,5,6-triamine

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.89 (t, 3H), 1.09 (t, 3H), 1.45-1.60 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.80 (brs, 2H), 3.1-3.30 (m, 4H), 5.95 (brs, 1H), 6.92 (s, 2H) ppm.

2-Methyl-N,N-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-pyrimidine-4,5,6-triamine

35 ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.04 (brs, 2H), 2.21 (s, 12H), 2.22 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 6.30 (s, 2H), 6.92 (s, 4H) ppm.

Example 9

EXPRESS MAIL NO. EL162031252 US

5017551 011800

6-(Ethyl-propyl-amino-2-methyl-9-(2,4,6-trimethylphenyl)-7,9-dihydropurin-8-one

A mixture of N-propyl-N-ethyl-2-methyl-N'-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyrimidine-4,5,6-triamine (120 mg 0.35 mmol) and triethylamine (87 mg 0.86 mmol) in 5 ml of dry tetrahydrofuran was treated with triphosgene (41 mg 0.14 mmol) at 0°C. Precipitate formed immediately and the reaction mixture was warmed to room temperature. After stirring for 30 minutes the mixture was filtered. The filtrate was concentrated to dryness to give 125 mg (100%) of title compound of a greenish color. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.90 (t, 3H), 1.21 (t, 3H), 1.65 (m, 2H), 2.10 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.48 (dd, 2H), 3.58 (q, 2H), 6.99 (s, 2H), 9.63 (s, 1H) ppm.

Example 10

6-(Ethyl-propyl-amino)-2,7-dimethyl-9-(2,4,6-trimethylphenyl)-7,9-dihydropurin-8-one

A mixture of the title compound of Example 9 (54 mg 0.15 mmol) in 3 ml of dry tetrahydrofuran was treated with sodium hydride (9 mg 0.23 mmol 60% in oil) at room temperature. The mixture was then treated with 0.02 ml of methyl iodide and stirred at room temperature overnight. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and concentrated to give 60 mg of brown oil. The oil was purified through silica gel column chromatography using chloroform as eluent to give 56 mg of the title compound as a yellow oil which crystallized on standing. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.92 (t, 3H), 1.17 (t, 3H), 1.63 (m, 2H), 2.06 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.32 (dd, 2H), 3.40 (q, 2H), 3.63 (s, 3H), 7.00 (s, 2H) ppm.

Example 11

The following compounds were prepared by the method of Example 10 by reacting the title compound of Example 9 with an appropriate alkyl iodide.

7-Ethyl-6-(ethyl-propyl-amino)-2-methyl-9-(2,4,6-trimethylphenyl)-7,9-dihydropurin-8-one

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.92 (t, 3H), 1.14 (t, 3H), 1.23 (m, 3H), 1.58 (m, 2H), 2.04 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.32 (dd, 2H), 3.36 (q, 2H), 4.08 (q, 2H), 7.00 (s, 2H) ppm.

6-(Ethyl-propyl-amino)-2-methyl-7-propyl-9-(2,4,6-trimethylphenyl)-7,9-dihydropurin-8-one

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.87 (t, 3H), 0.90 (t, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.5-12.8 (m, 4H), 2.05 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.32 (dd, 2H), 3.38 (q, 2H), 4.01 (q, 2H), 7.00 (s, 2H) ppm.

Example 12

[4-Chloro-2-methyl-6-(2,4,6-trimethylphenylamino)-pyrimidin-5-yl]-acetic

acid ethyl ester

A mixture of (2-methyl-4,6-dichloro-pyrimidine-5-yl)-acetic acid ethyl ester (1.470 g 5.9 mmol) and 2,4,6-trimethylaniline (2.56 ml 17.7 mmol) in 15 ml of dimethylsulfoxide was heated at 120°C overnight and 138°C for 5 hours. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried and concentrated to give a brown oil. The oil was purified through silica gel column chromatography to give 1.070 g (52%) of

EXPRESS MAIL NO. SL16203125215

the title compound as a tan solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.30 (t, 3H), 2.14 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 4.23 (q, 2H), 7.00 (s, 2H), 7.02 (s, 1H) ppm.

Example 13

5 A. 4-Chloro-2-methyl-7-(2,4,6-trimethylphenylamino)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one

A mixture of the title compound of Example 12 (960 mg, 2.76 mmol) and p-toluene sulfonic acid (105 mg, 0.55 mmol) in 10 ml of toluene was heated at reflux under Dean-Stark trap for 8 hours. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried and concentrated to give 800 mg of a brown mass which was purified through silica gel column chromatography to give 348 mg (42%) of the title compound as a yellow powder. ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.06 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 7.02 (s, 2H) ppm.

15 B. 4-(1-Hydroxymethyl-propylamino)-2-methyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-one

A mixture of the compound prepared under A (168 mg, 0.557 mmol) and (S)-2-amino-butanol (0.27 ml, 2.78 mmol) in 5 ml of dimethyl sulfoxide was heated at 145°C for 5 hours. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried and concentrated to give an oil. The oil was purified through silica gel column chromatography followed by recrystallization with diethyl ether to give 166 mg of the title compound as a grey solid.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (t, 6H), 1.5-1.8 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.4-3.9 (m, 2H), 4.0 (m, 1H), 4. (d, 1H), 7.00 (s, 2H) ppm.

Example 14

25 4-Diethylamino-2-methyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one

The title compound was prepared by the method of Example 13B with diethylamine instead of (S)-2-amino-butanol. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.02 (t, 3H), 2.08 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.55 (q, 4H), 3.65 (s, 2H), 6.95 (s, 2H) ppm.

Example 15

30 A. 4-Chloro-2,5,5-trimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenylamino)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one and 4-Chloro-2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one

A mixture of 4-chloro-2-methyl-7-(2,4,6-trimethylphenylamino)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one (93 mg, 0.31 mmol) and sodium hydride (14 mg, 0.34 mmol, 60% in oil) in tetrahydrofuran (THF) was stirred for 5 minutes, then treated with an excess of methyl iodide and stirred for 1 hour. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried and concentrated to give an oil. The oil was purified

EXPRESS MAIL NO. 8L162031252US

5017661011800

through silica gel column chromatography to give 32 mg of 4-chloro-2,5,5-trimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl-amino)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one and 64 mg of 4-chloro-2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl-amino)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one

¹H NMR (CDCl₃) (4-chloro-2,5,5-trimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl-amino)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one) δ 1.61 (s, 6H), 2.03 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 7.00 (s, 2H) ppm

¹H NMR (CDCl₃) (4-chloro-2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl-amino)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one) δ 1.65 (d, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.72 (q, 1H), 7.00 (s, 2H) ppm

10 B 4-(1-hydroxymethylpropylamino)-2,5,5-trimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one

The title compound was prepared by the method of Example 13B from 4-chloro-2,5,5-trimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl-amino)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one and (S)-2-amino-butanol in dimethylsulfoxide at 140°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.02 (t, 3H), 1.53 (s, 6H), 1.5-1.8 (m, 2H), 2.04 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.6-3.9 (m, 2H), 4.0 (m, 1H), 4.5 (d, 1H), 5.25 (brs, 1H), 7.00 (s, 2H) ppm

Example 16

5-Hydroxy-4-(1-hydroxymethylpropylamino)-2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one

20 The title compound was prepared by the method of Example 13B from 4-chloro-2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl-amino)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one and (S)-2-amino-butanol in dimethylsulfoxide (DMSO) at 140°C. Two diastereomers were obtained. The spectra for both diastereomers are shown below:

One isomer ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.03 (t, 3H), 1.55-1.75 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.55-3.85 (m, 2H), 4.0 (m, 1H), 5.1 (d, 1H), 5.3 (brs, 1H), 7.00 (s, 2H) ppm

The other isomer ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.03 (t, 3H), 1.55-1.75 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.58 (dd, 1H), 3.77 (dd, 1H), 4.1 (m, 1H), 5.03 (d, 1H), 7.00 (s, 2H) ppm

30 Example 17

5-Methoxy-4-(butyl-ethyl-amino)-2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one

35 5-Hydroxy-4-(butyl-ethyl-amino)-2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one was prepared by the method analogous to that of Example 16 starting with 4-chloro-2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl-amino)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one and N-butyl-ethyl-amine in DMSO at 140°C. Methylation of 5-hydroxy-4-(butyl-ethyl-amino)-2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-

EXPRESS MAIL NO EL162031252 US

60176611011800

5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one with sodium hydride and methyl iodide using the method of Example 10 provides the title compound ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.97 (d, 2H), 3.5-4.0 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.6-1.8 (m, 2H), 1.3-1.5 (m, 2H), 1.24 (t, 3H), 0.99 (t, 3H) ppm

5 Example 18

4-(Butyl-ethyl-amino)-2-methyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one

The title compound was prepared by the method analogous to that of Example 13 (B) starting with 4-chloro-2-methyl-7-(2,4,6-trimethylphenylamino)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one) and N-butyl-ethyl-amine in DMSO at 135°C for 2.5 hours to give an oil ^1H NMR (CDCl_3) 7.00 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.62 (q, 2H), 3.53 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.55-1.70 (m, 2H), 1.35-1.50 (m, 2H), 1.25 (t, 3H), 1.00 (t, 3H) ppm

Example 19

15 4-(Butyl-ethyl-amino)-2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one

A solution of 4-(butyl-ethyl-amino)-2-methyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-5,7

dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one (285 mg, 0.78 mmol) in 5 ml of dry THF was treated with lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.05 mmol) at 78°C and stirred for 5 minutes. The mixture was quenched with methyl iodide (0.054 ml, 0.858 mmol) at 78°C. After stirring for 10 minutes, the mixture was warmed to 0°C and stirred at that temperature for 20 minutes. The mixture was quenched with saturated ammonium chloride and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried and concentrated to give a purple foam. The foam was purified through silica gel column chromatography to give 4-(butyl-ethyl-amino)-2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one (120 mg) as a purple glass, 4-(butyl-ethyl-amino)-2,5,5-trimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one (35 mg) as a purple glass, and 98 mg of a mixture of the two components as a purple glass.

^1H NMR (CDCl_3) (4-(butyl-ethyl-amino)-2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one) δ 6.96 (s, 2H), 3.7-3.9 (m, 2H), 3.51 (q, 1H), 3.15-3.4 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.53 (d, 3H), 1.51-1.65 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 2H), 1.17 (t, 3H), 0.95 (t, 3H) ppm.

^1H NMR (CDCl_3) (4-(butyl-ethyl-amino)-2,5,5-trimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one) δ 6.98 (s, 2H), 3.45 (q, 2H), 3.34 (t, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.55-1.7 (m, 2H), 1.3-1.45 (m, 2H), 1.23 (t, 3H), 0.99 (t, 3H) ppm.

Example 20

35 Butyl-[2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-ethylamine

EXPRESS MAIL NO. 8L162031252US

501766130011800

215

A solution of (4-butyl-ethyl-amino)-2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one (111 mg, 0.292 mmol) in dry THF was treated with lithium aluminum hydride at room temperature. The resulting mixture was heated at reflux for 5 hours. After standard work-up, 97 mg of crude material as an oil was obtained. The oil was purified through a chromatotron using 10% ethyl acetate in hexane as eluent to give butyl-[2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-ethylamine as a clear pale yellow oil. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.91 (d, 2H), 3.7-3.9 (m, 2H), 3.2-3.4 (m, 4H), 2.5 (q, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.5-1.7 (m, 2H), 1.3-1.5 (m, 5H), 1.17 (t, 3H), 0.97 (t, 3H) ppm. High MS (C₂₃H₃₄N₄) calc. 366.2776, found 366.27622.

10 Example 21

4-(Butyl-ethyl-amino)-2,5,5-trimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-ol

The title compound was prepared by the method of Example 20 starting from (4-(butyl-ethyl-amino)-2,5,5-trimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one) to give a pale yellow solid, mp 142-145°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.95 (d, 2H), 4.90 (s, 1H), 3.1-3.4 (m, 4H), 2.4 (brs, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.25-1.60 (m, 4H), 1.11 (t, 3H), 0.93 (t, 3H) ppm.

Example 22

20 Butyl-ethyl-[6-methoxy-2,5,5-trimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amine

To a solution of 4-(butyl-ethyl-amino)-2,5,5-trimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-ol (20 mg, 0.05 mmol) in 1 ml of dry THF was treated with sodium hydride (80% in oil, 4 mg, 0.1 mmol) and then methyl iodide (0.3 ml) was added at room temperature. After stirring at room temperature for 2.5 hours, the mixture was quenched with saturated ammonium chloride and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried and concentrated to give 26 mg of crude material. After silica gel column purification with 10% ethyl acetate in hexane, 19 mg of a colorless oil of the title compound was obtained. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.92 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.1-3.3 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.4-1.52 (m, 2H), 1.2-1.4 (m, 2H), 1.10 (t, 3H), 0.90 (t, 3H) ppm.

Example 23

4-(Butyl-ethyl-amino)-2-methyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5,6-dione

To a solution of 4-(butyl-ethyl-amino)-2-methyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-one (76 mg, 0.207 mmol), POCl₃ (0.039 ml, 0.415 mmol), triethylamine (0.059 ml), and dimethylamine (1 ml) in 2 ml acetonitrile was heated at reflux for 1 hour. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried

EXPRESS MAIL NO. 846203125205

60175611011800

and concentrated to give a brown form (105 mg). After silica gel column chromatography the title compound was isolated as a yellow glass (10 mg). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.00 (s, 2H) 3.95-4.15 (m, 2H) 3.65-3.85 (m, 2H), 2.38 (s, 3H) 2.32 (s, 3H) 2.10 (s, 6H), 1.55-1.75 (m, 2H) 1.35-1.55 (m, 2H) 1.25 (t, 3H) 1.00 (t, 3H) ppm

5 Example 24

N-Butyl-N-ethyl-2,5,NO-trimethyl-NO-(2,4,6-trimethylphenyl)-pyrimidine-4,6-diamine

A mixture of (6-chloro-2,5-dimethyl-pyrimidin-4-yl)-methyl-(2,4,6-trimethylphenyl)-amine (200 mg) and N-butyl-ethylamine (0.3 ml) in 1 ml of DMSO was heated in oil bath of 160°C for 15 hours. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried and concentrated to give the crude material. After silica gel column purification using chloroform as eluent, the title compound was obtained as an oil. ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.83 (s, 2H) 3.22 (s, 3H) 3.12 (m, 4H) 2.44 (s, 3H) 2.28 (s, 3H) 2.01 (s, 6H) 1.35-1.42 (m, 2H) 1.1-1.25 (m, 2H) 1.00 (t, 3H) 0.90 (t, 3H) ppm

15 Example 25

[2,5-Dimethyl-6-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-pyrimidin-4-yl]-(2,4,6-trimethylphenyl)-amine

A mixture of 3-hydroxy-tetrahydrofuran (0.5 ml) and sodium hydride (60% in oil, 53 mg, 1.33 mmol) in dry THF was stirred at room temperature for 5 minutes. (6-chloro-2,5-dimethyl-pyrimidin-4-yl)-(2,4,6-trimethylphenyl)-amine (107 mg, 0.388 mmol) was added. The mixture was heated at reflux for 15 hours. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried and concentrated to give a yellow oil. The oil was purified through silica gel column chromatography using 20% ethyl acetate in hexane as eluent to give 48 mg of the title compound as off-white crystals. mp 126-128°C. ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.89 (s, 2H) 5.60 (brs, 2H) 3.8-4.0 (m, 4H) 2.27 (s, 6H) 2.13 (s, 6H) 2.1-2.25 (m, 2H) 1.93 (s, 3H) ppm

25 Example 26

2-(S)-[2,5-Dimethyl-6-(2,4,6-trimethylphenoxy)-pyrimidin-4-ylamino]-butan-ol

A mixture of 4-chloro-2,5-dimethyl-6-(2,4,6-trimethylphenoxy)-pyrimidine (30 mg) and 2-(S)-amino-1-butanol (0.5 ml) in 0.5 ml of DMSO was heated at 130°C for 4 hours. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried and concentrated to give a crude material. The crude residue was purified through silica gel column chromatography to give 24 mg of the title compound as white crystals. High MS for ($\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$) calc. 329.2103, found 329.21249. IR(KBr) 3400, 2940, 1580 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.841 (s, 2H) 5.72 (brs, 1H) 4.45 (d, 1H) 3.82-3.96 (m, 1H) 3.72-3.9 (m, 1H) 3.5-3.6 (m, 1H) 2.27 (s, 3H) 2.21 (s, 3H) 2.08 (s, 3H) 2.02 (s, 6H) 1.4-1.7 (m, 2H) 1.03 (t, 3H) ppm.

35 Example 27

4-(1-Ethyl-propoxy)-2,5-dimethyl-6-(2,4,6-trimethylphenoxy)-pyrimidine

EXPRESS MAIL NO EL162031252 US

A mixture of 3-pentanol (0.3 ml) and sodium hydride (60% in oil, 32 mg, 0.81 mmol) in DMSO was stirred at room temperature for 5 minutes. 4-Chloro-2,5-dimethyl-6-(2,4,6-trimethylphenoxy)-pyrimidine (150 mg, 0.54 mmol) was added and the resulting mixture was heated at 150°C for 5 hours. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried and concentrated to give a beige solid. The solid was purified through silica gel column chromatography using 20% chloroform in hexane as eluent to give the title compound as white crystals, mp 93.5-95.5°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.85 (s, 2H), 5.11 (t, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.68 (p, 4H), 0.92 (t, 6H) ppm.

10 Example 28

[(6-(Butyl-N-ethylamino)-2-methylpyrimidin-4-yl)-(2,4,6-trimethylphenyl)-amino]-acetic acid ethyl ester

A mixture of [(6-chloro-2-methylpyrimidin-4-yl)-(2,4,6-trimethylphenyl)-amino]-acetic acid ethyl ester (85 mg, 0.244 mmol) and N-butyl-ethylamine (0.17 ml, 1.1 mmol) in 4 ml DMSO was heated at 135°C for 15 hours. An additional 1 ml of N-butyl-ethylamine was added and the reaction was heated at that temperature for an additional 15 hours (tlc showed no starting material). The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried and concentrated to give 123 mg of a light amber oil. The oil was purified through silica gel chromatography using 5% ethyl acetate in hexane as eluent to give 92 mg (91%) of the title compound as a white glass. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.94 (s, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.22 (q, 2H), 3.35 (q, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 1.3-1.5 (m, 2H), 1.34 (t, 3H), 1.1-1.3 (m, 2H), 1.01 (t, 3H), 0.80 (t, 3H) ppm.

20 Example 29

4-(1-Ethyl-propoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine

To a solution of 3-pentanol (0.2 ml, 0.5205 mol) in DMSO (1 ml) was added 60% sodium hydride in oil (30 mg) in a portionwise. After stirring at room temperature for 5 min, a solution of 4-chloro-2,5-dimethyl-6-(2,4,6-trimethylphenoxy)-pyridine (98 mg) in 0.5 ml of dry THF was added and the resulting mixture was heated at 130°C for 5 hours. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried and concentrated to give a yellow solid. The solid was purified through silica gel column chromatography using 20% chloroform in hexane to chloroform as eluent to give 7 mg of the title compound as white crystals, mp 72.5-74°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.84 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.16 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.17 (s, 6H), 2.04 (s, 6H), 1.69 (m, 4H), 0.95 (t, 6H) ppm.

The mesylate salt of 4-(1-ethyl-propoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine was prepared by addition of 1 equivalent of methanesulfonic acid in ethyl acetate. The white crystals formed from ethyl acetate. Mp 117-119°C.

35 Example 30

EXPRESS MAIL NO 86162031252 US

[6-(Butyl-ethyl-amino)-2,5-dimethylpyrimidin-4-yl]-(2,4,6-trimethylphenyl)-acetonitrile

A solution of mesitylacetonitrile (66 mg, 0.41 mmol) in 1 ml of DMSO was treated with NaH (60% in oil, 20 mg, 0.50 mmol) and stirred at room temperature for 20 minutes, butyl-(6-chloro-2,5-dimethylpyrimidin-4-yl)-ethylamine (100 mg, 0.414 mmol) was added and the resulting mixture was heated at 130°C for 15 hours. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried and concentrated to give 160 mg of brown oil. The oil was purified through silica gel column chromatography using 5% ethyl acetate in hexane as eluent to give the title compound as a brown oil. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.83 (s, 2H), 5.49 (s, 1H), 3.2-3.4 (m, 2H), 3.0-3.2 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 1.86 (s, 3H), 1.35-1.50 (m, 2H), 1.1-1.3 (m, 2H), 1.05 (t, 3H), 0.84 (t, 3H) ppm.

Example 312-[6-(1-Ethyl-propoxy)-2,5-dimethylpyrimidin-4-yl]-2-(2,4,6-trimethylphenyl)-propionitrile

To a solution of 3-pentanol (140 mg, 1.59 mmol) in 2 ml of dry THF was added sodium hydride (60% in oil, 38 mg) and the mixture was stirred at room temperature for 5 minutes. 2-(6-chloro-2,5-dimethylpyrimidin-4-yl)-2-(2,4,6-trimethylphenyl)-propionitrile (100 mg, 0.319 mmol) was added to the reaction mixture, and the resulting mixture was heated at reflux for 4 hours. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried and concentrated to give a brown oil (170 mg). The residue was purified through chromatotron using 20% ethyl acetate in hexane as eluent to give a mixture of two isomers as a yellow glass form and both having a M⁺ of 365 from GC/MS. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.8 and 6.76 (s, 2H), 4.08 and 3.96 (m, 1H), 3.25 and 3.22 (s, 3H), 2.36 and 2.30 (s, 3H), 2.21, 2.20 and 2.06 (s, total of 9H), 1.5-1.7 (m, 4H), 1.04 (s, 3H), 0.96 and 0.90 (t, 3H) ppm.

Example 324-(1-Ethyl-propoxy)-2,5-dimethyl-6-(2,4,6-trimethyl-benzyl)-pyrimidine

The title compound was prepared by the method analogous to that in Example 32 starting with 4-chloro-2,5-dimethyl-6-(2,4,6-trimethyl-benzyl)-pyrimidine and 3-pentanol. White crystals, mp. 82-84°C.

The title compounds of Example 33-39 were prepared by a method analogous to that of Example 27 starting with the appropriate 4-chloro-2-methyl-5-substituted 6-substituted-phenoxy-pyrimidine and 3-pentanol.

Example 334-(2,4-Dimethyl-phenoxy)-6-(1-ethyl-propoxy)-2,5-dimethyl-pyrimidine

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.8-7.0 (m, 3H), 5.13 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.68 (m, 4H), 0.92 (t, 6H) ppm.

Example 344-(2,6-Dimethyl-phenoxy)-6-(1-ethyl-propoxy)-2,5-dimethyl-pyrimidine

EXPRESS MAIL NO. EL162031252 US

5017661-0011800

218

-48

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.04 (m, 3H) 5.12 (m, 1H) 2.25 (s, 3H) 2.13 (s, 3H) 2.07 (s, 6H) 1.66 (m, 4H) 0.92 (t, 6H) ppm

Example 354-(1-Ethyl-propoxy)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyrimidine-5-carbonitrile

5 mp 128-130°C ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.8 (s, 2H) 5.18 (m, 1H) 2.30 (s, 3H) 2.21 (s, 3H) 2.00 (s, 6H) 1.4-1.58 (m, 4H) 0.90 (t, 6H) ppm

Example 365-tert-Butyl-4-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyrimidine

10 ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.85 (s, 2H), 5.25 (m, 1H) 2.29 (s, 3H) 2.20 (s, 3H) 2.03 (s, 6H), 1.65-1.80 (m, 4H) 1.52 (s, 9H) 0.90 (t, 6H) ppm

Example 374-(1-Ethyl-propoxy)-5-isopropyl-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyrimidine

15 ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.85 (s, 2H) 5.17 (m, 1H) 3.50 (m, 1H) 2.27 (s, 3H) 2.23 (s, 3H) 2.03 (s, 6H), 1.69 (m, 4H), 1.33 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 0.92 (t, 6H) ppm

Example 385-Bromo-4-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyrimidine

1.65-1.80 (m, 4H) 1.52 (s, 9H), 0.95 (t, 6H) ppm

Example 395-Chloro-4-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyrimidine

1.65-1.80 (m, 4H) 1.52 (s, 9H), 0.94 (t, 6H) ppm

The title compounds of Examples 40-41 were prepared by a method analogous to that described in Example 24 starting from 4-chloro-2,5-dimethyl-6-(2,4,6-trimethylphenoxy)-pyrimidine and the appropriate amine.

Example 40[2,5-Dimethyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyrimidin-4-yl](1-ethyl-propyl)-amine

1.65-1.80 (m, 4H) 1.52 (s, 9H), 0.91 (t, 6H) ppm.

Example 41Butyl-[2,5-dimethyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-ethyl-amine

1.5-1.7 (m, 4H) 1.27 (t, 3H) 0.94 (t, 3H) ppm

The title compounds of Examples 42-54 were prepared by a method analogous to that described in Example 29 starting with the appropriate 4-chloro-2-methyl-6-(substituted phenoxy or thiophenoxy)-pyridine and the appropriate alcohol

Example 42

EXPRESS MAIL NO. 2416203125205

2-(4-Bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-propoxy)-3,6-dimethyl-pyridine

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.18 (s, 2H) 6.30 (s, 1H) 4.22 (m, 1H) 2.20 (s, 6H) 2.05 (s, 6H) 1.73 (m, 4H) 1.00 (t, 6H) ppm

Example 43

5 2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-propoxy)-3,6-dimethyl-pyridine

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.05 (s, 2H) 6.31 (s, 1H) 4.20 (m, 1H) 2.20 (s, 6H) 2.08 (s, 6H) 1.73 (m, 4H), 0.99 (t, 6H) ppm

Example 44

3-Ethyl-4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine

10 ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.85 (s, 2H) 6.26 (s, 1H) 4.18 (m, 1H) 2.73(q,2H) 2.28 (s, 3H), 2.17 (s, 3H) 2.05 (s, 6H) (m, 4H) 1.18 (t, 3H) 0.96 (t, 6H) ppm

Example 45

4-(1-ethyl-propenyloxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine (A mixture of cis and trans isomers)

15 ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.85 (s, 2H) 6.30 (s, 0.3H) 6.21 (s, 0.7H) 5.10 (m, 0.7H) 4.95 (m, 0.3H), 2.27 (s, 3H) 2.24 (s, 2.1H), 2.19 (s, 0.9H) 2.14 (s, 3H) 2.05 (s, 6H), 1.65 (d, 0.9H), 1.50 (d, 2.1H) 1.08 (t, 1.8H) 1.05 (t, 4.2H) ppm

Example 46

20 Methanesulfonic acid salt of 4-(1-ethyl-propoxy)-2,3,5-trimethyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine

Mp 58-60°C ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.90 (s, 2H), 4.20 (m, 1H) 2.70 (s, 3H) 2.81 (s, 3H), 2.28 (s, 3H) 2.16 (s, 3H) 2.08 (s, 6H) 1.5-1.8 (m, 4H), 0.96 (t, 6H) ppm

Example 47

4-(1-Ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester

25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.84 (s, 2H) 6.39 (s, 1H) 5.04 (m, 1H) 3.85 (s, 3H) 2.27 (s, 3H) 2.23 (s, 3H) 2.05 (s, 6H) 1.5-1.7 (m, 4H) 0.95 (s, 6H) ppm

Example 48

4-(1-Ethyl-propoxy)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine

30 ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.90 (s, 2H) 6.34 (d, J=2Hz, 1H) 5.70 (d, J=2Hz, 1H) 4.05 (m, 1H) 2.40 (s, 3H) 2.30 (s, 3H) 2.11 (s, 6H) 1.62 (m, 4H), 0.89 (t, 6H) ppm

Example 49

3,6-Dimethyl-4-(tetrahydro-furan-3-yloxy)-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.88 (s, 2H) 6.25 (s, 1H) 4.99 (m, 1H) 3.9-4.1 (m, 4H) 2.31 (s, 3H) 2.23 (s, 3H) 2.20 (s, 3H) 2.1-2.3 (m, 2H), 2.0 (s, 6H) ppm

35 Example 50

4-(1-Methoxymethyl-propoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine

EXPRESS MAIL NO. EL162031252US

601766110011300

50-

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.88 (s, 2H) 6.38 (s, 1H) 4.42 (m, 1H) 3.5-3.7 (m, 2H) 3.42 (s, 3H) 2.31 (s, 3H) 2.21 (s, 6H) 2.07 (s, 6H) 1.7-1.85 (m, 2H) 1.02 (t, 3H) ppm

Example 513-[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yloxy]-pentan-2-ol

5 ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.88 (s, 2H) 6.34 (s, 1H) 4.25-4.45 (m, 1H) 3.6-3.8 (m, 1H) 2.30 (s, 3H) 2.21 (s, 3H) 2.20 (s, 3H) 2.06 (s, 6H) 1.2-1.4 (m, 5H) 1.07 (t, 3H) ppm

Example 524-sec-Butoxy-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine

10 ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.88 (s, 2H) 6.31 (s, 1H) 4.35 (m, 1H) 2.30 (s, 3H) 2.21 (s, 3H) 2.19 (s, 3H) 2.07 (s, 6H) 1.7-1.9 (m, 2H) 1.34 (d, 3H) 1.01 (t, 3H) ppm

Example 532-(2,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-4-(1-ethyl-propoxy)-3,6-dimethyl-pyridine

15 Golden oil ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.19 (d, J=8Hz, 1H) 7.06 (s, 1H) 6.94 (d, J=8Hz, 1H), 6.42 (s, 1H) 4.19 (m, 1H) 2.34 (s, 3H) 2.33 (s, 3H) 2.32 (s, 3H) 2.18 (s, 3H) 1.69 (m, 4H) 0.95 (t, 6H) ppm

Example 544-(1-Ethyl-propoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylsulfanyl)-pyridine

20 ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.97 (s, 2H) 6.30 (s, 1H) 4.15 (m, 1H) 2.35 (s, 6H) 2.30 (s, 3H) 2.23 (s, 3H) 2.20 (s, 3H) 1.68 (m, 4H) 0.95 (t, 6H) ppm.

Example 552-(4-Ethyl-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-propoxy)-3,6-dimethyl-pyridine

25 To a solution of 2.5 N n-BuLi in hexane (0.47 ml, 1.18 mmol) in 5ml of dry THF was added a solution of 2-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-propoxy)-3,6-dimethyl-pyridine (465 mg, 1.18 mmol) in 5 ml of dry THF at 78°C. After stirring at that temperature for 5 min, an excess of ethyl iodide (0.4 ml) was added and the resulting mixture was stirred at 78°C for 30 min then at 0°C for 15 min. The mixture was quenched with saturated ammonium chloride and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and concentrated to give a light brown oil. The oil was purified through silica gel column chromatography using chloroform as eluent to give 260 mg of the title compound as white solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.90 (s, 2H) 6.38 (s, 1H) 4.20 (m, 1H) 2.61 (q, 2H) 2.24 (s, 3H) 2.21 (s, 3H) 2.10 (s, 6H) 1.70 (m, 4H) 1.30 (t, 3H), 0.98 (t, 6H) ppm.

The title compounds of Examples 56-52 were prepared by a method analogous to that described in Example 55 starting from n-BuLi and 2-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-propoxy)-3,6-dimethyl-pyridine followed by quenching with an appropriate electrophile.

35

Example 564-[4-(1-Ethyl-propoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-2-yloxy]-3,5-dimethyl-benzaldehydeEXPRESS MAIL NO. 8162031252US

50176511011800

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.94 (s, 1H) 7.61 (s, 2H) 6.32 (s, 1H) 4.20 (m, 1H) 2.21 (s, 3H) 2.18 (s, 9H) 1.70 (m, 4H), 0.98 (t, 6H) ppm

Example 57

2-(2,6-Dimethyl-4-propyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-propoxy)-3,6-dimethyl-pyridine

5 ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.88 (s, 2H) 6.30 (s, 1H) 4.20 (m, 1H) 2.54 (dd, 2H) 2.22 (s, 3H) 2.20 (s, 3H) 2.09 (s, 6H), 1.6-1.8 (m, 6H) 0.9-1.1 (m, 9H) ppm

Example 58

2-(2,6-Dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-propoxy)-3,6-dimethyl-pyridine

10 ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.06 (m, 3H) 6.30 (s, 1H) 4.20 (m, 1H) 2.21 (s, 6H) 2.11 (s, 6H) 1.73 (m, 4H) 0.99 (t, 6H) ppm

Example 59

2-[4-(1-Ethyl-propoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-2-yloxy]-3,5-dimethyl-phenyl-propan-2-ol

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.15 (s, 2H) 6.25 (s, 1H) 4.20 (m, 1H) 2.20 (s, 3H) 2.19 (s, 3H) 2.10 (s, 6H) 1.85 (brs, 1H) 1.70 (m, 4H) 1.60 (s, 6H) 0.95 (t, 6H) ppm

Example 60

4-(1-Ethyl-propoxy)-2-(4-iodo-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridine

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.39 (s, 2H) 6.30 (s, 1H) 4.19 (m, 1H) 2.20 (s, 3H) 2.18 (s, 3H) 2.05 (s, 6H) 1.72 (m, 4H), 0.98 (t, 6H) ppm

Example 61

4-[4-(1-Ethyl-propoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-2-yloxy]-3,5-dimethyl-phenol

20 ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.85 (brs, 1H) 6.36 (s, 1H) 6.24 (s, 2H) 4.24 (m, 1H) 2.39 (s, 3H) 2.20 (s, 3H) 2.02 (s, 6H) 1.74 (m, 4H), 1.00 (t, 6H) ppm

Example 62

1-[4-[4-(1-Ethyl-propoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-2-yloxy]-3,5-dimethyl-phenyl]-pyrrolidin-2-

25 one

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.30 (s, 2H) 6.30 (s, 1H) 4.20 (m, 1H) 3.88 (t, 2H) 2.61 (t, 2H) ppm.

Example 63

[4-[4-(1-Ethyl-propoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-2-yloxy]-3,5-dimethyl-phenyl]-methanol

A mixture of 4-[4-(1-ethyl-propoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-2-yloxy]-3,5-dimethyl-benzaldehyde (114 mg, 0.41 mmol) and sodium borohydride (63 mg, 1.6 mmol) in 3 ml of methanol was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and concentrated to give yellow oil. The oil was purified through silica gel using chloroform as eluent to give 70 mg of the title compound as a colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.04 (s, 2H) 6.32 (s, 1H) 4.55 (s, 2H) 4.21 (m, 1H) 2.30 (brs, 1H) 2.22 (s, 3H), 2.21 (s, 3H) 2.12 (s, 6H) 1.73 (m, 4H) 0.91 (t, 6H) ppm.

Example 64

4-(1-Ethyl-propoxy)-2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridine

EXPRESS MAIL NO SL16203125205

50176611011800

223

To a solution of 4-[4-(1-ethyl-propoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-2-yloxy]-3,5-dimethyl-phenol (40 mg, 0.12mmol) in 3 ml of dry THF was added 10 mg of 60% sodium hydride in oil at room temperature. After stirring for 5 min, 0.3 ml of methyl iodide was added and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and concentrated to give a yellow solid. The solid was purified through silica gel column chromatography using hexane to 1:1 chloroform:hexane as eluent to yield 20 mg of the title compound as yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.66 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.71 (m, 4H), 0.97 (t, 6H) ppm.

10

Example 65

4-(1-Ethyl-propoxy)-2-(4-isopropoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridine

To a solution of 4-[4-(1-ethyl-propoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-2-yloxy]-3,5-dimethyl-phenol (58 mg, 0.176mmol) in 3 ml of dry THF was added triphenylphosphine (70 mg, 0.264mmol) and isopropanol (60 mg, 0.22 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 5 min. diethyl azodicarboxylate (46 mg, 0.264 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature overnight. An additional 20 mg of diethyl azodicarboxylate was added and the mixture was stirred for an additional 4 hours. The mixture was quenched with water and extracted with methylene chloride. The organic layer was dried and concentrated to give an oil. The oil residue was purified through silica gel column chromatography using 1:1 hexane:chloroform to 1:2 hexane:chloroform as eluent to give 38 mg (58%) of the title compound as a colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.60 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.71 (m, 4H), 1.34 (d, 6H), 0.98 (t, 6H) ppm.

15

20

The title compounds of Examples 66-67 were prepared by a method analogous to that described in Example 64, starting with an appropriate pyridine-3,5-dimethylphenol or pyridine-3,5-dimethyl-phenyl methanol with a base, followed by quenching with an appropriate alkyl halide.

25

Example 66

2-(4-Ethoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-propoxy)-3,6-dimethyl-pyridine

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.60 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.99 (q, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.74 (m, 4H), 1.40 (t, 3H), 0.97 (t, 6H) ppm.

30

Example 67

4-(1-Ethyl-propoxy)-2-(4-methoxymethyl-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridine

Mp 58-60°C ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.05 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 1.72 (m, 4H), 0.98 (s, 6H) ppm.

35

Example 68

[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-ethyl-amine

A mixture of 4-chloro-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylphenoxy)-pyridine (1.330 g, 4.822 mmol) and 20 ml of ethyl amine in 13 ml of 1-methyl-2-pyrrolidinone was heated at 150°C at 250

EXPRESS MAIL NO EL162031252 US

0017561 011800

psi overnight in a pressure reactor. The reaction was heated an additional 24 hours at 175°C and 300 psi. The reaction mixture cooled to room temperature and diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and concentrated to give a brown oil. The oil residue was purified through silica gel column chromatography using chloroform to 2% methanol in chloroform as eluent to give 0.820 g (60%) of the title compound as a white solid. mp 115-116°C

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.87 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 3.85 (t, 1H), 3.24 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.32 (t, 3H) ppm.

The title compounds of Examples 69-71 were prepared by the method analogous to that described in Example 68 starting with an appropriate 4-chloro-2-substituted phenoxy-pyridine and an appropriate amine.

Example 69

[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylsulfanyl)-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine

Mp 108-110°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.95 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.4-1.75 (m, 4H), 0.93 (t, 6H) ppm. The hydrogen chloride salt, mp 148-150°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.95 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.75 (d, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.72 (m, 4H), 0.93 (t, 6H) ppm.

Example 70

2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-ethyl-amine, white solid

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.04 (s, 2H), 6.13 (s, 1H), 3.88 (t, 1H), 3.24 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.32 (t, 3H) ppm.

Example 71

[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylsulfanyl)-pyridin-4-yl]-ethyl-amine

Tan crystals. mp 114-116°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.94 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 3.76 (t, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.29 (t, 3H) ppm.

Example 72

[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-ethyl-propyl-amine

To a solution of [3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-ethyl-amine (7.00 g, 24.6 mmol) in 100 ml of dry THF was added 1.0 M lithium bis(trimethylsilyl)amide in hexane (32 ml, 32 mmol) at 78°C. After stirring at that temperature for 10 min, the reaction mixture was treated with iodopropane (13 ml, 125 mmol) at 70°C. After stirring at that temperature for 20 min, the dry ice bath was removed and the reaction mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The reaction mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and concentrated to give an oil. The oil residue was purified through silica gel column chromatography using 1:1 chloroform:hexane to chloroform as eluent to give 5.04 g (62.5%) of [3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-ethyl-propyl-amine as yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.88 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 3.11 (q, 2H), 3.03 (dd, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s,

EXPRESS MAIL NO 8462031252US

0081041997109

3H) 2.19 (s, 3H) 2.07 (s, 6H) 1.55 (m, 2H) 1.08 (t, 3H) 0.90 (t, 3H) ppm The corresponding HCl salt, white crystals mp 167-169°C ¹H NMR (MeOH-d₄) δ 7.00 (s, 2H) 6.75 (s, 1H) 3.54 (q, 2H) 3.43 (t, 2H) 2.35 (s, 3H) 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H) 2.08 (s, 6H) 1.69 (m, 2H) 1.25 (t, 3H) 0.94 (t, 3H) ppm

5 The title compounds of Examples 73-79 were prepared by the method analogous to that described in Example 72 starting with an appropriate 2-(substituted phenoxy or thiophenoxy)-pyridin-4-yl-ethyl amine and a base (lithium bis(trimethylsilyl)amide or lithium diisopropylamide) followed by quenching with an appropriate alkyl halide.

Example 73

10 [3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-diethyl-amine

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.87 (s, 2H) 6.40 (s, 1H) 3.10 (q, 4H) 2.30 (s, 3H) 2.24 (s, 3H) 2.19 (s, 3H) 2.06 (s, 6H) 1.08 (t, 6H) ppm The HCl salt, white crystals mp 180-181°C ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.01 (s, 2H) 6.78 (s, 1H) 3.58 (q, 4H) 2.38 (s, 3H) 2.32 (s, 6H), 2.10 (s, 6H) 1.28 (t, 6H) ppm

15 Example 74

[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-ethyl-methyl-amine

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.86 (s, 2H) 6.38 (s, 1H) 3.05 (q, 2H) 2.75 (s, 3H), 2.29 (s, 3H) 2.25 (s, 3H) 2.18 (s, 3H) 2.06 (s, 6H) 1.18 (t, 3H) ppm The HCl salt, mp 173-174°C

Example 75

20 Butyl-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-ethyl-amine

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.88 (s, 2H) 6.41 (s, 1H) 3.0-3.3 (m, 4H) 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H) 2.19 (s, 3H) 2.08 (s, 6H) 1.3-1.8 (m, 4H) 1.09 (t, 3H) 0.93 (t, 3H) ppm

Example 76

Butyl-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-ethyl-amine

25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.03 (s, 2H) 6.39 (s, 1H) 3.09 (q, 2H) 3.01 (dd, 2H) 2.21 (s, 3H) 2.16 (s, 3H) 2.05 (s, 6H) 1.4-1.8 (m, 2H) 1.25-1.40 (m, 2H) 1.06 (t, 3H) 0.87 (t, 3H) ppm The HCl salt, mp 177-178°C ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.20 (s, 2H) 6.74 (s, 1H) 3.1-3.4 (m, 4H), 2.24 (s, 3H) 2.17 (s, 3H) 2.00 (s, 6H) 1.4-1.8 (m, 2H) 1.25-1.40 (m, 2H), 1.05 (t, 3H) 0.86 (t, 3H) ppm

Example 77

30 [2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-ethyl-propyl-amine

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.04 (s, 2H) 6.41 (s, 1H) 3.11 (q, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.24 (s, 3H) 2.17 (s, 3H) 2.07 (s, 6H) 1.54 (m, 2H) 1.08 (t, 3H) 0.90 (t, 3H) ppm The HCl salt, white crystals, mp 74-76°C ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.23 (s, 2H) 6.81 (s, 1H) 3.58 (q, 2H) 3.46 (m, 2H) 2.38 (s, 3H) 2.31 (s, 3H) 2.13 (s, 6H) 1.6-1.8 (m, 2H) 1.26 (t, 3H) 0.96 (t, 3H) ppm

35 Example 78

[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-diethyl-amine

EXPRESS MAIL NO 846203125205

5017561 011800

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.05 (s, 2H) 6.41 (s, 1H) 3.11 (q, 4H) 2.24 (s, 3H), 2.18 (s, 3H) 2.07 (s, 6H) 1.09 (t, 6H) ppm. The HCl salt, white crystals mp 184-185°C ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.23 (s, 2H) 6.81 (s, 1H) 3.56 (q, 4H) 2.37 (s, 3H) 2.33 (s, 3H) 2.12 (s, 6H) 1.26 (t, 6H) ppm

Example 79

5 [3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylsulfanyl)-pyridin-4-yl]-ethyl-propyl-amine

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.95 (s, 2H) 6.45 (s, 1H) 3.02 (q, 2H) 2.97 (dd, 2H) 2.35 (s, 6H) 2.31 (s, 3H) 2.21 (s, 3H) 2.20 (s, 3H) 1.49 (m, 2H) 1.02 (t, 3H) 0.86 (t, 3H) ppm. The HCl salt, white crystals mp 110-112°C ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.82 (s, 2H) 6.51 (s, 1H) 3.27 (q, 2H) 3.19 (dd, 2H) 2.84 (s, 3H), 2.32 (s, 6H) 2.28 (s, 3H) 1.82 (s, 3H), 1.52 (m, 2H) 1.15 (t, 3H) 0.84 (t, 3H) ppm

10 Example 80

N-[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-N-ethyl-2,2,2-trifluoro-acetamide

To a solution of [3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-ethyl-amine (200 mg 0.7 mmol) in dry methylene chloride was added triethylamine (0.1 ml 0.73 mmol) and trifluoroacetic anhydride (0.11 ml 0.74 mmol) and stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and concentrated to give the crude material. The crude material was purified through silica gel column chromatography using 25% hexane in chloroform as eluent to give 225 mg (83%) of the title compound as white crystals mp 110-111°C ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.91 (s, 2H) 6.57 (s, 1H) 4.16 (m, 1H) 3.39 (m, 1H) 2.32 (s, 3H) 2.27 (s, 3H) 2.24 (s, 3H), 2.07 (s, 3H) 2.05 (s, 3H) 1.26 (t, 3H) ppm

20 Example 81

3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-ethyl-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-amine

To a solution of N-[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-N-ethyl-2,2,2-trifluoro-acetamide (292 mg 0.77 mmol) in 15 ml of dry THF was added 2M BH₃.DMS in THF (0.96 ml 1.92 mmol) at room temperature. The resulting mixture was heated at reflux overnight. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and concentrated to give 300 mg of white solid. The solid was recrystallized from hexane and 2 drops of methanol to give white crystals (298 mg, 96%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.85 (s, 2H) 6.47 (s, 1H) 3.70 (q, 2H) 3.25 (q, 2H) 2.32 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.20 (s, 3H) 2.05 (s, 3H), 1.13 (t, 3H) ppm. The HCl salt, white crystals, mp 73-74°C ¹H NMR (CD₃OD) δ 6.97 (s, 1H) 6.96 (s, 2H) 4.09 (q, 2H) 3.46 (q, 2H) 2.34 (s, 3H) 2.30 (s, 3H) 2.28 (s, 3H), 2.05 (s, 6H) 1.17 (t, 3H) ppm

30 Example 82

4-(1-Ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester

A mixture of 4-chloro-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester (500 mg 1.56 mmol) and 1-ethyl-propyl-amine (0.8 ml) in 1 ml of DMSO was heated at reflux for 15 hours. The mixture was quenched with sat. ammonium chloride and extracted with ethyl

EXPRESS MAIL NO. 8L162031252US

acetate. The organic layer was dried and concentrated to give 445.6 mg of yellow solid. The solid was purified through silica gel column chromatography using 1:1 ratio of chloroform:hexane as eluent to give (289 mg, 50%) of the title compound as white crystals. mp 98-102°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.04 (d, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.62 (m, 4H), 0.95 (t, 6H) ppm.

Example 83

4-(1-Ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl-methanol

A mixture of 4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester (220 mg, 0.594 mmol) and 1M lithium aluminum hydride in THF (4 ml, 4 mmol) in dry THF (3 ml) was heated at reflux for 10 min, then stirred at rt overnight. The mixture was quenched with 0.3 ml of water, 0.3 ml of 2N NaOH, then 0.8 ml of water and stirred at room temperature for 10 min. White solid formed and was filtered through celite. The filtrate was concentrated to dryness to give 207 mg (100%) of the title compound as white solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.83 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 4.96 (d, 1H, NH), 4.88 (d, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.4-1.6 (m, 4H), 1.4 (t, 1H, OH), 0.93 (t, 6H) ppm.

Example 84

4-(1-Ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid

A mixture of 4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester (16 mg, 0.043 mmol) and lithium hydroxide (30 mg) in dioxane (1 ml) and water (1 ml) was stirred at rt overnight. The mixture was quenched with water and adjusted to pH 7.0 and extracted with chloroform. The organic layer was dried and concentrated to give the crude material. The crude material was purified through silica gel column chromatography using 10% ethyl acetate in chloroform as eluent to give 7 mg of the title compound as white solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.12 (d, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.4-1.6 (m, 4H), 0.94 (t, 6H) ppm.

Example 85

[3-Chloromethyl-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine hydrogen chloride

To a solution of 4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl-methanol (40 mg, 0.117 mmol) in 0.3 ml of dry methylene chloride was added thionyl chloride (0.15 ml) and stirred at rt for 1 hr. The mixture was concentrated to dryness and pumped in vacuo to give white glass form. The glass form was triturated with ether to give the title compound (47 mg, 100%) as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.82 (s, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.50 (d, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.50 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.15 (s, 6H), 1.5-1.8 (m, 4H), 0.97 (t, 6H) ppm.

Example 86

[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine

EXPRESS MAIL NO 2462031252US

008110 011800

To a solution of [3-Chloromethyl-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine (35 mg, 0.088 mmol) in dry THF (0.5 ml) was added 1M lithium aluminum hydride in THF (0.3 ml, 0.3 mmol) and the resulting mixture was stirred at rt for 1.5 hours. The mixture was quenched with 0.1 ml of water, 0.1 ml of 2N NaOH and 0.3 ml of water and stirred for 5 min. The mixture was filtered and washed with THF. The filtrate was concentrated to dryness. The residue was dissolved in chloroform and dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated to dryness to give 28 mg (100%) of oil. The oil was purified through silica gel column chromatography using chloroform as eluent to give 26 mg of the title compound as an oil. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.85 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 3.72 (d, NH, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.45-1.75 (m, 4H), 0.98 (t, 6H) ppm. The corresponding HCl salt was prepared and triturated with ether to give 20 mg of white solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.88 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.98 (brs, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 2.00 (s, 3H), 1.5-1.8 (m, 4H), 0.95 (t, 6H) ppm.

Example 87

(1-Ethyl-propyl)-[3-methoxymethyl-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-amine

To a solution of 4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl-methanol (46 mg, 0.134 mmol) in dry THF (0.5 ml) was added 60% sodium hydride in oil (6 mg, 0.134 mmol) and stirred for 2 min. Methyl iodide (0.1 ml) was added and the mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and concentrated to give the title compound as an oil (40 mg, 84%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.84 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.3-1.6 (m, 4H), 0.93 (t, 6H) ppm.

Example 88

(1-Ethyl-propyl)-[6-methyl-3-nitro-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-amine

To a mixture of (2-chloro-6-methyl-3-nitro-pyridin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine (80 mg, 0.31 mmol) and 2,4,6-trimethylphenol (43 mg, 0.31 mmol) in 2 ml of dry THF was added potassium tert-butoxide (35 mg, 0.31 mmol) and the resulting mixture was stirred at rt overnight. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and concentrated to give a yellow solid. The solid was purified through silica gel column chromatography using 6:4 ratio of chloroform:hexane as eluent to give 91 mg (83%) of the title compound as yellow solid. mp 160-162°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.62 (d, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.18 (s, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.5-1.8 (m, 4H), 0.99 (t, 6H) ppm.

Example 89

N4-(1-Ethyl-propyl)-6-methyl-3-nitro-N2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyridine-2,4-diamine

EXPRESS MAIL NO. 84162031252 US

6017661011800

A mixture of (2-chloro-6-methyl-3-nitro-pyridin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine (250 mg, 0.97 mmol) and 2,4,6-trimethylaniline (262 mg, 1.94 mmol) in 4 ml of dry DMSO was heated at 130 °C overnight. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and concentrated to give a yellow oil. The oil was purified through silica gel column chromatography to give 150 mg (43%) of the title compound as yellow solid. mp 104-107°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 10.36 (s, 1H), 9.24 (d, 1H), 6.93 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 1.55-1.80 (m, 4H), 0.99 (t, 6H) ppm.

Example 90

N4-(1-Ethyl-propyl)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine-3,4-diamine

A mixture of (1-ethyl-propyl)-(6-methyl-3-nitro-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl)-amine (40 mg, 0.112 mmol) and 4 mg of 10% Pd/C in 10 ml of ethanol was hydrogenated at 50 psi overnight. The mixture was filtered through Celite and the filtrate was concentrated to dryness to give a light brown crystals which was purified through silica gel column chromatography using 1:1 chloroform:hexane as eluent to give the title compound as golden crystals (36 mg, 97%). mp 105-107°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.88 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.00 (brs, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.10 (brs, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.45-1.75 (m, 4H), 0.98 (t, 6H) ppm. The corresponding HCl salt was prepared as white solid. mp 174-178°C. ¹H NMR(D₂O) δ 7.09 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 1.45-1.80 (m, 4H), 0.91 (t, 6H) ppm.

Example 91

[2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-3-nitro-pyridin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine

To a mixture of (2-chloro-6-methyl-3-nitro-pyridin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine (850 mg, 3.30 mmol) and 4-chloro-2,6-dimethylphenol (516 mg, 3.30 mmol) in 25 ml of dry THF was added potassium tert-butoxide (370 mg, 3.30 mmol) and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and concentrated to give a yellow solid (1.31 g). The solid was purified through silica gel column chromatography using 6:4 ratio of chloroform:hexane as eluent to give 1.10 g (88%) of the title compound as yellow solid. mp 152-154°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.65 (d, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 1.5-1.8 (m, 4H), 0.99 (t, 6H) ppm.

Example 92

2-(2,6-Dimethyl-phenoxy)-N4-(1-ethyl-propyl)-6-methyl-pyridine-3,4-diamine

A mixture of (1-ethyl-propyl)-(6-methyl-3-nitro-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl)-amine (800 mg, 2.12 mmol) and 160 mg of 10% Pd/C in 150 ml of ethanol was hydrogenated at 50 psi overnight. The mixture was filtered through Celite and the filtrate was concentrated to dryness to give a purple glass form (810 mg) which was purified through silica gel column chromatography using 1:1 chloroform:hexane as eluent to give the title compound as tan

EXPRESS MAIL NO. EL62031252 US

crystals (360 mg) mp 98-100°C ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.05 (m, 3H) 6.11 (s, 1H) 4.00 (brs, 1H) 3.28 (m, 1H) 3.09 (brs, 2H) 2.14 (s, 9H) 1.45-1.75 (m, 4H) 0.98 (t, 6H) ppm. The corresponding HCl salt was prepared as white solid mp 158-162°C ¹H NMR(D₂O) δ 7.27 (s, 3H) 6.67 (s, 1H) 3.65 (m, 1H) 2.27 (s, 3H) 2.16 (s, 6H), 1.45-1.80 (m, 4H) 0.93 (t, 6H) ppm

5 Example 93

N4-(1-Ethyl-propyl)-6-methyl-N2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyridine-2,3,4-triamine

A mixture of N4-(1-ethyl-propyl)-6-methyl-3-nitro-N2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyridine-2,4-diamine (40 mg, 0.112 mmol) and 8 mg of 10% palladium/carbon (Pd/C) in 20 ml of ethanol was hydrogenated at 50 psi overnight. The mixture was filtered through celite and the filtrate was concentrated to dryness to give a dark residue (40 mg) ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.88 (s, 2H) 5.97 (s, 1H) 4.32 (d, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.18 (s, 6H) 1.45-1.75 (m, 4H), 0.93 (t, 6H) ppm. The corresponding di-HCl salt was prepared as a tan solid mp 213-216°C, ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 11.1 (s, 1H) 8.48 (s, 1H) 6.98 (s, 2H) 6.73 (brs, 1H) 6.38 (s, 1H) 3.36 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.19 (s, 3H) 2.08 (s, 6H) 1.54 (m, 4H) 0.88 (t, 6H) ppm

15 Example 94

2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-N4-(1-ethyl-propyl)-6-methyl-pyridine-3,4-diamine

A mixture of (1-ethyl-propyl)-[6-methyl-3-nitro-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-amine (100 mg, 0.265 mmol) and iron (73 mg, 1.33 mmol) in 12 ml of AcOH/H₂O (1:1) and heated at 80°C for 3 hours. The mixture was concentrated to dryness. The residue was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and concentrated to give the title compound ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.04 (s, 2H) 6.12 (s, 1H) 3.60 (brs, 2H) 3.28 (m, 1H) 2.14 (s, 3H) 2.10 (s, 6H) 1.45-1.80 (m, 4H) 0.97 (t, 6H) ppm

Example 95

N-(1-Ethyl-propyl)-2-methyl-5-nitro-N'-(2,4,6-trimethyl-pyridin-3-yl)-pyrimidine-4,6-diamine

To a cooled solution of (6-chloro-2-methyl-5-nitro-pyrimidin-4-yl)-(2,4,6-trimethyl-pyridin-3-yl)-amine (88 mg, 0.29 mmol) in 1 ml of dry THF was added 1-ethyl-propyl-amine (80 mg, 0.92 mmol) at 78°C. The mixture was stirred at that temperature for 3 hrs, then warmed to 10°C for 1 hour. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and concentrated to give the title compound (88 mg, 86%) as an orange solid, mp 151-152°C ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.16 (d, 1H) 6.92 (s, 1H) 4.35 (m, 1H) 2.50 (s, 3H), 2.39 (s, 3H) 2.18 (s, 3H) 2.16 (s, 3H) 1.5-1.80 (m, 4H) 0.94 (t, 6H) ppm

Example 96

(1-Ethyl-propyl)-[2-methyl-5-nitro-6-(2,4,6-trimethyl-pyridin-3-yloxy)-pyrimidin-4-yl]-amine

A solution of 3-hydroxy-2,4,6-trimethylpyridine (41 mg, 0.3 mmol) in 1 ml of dry THF was treated with 60% sodium hydride in oil (13 mg, 0.3 mmol) at rt. The reaction mixture was cooled to 78°C and a solution of (6-chloro-2-methyl-5-nitro-pyrimidin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine (78 mg, 0.3 mmol) in 1 ml of dry THF was added. The reaction was stirred at 78°C for 1 hour, quenched

EXPRESS MAIL NO 8416203125245

with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and concentrated to give 91 mg (84%) of white solid of the title compound. mp 134-135°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.30 (d, 1H) 6.89 (s, 2H) 4.30 (m, 1H) 2.31 (s, 3H) 2.26 (s, 3H) 2.10 (s, 6H) 1.5-1.8 (m, 4H) 0.97 (t, 6H) ppm.

5

Example 97

2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-N4-(1-ethyl-propyl)-6-methyl-pyridine-3,4-diamine

A mixture of [2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-3-nitro-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine (810 mg, 2.14 mmol) and iron (Fe) (594 mg, 10.72 mmol) in 96 ml of 1:1 of AcOH:H₂O was heated at reflux for 2 hours. Additional Fe (600 mg) was added. The mixture was heated for an additional 1.5 hours. The reaction mixture was concentrated to dryness. The residue was quenched with water, basified to pH 9.0 and filtered through celite. The filtrate was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried and concentrated to give the title compound as a yellow oil. The oil was purified through silica gel column chromatography using chloroform as eluent to give 570 mg of 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-N4-(1-ethyl-propyl)-6-methyl-pyridine-3,4-diamine as a tan solid. mp 72-74°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.04 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.4-1.75 (m, 4H), 0.97 (t, 6H) ppm. The corresponding di-HCl salt was prepared as a white solid. mp 208-210°C.

15

Example 98

N-[4-(1-Ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-acetamide

A mixture of 2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-N4-(1-ethyl-propyl)-6-methyl-pyridine-3,4-diamine (250 mg, 0.763 mmol), acetic anhydride (72 mg, 0.763 mmol) and triethylamine (77 mg, 0.763 mmol) in 5 ml of methylene chloride was stirred at room temperature for 3 hours. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and concentrated to dryness to give 310 mg of the crude material. The crude material was purified through silica gel column chromatography using 2% methanol in chloroform as eluent to give 250 mg (89% yield) of N-[4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-acetamide as a tan solid. mp 154-156°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.97 (d, 0.64H), 6.86 (s, 2H), 6.26 (d, 0.36H), 6.14 (d, 0.64H), 6.12 (s, 0.36H), 4.80 (d, 0.64H), 4.40 (d, 0.36H), 3.2-3.4 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 1.9H), 2.17 (s, 1.1H), 2.16 (s, 1.9H), 2.06 (s, 6H), 1.99 (s, 1.1H), 1.4-1.75 (m, 4H), 0.97 (t, 6H) ppm.

25

30

Example 99

N-[2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-pyridin-3-yl]-acetamide

The title compound (35 mg) was isolated as a side product from the reduction experiment described in the Example 97. Compound can be prepared by standard acylation method by reacting 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-N4-(1-ethyl-propyl)-6-methyl-pyridine-3,4-diamine with

35

EXPRESS MAIL NO. EL162031252US

50175511011800

acetic anhydride and triethylamine in methylene chloride. A tan solid was prepared mp 161-164°C. ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.04(s,2H), 6.88(s,0.6H), 6.26(s,0.4H), 6.15(s,1H), 4.75(d,0.6H), 4.40(d,0.4H), 3.30(m,1H), 2.27(s,1.8H), 2.15(s,3H), 2.06(s,6H), 1.98(s,1.2H), 1.4-1.8(m,4H), 0.97(t,6H)ppm

5

Example 100

1-Ethyl-3-[4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-urea

¹H NMR(CDCl₃) δ 6.85(s,2H), 6.11(s,1H), 5.38(s,1H), 4.68(s,1H), 4.65(m,1H), 3.2-3.4(m,3H), 2.28(s,3H), 2.16(s,3H), 2.08(s,6H), 1.4-1.7(m,4H), 1.10(t,3H), 0.93(t,6H)ppm

Example 101

10

N-[4-(1-Ethyl-propyl)-2-methyl-N□□-(2,4,6-trimethyl-pyridin-3-yl)-pyrimidine-4,5,6-triamine]

The title compound was prepared by hydrogenation of N-(1-ethyl-propyl)-2-methyl-5-nitro-N□□-(2,4,6-trimethyl-pyridin-3-yl)-pyrimidine-4,6-diamine by the method analogous to that described in Example 93. ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.9(s,1H), 6.25(brs,1H), 4.7(d,1H), 4.08(m,1H), 2.5(s,3H), 2.45(s,3H), 2.30(s,3H), 2.20(s,3H), 1.45-1.7(m,4H), 0.98(t,6H) ppm

15

Example 102

N4-(1-Ethyl-propyl)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyrimidine-4,5-diamine

The title compound was prepared by hydrogenation of (1-ethyl-propyl)-[2-methyl-5-nitro-6-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-amine by the method analogous to that described in Example 93. ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.88(s,2H), 4.52(d,1H), 4.10(m,1H), 2.94(brs,2H), 2.30(s,3H), 2.23(s,3H), 2.09(s,6H), 1.4-1.8(m,4H), 0.95(t,6H) ppm. The corresponding HCl salt, mp 248-250°C. ¹H NMR(CD₃OD) δ 6.91(s,2H), 4.00(m,1H), 2.39(s,3H), 2.28(s,3H), 2.07(s,6H), 1.6-1.8(m,4H), 1.00(t,6H) ppm

20

Example 103

25

[6-(1-Ethyl-propoxy)-2-methyl-5-nitro-pyrimidin-4-yl]-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-amine

A mixture of 3-pentanol (0.5 ml) and 80% sodium hydride (NaH) in oil (89 mg, 2.22 mmol) in 2 ml of dry THF was stirred for 2 min then treated with a solution of 6-(chloro-2-methyl-5-nitropyrimidin-4-yl)-(2,4,6-trimethylphenyl)-amine (350 mg, 1.14 mmol) in 3 ml of dry THF at 78°C and stirred at that temperature for 1 hour then stirred at room temperature overnight. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and concentrated to give the crude material which was purified through silica gel column chromatography using 2:1 of hexane/CHCl₃ as eluent to give 331 mg (85%) of the title compound as a yellow solid mp 112-113°C. ¹H NMR(CDCl₃) δ 9.48(brs,1H), 6.49(s,2H), 5.37(m,1H), 2.33(s,3H), 2.29(s,3H), 2.18(s,6H), 1.7-1.9(m,4H), 0.99(t,6H) ppm

30

Example 104

35

N-(1-Ethyl-propyl)-2-methyl-5-nitro-N□-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyrimidine-4,6-diamine

EXPRESS MAIL NO 2L162031252US

00817661 011800

The title compound was prepared by the method analogous to that described in Example 5 using 1-ethylpropylamine ^1H NMR(CDCl_3) δ 10.48(s, 1H) 9.25(d, 1H) 6.94(s, 2H) 4.37(m, 1H) 2.32(s, 3H), 2.21(s, 3H), 2.18(s, 6H) 1.5-1.8(m, 4H) 0.97(t, 6H) ppm.

Example 105

5 6-(1-Ethyl-propoxy)-2-methyl-N4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyrimidine-4,5-diamine

The title compound was prepared by the method analogous to that described in Example 93 starting from 6-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-5-nitro-pyrimidin-4-yl-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-amine ^1H NMR(CDCl_3) δ 6.92(s, 2H), 5.96(s, 1H) 5.12(m, 1H) 2.85(brs, 1H) 2.31(s, 3H) 2.30(s, 3H) 2.19(s, 6H) 1.70(m, 4H) 0.94(t, 6H) ppm.

10 Example 106

6-(1-Ethyl-propoxy)-2-methyl-5-nitro-pyrimidin-4-yl-(2,4,6-trimethyl-pyridin-3-yl)-amine

The title compound was prepared by the method analogous to that described in Example 103 starting from (6-chloro-2-methyl-5-nitropyrimidin-4-yl)-(2,4,6-trimethyl-pyridin-3-yl)-amine and sodium 3-pentanoxide ^1H NMR(CDCl_3) δ 9.45(s, 1H) 8.95(s, 1H) 5.35(m, 1H) 2.53(s, 3H) 2.41(s, 3H) 2.29(s, 3H) 2.18(s, 3H) 1.71(m, 4H) 0.98(t, 6H) ppm.

15 Example 107

N-(1-Ethyl-propyl)-2-methyl-N□□-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyrimidine-4,5,6-triamine

The title compound was prepared by the method analogous to that described in Example 93 starting from N-(1-ethyl-propyl)-2-methyl-5-nitro-N□□-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyrimidine-4,6-diamine ^1H NMR(CDCl_3) δ 6.90(s, 2H) 6.10(s, 1H) 4.78(d, 1H) 4.03(m, 1H) 2.31(s, 3H) 2.29(s, 3H) 2.20(s, 6H) 1.4-1.6(m, 4H), 0.91(t, 6H) ppm.

20 Example 108

6-(1-Ethyl-propoxy)-2-methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-7,9-dihydro-purin-8-one

A mixture of 6-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-N4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyrimidine-4,5-diamine (182 mg, 0.554 mmol), triethylamine (39 mg, 0.388 mmol) and triphosgene (58 mg, 0.196 mmol) in 6 ml of dry THF was stirred at room temperature for 30 min. The mixture was quenched with water and extracted with chloroform. The organic layer was dried and concentrated to give 177 mg (90%) of the title compound as a white solid. mp 159-160°C ^1H NMR(CDCl_3) δ 8.50(s, 1H) 6.99(s, 2H) 5.30(m, 1H) 2.47(s, 3H) 2.32(s, 3H) 2.08(s, 6H) 1.73(m, 4H) 0.94(t, 6H) ppm.

30 Example 109

6-(1-Ethyl-propoxy)-2-methyl-N4-(2,4,6-trimethyl-pyridin-3-yl)-pyrimidine-4,5-diamine

The title compound was prepared by the method analogous to that described in Example 93 starting from 6-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-5-nitro-pyrimidin-4-yl-(2,4,6-trimethyl-pyridin-3-yl)-amine ^1H NMR(CDCl_3) δ 6.89(s, 1H) 5.97(s, 1H) 5.29(m, 1H) 2.90(brs, 1H) 2.48(s, 3H) 2.41(s, 3H) 2.26(s, 3H) 2.17(s, 3H) 1.68(m, 4H) 0.93(t, 6H) ppm.

Example 110

EXPRESS MAIL NO EL162031252US

008710 1997109

6-(1-Ethyl-propylamino)-2-methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-7,9-dihydro-purin-8-one

The title compound was prepared by the method analogous to that described in Example 108 starting from N-(1-ethyl-propyl)-2-methyl-N-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyrimidine-4,5,6-triamine. ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.58(s,2H), 5.28(d,1H), 3.92(m,1H), 2.40(s,3H), 2.32(s,3H), 2.08(s,6H), 1.25-1.45(m,4H), 0.80(t,6H)ppm

Example 111

N4-(1-Ethyl-propyl)-6,N3,N3-trimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine-3,4-diamine
and N4-(1-Ethyl-propyl)-6,N3-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine-3,4-diamine

To a solution of N4-(1-ethyl-propyl)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine-3,4-diamine (0.250 g, 0.763 mmol) in dry THF (8 ml) was treated with 1M LiN(SiMe₃)₂ in THF (1.0 ml, 1.0 mmol) at -78°C and stirred for 10 min. an excess of methyl iodide was added and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and concentrated to give a crude material. The crude material was purified through silica gel column chromatography using 5% ethyl acetate in hexane as eluent to give N4-(1-ethyl-propyl)-6,N3,N3-trimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine-3,4-diamine and N4-(1-ethyl-propyl)-6,N3-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine-3,4-diamine.

N4-(1-Ethyl-propyl)-6,N3,N3-trimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine-3,4-diamine

¹H NMR(CDCl₃) δ 6.88(s,2H), 6.02(s,1H), 5.55(d,1H), 3.21(m,1H), 2.79(s,6H), 2.30(s,3H), 2.10(s,3H), 2.08(s,6H), 1.4-1.75(m,4H), 0.95(t,6H) ppm.

N4-(1-Ethyl-propyl)-6,N3-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine-3,4-diamine

¹H NMR(CDCl₃) δ 6.89(s,2H), 6.10(s,1H), 4.84(d,1H), 3.30(m,1H), 2.98(s,1H), 2.72(s,3H), 2.32(s,3H), 2.16(s,3H), 2.12(s,6H), 1.45-1.70(m,4H), 0.99(t,6H) ppm.

Example 112

N4-(1-Ethyl-propyl)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyrimidine-3-chloro-4-amine

The title compound was prepared by the method analogous to those of Examples 33-39 starting from 3,4-dichloro-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyrimidine and 1-ethyl-propylamine. ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.87(s,2H), 4.97(d,1H), 4.12(m,1H), 2.30(s,3H), 2.25(s,3H), 2.10(s,6H), 1.4-1.8(m,4H), 0.96(t,6H) ppm.

Example 113

Butyl-[2,8-dimethyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-purin-6-yl]-ethyl-amine

A mixture of N-butyl-N-ethyl-2-methyl-N-(2,4,6-trimethylphenyl)-pyrimidine-4,5,6-triamine (105 mg, 0.63 mmol) and triethyl orthoacetate (0.204 g, 1.25 mmol) and 10 mg of p-TsOH in toluene was heated reflux overnight. The mixture was concentrated to dryness and the residue was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and concentrated to give yellow oil. The oil was purified through silica gel column chromatography using 1:1 of hexane:chloroform as eluent to give the title compound. ¹H

EXPRESS MAIL NO EL16203125205

6017554-011800

NMR(CDCl₃) δ 7.01(s,2H) 3.9-4.1(m,4H) 2.45(s,3H) 2.35(s,3H) 2.20(s,3H) 1.91(s,6H) 1.6-1.8(m,2H) 1.35-1.5(m,2H) 1.29(t,3H) 0.99(t,3H) ppm

Example 114

The compounds below were prepared by reacting of (2-chloro-6-methyl-3-nitro-pyridin-4-yl)-(alkyl- or dialkyl)-amine with substituted phenol by a method analogous to the following
To a mixture of (2-chloro-6-methyl-3-nitro-pyridin-4-yl)-(alkyl- or dialkyl)-amine (1 mmol) and 2,4,6-trimethylphenol (1 mmol) in dry THF was added potassium tert-butoxide (1 mmol) and the resulting mixture was stirred at room temperature until all starting material was consumed. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and concentrated to give the title compound after purification through silica gel column chromatography

2-[2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-3-nitro-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol

¹H NMR(CDCl₃) δ 7.69(1H) 6.289s,1H), 3.65-3.80(m,2H), 3.60m,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-Methoxymethyl-propyl)-[6-methyl-3-nitro-2-(4-trifluoromethoxy-phenoxy)-pyridin-4-yl]-amine

yellow solid mp 75-76 °C. Anal. For C₁₉H₂₃N₃O₆F₃, calc. C52.05 H 4.85 N 10.12; found C 52.14 H 5.04 N 10.13

2-(2-Amino-4,6-dichloro-phenoxy)-6-methyl-3-nitro-pyridin-4-yl-(1-methoxymethyl-propyl)-amine

¹H NMR (CDCl₃) 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-methoxymethyl-propylamino)-6-methyl-3-nitro-pyridin-2-yloxy]-benzaldehyde

yellow solid mp 126.5-130.5°C. Anal. For C₁₉H₂₃N₃O₆, calc. C58.60 H 5.95 N 10.79; found C 58.45 H 6.11 N 10.32

[2-(2,6-Dibromo-4-trifluoromethoxy-phenoxy)-6-methyl-3-nitro-pyridin-4-yl-(1-methoxymethyl-propyl)-amine

yellow solid ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.00(d 1H) 7.49(,2H) 6.35(s,1H), 3.64(m,1H) 3.53(m,2H), 3.43(s,3H), 2.20(s,3H) 1.6-1.8(m,4H), 1.04(t,3H)ppm.

[2-(2-Bromo-4-chloro-6-methoxy-phenoxy)-6-methyl-3-nitro-pyridin-4-yl-(1-methoxymethyl-propyl)-amine

yellow solid mp 111.8-113.6°C. Anal. For C₁₉H₂₁N₃O₆BrCl, calc. C 45.54 H 4.48, N 8.85; found C 45.94 H 4.32 N 8.88

EXPRESS MAIL NO EL162031252US

00870-011800

[2-(2,4-Dichloro-phenoxy)-6-methyl-3-nitro-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine

¹H NMR (CDCl₃) 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

5 [2-(2-Bromo-6-chloro-4-methoxy-phenoxy)-6-methyl-3-nitro-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine

¹H NMR(CDCl₃) δ 7.88(d 1H) 7.04(d 1H) 6.93(d 1H) 6.27(s 1H) 3.79(s, 3H) 3.60(m 1H) 3.4-3.5(m, 2H) 3.38(s, 3H), 2.15(s 3H) 1.78(m 1H) 1.64(m, 1H), 0.99(t, 3H)

10 (1-Methoxymethyl-propyl)-[6-methyl-3-nitro-2-(2,4,6-trimethoxy-phenoxy)-pyridin-4-yl]-amine

mp 126.8-129.5°C Anal For C₂₈H₂₇N₃O₇ calc. C, 57.00; H 4.48, N 9.97 found C 56.94 H 4.85, N 9.66

Example 115

15 2-Chloro-N-[4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-acetamide

To a solution of N-4-(1-ethyl-propyl)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine-3,4-diamine (250 mg 0.763 mmol) in dry THF was added chloroacetyl chloride (86 mg 0.763 mmol) and triethylamine (77 mg, 0.763 mmol) at 0°C. The resulting mixture was warmed to room temperature and stirred for 1 hr. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated to dryness to give the title compound as a solid. The solid was purified through silica gel column chromatography to give 280 mg(91%) of tan crystals, mp 152-154°C

¹H NMR(CDCl₃) δ 8.07(brs, 1H) 6.88(s, 2H) 6.16(s, 1H) 4.75(m 1H) 4.25(s, 2H), 3.33(m 1H), 2.30(s, 3H), 2.18(s, 3H), 2.06(s, 6H) 1.4-1.75(m, 4H), 0.97(t, 6H) ppm

25 The following compounds were prepared by an analogous method to that in the preceding paragraph:

3-Chloro-N-[4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-propanamide

tan solid, mp 183-185°C Anal For C₂₈H₃₂ClN₃O₂ calc. C, 66.09; H 7.72; N 10.05; found C 66.27 H 7.87 N 9.99

2-Chloro-N-[4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-propanamide

mp 170-172°C Anal For C₂₈H₃₂ClN₃O₂ calc. C 66.09 H 7.72 N 10.05, found C, 66.20 H 7.52 N 10.09

35 Example 116

EXPRESS MAIL NO 8L16203125205

5017661-011800

N3-Allyl N4-(1-ethyl-propyl)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine-3,4-diamine

To a solution of N4-(1-ethyl-propyl)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine-3,4-diamine (500 mg 1.52 mmol) in dry THF was added 1M in THF of lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.6 ml 1.6 mmol) at -78°C. After stirring at -78°C for 10 min allyl bromide (0.13 ml 1.52 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at that temperature for 20 min then warmed to room temperature overnight. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated to dryness to give the title compound as a green-blue oil. The oil was purified through silica gel column chromatography using 5% ethyl acetate in hexane as eluent to give a yellow crystal, mp. 88-88°C.

¹H NMR(CDCl₃) 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

The following compounds were prepared by an analogous method

15 N3-(3-Chloro-propyl)-N4-(1-ethyl-propyl)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine-3,4-diamine

¹H NMR(CDCl₃) δ 6.85(s,2H), 6.05(s,1H), 4.8(d,1H), 3.8(m,2H), 3.3(m,1H), 3.1(m,2H), 2.3(s,3H), 2.15(s,3H), 2.04(s,6H), 1.79(m,2H), 1.5(m,2H), 1.0(m,6H) ppm.

20 N4-(1-Ethyl-propyl)-6-methyl-N3-propa-1,2-dienyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine-3,4-diamine

¹H NMR(CDCl₃) δ 6.93(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.

Example 117

25 2-[3-Amino-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol

A mixture of 2-[2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-3-nitro-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol (120 mg) and Fe (73 mg) in 12 ml of 1:1 of AcOH:H₂O was heated at reflux for 2 hr. The reaction mixture was concentrated to dryness. The residue was quenched with water, basified to pH 12 and filtered through celite. The filtrate was extracted with chloroform. The organic layer was washed with brine, dried and concentrated to give the title compound as a yellow solid. The solid was purified through silica gel column chromatography using 1:1 EtOAc:hexane as eluent to give the title compound as a white solid, mp. 161-162°C.

¹H NMR(CDCl₃) 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

Example 118

35 2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester

EXPRESS MAIL NO EL162031252US

A mixture of 4-chloro-6-methyl-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester (77mg, 0.228 mmol) and 1-ethyl-propyl-amine in DMSO was heated at 120°C for 4 hr. The mixture was quenched with sat. ammonium chloride, water, brine and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and concentrated to give 140 mg of yellow solid.

1H NMR(CDCl₃) 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.

Example 1192-(4-Bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester

A mixture of 4-chloro-6-methyl-2-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester and 1-ethyl-propyl-amine in DMSO was heated at 120°C for 16 hr. The mixture was quenched with water, brine and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and concentrated to dryness. The residue was purified through silica gel column chromatography using hexane to 3% ethyl acetate in hexane as eluent to give the title compound as a white solid.

1H NMR(CDCl₃) 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.

Example 1204-(1-Ethyl-prop-2-ynylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester

A mixture of 4-chloro-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester and 1-ethyl-propyl-amine in DMSO was heated at 130°C overnight. The mixture was quenched with water, brine and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and concentrated to dryness. The residue was purified through silica gel column chromatography to give the title compound.

1H NMR(CDCl₃) δ 8.28(d, 1H), 6.87(s, 2H), 6.28(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), 1.82(q, 2H), 1.16(t, 3H) ppm.

Example 1214-(S)-(1-Hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester

A mixture of 4-chloro-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester (500 mg, 1.58 mmol) and (S)-2-amino-1-butanol (896 mg, 7.82 mmol) in DMSO was heated in 130°C oil bath for 24 hr. The mixture cooled to rt and quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated to dryness to give 610 mg of crude product as an oil. The oil was purified through silica gel column chromatography using 30% ethyl acetate in hexane as eluent to give the title compound.

Anal. calc. for C₂₁H₂₈N₂O₄ · 1/2H₂O: C 66.11, H 7.66, N 7.34. found: C 66.27, H 7.60, N 7.21.

Example 122EXPRESS MAIL NO EL16203125205

5017561-011800

238

4-(1-Ethyl-2-hydroxy-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester

A mixture of 4-chloro-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester (250 mg 0.78 mmol) and 3-amino-pentan-2-ol (320 mg 3.13 mmol) in DMSO was heated in 130°C oil bath for 24hr. The mixture cooled to rt and quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated to dryness to give 280mg of crude product as an oil. The oil was purified through silica gel column chromatography using 20% ethyl acetate in hexane as eluent to give the title compound as a yellow solid, mp 115-120°C.

¹H NMR(CDCl₃) δ 8.17(m, 1H), 6.87(s, 2H), 6.21&6.14(two s, 1H), 3.88(s, 3H), 3.8-4.0(m, 2H), 3.5(m, 1H), 3.3(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.

Example 123

2-(4-Bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(S)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester

A mixture of 4-chloro-2-(4-bromo-2,6-trimethyl-phenoxy)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester (850 mg) and (S)-2-amino-1-butanol in DMSO was heated in 130°C oil bath for 24hr. The mixture cooled to rt and quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated to dryness to give 764mg of crude product as an oil. The oil was purified through silica gel column chromatography to give the title compound. 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.

Example 124

2-(4-Bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(S)-(1-methoxymethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester

A mixture of 4-chloro-2-(4-bromo-2,6-trimethyl-phenoxy)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester and 1-methoxymethyl-propylamine in DMSO was heated in 130°C oil bath for 24hr. The mixture cooled to rt and quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated to dryness to give crude product. The crude compound was purified through silica gel column chromatography to give the title compound.

Example 125

2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester

A mixture of 4-chloro-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester (9.000g 26.45 mmol) and (S)-2-amino-1-butanol (12.7ml) in 1-methyl-2-pyrrolidinone

EXPRESS MAIL NO. EL162031252US

6017661-011800

was heated at 130°C for 2 hr then at 100°C overnight. The mixture cooled to rt and poured into ice-water and diluted with ethyl acetate. The organic layer was separated, washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated to dryness to give 13.6g of crude product as a light yellow oil. The oil was purified through silica gel column chromatography using chloroform to 2% MeOH in chloroform as eluent to give 6.6839 g (64%) of the title compound as a white glass foam. The glass foam was triturated with hexane to give a white solid. The solid was recrystallized from di-iso-propyl ether to give a white crystals. mp 122.5-124.0°C. Anal. calc. for $C_{20}H_{25}ClN_2O_4$: C 61.14, H 6.41, N 7.13; found: C 60.98, H 6.43, N 6.95.

Example 126

2-(4-Chloro-2-methoxy-phenoxy)-4-(S)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester

A mixture of 4-chloro-2-(4-chloro-2-methoxy-phenoxy)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester and (S)-2-amino-1-butanol in 1-methyl-2-pyrrolidinone was heated at 130°C overnight. The mixture cooled to room temperature and poured into ice-water and diluted with ethyl acetate. The organic layer was separated, washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated to dryness. The residue was purified through silica gel column chromatography to give the title compound as a solid. mp. 92.8-93.8°C. Anal. For $C_{18}H_{23}N_2O_5Cl$: calc. C 57.80, H 5.87, N 7.09; found: C 57.70, H 5.89, N 7.02.

Example 127

2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-2-hydroxy-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester

A mixture of 4-chloro-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester (500 mg, 1.47 mmol) and 3-amino-pentan-2-ol (758 mg, 7.35 mmol) in 1-methyl-2-pyrrolidinone was heated in 130°C oil bath for 24 hr. The mixture cooled to rt and quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated to dryness to give an oil. The oil was purified through silica gel column chromatography using 20% ethyl acetate in hexane as eluent to give the title compound as a white crystal. mp 133-135°C.

1H NMR($CDCl_3$) δ 8.19(m, 1H), 7.00(s, 2H), 6.20&6.14(two sets of s, 1H), 3.8-3.9(m, 1H), 3.86(s, 3H), 3.3&3.5(two sets of m, 1H), 2.07(s, 3H), 2.08(s, 6H), 1.75(m, 1H), 1.55(m, 1H), 1.24(d, 3H), 0.98(t, 3H) ppm.

Example 128

2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-2-methoxy-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester

To a solution of 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-2-hydroxy-propylamino)-

EXPRESS MAIL NO EL462031252 US

00870199703
E017661
011800

240

6-methyl-nicotinic acid methyl ester (50 mg 0.123 mmol) in dry THF was added NaH and stirred for 20 min. An excess of MeI was added and the resulting mixture was stirred at rt overnight. The mixture cooled to rt and quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated to dryness to give an oil. The oil was purified through silica gel column chromatography using 20% ethyl acetate in hexane as an eluent to give the title compound as a clear oil. ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.20(d, 1H), 7.00(s, 2H), 6.14&6.10(two sets of s, 1H), 3.859(s, 3H), 3.47(m, 1H), 3.39&3.37(two sets of 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

Example 129

2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-2-oxo-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester

The title compound was prepared by Dess-Martin oxidation of 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-2-hydroxy-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester. A white solid was obtained after silica gel column chromatography. ¹H NMR(CDCl₃) 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

Example 130

2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-formyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester

The title compound was prepared by Dess-Martin oxidation of 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester. The title compound was obtained after column chromatography. ¹H NMR (CDCl₃) 9.54(d, 1H), 8.56(d, 1H), 7.01(s, 2H), 5.83(s, 1H), 3.82(m, 1H), 3.89(s, 3H), 2.08(s, 3H), 2.05(s, 6H), 1.05(t, 3H) ppm

Example 131

2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(S)-(4-ethyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester

A mixture of 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester (106 mg, 0.27 mmol), triphosgene (27 mg, 0.090 mmol), triethylamine (27 mg, 0.27 mmol) in dry THF was stirred at room temperature for 2 hr. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated to dryness to give 13.8g of crude product as a white glassy foam. The foam was triturated with hexane/diethyl ether to give a white solid. mp. 144-145.5°C. Anal. For C₂₁H₂₃ClN₂O₅ calc. C, 60.22; H, 5.53; N, 6.69; found C, 60.10; H, 5.79; N, 6.66

Example 132

EXPRESS MAIL NO. EL162031252US

5017561, 011800

2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(S)-[1-[(2-hydroxy-ethylamino)-methyl]-propylamino]-6-methyl-nicotinic acid methyl ester

To a solution of 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-formyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester in dichloroethane was added 2-amino-ethanol sodium cyanoborohydride acetic acid anhydrous sodium sulfate. The resulting mixture was heated at reflux and cooled to rt. The mixture was quenched with water and extracted with chloroform. The organic layer was separated, washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated to dryness. After chromatography the title compound was obtained as a white glass foam. ¹H NMR(CDCl₃) 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(bra, 2H), 2.09(s, 3H), 2.06(s, 6H), 1.65(m, 2H), 0.97(t, 3H) ppm.

Example 133

4-[Ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester

A mixture of 4-chloro-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester and 1-ethyl-propyl-amine in 1-methyl-2-pyrrolidinone was heated at 130°C until starting material was consumed. The mixture was quenched with water, brine and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and concentrated to dryness. The residue was purified through silica gel column chromatography to give the title compound. ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.85(s, 2H), 6.40(s, 1H), 3.88(s, 3H), 3.73(t, 2H), 3.43(t, 2H), 3.31(q, 2H), 2.27(s, 3H), 2.22(s, 3H), 2.06(s, 6H), 1.15(t, 3H) ppm.

Example 134

4-[Ethyl-(2-methanesulfonyloxy-ethyl)-amino]-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester

A mixture of 4-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester, methanesulfonyl chloride and triethylamine in methylene chloride was stirred at rt until all starting material were consumed. The mixture was quenched with water, brine and extracted with methylene chloride. The organic layer was dried and concentrated to dryness. The residue was purified through silica gel column chromatography to give the title compound. ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.83(s, 2H), 6.25(s, 1H), 4.34(t, 2H), 3.88(s, 3H), 3.6(t, 2H), 3.38(t, 2H), 3.09s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.20(s, 3H), 2.04(s, 6H), 1.18(t, 3H) ppm.

Example 135

4-[(2-Hydroxy-ethyl)-thiophen-2-ylmethyl-amino]-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester

A mixture of 4-chloro-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester and 2-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-ethanol in 1-methyl-2-pyrrolidinone was heated at 130°C overnight. The mixture was quenched with water, brine and extracted with ethyl acetate. The

EXPRESS MAIL NO EL162031252US

6017661-011800

242

organic layer was dried and concentrated to dryness. The residue was purified through silica gel column chromatography to give the title compound. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.22(m, 1H), 6.94(m, 2H), 6.84(s, 2H), 6.44(s, 1H), 4.52(s, 2H), 3.91(s, 3H), 3.679(t, 2H), 3.369(t, 2H), 2.279(s, 3H), 2.20(s, 3H), 2.07(s, 6H) ppm.

5 Example 136

The following compounds were prepared by the method analogous to that in Example 118 starting with an appropriate 4-chloro-6-methyl-2-(substituted-phenoxy)-nicotinic acid alkyl ester with an appropriate alkyl- or dialkyl-amine.

10 4-(2,2-Dimethyl-4-phenyl-(1,3)dioxan-5-ylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.71(d, 2H), 7.17.4(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.

15 2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(S)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid ethyl ester

¹H NMR(CDCl₃) 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.

20 4-[Ethyl-(2-methoxy-ethyl)-amino]-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester

¹H NMR(CDCl₃) δ 8.83(s, 2H), 6.18(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.

2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(S,R)-&(S,S)-(1-ethyl-2-hydroxy-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester

25 ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.2(d, 1H), 7.01(s, 2H), 6.20(s, 0.2H), 6.15(s, 0.8H), 3.92(m, 1H), 3.87(s, 3H), 3.48(m, 0.2H), 3.31(m, 0.8H), 2.08(s, 3H), 2.06(s, 6H), 1.5-1.8(m, 2H), 1.25(d, 3H), 0.96(t, 3H) ppm.

2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(R)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester

30 ¹H NMR(CDCl₃) 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.

4-(2-Hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester

¹H NMR(CDCl₃) 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), 2.80(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.11(s, 2H), 2.05(s, 6H) ppm.

35 4-(2-Methoxy-1-methoxymethyl-ethylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester

EXPRESS MAIL NO EL462031252US

73-

¹H NMR(CDCl₃) 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

4-(1-Hydroxymethyl-2-methoxy-ethylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester

5 ¹H NMR(CDCl₃) 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

2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-2-hydroxy-butylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester

10 ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.34(d 1H) 7.069s,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.

Example 137

[2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-pyridin-3-yl]-methanol

15 A mixture of 4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester (130 mg 0.332 mmol) and an excess of 1M diisobutyl aluminum hydride in THF in dry THF was stirred at -78°C for 10 min. then warmed to rt. The mixture was quenched with methanol and stirred at room temperature for 20 min. filtered through celite and washed with methanol and chloroform. The filtrate was concentrated to dryness. The residue was purified through silica gel column chromatography to give the title compound ¹HNMR(CDCl₃) δ 20 7.03(s,2H) 6.11(s 1H) 5.03(d 1H) 4.98(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-Bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-pyridin-3-yl]-methanol

25 The title compound was prepared by the method analogous to that in the preceding paragraph ¹H NMR(CDCl₃) 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

Example 138

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

30 A mixture of 4-(s)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester and 1M lithium aluminum hydride and aluminum chloride in THF in dry THF was heated at reflux. The mixture was cooled and quenched with water 2N NaOH, then of water and stirred at room temperature for 10 min. White solid formed and was filtered through celite washed with THF. The filtrate was concentrate to dryness to give the title 35 compound as white solid after column chromatography

mp 135-137°C Anal For C₂₈H₃₈N₂O₃ calc. C 69.74 H 8.18 N 8.13 found C 69.42; H 8.34 N 7.95

EXPRESS MAIL NO EL162031252 US

0017661.011800

The following compounds were prepared by the method analogous to that in the preceding paragraph starting with the corresponding ester with lithium aluminum hydride and aluminum chloride.

5 3-[2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-hydroxymethyl-6-methyl-pyridin-4-ylamino]-pentan-2-ol

mp 180-182°C 1H NMR(CDC₃) 7.0(s,2H), 6.18&6.15(two sets of s,1H), 5.1 and 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

10 2-[2-(2,6-Dimethyl-phenoxy)-3-hydroxymethyl-6-methyl-pyridin-4-ylamino]-butan-1-ol

1H (CDCl₃) d 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), 2.0-2.29(m,9H), 1.55-1.75(m,2H), 0.99(t,3H) ppm

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

15 1H NMR(CDC₃) d 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-Chloro-2-methoxy-phenoxy)-3-hydroxymethyl-6-methyl-pyridin-4-ylamino]-butan-1-ol

20 1H NMR(CDC₃) 6.8-7.0(m,3H), 6.2(s,1H), 5.02(d,1H), 4.7(ABq,2H), 3.74(m,5H), 3.350-3.5(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.

Example 139

2-[2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-hydroxymethyl-6-methyl-pyridin-4-ylamino]-butan-1-ol

25 A mixture of 4-(s)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester and 1M lithium aluminum hydride in THF was stirred at rt for 2 hr. The mixture was cooled and quenched with water, 2N NaOH, then of water and stirred at room temperature for 10 min. White solid formed and was filtered through celite, washed with THF. The filtrate was concentrate to dryness to give the title compound as white solid after column chromatography. mp 133-135°C. 1H NMR(CDC₃) 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), 1.4-1.8(m,2H), 0.99(t,3H) ppm.

The following compounds were prepared by the method analogous to that in the preceding paragraph starting with the corresponding methyl ester with lithium aluminum hydride.

35 2-[Ethyl-[3-hydroxymethyl-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-amino]-ethanol

EXPRESS MAIL NO EL162031252US

1H NMR(CDCl₃) d 1H NMR(CDCl₃) 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-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-hydroxymethyl-6-methyl-pyridin-4-ylamino]-
hexan-3-ol

5 mp 145-148°C 1H NMR(CDCl₃) d 1H NMR(CDCl₃) 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-Chloro-2-methoxy-phenoxy)-3-hydroxymethyl-6-methyl-pyridin-4-(S)-ylamino]-
butan-1-ol

10 1H NMR (CDCl₃) d 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(bra,1H) 2.18(s,3H) 1.4-1.7(m,2H) 0.95(t,3H) ppm

4-[2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-hydroxymethyl-6-methyl-pyridin-4-ylamino]-
hexan-3-ol

15 1H NMR (CDCl₃) d 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-Dimethoxy-phenylamino)-4-(1-methoxymethyl-propoxy)-6-methyl-pyridin-3-yl]-
methanol

20 1H NMR(CDCl₃) d 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

Example 140

2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(S)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-
nicotinic acid

25 A mixture of 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(S)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-
methyl-nicotinic acid methyl ester (113 mg) and lithium hydroxide in dioxane/THF/water was
stirred at room temperature over night. The mixture was quenched with ammonium chloride
and extracted with chloroform. The organic layer was dried and concentrated to give 78mg of
the title compound as a white solid 1H NMR(CDCl₃) d 10.55(bra,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),
30 1.00(t,3H) ppm

4-(1-Ethyl-prop-2-ynylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid

mp 131-133°C 1H NMR(CDCl₃) d 11.29(bra,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) 1.98(m,2H), 1.17(t,6H) ppm

2-(4-Bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(S)-(1-methoxymethyl-propylamino)-6-methyl-
nicotinic acid

35 1H NMR (CDCl₃) d 10.5(bra,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

EXPRESS MAIL NO EL162031252 US

5017551-011800

246

4-(2-Methoxy 1-methoxymethyl-ethylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid

¹H NMR(CDCl₃) δ 9.44(d 1H), 6.92(s, 2H), 6.30(s 1H), 3.80(m 1H), 3.58(m 2H), 3.44(s 6H), 2.33(s 3H), 2.16(s 3H), 2.10(s 6H) ppm

5 Example 141

The following compounds were prepared by reacting the corresponding [2-(substituted-phenoxy)-3-chloromethyl-6-methyl-pyridin-4-yl]-(alkyl)-amine with an appropriate amine

[2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-isobutoxymethyl-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine

10 ¹H NMR(CDCl₃) 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-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine

15 ¹H NMR (CDCl₃) 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-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-ylamino]-butan-1-ol

¹H NMR(CDCl₃) δ 6.85(s, 2H), 6.17(s 1H), 5.3(d 1H), 4.82(Abq 2H), 3.5-3.8(m, 2H), 3.5(t, 2H), 2.3(s, 3H), 2.15(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

20 Example 142

1-[4-(1-Ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-ethanol

The title compound was prepared by reacting 4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine-3-carbaldehyde with methyl lithium lithium in THF at -78°C. The desired product was isolated after silica gel column chromatography to give 60% of colorless oil. ¹H NMR(CDCl₃) 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.

Example 143

Acetic acid 4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-ylmethyl ester

30 The title compound was obtained by acetylation of [2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-3-hydroxymethyl-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine.

¹H NMR(CCl₄) 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), 0.83(t, 6H) ppm.

Example 144

35 2-[2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-6-methyl-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol

EXPRESS MAIL NO EL162031252US

6017661-011800

247

The title compound was prepared by reacting 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester with an excess of 1M methyl magnesium bromide in THF at room temperature overnight. Standard work-up procedure to give the title compound after silica gel chromatography

5 1H NMR(CDCl₃) 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

Example 145

[2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine

To a solution of [2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-chloromethyl-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine (75 mg, 0.196 mmol) in dry THF was added 1.0M BH₃ in THF (0.59 ml, 0.59 mmol) and stirred for 2 hr. The mixture was quenched with dilute HCl and stirred for 5 min. The reaction mixture was neutralized with 2N NaOH, water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried and concentrated to dryness. The residue was purified through silica gel column chromatography to give the title compound as a colorless oil

15 1H NMR(CDCl₃) 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), 1.4-1.8(m,4H), 0.96(t,6H) ppm

Example 146

[2-(2,6-Dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine

To a solution of [2-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-pyridin-3-yl]-methanol (43 mg, 0.106 mmol) in dry THF was added 1.0M lithium aluminium hydride in diethyl ether (0.25 ml) and aluminum chloride (28 mg). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was quenched with water, 2NaOH, then water. Solid formed and filtered through celite, washed with THF then chloroform. The filtrate was concentrated to dryness. The residue was diluted with water and ethyl acetate. The organic layer was separated, dried and concentrated to give the crude material. The title compound was isolated after silica gel chromatography. 1H NMR(CDCl₃) 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.

30 Example 147

[2-(4-Bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine

The title compound was prepared by the method analogous to that in Example 145 as a white solid. 1H NMR(CDCl₃) 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

35 Example 148

4-[4-(1-Ethyl-propylamino)-3,6-dimethyl-pyridin-2-yloxy]-3,5-dimethyl-benzaldehyde

EXPRESS MAIL NO 8462031252 US

To a solution of [2-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine in dry THF was added n-butyllithium at -78 C. After stirring at -78°C for 10 min n N-dimethylformamide was added and the resulting mixture was stirred at -78°C for 20 min the dry-ice bath was removed. After stirring for 5 min the mixture was quenched with diluted HCl water and adjusted to pH7.5 extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried and concentrated to dryness. The residue was purified through silica gel chromatography to give the title compound. 1H NMR(CDCl₃) 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.

Example 149

{4-[4-(1-Ethyl-propylamino)-3,6-dimethyl-pyridin-2-yloxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-methanol

A mixture of 4-[4-(1-Ethyl-propylamino)-3,6-dimethyl-pyridin-2-yloxy]-3,5-dimethyl-benzaldehyde and sodium borohydride in methanol was stirred at room temperature. After standard work-up procedure and purification the title compound was obtained as a solid. 1H NMR(CDCl₃) 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.

Example 150

(1-Ethyl-propyl)-[2-(4-methoxymethyl-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-amine

To a solution of {4-[4-(1-Ethyl-propylamino)-3,6-dimethyl-pyridin-2-yloxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-methanol in dry THF was added 60% NaOH in oil and stirred for 5 min. Excess of MeI was added and stirred at room temperature for 2hr. After standard worked up procedure and purification the title compound was obtained as a clear golden oil. 1H NMR(CDCl₃) 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.

Example 151

[2-(4-Ethyl-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine

To a solution of [2-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine in dry THF was added n-butyllithium at -78°C. After stirring at -78°C for 10 min ethyl iodide was added and the resulting mixture was stirred at -78°C for 30 min the dry-ice bath was removed. After stirring for 5 min the mixture was quenched with brine and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried and concentrated to dryness. The residue was purified through silica gel chromatography to give the title compound. 1H NMR(CDCl₃) 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.

EXPRESS MAIL NO. 24162031252 US

Example 1522-[4-[4-(1-Ethyl-propylamino)-3,6-dimethyl-pyridin-2-yloxy]-3,5-dimethyl-phenyl]-propan-2-ol

To a solution of [2-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine in dry THF was added n-butyllithium at -78°C. After stirring at -78°C for 10 min acetone was added and the resulting mixture was stirred at -78°C for 30 min. the dry-ice bath was removed. After stirring for 5 min. the mixture was quenched with brine and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried and concentrated to dryness. The residue was purified through silica gel chromatography to give the title compound. 1H NMR(CDCl₃) δ 7.17(s,2H), 6.08(s,1H), 3.73(d,1H), 3.33(m,1H), 2.19(s,3H), 2.15(s,3H), 2.12(s,6H), 1.4-1.7(m,4H), 1.26(s,6H), 0.96(t,6H) ppm.

Example 1531-[4-[4-(1-Ethyl-propylamino)-3,6-dimethyl-pyridin-2-yloxy]-3,5-dimethyl-phenyl]-ethanol

To a solution of [2-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine in dry THF was added n-butyllithium at -78°C. After stirring at -78°C for 10 min. acetaldehyde was added and the resulting mixture was stirred at -78°C for 30 min, the dry-ice bath was removed. After stirring for 5 min. the mixture was quenched with brine and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried and concentrated to dryness. The residue was purified through silica gel chromatography to give the title compound. 1H NMR(CDCl₃) 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), 0.96(t,6H) ppm.

Example 154(1-Ethyl-propyl)-[2-(4-isopropenyl-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-amine

The title compound was prepared by reacting of 2-[4-[4-(1-Ethyl-propylamino)-3,6-dimethyl-pyridin-2-yloxy]-3,5-dimethyl-phenyl]-propan-2-ol with Burgess inner salt (Et₃NS(O)₂NCOOMe) in benzene at reflux for 30 min. 1H NMR(CDCl₃) 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 and 2.15 (two sets of a 12H), 1.4-1.6(m,4H), 0.97(t,6H) ppm.

Example 155(1-Ethyl-propyl)-[2-(4-isopropyl-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-amine

The title compound was prepared by hydrogenation of (1-ethyl-propyl)-[2-(4-isopropenyl-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-amine using 10% Pd/C as catalyst in ethyl acetate at 55 psi until all starting material were consumed. The title compound was obtained as an oil after purification. 1H NMR(CDCl₃) 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.

EXPRESS MAIL NO 2462031252US

E017661-011800

230

Example 156

[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-allyl)-amine

The title compound was prepared as a clear oil by reduction of 4-(1-Ethyl-prop-2-ynylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid with lithium aluminum hydride and aluminum chloride. ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.87(s,2H), 6.08(s,1H), 5.7-5.9(m,1H), 5.15.3(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.

Example 157

(1-Ethyl-propyl)-[2-(4-fluoro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-amine

To a solution of [2-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine in dry THF was added n-butyllithium at -78°C. After stirring at -78°C for 10 min, (PhSO₂)₂NF was added and the resulting mixture was stirred at -78°C for 30 min. the dry-ice bath was removed. After stirring for 5 min. the mixture was quenched with brine and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried, and concentrated to dryness. The residue was purified through silica gel chromatography to give the title compound. ¹H NMR(CDCl₃) 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.

Example 158

2-[2-(2,6-Dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-ylamino]-butan-1-ol

The title compound was prepared by the method analogous to that in Example 146. ¹H NMR(CDCl₃) 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.

Example 159

2-[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol

To a solution of 2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-4-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester in dry THF was added 1.0M lithium aluminum hydride in diethyl ether (0.25 ml) and aluminum chloride. The resulting mixture was heated at reflux for 2 hr. The mixture was quenched with water, 2NaOH, then water and stirred. Solid formed and filtered through celite, washed with water and ethyl acetate. The organic layer was separated, dried, concentrated, and purification to give the title compound as a white solid. Anal. For C₂₀H₂₂N₂O₂·1/2H₂O calc. C, 70.80; H, 8.52; N, 8.01; found C, 71.18; H, 8.66; N, 8.30.

The following compounds were prepared by the method analogous to that in the preceding paragraph, using the corresponding 2-(substituted phenoxy)-4-(alkyl-amino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester with lithium aluminum hydride and aluminum chloride.

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

EXPRESS MAIL NO. 24162031252 US

5017551.011800

152

¹H NMR(CDCl₃) δ 6.86(s, 2H), 6.17&6.13(two sets of s, 1H), 5.0-5.2(m, 1H), 4.9(s, 2H), 3.9-4.1(m, 1H), 3.5(m, 1H), 3.3(m, 1H), 2.25(s, 3H), 2.14(s, 3H), 2.08(s, 6H), 1.4-1.8(m, 2H), 1.27(m, 3H), 0.98(m, 3H) ppm

3-[2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-ylamino]-pentan-2-ol

5 ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.01(s, 2H), 6.14&6.11(two sets of s, 1H), 4.04&3.82(two sets of d, 1H), 3.92(m, 1H), 3.4&3.2(m, 1H), 2.13(s, 3H), 2.11(s, 3H), 2.05(s, 6H), 1.4-1.8(m, 2H), 1.25(two sets of d, 3H), 0.98&0.96(two sets of t, 3H) ppm

Example 160

Benzyl-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-ethyl-amine

10 A mixture of 4-bromo-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine (250 mg, 0.78 mmol), benzyloethylamine (127 mg, 0.937 mmol), Pd(OAc)₂ (3.6 mg, 0.0156 mmol), (S)-2,2-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP) (9.7 mg, 0.0156 mmol), potassium t-butoxide (105 mg, 0.781 mmol) in 25 ml of toluene was heated at reflux for 2 hr. The mixture was cooled to rt, quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated to give a brown oil. The crude material was purified through silica gel column chromatography to give the title compound. ¹H NMR(CDCl₃) 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.

20 The following compounds were prepared by the method analogous to that in the preceding paragraph using an appropriate 4-bromo-2-(substituted phenoxy)-3-methyl-6-alkyl or alkoxy-pyridine with an appropriate amine.

[2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine

25 ¹H NMR(CDCl₃) 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-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-ylamino]-3-phenyl-propan-1-ol

¹H NMR(CDCl₃) δ 8.6(d, 1H), 7.2-7.4(m, 5H), 6.84(s, 2H), 6.16&6.11(two sets of s, 1H), 4.09&4.04(two sets of d, 1H), 3.82(m, 1H), 3.5-3.7(m, 2H), 2.95(d, 2H), 2.96(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.14(s, 3H), 2.05(s, 6H) ppm

[2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine

30 ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.06(s, 2H), 6.13(s, 1H), 4.2(m, 1H), 3.53(m, 2H), 3.42(s, 3H), 2.16(s, 3H), 2.14(s, 3H), 2.10(s, 6H), 1.5-1.8(m, 2H), 1.03(t, 3H) ppm.

[2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-(1-ethoxymethyl-propyl)-amine

35 ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.06(s, 2H), 6.14(s, 1H), 4.24(d, 1H), 4.4-4.65(m, 5H), 2.16(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

EXPRESS MAIL NO. 24162031252 US

5017661.011800

252

- [3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethoxy-phenoxy)-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine
 1H NMR(CDCl₃) d 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
- 5 [2-(4-Bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine
 1H NMR(CDCl₃) d 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
- 10 (1-Ethyl-propyl)-[3-methoxy-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-amine
 1H NMR(CDCl₃) d 6.85(s,2H), 6.07(s,1H), 4.44(m,1H), 3.89(s,3H), 3.23(m,1H), 2.27(s,3H), 2.09(s,6H), 2.08(s,3H), 1.65(m,2H), 1.45(m,2H), 0.93(m,6H) ppm
- [2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-3-propyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine
 15 [2-(4-Bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-3-propyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine
 1H NMR(CDCl₃) d 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
- 20 (1-Ethyl-propyl)-[6-methyl-3-propyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-amine
[2-(2,4-Dichloro-6-methyl-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine
 1H NMR(CDCl₃) 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
- 25 [2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine
 1H NMR(CDCl₃) 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
- 30 [2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine
 1H NMR(CDCl₃) d 7.02(s,2H), 6.11(s,1H), 4.71(d,1H), 3.88(s,3H), 3.45(m,2H), 3.37(s,3H), 2.10(s,3H), 2.09(s,6H), 1.73(m,1H), 1.59(m,1H), 0.98(m,3H) ppm
- [2-(2,4-Dichloro-6-methyl-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine
 1H NMR (CDCl₃) d 7.17, 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
- 35 [2-(4-Chloro-2-methoxy-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine

5017551-0011800

[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethoxy-phenoxy)-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl propyl)-amine

¹H NMR(CDCl₃) 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), 0.96(t,3H) ppm

5 - [2-(4-Bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine

¹H NMR(CDCl₃) 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-Ethyl-propyl)-[3-methoxy-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-amine

10 ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.85(s,2H), 6.07(s,1H), 4.44(m,1H), 3.89(s,3H), 3.23(m,1H), 2.27(s,3H), 2.09(s,6H), 2.08(s,3H), 1.65(m,2H), 1.45(m,2H), 0.93(m,6H) ppm

[2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-3-propyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine

15 [2-(4-Bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-3-propyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine

¹H NMR(CDCl₃) 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-Ethyl-propyl)-[6-methyl-3-propyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-amine

[2-(2,4-Dichloro-6-methyl-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine

20 ¹H NMR(CDCl₃) 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-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine

25 ¹H NMR(CDCl₃) 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-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine

30 ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.02(s,2H), 6.11(s,1H), 4.71(d,1H), 3.88(s,3H), 3.45(m,2H), 3.37(s,3H), 2.10(s,3H), 2.09(s,6H), 1.73(m,1H), 1.59(m,1H), 0.98(m,3H) ppm

[2-(2,4-Dichloro-6-methyl-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.17, 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

35 [2-(4-Chloro-2-methoxy-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine

EXPRESS MAIL NO. SL162031252US

008120-11997109

1H NMR (CDCl₃) d 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-Chloro-2,6-dimethoxy-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine

5 1H NMR(CDCl₃) d 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-Methoxymethyl-propyl)-[3-methoxy-6-methyl-2-(2,4,6-trimethoxy-phenoxy)-pyridin-4-yl]-amine

10 1H NMR(CDCl₃) d 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-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-ethoxymethyl-propyl)-amine

15 1H NMR(CDCl₃) d 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-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-ethoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine

20 1H NMR(CDCl₃) d 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), 2.15(s, 3H), 2.13(s, 6H), 1.5-1.9(m, 2H), 1.439(t, 3H), 1.02(t, 3H) ppm

Example 161

2-[2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol

To a solution of [1-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-propyl]-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-amine in dry THF was added 1M tetrabutylammonium fluoride in THF at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 2 hr, quenched with water, extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried and concentrated to dryness. The residue was purified by Biotage using 15% ethyl acetate in hexane as eluent to give the title compound as a white solid. 1H NMR(CDCl₃) d 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.

30 The following compounds were prepared by the method analogous to that in the preceding paragraph, starting with the corresponding tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl derivative with tetrabutylammonium fluoride.

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

35 1H NMR (CDCl₃) d 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-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-ylamino]-butan-1

ol

EXPRESS MAIL NO. EL162031 252 US

60176611-01800

252

¹H NMR(CDCl₃) 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.

5 4-[4-(1-Hydroxymethyl-propylamino)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-2-yloxy]-3,5-dimethyl-benzonitrile

¹H NMR(CDCl₃) 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

Example 162

10 3-[2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-ylamino]-pentan-2-ol

The title compound was prepared by Dess Martin oxidation of 2-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol methylene chloride at room temperature, followed by Grignard reaction using methyl magnesium bromide in THF. ¹H NMR(CDCl₃) 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.

15 Example 163

2-[2-Methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-ylamino]-butan-1-ol

The title compound was prepared as an oil by heating 2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-4-(S)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid in 160°C until all starting material were consumed. Anal. For C₁₉H₂₃N₂O₂ · H₂O calc. C 68.65, H 8.49, N 8.42; found C 69.04,

20 H 8.14, N 8.91

Example 164

(1-Ethyl-prop-2-ynyl)-[2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-amine

The title compound was prepared by the method analogous to that in Example 163

25 ¹H NMR(CDCl₃) 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.

Example 165

2-(4-Bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-pyridin-3-ol

30 To a solution of [2-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]- (1-ethyl-propyl)-amine in methylene chloride was added BBr₃ at 0°C and stirred for hr. The mixture was quenched with water and extracted with chloroform. The organic layer was separated, dried, and concentrated to give the title compound. ¹H NMR(CDCl₃) 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.

35 The following compounds were prepared by the method analogous to that in the preceding paragraph starting with an appropriate [2-(substituted phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]- (alkyl)-amine with BBr₃ or BCl₃.

4-(1-Ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-ol

EXPRESS MAIL NO EL62031252US

1H NMR(CDCl₃) 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-Hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-ol

1H NMR (CDCl₃) 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-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-pyridin-3-ol

1H NMR(CDCl₃) 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-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-pyridin-3-ol

1H NMR(CDCl₃) 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

Example 166

15 Chloro-acetic acid 4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl ester

The title compound was prepared by reacting 4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-ol with chloroacetyl chloride /triethylamine in THF at 0°C to rt. 1H NMR(CDCl₃) δ 6.84(s,2H), 6.15(s 1H), 4.3(s,2H) 4.0(d 1H) 3.3(m,1H) 2.28(s,3H),

20 2.17(s 3H) 2.08(s 6H), 1.6-1.7(m,4H) 0.9(t,6H) ppm

Example 167

2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-[(1-ethyl-propyl)-methyl-amino]-6-methyl-pyridin-3-ol

1H NMR(CDCl₃) δ 7.03(s,2H), 6.25(s 1H) 5.4(brs,1H) 3.93(m 1H) 2.70(s,3H) 25 2.12(s,3H), 2.08(s,6H), 1.55(m 4H), 0.89(t,6H) ppm

Example 168

[4-(1-Ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-acetonitrile

1H NMR(CDCl₃) 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

30 Example 169

4-(1-Ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine-3-carbaldehyde

1H NMR(CDCl₃) 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

Example 170

35 (1-Ethyl-propyl)-[3-[(1-ethyl-propylimino)-methyl]-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-amine

EXPRESS MAIL NO 8162031252 US

¹H NMR(CDCl₃) δ 10.33(d 1H) 8.94(s 1H) 8.89(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

Example 171

2-[4-(1-Ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-ylmethyl]

5 malonic acid dimethyl ester

To a solution of dimethylmalonate (80 mg 0.44 mmol) and 60% NaH in oil (20 mg 0.44 mmol) in dry THF was added the title compound of Example 85 (50 mg 0.148 mmol) at room temperature for 1 hr. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried and concentrated to dryness. The residue was purified through silica gel column chromatography to give the title compound as a clear oil. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.88(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) 2.13s, 3H) 2.07(s, 6H), 1.5-1.8(m, 4H), 0.97(t, 6H) ppm.

Example 172

2-[4-(1-Ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-

15 malonic acid diisopropyl ester

The title was prepared by the method analogous to that in Example 171. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.87(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) 2.13s, 3H) 2.08(s, 6H), 1.5-1.8(m, 4H) 1.1-1.3(two sets of d 6H) 0.97(t, 6H) ppm.

Example 173

20 4-(1-Ethyl-propoxy)-6-methyl-3-nitro-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine

To a mixture of 2-chloro-4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-3-nitro-pyridine (500 mg, 1.93 mmol) and 2,4,6-trimethylphenol (289 mg 2.13 mmol) in dry THF was added potassium t-butoxide. The resulting mixture was stirred at rt. overnight. The mixture was quenched with water, brine and extracted 3 times with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried (MgSO₄) and concentrated to dryness. After silica gel column chromatography purification, the title compound was obtained as a light yellow crystal, mp 106-109°C. Anal. For C₂₀H₂₂N₂O₄, calc. C 67.02, H 7.31, N 7.82; found C 67.34, H 7.40, N 7.42.

Example 174

4-(1-Ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-ylamine

30 A mixture of 4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-3-nitro-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine (150 mg 0.418 mmol) and 10%Pd/C (23 mg) in ethanol was hydrogenated at 50 psi for 15 hours. An additional 10%Pd/C was added and the resulting mixture was hydrogenated for an additional 24 hr. The mixture was filtered through celite and the filtrate was concentrated to dryness to give 200 mg of the crude material. After column chromatography the title compound was prepared as a the corresponding HCl salt as a white solid, mp 96-98°C.

Example 175

[4-(1-Ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-dimethyl-amine

EXPRESS MAIL NO. EL162031 252 US

To a solution of 4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-ylamine in dry THF was added lithium bis(trimethylsilyl)amide at -78°C . After stirring at -78°C for 10 minutes, an excess of methyl iodide was added. The title compound was isolated after quenching with water and extracting with ethyl acetate. The crude material was purified by silica gel column chromatography to give the title compound as a tan foam.

Example 176

N-[4-(1-Ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-succinamic acid

A mixture of 4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-ylamine (100mg, 0.304 mmol), succinic anhydride 31mg, 0.304 mmol) and triethylamine in methylene chloride was stirred at rt. overnight. The mixture was quenched with water and extracted with methylene chloride. The organic layer was separated, dried and concentrated to give a solid. The title compound was isolated as a white crystal after silica gel column chromatography.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 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.

Example 177

4-(1-Ethyl-propoxy)-3,6-dimethyl-2-[3-(2,4,6-trimethyl-pyridinoxy)]-pyridine

To a solution of 3-pentanol (0.11 ml) in dry THF was added sodium hydride (60% in oil, 20 mg). After stirring for 5 min, a solution of 4-chloro-2,5-dimethyl-6-[3-(2,4,6-trimethyl-pyridinoxy)]-pyridine (92 mg, 0.332 mmol) in THF was added. DMSO was added and the resulting mixture was heated at 130°C oil bath overnight. The mixture was quenched with water, brine and extracted 3 times with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried (MgSO_4) and concentrated to dryness. After silica gel column chromatography purification, the title compound was obtained as a clear oil. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 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) ppm. The oil was prepared as the corresponding HCl salt to give a white solid (63 mg).

The title compounds of the following Examples 178 and 179 were prepared by the methods analogous to that in Example 177 starting with an appropriate 6-alkyl-4-chloro- or bromo-3-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine with 3-pentanol/NaH.

Example 178

6-Ethyl-4-(1-ethyl-propoxy)-3-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 6.87(s, 2H), 6.28(s, 1H), 4.20(m, 1H), 2.46(q, 2H), 2.30(s, 3H), 2.20(s, 3H), 2.07(s, 6H), 1.72(m, 4H), 1.05(t, 3H), 0.99(t, 6H) ppm.

Example 179

4-(1-Ethyl-propoxy)-2-(4-fluoro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridine

colorless oil. Anal. For $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FNO}_2$ calc. C 72.48, H 7.91, N 4.23, found C 72.39, H 7.77, N 4.10.

EXPRESS MAIL NO EL162031252US

Example 180[4-(1-Ethyl-propoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-2-yl]-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-amine

To a solution of 4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-nicotinic acid (240 mg, 0.673 mmol) in dry THF was added lithium aluminum hydride and aluminum chloride. The resulting mixture was heated at reflux for 3 hours. The mixture was quenched with 0.1ml water and 0.1ml 2N NaOH then quenched with water and ethyl acetate. The organic layer was separated, dried and concentrated to give 250 mg of brown oil. After silica gel column chromatography 170 mg(78%) of the title compound was obtained which was prepared as a HCl salt as a white solid mp 132-133 °C. ¹H NMR(CDCl₃) 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.

Example 181[4-(1-Ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-yl]-methanol

To a solution of 4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-nicotinic acid (100 mg, 0.281 mmol) in dry THF was added BH₃.DMS. The resulting mixture was heated at reflux overnight. The mixture was quenched with dilute HCl and stirred for 30 minutes, adjusted pH to 7.5-8.5 then extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried and concentrated to give 100 mg of brown oil. After silica gel column chromatography 91 mg(95%) of the title compound was obtained as a white foam. Anal. For C₂₁H₃₀N₂O₂·1/2H₂O cal C 71.76 H 8.89 N 7.97 found C 71.97 H 8.90 N 7.69.

Example 182[4-(1-Ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-yl]-oxo-acetonitrile

The title compound was prepared by reacting [4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-yl]-methanol with thionyl chloride in benzene, concentrated to dryness, followed by reacting with diethylaluminum cyanide. After standard workup procedure and silica gel column chromatography the title compound was obtained as a yellow crystal mp 108-110°C.

¹H NMR(CDCl₃) δ 8.57(s,1H), 6.97(s,2H), 6.37(s,1H), 4.48(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.

Example 183[4-(1-Ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-yl]-imidazol-1-yl-methanone

To a solution of 4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-nicotinic acid (250 mg, 0.701 mmol) in 2ml of DMF was added carbonyldiimidazole (190 mg, 1.19 mmol) and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. After standard workup procedure and silica gel column chromatography 280 mg(91.2%) of the title compound was

EXPRESS MAIL NO. EL16203125208

obtained as a golden crystal mp 120-122°C Anal For $C_{24}H_{30}N_4O_2 \cdot 1/4H_2O$ calc: C 70.13 H 7.48 N 13.63 Found C 70.06 H 7.69 N 13.37

Example 184

2-[4-(1-Ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-yl]-propan-2-

5 ol

The title compound was prepared by reacting [4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-yl]-imidazol-1-yl-methanone with an excess MeMgBr in THF at rt. After standard workup procedure and silica gel column chromatography the title compound was obtained as a tan solid mp 81-83°C Anal For $C_{22}H_{30}N_2O_2 \cdot 1.5 H_2O$ calc: C 69.49 H 9.38, N 7.04 found C 69.49 H 9.27 N 6.88

Example 185

2-[4-(1-Ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-ylmethyl]-malonic acid dimethyl ester

15 The title compound was prepared by reacting [4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-yl]-methanol with thionyl chloride in benzene concentrated to dryness, followed by reacting with methyl malonate/NaH in DMSO After standard workup procedure and silica gel column chromatography the title compound was obtained as a solid mp 96-98°C Anal For $C_{28}H_{38}N_2O_5 \cdot 1/3 H_2O$ calc: C 67.51 H 7.99 N 6.04 found C 67.48 H 7.99 N 6.02

20

Example 186

3-[4-(1-Ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-yl]-propionic acid

25 Hydrolysis of 2-[4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-ylmethyl]-malonic acid dimethyl ester with phosphoric/water at reflux to give the title compound as a white foam Anal For $C_{23}H_{32}N_2O_3 \cdot 3/4 H_2O$ calc: C 69.40 H 8.48 N 7.04 found C 69.17 H 8.62 N 6.90

Example 187

[3-Aminomethyl-4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-pyridin-2-yl]-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-amine

30

The title compound was prepared by reacting [4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-yl]-methanol with thionyl chloride in benzene concentrated to dryness, followed by reacting with $NH_3(g)$ at room temperature After standard workup procedure and silica gel column chromatography the title compound was obtained as a golden oil (80%), Anal For $C_{21}H_{31}N_3O$ calc: C 73.86 H 9.15 N 12.3 found C 73.50 H 9.25 N 11.39

35

EXPRESS MAIL NO EL162031252US

50476611-01800

261

Example 188

2-Chloro-N [4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-ylmethyl]-acetamide

The title compound was prepared by acylation of 3-aminomethyl-4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-pyridin-2-yl-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-amine with chloroacetyl chloride. After standard workup procedure and silica gel column chromatography the title compound was obtained as an off-white crystal mp 142-144°C. Anal. For $C_{23}H_{32}ClN_3O_2$ calc. C 66.09 H 7.72 N 10.05 found C 65.81 H 7.64 N 9.86.

Example 189

[3-Dimethylaminomethyl-4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-pyridin-2-yl-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-amine hydrochloride salt]

The title compound was prepared by reacting [4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-yl]-methanol with thionyl chloride in benzene, concentrated to dryness, followed by reacting with dimethylamine at room temperature. After standard work-up procedure and silica gel column chromatography the title compound was obtained as an oil. The corresponding HCl salt was prepared as a white solid mp 85-88°C. Anal. For $C_{23}H_{35}N_3O \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$ calc. C 58.83 H 8.588 N 8.94 found C 58.32 H 8.5327 N 8.64.

Example 190

Dithiocarbonic acid O-ethyl ester 5-[4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-ylmethyl] ester

The title compound was prepared by reacting [4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-yl]-methanol with thionyl chloride in benzene, concentrated to dryness, followed by reacting with $NaSCSOEt$ at room temperature. After standard work-up procedure and silica gel column chromatography the title compound was obtained as a white solid mp 55-57°C. Anal. For $C_{24}H_{34}N_2O_2S_2$ calc. C 64.54 H 7.67 N 6.27 found C 64.67 H 7.78 N 6.26.

Example 191

4-(1-Ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-nicotinamide

The title compound was prepared by reacting 4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-nicotinic acid with thionyl chloride in benzene, concentrated to dryness, followed by reacting with $NH_3(g)$ at room temperature. After standard work-up procedure and silica gel column chromatography the title compound was obtained as an oil. The corresponding HCl salt was prepared as an off-white solid mp 185-187°C. Anal. For $C_{21}H_{28}N_3O_2$ calc. C 70.96 H 8.22 N 11.82; found C 71.30 H 8.33 N 11.78.

Example 192

4-(1-Ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-nicotinonitrile

EXPRESS MAIL NO. EL162031252US

50176611-011800

The title compound was prepared by reacting 4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-nicotinamide with triphosgen/triethylamine in THF mp 105-107°C ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.90(s,2H), 6.26(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

5 Example 193

4-(1-Ethyl-propoxy)-6,N,N-trimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-nicotinamide

The title compound was prepared by reacting 4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-nicotinic acid with thionyl chloride in benzene, concentrated to dryness, followed by reacting with dimethylamine at room temperature. After standard work-up procedure and silica gel column chromatography the title compound was obtained as an oil. The corresponding HCl salt was prepared as a white solid, mp 197-200°C. Anal. For C₂₃H₃₃N₃O₂·H₂O calc. C 63.07 H 8.28 N 9.59; found C 63.24 H 8.07 N 9.61

Example 194

[4-(1-Ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-yl]-acetonitrile

15 The title compound was prepared by reacting [4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-yl]-methanol with thionyl chloride in benzene, concentrated to dryness, followed by reacting with potassium cyanide in DMSO at room temperature. After standard work-up procedure and silica gel column chromatography the title compound was obtained as a pale orange solid, mp 112-115°C. ¹H NMR(CDCl₃) 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

Example 195

[2-(4-Bromo-2,6-dimethyl-phenylamino)-4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-pyridin-3-yl]-methanol

25 To a solution of 4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenylamino)-nicotinic acid (130 mg, 0.309 mmol) in dry THF was added BH₃·DMS. The resulting mixture was heated at reflux overnight. The mixture was quenched with dilute HCl and stirred for 30 min, adjusted pH to 7.5-8.5, then extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried and concentrated to give 100 mg of brown oil. After silica gel column chromatography 110mg(87.3%) of the title compound was obtained as a white semi-solid. ¹H NMR(CDCl₃) 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

Example 196

35 [2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenylamino)-4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-pyridin-3-yl]-methanol

To a solution of 4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenylamino)-nicotinic acid in dry THF was added BH₃·DMS. The resulting mixture was heated at reflux

EXPRESS MAIL NO EL16203125205

50176611-021800

overnight. The mixture was quenched with dilute HCl and stirred for 30 minutes, adjusted pH to 7.5-8.5 then extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried and concentrated to give a brown oil. After silica gel column chromatography the title compound was obtained as a green oil. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 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), 0.93(t, 6H) ppm.

Example 197

[2-(2,4-Dichloro-phenylamino)-4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-pyridin-3-yl]-methanol

To a solution of 4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4-dichloro-phenylamino)-nicotinic acid in dry THF was added $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$. The resulting mixture was heated at reflux overnight. The mixture was quenched with dilute HCl and stirred for 30 min, adjusted pH to 7.5-8.5, then extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried and concentrated to give a golden oil. After silica gel column chromatography the title compound was obtained as a golden oil. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.44(d, 1H), 8.18(s, 1H), 7.32(d, 1H), 7.179(d, 1H), 6.28(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.

Example 198

[2-(2,4-Dimethoxy-phenylamino)-4-(1-methoxymethyl-propoxy)-6-methyl-pyridin-3-yl]-methanol

The title compound was prepared by a method analogous to that described for Example 198, starting with the corresponding nicotinic acid with $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 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.

Example 199

[4-(1-Ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-imidazol-1-yl-methanone

The title compound was prepared by a method analogous to that described for Example 184, starting with the corresponding nicotinic acid with carbonyldiimidazole. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 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.

Example 200

1-[4-(1-Ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-ethanone

The title compound was prepared by reacting [4-(1-Ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-imidazol-1-yl-methanone with methylmagnesium bromide/ethyl ether in methylene chloride. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 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.

Example 201

(1-Ethyl-propyl)-[6-methyl-3-propyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-amine

EXPRESS MAIL NO. SL162031252US

265

93-

¹H NMR(CDCl₃) 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

Example 202

2-[4-(1-Ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-2-

5 methyl-malonic acid dimethyl ester

The title compound was prepared by a method analogous to that described for Example 187. ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.87(s,2H) 6.01(s,1H) 5.05(m,1H) 3.70(s,6H) 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) 0.949(t,6H) ppm

Example 203

10 [4-(1-Ethyl-propoxy)-6-methyl-pyridin-2-yl]-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-amine

The title compound was prepared by decarboxylation of the corresponding nicotinic acid at 160°C oil bath. mp. 98-100°C Anal. For C₂₀H₂₃N₂O calc. C 76.88, H 9.03, N 8.97 found C 76.97, H 9.21, N 8.99

The following title compounds of Examples 204 and 205 were prepared by reacting of 15 3-methoxy-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine-4-carbaldehyde with alkyl-magnesium bromide in THF

Example 204

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

20 ¹H NMR(CDCl₃) 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

Example 205

1-[3-Methoxy-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-2-methyl-butan-1-ol

¹H NMR(CDCl₃) 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

25 Example 206

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

To a -78°C solution of 4-bromo-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine in dry THF was added nBuLi and stirred at that temperature for 20 minutes. Excess propionaldehyde was added and stirred for 2 hours at -78°C. The mixture was quenched with water, extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried and concentrated. After column chromatography, an off-white solid was obtained. mp. 119-120°C ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.86(s,3H) 4.90(m,1H) 2.281(s,3H) 2.26(s,3H) 2.21(s,3H) 2.02(s,6H) 1.65-1.8(m,2H) 1.00(t,3H) ppm

Example 207

35 4-(1-Methoxy-propyl)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine

The title compound was prepared by reaction of 1-[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-propan-1-ol with sodium hydride followed by quenching with methyl

EXPRESS MAIL NO. EL162031252 US

60176611-01800

iodide ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.87(s,2H), 6.14(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

Example 208

4-(1-Ethoxy-propyl)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine

5 The title compound was prepared by reaction of 1-[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-propan-1-ol with sodium hydride followed by quenching with ethyl iodide.

¹H NMR(CDCl₃) 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

10 Example 209

4-(1-Allyloxy-propyl)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine

The title compound was prepared by reaction of 1-[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-propan-1-ol with sodium hydride, followed by quenching with allyl bromide.

15 ¹H NMR(CDCl₃) 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.

Example 210

4-(1-Butoxy-propyl)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine

20 The title compound was prepared by reacting of 1-[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-propan-1-ol with sodium hydride, followed by quenching with butyl iodide.

¹H NMR(CDCl₃) δ 6.88(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

25 The title compounds of the following Examples 211 through 215 were prepared by a method analogous to that described in Example 208 starting with an appropriate 4-bromo-2-(substituted-phenoxy)-pyridine derivative with nBuLi, followed by quenching with an appropriate aldehyde.

30 Example 211

1-[2-(2,4-Dichloro-6-methyl-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-2-ethyl-butan-1

ol

one racemate ¹H NMR(CDCl₃) 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), 0.93(t,3H), 0.87(t,3H) ppm

35 The other racemate ¹H NMR (CDCl₃) 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

EXPRESS MAIL NO. EL16203/252US

008110-11800

Example 2121-[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-2,2,2-trifluoro-ethanolmp 134-139°C Anal. For $C_{18}H_{20}F_3NO_2$ calc. C 63.71 H 5.94 N 4.13 found C

63.59 H 6.00 N 4.02

5 Example 2131-[2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-2,2,2-trifluoro-ethanol 1H NMR($CDCl_3$) δ 8.97(s, 2H), 8.19(s, 1H), 2.14(s, 6H), 2.06(s, 6H) ppmExample 214[2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-pyridin-2-yl-methanol10 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.Example 2151-[2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-2-ethyl-butan-1-ol15 1H NMR($CDCl_3$) δ 7.05(s, 2H), 6.75(s, 1H), 4.90(t, 1H), 3.98(s, 3H), 2.19(s, 3H), 2.06(s, 6H), 2.13(d, 1H), 1.25-1.65(m, 5H), 0.82(t, 3H), 0.67(t, 3H) ppm.

The title compounds of the following Examples 216 through 219 were prepared by oxidation of the corresponding alcohol with Dess Martin reagent in DMSO/methylene chloride or pyridinium chlorochromate in methylene chloride

20 Example 2161-[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-propan-1-onemp 82-85.5°C Anal. For $C_{19}H_{23}NO_2$ calc. C, 76.74 H 7.80 N 4.71 Found C, 76.61

H 7.94 N 4.68

Example 21725 1-[2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-2,2,2-trifluoro-ethanone 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) ppmExample 218[2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-pyridin-2-yl-methanone30 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) ppmExample 2191-[2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-2-ethyl-butan-1-one35 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) ppmExample 2204-(1-Ethoxy-2,2,2-trifluoro-ethyl)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridineEXPRESS MAIL NO. 2L162031252US

The title compound was prepared by reacting the corresponding alcohol with NaH followed by quenching with ethyl iodide

¹H NMR(CDCl₃) 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

5 The title compounds of the following Examples 221 through 222 were prepared by reacting of the corresponding ketone with alkyl lithium or alkyl magnesium.

Example 221

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

10 ¹H NMR(CDCl₃) 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.

Example 222

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

15 ¹H NMR(CDCl₃) 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

Example 223

1-[2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-hydroxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-2-ethyl-butan-1-one

20 The title compound was prepared by reacting 1-[2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-2-ethyl-butan-1-one with BBr₃ or BCl₃ in THF or methylene chloride

¹H NMR (CDCl₃) 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.

Example 224

4-(1-Ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinamide

25 To a solution of 4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)nicotinic acid in anhydrous methylene chloride was added thionyl chloride. After stirring for 1 hr the reaction mixture was concentrated to dryness. The residue was dissolved in dry THF and NH₃(g) was bubbled in. The reaction mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried and concentrated to give a light yellow solid. The solid was purified through silica gel column chromatography using 1% methanol in chloroform as eluent to give the title compound as a white solid. mp 85-88°C. ¹H NMR(CDCl₃) δ 9.69(brs,1H), 8.01(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.

35 The title compounds of the following Examples 225 through 231 were prepared by a method analogous to that described in the preceding paragraph starting with the corresponding nicotinic acid or pyrimidine-5-carboxylic derivative and quenching with an appropriate nucleophile.

EXPRESS MAIL NO EL162031252US

Example 2254-(1-Ethyl-propylamino)-6,N-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinamide

¹H NMR(CDCl₃) δ 9.8(bra 1H), 8.21(bra 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,6H) ppm

5

Example 2262-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(S)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinamide

¹H NMR(CDCl₃) δ 9.7(d 1H), 7.9(bra 1H), 7.0(s,2H), 6.2(s 1H), 5.6(bra,1H), 3.7(m 1H), 3.66(m,1H), 3.54(m 1H), 2.07(s,3H), 2.066(s,3H), 2.06(s,3H), 1.7(m,1H), 1.6(m 1H), 0.99(t,3H) ppm

10

Example 2272-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(S)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid hydrazide

¹H NMR(CDCl₃) 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.

15

Example 2282-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-N-ethyl-4-(S)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinamide

¹H NMR(CDCl₃) δ 9.74(d 1H), 8.12(s,1H), 7.05(s,2H), 6.23(s 1H), 3.5-3.8(m,3H), 3.43(m,2H), 2.06(s,9H), 1.8(bra,1H), 1.5-1.7(m,2H), 1.19(t,3H), 1.00(t,3H) ppm

20

Example 2292-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(S)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6,N-dimethyl-nicotinamide

¹H NMR(CDCl₃) δ 9.80(d 1H), 8.12(s,1H), 7.04(s,2H), 6.22(s 1H), 3.5-3.8(m,3H), 2.93(d,3H), 2.06(s,9H), 1.8(bra 1H), 1.5-1.7(m,2H), 0.99(t,3H) ppm

25

Example 2302-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-N-cyclopentyl-4-(S)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinamide

¹H NMR(CDCl₃) δ 9.69(d 1H), 8.13(d 1H), 7.04(s,2H), 6.22(s,1H), 4.35(m 1H), 3.4-3.8(m,3H), 2.058(s,9H), 1.4-2.0(m 10H), 0.99(t,3H) ppm

30

Example 2312-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-N-cyclopropylmethyl-4-(S)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinamide

¹H NMR(CDCl₃) 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(bra,1H), 1.5-1.75(m,2H), 0.99(t,3H), 0.46(m,2H), 0.21(m,2H) ppm

35

EXPRESS MAIL NO SL162031252US

60176511-1-1800

269

The title compounds of the following Examples 232 through 236 were prepared by a method analogous to that described for Example 224

Example 232

4-(1-Ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-nicotinamide

5 A brown solid mp 204-206°C

Example 233

4-(1-Ethyl-propoxy)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyrimidine-5-carboxylic acid amide

10 Mp. 174-176°C, Anal. For $C_{28}H_{32}N_4O_2$ calc. C 67.39 H 7.92, N 15.72 found C 67.90 H 8.19 N 14.68. 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), 0.98(t, 6H) ppm.

Example 234

4-(1-Ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinonitrile

15 1H NMR($CDCl_3$) δ 8.85(s, 2H), 8.06(s, 1H), 4.72(d, 1H), 3.36(m, 1H), 2.28(s, 3H), 2.17(s, 3H), 2.09(s, 6H), 1.5-1.8(m, 4H), 0.98(t, 6H) ppm.

Example 235

4-(1-Ethyl-propoxy)-6-methyl-3-nitro-pyridin-2-yl-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-amine

20 The title compound was prepared by heating 2-bromo (or chloro)-4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-3-nitro-pyridine with 2,4,6-trimethylaniline in DMSO at 130°C. The reaction mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried and concentrated to give crude material. The material was purified through silica gel column chromatography to give the title compound as a yellow solid. 1H NMR($CDCl_3$) δ 8.52(s, 1H), 8.82(s, 2H), 8.12(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.

Example 236

4-(1-Ethyl-propoxy)-6-methyl-N2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyridine-2,3-diamine

30 The title compound was prepared by hydrogenation of the corresponding 3-nitro derivative with 10% Pd/C in ethanol at 50 psi. A pale gray solid was obtained in 97% yield. mp 73-75°C. 1H NMR($CDCl_3$) δ 6.89(s, 2H), 6.18(s, 1H), 4.22(m, 1H), 3.2(brs, 2H), 2.29(s, 3H), 2.19(s, 6H), 1.7(m, 4H), 0.97(t, 6H) ppm.

Example 237

2-Chloro-N-[4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-yl]-acetamide

35 The title compound was prepared by acylation of 4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-N2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyridine-2,3-diamine with chloroacetyl chloride, NEt_3 in THF at room temperature. A tan solid was isolated. mp 79-82°C. Anal. For $C_{22}H_{30}ClN_3O_2$ calc. C 65.41 H 7.49 N 10.40 found C 65.56 H 7.62 N 10.98.

EXPRESS MAIL NO SL16203125205

50175511.011800

Example 238

N-Butyl-N-ethyl-6-methyl-3-nitro-N-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyridine-2,4-diamine

A mixture of butyl-(2-chloro-6-methyl-3-nitro-pyridin-4-yl)-ethyl-amine (700 mg 2.58 mmol) and 2,4,6-trimethylaniline in DMSO was heated in 140°C oil bath for overnight. An additional 0.75 ml of 2,4,6-trimethylaniline was added and the resulting mixture was heated for an additional 48 hours. The mixture was quenched with water brine and extracted 3 times with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried (MgSO₄) and concentrated to dryness. After silica gel column chromatography purification, the title compound was obtained as an oil.

Example 239

4-(1-Ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-nicotinic acid

The title compound was prepared by heating 2-chloro-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid and trimethylaniline in the presence of potassium carbonate and copper in DMF. The desired product was isolated by silica gel column chromatography using 5% methanol in chloroform as solvent to give a tan solid, mp. 130-135°C.

Example 240

4-(1-Ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-nicotinic acid methyl ester

A mixture of 2-chloro-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester, trimethylaniline, potassium carbonate, copper in DMF was heated at reflux. The mixture was quenched with ammonium chloride and stirred for 20 min, filtered through celite and washed with ethyl acetate. The filtrate was extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried and concentrated to dryness. The residue was purified through silica gel column chromatography using 2% methanol in chloroform as eluent to give the title compound as a solid.

¹H NMR(CDCl₃) 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.

Example 241

N4-(1-Ethyl-propyl)-3,6-dimethyl-N2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyridine-2,4-diamine

The title compound was prepared by reduction of 4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-nicotinic acid with 1M of lithium aluminium hydride in diethyl ether and aluminium trichloride at reflux. ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.9(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.

Example 242

2-[4-(1-Ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-ylmethyl]-malonic acid dimethyl ester

mp. 136-138°C. Anal. For C₂₉H₃₇N₃O₄ · 3/4 H₂O calc. C 66.57 H 8.27 N 8.96 found C 66.67 H 7.95 N 8.88.

EXPRESS MAIL NO EL162031252 US

60175611-011800

Example 243

[2-(4-Bromo-2,6-dimethyl-phenylamino)-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-pyridin-3-yl]-methanol

5 The title compound was prepared by reduction of the corresponding nicotinic acid derivative with BH_3 , DMS in THF at reflux. Standard work-up procedure to give the title compound as a white foam. 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), 1.58(m,2H), 1.47(m,2H), 0.90(t,6H) ppm.

Example 244

N2-(2,4-Dichloro-phenyl)-N4-(1-ethyl-propyl)-3,6-dimethyl-pyridine-2,4-diamine

10 The title compound was prepared by a method analogous to that described for Example 148. 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.

Example 245

[2-(2,4-Dichloro-phenylamino)-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-pyridin-3-yl]-methanol

15 The title compound was prepared by reduction of the corresponding nicotinic acid derivative with BH_3 , DMS in THF at reflux. 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&0.91(two sets of t,6H) ppm.

Example 246

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

20 The title compound was prepared by heating 2-[6-methyl-3-nitro-2-chloro-pyridin-4-ylamino]-butan-1-ol with trimethylaniline in DMSO at 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), 2.12(s,6H), 1.8(m,1H), 1.65(m,1H), 1.02(t,3H) ppm.

Example 247

25 2-[4-(1-Ethyl-propylamino)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyrimidin-5-yl]-propionic acid ethyl ester

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.

Example 248

30 [3-Aminomethyl-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine

The title compound was prepared by a method analogous to that described for Example 188. mp 117-119°C. Anal. For $C_{21}H_{31}N_3O$ 1/3 H_2O calc. C 72.58, H 9.18, N 12.09 found C 72.93, H 9.28, N 12.02.

35 The following title compounds of Examples 249-251 were prepared by reacting [4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(4-halo-2,6-dimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-methanol with thionyl

EXPRESS MAIL NO. SL16203125208

60176611-011800

chloride in benzene concentrated to dryness followed by reacting with potassium cyanide in DMSO at room temperature.

Example 249

[2-(4-Bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-pyridin-3-yl]

5 acetonitrile

¹H NMR(CDCl₃) 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

Example 250

[2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-pyridin-3-yl]

10 acetonitrile hydrogen chloride

¹H NMR(CDCl₃) δ 7.08(s,2H), 6.2(s,1H), 4.92(d,1H), 3.45(m,1H), 2.71(s,3H), 2.549m,2H), 2.14(s,6H), 1.7(m,2H), 1.40-1.6(m,4H), 0.95(t,6H) ppm

Example 251

[6-(1-Ethyl-propoxy)-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-amine

15 MP 149-151°C Anal. For C₂₀H₂₃N₃O calc. C 72.81 H 8.68 N 13.41 found C, 72.70 H 8.86 N 13.14

Example 252

2-[2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol

20 The title compound was prepared by heating the corresponding nicotinic acid derivative at 160-170°C oil bath. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.05(s,2H), 6.09(s,1H), 5.35(s,1H), 4.43(s,1H), 3.68(m,1H), 3.64(m,1H), 3.29(m,1H), 2.30(s,3H), 2.09(s,6H), 1.80(m,1H), 1.47(m,1H), 0.89(t,3H) ppm

Example 253

[3-Aminomethyl-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-pyridin-4-(S)-yl]-(1

25 chloromethyl-propyl)-amine

The title compound was prepared by reacting [2-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol with thionyl chloride in benzene concentrated to dryness followed by reacting with NH₃(g) at room temperature. After standard workup procedure and silica gel column chromatography the title compound was obtained ¹H NMR(CDCl₃) δ

30 7.00(s,2H), 6.3(bra,1H), 6.07(s,1H), 4.0-4.2(m,2H), 3.9(bra,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

The following title compounds of Examples 254 and 255 were prepared by reacting [2-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol with thionyl chloride in benzene concentrated to dryness followed by reacting with an appropriate amine in THF at

35 room temperature. After standard workup procedure and silica gel column chromatography the title compound was obtained

Example 254

EXPRESS MAIL NO EL162031252 US

00811-11800

2-[2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-3-methylaminomethyl-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol

¹H NMR(CDCl₃) δ 7.01(s,2H), 6.14(s,1H), 4.55(brs,1H), 3.6-3.8(m,2H), 3.4(m,1H), 2.8(s,3H), 2.11(s,3H), 2.02(brs,6H), 1.65(m,2H), 0.97(t,3H) ppm.

5 Example 255

2-[3-Aminomethyl-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol

¹H NMR(CDCl₃) 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.

10 The title compounds of the following Examples 256 through 262 were prepared by bromination or chlorination of 2-[2-(substituted-phenoxy)-6-methyl-pyridin-4-alkylamine with NBS or NCS in methylene chloride or chloroform at room temperature.

Example 256

[3-Bromo-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine

15 ¹H NMR(CDCl₃) 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.

Example 257

2-[3,5-Dibromo-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-pyridin-4-ylamino]-butan-1

20 ol
¹H NMR(CDCl₃) 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.

Example 258

2-[3-Bromo-6-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-2-methyl-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1

25 ol
¹H NMR(CDCl₃) δ 7.05(s,2H), 6.62(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.

Example 259

2-[3-Bromo-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1

30 ol
¹H NMR(CDCl₃) 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.

Example 260

2-[3-Chloro-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1

35 ol
¹H NMR(CDCl₃) 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.

Example 261

EXPRESS MAIL NO 246203/252US

60175511-1800

274

2-[3,5-Dichloro-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-pyridin-4-ylamino]-butan-1

ol

¹H NMR(CDCl₃) 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

5

Example 262

2-[3-Chloro-6-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-2-methyl-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1

ol

¹H NMR(CDCl₃) δ 7.05(s, 2H), 5.66(s, 1H), 4.86(brs, 1H), 3.5-3.8(m, 2H), 3.3(m, 1H), 2.38(s, 3H), 2.09(s, 6H), 1.4-1.7(m, 3H), 0.91(t, 3H) ppm

10

Example 263

2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(S)-(4-ethyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-6-methyl-nicotinonitrile

The title compound was prepared by reacting with 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid with triphosgene/NEt₃ in THF. ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.18(s, 1H), 7.06(s, 2H), 5.00(m, 1H), 4.64(t, 1H), 4.23(dd, 1H), 2.33(s, 3H), 2.08(s, 6H), 1.5-1.8(m, 2H), 0.949(t, 3H) ppm

15

Example 264

2-(2,4-Dimethoxy-phenylamino)-4-(1-methoxymethyl-propoxy)-6-methyl-nicotinic acid

¹H NMR(CDCl₃) 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.

20

Example 265

4-(1-Ethyl-propoxy)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyrimidine-5-carbonitrile

¹H NMR(CDCl₃) δ 8.92(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.

25

Example 266

N-(1-Ethyl-propyl)-2,5-dimethyl-N'-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyrimidine-4,6-diamine

¹H NMR(CDCl₃) 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

Example 267

30

5-Chloro-N4-(1-ethyl-propyl)-2-methyl-N6-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyrimidine-4,6-diamine

¹H NMR(CDCl₃) δ 6.85(s, 2H), 6.0(s, 1H), 4.9(m, 1H), 4.2(m, 1H), 2.3(s, 3H), 2.22(s, 3H), 2.17(s, 6H), 1.4-1.70(m, 4H), 0.97(t, 6H) ppm.

Example 268

35

5-Bromo-N-(1-ethyl-propyl)-2-methyl-N'-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyrimidine-4,6-diamine

MP 117-119°C, Anal. For C₁₉H₂₁BrN₄, calc. C 58.31 H 6.95 N 14.32 found C 58.43 H 7.08 N 14.23

EXPRESS MAIL NO. EL162031252US

50175511-01800

Example 269

4-(1-Ethyl-propylamino)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyrimidine-5-carboxylic acid

1H NMR(CDCl₃) d 12.2(brs 1H) 11.1(brs 1H) 6.84(s,2H) 4.18(m 1H) 2.38(s,3H)
5 2.18(s,3H) 2.15(s,6H), 1.56(m,4H) 0.90(t,6H) ppm

Example 270

[4-(Cyclopropylmethyl-propyl-amino)-2-methyl-6-(2,4,6-trichloro-phenylamino)-pyrimidin-5-yl]-methanol

1H NMR(CDCl₃) d 7.49s,2H), 4.95(s,2H) 4.82(s 1H), 3.28(brs,4H), 2.359s,3H)
10 1.54(m,2H), 0.95(m 1H), 0.81(t,3H) 0.44(m,2H), 0.19(m,2H) ppm

Example 271

6-(1-Ethyl-propoxy)-2,N5,N5-trimethyl-N4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyrimidine-4,5-diamine

The title compound was prepared by methylation of 6-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-N4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyrimidine-4,5-diamine with lithium bis(trimethylsilyl)amide in THF followed by quenching with methyl iodide. 1H NMR(CDCl₃) d 7.35(s,1H), 6.90(s,2H)
15 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

Example 272

[5-Bromo-6-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-amine

The title compound was prepared by reacting [5-bromo-6-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-amine with 3-pentanol/NaH in THF at reflux overnight. After standard work-up and purification, the title compound was obtained as a white solid. mp 94-96°C. 1H NMR(CDCl₃) d 6.91(s,2H), 6.41(s 1H), 5.13(m 1H) 2.29(s,3H), 2.26(s,3H)
20 2.17(s,6H) 1.70(m,4H), 0.95(t,6H) ppm

Example 273

4-(1-Ethyl-propoxy)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyrimidine-5-carboxylic acid

To a solution of n-BuLi in THF was added a solution of [5-bromo-6-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-amine in THF at -78°C. After stirring for 10 minutes CO₂(g) was added at -78°C and stirred at that temperature for 1 hour then gradually warmed to room temperature. The resulting mixture was quenched with water and adjusted to pH 2 to 3 and extracted with chloroform. The organic layer was separated, dried and concentrated to dryness. The residue was purified through silica gel column chromatography to give the title compound as a solid. mp 118-120°C. Anal. For C₂₆H₂₇N₃O₃ calc. C 67.20% H 7.61% N 11.76% found C 67.25% H 7.87% N 11.48%
30
35

Example 274

[4-(1-Ethyl-propoxy)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyrimidin-5-yl]-methanol

EXPRESS MAIL NO. SL162031252US

To a solution of 4-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyrimidine-5-carboxylic acid in dry THF was added $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$. The resulting mixture was heated at reflux. The mixture was quenched with dilute HCl and stirred for 30 minutes adjusted pH to 7.5-8.5 then extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried and concentrated to give a crude material. The crude material was purified through silica gel column chromatography to give the title compound as a solid. mp. 121-123°C. Anal. For $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$ calc. C 69.94, H 8.51, N 12.23; found. C 69.73, H 8.47, N 11.99.

Example 275

[6-(1-Ethyl-propoxy)-5-methoxymethyl-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-

amine

The title compound was prepared by reacting [4-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyrimidin-5-yl]-methanol with NaH followed by quenching with MeI. ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.0(s, 1H), 6.88(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.

Example 276

[5-Aminomethyl-6-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-

amine

To a solution of [4-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyrimidin-5-yl]-methanol in anhydrous methylene chloride was added thionyl chloride. After stirring for 1 hour the reaction mixture was concentrated to dryness. The residue was dissolved in dry THF and $\text{NH}_3(\text{g})$ was bubbled in. The reaction mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The reaction was worked-up and purified by standard procedure to give the title compound.

^1H NMR(CDCl_3) δ 8.50(s, 1H), 6.88(s, 2H), 5.08(m, 1H), 3.97(s, 2H), 2.279(s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.15(s, 6H), 1.74(brs, 2H), 1.65(m, 4H), 0.91(t, 6H) ppm.

Example 277

7-(1-Ethyl-propoxy)-5-methyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-

ylamine

The title compound was prepared by reacting 4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-N2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyridine-2,3-diamine with BrCN in acetonitrile at room temperature overnight. The mixture was quenched with water and adjusted to pH 8.0 with saturated sodium bicarbonate and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried and concentrated to give crude material. The material was purified through silica gel column chromatography to give the title compound as a white solid. mp. 159-161°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.

EXPRESS MAIL NO. EL6203125208

Example 2787-(1-Ethyl-propoxy)-5-methyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

A mixture of 4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-N2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyridine-2,3-diamine trimethyl orthoformate, p-toluenesulfonic acid monohydrate in toluene was heated at reflux using Dean-Stark apparatus for 24 hours. The mixture was heated at reflux overnight. The mixture was quenched with water sat. NaHCO_3 , extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried (MgSO_4) and concentrated to dryness. After purification, the title compound was isolated. Anal. For $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$ $1/4\text{H}_2\text{O}$ calc. $^{\circ}\text{C}$ 73.76 H 8.10 N 12.29 found C 73.22 H 7.98 N 12.42

Example 2797-(1-Ethyl-propoxy)-5-methyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,3-dihydro-imidazo[4,5-b]pyridin-2-one

The title compound was prepared by reacting 4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-N2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyridine-2,3-diamine with triphosgene, NEt_3 in THF at room temperature. A white solid was isolated, mp 184-186 $^{\circ}\text{C}$. Anal. For $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$ calc. C 71.38 H 7.70 N 11.89 found C 71.09 H 7.75 N 11.63.

Example 2807-(1-Ethyl-propoxy)-1,5-dimethyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,3-dihydro-imidazo[4,5-b]pyridin-2-one

The title compound was prepared by reacting 7-(1-ethyl-propoxy)-5-methyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,3-dihydro-imidazo[4,5-b]pyridin-2-one with lithium bis(trimethylsilyl)amide followed by quenching with methyl iodide. Mp 151-153 $^{\circ}\text{C}$. Anal. For $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$ $1/4\text{H}_2\text{O}$ calc. C 71.03 H 7.99 N 11.30 found C 71.29 H 8.01 N 11.03

Example 281(1-Ethyl-propyl)-[5-methyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl]-amine

A mixture of N-4-(1-ethyl-propyl)-6-methyl-N2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyridine-2,3,4-triamine (250 mg, 0.77 mmol), trimethyl orthoformate (0.081 g, 0.768 mmol), p-toluenesulfonic acid monohydrate (0.01 g) in benzene was heated at reflux using Dean-Stark apparatus for 24 hours. Benzene was removed and toluene was added and an excess of trimethyl orthoformate (0.084 ml) was added to the reaction mixture. The mixture was heated at reflux overnight. The mixture was quenched with water sat. NaHCO_3 , extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried (MgSO_4) and concentrated to dryness. After purification, the title compound was isolated as a white crystal, mp 78-80 $^{\circ}\text{C}$.

Example 282[2,5-Dimethyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl]-(1-ethyl-propyl)-amineEXPRESS MAIL NO. EL162631252US

A mixture of N-4-(1-ethyl-propyl)-6-methyl-N-2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyridine-2,3,4-triamine (250 mg, 0.77 mmol), trimethyl orthoacetate (0.184 g, 1.532 mmol), p-toluenesulfonic acid monohydrate (0.01 g) in toluene was heated at reflux using Dean-Stark apparatus for 3 hours. The mixture was quenched with water, brine, extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried (MgSO₄) and concentrated to dryness. After purification, the title compound was obtained as a white crystal, mp 101-103°C. Anal. For C₂₂H₃₀N₄, calc. C, 75.39; H, 8.63; N, 15.98; found C, 75.44; H, 8.95; N, 15.95.

Example 283

10 N7-(1-Ethyl-propyl)-5-methyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-2,7-diamine

The title compound was prepared by reacting N-4-(1-ethyl-propyl)-6-methyl-N-2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyridine-2,3,4-triamine with BrCN in acetonitrile at room temperature overnight. The mixture was quenched with water and adjusted to pH 8.0 with saturated sodium bicarbonate and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried and concentrated to give crude material. The material was purified through silica gel column chromatography to give the title compound as a brown solid, mp 158-160°C. Anal. For C₂₁H₂₅N₅·1/4H₂O, calc. C, 70.85; H, 8.35; N, 19.67; found C, 71.07; H, 8.30; N, 19.63.

Example 284

20 6-(1-Ethyl-propylamino)-2,7-dimethyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-7,9-dihydro-purin-8-one

The title compound was prepared by methylation of 6-(1-ethyl-propylamino)-2-methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-7,9-dihydro-purin-8-one with lithium bis(trimethylsilyl)amide in THF followed by quenching with methyl iodide. ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.88(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.

Example 285

25 6-(1-Ethyl-propoxy)-2,7-dimethyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-7,9-dihydro-purin-8-one

The title compound was prepared by methylation of 6-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-7,9-dihydro-purin-8-one with lithium bis(trimethylsilyl)amide in THF followed by quenching with methyl iodide. ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.00(s, 2H), 5.31(m, 1H), 3.66(s, 3H), 2.479(s, 3H), 2.33(s, 3H), 2.06(s, 6H), 1.79(m, 4H), 1.01(t, 6H) ppm.

Example 286

30 [2-(4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-3-nitro-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine

¹H NMR(CDCl₃) 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.

Example 287

35 (1-Ethyl-propyl)-[2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-amine

EXPRESS MAIL NO. 246203125205

008110-11992109

108-

¹H NMR(CDCl₃) 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)

Example 288

2-[2-(4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-ylamino]-butan-1-ol

5 ¹H NMR(CDCl₃) 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,6H), 2.12(s,3H), 1.6-1.8(m,2H), 1.04(t,3H) ppm

Example 289

sec-Butyl-[3-methoxy-2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-pyridin-4-yl]-amine

10 ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.64(s,2H), 6.13(s,1H), 4.51(d,1H), 3.92(s,3H), 3.82(s,3H), 3.469(m,1H), 2.18(s,3H), 2.15(s,6H), 1.60(m,2H), 1.26(d,3H), 1.00(t,3H) ppm

Example 290

2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(4-ethyl-oxazolidin-3-yl)-3,6-dimethyl-pyridine

15 ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.07(s,2H), 6.36(s,1H), 4.98(m,1H), 4.78(m,1H), 4.23(m,1H), 3.83(m,1H), 3.71(m,1H), 2.28(s,3H), 2.20(s,3H), 2.09(s,6H), 1.81(m,1H), 1.58(m,1H), 0.98(t,3H) ppm.

Example 291

4-(4-Ethyl-oxazolidin-3-yl)-2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridine

20 ¹H NMR(CDCl₃) 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), 2.22(s,3H), 2.119(s,6H), 1.82(m,1H), 1.56(m,1H), 0.99(t,3H) ppm

Example 293

2-(4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-N%4,8-(1-methoxymethyl-propyl)-6-methyl-pyridine-3,4-diamine

25 ¹H NMR(CDCl₃) 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(bra,2H), 2.18(s,3H), 2.13(s,6H), 1.8-1.8(m,2H), 1.03(t,3H) ppm

Example 294

3-[2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-hydroxymethyl-6-methyl-pyridin-4-ylamino]-pentan-2-ol

30 ¹H NMR(CDCl₃) 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

Example 295

2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-2-oxo-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester

35 ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.63(d,1H), 7.01(s,2H), 5.90(s,1H), 3.95(m,1H), 3.90(s,3H), 2.06(s,3H), 2.05(s,3H), 2.03(s,6H), 1.8-2.0(m,2H), 1.00(t,3H) ppm

Example 296

EXPRESS MAIL NO EL16203/25208

60175511.01800

3-[2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-methoxymethyl-6-methyl-pyridin-4-ylamino]-pentan-2-ol

1H NMR(CDCl₃) δ 7.08(s,2H), 6.41(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.

Example 297

3-[2-(4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-ylamino]-pentan-2-ol

1H NMR(CDCl₃) δ 6.86(s,2H), 6.27(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.

Example 298

4-sec-Butylamino-2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester

1H NMR(CDCl₃) δ 8.01(d,1H), 6.58(s,2H), 6.06(s,1H), 3.85(s,3H), 3.77(s,3H), 2.10(s,3H), 2.07(s,6H), 1.21(d,3H), 0.97(t,3H) ppm.

Example 299

2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-2-hydroxy-2-methyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester

1H NMR(CDCl₃) δ 8.28(d,1H), 7.06(s,2H), 6.32(s,1H), 3.82(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.

Example 300

4-(1-Hydroxymethyl-propylamino)-2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester

1H NMR(CDCl₃) 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.

Example 301

2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-hydroxymethyl-3-methylsulfanyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester

1H NMR(CDCl₃) 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.

Example 301

2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-4-(tetrahydro-furan-3-ylamino)-nicotinic acid methyl ester

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), 3.6-3.9(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.

Example 302

(3-[2-(4-Chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-methoxycarbonyl-6-methyl-pyridin-4-ylamino]-4-hydroxy-butyl)-dimethyl-sulfonium iodide

EXPRESS MAIL NO EL162031252US

60175511-01800

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

Example 303

5 4-(1-Hydroxymethyl-3-methylsulfanyl-propylamino)-2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester

¹H NMR(CDCl₃) 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

Example 304

10 4-(1-Hydroxymethyl-propylamino)-2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-6,N-dimethyl-nicotinamide

¹H NMR(CDCl₃) 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

Example 305

15 4-sec-Butylamino-2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-6,N-dimethyl-nicotinamide

¹H NMR(CDCl₃) 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

Example 306

20 2-(4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-4-(tetrahydro-furan-3-ylamino)-nicotinic acid methyl ester

¹H NMR(CDCl₃) δ 8.28(d,1H), 6.63(s,2H), 6.09(s,1H), 4.15(m,1H), 3.98-4.1(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.

Example 307

25 4-sec-Butylamino-2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-nicotinamide

¹H NMR(CDCl₃) 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

Preparation A

(6-Chloro-2,5-dimethylpyrimidin-4-yl)-(2,4,6-trimethylphenyl)-amine

30 A mixture of 2,5-dimethyl-4,6-dichloropyrimidine (1.77 g, 10 mmol) and trimethylaniline (2.70 g, 20 mmol) in 5 ml of DMSO was heated in an oil bath of 160°C for 4 hours. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried and concentrated to give the crude material. After silica gel column purification and titration with hexane, white crystals (790 mg) were obtained. High MS calc, 275.1185, found 275.11667.
35 IR(KBr) 3290, 3240, 2900, 1540 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.91 (s, 2H), 5.85 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.12 (s, 6H) ppm.

Preparation B

EXPRESS MAIL NO. EL16203/25205

(6-Chloro-2,5-dimethylpyrimidin-4-yl)-N-ethyl-(2,4,6-trimethylphenyl)-amine

A solution of (6-chloro-2,5-dimethylpyrimidin-4-yl)-(2,4,6-trimethylphenyl)-amine (276 mg, 1 mmol) in dry THF (2 ml) was treated with sodium hydride (60% in oil, 60 mg, 1.5 mmol) at room temperature. After stirring for 2 minutes, an excess of methyl iodide (0.5 ml) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 20 minutes. The mixture was quenched with saturated ammonium chloride and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried and concentrated to give a pale yellow solid (255 mg). ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.85 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.39 (s, 3H) ppm.

Preparation C10 4-Chloro-2,5-dimethyl-6-(2,4,6-trimethylphenoxy)-pyrimidine

A solution of 2,4,6-trimethylphenol (2.720 g, 20 mmol) in 60 ml of dry THF was treated with NaH (60% in oil, 1.200 g, 30 mmol) at room temperature. After stirring at room temperature for 15 minutes, 2,5-dimethyl-4,6-dichloropyrimidine (3.34 g, 20 mmol) was added and the resulting mixture was heated at reflux for 15 hours. The mixture was quenched with saturated ammonium chloride and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and concentrated to give 5.4528 g of beige solid. The solid was recrystallized from isopropanol to give 5.1345 g of pale yellow solid, mp 88-87°C; high MS (C₁₈H₁₇ClN₂O) calc. 276.1025, found 276.10359. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.87 (s, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.01 (s, 6H) ppm.

Preparation D20 2,4-Dichloro-3,6-dimethylpyridine

A mixture of 2,4-dihydroxy-3,6-dimethylpyridine (2.86 g, 20.58 mmol), POCl₃ (15 ml) and N,N-diethylaniline (3.6 ml, 22.64 mmol) was heated at reflux for 3 hours. The mixture was cooled, poured into ice water and extracted with diethyl ether. The organic layer was dried and concentrated to give 3.02 g of the crude material. After silica gel column chromatography using chloroform as eluent, 1.3102 g of the title compound was obtained as a yellow oil. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.07 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.39 (s, 3H) ppm.

Preparation E30 4-Chloro-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylphenoxy)-pyridine

A solution of 2,4,6-trimethylphenol (450 mg, 3.31 mmol) in 2 ml of DMSO was treated with NaH (60% in oil, 180 mg, 4.5 mmol). After 5 min, 2,4-Dichloro-3,6-dimethyl-pyridine (528 mg, 3 mmol) was added. The mixture was heated in the oil bath of 130°C for 6 hours. The mixture was quenched with water and extracted with EtOAc. The organic layer was dried and concentrated to give 812.5 mg of crude material with two regioisomers. After silica gel column chromatography using 1:1 of CHCl₃:hexane as eluent, the title compound was isolated as white crystals (141 mg), mp 57-52°C; high MS for C₁₈H₁₈ClNO calc. 275.1072, found 275.70172; IR(KBr) 2951, 2920, 1592, 1564 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.87 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.03 (s, 6H) ppm. The regiochemistry was determined by X-ray

EXPRESS MAIL NO. EL162031252US

60176611-1800

structural analysis of the undesired regioisomer 2-chloro-3,6-dimethyl-4-(2,4,6-trimethylphenoxy)-pyridine.

To a solution of 4-chloro-2,5-dimethyl-6-(2,4,6-trimethylphenoxy)-pyridine 1-oxide (34 mg) in 1 ml dry methylene chloride was added 2M PCl_3 in methylene chloride (0.022 ml). After addition, the mixture was heated at reflux for 0.5 hours, cooled and concentrated to dryness. The residue was poured into ice-water and extracted with methylene chloride. The organic layer was washed with brine, neutralized with sat. sodium carbonate, dried and concentrated to give 47 mg of the crude material. The crude material was crystallized out upon standing to give 31 mg (95%) of white crystals of the title compound.

Preparation F

(6-Chloro-2,5-dimethylpyrimidin-4-yl)-(2,4,6-trimethylphenyl)-acetonitrile

To a solution of mesitylacetonitrile (0.900 g, 5.65 mmol) in 8 ml dry THF was added sodium hydride (80% in oil, 0.250 g, 6.21 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 40 minutes. 2,5-Dimethyl-4,6-dichloropyrimidine (1.000 g, 5.65 mmol) was added and the resulting mixture was heated at reflux for 5 hours. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and concentrated to give 1.800 g of a yellow oil. The oil residue was purified through silica gel column chromatography using 10% ethyl acetate in hexane as eluent to give 0.986 g (58.3%) of the title compound as a white solid, mp 100-102°C. ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.86 (s, 2H), 5.60 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 1.92 (s, 3H) ppm.

Preparation G

2-(6-Chloro-2,5-dimethylpyrimidin-4-yl)-2-(2,4,6-trimethylphenyl)-propionitrile

A solution of (6-chloro-2,5-dimethylpyrimidin-4-yl)-(2,4,6-trimethylphenyl)-acetonitrile (0.250 g, 0.834 mmol) in 4 ml of dry THF was cooled to 78°C and treated with lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.0 M in THF, 0.92 ml) and stirred at that temperature for 45 minutes. Methyl iodide (0.426 g, 3.00 mmol) was added. The reaction mixture was gradually warmed to room temperature and stirred for 1 hour. The reaction mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and concentrated to give a yellow oil. The oil residue was purified through silica gel chromatotron using ethyl acetate/hexane (4:6) as eluent to give 161 mg (62%) of yellow solid, mp 181-183°C. ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.980 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 1.25 (s, 3H) ppm.

Preparation H

4-Hydroxy-2,5-dimethyl-6-(2,4,6-trimethylbenzyl)-pyrimidine

A mixture of 6-chloro-2,5-dimethylpyrimidin-4-yl)-(2,4,6-trimethylphenyl)-acetonitrile (1.5 g, 5.0 mmol) and 60 ml of 85% phosphoric acid was heated at reflux for 2 hours. The mixture was cooled at rt and diluted with water and extracted with chloroform. The organic layer was washed

EXPRESS MAIL NO. EL162031252 US

60176611-01800

with brine dried and concentrated to give 1.21 g (95%) of the title compound as a white solid. mp 260-262°C

Preparation I

4-Chloro-2,5-dimethyl-6-(2,4,6-trimethyl-benzyl)-pyrimidine

5 A mixture of 4-hydroxy-2,5-dimethyl-6-(2,4,6-trimethyl-benzyl)-pyrimidine (1.2 g, 4.68 mmol) and POCl₃ (25 ml) was heated at reflux for 1 hour. The mixture was cooled and evaporated to dryness. The residue was poured into ice-water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried and concentrated to dryness to give 1.24 g (97%) of golden crystals. mp 82-84°C.

10 Preparation J

The following compounds were prepared by the methods analogous to that in Preparation C starting with 5-substituted-4,6-dichloro-2-methyl-pyrimidine and substituted phenol in tetrahydrofuran in the presence of a base (sodium hydride) at the temperature indicated below.

5-tert-Butyl-4-chloro-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyrimidine

15 The reaction was carried out at reflux in THF to give white crystals, mp 70-72°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.82 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.96 (s, 6H), 1.60 (s, 9H) ppm.

4-Chloro-5-isopropyl-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyrimidine

20 The reaction was carried at reflux in THF to give white crystals. mp 68-70°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.88 (s, 2H), 3.60 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.43 (s, 3H), 1.41 (s, 3H) ppm.

4,6-Dichloro-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyrimidine

The reaction run at room temperature to give white crystals, mp 68-70°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.88 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.04 (s, 6H) ppm.

4-Chloro-5-bromo-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyrimidine

25 The reaction was run at 0°C to room temperature. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.88 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.03 (s, 6H) ppm.

4-Chloro-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyrimidine-5-carbonitrile

30 The reaction was run at -40°C to give yellow crystals, mp 89-91°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.89 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.04 (s, 6H) ppm.

Preparation K

2,4-Dichloro-3,6-dimethyl-pyridine 1-oxide

35 A mixture of 2,4-dichloro-3,6-dimethyl-pyridine (790 mg, 4.49 mmol) and 50% m-chloroperoxybenzoic acid (1.544 g, 4.49 mmol) in 10 ml of chloroform was stirred at room temperature for 20 hours. The mixture was quenched with water, washed with saturated sodium thiosulfate and saturated sodium carbonate, brine and extracted with chloroform. The organic layer was dried and concentrated to give 954 mg of crude material. The material was purified through silica gel to

EXPRESS MAIL NO. 2L162031 252 US

60176611-011800

give 662 mg of the title compound as a white crystals. mp 131-132°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.22 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.47 (s, 3H) ppm.

Preparation L

The following compounds were prepared by the method analogous to that described in

5 Preparation K starting with an appropriate 2,4-dichloro-pyridine and an oxidizing agent.

2,4-Dichloro-6-methyl-1-oxy-nicotinic acid methyl ester

M.p. 90-91.5°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.26 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.54 (s, 3H) ppm.

(2,4-Dichloro-6-methyl-1-oxy-pyridin-3-yl)methanol

10 M.p. 188-191°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.13 (s, 1H), 4.67 (d, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.38 (t, 1H, OH) ppm.

2,4-Dichloro-3,5,6-trimethyl-pyridine 1-oxide

M.p. 146-148°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.57 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.38 (s, 3H) ppm.

2,4-Dichloro-6-methyl-pyridine 1-oxide

M.p. 100-102°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.42 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 2.55 (s, 3H) ppm.

15 Preparation M

4-Chloro-2,5-dimethyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine-1-oxide

To a solution of 2,4,6-trimethylphenol (415 mg, 3.05 mmol) in dry THF (20 ml) was treated with 60% sodium hydride in oil (122 mg, 3.05 mmol) at room temperature. After all H₂ was evolved, 2,4-dichloro-3,6-dimethyl-pyridine 1-oxide (585.4 mg, 3.05 mmol) was added and the resulting mixture was heated at reflux for 2 hours. The mixture was quenched with saturated ammonium chloride and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and concentrated to dryness to give solid. The solid was recrystallized from pet ether to give 802 mg (90%) of the title compound as white crystals. mp 106-107°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.04 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.06 (s, 6H) ppm.

25 Preparation of N

The following compounds were prepared by the method analogous to that described in Preparation M starting with an appropriate 2,4-dichloro-pyridine-1-oxide with an appropriate phenol or thiophenol in the presence of a base (potassium tert-butoxide, sodium hydride, or potassium hydride) at temperature between room temperature to reflux in dry THF.

30 2-(4-Bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-chloro-3,6-dimethyl-pyridine 1-oxide

White crystals, mp 137-139°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.12 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 2.42 (s, 6H), 2.09 (s, 6H) ppm.

4-Chloro-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridine 1-oxide

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.08 (s, 1H), 6.97 (s, 2H), 2.42 (s, 6H), 2.09 (s, 6H) ppm.

35 4-Chloro-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-1-oxy-nicotinic acid methyl ester

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.04 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.08 (s, 6H) ppm.

EXPRESS MAIL NO. EL162031252 US

60176611-01800

286

4-Chloro-2,3,5-trimethyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine 1-oxide

White crystals mp 132-134°C ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.75 (s, 2H) 2.47 (s, 3H) 2.38 (s, 3H), 2.35 (s, 3H) 2.20 (s, 3H) 2.04 (s, 6H) ppm

4-Chloro-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine 1-oxide

5 White crystals mp 191-193°C ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.96 (s, 1H) 6.95 (s, 2H) 2.62 (s, 3H) 2.32 (s, 3H) 2.13 (s, 6H) ppm

4-Chloro-2-(2,4-dimethyl-phenylsulfanyl)-3,6-dimethyl-pyridine 1-oxide

White crystals, mp 148-151°C ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.23 (s, 1H) 7.02 (s, 1H) 6.88 (s, 2H) 2.46 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.27 (s, 3H) ppm

10 4-Chloro-2-(2,4,6-trimethyl-phenylsulfanyl)-3,6-dimethyl-pyridine 1-oxide

White crystals, mp 132-134°C ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.13 (s, 1H), 6.91 (s, 2H) 2.46 (s, 3H), 2.31 (s, 6H) 2.27 (s, 3H), 2.10 (s, 3H) ppm

Preparation of O

The following compounds were prepared by the method analogous to that described in

15 Preparation E, second paragraph, starting with an appropriate 4-chloro-6-substituted phenoxy-pyridine 1-oxide and phosphorous trichloride

2-(4-Bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-chloro-3,6-dimethyl-pyridine

White crystals. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.22 (s, 2H) 6.81 (s, 1H) 2.40 (s, 3H), 2.20 (s, 3H) 2.05 (s, 6H) ppm

20 4-Chloro-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridine

White crystals ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.07 (s, 2H) 6.81 (s, 1H) 2.41 (s, 3H) 2.20 (s, 3H) 2.06 (s, 6H) ppm

4-Chloro-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester

25 Yellow crystals mp 122-125°C ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.84 (s, 2H) 6.82 (s, 1H), 3.94 (s, 3H) 2.27 (s, 3H), 2.25 (s, 3H) 2.04 (s, 6H) ppm.

4-Chloro-2,3,5-trimethyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine

White crystals, mp 101-103°C ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.85 (s, 2H) 2.39 (s, 3H) 2.28 (s, 3H) 2.22 (s, 3H), 2.20 (s, 3H) 2.01 (s, 6H) ppm

4-Chloro-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine

30 White crystals, mp 46-48°C ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.92 (s, 2H) 6.84 (s, 1H), 2.62 (s, 3H) 2.32 (s, 3H) 2.13 (s, 6H) ppm

4-Chloro-2-(2,4-dimethyl-phenylsulfanyl)-3,6-dimethyl-pyridine

White crystals mp 148-151°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.23 (s, 1H) 7.02 (s, 1H) 6.88 (s, 2H) 2.46 (s, 3H), 2.41 (s, 3H) 2.39 (s, 3H) 2.27 (s, 3H) ppm

35 4-Chloro-2-(2,4,6-trimethyl-phenylsulfanyl)-3,6-dimethyl-pyridine

White crystals mp 132-134°C ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.13 (s, 1H) 6.91 (s, 2H) 2.46 (s, 3H) 2.31 (s, 6H) 2.27 (s, 3H) 2.10 (s, 3H) ppm

EXPRESS MAIL NO EL16203125208

Preparation P

2-Chloro-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester

A mixture of 2,4-dichloro-6-methyl-nicotinic acid methyl ester (2.228 g, 10.13 mmol) and 1-ethyl-propyl amine (1.762 g, 20.26 mmol) in DMSO (4 ml) was heated at 110°C for 5 hours, then at room temperature overnight. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and concentrated to give 1.796 g of crude material. The crude material was purified through silica gel column chromatography using chloroform to 5% methanol in chloroform as eluent to give 1.167 g (43%) of the title compound as a colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.14 (brs, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.3-1.6 (m, 4H), 0.88 (t, 6H) ppm.

Preparation Q

(2-Chloro-6-methyl-3-nitro-pyridin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine

A mixture of 2,4-dichloro-6-methyl-3-nitro-pyridine (250 mg, 1.21 mmol) and 1-ethyl-propyl amine (105 mg, 1.21 mmol) in DMSO (4 ml) was stirred at room temperature for 15 hours. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and concentrated to give 280 mg of yellow oil. The oil was purified through silica gel column chromatography using 65% chloroform in hexane as eluent to give 110 mg (35%) of the title compound as a yellow crystal, mp 82-84°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.57 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.4-1.8 (m, 4H), 0.94 (t, 6H) ppm.

Preparation R

(6-Chloro-2-methyl-5-nitro-pyrimidin-4-yl)-(1-ethyl-propyl)-amine

A mixture of 2-methyl-5-nitro-4,6-dichloro-pyrimidine (208 mg, 1.00 mmol) and 1-ethyl-propyl-amine (87 mg, 1.03 mmol) in 2 ml of dry THF was stirred at 78°C for 4 hours. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried and concentrated to give a green oil. The oil was purified through silica gel column chromatography using chloroform to 1:1 hexane/chloroform as eluent to give the title compound (83 mg, 35%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.50 (brs, 1H), 4.29 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.4-1.8 (m, 4H), 0.92 (t, 6H) ppm.

Preparation S

(6-Chloro-2-methyl-5-nitro-pyrimidin-4-yl)-(2,4,6-trimethyl-pyridin-3-yl)-amine

A solution of 2-methyl-5-nitro-4,6-dichloro-pyrimidine (208 mg, 1.00 mmol) in 2.5 ml of acetonitrile was treated with 2,4,6-trimethyl-3-amino-pyridine (273 mg, 2 mmol) stirred at room temperature 2 hours. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried and concentrated to give red residue. The residue was purified through silica gel column chromatography using chloroform to 6% methanol in chloroform as eluent to give the title compound (110 mg, 36%) as an orange oil. ¹H NMR (CDCl₃) 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.

EXPRESS MAIL NO. EL16203125208

50175511.001800

Preparation T2-Chloro-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid

The title compound was prepared by reaction of 2-chloro-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester with LiOH H₂O in a mixture of water and dioxane at room temperature. The desired product was acidified to pH 3 and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried and concentrated to dryness. The title compound was obtained as white crystals after titration with ethyl acetate. mp 164-165°C. anal. For C₁₂H₁₇ClN₂O₂ calcd. C 56.14 H 6.87 N 10.91 found C 56.40 H 6.53 N 10.93.

Preparation U4-Chloro-6-ethyl-3-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine 1-oxide

To a solution of 2,4,6-trimethylphenol in dry THF was added NaH and stirred at room temperature for 20 minutes. A solution of 2,4-dichloro-6-ethyl-3-methyl-pyridine 1-oxide was added and the resulting mixture was heated at reflux for 1.5 hour. The mixture was cooled to room temperature, quenched with water, extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried and concentrated to give the title compound which was used directly for the next step reaction.

Preparation V4-Chloro-6-ethyl-3-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine

To a solution of 4-Chloro-6-ethyl-3-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine 1-oxide in methylene chloride was added PCl₅ and the resulting mixture was heated at reflux for 20 min, cooled to rt. The mixture was concentrated to dryness. The residue was worked-up using standard procedure to give the title compound. After silica gel purification, the title compound was prepared as a white solid. mp 42-44°C. Anal. For C₁₇H₂₀ClNO calcd. C 70.48 H 6.98 N 4.83 found C, 70.35 H 7.13 N 4.58.

Preparation W2-(4-Chloro-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-ylmethyl)-malonic acid dimethyl ester

The title compound was prepared by reacting 4-chloro-3-chloromethyl-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine with dimethyl malonate/NaH in methanol. The title compound was isolated as a colorless oil.

Preparation X4-Chloro-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-3-pyridyl)-pyridinePreparation Y2-Chloro-4-(1-methoxymethyl-propoxy)-6-methyl-nicotinic acid ethyl ester

¹H NMR(CDCl₃) 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.

EXPRESS MAIL NO. SL16203252 US

50176611-1800

289

Preparation Z2-Chloro-4-(1-methoxymethyl-propoxy)-6-methyl-nicotinic acid

¹H NMR(CDCl₃) δ 8.81(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

5

Preparation AA(2-Chloro-6-methyl-3-nitro-pyridin-4-yl)-(1-methoxymethyl propyl)-amine

mp 63-65°C Anal For C₁₁H₁₆N₃O₃Cl calc. C 48.27 H 5.89 N 15.35 found C 48.65 H 6.03 N 15.11

Preparation BB

10

(5-Bromo-6-chloro-2-methyl-pyrimidin-4-yl)-(2,4-dichloro-phenyl)-amine

Mp 165-167°C Anal For C₁₁H₇BrCl₃ calc. C 35.95 H 1.92 N 11.43, found C 36.41 H 1.91 N 11.05

Preparation CC(6-Chloro-2-methyl-pyrimidin-4-yl)-(2,4-dichloro-phenyl)-amine

15

Mp. 134-136°C; Anal. For C₁₁H₆Cl₂N₂ calc. C 45.79 H 2.79 N 14.56 found C 45.91 H 2.69 N 14.50

Preparation DD[4-Chloro-6-(1-ethyl-propylamino)-2-methyl-pyrimidin-5-yl]-acetic acid ethyl ester

20

Mp 78-80°C anal For C₁₄H₂₂ClN₂O₂ calc. C 56.09 H 7.40 N 14.02, found C 56.31 H 7.60 N 13.94

Preparation EE2-[4-Bromo-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyrimidin-5-yl]-propionic acid ethyl ester

25

¹H NMR(CDCl₃) δ 8.88(s,2H) 4.2-4.35(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

Preparation FF2-(4,6-Dibromo-2-methyl-pyrimidin-5-yl)-propionic acid ethyl ester

¹H NMR(CDCl₃) 4.36(m,1H) 4.19(m,2H), 2.68(s,3H), 1.549d,3H), 1.22(t,3H) ppm

Preparation GG

EXPRESS MAIL NO.

EL16203125205

50176611-01800

291

4-Bromo-3-methoxy-6-methyl-2-(2,4,6-trimethoxy-phenoxy)-pyridine

¹H NMR(CDCl₃) 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

Preparation HH

5 4-Bromo-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridine

¹H NMR(CDCl₃) δ 7.04(s,2H), 6.97(s,1H) 2.42(s,3H), 2.17(s,3H), 2.03(s,6H) ppm

Preparation II

4-Bromo-2-(2,4-dichloro-6-methyl-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridine

¹H NMR(CDCl₃) δ 7.3(d,1H) 7.18(d,1H), 4.0(s,3H), 2.2(s,3H) 2.15(s,3H) ppm.

10 Preparation JJ

4-Bromo-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridine

Anal For C₁₈H₁₈BrClNO₂ calc. C 50.52; H, 4.24, N 3.93 found C 50.52, H 4.37 N

3.91

Preparation KK

15 4-Bromo-2-(4-chloro-2-methoxy-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridine

¹H NMR(CDCl₃) δ 6.9-7.1(m,4H), 3.94(s,3H), 3.71(s,3H) 2.21(s,3H) ppm

Preparation LL

4-Bromo-2-(3-chloro-2,6-dimethoxy-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridine

¹H NMR(CDCl₃) 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

Preparation MM

4-Bromo-3-methoxy-6-methyl-2-(2,4,6-trimethoxy-phenoxy)-pyridine

¹H NMR(CDCl₃) 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.

25 Preparation NN

4-Bromo-3-methoxy-2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-pyridine

¹H NMR(CDCl₃) 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.

Preparation OO

30 4-Bromo-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-ethoxy-6-methyl-pyridine

¹H NMR(CDCl₃) δ 7.09(s,2H) 7.00(s,1H), 4.28(q,2H), 2.22(s,3H) 2.10(s,6H), 1.51(t,3H) ppm

Preparation PP

4-Bromo-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethoxy-phenoxy)-pyridine

¹H NMR(CDCl₃) δ 6.99(s,1H) 6.25(s,2H), 3.88(s,3H) 3.77(s,6H), 2.47(s,3H), 2.25(s,3H) ppm

Preparation QQ

EXPRESS MAIL NO. EL162031252US

50175511-011800

4-Chloro-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-1-oxy-nicotinic acid methyl esterPreparation RR4-Chloro-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester

¹H NMR(CDCl₃) δ 7.03(s, 2H), 6.869(s, 1H), 3.989(s, 3H), 2.259(s, 3H), 2.05(s, 6H) ppm.

5

Preparation SS4-Chloro-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine-3-carbaldehyde

The title compound was prepared by oxidation of 4-chloro-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl-methanol with pyridinium chlorochromate in methylene chloride at room temperature. The desired product was isolated after column chromatography to give a green solid (80% yield). ¹H NMR(CDCl₃) δ 10.66(s, 1H), 8.91(s, 3H), 2.31(s, 3H), 2.07(s, 3H) ppm.

10

Preparation TT2-(4-Bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-chloro-6-methyl-nicotinic acid methyl ester

mp. 108-110°C. Anal. For C₁₈H₁₅BrClNO₃ calc. C 49.96, H 3.93, N 3.84, found C 50.07, H 4.10, N 3.57.

15

Preparation UU4-Chloro-2-(4-chloro-2-methoxy-phenoxy)-6-methyl-1-oxy-nicotinic acid methyl ester

mp. 117-120°C. Anal. For C₁₉H₁₃NO₅Cl₂ calc. C 50.30, H 3.66, N 3.91, Found C 50.41, H 3.55, N 4.00.

Preparation VV4-Chloro-2-(4-chloro-2-methoxy-phenoxy)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester

mp. 92-93°C. Anal. For C₁₉H₁₃NO₄Cl₂ calc. C 52.65, H 3.83, N 4.09, found C 52.34, H 3.85, N 4.13.

20

Preparation WW[1-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-propyl]-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-amine

25

¹H NMR(CDCl₃) 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.

The following compounds were prepared by a method analogous to that described in Example 160 using an appropriate 4-bromo-2-(substituted phenoxy)-6-alkyl or alkoxy-pyridine with 1-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-propylamine.

30

Preparation XX[1-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-propyl]-[3-methoxy-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-(S)-yl]-amine

35

¹H NMR (CDCl₃) 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.

Preparation YY

EXPRESS MAIL NO.

8L162031252 US

50175611-1800

292

[1-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-propyl]-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-amine

1H NMR(CDCl₃) 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.

Preparation ZZ

4-[1-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-propylamino]-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-pyridin-3-ol

1H NMR(CDCl₃) δ 7.01 (s,2H), 6.15(s,1H), 4.46(d,1H), 3.7(m,1H), 3.8(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.

Preparation AAA

[1-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-propyl]-[3-methoxy-6-methyl-2-(2,4,6-trimethoxy-phenoxy)-pyridin-4-yl]-amine

1H NMR(CDCl₃) δ 6.19(s,2H), 6.06(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.

Preparation BBB

4-[4-[1-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-propylamino]-3-methoxy-6-methyl-pyridin-2-yloxy]-3,5-dimethyl-benzonitrile

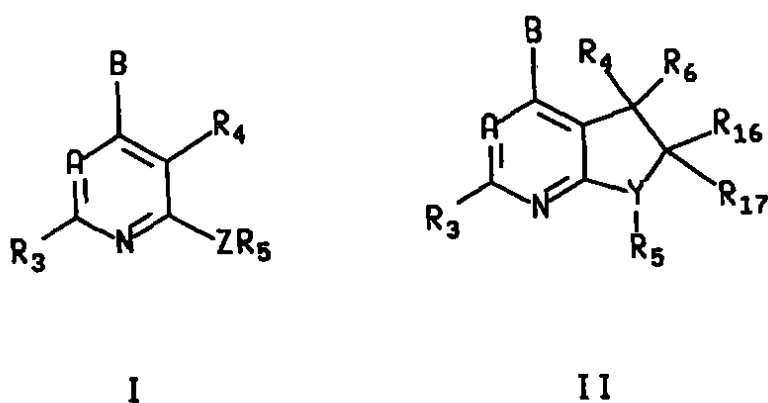
1H NMR(CDCl₃) δ 7.40(s,2H), 6.19(s,1H), 4.90(bra,1H), 3.87(s,3H), 3.70(m,2H), 3.3(m,1H), 2.19(m,9H), 1.5-1.8(m,2H), 1.02(t,3H), 0.93(s,9H), 0.09(s,6H) ppm.

60175611.0-1800

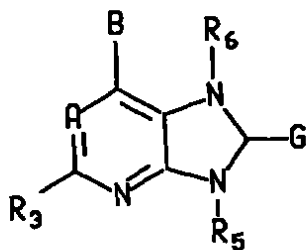
EXPRESS MAIL NO 84162031252US

CLAIMS

- 1 A compound of the formula



or



III

5

- 10 or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein
the dashed lines represent optional double bonds, with the proviso that when the dashed
line in C—G represent a double bond, then the dashed line in N(R₆)—C does not represent a
double bond, and with the proviso that when the dashed line in N(R₆)—C represents a double
bond, R₆ is absent in formula III and the dashed line in C—G does not represent a double bond.
- 15 A is -CR₇ or N

EXPRESS MAIL NO. 84162031252US

B is NR_1R_2 , $-\text{CR}_1\text{R}_2\text{R}_{11}$, $-\text{C}(=\text{CR}_2\text{R}_{12})\text{R}_1$, $-\text{NHCHR}_1\text{R}_2$, $-\text{OCHR}_1\text{R}_2$, $-\text{SCHR}_1\text{R}_2$, $-\text{CHR}_2\text{OR}_1$, $-\text{CHR}_1\text{OR}_2$, $-\text{CHR}_2\text{SR}_1$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_2$, $-\text{CHR}_2\text{NR}_1\text{R}_2$, $-\text{CHR}_1\text{NHR}_2$, $\text{CHR}_1\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}_2$, or $-\text{NR}_{12}\text{NR}_1\text{R}_2$.

when the dashed line in $\text{C}=\text{G}$ represents a double bond then G is hydrogen oxygen sulfur NH or N(C₁-C₄ alkyl);

when the dashed line in $\text{C}=\text{G}$ does not represent a double bond then $\text{C}=\text{G}$ is C(H)(NH₂), CH₂, -C(H)(methoxy), -C(H)(ethoxy), -C(H)(O(C₃-C₄ alkyl)), -C(H)(halo), C(H)(trifluoromethoxy), -C(H)(methyl), -C(H)(ethyl), -C(H)(C₃-C₄ alkyl), -C(H)(S(C₁-C₄ alkyl)), C(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), cyclopropyl, -C(H)(cyclopropyl), thiomethoxy -C(H)(NH₂), C(H)(NHCH₃), -C(H)(N(CH₃)₂), or -C(H)(trifluoromethyl);

wherein said cyclopropyl methoxy ethoxy C₃-C₄ alkyl and C₁-C₄ alkyl groups of $\text{C}=\text{G}$ may optionally be substituted by one OH methoxy or trifluoromethoxy or may optionally be substituted by from one to six fluoro atoms,

Y is CH or N

Z is NH, O, S, -N(C₁-C₂ alkyl), -NC(O)CF₃, or -C(R₁₃R₁₄), wherein R₁₃ and R₁₄ are each, independently hydrogen, trifluoromethyl or methyl, or one of R₁₃ and R₁₄ is cyano and the other is hydrogen or methyl, or -C(R₁₃R₁₄) is a cyclopropyl group, or Z is nitrogen or CH and forms a five or six membered heterocyclic ring fused with R₃, which ring optionally comprises two or three further hetero members selected independently from oxygen, nitrogen, NR₁₂, and S(O)_m, and optionally comprises from one to three double bonds, and is optionally substituted with halo, C₁-C₄ alkyl, -O(C₁-C₄ alkyl), NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CF₃, or OCF₃, with the proviso that said ring does not contain any -S-S-, -S-O-, -N-S- or -O-O- bonds, and does not comprise more than two oxygen or S(O)_m heterologous members;

R₁ is C(O)H, C(O)(C₁-C₆ alkyl), C(O)(C₁-C₆ alkylene)(C₃-C₆ cycloalkyl), C(O)(C₃-C₆ cycloalkylene)(C₃-C₆ cycloalkyl), C(O)(C₁-C₆ alkylene)(C₄-C₆ heterocycloalkyl), -C(O)(C₃-C₆ cycloalkylene)(C₄-C₆ heterocycloalkyl), C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₄-C₆ heterocycloalkyl, -(C₁-C₆ alkylene)(C₃-C₆ cycloalkyl), -(C₃-C₆ cycloalkylene)(C₃-C₆ cycloalkyl), -(C₁-C₆ alkylene)(C₄-C₆ heterocycloalkyl), -(C₃-C₆ cycloalkylene)(C₄-C₆ heterocycloalkyl), or -O-aryl or -O-(C₁-C₆ alkylene)-aryl; wherein said aryl, C₄-C₆ heterocycloalkyl, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₃-C₆ cycloalkylene, and C₁-C₆ alkylene groups may each independently be optionally substituted with from one to six fluoro and may each independently be optionally substituted with one or two substituents R₆ independently selected from the group consisting of C₁-C₄ alkyl, -C₃-C₆ cycloalkyl, hydroxy, chloro, bromo, iodo, CF₃, -O-(C₁-C₆ alkyl), -O-(C₃-C₆ cycloalkyl), -O-CO-(C₁-C₄ alkyl), -O-CO-NH(C₁-C₄ alkyl), -O-CO-N(R₂₄)(R₂₅), -N(R₂₄)(R₂₅), -S(C₁-C₄ alkyl), -S(C₃-C₆ cycloalkyl), -N(C₁-C₄ alkyl)CO(C₁-C₄ alkyl), -NHCO(C₁-C₄ alkyl), -COO(C₁-C₄ alkyl), -CONH(C₁-C₄ alkyl), -CON(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), CN, NO₂, -OSO₂(C₁-C₄ alkyl), S(C₁-C₆ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), -SO(C₁-C₄ alkyl) and -SO₂(C₁-C₄ alkyl), and wherein the C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkylene, C₃-C₆

EXPRESS MAIL NO. EL16203125208

cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkylene and C₃-C₈ heterocycloalkyl moieties of R₁ may optionally independently contain from one to three double or triple bonds, and wherein the C₁-C₄ alkyl moieties and C₁-C₈ alkyl moieties of R₂ can optionally independently be substituted with hydroxy amino, C₁-C₄ alkyl, aryl, -CH₂-aryl, C₃-C₈ cycloalkyl, or -O-(C₁-C₄ alkyl), and can optionally

5 independently be substituted with from one to six fluoro, and can optionally contain one or two double or triple bonds; and wherein each heterocycloalkyl group of R₁ contains from one to three heteroatoms selected from oxygen, S(O)_m, nitrogen and NR₁₂.

R₂ is hydrogen, C₁-C₁₂ alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₄-C₈ heterocycloalkyl, -(C₁-C₈ alkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl), -(C₃-C₈ cycloalkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl), -(C₁-C₈ alkylene)(C₄-C₈ heterocycloalkyl), -(C₃-C₈ cycloalkylene)(C₄-C₈ heterocycloalkyl), aryl, -(C₁-C₈ alkylene)aryl, or (C₃-C₈ cycloalkylene)(aryl); wherein each of the foregoing R₂ groups may optionally be substituted with from one to three substituents independently selected from chloro, fluoro, and C₁-C₈ alkyl, wherein one of said one to three substituents can further be selected from bromo, iodo, C₁-C₈ alkoxy, -OH, -O-CO-(C₁-C₈ alkyl), -O-CO-N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), -S(C₁-C₈ alkyl),

10 S(O)(C₁-C₈ alkyl), -S(O)₂(C₁-C₈ alkyl), S(C₁-C₈ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), CN, and NO₂, and wherein the C₁-C₁₂ alkyl, -(C₁-C₈ alkylene), -(C₃-C₈ cycloalkyl), -(C₃-C₈ cycloalkylene), and -(C₄-C₈ heterocycloalkyl) moieties of R₂ may optionally independently contain from one to three double or triple bonds; and wherein each heterocycloalkyl group of R₂ contains from one to three heteroatoms selected from oxygen, S(O)_m, nitrogen and NR₁₂.

20 or when R₁ and R₂ are as in -NHCHR₁R₂, -OCHR₁R₂, -SCHR₁R₂, -CHR₁R₂ or -NR₁R₂, R₁ and R₂ of B may form a saturated 5- to 8-membered ring which may optionally contain one or two double bonds and in which one or two of the ring carbons may optionally be replaced by an oxygen, S(O)_m, nitrogen or NR₁₂, and which carbocyclic ring can optionally be substituted with from 1 to 3 substituents selected from the group consisting of hydroxy, C₁-C₄ alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, CF₃, -O-(C₁-C₄ alkyl), -O-CO-(C₁-C₄ alkyl), -O-CO-NH(C₁-C₄ alkyl), -O-CO-N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), -NH(C₁-C₄ alkyl), -N(C₁-C₂ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -S(C₁-C₄ alkyl), -N(C₁-C₄ alkyl)CO(C₁-C₄ alkyl), -NHCO(C₁-C₄ alkyl), -COO(C₁-C₄ alkyl), -CONH(C₁-C₄ alkyl), -CON(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkyl), CN, NO₂, -OSO₂(C₁-C₄ alkyl), -SO(C₁-C₄ alkyl), and -SO₂(C₁-C₄ alkyl), wherein one of said one to three substituents can further be selected from phenyl.

30 R₃ is methyl, ethyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, methoxy, OCF₃, NH₂, NH(C₁-C₂ alkyl), N(CH₃)₂, -NHCOCF₃, -NHCH₂CF₃, S(O)_m(C₁-C₄ alkyl), CONH₂, -CONHCH₃, CON(CH₃)₂, CF₃, or CH₂OCH₃.

R₄ is hydrogen, C₁-C₄ alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, -(C₁-C₄ alkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl), -(C₃-C₈ cycloalkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl), cyano, fluoro, chloro, bromo, iodo, -OR₂₄, C₁-C₈ alkoxy, -O-(C₃-C₈ cycloalkyl), -O-(C₁-C₄ alkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl), -O-(C₃-C₈ cycloalkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl), CH₂SC(S)O(C₁-C₄ alkyl), -CH₂OF₃, CF₃, amino, nitro, NR₂₄R₂₅, -(C₁-C₄ alkylene)-OR₂₄, -(C₁-C₄ alkylene)Cl, -(C₁-C₄ alkylene)NR₂₄R₂₅, -NHCOR₂₄, -NHCONR₂₄R₂₅, -C=NOR₂₄, -NHNOR₂₄R₂₅.

35

EXPRESS MAIL NO. ELI62031252US

$S(O)_m R_{24}$, $-C(O)R_{24}$, $-OC(O)R_{24}$, $-C(O)CN$, $-C(O)NR_{24}R_{25}$, $-C(O)NHNHNR_{24}R_{25}$, and $-COOR_{24}$, wherein the alkyl and alkylene groups of R_4 may optionally independently contain one or two double or triple bonds and may optionally independently be substituted with one or two substituents R_{10} independently selected from hydroxy amino, $-NHCOCH_3$, $-NHCOCH_2Cl$, $-NH(C_1-C_2 \text{ alkyl})$, $-N(C_1-C_2 \text{ alkyl})(C_1-C_2 \text{ alkyl})$, $-COO(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-COOH$, $-CO(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, C_1-C_6 alkoxy C_1-C_3 thioalkyl cyano and nitro and with one to four substituents independently selected from fluoro and chloro.

R_5 is aryl or heteroaryl and is substituted with from one to four substituents R_{27} independently selected from halo C_1-C_{10} alkyl $-(C_1-C_4 \text{ alkylene})(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$, $-(C_1-C_4 \text{ alkylene})(C_4-C_8 \text{ heterocycloalkyl})$, $-(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$, $-(C_4-C_8 \text{ heterocycloalkyl})$, $-(C_3-C_8 \text{ cycloalkylene})(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$, $-(C_3-C_8 \text{ cycloalkylene})(C_4-C_8 \text{ heterocycloalkyl})$, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 haloalkoxy nitro, cyano $-NR_{24}R_{25}$, $-NR_{24}COR_{25}$, $-NR_{24}CO_2R_{25}$, $-COR_{24}$, $-OR_{25}$, $CONR_{24}R_{25}$, $-CO(NOR_{22})R_{23}$, $-CO_2R_{25}$, $-C=N(OR_{22})R_{23}$, and $-S(O)_m R_{23}$, wherein said C_1-C_{10} alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl $(C_1-C_4 \text{ alkylene})$, $(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$, $(C_3-C_8 \text{ cycloalkylene})$, and $(C_4-C_8 \text{ heterocycloalkyl})$ groups can be optionally substituted with from one to three substituents independently selected from C_1-C_4 alkyl C_3-C_8 cycloalkyl $(C_1-C_4 \text{ alkylene})(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$, $-(C_3-C_8 \text{ cycloalkylene})(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$, C_1-C_4 haloalkyl hydroxy C_1-C_6 alkoxy nitro halo, cyano $-NR_{24}R_{25}$, $-NR_{24}COR_{25}$, $-NR_{24}CO_2R_{25}$, $-COR_{24}$, $-OR_{25}$, $-CONR_{24}R_{25}$, CO_2R_{25} , $-CO(NOR_{22})R_{23}$, and $-S(O)_m R_{23}$, and wherein two adjacent substituents of the R_5 group can optionally form a 5-7 membered ring, saturated or unsaturated, fused to R^5 which ring optionally can contain one, two or three heterologous members independently selected from O $S(O)_m$ and N but not any $-S-S-$, $-O-O-$, $-S-O-$ or $-N-S-$ bonds, and which ring is optionally substituted with C_1-C_4 alkyl C_3-C_8 cycloalkyl $-(C_1-C_4 \text{ alkylene})(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$, $-(C_3-C_8 \text{ cycloalkylene})(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$, C_1-C_4 haloalkyl nitro halo, cyano $-NR_{24}R_{25}$, $-NR_{24}COR_{25}$, $-NR_{24}CO_2R_{25}$, $-COR_{24}$, $-OR_{25}$, $-CONR_{24}R_{25}$, CO_2R_{25} , $-CO(NOR_{22})R_{23}$, or $-S(O)_m R_{23}$, wherein one of said one to four optional substituents R_{27} can further be selected from $-SO_2NH(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-SO_2NH(C_1-C_4 \text{ alkylene})(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$, $SO_2NH(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$, $-SO_2NH(C_3-C_8 \text{ cycloalkylene})(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$, $-SO_2N(C_1-C_4 \text{ alkyl})(C_1-C_2 \text{ alkyl})$, $-SO_2NH_2$, $-NHSO_2(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-NHSO_2(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$, $-NHSO_2(C_1-C_4 \text{ alkylene})(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$ and $-NHSO_2(C_3-C_8 \text{ cycloalkylene})(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$; and wherein the alkyl and alkylene groups of R_6 may independently optionally contain one double or triple bond

R_6 is hydrogen C_1-C_6 alkyl C_3-C_8 cycloalkyl, $-(C_1-C_6 \text{ alkylene})(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$, or $-(C_3-C_8 \text{ cycloalkylene})(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$, wherein said alkyl and cycloalkyl may optionally be substituted with one hydroxy methoxy ethoxy or fluoro group;

or wherein the compound is a compound of formula II R_6 and R_4 can together form an oxo ($=O$) group or can be connected to form a 3-8 membered carbocyclic ring, optionally containing one to three double bonds, and optionally containing one, two or three heterologous ring members selected from O SO_m N and NR_{12} , but not containing any $-O-O-$, $-S-O-$, $-S-S-$ or

EXPRESS MAIL NO 8616203/252 US

50176611-011800

-N-S- bonds and further optionally substituted with C₁-C₄ alkyl or C₃-C₈ cycloalkyl wherein said C₁-C₄ alkyl substituent may optionally contain one double or triple bond

R₇ is hydrogen methyl fluoro chloro bromo, iodo, cyano, hydroxy -O(C₁-C₂ alkyl) O(cyclopropyl), -COO(C₁-C₂ alkyl), -COO(C₃-C₈ cycloalkyl) -OCF₃, CF₃, -CH₂OH or CH₂OCH₃.

5 R₁₁ is hydrogen, hydroxy fluoro ethoxy or methoxy

R₁₂ is hydrogen or C₁-C₄ alkyl

R₁₆ and R₁₇ are each independently hydrogen, hydroxy methyl, ethyl methoxy or ethoxy except that R₁₆ and R₁₇ are not both methoxy or ethoxy

or R₁₆ and R₁₇ together form an oxo (=O) group

10 or R₁₆ and R₁₇ are connected to form a 3-8 membered carbocyclic ring, optionally containing one to three double bonds, and optionally containing from one to three heterologous ring members selected from O, SO_m, N, and NR₁₂, but not containing any -O-O-, -S-O-, -S-S- or -N-S- bonds, and further optionally substituted with C₁-C₄ alkyl or C₃-C₈ cycloalkyl, wherein said C₁-C₄ alkyl substituent may optionally contain one double or triple bond

15 R₂₂ is independently at each occurrence selected from hydrogen C₁-C₄ alkyl C₁-C₄ haloalkyl C₃-C₈ alkenyl C₃-C₈ alkynyl C₃-C₈ cycloalkyl (C₃-C₈ cycloalkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl), and (C₁-C₄ alkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl);

20 R₂₃ is independently at each occurrence selected from C₁-C₄ alkyl C₁-C₄ haloalkyl C₂-C₈ alkoxyalkyl C₃-C₈ cycloalkyl, -(C₁-C₄ alkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl), -(C₃-C₈ cycloalkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl), aryl -(C₁-C₄ alkylene)aryl, piperidine pyrrolidine, piperazine N-methylpiperazine, morpholine, and thiomorpholine;

25 R₂₄ and R₂₅ are independently at each occurrence selected from hydrogen, -C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl especially CF₃, -CHF₂, CF₂CF₃, or CH₂CF₃, -(C₁-C₄ alkylene)OH -(C₁-C₄ alkylene)-O-(C₁-C₄ alkyl) -(C₁-C₄ alkylene)-O-(C₃-C₈ cycloalkyl) C₃-C₈ cycloalkyl, -(C₁-C₄ alkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl) -(C₃-C₈ cycloalkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl), -C₄-C₈ heterocycloalkyl -(C₁-C₄ alkylene)(C₄-C₈ heterocycloalkyl), -(C₃-C₈ cycloalkylene)(C₄-C₈ heterocycloalkyl), aryl and (C₁-C₄ alkylene)(aryl), wherein the -C₄-C₈ heterocycloalkyl groups can each independently optionally be substituted with aryl CH₂-aryl, or C₁-C₄ alkyl, and can optionally contain one or two double or triple bonds or when R₂₄ and R₂₅ are as NR₂₄R₂₅, -C(O)NR₂₄R₂₅, -(C₁-C₄ alkylene)NR₂₄R₂₅ or -NHCONR₂₄R₂₅, then NR₂₄R₂₅ may further optionally form a 4 to 8 membered heterocyclic ring optionally containing one or two further hetero members independently selected from S(O)_m, oxygen, nitrogen, and NR₁₂, and optionally containing from one to three double bonds.

30 R₂₆ is independently at each occurrence selected from C₁-C₄ alkyl C₁-C₄ haloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl -(C₁-C₄ alkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl), -(C₃-C₈ cycloalkylene)(C₃-C₈ cycloalkyl), aryl and (C₁-C₄ alkylene)(aryl) and

wherein each m is independently zero, one, or two.

EXPRESS MAIL NO. EL16203125208

50175611-111300

with the proviso that heterocycloalkyl groups of the compound of formula I II or III do not comprise any -S-S- -S-O- -N-S- or -O-O- bonds and do not comprise more than two oxygen or S(O)_m heterologous members.

2 A compound according to claim 1 wherein R₄ is -C(O)(C₁-C₂ alkyl), -C(O)N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄ alkyl), -OCH₃, -OCF₃, NHCH₂CF₃, NH(C₁-C₂ alkyl), -N(CH₃)(C₁-C₂ alkyl), OCF₃, -OCHF₂, -CONHNH₂, -CONHNHCH₃, -O-CH₂CH₃, C(O)O(C₁-C₂ alkyl), -C₁-C₄ alkyl, -CF₃, or -S(C₁-C₄ alkyl).

3 A compound according to claim 1 wherein R₄ is C(O)NHCH₂(C₃-C₅ cycloalkyl), C(O)NH(C₃-C₅ cycloalkyl), C(O)N(C₃-C₅ cycloalkyl)₂, -C(O)NR₂₄R₂₅ wherein R₂₄ and R₂₅ form a 4, 5, or 6 membered heterocyclic ring, -C(O)NH(C₄-C₆ heterocycloalkyl), or -C(O)NH(CH₂(C₄-C₆ heterocycloalkyl)).

4 A compound according to claim 1 wherein R₄ is -OCH₂(C₃-C₅ cycloalkyl), -O-(C₃-C₅ cycloalkyl), -SCH₂(C₃-C₅ cycloalkyl), or -S(C₃-C₅ cycloalkyl).

5. A compound according to claim 2 wherein R₄ is -COOCH₃.

6 A compound according to claim 2 wherein R₄ is -CONH₂.

7 A compound according to claim 2 wherein R₄ is -CONHCH₃.

8. A compound according to claim 2 wherein R₄ is -CON(CH₃)₂.

9 A compound according to claim 2 wherein R₄ is -COOCH₂CH₃.

10 A compound according to claim 2 wherein R₄ is -OCH₃, CH₃, CH₂CH₃, chloro, bromo, iodo, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂OCF₃, or CF₃.

11 A compound according to claim 2 wherein R₄ is -SCH₃.

12. A compound according to claim 2 wherein R₄ is -OCHF₂.

13. A compound according to claim 1 wherein B is -NR₁R₂ or -NHCHR₁R₂.

14 A compound according to claim 13 wherein B is -NHCH(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -NH(CH(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₃ alkylene-CH), -NHCH(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkylene-O-CH₃), NHCH(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkylene-O-CH₂CH₃), -NHCH(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkylene-OH), NHCH(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkylene-OCF₃), -NHCH(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkylene-N(CH₃)₂), or NHCH(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₂ alkylene-NH-pyrrolidinyl).

15. A compound according to claim 13 wherein R₁ and R₂ are each independently selected from C₁-C₄ alkyl, -(C₁-C₂ alkylene)(cyclopropyl), and cyclopropyl, and wherein R₂ may further be selected from -CH₂CF₃, and wherein R₁ may optionally be substituted with from one to six fluoro, or one or two C₁-C₄ alkyl, CF₃, -SCH₃, SCH₂CH₃, S(CH₃)₂, cyclopropyl, -O-(C₁-C₂ alkyl), -O-(C₁-C₂ alkyl)-OH, -O-(C₁-C₂ alkyl)-O-(C₁-C₂ alkyl), -OH, -O-cyclopropyl, C(=O)(C₁-C₂ alkyl), -S-cyclopropyl, -O-CH₂-cyclopropyl-NH₂, -NH-azetidine, -N(CH₃)₂, -NH-pyrrolidino, C(CH₃)₂(NH₂), -OCF₃, wherein said C₁-C₄ alkyl, azetidine and pyrrolidino groups may be optionally further substituted with aryl, -CH₂-aryl or C₁-C₄ alkyl and may optionally contain one or two double or triple bonds.

EXPRESS MAIL NO 24162031252 US

60175611-011800

299

16 A compound according to claim 1 wherein B is selected from $-\text{OCHR}_1\text{R}_2$, SCHR_1R_2 , $-\text{CHR}_1\text{NHR}_2$, $-\text{CHR}_1\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}_2$, $-\text{CHR}_2\text{OR}_1$ and $-\text{CHR}_1\text{OR}_2$.

17 A compound according to claim 16 wherein R_1 and R_2 are each independently selected from $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $-(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkylene})(\text{cyclopropyl})$, and cyclopropyl and wherein R_2 may further be selected from $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ and wherein R_1 may optionally be substituted with from one to six fluoro or one or two $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, CF_3 , $-\text{SCH}_3$, SCH_2CH_3 , $\text{S}(\text{CH}_3)_2$, cyclopropyl, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkyl})$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkyl})\text{-OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkyl})\text{-O}(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkyl})$, $-\text{OH}$, $-\text{O-cyclopropyl}$, $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkyl})$, $-\text{S-cyclopropyl}$, $-\text{O-CH}_2\text{-cyclopropyl-NH}_2$, $-\text{NH-azetidino}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH-pyrrolidino}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{NH}_2)$, $-\text{OCF}_3$, wherein said $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, azetidino and pyrrolidino groups may be optionally further substituted with aryl, $-\text{CH}_2\text{-aryl}$ or $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl and may optionally contain one or two double or triple bonds.

18 A compound according to claim 1 wherein B is NR_1R_2 , $-\text{NHCHR}_1\text{R}_2$, $-\text{OCHR}_1\text{R}_2$ or SCHR_1R_2 and wherein R_1 and R_2 of B are connected to form a 5 to 8 membered ring optionally containing one or two double bonds, wherein one or two of the ring carbon atoms of said ring is optionally replaced by oxygen or sulfur and wherein said ring is optionally substituted with from 1 to 3 substituents selected from $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, wherein one of said 1 to 3 substituents can further be selected from phenyl.

19 A compound according to claim 18, wherein B is $-\text{thiazolidinyl}$, $-\text{NH-thiazolidinyl}$, $-\text{NH-tetrahydrofuranyl}$, $-\text{pyrrolidinyl}$, $-\text{O-tetrahydrofuranyl}$, wherein said tetrahydrofuranyl, thiazolidinyl and pyrrolidinyl groups are optionally substituted with from 1 to 3 substituents selected from $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, wherein one of said substituents can further be selected from phenyl.

20 A compound according to claim 20 wherein B is $-\text{thiazolidinyl}$.

21 A compound according to claim 20 wherein B is $-\text{NH-thiazolidinyl}$.

22 A compound according to claim 20 wherein B is $-\text{NH-tetrahydrofuranyl}$.

23 A compound according to claim 20 wherein B is $-\text{pyrrolidinyl}$.

24 A compound according to claim 20 wherein B is $\text{O-tetrahydrofuranyl}$.

25 A compound according to claim 1 wherein R_3 is methyl, ethyl, O-CH_3 , $-\text{OCF}_3$, Cl , S-CH_3 , or CF_3 .

26 A compound according to claim 1 wherein the dashed line in $\text{C}=\text{N}(\text{R}_6)$ represents a double bond and the dashed line in $\text{C}=\text{G}$ does not represent a double bond and $\text{C}=\text{G}$ is CH_2 , $\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$, or $\text{C}(\text{H})(\text{CH}_2\text{CH}_3)$.

27 A compound according to claim 1 wherein the dashed line in $\text{C}=\text{G}$ represents a double bond, and $\text{C}=\text{G}$ is $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$, or $\text{C}=\text{NH}$ and $\text{C}=\text{N}(\text{R}_6)$ is C-NH or $\text{C-N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$.

28 A compound of formula II according to claim 1 wherein $\text{CR}_{16}\text{R}_{17}$ and CR_4R_6 are each independently selected from $-\text{C}=\text{O}$, $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{C}(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkyl})_2$, cyclopropyl, CHOH , $-\text{CHOCH}_3$, $-\text{C}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$, and $-\text{C}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)$.

EXPRESS MAIL NO EL62031252US

60176611-611800

002

29 A compound of formula II according to claim 28 wherein $CR_{16}R_{17}$ is selected from $-CH_2$, $-CH(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(C_1-C_2 \text{ alkyl})_2$, cyclopropyl, $-CHOH$, and $-CHOCH_3$ and CR_4R_6 is $C=O$, CH_2 , $CH(C_1-C_2 \text{ alkyl})$, or $-CHOCH_3$.

30 A compound according to claim 1 wherein R_5 is optionally substituted aryl or heteroaryl selected from optionally substituted phenyl, thiazolyl, naphthyl, thienyl, benzothienyl, pyridyl, quinolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, indazolyl, imidazolyl, furanyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiazolyl, benzisoxazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, indolyl, pyrrolopyridyl, oxazolyl, benzoxazolyl, benzothiadiazolyl, pyridyl, benzo[1,3]dioxolyl, and 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxinyl.

31 A compound according to claim 1 wherein R_5 is substituted with from one to four R_{27} selected independently from C_1-C_4 alkyl, $-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, chloro, bromo, $-CH(CH_3)(OH)$, $C(CH_3)_2(OH)$, $-CH(CH_3)(OCH_3)$, $-C(CH_3)_2(OCH_3)$, OCF_3 , $OCHF_3$, $-O$ -cyclopropyl, $-(CH_2)$ -cyclopropyl, $-CH(CF_3)(OH)$, $-CH(CF_3)(OCH_3)$, $C(=O)(CF_3)$, 2-cyclopropyl-1-OH, 1-cyclopropyl-2-OH, 1-cyclopropyl-1-NH₂, $-O$ -acetanyl, $-O$ -tetrahydrofuranyl, cyclopropyl and $-SCH_3$.

32 A compound according to claim 1 wherein R_5 is phenyl substituted with two or three R_{27} groups.

33 A compound according to claim 31 wherein R_5 is phenyl substituted with two or three R_{27} groups.

34 A compound according to claim 1 wherein Z is O , NH , or $NC(=O)CF_3$.

35 A compound according to claim 1 wherein R_5 is phenyl and Z is N or CH and is connected to the adjacent *ortho* carbon through a two or three membered alkylene bridge to form a five or six membered ring fused to R_5 , wherein one or two of the carbons of the alkylene bridge can optionally be replaced with a member independently selected from oxygen, $S(O)_m$, nitrogen, NR_{12} , and CHR_{12} , and wherein said ring can optionally comprise one or two double bonds, with the proviso that said ring does not contain any $-S-S-$, $-S-O-$, $N-S-$ or $-O-O-$ bonds.

36 A compound according to claim 1 selected from the group consisting of

2-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-3-nitro-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol

(1-methoxymethyl-propyl)-[6-methyl-3-nitro-2-(4-trifluoromethoxyphenoxy)-pyridin-4-yl]-amine,

2-(2-amino-4,6-dichloro-phenoxy)-6-methyl-3-nitro-pyridin-4-yl-(1-methoxymethyl-propyl)-amine

3-methoxy-2-[4-(1-methoxymethyl-propylamino)-6-methyl-3-nitro-pyridin-2-yloxy]benzaldehyde

2-[2-(2,6-dibromo-4-trifluoromethoxy-phenoxy)-6-methyl-3-nitro-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine

EXPRESS MAIL NO. EL162031252 US

60175611-01800

301

- [2-(2-bromo-4-chloro-6-methoxy-phenoxy)-6-methyl-3-nitro-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine
- [2-(2,4-dichloro-phenoxy)-6-methyl-3-nitro-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine
- 5 [2-(2-bromo-6-chloro-4-methoxy-phenoxy)-6-methyl-3-nitro-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine
- (1-methoxymethyl-propyl)-[6-methyl-3-nitro-2-(2,4,6-trimethoxy-phenoxy)-pyridin-4-yl]-amine
- 10 2-chloro-N-[4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-acetamide
- 3-chloro-N-[4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-propionamide;
- 2-chloro-N-[4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-propionamide;
- 15 N3-allyl-N4-(1-ethyl-propyl)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine-3,4-diamine;
- N3-(3-chloro-propyl)-N4-(1-ethyl-propyl)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine-3,4-diamine
- N4-(1-ethyl-propyl)-6-methyl-N3-propa-1,2-dienyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine-3,4-diamine
- 20 2-[3-amino-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol
- 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester
- 2-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester
- 25 4-(1-ethyl-prop-2-ynylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester
- 4-(S)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester
- 30 4-(1-ethyl-2-hydroxy-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester
- 2-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(S)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester
- 2-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(S)-(1-methoxymethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester
- 35 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester

EXPRESS MAIL NO. 8462031252US

50176611-01800

- 2-(4-chloro-2-methoxy-phenoxy)-4-(S)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester
- 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-2-hydroxy-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester
- 5 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-2-methoxy-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester
- 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-2-oxo-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester
- 10 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-2-oxo-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester
- 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(S)-(4-ethyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester
- 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(S)-{1-[(2-hydroxy-ethylamino)-methyl]-propylamino}-6-methyl-nicotinic acid methyl ester
- 15 4-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester
- 4-[ethyl-(2-methanesulfonyloxy-ethyl)-amino]-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester
- 4-[(2-hydroxy-ethyl)-thiophen-2-ylmethyl-amino]-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester
- 20 4-(2,2-dimethyl-4-phenyl-[1,3]dioxan-5-ylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester
- 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(S)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid ethyl ester
- 25 4-[ethyl-(2-methoxy-ethyl)-amino]-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester
- 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(S,R)-5-(S,S)-(1-ethyl-2-hydroxy-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester
- 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(R)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester
- 30 4-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester
- 4-(2-methoxy-1-methoxymethyl-ethylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester
- 35 4-(1-hydroxymethyl-2-methoxy-ethylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid methyl ester

EXPRESS MAIL NO. EL620312520S

60176611-01800

- 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-2-hydroxy-butylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester
- [2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-pyridin-3-yl]-methanol,
- 5 [2-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-pyridin-3-yl]-methanol
- 2-[3-hydroxymethyl-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol
- 3-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-hydroxymethyl-6-methyl-pyridin-4-ylamino]-
- 10 pentan-2-ol
- 2-[2-(2,6-dimethyl-phenoxy)-3-hydroxymethyl-6-methyl-pyridin-4-ylamino]-butan-1-ol
- 3-[3-hydroxymethyl-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-ylamino]-pentan-2-ol
- 2-[2-(4-chloro-2-methoxy-phenoxy)-3-hydroxymethyl-6-methyl-pyridin-4-ylamino]-
- 15 butan-1-ol
- 2-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-hydroxymethyl-6-methyl-pyridin-4-ylamino]-butan-1-ol
- 2-(ethyl-[3-hydroxymethyl-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-amino)-ethanol
- 20 4-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-hydroxymethyl-6-methyl-pyridin-4-ylamino]-hexan-3-ol
- 2-[2-(4-chloro-2-methoxy-phenoxy)-3-hydroxymethyl-6-methyl-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol
- 4-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-hydroxymethyl-6-methyl-pyridin-4-ylamino]-
- 25 hexan-3-ol
- [2-(2,4-dimethoxy-phenylamino)-4-(1-methoxymethyl-propoxy)-6-methyl-pyridin-3-yl]-methanol
- 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(S)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid
- 30 4-(1-ethyl-prop-2-ynylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid
- 2-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(S)-(1-methoxymethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid
- 4-(2-methoxy-1-methoxymethyl-ethylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinic acid
- 35 [2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-isobutoxymethyl-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine

EXPRESS MAIL NO. EL16203125208

60176611-01800

- [3-ethoxymethyl-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-
amine
- 2 [3-butoxymethyl-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-ylamino]-butan-1-ol
- 1-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-ethanol
- 5 acetic acid 4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-ylmethyl ester
- 2-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-6-methyl-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol
- 10 [2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine
[2-(2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine
[2-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine,
4-[4-(1-ethyl-propylamino)-3,6-dimethyl-pyridin-2-yloxy]-3,5-dimethyl-benzaldehyde
{4-[4-(1-ethyl-propylamino)-3,6-dimethyl-pyridin-2-yloxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-
methanol
- 15 (1-ethyl-propyl)-[2-(4-methoxymethyl-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-
amine;
[2-(4-ethyl-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine,
2-[4-[4-(1-ethyl-propylamino)-3,6-dimethyl-pyridin-2-yloxy]-3,5-dimethyl-phenyl]-
propan-2-ol
- 20 1-[4-[4-(1-ethyl-propylamino)-3,6-dimethyl-pyridin-2-yloxy]-3,5-dimethyl-phenyl]-
ethanol
(1-ethyl-propyl)-[2-(4-isopropenyl-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-
amine
- (1-ethyl-propyl)-[2-(4-isopropyl-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-amine
- 25 [3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-allyl)-amine
(1-ethyl-propyl)-[2-(4-fluoro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-amine,
2-[2-(2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-ylamino]-butan-1-ol
2-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol
3-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-ylamino]-pentan-2-ol
- 30 3-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-ylamino]-pentan-2-ol
benzyl-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-ethyl-amine
[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-
amine
- 2-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-ylamino]-3-phenyl-propan-1-ol
- 35 [2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-
amine

EXPRESS MAIL NO. EL162031252 US

60176611-01800

- [2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,5-dimethyl-pyridin-4-yl]-(1-ethoxymethyl-propyl)-amine;
- [3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethoxy-phenoxy)-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine;
- 5 [2-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine;
- (1-ethyl-propyl)-[3-methoxy-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-amine;
- [2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-3-propyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine;
- 10 [2-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-3-propyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine;
- (1-ethyl-propyl)-[6-methyl-3-propyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-amine;
- [2-(2,4-dichloro-6-methyl-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine;
- 15 [2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine;
- [2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine;
- [2-(2,4-dichloro-6-methyl-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine;
- 20 [2-(4-chloro-2-methoxy-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine;
- [2-(3-chloro-2,6-dimethoxy-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine;
- 25 (1-methoxymethyl-propyl)-[3-methoxy-6-methyl-2-(2,4,6-trimethoxy-phenoxy)-pyridin-4-yl]-amine;
- [3-methoxy-2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-ethoxymethyl-propyl)-amine;
- [2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-ethoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine;
- 30 2-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol
- 2-[3-methoxy-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol
- 2-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-ylamino]-butan-1-ol
- 35 4-[4-(1-hydroxymethyl-propylamino)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-2-yl]oxy-3,5-dimethyl-benzonitrile
- 3-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-ylamino]-pentan-2-ol

EXPRESS MAIL NO. 8416203125205

60176611-1800

- 2-[2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-ylamino]-butan-1-ol
(1-ethyl-prop-2-ynyl)-[2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-amine],
2-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-pyridin-3-ol
4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-ol
5 4-(S)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-ol
2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-pyridin-
3-ol,
2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-pyridin-3-ol
chloro-acetic acid 4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-
10 3-yl ester
2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-[(1-ethyl-propyl)-methyl-amino]-6-methyl-pyridin-3-
ol,
[4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-acetonitrile;
4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine-3-carbaldehyde;
15 (1-ethyl-propyl)-[3-[(1-ethyl-propylamino)-methyl]-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-
pyridin-4-yl]-amine
2-[4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-
malonic acid dimethyl ester
2-[4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-
20 malonic acid diisopropyl ester
4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-3-nitro-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine
4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-ylamine;
[4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-dimethyl-amine
N-[4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-succinamic
25 acid
4-(1-ethyl-propoxy)-3,6-dimethyl-2-[3-(2,4,6-trimethyl-pyridinoxy)]-pyridine
6-ethyl-4-(1-ethyl-propoxy)-3-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine
4-(1-ethyl-propoxy)-2-(4-fluoro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridine
[4-(1-ethyl-propoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-2-yl]-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-amine
30 [4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-yl]-methanol,
[4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-yl]-oxo-
acetonitrile;
[4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-yl]-imidazol-1
yl-methanone
35 2-[4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-yl]-propan-2
ol

EXPRESS MAIL NO EL62031252W

- 2-[4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-ylmethyl]-malonic acid dimethyl ester
- 3-[4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-yl]-propionic acid
- 5 [3-aminomethyl-4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-pyridin-2-yl]-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-amine,
- 2-chloro-N-[4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-ylmethyl]-acetamide
- [3-dimethylaminomethyl-4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-pyridin-2-yl]-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-amine hydrochloride salt;
- 10 dithiocarbonic acid O-ethyl ester S-[4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-ylmethyl] ester
- 4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-nicotinamide;
- 4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-nicotinitrile
- 15 4-(1-ethyl-propoxy)-6,N,N-trimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-nicotinamide
- [4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-yl]-acetonitrile
- [2-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenylamino)-4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-pyridin-3-yl]-methanol
- [2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenylamino)-4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-pyridin-3-yl]-
- 20 methanol
- [2-(2,4-dichloro-phenylamino)-4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-pyridin-3-yl]-methanol
- [2-(2,4-dimethoxy-phenylamino)-4-(1-methoxymethyl-propoxy)-6-methyl-pyridin-3-yl]-methanol
- [4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-imidazol-1
- 25 yl-methanone
- 1-[4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-ethanone
- (1-ethyl-propyl)-[6-methyl-3-propyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-amine
- 2-[4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-2-methyl-malonic acid dimethyl ester
- 30 [4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-pyridin-2-yl]-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-amine;
- 2-ethyl-1-[3-methoxy-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-butan-1-ol
- 1-[3-methoxy-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-2-methyl-butan-1-ol
- 1-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-propan-1-ol
- 4-(1-methoxy-propyl)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine
- 35 4-(1-ethoxy-propyl)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine
- 4-(1-allyloxy-propyl)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine
- 4-(1-butoxy-propyl)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine

EXPRESS MAIL NO. 8416203125205

60175511.01800

- 1-[2-(2,4-dichloro-6-methyl-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-2-ethyl-butan-1-ol
- 1-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-2,2,2-trifluoro-ethanol
- 1-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-2,2,2-trifluoro-ethanol
- 5 [2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-pyridin-2-yl-methanol
- 1-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-2-ethyl-butan-1-ol
- 1-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-propan-1-one
- 1-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-2,2,2-trifluoro-ethanone;
- 10 [2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-pyridin-2-yl-methanone;
- 1-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-2-ethyl-butan-1-one
- 4-(1-ethoxy-2,2,2-trifluoro-ethyl)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridine
- 2-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-butan-2-ol
- 15 3-[3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-pentan-3-ol;
- 1-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-hydroxy-6-methyl-pyridin-4-yl]-2-ethyl-butan-1-one
- 4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinamide
- 4-(1-ethyl-propylamino)-6,N-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinamide
- 20 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(S)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinamide;
- 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(S)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid hydrazide
- 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-N-ethyl-4-(S)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinamide
- 25 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(S)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6,N-dimethyl-nicotinamide
- 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-N-cyclopentyl-4-(S)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinamide
- 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-N-cyclopropylmethyl-4-(S)-(1-hydroxymethyl-propylamino)-6-methyl-nicotinamide;
- 4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-nicotinamide;
- 4-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyrimidine-5-carboxylic acid amide
- 35 4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-nicotinonitrile
- [4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-3-nitro-pyridin-2-yl]-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-amine
- 4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-N2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyridine-2,3-diamine

EXPRESS MAIL NO. 846203125205

00810 11997103

00810

310

- 2-chloro-N-[4-(1-ethyl-propoxy)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-yl]-acetamide:
- N-butyl-N-ethyl-6-methyl-3-nitro-N-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyridine-2,4-diamine
- 4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-nicotinic acid
- 5 4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-nicotinic acid methyl ester
- N4-(1-ethyl-propyl)-3,6-dimethyl-N2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyridine-2,4-diamine
- 2-[4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-3-ylmethyl]-malonic acid dimethyl ester
- 10 [2-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenylamino)-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-pyridin-3-yl]-methanol
- N2-(2,4-dichloro-phenyl)-N4-(1-ethyl-propyl)-3,6-dimethyl-pyridine-2,4-diamine
- [2-(2,4-dichloro-phenylamino)-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-pyridin-3-yl]-methanol
- 2-[6-methyl-3-nitro-2-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyridin-4-ylamino]-butan-1-ol
- 15 2-[4-(1-ethyl-propylamino)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyrimidin-5-yl]-propionic acid ethyl ester
- [3-aminomethyl-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine
- [2-(4-bromo-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-pyridin-3-yl]-acetonitrile
- 20 [2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-propylamino)-6-methyl-pyridin-3-yl]-acetonitrile hydrogen chloride;
- [6-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-amine
- 2-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol
- 25 [3-aminomethyl-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-pyridin-4-(S)-yl]-(1-chloromethyl-propyl)-amine
- 2-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-3-methylaminomethyl-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol
- 2-[3-aminomethyl-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol
- 30 [3-bromo-6-methyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-(1-ethyl-propyl)-amine;
- 2-[3,5-dibromo-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-pyridin-4-ylamino]-butan-1-ol
- 2-[3-bromo-6-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-2-methyl-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol
- 35 2-[3-chloro-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol
- 2-[3,5-dichloro-2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-pyridin-4-ylamino]-butan-1-ol

EXPRESS MAIL NO. EL162031252US

50175511-11800

- 2-[3-chloro-6-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-2-methyl-pyridin-4-(S)-ylamino]-butan-1-ol
2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(S)-(4-ethyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-6-methyl
nicotinonitrile:
2-(2,4-dimethoxy-phenylamino)-4-(1-methoxymethyl-propoxy)-6-methyl-nicotinic acid
5 4-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyrimidine-5-carbonitrile
N-(1-ethyl-propyl)-2,5-dimethyl-N'-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyrimidine-4,6-diamine
5-chloro-N4-(1-ethyl-propyl)-2-methyl-N6-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyrimidine-4,6-
diamine:
5-bromo-N-(1-ethyl-propyl)-2-methyl-N-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyrimidine-4,6-diamine;
10 4-(1-ethyl-propylamino)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyrimidine-5-
carboxylic acid
[4-(cyclopropylmethyl-propyl-amino)-2-methyl-6-(2,4,6-trichloro-phenylamino)-
pyrimidin-5-yl]-methanol;
6-(1-ethyl-propoxy)-2,N5,N5-trimethyl-N4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-pyrimidine-4,5-
15 diamine:
[5-bromo-6-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-amine:
4-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyrimidine-5-carboxylic
acid
[4-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyrimidin-5-yl]-methanol
20 [6-(1-ethyl-propoxy)-5-methoxymethyl-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-
amine
[5-aminomethyl-6-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-
amine:
4-(1-ethyl-propoxy)-2-methyl-6-(2,4,6-trimethyl-phenylamino)-pyrimidine-5-carbonitrile
25 7-(1-ethyl-propoxy)-5-methyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2
ylamine;
7-(1-ethyl-propoxy)-5-methyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine:
7-(1-ethyl-propoxy)-5-methyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,3-dihydro-imidazo[4,5-
b]pyridin-2-one;
30 7-(1-ethyl-propoxy)-1,5-dimethyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,3-dihydro-imidazo[4,5-
b]pyridin-2-one:
(1-ethyl-propyl)-[5-methyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl]-
amine:
[2,5-dimethyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl]-(1-ethyl-propyl)-
35 amine
N7-(1-ethyl-propyl)-5-methyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-2,7
diamine

EXPRESS MAIL NO 846203/25205

60176611-11800

- 8-(1-ethyl-propylamino)-2,7-dimethyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-7,9-dihydro-purin-8-one.
- 8-(1-ethyl-propoxy)-2,7-dimethyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-7,9-dihydro-purin-8-one,
[2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-3-nitro-pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)-amine
- (1-ethyl-propyl)-[2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-yl]-amine;
2-[2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-ylamino]-butan-1-ol
sec-butyl-[3-methoxy-2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-pyridin-4-yl]-amine;
- 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(4-ethyl-oxazolidin-3-yl)-3,6-dimethyl-pyridine;
4-(4-ethyl-oxazolidin-3-yl)-2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridine;
2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-N%4&-(1-methoxymethyl-propyl)-6-methyl-pyridine-3,4-diamine
- 3-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-hydroxymethyl-6-methyl-pyridin-4-ylamino]-pentan-2-ol
- 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-2-oxo-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester
- 3-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-methoxymethyl-6-methyl-pyridin-4-ylamino]-pentan-2-ol
- 3-[2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-3,6-dimethyl-pyridin-4-ylamino]-pentan-2-ol
4-sec-butylamino-2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester
- 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-ethyl-2-hydroxy-2-methyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester
- 4-(1-hydroxymethyl-propylamino)-2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester
- 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-4-(1-hydroxymethyl-3-methylsulfanyl-propylamino)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester
- 2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-4-(tetrahydro-furan-3-ylamino)-nicotinic acid methyl ester
- [3-[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenoxy)-3-methoxycarbonyl-6-methyl-pyridin-4-ylamino]-4-hydroxy-butyl]-dimethyl-sulfonium iodide
- 4-(1-hydroxymethyl-3-methylsulfanyl-propylamino)-2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-nicotinic acid methyl ester
- 4-(1-hydroxymethyl-propylamino)-2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-6,N-dimethyl-nicotinamide
- 4-sec-butylamino-2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-6,N-dimethyl-nicotinamide,

EXPRESS MAIL NO. Ek/6203/252US

2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-4-(tetrahydro-furan-3-ylamino)-nicotinic acid methyl ester

4-sec-butylamino-2-(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-6-methyl-nicotinamide and pharmaceutically acceptable salts thereof

5 37 A pharmaceutical composition for the treatment of (a) a disorder or condition the treatment of which can be effected or facilitated by antagonizing CRF including but not limited to disorders induced or facilitated by CRF or (b) a disorder or condition selected from inflammatory disorders such as rheumatoid arthritis and osteoarthritis, pain, asthma, psoriasis and allergies; generalized anxiety disorder; panic; phobias, including social phobia, agoraphobia, and specific phobias; obsessive-compulsive disorder; post-traumatic stress disorder; sleep disorders induced by stress; pain perception such as fibromyalgia; mood disorders such as depression, including major depression, single episode depression, recurrent depression, child abuse induced depression, mood disorders associated with premenstrual syndrome, and postpartum depression; dysthymia; bipolar disorders; cyclothymia; chronic fatigue syndrome; stress-induced headache; cancer; irritable bowel syndrome, Crohn's disease; spastic colon; post operative ileus; ulcer; diarrhea, stress-induced fever; human immunodeficiency virus infections; neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Huntington's disease; gastrointestinal diseases; eating disorders such as anorexia and bulimia nervosa; hemorrhagic stress; chemical dependencies or addictions, including dependencies or addictions to alcohol, cocaine, heroin, benzodiazepines, or other drugs; drug or alcohol withdrawal symptoms; stress-induced psychotic episodes; euthyroid sick syndrome, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone; obesity; infertility; head trauma; spinal cord trauma; ischemic neuronal damage, including cerebral ischemia, for example cerebral hippocampal ischemia; excitotoxic neuronal damage; epilepsy; stroke; immune dysfunctions including stress induced immune dysfunctions including porcine stress syndrome, bovine shipping fever, equine peroxymal fibrillation, confinement dysfunction in chicken, sheering stress in sheep, and human-animal interaction stress in dogs; muscular spasms; urinary incontinence; senile dementia of the Alzheimer's type; multifactor dementia; amyotrophic lateral sclerosis, hypertension, tachycardia; congestive heart failure; osteoporosis; premature birth; hypoglycemia, and Syndrome X in a mammal or bird comprising an amount of a compound according to claim 1 that is effective in the treatment of such disorder or condition, and a pharmaceutically acceptable carrier

38. A method for the treatment of (a) a disorder or condition the treatment of which can be effected or facilitated by antagonizing CRF including but not limited to disorders induced or facilitated by CRF or (b) a disorder or condition selected from inflammatory disorders such as rheumatoid arthritis and osteoarthritis, pain, asthma, psoriasis and allergies, generalized anxiety disorder; panic; phobias, including social phobia, agoraphobia, and specific phobias, obsessive-compulsive disorder; post-traumatic stress disorder; sleep disorders induced by stress; pain

EXPRESS MAIL NO. EL16203122US

50175611-001800

perception such as fibromyalgia; mood disorders such as depression, including major depression, single episode depression, recurrent depression, child abuse induced depression, mood disorders associated with premenstrual syndrome, and postpartum depression; dysthymia; bipolar disorders; cyclothymia; chronic fatigue syndrome; stress-induced headache; cancer; irritable bowel syndrome, Crohn's disease; spastic colon; post operative ileus; ulcer; diarrhea; stress-induced fever; human immunodeficiency virus infections; neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Huntington's disease; gastrointestinal diseases; eating disorders such as anorexia and bulimia nervosa; hemorrhagic stress; chemical dependencies or addictions, including dependencies or addictions to alcohol, cocaine, heroin, benzodiazepines, or other drugs; drug or alcohol withdrawal symptoms; stress-induced psychotic episodes; euthyroid sick syndrome; syndrome of inappropriate antidiuretic hormone; obesity; infertility; head trauma; spinal cord trauma; ischemic neuronal damage, including cerebral ischemia, for example cerebral hippocampal ischemia; excitotoxic neuronal damage; epilepsy; stroke; immune dysfunctions including stress induced immune dysfunctions, including porcine stress syndrome, bovine shipping fever, equine paroxysmal fibrillation, confinement dysfunction in chicken, sheering stress in sheep, and human-animal interaction stress in dogs; muscular spasms; urinary incontinence; senile dementia of the Alzheimer's type; multiinfarct dementia; amyotrophic lateral sclerosis; hypertension; tachycardia; congestive heart failure; osteoporosis; premature birth; hypoglycemia, and Syndrome X in a mammal or bird, comprising administering to a subject in need of said treatment an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such disorder or condition.

39 A method of treating a condition comprising administering a compound of claim 1 in an amount effective to treat said condition, wherein said condition is selected from the group consisting of:

- a) abnormal circadian rhythm;
- b) depression, further wherein a second compound for treating depression is administered, said second compound for treating depression having an onset of action that is delayed with respect to that of said CRF antagonist; and
- c) emesis.

40 The method of claim 39 wherein the condition is abnormal circadian rhythm, and the compound is combined with a second compound useful for treating a sleep disorder.

41 The method of claim 40 wherein said second compound is selected from the group consisting of tachykinin antagonists, agonists for GABA brain receptors, metalonergic compounds, GABA brain receptor agonists, 5HT₂ receptor antagonists, and D4 receptor binding.

EXPRESS MAIL NO EL16203125AUS

50176611.001800

572

42 The method of claim 39 wherein said condition is depression and wherein said second compound having delayed action for treating depression is selected from the group consisting of selective serotonin reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants, norepinephrine uptake inhibitors, lithium, bupropion, sertraline, fluoxetine, trazodone, and a tricyclic antidepressant selected from the group consisting of imipramine, amitriptyline, trimipramine, doxepin, desipramine, nortriptyline, protriptyline, amoxapine, clomipramine, maprotiline, and carbamazepine, and pharmaceutically acceptable salts and esters of the above-recited compounds.

43. The method claim 39 wherein said condition is emesis, further comprising administering a second compound for treating emesis.

44. The method of claim 43 wherein said second compound for treating emesis is selected from the group consisting of tachykinin antagonists, 5HT₃ antagonists, GABA agonists, and substance P inhibitors.

45. A pharmaceutical composition for treating a condition comprising a compound of claim 1 in an amount effective to treat said condition and a pharmaceutically acceptable carrier wherein said condition is selected from the group consisting of

- a) abnormal circadian rhythm;
- b) depression, further wherein a second compound for treating depression is administered said second compound for treating depression having an onset of action that is delayed with respect to that of said CRF antagonist; and
- c) emesis.

46. A pharmaceutical composition according to claim 45, wherein the condition is abnormal circadian rhythm, and the compound is combined with a second compound useful for treating a sleep disorder

47. A pharmaceutical composition according to claim 46 wherein said second compound is selected from the group consisting of tachykinin antagonists, agonists for GABA brain receptors, metabotropic compounds, GABA brain receptor agonists, 5HT₂ receptor antagonists, and D4 receptor binding

48. A pharmaceutical composition according to claim 45 wherein said condition is depression and wherein said second compound having delayed action for treating depression is selected from the group consisting of selective serotonin reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants, norepinephrine uptake inhibitors, lithium, bupropion, sertraline, fluoxetine, trazodone, and a tricyclic antidepressant selected from the group consisting of imipramine, amitriptyline, trimipramine, doxepin, desipramine, nortriptyline, protriptyline, amoxapine, clomipramine, maprotiline, and carbamazepine, and pharmaceutically acceptable salts and esters of the above-recited compounds

EXPRESS MAIL NO. 2462031252 US

50176611-001300

913

144-

49 A pharmaceutical composition according to claim 45 wherein said condition is emesis further comprising administering a second compound for treating emesis.

50 A pharmaceutical composition according to claim 49 wherein said second compound for treating emesis is selected from the group consisting of tachykinin antagonists.

5 5HT3 antagonists, GABA agonists and substance P inhibitors.

50176611-1800

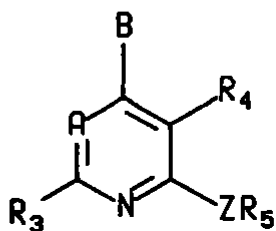
EXPRESS MAIL NO. EL62031252US

715

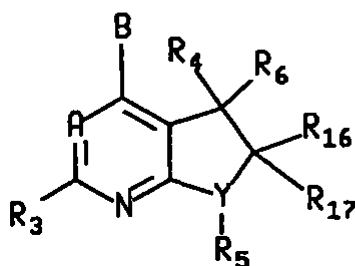
145-

Abstract

Corticotropin-releasing factor (CRF) antagonists having the formulae

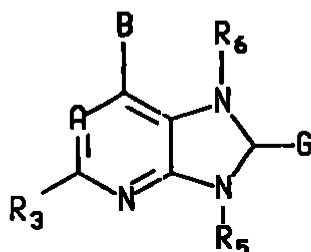


I



II

or



III

wherein the dashed lines A, B, Y, Z, G, R₃, R₄, R₅, R₆, R₁₆ and R₁₇ are as defined in the application, and processes for preparing them. These compounds and their pharmaceutically acceptable salts are useful in the treatment disorders including CNS and stress-related disorders.

EXPRESS MAIL NO. EL6203/252US

60176611 - 1800

ANTAGONISTAS DEL FACTOR LIBERADOR DE CORTICOTROPINA

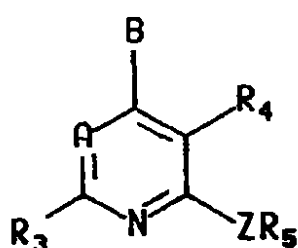
Antecedentes de la invención

Esta invención se refiere a piridinas pirimidinas purinas pirrolopirimidinas y pirrolopiridinonas a procedimientos para prepararlas a composiciones farmacéu-
cas que las contienen y a métodos de uso de las mismas para tratar ciertos trastornos
5 del sistema nervioso central (CNS) / otros trastornos

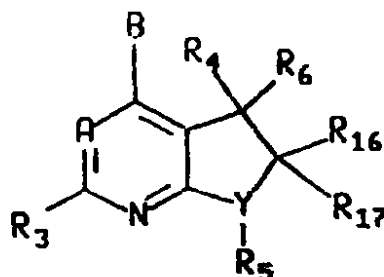
Los antagonistas del factor liberador de corticotropina (CRF) se mencionan en las patentes de Estados Unidos 4 605 642 expedida el 12 de agosto de 1986 y 5 063 245 expedida el 5 de noviembre de 1991 que se refieren a péptidos y pirazoli-
10 nonas respectivamente. Los antagonistas del CRF están descritos también en la Pa-
tente de Estados Unidos 5 962 479 expedida el 5 de octubre de 1999. La importancia de los antagonistas del CRF está señalada en publicaciones por ejemplo como se expone en la Patente de Estados Unidos 5 063 245 que se incorpora aquí como refe-
rencia. Un reciente resumen de las diferentes actividades que poseen los antagonistas
15 del CRF se encuentra en M. J. Owens *et al* Pharm. Rev. Vol. 43, páginas 425 a 473 (1991) que se incorpora también aquí como referencia. De acuerdo con la investiga-
ción descrita en estas dos referencias y en otras, los antagonistas del CRF son efecti-
vos en el tratamiento de un amplio grupo de enfermedades relacionadas con el estrés tales como depresión, ansiedad, dolor de cabeza, síndrome del intestino irritable, en-
20 fermedades inflamatorias, inmunodepresión, enfermedad de Alzheimer, enfermedades gastrointestinales, anorexia nerviosa, estrés hemorrágico, síntomas de abstinencia de las drogas y del alcohol, drogadicción, infertilidad, trauma cerebral, ictus, e infecciones inducidas por el estrés en los humanos y en los animales. El uso de los antagonistas del CRF para el tratamiento del Síndrome X ha sido descrito también en la Solicitud de
25 patente de Estados Unidos No. 09/696 822 presentada el 26 de octubre de 2000 y en la Solicitud de patente europea No. 00309441.4 presentada el 26 de octubre de 2000 que se incorporan también aquí en su totalidad como referencia. Los métodos para el uso de los antagonistas del CRF en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca conges-
tiva están descritos en la Solicitud de Estados Unidos No. 09/248 073 presentada el 10
30 de febrero de 1999, ahora Patente de Estados Unidos 6 043 260 (expedida el 28 de marzo de 2000) que se incorpora también aquí en su totalidad como referencia.

Sumario de la invención

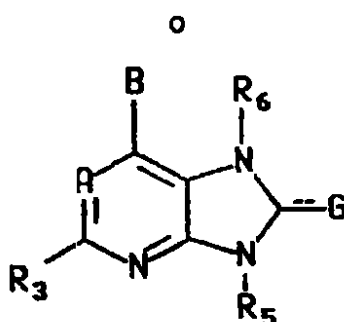
La presente invención proporciona compuestos de la fórmula



I



II



III

- 5 y sus sales farmacéuticamente aceptables donde
 las líneas de puntos representan enlaces opcionales con la condición de que
 cuando la línea de puntos en C__G representa un doble enlace entonces la línea de
 puntos en N(R₆)=C no representa un doble enlace y con la condición de que cuando
 la línea de puntos en N(R₆)=C representa un doble enlace R₆ está ausente de la for-
 10 mula III y la línea de puntos en C=G no representa un doble enlace
 A es CR₇ o N
 B es NR₁R₂ CR₁R₂R₁₁ C(=CR₂R₁₂)R₁ NHCHR₁R₂ OCHR₁R₂ SCHR₁R₂
 CHR₂OR₁ CHR₁OR₂ CHR₂SR₁ C(S)R₂ C(O)R₂ CHR₂NR₁R₂ CHR₁NHR₂
 CHR₁N(CH₃)R₂ o NR₁₂NR₁R₂
 15 cuando la línea de puntos en C__G representa un doble enlace entonces G es hidro-
 geno oxígeno azufre NH o N(alquilo C₁ C₄)
 cuando la línea de puntos en C=G no representa un doble enlace entonces C__G es
 C(H)(NH₂) CH₂ C(H)(metoxi) C(H)(etoxi) C(H)(O(alquilo C₃-C₄)) C(H)(halo)
 C(H)(trifluorometoxi) C(H)(metilo) C(H)(etilo) C(H)(alquilo C₃-C₄) C(H)(S(alquilo
 20 C₁ C₄)) C(alquilo C₁ C₄)(alquilo C₁ C₄) ciclopropilo C(H)(ciclopropilo) tiometoxi

$C(H)(NH_2)$ $C(H)(NHCH_3)$ $C(H)(N(CH_3)_2)$ o $C(H)(trifluorometilo)$

donde dichos grupos ciclopropilo metoxi etoxi alquilo C_3-C_4 y alquilo C_1-C_4 de $C-G$ pueden estar opcionalmente sustituidos con un OH metoxi o trifluorometoxi o pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a seis átomos de fluor

5 Y es CH o N

Z es NH O S N(alquilo C_1-C_2) NC(O)CF₃ o C(R₁₃R₁₄) donde R₁₃ y R₁₄ son cada uno independientemente hidrogeno trifluorometilo o metilo o uno de R₁₃ y R₁₄ es ciano y el otro es hidrogeno o metilo o C(R₁₃R₁₄) es un grupo ciclopropilo o Z es nitrógeno o CH y forma un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros condensado con R₅

10 cuyo anillo comprende opcionalmente dos o tres miembros heterologos adicionales seleccionados independientemente entre oxígeno nitrógeno NR₁₂ y S(O)_m y opcionalmente comprende de uno a tres dobles enlaces y está opcionalmente sustituido con halo alquilo C_1-C_4 O(alquilo C_1-C_4) NH₂ NHCH₃ N(CH₃)₂ CF₃ o OCF₃ con la condición de que dicho anillo no contiene ninguno de los enlaces S-S- S-O N-S o O-O- y no comprende mas de dos miembros heterologos oxígeno o S(O)_m

15 R₁ es C(O)H C(O)(alquilo C_1-C_6) C(O)(alquilenos C_1-C_6)(cicloalquilo C_3-C_8) C(O)(cicloalquilenos C_3-C_8)(cicloalquilo C_3-C_8) C(O)(alquilenos C_1-C_6)(heterocicloalquilo C_4-C_8) C(O)(cicloalquilenos C_3-C_8)(heterocicloalquilo C_4-C_8) alquilo C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_8 heterocicloalquilo C_4-C_8 (alquilenos C_1-C_6)(cicloalquilo C_3-C_8) (cicloalquilenos C_3-C_8)(cicloalquilo C_3-C_8) (alquilenos C_1-C_6)(heterocicloalquilo C_4-C_8) (cicloalquilenos C_3-C_8)(heterocicloalquilo C_4-C_8) o O-anillo o -O-(alquilenos C_1-C_6) anillo donde dichos grupos anillo heterocicloalquilo C_4-C_8 alquilo C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_8 cicloalquilenos C_3-C_8 y alquilenos C_1-C_6 pueden estar cada uno independientemente opcionalmente sustituidos con uno a seis fluor y pueden estar cada uno independientemente opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes R₈ independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo C_1-C_4 cicloalquilo C_3-C_8 hidroxilo fluor cloro bromo yodo CF₃ O-(alquilo C_1-C_6) O-(cicloalquilo C_3-C_8) O-CO-(alquilo C_1-C_4) O-CO-NH(alquilo C_1-C_4) O-CO-N(R₂₄)(R₂₅) N(R₂₄)(R₂₅) S(alquilo C_1-C_4) S(cicloalquilo C_3-C_8) N(alquilo C_1-C_4)CO(alquilo C_1-C_4) NHCO(alquilo C_1-C_4)

20 COO(alquilo C_1-C_4) CONH(alquilo C_1-C_4) CON(alquilo C_1-C_4)(alquilo C_1-C_2) CN NO₂ OSO₂(alquilo C_1-C_4) S⁺(alquilo C_1-C_6)(alquilo C_1-C_2)I SO(alquilo C_1-C_4) y SO₂(alquilo C_1-C_4) y donde los restos alquilo C_1-C_6 alquilenos C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_8 cicloalquilenos C_3-C_8 y heterocicloalquilo C_4-C_8 de R₁ pueden contener independientemente opcionalmente de uno a tres dobles o triples enlaces y donde los restos alquilo C_1-C_4 y los restos alquilo C_1-C_6 de R₈ pueden estar independientemente opcionalmente sustituidos con hidroxilo alquilo C_1-C_4 amino anillo CH₂-anillo -cicloalquilo C_3-

25

30

35

- C_5 o O -(alquilo C_1-C_4) y pueden estar independientemente opcionalmente sustituidos con uno a cinco fluor y pueden contener opcionalmente uno o dos dobles o triples enlaces y donde cada uno de los grupos heterocicloalquilo de R_1 contiene de uno a tres restos heterologos seleccionados entre oxigeno $S(O)_m$ nitrogeno y NR_{12}
- 5 R_2 es hidrogeno alquilo C_1-C_{12} cicloalquilo C_3-C_8 heterocicloalquilo C_4-C_8 (alquileno C_1-C_6)(cicloalquilo C_3-C_8) (cicloalquileno C_3-C_8)(cicloalquilo C_3-C_8) (alquileno C_1-C_6)(heterocicloalquilo C_4-C_8) (cicloalquileno C_3-C_8)(heterocicloalquilo C_4-C_8) anilo (alquileno C_1-C_6)anilo o (cicloalquileno C_3-C_8)(anilo) donde cada uno de los grupos R_2 anteriores puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes inde-
- 10 pendientemente seleccionados entre cloro fluor y alquilo C_1-C_6 donde uno de dichos uno a tres sustituyentes puede ser seleccionado adicionalmente entre bromo yodo alcoxi C_1-C_6 OH $O-CO$ -(alquilo C_1-C_6) $O-CO$ N -(alquilo C_1-C_4)(alquilo C_1-C_2) S -(alquilo C_1-C_6) $S(O)$ -(alquilo C_1-C_6) $S(O)_2$ -(alquilo C_1-C_6) S -(alquilo C_1-C_6)(alquilo C_1-C_2) I CN y NO_2 y donde los restos alquilo C_1-C_{12} (alquileno C_1-C_6) (cicloalquilo C_3-C_8) (cicloalquileno C_3-C_8) y (heterocicloalquilo C_4-C_8) de R_2 pueden contener independientemente opcionalmente de uno a tres dobles o triples enlaces y donde cada uno de los grupos heterocicloalquilo de R_2 contiene de uno a tres restos heterologos seleccionados entre oxigeno $S(O)_m$ nitrogeno y NR_{12}
- 15 o cuando R_1 y R_2 estan como en $NHCHR_1R_2$ $OCHR_1R_2$ $SCHR_1R_2$ CHR_1R_2 o NR_1R_2 R_1 y R_2 de B pueden formar un anillo saturado de 5 a 8 miembros que puede contener opcionalmente uno o dos dobles enlaces y en el cual uno o dos de los carbonos del anillo puede estar opcionalmente reemplazado por un oxigeno $S(O)_m$ nitrógeno o NR_{12} y cuyo anillo carbociclico puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por hidroxilo alquilo C_1-C_4 fluor cloro bromo yodo CF_3 O -(alquilo C_1-C_4) $O-CO$ -(alquilo C_1-C_4) $O-CO-NH$ -(alquilo C_1-C_4) $O-CO-N$ -(alquilo C_1-C_4)(alquilo C_1-C_2) NH -(alquilo C_1-C_4) N -(alquilo C_1-C_2)(alquilo C_1-C_4) S -(alquilo C_1-C_4) N -(alquilo C_1-C_4) CO -(alquilo C_1-C_4) $NHCO$ -(alquilo C_1-C_4) COO -(alquilo C_1-C_4) $CONH$ -(alquilo C_1-C_4) CON -(alquilo C_1-C_4)(alquilo C_1-C_2) CN NO_2 OSO_2 -(alquilo C_1-C_4) SO -(alquilo C_1-C_4) y SO_2 -(alquilo C_1-C_4) donde uno de dichos uno a tres sustituyentes puede ser adicionalmente seleccionado de fenilo
- 25 R_3 es metilo etilo fluor cloro bromo yodo ciano metoxi OCF_3 NH_2 NH -(alquilo C_1-C_2) $N(CH_3)_2$ $NHCOCF_3$ $NHCH_2CF_3$ $S(O)_m$ -(alquilo C_1-C_4) $CONH_2$ $CONHCH_3$ $CON(CH_3)_2$ $-CF_3$ o CH_2OCH_3
- 30 R_4 es hidrógeno alquilo C_1-C_4 cicloalquilo C_3-C_5 (alquileno C_1-C_4)(cicloalquilo C_3-C_5) (cicloalquileno C_3-C_5)(cicloalquilo C_3-C_5) ciano fluor cloro bromo yodo OR_{24} alcoxi C_1-C_6 O -(cicloalquilo C_3-C_5) O -(alquileno C_1-C_4)(cicloalquilo C_3-C_5) O -

- (cicloalquileo C₃-C₅)(cicloalquilo C₃-C₅) CH₂SC(S)O(alquilo C₁-C₄) CH₂OCF₃ CF₃ amino nitro NR₂₄R₂₅ (alquileo C₁-C₄) OR₂₄ (alquileo C₁-C₄)Cl (alquileo C₁-C₄)NR₂₄R₂₅ NHCOR₂₄ NHCONR₂₄R₂₅ C=NOR₂₄ NHNR₂₄R₂₅ S(O)_mR₂₄ C(O)R₂₄ OC(O)R₂₄ C(O)CN C(O)NR₂₄R₂₅ C(O)NHNR₂₄R₂₅ y COOR₂₄ donde los grupos
- alquilo y alquileo de R₄ pueden contener independientemente opcionalmente uno o dos dobles o triples enlaces y pueden estar independientemente opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes R₁₀ independientemente seleccionados entre hidroxilo amino NHCOCH₃ NHCOCH₂Cl NH(alquilo C₁-C₂) N(alquilo C₁-C₂)(alquilo C₁-C₂) COO(alquilo C₁-C₄) COOH CO(alquilo C₁-C₄) alcoxi C₁-C₆ toalquilo C₁-C₃ ciano y nitro y con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre fluor y cloro
- R₅ es anillo o heteroanillo y esta sustituido con uno a cuatro sustituyentes R₂₇ independientemente seleccionados entre halo alquilo C₁-C₁₀ (alquileo C₁-C₄)(cicloalquilo C₃-C₈) (alquileo C₁-C₄)(heterocicloalquilo C₄-C₈) (cicloalquilo C₃-C₈) (heterocicloalquilo C₄-C₈) (cicloalquileo C₃-C₈)(cicloalquilo C₃-C₈) (cicloalquileo C₃-C₈)(heterocicloalquilo C₄-C₈) haloalquilo C₁-C₄ haloalcoxi C₁-C₄ nitro ciano NR₂₄R₂₅ NR₂₄COR₂₅ NR₂₄CO₂R₂₆ COR₂₄ OR₂₅ CONR₂₄R₂₅ CO(NOR₂₂)R₂₃ CO₂R₂₆ C=N(OR₂₂)R₂₃ y S(O)_mR₂₃ donde dichos grupos alquilo C₁-C₁₀ cicloalquilo C₃-C₈ (alquileo C₁-C₄) (cicloalquilo C₃-C₈) (cicloalquileo C₃-C₈) y (heterocicloalquilo C₄-C₈) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₄ cicloalquilo C₃-C₈ (alquileo C₁-C₄)(cicloalquilo C₃-C₈) (cicloalquileo C₃-C₈)(cicloalquilo C₃-C₈) haloalquilo C₁-C₄ hidroxilo alcoxi C₁-C₆ nitro halo ciano NR₂₄R₂₅ NR₂₄COR₂₅ NR₂₄CO₂R₂₆ COR₂₄ OR₂₅ CONR₂₄R₂₅ CO₂R₂₆ CON(OR₂₂)R₂₅ y S(O)_mR₂₃ y donde dos sustituyentes
- adyacentes del grupo R₅ pueden formar opcionalmente un anillo de 5-7 miembros saturado o insaturado condensado con R⁵ cuyo anillo puede contener opcionalmente uno, dos o tres miembros heterologos independientemente seleccionados entre O S(O)_m y N pero ninguno de los enlaces S-S- O-O- S-O- o N-S- y cuyo anillo esta opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄ cicloalquilo C₃-C₈ (alquileo C₁-C₄)(cicloalquilo C₃-C₈) (cicloalquileo C₃-C₈)(cicloalquilo C₃-C₈) haloalquilo C₁-C₄ nitro halo ciano NR₂₄R₂₅ NR₂₄COR₂₅ NR₂₄CO₂R₂₆ -COR₂₄ -OR₂₅ CONR₂₄R₂₅ CO₂R₂₆ CON(OR₂₆)R₂₅ o S(O)_mR₂₃ donde uno de dichos uno a cuatro sustituyentes opcionales R₂₇ puede ser adicionalmente seleccionado entre SO₂NH(alquilo C₁-C₄) SO₂NH(alquileo C₁-C₄)(cicloalquilo C₃-C₈) SO₂NH(cicloalquilo C₃-C₈) SO₂NH(cicloalquileo C₃-C₈)(cicloalquilo C₃-C₈) SO₂N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₂) SO₂NH₂ NHSO₂(alquilo C₁-C₄) NHSO₂(cicloalquilo C₃-C₈) NHSO₂(alquileo C₁-C₄)

C_4)(cicloalquilo C_3-C_8) y $NHSO_2$ (cicloalquilenos C_3-C_8)(cicloalquilo C_3-C_8) y donde los grupos alquilo y alquilenos de R_5 pueden contener independientemente opcionalmente un doble o triple enlace

R_6 es hidrógeno alquilo C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_8 (alquilenos C_1-C_6)(cicloalquilo C_3-C_8)

- 5 o (cicloalquilenos C_3-C_8)(cicloalquilo C_3-C_8) donde dichos alquilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo hidroxilo metoxi etoxi o fluor

o cuando el compuesto es un compuesto de la fórmula II R_6 y R_4 pueden formar juntos un grupo oxo ($=O$) o pueden estar conectados para formar un anillo carbocíclico de 3-8 miembros que opcionalmente contiene uno a tres dobles enlaces y que opcional

- 10 mente contiene uno dos o tres miembros heterólogos en el anillo seleccionados entre O $S(O)_m$ N y NR_{12} pero que no contiene ninguno de los enlaces $S-S$ $O-O$ $S-O$ o $N-S$ y además está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_8 donde dicho sustituyente alquilo C_1-C_4 puede contener opcionalmente un doble o triple enlace

- 15 R_7 es hidrógeno metilo fluor cloro bromo yodo ciano hidroxilo O (alquilo C_1-C_2) O (ciclopropilo) COO (alquilo C_1-C_2) COO (cicloalquilo C_3-C_8) OCF_3 CF_3 CH_2OH o CH_2OCH_3

R_{11} es hidrógeno hidroxilo fluor etoxi o metoxi

R_{12} es hidrógeno o alquilo C_1-C_4

- 20 R_{16} y R_{17} son cada uno independientemente hidrógeno hidroxilo metilo etilo metoxi o etoxi con la excepción de que R_{16} y R_{17} no son ambos metoxi o etoxi

o R_{16} y R_{17} forman juntos un grupo oxo ($=O$)

o R_{16} y R_{17} están conectados para formar un anillo carbocíclico de 3-8 miembros que opcionalmente contiene uno a tres dobles enlaces y que opcionalmente contiene de

- 25 uno a tres miembros heterólogos en el anillo seleccionados entre O $S(O)_m$ N y NR_{12} pero que no contiene ninguno de los enlaces $S-S$ $O-O$ $S-O$ o $N-S$ y además está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_8 donde dicho sustituyente alquilo C_1-C_4 puede contener opcionalmente un doble o triple enlace

R_{22} se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno alquilo C_1-C_4

- 30 haloalquilo C_1-C_4 alquilenos C_3-C_8 alquilenos C_3-C_8 cicloalquilo C_3-C_8 (cicloalquilenos C_3-C_8)(cicloalquilo C_3-C_8) y (alquilenos C_1-C_4)(cicloalquilo C_3-C_8)

R_{23} se selecciona independientemente en cada caso entre alquilo C_1-C_4 haloalquilo

C_1-C_4 alcohalquilo C_2-C_6 cicloalquilo C_3-C_8 (alquilenos C_1-C_4)(cicloalquilo C_3-C_8) (cicloalquilenos C_3-C_8)(cicloalquilo C_3-C_8) anillo (alquilenos C_1-C_4)anillo piperidina pi-

- 35 roolidina piperazina N metilpiperazina morfolina y tiomorfolina

R_{24} y R_{25} se seleccionan independientemente en cada caso entre hidrógeno alquilo

C_1-C_4 haloalquilo C_1-C_4 especialmente CF_3 , CHF_2 , CF_2CF_3 o CH_2CF_3 (alquileo C_1-C_4)OH (alquileo C_1-C_4)O (alquilo C_1-C_4) (alquileo C_1-C_4)-O (cicloalquilo C_3-C_5) cicloalquilo C_3-C_8 (alquileo C_1-C_4)(cicloalquilo C_3-C_8) (cicloalquileo C_3-C_8)(cicloalquilo C_3-C_8) (heterocicloalquilo C_4-C_8) (alquileo C_1-C_4)(heterocicloalquilo C_4-C_8) (cicloalquileo C_3-C_8)(heterocicloalquilo C_4-C_8) anilo y (alquileo C_1-C_4)(anilo) donde los grupos heterocicloalquilo C_4-C_8 pueden estar cada uno independientemente opcionalmente sustituido con anilo CH_2 -anilo o alquilo C_1-C_4 y pueden contener opcionalmente uno o dos dobles o triple enlaces o cuando R_{24} y R_{25} están como $NR_{24}R_{25}$, $C(O)NR_{24}R_{25}$ (alquileo C_1-C_4) $NR_{24}R_{25}$ o $NHC(O)NR_{24}R_{25}$ entonces $NR_{24}R_{25}$ puede formar además opcionalmente un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene opcionalmente uno o dos miembros heterólogos adicionales independientemente seleccionados entre $S(O)_m$, oxígeno, nitrógeno y NR_{12} y que contiene opcionalmente uno a tres dobles enlaces.

R_{26} se selecciona independientemente en cada caso entre alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_8 , (alquileo C_1-C_4)(cicloalquilo C_3-C_8) (cicloalquileo C_3-C_8)(cicloalquilo C_3-C_8) anilo y (alquileo C_1-C_4)(anilo) y donde cada m es independientemente cero, uno o dos con la condición de que los grupos heterocicloalquilo del compuesto de la fórmula I o II o III no comprenden ninguno de los enlaces $S-S$, $S-O$, $N-S$ o $O-O$ y no comprenden más de dos miembros heterólogos oxígeno o $S(O)_m$.

En una realización, la invención proporciona compuestos de la fórmula I o II donde R_4 es $NHCH_2CF_3$, $-CONHNH_2$, $-CONHNHCH_3$. En otra realización R_4 es OCF_3 o fluor. En otra realización R_4 es $OCHF_2$.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de la fórmula I o II preferiblemente de la fórmula I donde R_4 es $C(O)NR_{24}R_{25}$ o $C(O)NHNHNR_{24}R_{25}$. En una realización preferida R_4 es $C(O)NR_{24}R_{25}$. Si R_4 es $C(O)NR_{24}R_{25}$ o $C(O)NHNHNR_{24}R_{25}$ entonces R_{24} y R_{25} se seleccionan en una realización más particular independientemente entre hidrógeno y alquilo C_1-C_4 . En otra realización R_4 es $C(O)NH_2$ o $C(O)NHCH_3$. En otra realización R_4 es $C(O)N(CH_3)_2$.

En otra realización más particular, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I o II preferiblemente de la fórmula I como se ha definido antes donde R_4 es $C(O)NHCH_2$ (cicloalquilo C_3-C_5), $C(O)NH$ (cicloalquilo C_3-C_5), $-C(O)N$ (cicloalquilo C_3-C_5)₂, $C(O)NR_{24}R_{25}$ donde R_{24} y R_{25} forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros, $C(O)NH$ (heterocicloalquilo C_4-C_8) o $C(O)NH(CH_2$ (heterocicloalquilo C_4-C_8)).

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I o II preferiblemente de la fórmula I donde R_4 es (alquileo C_1-C_4) $NR_{24}R_{25}$. Si R_4 es

(alquileo C_1 C_4) $NR_{24}R_{25}$ entonces R_{24} y R_{25} se seleccionan en una realizacion mas particular independientemente entre hidrogeno alquilo C_1 C_4 (alquileo C_1 C_4)(cicloalquilo C_3 C_8) y cicloalquilo C_3 - C_6

En otra realizacion la invencion proporciona un compuesto de la formula I o II
5 como se han definido antes donde R_4 es OCH_2 (cicloalquilo C_3 - C_5) O (cicloalquilo C_3 - C_5) SCH_2 (cicloalquilo C_3 - C_5) o S (cicloalquilo C_3 - C_5)

En otras realizaciones de la invencion se proporciona un compuesto de la formula I o II preferiblemente de la formula I como se han definido antes donde R_4 es $COOCH_3$
10 En otra realizacion de la invencion se proporciona un compuesto de la formula I o II preferiblemente de la formula I donde R_4 es $COOCH_2CH_3$

Otra realizacion de la invencion proporciona compuestos de la formula I o II preferiblemente de la formula I como se han definido antes donde R_4 es OCH_3 En otra realizacion de la invencion se proporcionan compuestos de la formula I o II donde R_4 es CH_3 En otra realizacion R_4 es $-CH_2CH_3$ En otra realizacion R_4 es cloro En
15 otra realizacion R_4 es bromo

En otra realizacion se proporciona un compuesto de la formula I o II preferiblemente de la formula I donde R_4 es CF_3

En otra realizacion se proporciona un compuesto de la formula I o II preferiblemente de la formula I donde R_4 es CH_2OH

20 En otra realizacion se proporciona un compuesto de la formula I o II preferiblemente de la formula I donde R_4 es CH_2OCH_3

En otra realizacion se proporciona un compuesto de la formula I o II preferiblemente de la formula I donde R_4 es $-CH_2OCF_3$

En otra realizacion de la invencion el compuesto de la formula I o II preferiblemente de la formula I es como se ha definido antes y R_4 es SCH_3
25

En otra realizacion se proporciona un compuesto de la formula I o II preferiblemente de la formula I donde R_4 es $S(O)CH_3$

En otra realizacion se proporciona un compuesto de la formula I o II preferiblemente de la formula I donde R_4 es $S(O)_2CH_3$

30 En otra realizacion se proporciona un compuesto de la formula I o II preferiblemente de la formula I donde R_4 es $C(O)CH_3$

En otra realizacion se proporciona un compuesto de la formula I o II preferiblemente de la formula I donde R_4 es $NR_{24}R_{25}$ Preferiblemente R_{24} y R_{25} son alquilo C_1 C_4 o hidrogeno En una realizacion mas particular R_4 es NH_2 $NHCH_3$ o

35 $NH(CH_3)_2$

En otra realizacion se proporciona un compuesto de la formula I o II preferi-

blemente de la formula I donde R_4 es NO_2

En otra realizacion se proporciona un compuesto de la formula I o II preferiblemente de la formula I donde R_4 es $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$

En otra realizacion se proporciona un compuesto de la formula I o II preferiblemente de la formula I donde R_4 es CN

En otra realizacion la invencion proporciona compuestos de la formula I II o III como se han definido antes donde B es NR_1R_2 o NHCHR_1R_2 Si B es NR_1R_2 R_1 es preferiblemente alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$ cicloalquilo $\text{C}_3\text{--C}_8$ o (alquilenos $\text{C}_1\text{--C}_6$)(cicloalquilo $\text{C}_3\text{--C}_8$) mas preferiblemente (alquilenos $\text{C}_1\text{--C}_6$)(cicloalquilo $\text{C}_3\text{--C}_8$) y R_2 es preferiblemente alquilo $\text{C}_1\text{--C}_{12}$ que opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y esta opcionalmente sustituido con uno a tres atomos de fluor Preferiblemente B es $\text{N}(\text{CH}_2\text{-ciclopropilo})(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ o $\text{N}(\text{CH}_2\text{-ciclopropilo})(\text{CH}_2\text{CF}_3)$

Si B es NHCHR_1R_2 entonces R_1 es preferiblemente $\text{C}(\text{O})\text{H}$ $\text{C}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_1\text{--C}_6)$ o alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$ donde dicho alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$ esta opcionalmente sustituido con uno a seis atomos de fluor o uno o dos R_8 seleccionados independientemente entre alquilo $\text{C}_1\text{--C}_4$ hidroxu y $-\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{--C}_6)$ y R_2 es preferiblemente alquilo $\text{C}_1\text{--C}_{12}$ que opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y que esta opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre fluor y alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$ Preferiblemente si B es NHCHR_1R_2 entonces R_1 se selecciona independientemente entre CH_2CH_3 y CF_2CH_3 y R_2 se selecciona independientemente entre CH_2CH_3 CF_2CH_3 $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ $\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3$ $\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$ y $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ Preferiblemente B es $\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ $\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CF}_2\text{CH}_3)$ $\text{NHCH}(\text{CF}_2\text{CH}_3)_2$ $\text{NHCH}(\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3)(\text{CF}_2\text{CH}_3)$ $\text{NHCH}(\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ $\text{NHCH}(\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ $\text{NHCH}(\text{C}(\text{O})\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ $\text{NHCH}(\text{C}(\text{O})\text{CH}_3)(\text{CF}_2\text{CH}_3)$ $\text{NHCH}(\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ o $\text{NHCH}(\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2)(\text{CF}_2\text{CH}_3)$ o preferiblemente B es $\text{N}(\text{CH}_2\text{-ciclopropilo})(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ $\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ $\text{NHCH}(\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3)(\text{CF}_2\text{CH}_3)$ $\text{NHCH}(\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ $\text{NHCH}(\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ $\text{NHCH}(\text{C}(\text{O})\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ o $-\text{NHCH}(\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$

En otra realizacion de la invencion B se selecciona entre OCHR_1R_2 SCHR_1R_2 CHR_1NHR_2 $\text{CHR}_1\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}_2$ CHR_2OR_1 y $-\text{CHR}_1\text{OR}_2$

En otra realizacion de la invencion se proporciona un compuesto de la formula I II o III como se han definido antes donde R_3 es metilo etilo O-CH_3 O-CF_3 Cl S-CH_3 o CF_3 Preferiblemente R_3 es metilo

En otra realizacion de la invencion se proporciona un compuesto de la formula III como se ha definido antes donde la linea de puntos en $\text{C}=\text{N}(\text{R}_8)$ representa un doble enlace y la linea de puntos en $\text{C}=\text{G}$ no representa un doble enlace y $\text{C}=\text{G}$ es

$\text{CH}_2 \text{ C(H)(CH}_3) \text{ o C(H)(CH}_2\text{CH}_3)$

En otra realizacion de la invencion se proporciona un compuesto de la formula III donde la linea de puntos en $\text{C} \cdots \text{G}$ representa un doble enlace y $\text{C} \cdots \text{G}$ es $\text{C}=\text{O}$ $\text{C}=\text{S}$ o $\text{C}=\text{NH}$ y $\text{C} \cdots \text{N(R}_6)$ es $\text{C} \text{ NH}$ o $\text{C} \text{ N(alquilo C}_1 \text{ C}_4)$

5 En otra realizacion de la invencion se proporciona un compuesto de la fórmula II como se ha definido antes donde $\text{CR}_{16}\text{R}_{17}$ y CR_4R_6 se seleccionan cada uno independientemente entre $\text{C}=\text{O}$ CH_2 $\text{CH(alquilo C}_1 \text{ C}_4)$ $\text{C(alquilo C}_1 \text{ C}_2)_2$ ciclopropilo CHOH CHOCH_3 $\text{C(OCH}_2\text{CH}_2)$ y $\text{C(CH}_2\text{OCH}_2)$

10 En otra realizacion se proporciona un compuesto de la fórmula II donde $\text{CR}_{16}\text{R}_{17}$ se selecciona entre CH_2 $\text{CH(alquilo C}_1 \text{ C}_4)$ $\text{C(alquilo C}_1 \text{ C}_2)_2$ ciclopropilo CHOH y CHOCH_3 y CR_4R_6 es $\text{C}=\text{O}$ CH_2 $\text{CH(alquilo C}_1 \text{ C}_2)$ o CHOCH_3

En otra realizacion de la invencion se proporciona un compuesto de la formula I II o III como se han definido antes donde R_5 es anillo o heteroanillo opcionalmente sustituido seleccionado entre los grupos opcionalmente sustituidos fenilo tiazolilo nafi-
15 tilo tienilo benzotienilo pindilo quinolilo quinazolinilo quinoxalinilo pirazinilo pirimidinilo indazolilo imidazolilo furanilo bencimidazolilo benzofuranilo benzotiazolilo benzoisoxazolilo isotiazolilo pirazolilo pirrolilo indolilo pirrolopindilo oxazolilo benzoxazolilo benzotriazolilo pindilo benzo[1,3]dioxolilo y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxo-
nilo

20 En otra realizacion R_5 esta sustituido con uno a cuatro R_{27} seleccionados independientemente entre alquilo $\text{C}_1 \text{ C}_4$ $\text{O(alquilo C}_1 \text{ C}_4)$ cloro bromo $\text{CH(CH}_3)(\text{OH})$ $\text{C(CH}_3)_2(\text{OH})$ $\text{CH(CH}_3)(\text{OCH}_3)$ $\text{C(CH}_3)_2(\text{OCH}_3)$ OCF_3 OCHF_2 O-ciclopropilo $(\text{CH}_2\text{-ciclopropilo})$ $\text{CH(CF}_3)(\text{OH})$ $\text{CH(CF}_3)(\text{OCH}_3)$ $\text{C(=O)(CF}_3)$ 2 ciclopropil 1 OH 1 ciclopropil-2 OH 1-ciclopropil 1 NH_2 O-oxetanilo O tetrahidrofuranilo ciclopropilo
25 y SCH_3

En otra realizacion de la invención se proporciona un compuesto de la formula I II o III como se han definido antes donde R_5 es fenilo pindilo o pirimidilo sustituido con dos o tres grupos R_{27} En una realizacion mas particular R_5 es fenilo sustituido con dos o tres grupos R_{27}

30 En otra realizacion se proporciona un compuesto de la fórmula I II o III preferiblemente de la formula I como se han definido antes donde R_5 es fenilo pindilo o pirimidilo sustituido con dos o tres grupos R_{27} seleccionados entre halo (haloalquilo $\text{C}_1 \text{ C}_4$) COR_{24} OR_{25} $\text{C(O)NR}_{24}\text{R}_{25}$ y alquilo $\text{C}_1 \text{ C}_{10}$ que esta opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes preferiblemente un sustituyente seleccionados entre
35 hidroxi alcoxi $\text{C}_1 \text{ C}_6$ y $\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$ Preferiblemente cada R_{27} se selecciona independientemente entre metilo etilo CF_3 OCH_3 $-\text{OCF}_3$ C(O)NH_2 C(O)NHCH_3 C(O)CF_3

C(O)CH₃ CH(OH)CH₃ cloro bromo fluor OCH₂CH₃ O-ciclopropilo CH₂NH₂ CH₂NHCH₃ CH₂N(CH₃)₂ CH₂OCH₃ y -CH(OCH₃)CH₃ Mas preferiblemente cada R₂₇ se selecciona independientemente entre metilo etilo CF₃ OCH₃ -OCF₃ C(O)NH₂ C(O)NHCH₃ cloro bromo y fluor

5 En otra realizacion se proporciona un compuesto de la formula I II o III preferiblemente de la formula I donde R₅ es fenilo y esta sustituido con uno o tres sustituyentes R₂₇ independientemente seleccionados entre metilo cloro OCH₃ OCF₃ bromo y C(O)NH₂

10 En otra realizacion de la invencion se proporciona un compuesto de la fórmula I como se ha definido antes donde Z es O NH o NC(=O)CF₃ Preferiblemente Z es O

En una realizacion preferida de la invencion se proporciona un compuesto de la fórmula I donde Z es O B es NHCHR₁R₂ donde R₁ es preferiblemente C(O)H C(O)(alquilo C₁ C₆) o alquilo C₁ C₆ donde dicho alquilo C₁ C₆ esta opcionalmente
15 sustituido con uno a seis átomos de fluor o uno o dos R₈ independientemente seleccionados entre alquilo C₁ C₄ hidroxil y -O-(alquilo C₁ C₆) y donde R₂ es preferiblemente alquilo C₁ C₁₂ que opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y esta opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre fluor y alquilo C₁ C₆ R₅ es fenilo pindilo o pirimidilo sustituido con dos o tres grupos
20 R₂₇ seleccionados entre halo (haloalquilo C₁ C₄) COR₂₄ OR₂₅ C(O)NR₂₄R₂₅ y alquilo C₁ C₁₀ que esta opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes preferiblemente un sustituyente seleccionado entre hidroxil alcoxi C₁ C₆ y NR₂₄R₂₅ y R₄ es -C(O)NR₂₄R₂₅ R₂₄ y R₂₅ de C(O)NR₂₄R₂₅ se seleccionan en una realizacion mas particular independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁ C₄

25 En otra realizacion preferida de la invencion se proporciona un compuesto de la fórmula I donde Z es O B es NHCHR₁R₂ donde R₁ de NHCHR₁R₂ es preferiblemente C(O)H -C(O)(alquilo C₁-C₆) o -alquilo C₁ C₆ donde dicho alquilo C₁ C₆ está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de fluor o uno o dos R₈ independientemente seleccionados entre -alquilo C₁ C₄ hidroxil y -O-(alquilo C₁-C₆) y donde R₂ de
30 NHCHR₁R₂ es preferiblemente alquilo C₁ C₁₂ que opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y esta opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre fluor y alquilo C₁ C₆ R₅ es fenilo pindilo o pirimidilo sustituido con dos o tres grupos R₂₇ seleccionados entre halo (haloalquilo C₁ C₄) COR₂₄ OR₂₅ -C(O)NR₂₄R₂₅ y alquilo C₁-C₁₀ que esta opcionalmente sustituido con uno a tres
35 sustituyentes preferiblemente un sustituyente seleccionado entre hidroxil alcoxi C₁ C₆ y NR₂₄R₂₅ y R₄ es NR₁R₂ donde R₁ de NR₁R₂ es preferiblemente alquilo C₁ C₆

cicloalquilo C_3-C_8 o (alquileo C_1-C_6)(cicloalquilo C_3-C_8) mas preferiblemente (alquileo C_1-C_6)(cicloalquilo C_3-C_8) y R_2 de NR_1R_2 es preferiblemente alquilo C_1-C_{12} que opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y está opcionalmente sustituido con uno a tres atomos de fluor. Preferiblemente B es $N(CH_2\text{-ciclopropilo})(CH_2CH_3)$ o $N(CH_2\text{-ciclopropilo})(CH_2CF_3)$

Ejemplos de los compuestos prefendos de esta invencion son

- 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1 hidroximetil propilamino)-6 N dimetil nicotinamida
- 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1 metoximetil propilamino)-6 N dimetil nicotinamida
- 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1 metoximetil propilamino)-6-metil-nicotinamida
- 10 2 (4-bromo-2 metoxi-fenoxi)-4-(1-etil propilamino)-6-metil nicotinamida
- 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1 etil-2 metoxi propilamino)-6 metil nicotinamida
- 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1 etil-2 metoxi-propilamino)-6 N dimetil nicotinamida
- 2 (4-cloro-2 trifluorometoxi fenoxi)-4-(1 etil propilamino)-6-metil nicotinamida
- 2 (4-cloro-2 trifluorometoxi fenoxi)-4-(1-etil propilamino)-6-N dimetil nicotinamida
- 15 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1S,2R-1 etil 2 metoxi propilamino)-6 N dimetil nicotinamida y
- 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1S,2S-1 etil 2 metoxi propilamino)-6 N dimetil nicotinamida

y sus sales farmaceuticamente aceptables

20 Otros ejemplos de compuestos prefendos de la invencion son

- 2 (4-bromo-2 metoxi fenoxi)-4-(1 etil propilamino)-6-metil nicotinonitrilo
- 4-[4-(1 etil-propoxi)-3,6-dimetil pindin-2-iloxi]-3,5-dimetil benzamida
- éster metilico del acido 2 (4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-6-metil-4-(1 metilsulfanilmetil propilamino)-nicotinico
- 25 éster metilico del acido 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1 hidroximetil propilamino)-6-metil nicotinico
- 2 (4-bromo-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1-etil propilamino)-6-metil nicotinonitrilo
- éster metilico del acido 2 (4-cloro-2 trifluorometoxi fenoxi)-4-(1 etil propilamino)-6-metil nicotinico y
- 30 éster metilico del ácido 2 (4 cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-6-metil-4-(tetrahydro-furan-3-il amino) nicotinico
- y sus sales farmaceuticamente aceptables

Otros ejemplos de compuestos de la invencion son

- acido 2 (4-bromo-2 metil-fenilamino)-4-(1-etil-propoxi)-6-metil nicotinico
- 35 [2 (4-bromo-2 metil fenilamino)-4-(1 etil propoxi)-6-metil-pindin-3-il] metanol
- acido 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1 hidroximetil-propilamino)-6-metil nicotinico

2 (4 cloro-2 6-dimetil fenoxi)-4 (1 hidroximetil propilamino)-6 metil nicotinamida

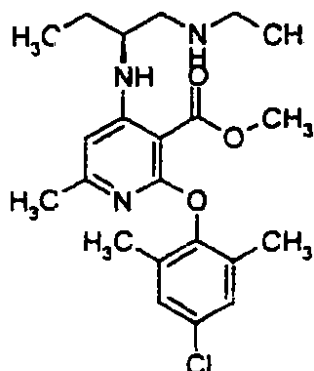
2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi) N etil-4-(1 hidroximetil propilamino)-6-metil nicotinamida

2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi)-4-(1 hidroximetil propilamino)-6 N dimetil nicotinamida

ciclopropilmetil [2 5 6 trimetil 7 (2 4 6-trimetil-fenil) 7H pirrolo[2 3 d]pírimidín 4-il] ami

5 na

ciclopropilmetil [3 6 dimetil-2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindín 4-il]-etil amina



éster metílico del ácido 2 (4-cloro-2 6 dimetil fenoxi)-4-(1 metoxycarbonil propilamino)

6 metil nicotínico

10 éster metílico del ácido 2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi)-4-(1 metoxycarbonil propilamino)

6 metil nicotínico

3 3 6 trimetil 2 (2 4 6 trimetil fenoxi) 3 4 5 6 tetrahidro 2H [1 4]bipindínio

2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi)-6 N dimetil-4-(S) (tetrahidro-furan 3 ilamino)

nicotinamida

15 [7 (4-bromo-2 6-dimetil fenil) 2 5-dimetil 7H pirrolo[2 3-d]pírimidín-4-il]-(tetrahidro-fu

ran 3-il) amina

2 5 6 trimetil-4-pirrolidín 1 il-7 (2 4 6-trimetil-fenil) 7H pirrolo[2 3-d]pírimidina

(2 pirrolidín-1 il etil)-[2 5 6-trimetil 7 (2 4 6 trimetil fenil) 7H pirrolo[2 3-d]pírimidín-4-il]

amina

20 (tetrahidro-furan-3-il) [2 5 6-trimetil 7 (2 4 6-trimetil fenil) 7H pirrolo[2 3-d]pírimidín-4-il]

amina

oxima del 2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi)-6-metil-4-(tetrahidro-furan-3 ilamino) pindín-3-carbaldehído

[3 6 dimetil 2 (2 4 6-trimetil-fenoxi) pindín-4-il] (2 pirrolidín 1 il-etil) amina

25 N [3 6-dimetil-2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindín-4-il] 2 2 2 trifluoro-N (2 pirrolidín 1 il-etil)

acetamida

N2 [3 6-dimetil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindín-4-il]-N1 N1 dimetil butano 1 2-diamina

éster metílico del ácido 2 (4-cloro-2 6-dimetil-fenoxi)-4-(1-etil-2 metilamino-propilami

no)-6-metil nicotínico

- [3 6-dimetil 2 (2 4 6-trimetil-fenoxi) pindin-4-il] (3 metil butil) (2 pirrolidin 1 il etil) amina
- (3 3-dimetil butil) [3 6-dimetil 2 (2 4 6-trimetil-fenoxi) pindin-4 il] (2 pirrolidin 1 il etil) amina
- 5 [3 6-dimetil 2 (2 4 6-trimetil-fenoxi) pindin-4-il] morfolin 4-il amina
- acido 4 (1 etil propoxi) 2 (4-metoxi-2 metil fenilamino) 6-metil nicotínico
- acido 2 (4-cloro-2 metil fenilamino) 4 (1 etil propoxi)-6 metil nicotínico
- acido 4-(1-etil-propilamino)-6-metil 2-(2 4 6-trimetil pindin-3-iloxi)-nicotínico
- N2 [3 6-dimetil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindin-4-il] N1 pindin 3-ilmetil butano 1 2 diamina
- 10 N2 [3 6-dimetil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi)-pindin-4-il] N1 tiazol 2 ilmetil butano-1 2 diamina
- acido 2 (2 4 dimetil fenilamino)-4-(1 etil propoxi)-6-metil nicotínico
- [2 (4-cloro-2 metil fenilamino)-4 (1-etil propoxi)-6 metil pindin 3-il]-metanol
- 15 2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi)-4-(1 hidroximetil-propilamino)-6-metil nicotínitrilo
- 1 (4-cloro 2 metil fenil) 5-(1 etil propoxi) 7 metil 1 4-dihidro-2H 3 oxa 1 8-diaza naftaleno
- 4-(1 etil-propilamino) 2 metil 7 (2 4 6-trimetil fenil) 7H pirrolo[2 3-d]pinimidina 5 6-diona
- 20 4-(1 etil propilamino) 2 metil 7 (2 4 6-trimetil fenil) 5 7 dihidro-pirrolo[2 3 d]pinimidin-6-ona
- acido 4-[3-ciano-4 (1 etil propilamino)-6-metil pindin-2 iloxi] 3-metoxi-benzoico
- 2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi)-4-(1 metoximetil propilamino)-6-metil nicotinamida
- 2 (4-cloro-2 6-dimetil-fenoxi)-4-(1 metoximetil propilamino)-6 N dimetil nicotinamida
- 25 2 (4-cloro-2 6-dimetil-fenoxi) N (1 hidroximetil propil)-4 (1 hidroximetil propilamino)-6-metil nicotinamida

y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriores

- La invención se refiere también a una composición farmacéutica para el tratamiento de (a) un trastorno o condición cuyo tratamiento pueda ser realizado o facilitado
- 30 antagonizando el CRF incluyendo pero sin limitarse a ellos los trastornos inducidos o facilitados por el CRF o (b) un trastorno o condición seleccionado entre los trastornos inflamatorios tales como artritis reumatoide y osteoartritis dolor asma psoriasis y alergias trastornos generalizados de ansiedad angustia fobias incluyendo la fobia social agorafobia y fobias específicas trastornos obsesivo-compulsivos trastorno de
- 35 estrés posttraumático trastornos del sueño inducidos por el estrés percepción de dolor tal como fibromialgia trastornos del estado de ánimo tales como la depresión inclu

yendo la depresion mayor depresion de un unico episodio depresion recurrente depresion inducida por abusos en la infancia trastornos del estado de animo asociados con el sindrome premenstrual y depresion posparto distimia trastornos bipolares ciclotimia sindrome de fatiga cronica dolor de cabeza inducido por el estres cancer sindrome del intestino irritable enfermedad de Crohn colon espastico ileo posoperatorio ulcera diarrea fiebre inducida por estres infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington enfermedades gastrointestinales trastornos de la alimentacion tales como anorexia y bulimia nerviosa estres hemorragico dependencias quimicas o adicciones incluyendo las dependencias o adicciones al alcohol cocaína heroína benzodiazepinas u otras drogas sintomas de abstinencia de las drogas y el alcohol episodios psicoticos inducidos por el estres sindrome del enfermo eutiroideo sindrome de la hormona antidiuretica inapropiada obesidad infertilidad trauma cerebral trauma de la medula espinal lesion neuronal isquémica incluyendo la isquemia cerebral por ejemplo la isquemia cerebral del hipocampo lesion neuronal excitotóxica epilepsia ictus disfunciones inmunes incluyendo las disfunciones inmunes inducidas por el estrés incluyendo el sindrome de estrés porcino la fiebre del transporte bovino fibrilacion paroxismica equina disfuncion por confinamiento en los pollos estrés de torcimiento en las ovejas y estres de interaccion humana-animal en perros espasmos musculares incontinencia urinaria demencia senil del tipo del Alzheimer demencia por multinfartos esclerosis lateral amiotrófica hipertension taquicardia insuficiencia cardiaca congestiva osteoporosis parto prematuro hipoglicemia y Síndrome X en un mamifero incluyendo los seres humanos o en un ave que comprende una cantidad de un compuesto de la formula I

II o III o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables que es efectiva en el tratamiento de tal trastorno o condicion y un vehiculo farmacéuticamente aceptable

La invención incluye además un metodo para el tratamiento de (a) un trastorno o condicion cuyo tratamiento pueda ser realizado o facilitado antagonizando el CRF incluyendo pero sin limitarse a ellos los trastornos inducidos o facilitados por el CRF o

(b) un trastorno o condición seleccionado entre los trastornos inflamatorios tales como artritis reumatoide y osteoartritis dolor asma psoriasis y alergias trastornos generalizados de ansiedad angustia fobias incluyendo la fobia social agorafobia y fobias especificas trastornos obsesivo-compulsivos trastorno de estres posttraumatico trastornos del sueño inducidos por el estrés percepcion de dolor tal como fibromialgia

trastornos del estado de animo tales como la depresion incluyendo la depresión mayor depresión de un unico episodio depresión recurrente depresion inducida por

abusos en la infancia trastornos del estado de ánimo asociados con el síndrome premenstrual y depresión posparto distimia trastornos bipolares ciclotimia síndrome de fatiga crónica dolor de cabeza inducido por el estrés cáncer síndrome del intestino irritable enfermedad de Crohn colon espástico íleo posoperatorio úlcera diarrea

5 fiebre inducida por estrés infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington enfermedades gastrointestinales trastornos de la alimentación tales como anorexia y bulimia nerviosa estrés hemorrágico dependencias químicas o adicciones incluyendo las dependencias o adicciones

10 al alcohol cocaína heroína benzodiazepinas u otras drogas síntomas de abstinencia de las drogas y el alcohol episodios psicóticos inducidos por el estrés síndrome del enfermo eutiroideo síndrome de la hormona antidiurética inapropiada obesidad infertilidad trauma cerebral trauma de la médula espinal lesión neuronal isquémica incluyendo la isquemia cerebral por ejemplo la isquemia cerebral del hipocampo lesión

15 neuronal excitotóxica epilepsia ictus disfunciones inmunes incluyendo las disfunciones inmunes inducidas por el estrés incluyendo el síndrome de estrés porcino la fiebre del transporte bovino fibrilación paroxismal equina disfunción por confinamiento en los pollos estrés de torcimiento en las ovejas y estrés de interacción humana-animal en perros espasmos musculares incontinencia urinaria demencia senil del

20 tipo del Alzheimer demencia por múltiples infartos esclerosis lateral amiotrófica hipertensión taquicardia insuficiencia cardíaca congestiva osteoporosis parto prematuro hipoglucemia y Síndrome X en un mamífero incluyendo los seres humanos o en un ave que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad de un compuesto de la fórmula I II o III o de una de sus sales farmacéuticamente

25 aceptables que es efectiva para tratar tal trastorno o condición

La presente invención proporciona también una composición farmacéutica y un método para tratar una condición que comprende administrar un compuesto de la fórmula I II o III en una cantidad efectiva para tratar dicha condición donde dicha condición se selecciona del grupo constituido por a) ritmo circadiano anormal b) depresión

30 donde además se administra un segundo compuesto para tratar la depresión teniendo dicho segundo compuesto para tratar la depresión un comienzo de acción que está retrasado con respecto al de dicho antagonista del CRF y c) emesis. El método mencionado se puede practicar de acuerdo con la información proporcionada por la Solicitud de patente provisional de Estados Unidos No. 60/151 183 presentada el

35 27 de agosto de 1999 que describe el tratamiento de las condiciones mencionadas usando antagonistas del CRF en general y que se incorpora aquí en su totalidad como

referencia

Los compuestos de la fórmula I, II o III descritos aquí se pueden usar también para tratar las formas de insuficiencia cardíaca descritas en la Serie de Estados Unidos No. 09/248 073 citada antes y se pueden preparar por tanto en composiciones farmacéuticas

Ejemplos de formas o manifestaciones más específicas de ritmo circadiano anormal que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen pero sin limitarse a ellos el síndrome del cambio de la zona del tiempo que da como resultado trastornos afectivos estacionales, trastornos del sueño por turnos irregulares de trabajo, patrón irregular de sueño-despertar, síndrome de la fase retrasada del sueño que resulta de dicho ritmo circadiano anormal, síndrome de la fase adelantada del sueño o trastorno de sueño-despertar de más de 24 horas que resulta de dicho ritmo circadiano anormal. Además, el compuesto de la fórmula I, II o III se puede combinar en el método o en la composición farmacéutica para el tratamiento del ritmo circadiano anormal con un segundo compuesto que es útil para tratar un trastorno del sueño, por ejemplo, los antagonistas de la taquiquinina, los agonistas de los receptores cerebrales GABA, compuestos metalérgicos, agonistas del receptor cerebral GABA, antagonistas del receptor 5HT₂ y compuestos que se unen al receptor D₄. Sin embargo, otros compuestos o sustancias útiles para tratar un trastorno del sueño se pueden combinar con un compuesto de la fórmula I, II o III. Tales métodos y composiciones están descritos con mayor detalle en la Solicitud de patente provisional de Estados Unidos N° 60/151 183 citada antes.

En otra realización, dicha condición es la depresión y el segundo compuesto que tiene acción retardada para tratar la depresión se selecciona del grupo constituido por inhibidores selectivos de la reabsorción de la serotonina, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la absorción de la norepinefrina, lito, bupropión, sertralina, fluoxetina, trazodona y un antidepresivo tricíclico seleccionado del grupo constituido por imipramina, amitriptilina, trimipramina, doxepina, desipramina, nortriptilina, protriptilina, amoxapina, clomipramina, maprotilina y carbamacepina y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados.

En otra realización, la condición a ser tratada es la emesis y el método comprende administrar además un segundo compuesto para tratar la emesis. El segundo compuesto para tratar la emesis se puede seleccionar pero sin limitarse a ellos entre los antagonistas de la taquiquinina, antagonistas de 5HT₃, agonistas de GABA e inhibidores de la sustancia P. Categorías más específicas de la emesis evaluadas en la presente invención incluyen la emesis inducida por una condición o agente selectivo-

nado del grupo constituido por el embarazo trastornos vestibulares enfermedad posquirúrgica obstrucción gastrointestinal motilidad gastrointestinal reducida dolor visceral migraña cambios en la presión intracraneal quimioterapia radiación toxinas y analgésicos opiáceos

5 Descripción detallada de la invención

Se describen a continuación métodos para preparar los compuestos y composiciones de esta invención. En la exposición y esquemas de reacción que siguen R_1 a R_9 , R_{11} , R_{12} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , A, B, G, las líneas de puntos y las fórmulas estructurales I, II, III, X, XI, XII y IV, a menos que se indique otra cosa, son como se han definido antes.

10 Siempre que se hace referencia aquí a alquilo, se engloban tanto los grupos alquilo de cadena lineal como los de cadena ramificada. Por ejemplo, alquilo C_1 - C_6 engloba tanto los grupos alquilo de cadena lineal como los de cadena ramificada de uno a seis átomos de carbono, incluyendo (pero sin limitarse a ellos) metilo, etilo, isopropilo, *t*-butilo y hexilo.

15 Siempre que R_2 o R_5 es un grupo heterocíclico, la unión del grupo se realiza por medio de un átomo de carbono.

Siempre que se hace referencia aquí a alquilo C_1 - C_4 o alquilo C_1 - C_6 que puede contener un doble o triple enlace, en las definiciones anteriores, se entiende que al menos dos carbonos están presentes en el alquilo para formar un doble o triple enlace.

20 Siempre que se hace referencia aquí a halo o halógeno, significa fluor, cloro, bromo o yodo, a menos que se diga otra cosa.

Los términos "tratamiento", "tratar" y similares se indican para incluir tanto el retraso como la inversión de la progresión de un trastorno, así como también la curación del trastorno. Estos términos incluyen también el alivio o reducción de los síntomas de un trastorno o condición, incluso si el trastorno o condición no han sido realmente eliminados, e incluso si la progresión del trastorno o condición no se ha retrasado ni invertido. El término "tratamiento" y los términos similares incluyen también el tratamiento profiláctico de trastornos y condiciones.

30 El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno; esto es, uno o más átomos de fluor, bromo, yodo o cloro. Además, se entiende que cuando un grupo alquilo puede estar de acuerdo con esta memoria descriptiva y reivindicaciones, sustituido con, por ejemplo, uno a nueve, por ejemplo, nueve átomos, los opcionales uno a nueve átomos de fluor, son solamente una opción cuando hay presente un número suficiente de átomos de carbono en el grupo alquilo.

35 El término "anillo" de las definiciones anteriores significa, a menos que se indi

que otra cosa un radical organico derivado de un hidrocarburo aromatico por separacion de un atomo de hidrogeno Ejemplos de grupos anillo son fenilo y naftilo

El termino heterocicloalquilo a menos que se indique otra cosa significa un anillo mono-carbociclico o biciclico de 4 a 8 miembros en el que al menos un atomo de carbono está reemplazado por un miembro heterologo seleccionado entre oxigeno nitrogeno N (alquilo) o S(O)_m donde m es cero 1 2 o 3 Generalmente los grupos heterocicloalquilo comprenden hasta 4 miembros heterologos preferiblemente 1 2 o 3 miembros heterologos Los grupos heterocicloalquilo de los compuestos de la invencion pueden contener opcionalmente de uno a tres dobles enlaces El termino heterocicloalquilo incluye tambien grupos heteroanillo Ejemplos de grupos heteroanillo incluyen tienilo benzotienilo pindilo triazolilo quinolilo pirazinilo pinmidilo imidazolilo furanilo benzofuranilo benzotiazolilo isotiazolilo benzoisotiazolilo benzoisoxazolilo bencimidazolilo indolilo y benzoxazolilo Otros ejemplos de grupos anillo son pirazolilo triazolilo tetrazolilo isoxazolilo oxazolilo pirrolilo isoquinolinilo cinolinilo indazolilo indolizininilo ftalazinilo pindazinilo triazinilo isoindolilo purinilo oxadiazolilo triadiazolilo furazanilo benzofurazanilo benzotiofenilo benzotiazolilo benzoxazolilo quinazolilo quinoxalinilo naftindinilo y furopindinilo Los grupos heteroanillo preferidos son triazolilo tienilo benzotienilo pindilo quinolilo quinazolinilo quinoxalinilo pirazinilo pinmidilo indazolilo imidazolilo furanilo bencimidazolilo benzofuranilo benzotiazolilo benzoisoxazolilo isotiazolilo pirazolilo pirrolilo indolilo pirroliopindilo oxazolilo benzoxazolilo y benzotriadiazolilo Otros grupos heterocicloalquilo prefendos son tetrahidrofurano tetrahidropirano morfolino pirrolidino piperidino piperazino anillos [2 2 1] azabicclicos anillos [2 2 2] azabicclicos anillos [3 3 1] azabicclicos quinuclidino azetidino azetidinono oxindolo dihidroimidazolo y pirrolidinono Los grupos heterocicloalquilo de los compuestos de la invencion pueden estar unidos por C o por N cuando esto es posible

Los compuestos de la formula I en los que B es NR₁R₂ NHCHR₁R₂ OCHR₁R₂ o SCHR₁R₂ y R₃ es metilo etilo o cloro (de aqui en adelante R₁₉) se pueden preparar por la reaccion de un compuesto de la formula IV en el que D es Cl y A R₄ R₅ y Z son como se han definido antes con referencia a la fórmula I con un compuesto de la formula BH donde B es como se ha definido inmediatamente antes La reaccion se lleva a cabo en un disolvente en presencia de una base a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C a aproximadamente 230 °C Disolventes adecuados son los disolventes organicos tales como tetrahidrofurano (THF) acetonitrilo dimetilsulfóxido (DMSO) acetona alcohol alquilo C₂-C₁₅ cloroformo (CHCl₃) benceno xileno tolueno sulfolano pindina quinolina 2 4 6-trimetilpindina acetamida di al-

alquil(C₁ C₂) acetamida o 1 metil 2 pirrolidinona

Un método preferido para preparar los compuestos de la fórmula I en los que A es CR₇ y B es NR₁R₂ o NHCHR₁R₂ es el procedimiento de dos etapas descrito a continuación. En primer lugar se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV con un exceso de R₁NH₂ o NH₃ o un precursor equivalente de NH₃ (por ejemplo NaN₃, nBu₄N⁺N₃⁻ o NH₂OH) a temperatura desde aproximadamente 75 °C hasta aproximadamente 250 °C y a una presión desde aproximadamente 0 hasta aproximadamente 2068.8 kPa en un disolvente apropiado como se ha descrito antes para formar un compuesto de la fórmula I en el que B es NHR₁, NH₂, NH₂OH o N₃. Los compuestos de la fórmula I donde B es N₃ o NH₂OH se pueden convertir en los correspondientes compuestos de la fórmula I donde B es NH₂ por métodos bien conocidos en la técnica tales como hidrogenación o reducción. La alquilación de un compuesto de la fórmula I donde B es NHR₁ o NH₂ con un apropiado haluro de alquilo en presencia de una base apropiada tal como bis(trimetilsilil)amiduro de litio o de sodio, diisopropilamiduro de litio o de sodio, n-butil litio o t-butoxido de potasio en un disolvente apropiado tal como THF, dioxano o cloruro de metileno, dará el correspondiente compuesto de la fórmula I donde B es NR₁R₂. Alternativamente, la aminación reductora de un compuesto de la fórmula I donde B es NHR₁ o NH₂, por ejemplo la acilación seguida por reducción con un borohidruro (por ejemplo borohidruro de sodio) formará el correspondiente compuesto de la fórmula I donde B es NR₁R₂ o NHCHR₁R₂.

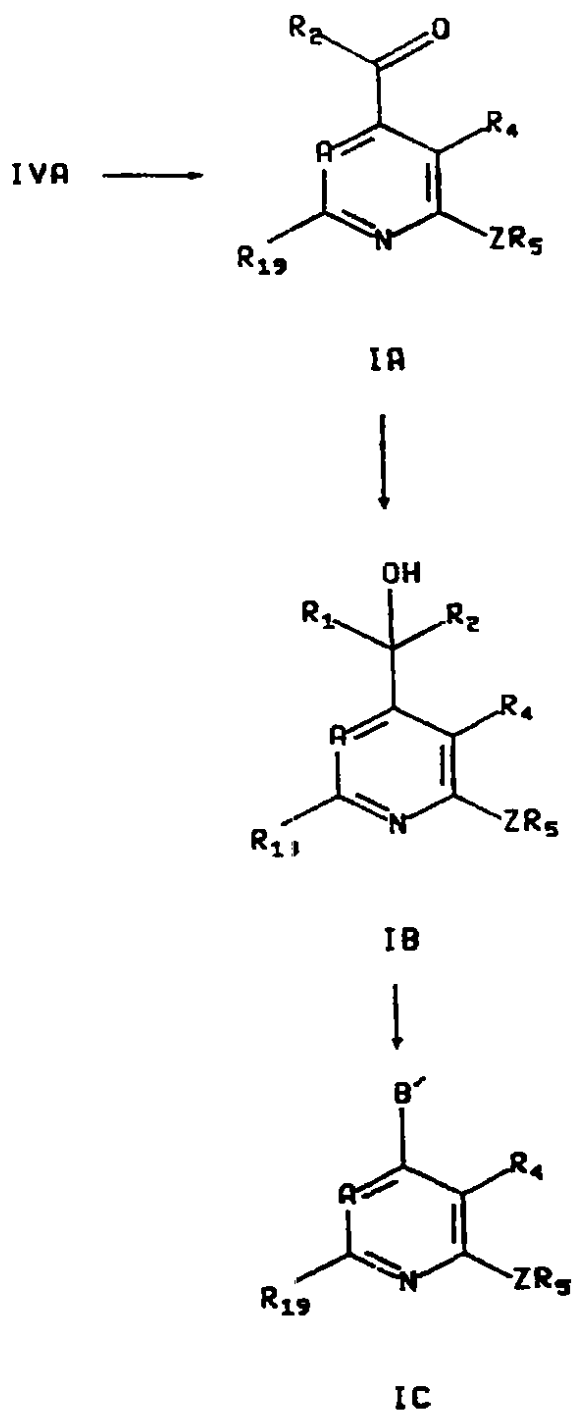
Cuando B es NR₁R₂ o NHCHR₁R₂ se puede usar un exceso de BH de ambos modos como reactivo y como base. Se pueden usar también bases distintas de BH tales como carbonato de potasio, tri-alquil (C₁ C₆) amina o hidruro de sodio. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 75 °C a 230 °C. Cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como hidruro de sodio, alcóxido C₁ C₆ de potasio o un compuesto de un organo-litio tal como n-butil-litio, se usa un equivalente molar de la amina.

Cuando B es OCHR₁R₂ o SCHCHR₁R₂ se puede usar una base que es capaz de desprotonizar a BH tal como un hidruro de un metal alcalino tal como hidruro de sodio o de potasio o una base organometálica tal como diisopropilamiduro de sodio, bis(trimetilsilil)amiduro de sodio, diisopropilamiduro de litio, bis(trimetilsilil)amiduro de litio, alcóxido C₁ C₄ de sodio o de potasio o n-butil litio. El disolvente usado puede ser por ejemplo tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetilsulfoxido, acetona, cloruro de metileno, tolueno, un alcohol C₂-C₅, cloroforno, benceno, xileno o 1 metil-2 pirrolidinona y la temperatura de reacción puede variar desde aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 180 °C y es preferiblemente desde aproximadamente 50 °C hasta apro-

ximadamente 80 °C

Los compuestos de las formulas I II y III en los que B es como se ha definido con referencia a las formulas I II y III y R_3 se define con referencia a las mismas excepto que R_3 no es metilo ni etilo (de aqui en adelante R_{20} que se define como R_3 con la excepcion de que no puede ser metilo ni etilo) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de las formulas I II y III donde R_3 es cloro con un nucleofilo de la formula $R_{20}H$ con o sin una base organica o inorganica Las bases adecuadas incluyen sodio e hidruro de sodio cuando $R_{20}H$ es un alcohol o un alcano-tiol y bases mas debiles tales como carbonato de potasio o trietilamina cuando $R_{20}H$ es una amina Los compuestos de la formula I donde R_{20} es fluor se pueden preparar a partir de los correspondientes compuestos en los que R_{20} es cloro por reaccion con fluoruro de tetra butilamonio Disolventes adecuados son dimetilsulfoxido tetrahidrofurano o cloruro de metileno preferiblemente tetrahidrofurano

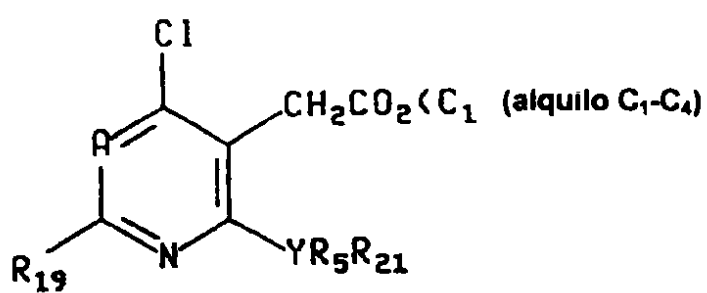
Los compuestos de la formula I en los que B es $CR_1R_2R_{11}$ $C(C=CR_2R_{12})R_1$ CHR_2OR_{12} CHR_2SR_{12} o $C(O)R_2$ y R_3 es R_{19} como se ha definido antes se pueden preparar como se detalla en el esquema 1

ESQUEMA 1

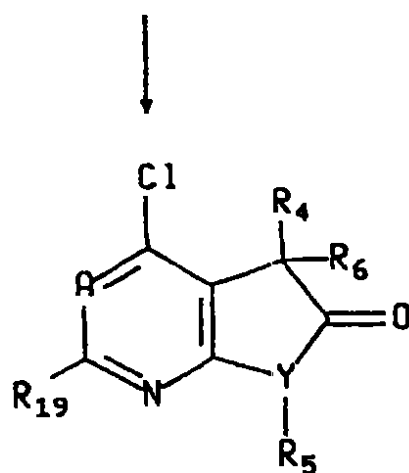
Los compuestos de la fórmula IV en los que D es ciano y A, R₄, R₅ y R₁₉ son
 5 como se han definido antes que tienen la fórmula IVA (que no se muestra) preparados
 haciendo reaccionar el correspondiente compuesto en el que D es cloro con cianuro
 de potasio o cianuro de cobre en dimetilsulfoxido, 1 metil 2 pirrolidinona, N,N-
 dimetilformamida (DMF) o acetamida, se hacen reaccionar con un reactivo de Grignard
 que contiene el grupo R₂ como se ha definido antes para formar los compuestos de la

fórmula IA La posterior reacción del compuesto de la fórmula IA con un reactivo de Grignard que contiene R_1 como se ha definido antes proporciona el compuesto de la fórmula IB Los correspondientes compuestos de la fórmula IC en los que B es $CR_1R_2R_{11}$ o $C(C=CR_2R_{12})R_1$ se pueden preparar por métodos convencionales Por tanto la reacción de IB con un ácido tal como ácido sulfúrico concentrado en ácido acético o sal interna de Burgess tal como el éster metílico de hidróxido de (carboxi sulfamilo)metilamonio da un compuesto de la fórmula IC en el que B es $C(C=CR_2R_{12})R_1$ La hidrogenación de un compuesto en el que B es $C(C=CR_2R_{12})R_1$ usando un catalizador de paladio/carbono (Pd/C) o de dióxido de platino da un compuesto IC en el que B es CHR_1R_2 La reacción del compuesto IB con trifluoruro de dietilaminoazufre o trifenilfosfina/tetracloruro de carbono da un compuesto IC en el que B es CR_1R_2F o CR_1R_2Cl respectivamente La reducción de un compuesto de la fórmula IA con borohidruro de sodio da un compuesto I en el que B es CHR_2OH La alquilación de este grupo CHR_2OH con haluro de alquilo tal como yoduro de alquilo en presencia de una base tal como hidruro de sodio a temperatura ambiente da un compuesto de la fórmula I en el que B es CHR_2OR_{12}

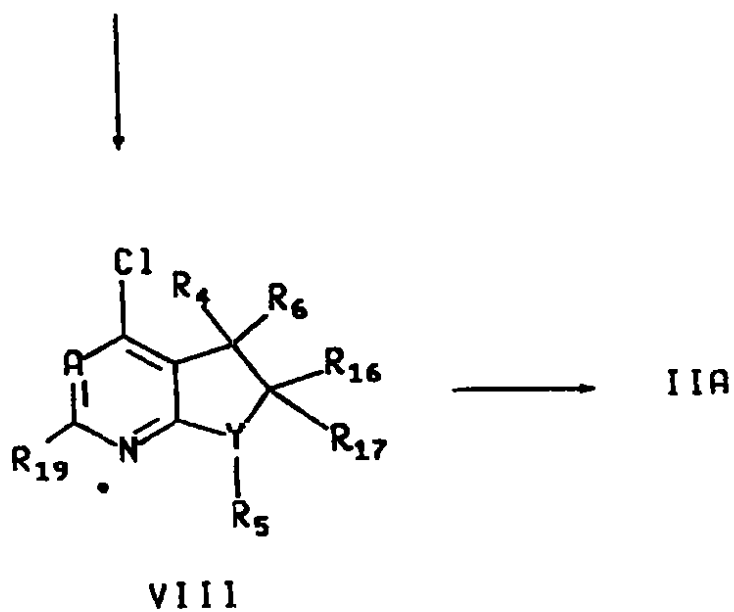
Los compuestos de la fórmula II en los que R_3 es R_{19} como se ha definido antes se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula IV en los que R_{19} , R_4 , R_5 y A son como se han definido antes D es cloro y YR_{21} es NH o CHR_{21} donde R_{21} es ciano o COO (alquilo C_1 C_4) de aquí en adelante fórmula IVB como se muestra en el esquema 2

ESQUEMA 2

IVB



VII



VIII

Los compuestos de la fórmula VII en los que R_4 y R_6 son cada uno hidrógeno e Y es N se pueden preparar calentando los compuestos de la fórmula IVB con un cata

lizador ácido en un disolvente adecuado tal como tolueno benceno t butanol acetonitrilo y acetona preferiblemente tolueno El catalizador ácido puede ser ácido sulfúrico ácido clorhídrico ácido p toluenosulfónico o ácido metilsulfónico preferiblemente ácido p-toluenosulfónico

5 Cuando Y en la fórmula IVB es CH o N se puede usar una base para desprotonizar el proton del compuesto de la fórmula IVB Disolventes adecuados son tetrahidrofurano tolueno y cloruro de metileno las temperaturas de reacción adecuadas están entre aproximadamente -78°C y 100°C preferiblemente de -78°C a 50°C y las bases adecuadas son hidruro de sodio hidruro de potasio t butoxido de potasio
10 bis(trimetilsilil)amiduro de litio y diisopropilamiduro de litio o sodio

Los compuestos de la fórmula VII en los que R_4 y R_6 son cada uno hidrogeno se pueden desprotonizar con una base tal como hidruro de sodio o un compuesto organometálico tal como bis(trimetilsilil)amiduro de litio seguido por el sofocamiento con un compuesto electrofílico que contiene el grupo R_4 tal como R_4L donde L es un grupo
15 labil tal como yodo bromo mesilato tosilato o con p-tolil N fluoro-N (alquil C_1 C_6) sulfonamida yodo p nitrobenceno dimetilformamida di (alquil C_1 C_4)-cetona formaldehído (alquil C_1 C_4) aldehído o bromo para proporcionar un compuesto de la fórmula VII en el que R_4 es fluor cloro bromo yodo hidroxilo alquilo C_1 C_4 S(alquilo C_1 C_4) CHO CH(OH)(alquilo C_1 C_4) C(OH)(di alquilo C_1 C_4) o CH_2OH La alquilación convencional posterior del grupo hidroxilo o la oxidación del grupo tioalquilo lleva a com-
20 puestos de la fórmula VII en los que R_4 es alcoxi C_1 C_4 y SO_n (alquilo C_1 C_4) donde n es 1 o 2 respectivamente La oxidación de los compuestos de la fórmula VII en los que R_4 es hidroxilo y R_6 es hidrogeno lleva a los correspondientes compuestos en los que CR_4R_5 es $C=O$ los cuales por aminación reductora con una amina apropiada se convierten en los correspondientes compuestos en los que R_4 es amino Los compuestos
25 de la fórmula VII en los que R_4 es nitro o amino se pueden formar haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula VII en los que R_4 y R_6 son ambos hidrogeno con un nitrato de alquilo para formar compuestos en los que CR_4R_6 es $C=NOH$ y oxidando o reduciendo para dar los compuestos de la fórmula VII en los que R_4 es nitro o amino
30 respectivamente

Los compuestos de la fórmula VII cuando uno de R_4 y R_6 es hidrogeno se pueden convertir en los correspondientes compuestos en los que R_{16} y R_{17} son ambos hidrogeno por reducción con un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano La misma reducción lleva a compuestos en los que R_{16} es hidrogeno
35 y R_{17} es hidroxilo cuando ninguno de los R_4 y R_6 es hidrogeno La alquilación cuando R_{17} es hidroxilo con yoduro de alquilo C_1 C_4 en presencia de hidruro de sodio da el co-

respondiente compuesto en el que R_{17} es O(alquilo C_1 C_4) La reacción de los compuestos de la fórmula VII con un compuesto organometálico tal como di (alquil C_1 C_6) cinc (alquil C_1 C_6) litio o bromuro de (alquil C_1 C_6) magnesio da compuestos de la fórmula VIII en los que uno de los R_{16} o R_{17} es alquilo C_1 C_6 y el otro es hidróxido

5 La conversión de los compuestos de la fórmula VIII a los correspondientes compuestos de la fórmula IIA es por los métodos descritos antes para la preparación de los compuestos de la fórmula I

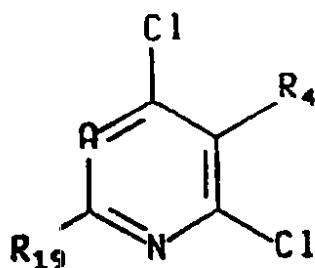
Los compuestos de la fórmula III en los que G es oxígeno o azufre y R_6 es hidrógeno se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula I en los que R_4 es amino y Z es NH con fosgeno difosgeno trifosgeno o tiofosgeno La reacción tiene lugar en presencia de una base tal como tri(alquil C_1 C_4)amina en un disolvente adecuado preferiblemente tetrahidrofurano desde aproximadamente -78°C hasta aproximadamente 50°C preferiblemente de 0°C a temperatura ambiente La alquilación estándar de estos compuestos en los que R_6 es hidrógeno con una base adecuada tal como hidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano seco proporciona compuestos de la fórmula III en los que R_6 es alquilo C_1 C_4

Los compuestos de la fórmula III en los que G es alquilo se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula I en el que R_4 es amino y Z es NH con un compuesto de la fórmula $\text{GC}(\text{O alquilo } C_1 C_2)_3$ en presencia de un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico (p-TsOH) ácido metanosulfónico (MsOH) cloruro de hidrógeno gas (HCl_g) o ácido sulfúrico concentrado (H_2SO_4) en un disolvente apropiado tal como tolueno xileno benceno dioxano o THF a una temperatura desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 140°C preferiblemente desde aproximadamente 50°C hasta aproximadamente la temperatura de reflujo Alternativamente un compuesto de la fórmula I en el que R_4 es amino y Z es NH se puede hacer reaccionar con $[\text{G}(\text{C}=\text{O})]_2\text{O}$ $\text{G}(\text{C}=\text{O})\text{Cl}$ o $\text{G}(\text{C}=\text{O})\text{F}$ en presencia de una base tal como piridina un derivado de piridina o una tri-(alquil C_1 C_4)amina en un disolvente apropiado tal como CH_2Cl_2 CHCl_3 THF dioxano tolueno o benceno a una temperatura desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción preferiblemente desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente temperatura ambiente seguido por ciclación del anillo en condiciones ácidas (por ejemplo con pTsOH MsOH HCl_g bromuro de hidrógeno gas (HBr_g) o H_2SO_4 concentrado) La ciclación del anillo se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado tal como un alcohol C_1 C_5 tolueno xileno benceno dioxano o THF Las temperaturas adecuadas para esta reacción pueden variar desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 140°C Preferiblemente la temperatu

ra de reaccion esta entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente la temperatura de reflujo

Los compuestos de la formula III en los que G es O-alquilo C₁ C₂ o -OCF₃ se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula III en el que G es oxigeno y R₆ es hidrogeno con un compuesto de la fórmula GOSO₂CF₃ en presencia de una base tal como tri(alquil C₁ C₄)amina o con bis(trimetilsilil)amiduro de litio en HMPA o DMF y despues sofocando la reaccion con un compuesto de la formula GO-SO₂OG o G X donde X es bromo cloro o SO₃CF₃

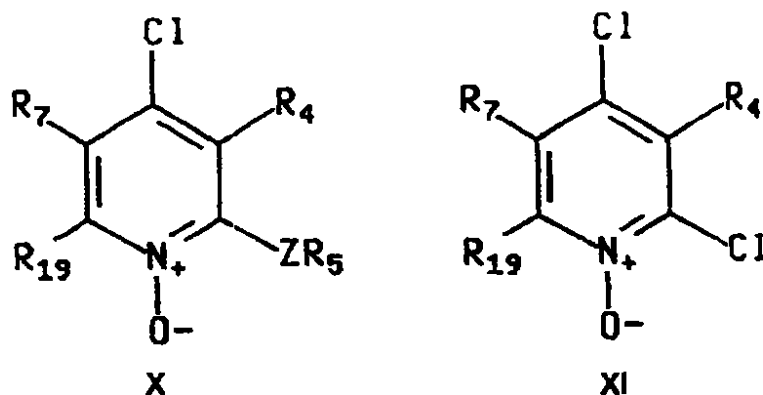
Los compuestos de la formula IV en los que D es cloro y ZR₅ es NHR₅ se pueden preparar a partir de los compuestos de la formula V



V

donde A y R₄ son como se han definido con referencia a la formula I y R₁₉ es como se ha definido antes por reaccion con R₅NH₂. La reaccion es en tetrahidrofurano o dimetilsulfoxido desde aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 150 °C preferiblemente de 50 °C a 130 °C. Los compuestos de la fórmula IV en los que D es cloro y Z es O S CHR₂₁ donde R₂₁ es un grupo deficiente en electrones tal como ciano C(=O)R COOR donde R es alquilo C₁ C₄ benzilo o alilo o SO_n fenilo donde n = 0 1 o 2 se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de la formula V con R₅OH R₅SH R₅NH₂ o R₅CHR₂₁. La reaccion tiene lugar en presencia de una base que es capaz de desprotonizar a R₅ZH tal como hidruro de sodio hidruro de potasio carbonato de potasio bis(trimetilsilil)amiduro de litio o de sodio dialquilamiduro de litio o de sodio (C₁-C₄ alcóxido) de sodio o de potasio o n-butil-litio con o sin otros haluros organometalicos tales como bromuro yoduro o cloruro de cobre (I) oxido de cobre (II) oxido de cobre (I) cobre metal y cloruro de trialquil-estano. Ejemplos de disolventes que se pueden usar son tetrahidrofurano dimetilsulfoxido acetonitrilo cloruro de metileno 1 metil 2 pirrolidinona pindina quinolina N N dialquilacetamidas 2 4 6-trimetilpindina N N-dialquilformamidas por ejemplo N N-dimetilformamida (DMF) hexametil-fosforamida y tolueno. La temperatura de reaccion puede variar desde aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 180 °C y es preferiblemente desde aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 150 °C

Los compuestos de la formula IV en los que A es CR_7 D es cloro y Z es O S CHR_{21} se pueden preparar por reduccion de los compuestos de la formula X detallados mas adelante en los que R_7 y Z son como se han definido inmediatamente antes con un agente reductor tal como trcloruro de fosforo en un disolvente apropiado tal como cloruro de metileno o cloroformo a una temperatura desde aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 100 °C preferiblemente desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente



Los compuestos de la formula X se pueden preparar a partir de los compuestos de la formula XI representada antes donde R_4 es como se ha definido para la formula I y R_{19} es como se ha definido antes (esto es metilo o etilo) por reaccion con un compuesto de la formula R_5OH R_5SH o R_5CHR_{21} Esta reaccion tiene lugar en presencia de una base que es capaz de desprotonizar a R_5ZH tal como hidruro de sodio hidruro de potasio bis(trimetilsilil)amiduero de litio sodio o potasio dialquilamiduero de litio sodio o potasio alcóxido C_1 C_4 de sodio o potasio o n butil-litio Los disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano dioxano dimetilsulfóxido 1 metil 2 pirrolidinona pindina N N di (alquil C_1 C_4)acetamidas acetamida N N-di(alquil C_1 C_4)formamidas acetoni-
trilo cloruro de metileno tolueno y xileno Las temperaturas adecuadas de reacción pueden vanar desde aproximadamente 78 °C hasta aproximadamente 150 °C y estan preferiblemente entre aproximadamente -40 °C a aproximadamente 150 °C

Los compuestos de la formula XI se pueden preparar haciendo reaccionar los correspondientes compuestos de la formula V en los que A es CR_7 y R_4 y R_{19} se definen como antes con un agente oxidante tal como ácido m-cloroperbenzoico ácido peracético o ácido pertrifluoroacético en un disolvente tal como cloruro de metileno cloroformo ácido acético DMF metanol o una mezcla de uno o mas de los disolventes citados a una temperatura desde aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 100 °C preferiblemente desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 60 °C

Cuando R_4 es un grupo captador de electrones tal como un NO_2 COO (alquilo

C₁ C₄) COOH CN o CO(alquilo C₁ C₄) el orden de la reacción para las reacciones de acoplamiento que introducen los grupos B y ZR₅ en la síntesis de los compuestos de la fórmula I se puede invertir. El grupo B puede ser introducido antes de la etapa de acoplamiento de ZR₅ usando métodos análogos a los descritos antes. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula I en los que R₄ es un grupo deficiente en electrones se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula XII con un compuesto de la fórmula HZR₅. Los compuestos de la fórmula XII se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula V donde A es CR₇ y R₁₉ y R₄ se definen como antes con un compuesto de la fórmula B-H en presencia de una base.

Los compuestos de la fórmula IV en los que D es cloro y Z es N(alquilo C₁ C₄) se pueden preparar haciendo reaccionar los correspondientes compuestos en los que Z es NH con una base a una temperatura desde aproximadamente -78 °C hasta aproximadamente 100 °C preferiblemente desde aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente temperatura ambiente seguido por sofocamiento con yoduro o bromuro de alquilo C₁ C₄. Las bases adecuadas incluyen por ejemplo hidruro de sodio bis(trimetilsilil)amiduro de litio o de sodio dialquilamiduro de litio o de sodio y n-butil-litio. Los disolventes adecuados incluyen por ejemplo tetrahidrofurano dimetilsulfóxido tolueno benceno o cloruro de metileno.

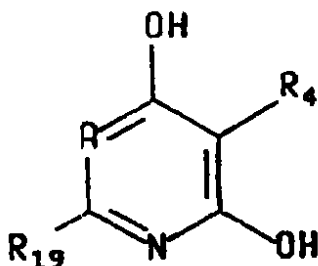
Los compuestos de la fórmula IV en los que D es cloro hidroxilo o OP donde P es un grupo estándar protector del hidroxilo y Z es CR₁₃R₁₄ se pueden preparar por alquilación usando un agente alquilante que contiene R₁₃ tal como R₁₃I. Los compuestos de la fórmula IV en los que Z es -CHR₂₁ en presencia de una base que es capaz de desprotonizar el proton del grupo Z como se ha mencionado antes seguido por sofocamiento con un agente alquilante que contiene R₁₄ tal como R₁₄I. Calentando los compuestos de la fórmula IV en los que D es cloro o hidrógeno y Z es CH(CN) en ácido fosfórico de aproximadamente el 85 % a aproximadamente la temperatura de reflujo se obtienen los correspondientes compuestos de la fórmula IV en los que D es hidroxilo y Z es CH₂. La desprotonización de los compuestos de la fórmula IV en los que Z es CH₂ con una base tal como se ha descrito antes para la desprotonización de R₅ZH seguida por sofocamiento con un electrófilo adecuado tal como un yoduro de (alquilo C₁ C₆) yodo bromo acetilcloruro formaldehído acetona p-tolil-N-fluoro-N-(alquil C₁ C₆)sulfonamida nitrobenceno alquil C₁-C₆-nitrito óxido de etileno o dihaloetano da los correspondientes compuestos de la fórmula IV en los que Z es -CHR₁₃ CH(OH) ciclopropilo o C(NO₂H). La posterior alquilación de los compuestos en los que Z es CHR₁₃ por ejemplo los descritos inmediatamente antes con un agente alquilante de la fórmula R₁₄I produce los correspondientes compuestos en los que Z es

C(R₁₃R₁₄)

La conversión de C(R₅)NOH o CH(OH)R₅ a C(O)R₅ se puede conseguir por métodos conocidos. La hidrogenación o reducción de los compuestos en los que Z es C=NOH proporciona compuestos en los que Z es CHNH₂. Algunos de los intermedios pueden requerir un procedimiento de protección o desprotección para controlar la selectividad de la reacción usando la química orgánica estándar.

Los compuestos de la fórmula V en los que A es N (de aquí en adelante denominados como los compuestos de la fórmula VB) o A es CR₇ (esto es los compuestos de la fórmula VA) y R₄ y R₁₉ se definen como para la fórmula I se pueden preparar haciendo reaccionar los correspondientes compuestos de las fórmulas VIB y VIA respectivamente con 1 equivalente o un exceso de POCl₃ a una temperatura desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 180 °C preferiblemente a la temperatura de reflujo con o sin un disolvente. Los compuestos de la fórmula VIA se pueden preparar por métodos análogos a los descritos en las publicaciones y bien conocidos por los expertos en la técnica (Véase Helv. Chimica Acta 25 p 1306-1313 (1942)).

Los compuestos de la fórmula VIB se pueden preparar haciendo reaccionar 1 equivalente de la sal HCl de R₁₉C(=NH)(NH₂), 1 equivalente de R₄CH(COO-(alquilo C₁-C₂))₂ y 2 equivalentes de una base tal como un alcóxido de sodio por ejemplo metóxido de sodio en una mezcla de un alcohol (por ejemplo metanol) y acetona a una temperatura desde aproximadamente 50 °C hasta aproximadamente 200 °C preferiblemente a la temperatura de reflujo.



VIA, A = CR₇

VIB, A = N

Cuando los compuestos de esta invención contienen uno o más centros quirales se debe entender que la invención incluye las mezclas racémicas así como todos los enantiómeros y diastereoisómeros individuales de tales compuestos y sus mezclas.

La presente invención incluye también los compuestos marcados isotópicamente.

mente que son identicos a los detallados en las formulas I II o III excepto por el hecho de que uno o mas atomos estan reemplazados por un atomo que tiene una masa atomica o un numero masico diferente de la masa atomica o numero masico usualmente encontrados en la naturaleza. Ejemplos de isotopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invencion incluyen los isotopos de hidrogeno carbono nitrógeno oxigeno fósforo fluor yodo y cloro tal como ^3H ^{11}C ^{14}C ^{18}F ^{123}I e ^{125}I . Los compuestos de la presente invencion y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isotopos mencionados y/o otros isotopos de otros atomos están dentro del alcance de esta invención. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención por ejemplo aquellos a los que se han incorporado isotopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C son utiles en los ensayos del farmaco y/o de distribucion del mismo en el tejido substrato. Los isotopos tritiados esto es ^3H y los isotopos con carbono-14 esto es ^{14}C son particularmente preferidos por su facilidad de preparacion y detectabilidad. Los isotopos de ^{11}C y ^{18}F son particularmente utiles en la PET (tomografia de emision de positrones) y los isotopos de ^{125}I son particularmente utiles en la SPECT (tomografia regida por ordenador de emision simple de fotones) todos utiles en las pruebas de diagnóstico por la imagen del cerebro. Además la sustitucion con isotopos pesados tal como deuterio esto es ^2H puede proporcionar ciertas ventajas terapeuticas que resulta de la mayor estabilidad metabolica por ejemplo aumento de la semi vida *in vivo* o reduccion de los requerimientos de dosis y por tanto pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Los compuestos de la formulas I II o III de esta invención marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente por los procedimientos descritos en los esquemas y/o en los ejemplos que siguen reemplazando un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente facilmente disponible.

Las sales de adición de acido de los compuestos de las fórmulas I II y III (los compuestos activos de esta invencion) se pueden preparar de forma convencional tratando una solución o suspensión de la correspondiente base libre con un equivalente quimico de un acido farmacéuticamente aceptable. Se pueden emplear técnicas convencionales de concentracion o cristalización para aislar las sales. Ejemplos de acidos adecuados son acético lactico succinico maleico tartarico citrico gluconico ascorbico benzoico cinamico fumárico sulfúrico fosfónico clorhídrico bromhídrico yodhídrico sulfámico acidos sulfónicos tales como metanosulfónico bencenosulfónico p-toluenosulfónico y los acidos relacionados.

Los compuestos activos de esta invencion se pueden administrar solos o en combinacion con vehiculos farmacéuticamente aceptables en dosis unicas o en dosis

multiples Los vehiculos farmaceuticos adecuados incluyen diluyentes o agentes de
 carga solidos inertes soluciones acuosas estériles y diferentes disolventes organicos
 Las composiciones farmaceuticas formadas combinando los nuevos compuestos de
 las formulas I II y III y sus vehiculos farmaceuticamente aceptables se pueden admi-
 5 nistrar entonces en una vanedad de formas de dosificación tales como comprimidos
 polvos pastillas para chupar jarabes soluciones inyectables y similares Estas com-
 posiciones farmaceuticas pueden contener si se desea ingredientes adicionales tales
 como aromatizantes aglutinantes excipientes y similares De esta forma para propo-
 sito de administración oral se pueden emplear comprimidos que contienen diferentes
 10 excipientes tales como citrato de sodio carbonato de calcio y fosfato de calcio junto
 con diferentes desintegrantes tales como almidon metilcelulosa acido alginico y cier-
 tos silicatos complejos junto con agentes aglutinantes tales como polivinilpirrolidona
 sacarosa gelatina y goma arabiga Adicionalmente a menudo son utiles para la ope-
 racion de compresion agentes lubricantes tales como estearato de magnesio lau-
 15 rilsulfato de sodio y talco Se pueden emplear tambien composiciones solidas de un
 tipo similar como agentes de carga en capsulas de gelatina blandas y duras Los mate-
 riales prefendos para esto incluyen lactosa o azucar de leche y polietilenglicoles de
 alto peso molecular Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para admi-
 nistracion oral el ingrediente activo esencial de los mismos puede estar combinado
 20 con diferentes agentes edulcorantes o aromatizantes colores o sustancias colorantes
 y si se desea agentes emulsificantes o de suspension junto con diluyentes tales co-
 mo agua etanol propilenglicol glicenna y sus combinaciones

Para administracion parenteral se pueden emplear soluciones que contienen
 un compuesto activo de esta invencion o una de sus sales farmaceuticamente acepta-
 25 bles en aceite de sésamo o de cacahuete propilenglicol acuoso o en solucion acuosa
 esteril Tales soluciones acuosas deben estar adecuadamente tamponadas si fuera
 necesano y el diluyente liquido se convierte primero en isotonico con suficiente solu-
 ción salina o glucosa Estas soluciones acuosas particulares son especialmente ade-
 cuadas para administración intravenosa intramuscular subcutanea e intrapentoneal
 30 Los medios acuosos estériles empleados son todos fácilmente disponibles por meto-
 dos estandar conocidos por los expertos en la tecnica

Las dosis efectivas para los compuestos de las formulas I II o III y sus sales
 dependeran de la via de administración prevista y de factores tales como la edad y pe-
 so del paciente como es generalmente conocido por el médico Las dosis dependeran
 35 tambien de la particular enfermedad a ser tratada Por ejemplo la dosis diana para las
 enfermedades inducidas por el estres trastornos inflamatonos enfermedad de Al-

350

zheimer enfermedades gastro-intestinales anorexia nerviosa estrés hemorrágico y síntomas de abstinencia de las drogas y el alcohol vanara desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal del paciente a ser tratado. La dosis efectiva se puede determinar por las personas con experiencia normal en la técnica por referencia a textos que se ocupan del tratamiento del particular trastorno o condición a ser tratado.

Los métodos que se pueden usar para determinar la actividad antagonista del CRF de los compuestos activos de esta invención y de sus sales farmacéuticamente aceptables están descritos en Endocrinology 116: 1653-1659 (1985) y Peptides 10: 179-188 (1985). Las actividades de unión de los compuestos de las fórmulas I, II y III expresadas como valores IC_{50} generalmente varían desde aproximadamente 0.5 nM hasta aproximadamente 10 micromolar.

La presente invención se ilustra por los siguientes ejemplos. Se debe entender sin embargo que la invención no se limita a los detalles específicos de estos ejemplos. Los puntos de fusión no están corregidos. Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (1H NMR) y los espectros de resonancia magnética nuclear con ^{13}C (^{13}C NMR) se midieron en soluciones en deuterioclorofórmico ($CDCl_3$) y las posiciones de los picos se expresan en partes por millón (ppm) con referencia a tetrametilsilano (TMS). Las formas de los picos se indican como sigue: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; b, ancho.

En los ejemplos se usan las siguientes abreviaturas: Ph=fenilo; iPr=isopropilo; HRMS=espectro de masas de alta resolución.

Ejemplo 1

Los compuestos que siguen se prepararon haciendo reaccionar (2-cloro-6-metil-3-nitro-pindin-4-il) (alquil- o dialquil)-amina con fenol sustituido por un método análogo al siguiente: a una mezcla de (2-cloro-6-metil-3-nitro-pindin-4-il) (alquil- o dialquil)-amina (1 mmol) y 2,4,6-trimetilfenol (1 mmol) en THF seco se añadió *tert*-butoxido de potasio (1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió todo el material de partida. La mezcla se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se seco la capa orgánica y se concentró para dar el compuesto del epígrafe después de purificación por cromatografía en columna de gel de sílice.

2-[2-(4-Cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-6-metil-3-nitro-pindin-4-(S)-ilamino]-butan-1-ol

1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.69 (s, 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-Metoximetil-propil)-[6-metil-3-nitro-2-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-pindin-4-il]-amina

Solido amarillo punto de fusion 75 76 °C Analisis de $C_{18}H_{20}N_3O_5F_3$ calculado C 52 05 H 4 85 N 10 12 encontrado C 52 14 H 5 04 N 10 13

[2 (2 Amino-4,6 dicloro fenoxi) 6-metil 3-nitro pindin-4-il] (1 metoximetil propil) amina

¹H NMR (CDCl₃) 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-Metoxi 2 [4 (1 metoximetil propilamino) 6-metil 3 nitro-pindin 2 iloxi] benzal dehidro

10 Solido amarillo punto de fusion 126 5 130 5 °C Analisis de $C_{19}H_{23}N_3O_6$ calculado C 58 60 H 5 95 N 10 79 encontrado C 58 45 H 6 11 N 10 32

[2 (2,6-Dibromo-4-trifluorometoxi fenoxi) 6-metil-3-nitro-pindin 4-il] (1 metoxi metil propil) amina

15 Solido amarillo ¹H NMR (CDCl₃) δ 8 00 (d 1H) 7 49 (2H) 6 35 (s 1H) 3 64 (m 1H) 3 53 (m 2H) 3 43 (s 3H) 2 20 (s 3H) 1 6 1 9 (m 4H) 1 04 (t 3H) ppm

[2 (2 Bromo-4-cloro-6 metoxi fenoxi)-6-metil 3-nitro-pindin-4-il] (1 metoximetil-propil) amina

Solido amarillo punto de fusion 111 8-113 6 C Analisis de $C_{15}H_{21}N_3O_5BrCl$ calculado C 45 54 H 4 46 N 8 85 encontrado C 45 94 H 4 32 N 8 68

20 [2 (2,4 Dicloro-fenoxi)-6 metil 3-nitro-pindin-4-il] (1 metoximetil propil)-amina

¹H NMR (CDCl₃) 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 Bromo-6-cloro-4-metoxi fenoxi)-6-metil 3-nitro-pindin-4-il] (1 metoximetil propil) amina

25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 7 88 (d 1H) 7 04 (d 1H) 6 93 (d 1H) 6 27 (s 1H) 3 79 (s 3H) 3 60 (m 1H) 3 4-3 5 (m 2H) 3 38 (s 3H) 2 15 (s 3H) 1 78 (m 1H) 1 64 (m 1H) 0 99 (t 3H)

(1 Metoximetil propil) [6 metil 3-nitro-2 (2,4,6 trimetoxi fenoxi) pindin-4-il]

30 amina

Punto de fusion 126 8-129 5 C Analisis de $C_{20}H_{27}N_3O_7$ calculado C 57 00 H 6 46 N 9 97 encontrado C 56 94 H 6 85 N 9 66

Ejemplo 2

2 Cloro-N [4-(1 etil propilamino)-6-metil 2 (2,4,6 trimetil fenoxi) pindin 3-il] acetamida

35 A una solucion de N-4-(1 etil propil)-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenoxi) pindina-3 4-

diamina (250 mg 0.763 mmol) en THF seco se añadieron cloruro de cloroacetilo (86 mg 0.763 mmol) y trietilamina (77 mg 0.763 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se seco sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del epígrafe como un sólido. El sólido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 280 mg (91 %) de cristales de color ocre, punto de fusión 152-154 °C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.07 (brs, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.33 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.4-1.75 (m, 4H), 0.97 (t, 6H) ppm.

Los siguientes compuestos se prepararon por un método análogo al del párrafo anterior.

3-Cloro-N-[4-(1-etil-propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-píndin-3-il] propionamida

Sólido de color ocre, punto de fusión 183-185 °C. Análisis de $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_2$ calculado: C 66.09, H 7.72, N 10.05; encontrado: C 66.27, H 7.87, N 9.99.

2-Cloro-N-[4-(1-etil-propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-píndin-3-il] propionamida

Punto de fusión 170-172 °C. Análisis de $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_2$ calculado: C 66.09, H 7.72, N 10.05; encontrado: C 66.20, H 7.52, N 10.09.

Ejemplo 3

N3-Alil-N4-(1-etil-propil)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-píndina-3,4-diamina

A una solución de N-4-(1-etil-propil)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-píndina-3,4-diamina (500 mg 1.52 mmol) en THF seco se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio 1 M en THF (1.6 ml 1.6 mmol) a -78 °C. Después de agitar a -78 °C durante 10 minutos, se añadió bromuro de alilo (0.13 ml 1.52 mmol) y la mezcla resultante se agitó a dicha temperatura durante 20 minutos. Después se calentó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se seco sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del epígrafe como un aceite azul verdoso. El aceite se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 5 % en hexano como eluyente para dar un cristal amarillo, punto de fusión 86-88 °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.

Los siguientes compuestos se prepararon por un método análogo.

N3-(3-Cloro-propil) N4 (1 etil propil)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindina 3,4-diamina

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.85 (s, 2H) 6.05 (s, 1H) 4.9 (d, 1H) 3.8 (m, 2H) 3.3 (m, 1H) 3.1 (m, 2H) 2.3 (s, 3H) 2.159 (s, 3H) 2.04 (s, 6H) 1.79 (m, 2H) 1.5 (m, 2H) 1.0 (m, 6H) ppm

N4 (1 Etil-propil)-6-metil N3 propa-1,2 dienil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi)-pindina 3,4-diamina

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 4

2 [3-Amino 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-6-metil pindin-4-(S)-ilamino] butan-1 ol

Una mezcla de 2 [2 (4 cloro 2,6-dimetil-fenoxi)-6-metil 3-nitro-pindin-4 (S)-ilamino] butan-1 ol (120 mg) y Fe (73 mg) en 12 ml de AcOH H₂O 1:1 se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se sofocó con agua, se alcalinizó hasta pH 12 y se filtró a través de celita. El filtrado se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo. El sólido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc:hexano 1:1 como eluyente para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco, punto de fusión 161-162 °C. ¹H NMR (CDCl₃) 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) 0.98t, 3H) ppm

Ejemplo 5

Éster metílico del ácido 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1 etil propilamino)-6-metil nicotínico

Una mezcla de éster metílico del ácido 4-cloro-6-metil-2 (4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi) nicotínico (77 mg, 0.226 mmol) y 1 etil propil-amina en DMSO se calentó a 120 °C durante 4 horas. La mezcla se sofocó con cloruro de amonio saturado, agua, salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró para dar 140 mg de sólido amarillo. ¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 6

Éster metílico del ácido 2 (4-bromo-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1 etil propilamino)-6-metil nicotínico

Una mezcla de éster metílico del ácido 4-cloro-6-metil 2 (4-bromo-2,6-dimetil-

fenoxi) nicotínico y 1 etil propil amina en DMSO se calentó a 120 °C durante 16 horas. La mezcla se sofocó con agua salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando hexano a acetato de etilo al 3 % en hexano como eluyente para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) 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), 1.41 (m, 4H), 0.96 (t, 6H) ppm.

Ejemplo 7

Ester metílico del ácido 4-(1 etil prop-2 inilamino)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) nicotínico

Una mezcla de éster metílico del ácido 4-cloro-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) nicotínico y 1 etil propil-amina en DMSO se calentó a 130 °C durante toda la noche. La mezcla se sofocó con agua salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del epígrafe. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.26 (d, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.92 (q, 2H), 1.16 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 8

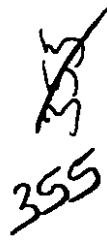
Ester metílico del ácido 4-(S) (1 hidroximetil propilamino)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) nicotínico

Una mezcla de éster metílico del ácido 4-cloro-2 (2,4,6-trimetil fenoxi)-6-metil nicotínico (500 mg, 1.56 mmol) y (S) 2-amino-1-butanol (696 mg, 7.82 mmol) en DMSO se calentó en un baño de aceite a 130 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para dar 610 mg de producto crudo como un aceite. El aceite se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 30 % en hexano como eluyente para dar el compuesto del epígrafe. Análisis calculado para C₂₁H₂₈N₂O₄ · 1/2H₂O: C 66.11, H 7.66, N 7.34; encontrado: C 66.27, H 7.60, N 7.21.

Ejemplo 9

Ester metílico del ácido 4-(1 etil 2 hidroxipropilamino)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi)-nicotínico

Una mezcla de éster metílico del ácido 4-cloro-2-(2,4,6-trimetil fenoxi)-6-metil nicotínico (250 mg, 0.78 mmol) y 3-amino-pentán-2-ol (320 mg, 3.13 mmol) en DMSO se calentó en baño de aceite a 130 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a tempe-



ratura ambiente y se sofoco con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para dar 280 mg de producto crudo como un aceite. El aceite se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 20 % en hexano como eluyente para dar el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo.
 5 punto de fusión 116-120 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.17 (m, 1H), 8.87 (s, 2H), 6.21 & 6.14 (dos s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.8-4.0 (m, 2H), 3.5 (m, 1H), 3.3 (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.

Ejemplo 10

10 Éster metílico del ácido 2-(4-bromo-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(S)-(1-hidroximetil-propilamino)-6-metil-nicotínico

Una mezcla de éster metílico del ácido 4-cloro-2-(4-bromo-2,6-dimetil-fenoxi)-6-metil-nicotínico (850 mg) y (S)-2-amino-1-butanol en DMSO se calentó en baño de aceite a 130 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para dar 764 mg del producto crudo como un aceite. El aceite se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del epígrafe. 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.
 20

Ejemplo 11

Éster metílico del ácido 2-(4-bromo-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(S)-(1-metoximetil-propilamino)-6-metil-nicotínico

Una mezcla de éster metílico del ácido 4-cloro-2-(4-bromo-2,6-dimetil-fenoxi)-6-metil-nicotínico y 1-metoximetil-propilamina en DMSO se calentó en baño de aceite a 130 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para dar el producto crudo. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del epígrafe.
 25
 30

Ejemplo 12

Éster metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1-hidroximetil-propilamino)-6-metil-nicotínico

Una mezcla de éster metílico del ácido 4-cloro-2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-6-metil-nicotínico y (S)-2-amino-1-butanol (12.7 ml) en 1-metil-2-pirrolidinona se calentó a 130 °C durante 2 h, después a 100 °C durante toda la noche. La mezcla se enfrió a
 35

temperatura ambiente y se vertió sobre hielo-agua y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para dar 13.6 g del producto crudo como un aceite amarillo claro. El aceite se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando cloroformo a MeOH al 2 % en cloroformo como eluyente para dar 6.6839 g (64%) del compuesto del epígrafe como una espuma vítrea de color blanco. La espuma vítrea se trituró con hexano para dar un sólido blanco. El sólido se recrystalizó en di-isopropil éter para dar cristales blancos, punto de fusión 122.5-124 °C. Análisis calculado para $C_{20}H_{25}ClN_2O_4$: C 61.14, H 6.41, N 7.13; encontrado: C 60.98, H 6.43, N 6.95.

Ejemplo 13

Ester metílico del ácido 2-(4-cloro-2-metoxi-fenoxi)-4-(S)-(1-hidroximetil-propil-amino)-6-metil-nicotínico

Una mezcla de éster metílico del ácido 4-cloro-2-(4-cloro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-nicotínico y (S)-2-amino-1-butanol en 1-metil-2-pirrolidinona se calentó a 130 °C durante toda la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo-agua y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del epígrafe como un sólido, punto de fusión 92.8-93.8 °C. Análisis de $C_{19}H_{23}N_2O_5Cl$ calculado: C 57.80, H 5.87, N 7.09; encontrado: C 57.70, H 5.89, N 7.02.

Ejemplo 14

Ester metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1-etil-2-hidroxi-propil-amino)-6-metil-nicotínico

Una mezcla de éster metílico del ácido 4-cloro-2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-6-metil-nicotínico (500 mg, 1.47 mmol) y 3-amino-pentanol (758 mg, 7.35 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona se calentó en baño de aceite a 130 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para dar un aceite. El aceite se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 20 % en hexano como eluyente para dar el compuesto del epígrafe como un cristal blanco, punto de fusión 133-135 °C. 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 8.19 (m, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.20 & 6.14 (dos conjuntos de s, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.3 & 3.5 (dos conjuntos de m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.75 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.24 (d, 3H), 0.96 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 15

Ester metilico del acido 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4 (1 etil 2 metoxi propil amino)-6 metil nicotinico

A una solucion de ester metilico del acido 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1-etil
 5 2 hidroxipropilamino)-6-metil nicotinico (50 mg 0.123 mmol) en THF seco se anadio
 NaH y se agito durante 20 minutos. Se anadio un exceso de MeI y la mezcla resultante
 se agito a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se enfrio a tempe-
 ratura ambiente y se sofoco con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orga-
 nica se separo, se lavo con agua, se seco sobre sulfato de sodio anhidro, se filtro y se
 10 concentro a sequedad para dar un aceite. El aceite se purifico por cromatografia en
 columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 20 % en hexano como eluyente
 para dar el compuesto del epigrafe como un aceite transparente. ¹H NMR (CDCl₃) δ
 8.20 (d, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.14 & 6.10 (dos conjuntos de s, 1H), 3.859 (s, 3H), 3.47 (m,
 1H), 3.39 & 3.37 (dos conjuntos de s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.75 (m, 1H), 1.58
 15 (m, 1H), 1.14 (t, 3H), 0.95 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 16

Ester metilico del acido 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1-etil-2-oxo-propilami- no)-6-metil nicotinico

El compuesto del epigrafe se preparo por oxidacion de Dess-Martin del ester
 20 metilico del acido 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1-etil-2-hidroxipropilamino)-6-metil
 nicotinico. Se obtuvo un solido blanco despues de cromatografia en columna de gel de
 sílice. ¹H NMR (CDCl₃) 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.

Ejemplo 17

Éster metilico del ácido 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1 formil propilamino)-6- metil nicotinico

El compuesto del epigrafe se preparo por oxidacion de Dess-Martin del ester
 metilico del acido 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1-hidroximetil-propilamino)-6-metil
 30 nicotinico. El compuesto del epigrafe se obtuvo despues de cromatografia en columna.
¹H NMR (CDCl₃) 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.

Ejemplo 18

Ester metilico del acido 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(S) (4-etil 2 oxo-oxazoli- 35 din-3-il)-6-metil-nicotinico

Una mezcla de ester metilico del acido 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1

hidroximetil propilamino)-6-metil nicotínico (106 mg 0.27 mmol) trifosgeno (27 mg 0.090 mmol) trietilamina (27 mg 0.27 mmol) en THF seco se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para dar 13.6 g del producto crudo como una espuma blanca vítrea. La espuma se trituro con hexano/éter dietílico para dar un sólido blanco. punto de fusión 144-145 °C. Análisis de $C_{21}H_{23}ClN_2O_5$ calculado C 60.22 H 5.53 N 6.69 encontrado C 60.10 H 5.79 N 6.66

Ejemplo 19

10 Ester metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(S)-{1-[(2 hidroxietil-amino) metil] propilamino}-6-metil-nicotínico

A una solución de éster metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1-formil propilamino)-6-metil nicotínico en dicloroetano se añadieron 2-amino-etanol, cianoborohidruro de sodio, ácido acético y sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se calentó a reflujo y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se sofocó con agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. Después de cromatografía, el compuesto del epígrafe se obtuvo como una espuma blanca vítrea. 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.

Ejemplo 20

Ester metílico del ácido 4-[etil-(2 hidroxietil) amino]-6-metil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi) nicotínico

25 Una mezcla de éster metílico del ácido 4-cloro-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi) nicotínico y 1-etil propil-amina en 1-metil-2-pirrolidinona se calentó a 130 °C hasta que se consumió el material de partida. La mezcla se sofocó con agua salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del epígrafe. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.85 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 3.43 (t, 2H), 3.31 (q, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.15 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 21

Ester metílico del ácido 4-[etil-(2 metanosulfonilo) etil]-amino]-6-metil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi) nicotínico

35 Una mezcla de éster metílico del ácido 4-[etil-(2 hidroxietil)-amino]-6-metil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi) nicotínico, cloruro de metanosulfonilo y trietilamina en cloruro de

metileno se agito a temperatura ambiente hasta que se consumio todo el material de partida. La mezcla se sofoco con agua salmuera y se extrajo con cloruro de metileno. La capa organica se seco y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del epigrafe. ¹H NMR (CDCl₃) 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.

Ejemplo 22

Ester metílico del ácido 4-[(2-hidroxietil) tofen-2-ilmetil-amino]-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi) nicotínico

Una mezcla de ester metílico del ácido 4-cloro-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi) nicotínico y 2-[(tofen-2-ilmetil)-amino]-etanol en 1-metil-2-pirrolidinona se calentó a 130 °C durante toda la noche. La mezcla se sofoco con agua salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa organica se seco y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del epigrafe. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.22 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.84 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.679 (t, 2H), 3.369 (t, 2H), 2.279 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.07 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 23

Los siguientes compuestos se prepararon por un método análogo al del Ejemplo 5 partiendo de un apropiado éster alquílico del ácido 4-cloro-6-metil-2-(fenoxi sustituido)-nicotínico con una apropiada (alquil-o dialquil) amina.

Ester metílico del ácido 4-(2,2-dimetil-4-fenil-[1,3]dioxan-5-ilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi) nicotínico

¹H NMR (CDCl₃) 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.

Éster metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(S)-(1-hidroximetil-propilamino)-6-metil-nicotínico

¹H NMR (CDCl₃) 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.

Éster metílico del ácido 4-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi) nicotínico

¹H NMR (CDCl₃) 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.

Ester metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(S,R) & (S,S)-(1-etil-2

hidroxi propilamino)-6-metil nicotínico

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.2 (d 1H) 7.01 (s 2H) 6.20 (s 0.2H) 6.15 (s 0.8H) 3.92 (m 1H) 3.87 (s 3H) 3.48 (m 0.2H) 3.31 (m 0.8H) 2.08 (s 3H) 2.06 (s 6H) 1.5-1.8 (m 2H) 1.25 (d 3H) 0.96 (t 3H) ppm

5 Ester metílico del ácido 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4 (R) (1 hidroximetil propilamino)-6 metil nicotínico

^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

10 Ester metílico del ácido 4 (2 hidroxil 1 hidroximetil-etilamino)-6 metil 2 (2,4,6-trimetil-fenoxi) nicotínico

^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

Ester metílico del ácido 4-(2 metoxil 1 metoximetil etilamino)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil-fenoxi) nicotínico

15 ^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

Ester metílico del ácido 4-(1 hidroximetil-2 metoxil-etilamino)-6-metil-2 (2,4,6-trimetil-fenoxi) nicotínico

20 ^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

Ester metílico del ácido 2 (4 cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1 etil 2 hidroxil-butilamino)-6-metil nicotínico

^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

25 Ejemplo 24

[2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4 (1-etil-propilamino)-6-metil pindin 3-il] metanol

Una mezcla de ester metílico del ácido 4-(1 etil-propilamino)-6-metil-2 (2,4,6-trimetil-fenoxi) nicotínico (130 mg 0.332 mmol) y un exceso de hidruro de diisobutil-aluminio 1 M en THF en THF seco se agitó a -78°C durante 10 minutos y después se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se sofocó con metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se filtró a través de celita y se lavó con metanol y cloroformo. El filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del epígrafe. ^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-Bromo-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1-etil-propilamino)-6-metil pindin 3-il] meta-

no

El compuesto del epigrafe se preparó por un método análogo al del párrafo anterior ¹H NMR (CDCl₃) 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

5

Ejemplo 25

2-[3-Hidroximetil-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi) piridin-4-(S) ilamino] butan-1 ol

Una mezcla de éster metílico del ácido 4-(S) (1-hidroximetil-propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi)-nicotínico e hidruro de litio y aluminio 1 M y cloruro de aluminio en THF en THF seco se calentó a reflujo. La mezcla se enfrió y se sofocó con agua. NaOH 2 N después agua y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se formó un sólido blanco y se filtró a través de celita y se lavó con THF. El filtrado se concentró a sequedad para dar el compuesto del epigrafe como un sólido blanco después de cromatografía en columna. Punto de fusión 135-137 °C. Análisis de C₂₀H₂₆N₂O₃ calculado C 69.74 H 8.19 N 8.13 encontrado C 69.42 H 8.34 N 7.95

15

Los siguientes compuestos se prepararon por un método análogo al del párrafo anterior empezando con el correspondiente éster y la reacción del mismo con hidruro de litio y aluminio y cloruro de aluminio

3-[2-(4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi) 3-hidroximetil-6-metil piridin-4-ilamino] pentan-2 ol

20

Punto de fusión 180-182 °C ¹H NMR (CDCl₃) 7.0 (s, 2H) 6.18 & 6.15 (dos conjuntos de s, 1H) 5.1 y 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-Dimetil fenoxi) 3-hidroximetil-6-metil-piridin-4-ilamino] butan-1 ol

25

¹H NMR (CDCl₃) 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) 2.0-2.29 (m, 9H) 1.55-1.75 (m, 2H) 0.99 (t, 3H) ppm

3-[3-Hidroximetil-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi) piridin-4-ilamino] pentan-2 ol

30

¹H NMR (CDCl₃) 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-Cloro-2-metoxi fenoxi) 3-hidroximetil 6-metil-piridin-4-ilamino] butan-1 ol

¹H NMR (CDCl₃) 6.8-7.0 (m, 3H) 6.2 (s, 1H) 5.02 (d, 1H) 4.7 (ABq, 2H) 3.74 (m, 5H) 3.350-3.5 (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

35

Ejemplo 26

2-[2-(4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi) 3-hidroximetil-6-metil-piridin-4-ilamino] butan-1

ol

Una mezcla de éster metílico del ácido 4-(S) (1-hidroximetil-propilamino)-6-metil-2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-nicotínico e hidruro de litio y aluminio 1 M en THF se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se enfrió y se sofocó con agua NaOH 2 N después agua y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se formó un sólido blanco y se filtró a través de celita y se lavó con THF. El filtrado se concentró a sequedad para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco después de cromatografía en columna. punto de fusión 133-135 °C. ¹H NMR (CDCl₃) 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.

Los siguientes compuestos se prepararon por un método análogo al del párrafo anterior empezando con el correspondiente éster metílico con hidruro de litio-aluminio: 2-{Etil-[3-hidroximetil-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-pindin-4-il]-amino}-etanol. ¹H NMR (CDCl₃) 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-Cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-3-hidroximetil-6-metil-pindin-4-ilamino]-hexan-3-ol

Punto de fusión 145-148 °C. ¹H NMR (CDCl₃) 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), 2.15 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.4-1.8 (m, 4H), 1.23 (m, 3H), 1.02 (m, 6H) ppm.

2-[2-(4-Cloro-2-metoxi-fenoxi)-3-hidroximetil-6-metil-pindin-4-(S)-ilamino]-butan-1-ol

¹H NMR (CDCl₃) 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-Cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-3-hidroximetil-6-metil-pindin-4-ilamino]-hexan-3-ol

¹H NMR (CDCl₃) 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-Dimetoxi-fenilamino)-4-(1-metoximetil-propoxi)-6-metil-pindin-3-il]-metanol

¹H NMR (CDCl₃) 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.

Ejemplo 27

Ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(S)-(1-hidroximetil-propilamino)-6-metil-ni-

cotinico

Una mezcla de éster metílico del ácido 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(S) (1 hidroximetil propilamino)-6-metil nicotínico (113 mg) e hidróxido de litio en dioxano/THF/agua se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se so-
 5 focó con cloruro de amonio y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó y se concentró para dar 78 mg del compuesto del epígrafe como un sólido blanco. ^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

Ácido 4-(1-etil prop-2-amilamino)-6-metil-2 (2,4,6-trimetil-fenoxi) nicotínico

10 Punto de fusión 131-133 °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

Ácido 2 (4-bromo-2,6-dimetil fenoxi)-4-(S) (1 metoximetil propilamino)-6-metil nicotínico

15 ^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

Ácido 4 (2 metoxi-1 metoximetil etilamino)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) nicotínico

20 ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.44 (d 1H) 6.92 (s 2H) 6.30 (s 1H) 3.80 (m 1H) 3.58 (m 2H) 3.44 (s 6H) 2.33 (s 3H) 2.16 (s 3H) 2.10 (s 6H) ppm

Ejemplo 28

Los siguientes compuestos se prepararon haciendo reaccionar la correspondiente [2 (fenoxi sustituido) 3-clorometil-6-metil pindin-4-il]-(alquil)-amina con una ami-
 25 na apropiada

[2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi) 3-isobutoximetil-6-metil-pindin-4-il] (1-etil propil)-amina

30 ^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-Etoximetil-6-metil-2 (2,4,6-trimetil-fenoxi)-pindin-4-il] (1-etil propil) amina

^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

[3-Butoximetil-6-metil-2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindin-4-ilamino] butan-1-ol

35 ^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), 2.15 (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

Ejemplo 29

1-[4-(1-Etil-propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-pindin-3-il]-etanol

5 El compuesto del epígrafe se preparó haciendo reaccionar 4-(1-etil-propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-pindina-3-carbaldehído con metil-litio y litio en THF a -78°C . El producto deseado se aisló después de cromatografía en columna de gel de sílice para dar 60.1 % de un aceite incoloro. ^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

Ejemplo 30

Ester de ácido acético y 4-(1-etil-propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-pindin-3-il-metilo

15 El compuesto del epígrafe se obtuvo por acetilación de la [2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-3-hidroximetil-6-metil-pindin-4-il]-[1-etil-propil]-amina

^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), 0.93 (t, 6H) ppm

Ejemplo 31

2-[2-(4-Cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-6-metil-pindin-4-(S)-il]-amino]butan-1-ol

25 El compuesto del epígrafe se preparó haciendo reaccionar el éster metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1-hidroximetil-propilamino)-6-metil-nicotínico con un exceso de bromuro de metil-magnesio 1 M en THF a temperatura ambiente durante toda la noche. El procedimiento estándar de preparación dio el compuesto del epígrafe después de cromatografía en gel de sílice

^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

Ejemplo 32

[2-(4-Cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-3,6-dimetil-pindin-4-il]-[1-etil-propil]-amina

35 A una solución de [2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-3-clorometil-6-metil-pindin-4-il]-[1-etil-propil]-amina (75 mg, 0.196 mmol) en THF seco se añadió BH_3 1.0 M en THF (0.59 ml, 0.59 mmol) y se agitó durante 2 horas. La mezcla se sofocó con HCl diluido y se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH 2 N agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró a

sequedad El residuo se purifico por cromatografia en columna de gel de silice para dar el compuesto del epigrafe como un aceite incoloro

^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

5

Ejemplo 33

[2 (2,6-Dimetil fenoxi)-3,6-dimetil pindin-4-il] (1 etil propil) amina

A una solucion de [2 (4-bromo-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1 etil propilamino)-6-metil-pindin-3-il] metanol (43 mg, 0.106 mmol) en THF seco se añadieron hidruro de litio y aluminio 1.0 M en eter dietilico (0.25 ml) y cloruro de aluminio (28 mg). La mezcla resultante se agito a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se sofocó con agua, 2 NaOH, después agua. Se formó un sólido y se filtró a través de celita, se lavó con THF y después cloroformo. El filtrado se concentró a sequedad. El residuo se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa organica se separó, se secó y se concentró para dar el material crudo. El compuesto del epigrafe se aisló después de cromatografia en gel de silice. ^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

15

Ejemplo 34

[2 (4-Bromo-2,6-dimetil-fenoxi)-3,6-dimetil pindin-4-il] (1 etil propil) amina

El compuesto del epigrafe se preparó por el metodo analogo al del Ejemplo 32 como un sólido blanco

20

^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

Ejemplo 35

4-[4-(1 Etil-propilamino)-3,6-dimetil-pindin-2-iloxi]-3,5-dimetil benzaldehido

25

A una solucion de [2 (4-bromo-2,6-dimetil-fenoxi)-3,6-dimetil-pindin-4-il]-(1 etil-propil)-amina en THF seco se añadió n-butil litio a -78°C . Después de agitar a -78°C durante 10 minutos, se añadió N,N-dimetilformamida y la mezcla resultante se agito a -78°C durante 20 minutos y se separó el bano de hielo seco. Después de agitar durante 5 minutos, la mezcla se sofocó con HCl diluido, agua y se ajustó a pH 7.5 y se extrajo con acetato de etilo. La capa organica se separó, se secó y se concentró a sequedad. El residuo se purifico por cromatografia en gel de silice para dar el compuesto del epigrafe. ^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

30

35

Ejemplo 36

{4-[4-(1 Etil-propilamino)-3,6-dimetil-pindin-2-iloxi]-3,5-dimetil fenil} metanol

Una mezcla de 4-[4-(1 etil propilamino) 3,6-dimetil pindin-2-iloxi] 3,5-dimetil benzaldehído y borohidruro de sodio en metanol se agitó a temperatura ambiente. Después del procedimiento estándar de preparación y purificación, el compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido. ^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.

Ejemplo 37

(1 Etil-propil) [2 (4-metoximetil 2,6-dimetil fenoxi) 3,6-dimetil-pindin-4-il] amina

A una solución de {4-[4-(1 etil propilamino) 3,6-dimetil-pindin-2-iloxi] 3,5-dimetil fenil}-metanol en THF seco se añadió NaOH al 60 % en aceite y se agitó durante 5 minutos. Se añadió un exceso de MeI y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después del procedimiento estándar de preparación y purificación, el compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite dorado transparente.

^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.

Ejemplo 38

[2 (4-Etil-2,6-dimetil fenoxi) 3,6-dimetil-pindin-4-il] (1-etil-propil)-amina

A una solución de [2 (4-bromo-2,6-dimetil-fenoxi)-3,6-dimetil pindin-4-il] (1 etil propil)-amina en THF seco se añadió n-butil litio a -78°C . Después de agitar a -78°C durante 10 minutos, se añadió yoduro de etilo y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos y se separó el baño de hielo seco. Después de agitar durante 5 minutos, la mezcla se sofocó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del epígrafe. ^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.

Ejemplo 39

2 {4-[4-(1 Etil-propilamino) 3,6-dimetil-pindin-2-iloxi] 3,5-dimetil fenil} propan-2-ol

A una solución de [2 (4-bromo-2,6-dimetil-fenoxi) 3,6-dimetil-pindin-4-il] (1 etil propil)-amina en THF seco se añadió n-butil-litio a -78°C . Después de agitar a -78°C durante 10 minutos, se añadió acetona y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se separó el baño de hielo seco. Después de agitar durante 5 minutos, la mezcla se sofocó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del epígrafe. ^1H NMR (CDCl_3) δ

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

Ejemplo 40

1 {4-[4-(1 Etil propilamino) 3,6-dimetil pindin 2 iloxi] 3,5-dimetil fenil} etanol

5 A una solución de [2 (4-bromo-2 6 dimetil fenoxi) 3 6-dimetil pindin 4-il] (1-etil propil) amina en THF seco se anadio n butil litio a -78°C Después de agitar a -78°C durante 10 minutos se anadio acetaldehido y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos y se separo el bano de hielo seco Después de agitar durante 5 minutos la mezcla se sofoco con salmuera y se extrajo con acetato de etilo La capa
10 orgánica se separó se seco y se concentró a sequedad El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del epigrafe ^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 96 (t 6H) ppm

Ejemplo 41

15 (1 Etil propil) [2 (4-isopropenil 2,6-dimetil-fenoxi) 3,6 dimetil pindin-4-il] amina

El compuesto del epigrafe se preparo haciendo reaccionar 2 {4-[4-(1 etil propilamino) 3 6-dimetil pindin-2 iloxi]-3 5 dimetil-fenil}-propan 2 oi con sal interna de Burgess ($\text{Et}_3\text{NS}(\text{O})_2\text{NCOOMe}$) en benceno a reflujo durante 30 minutos ^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
20 1H) 2 12 y 2 15 (dos conjuntos de s 12H) 1 4-1 6 (m 4H) 0 97 (t 6H) ppm

Ejemplo 42

(1 Etil-propil) [2 (4-isopropil-2,6-dimetil-fenoxi) 3,6-dimetil pindin-4-il] amina

El compuesto del epigrafe se preparo por hidrogenacion de (1 etil propil)-[2 (4-isopropenil-2 6-dimetil fenoxi) 3 6-dimetil-pindin-4-il]-amina usando Pd al 10 %/C como
25 catalizador en acetato de etilo a 379 3 kPa hasta que se consumió todo el material de partida El compuesto del epigrafe se obtuvo como un aceite despues de purificacion ^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

Ejemplo 43

30 [3,6-Dimetil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi)-pindin-4-il] (1 etil alil)-amina

El compuesto del epigrafe se preparo como un aceite transparente por reduccion del acido 4-(1-etil prop-2 inilamino)-6-metil-2 (2 4 6-trimetil fenoxi) nicotinico con hidruro de litio y aluminio y cloruro de aluminio ^1H NMR (CDCl_3) δ 6 87 (s 2H) 6 08 (s
35 1H) 5 7 5 9 (m 1H) 5 15 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

Ejemplo 44

(1 Etil propil)-[2 (4-fluoro-2,6-dimetil fenoxi) 3,6 dimetil pindin 4-il] amina

A una solución de [2 (4 bromo 2 6-dimetil fenoxi) 3 6-dimetil pindin-4 il] (1 etil propil) amina en THF seco se añadió n butil litio a -78°C . Después de agitar a -78°C durante 10 minutos se añadió $(\text{PhSO}_2)_2\text{NF}$ y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos y se separó el baño de hielo seco. Después de agitar durante 5 minutos la mezcla se sofocó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó se seco y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del epígrafe. $^1\text{H NMR}$ (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

Ejemplo 45

2 [2 (2,6-Dimetil fenoxi) 3,6-dimetil pindin-4 il] butan 1 ol

El compuesto del epígrafe se preparó por el método análogo al del Ejemplo 33. $^1\text{H NMR}$ (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

Ejemplo 46

2 [3,6 Dimetil 2 (2,4,6 trimetil fenoxi) pindin 4-(S) ilamino] butan 1 ol

A una solución de éster metílico del ácido 2 (2 4 6 trimetil fenoxi)-4-(1 hidroximetil propilamino)-6-metil nicotínico en THF seco se añadieron hidruro de litio y aluminio 1.0 M en éter dietílico (0.25 ml) y cloruro de aluminio. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se sofocó con agua 2 NaOH después agua y se agitó. Se formó un sólido y se filtró a través de celita se lavó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó se seco se concentró y se purificó para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. Análisis de $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ calculado C 70.90 H 8.52 N 8.01 encontrado C 71.18 H 8.66 N 8.30

Los siguientes compuestos se prepararon por el método análogo al del párrafo anterior usando el correspondiente éster metílico del ácido 2 (fenoxi sustituido)-4-(alquil amino)-6-metil-nicotínico con hidruro de litio y aluminio y cloruro de aluminio

3-[3,6-Dimetil 2 (2,4,6-trimetil-fenoxi) pindin-4-ilamino] pentan-2 ol

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6.86 (s 2H) 6.17 & 6.13 (dos conjuntos de s 1H) 5.0-5.2 (m 1H) 4.9 (s 2H) 3.9-4.1 (m 1H) 3.5 (m 1H) 3.3 (m 1H) 2.29 (s 3H) 2.14 (s 3H) 2.08 (s 6H) 1.4-1.8 (m 2H) 1.27 (m 3H) 0.98 (m 3H) ppm

3-[2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-3,6-dimetil-pindin-4-ilamino] pentan 2 ol

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.01 (s 2H) 6.14 & 6.11 (dos conjuntos de s 1H) 4.04 & 3.82 (dos conjuntos de d 1H) 3.92 (m 1H) 3.4 & 3.2 (m 1H) 2.13 (s 3H) 2.11 (s

3H) 2.05 (s, 6H) 1.4-1.8 (m, 2H) 1.25 (dos conjuntos de d, 3H) 0.98 & 0.96 (dos conjuntos de t, 3H) ppm

Ejemplo 47

Bencil [3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-píridin-4-il] etil-amina

5 Una mezcla de 4-bromo-3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-píridina (250 mg, 0.78 mmol), benciletilamina (127 mg, 0.937 mmol), Pd(OAc)₂ (3.6 mg, 0.0156 mmol), (S)-2,2-bis-(difenilfosfino)-1,1-binaftilo (BINAP) (9.7 mg, 0.0156 mmol), t-butoxido de potasio (105 mg, 0.781 mmol) en 2.5 ml de tolueno se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se seco (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar un aceite marrón. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del epígrafe. ¹H NMR (CDCl₃) 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.

15 Los siguientes compuestos se prepararon por un método análogo al del párrafo anterior usando una apropiada 4-bromo-2-(fenoxi sustituido)-3-metil-6-(alquil o alcoxi)-píridina con una amina apropiada.

[2-(4-Cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-3,6-dimetil-píridin-4-il] (1-metoximetil-propil)-amina

20 ¹H NMR (CDCl₃) 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-Dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-píridin-4-ilamino]-3-fenil-propan-1-ol

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.6 (d, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H), 6.84 (s, 2H), 6.169 (s, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.5-3.7 (m, 2H), 2.95 (d, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.05 (s, 6H) ppm.

[2-(4-Cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-3,6-dimetil-píridin-4-il] (1-metoximetil-propil)-amina

¹H NMR (CDCl₃) 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-Cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-3,6-dimetil-píridin-4-il] (1-etoximetil-propil)-amina

¹H NMR (CDCl₃) 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-Dimetil-2-(2,4,6-trimetoxi-fenoxi)-píridin-4-il]-(1-metoximetil-propil)-amina

35 ¹H NMR (CDCl₃) 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).

0.96 (t, 3H) ppm

[2-(4-Bromo-2,6-dimetil fenoksi)-3-metoksi-6-metil pindin-4-il]-(1 etil propil) amina

¹H NMR (CDCl₃) 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

5 (1 Etil-propil) [3-metoksi-6 metil 2-(2,4,6-trimetil-fenoksi)-pindin-4-il] amina

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.85 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 2.08 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 0.93 (m, 6H) ppm

[2-(4-Cloro-2,6-dimetil-fenoksi)-6-metil-3-propil-pindin-4-il]-(1 etil-propil)-amina

10 [2-(4-Bromo-2,6 dimetil fenoksi)-6-metil 3-propil-pindin-4-il]-(1 etil propil) amina

¹H NMR (CDCl₃) 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 Etil propil) [6-metil-3-propil-2-(2,4,6-trimetil fenoksi) pindin-4-il] amina

[2-(2,4-Dicloro-6-metil fenoksi)-3-metoksi-6-metil pindin-4-il]-(1 etil propil) amina

15 ¹H NMR (CDCl₃) 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-Cloro-2,6-dimetil fenoksi)-3-metoksi-6-metil pindin-4-il]-(1 etil propil)-amina

¹H NMR (CDCl₃) 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

20 [2-(4-Cloro-2,6-dimetil fenoksi)-3-metoksi-6-metil-pindin-4-il]-(1 metoximetil propil) amina

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.02 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.71 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.73 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 0.98 (m, 3H) ppm

25 [2-(2,4-Dicloro-6-metil fenoksi)-3-metoksi-6-metil-pindin-4-il]-(1 metoximetil propil)-amina

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.17-7.25 (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

30 [2-(4-Cloro-2 metoksi-fenoksi)-3 metoksi-6-metil-pindin-4-il]-(1 metoximetil-propil) amina

¹H NMR (CDCl₃) 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

35 [2-(3-Cloro-2,6-dimetoksi-fenoksi)-3-metoksi-6-metil-pindin-4-il]-(1 metoximetil propil)-amina

^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), 3.33-3.5 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.5-1.8 (m, 2H), 0.96 (t, 3H) ppm

(1-Metoximetil-propil) [3-metoxi-6-metil-2-(2,4,6-trimetoxi-fenoxi)-pindin-4-il]

5 amina

^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-Metoxi-2-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenoxi)-6-metil-pindin-4-il] (1-etoximetil-propil)

10 amina

^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-Cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-3-etoxi-6-metil-pindin-4-il] (1-metoximetil-propil)

15 amina

^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), 2.15 (s, 3H), 2.13 (s, 6H), 1.5-1.9 (m, 2H), 1.439 (t, 3H), 1.02 (t, 3H) ppm

Ejemplo 48

20 2-[2-(4-Cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-3,6-dimetil-pindin-4-(S)-ilamino]-butan-1-ol

A una solución de [1-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-propil] [2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-3,6-dimetil-pindin-4-il] amina en THF seco se añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por *Biotage* usando acetato de etilo al 15 % en hexano como eluyente para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. ^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

30 Los siguientes compuestos se prepararon por un método análogo al del párrafo anterior, empezando con el correspondiente derivado de *terc*-butil-dimetil-silaniloximetil con fluoruro de tetrabutilamonio.

2-[3-Metoxi-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-pindin-4-(S)-ilamino]-butan-1-ol

35 ^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-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-3-metoxi-6-metil pindin-4 (S) ilamino] butan-1-ol

¹H NMR (CDCl₃) 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-Hidroximetil-propilamino)-3-metoxi-6-metil-pindin-2-iloxi]-3,5-dimetil-benzonitrilo

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 49

3-[2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-3,6-dimetil-pindin-4-ilamino] pentan-2-ol

El compuesto del epigrafe se preparó por oxidación de Dess-Martin de 2 [2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-3,6-dimetil pindin-4-(S)-ilamino]-butan-1-ol en cloruro de metileno a temperatura ambiente, seguido por reacción de Grignard usando bromuro de metil-magnesio en THF. ¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 50

2 [2-Metil-6-(2,4,6-trimetil fenoxi) pindin-4-ilamino] butan-1-ol

El compuesto del epigrafe se preparó como un aceite calentando el ácido 2 (2,4,6-trimetil-fenoxi)-4-(S)-(1-hidroximetil-propilamino)-6-metil-nicotínico en 160 °C hasta que se consumieron todos los materiales de partida. Análisis de C₁₉H₂₈N₂O₂ · H₂O calculado: C 68.65, H 8.49, N 8.42; encontrado: C 69.04, H 8.14, N 8.91.

Ejemplo 51

(1-Etil-prop-2-ilil)-[2-metil-6-(2,4,6-trimetil-fenoxi) pindin-4-il]-amina

El compuesto del epigrafe se preparó por un método análogo al del Ejemplo 50.

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 52

2 (4-Bromo-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1-etil-propilamino)-6-metil pindin-3-ol

A una solución de [2 (4-bromo-2,6-dimetil-fenoxi)-3-metoxi-6-metil pindin-4-il]- (1-etil-propil)-amina en cloruro de metileno se añadió BBr₃ a 0 °C y se agitó durante una hora. La mezcla se sofocó con agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar el compuesto del epigrafe. ¹H NMR

(CDCl₃) 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

Los siguientes compuestos se prepararon por un método análogo al del párrafo anterior empezando con una apropiada [2 (fenoxi sustituido) 3-metoxi-6-metil pindin

5 4-il] (alquil) amina con BBr₃ o BCl₃

4-(1 Etil propilamino)-6-metil-2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindin 3-ol

¹H NMR (CDCl₃) 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 Hidroximetil propilamino)-6-metil-2 (2,4,6-trimetil-fenoxi) pindin 3-ol

10 ¹H NMR (CDCl₃) 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-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1 hidroximetil-propilamino)-6-metil pindin 3-ol

15 ¹H NMR (CDCl₃) 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-Cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1 etil-propilamino)-6-metil-pindin 3-ol

¹H NMR (CDCl₃) 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

20

Ejemplo 53

Éster del ácido cloro-acético y 4-(1-etil-propilamino)-6-metil 2 (2,4,6 trimetil fenoxi) pindin 3-ilo

El compuesto del epígrafe se preparó haciendo reaccionar 4-(1 etil propilamino)-6-metil-2 (2,4,6-trimetil-fenoxi) pindin 3-ol con cloruro de cloroaceti

25 lo/trietilamina en THF de 0 °C a temperatura ambiente ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.84 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.3 (s, 2H), 4.0 (d, 1H), 3.3 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.6-1.7 (m, 4H), 0.9 (t, 6H) ppm

Ejemplo 54

2 (4-Cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-[(1-etil propil) metil amino]-6-metil-pindin 3-ol

30 ¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 55

[4-(1 Etil propilamino)-6-metil 2 (2,4,6 trimetil-fenoxi)-pindin-3-il] acetonitrilo

35 ¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 564-(1 Etil propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi)-pindina-3-carbaldehído

¹H NMR (CDCl₃) 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

5

Ejemplo 57(1 Etil propil)-[3-[(1 etil propilimino)-metil]-6-metil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi)-pindin-4-il] amina

¹H NMR (CDCl₃) 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

10

Ejemplo 58Ester dimetilico del ácido 2-[4-(1-etil propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi)-pindin-3-ilmetil] malónico

A una solución de malonato de dimetilo (60 mg, 0.44 mmol) y NaH al 60 % en aceite (20 mg, 0.44 mmol) en THF seco se añadió hidrogenocloruro de [3-clorometil-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-pindin-4-il]-(1 etil propil)-amina (50 mg, 0.146 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del epígrafe como un aceite transparente. ¹H NMR (CDCl₃) 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

20

Ejemplo 59

Éster diisopropílico del ácido 2-[4-(1-etil propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi)-pindin-3-ilmetil] malónico

25

El compuesto del epígrafe se preparó por un método análogo al del Ejemplo 58. ¹H NMR (CDCl₃) 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 (dos conjuntos de d, 6H), 0.97 (t, 6H) ppm

30

Ejemplo 604-(1 Etil-propoxi)-6-metil-3-nitro-2-(2,4,6-trimetil fenoxi)-pindina

A una mezcla de 2 cloro-4-(1 etil propoxi)-6-metil-3-nitro-pindina (500 mg, 1.93 mmol) y 2,4,6-trimetilfenol (289 mg, 2.13 mmol) en THF seco se añadió *tert*-butoxido de potasio. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se sofocó con agua salmuera y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró a sequedad. Después

35

de purificación por cromatografía en columna de gel de sílice se obtuvo el compuesto del epígrafe como un cristal amarillo claro punto de fusión 106-109 °C. Análisis de $C_{20}H_{26}N_2O_4$. Calculado C 67.02 H 7.31 N 7.82 encontrado C 67.34 H 7.40 N 7.42

5

Ejemplo 61

4-(1 Etil propoxi)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi) piridin-3-ilamina

Una mezcla de 4-(1-etil-propoxi)-6-metil-3-nitro-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi) piridina (150 mg 0.418 mmol) y Pd al 10 %/C (23 mg) en etanol se hidrogenó a 344.8 kPa durante 15 horas. Se añadió Pd al 10 %/C adicional y la mezcla resultante se hidrogenó durante 24 horas adicionales. La mezcla se filtró por celita y el filtrado se concentró a sequedad para dar 200 mg del material crudo. Después de cromatografía en columna el compuesto del epígrafe se preparó como la correspondiente sal de HCl como un sólido blanco punto de fusión 96-98 °C

10

Ejemplo 62

[4-(1 Etil propoxi)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi) piridin-3-il]-dimetil amina

15

A una solución de 4-(1-etil-propoxi)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridin-3-il amina en THF seco se añadió bis(trimetilsilil)amídrico de litio a -78 °C. Después de agitar a -78 °C durante 10 minutos se añadió un exceso de yoduro de metilo. El compuesto del epígrafe se aisló después de sofocar con agua y extraer con acetato de etilo. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del epígrafe como una espuma de color ocre

20

Ejemplo 63

Ácido N-[4-(1-etil-propoxi)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi) piridin-3-il] succinámico

25

Una mezcla de 4-(1-etil-propoxi)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridin-3-ilamina (100 mg 0.304 mmol) anhídrido succínico (31 mg 0.304 mmol) y trietilamina en cloruro de metileno se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se sofocó con agua y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un sólido. El compuesto del epígrafe se aisló como un cristal blanco después de cromatografía en columna de gel de sílice. 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

30

Ejemplo 64

4-(1 Etil-propoxi) 3,6-dimetil-2-[3-(2,4,6-trimetil-piridinoxi)]-piridina

35

A una solución de 3-pentanol (0.11 ml) en THF seco se añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite 20 mg). Después de agitar durante 5 minutos se añadió una solu-

cion de 4-cloro-2,5-dimetil-6-[3-(2,4,6-trimetilpindinoxi)]pindina (92 mg 0.332 mmol) en THF. Se añadio DMSO y la mezcla resultante se calentó en baño de aceite a 130 °C durante toda la noche. La mezcla se sofocó con agua salmuera y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró a sequedad. Después de purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, el compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite transparente. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.88 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.21 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.70 (m, 4H), 0.98 (t, 6H) ppm. El aceite se preparó como la correspondiente sal de HCl para dar un sólido blanco (63 mg).

Los compuestos de los epígrafes de los siguientes ejemplos 65 y 66 se prepararon por los métodos análogos al del Ejemplo 64, empezando con una apropiada 6-alkil-4-(cloro-o bromo)-3-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)pindina con 3-pentanol/NaH.

Ejemplo 65

6-Etil-4-(1-etil-propoxi)-3-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-pindina

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.87 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.20 (m, 1H), 2.46 (q, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.72 (m, 4H), 1.05 (t, 3H), 0.99 (t, 6H) ppm.

Ejemplo 66

4-(1-Etil-propoxi)-2-(4-fluoro-2,6-dimetil-fenoxi)-3,6-dimetil-pindina

Acetate incoloro. Analisis de C₂₀H₂₈FNO₂ calculado C 72.48 H 7.91 N 4.23 encontrado C 72.39 H 7.77 N 4.10.

Ejemplo 67

[4-(1-Etil-propoxi)-3,6-dimetil-pindin-2-il]-(2,4,6-trimetil-fenil)-amina

A una solución de ácido 4-(1-etil-propoxi)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenilamino) nicotínico (240 mg 0.673 mmol) en THF seco se añadieron hidruro de litio y aluminio y cloruro de aluminio. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se sofocó con 0.1 ml de agua y 0.1 ml de NaOH 2 N, después se sofocó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar 250 mg de aceite marrón. Después de cromatografía en columna de gel de sílice, se obtuvieron 170 mg (78 %) del compuesto del epígrafe que se preparó como una sal de HCl como un sólido blanco, punto de fusión 132-133 °C. ¹H NMR (CDCl₃) 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.

Ejemplo 68

[4-(1-Etil-propoxi)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenilamino)-pindin-3-il]-metanol

A una solución de ácido 4-(1-etil-propoxi)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenilamino) nicotínico (100 mg 0.281 mmol) en THF seco se añadió BH₃·DMS. La mezcla resul-

tante se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se sofocó con HCl diluido y se agitó durante 30 minutos. Se ajustó el pH a 7.5-8.5 y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar 100 mg de un aceite marrón. Después de cromatografía en columna de gel de sílice se obtuvieron 91 mg (95 %) del compuesto del epígrafe como una espuma blanca. Análisis de $C_{21}H_{30}N_2O_2 \cdot 1/2H_2O$ calculado C 71.76 H 8.89 N 7.97 encontrado C 71.97 H 8.90 N 7.69

Ejemplo 69

[4-(1 Etil propoxi)-6-metil-2 (2,4,6-trimetil fenilamino) pindin-3-il] oxo-acetonitrilo

El compuesto del epígrafe se preparó haciendo reaccionar [4-(1-etil propoxi)-6-metil-2 (2,4,6-trimetil fenilamino) pindin-3-il]-metanol con cloruro de tionilo en benceno se concentró a sequedad seguido por hacer reaccionar con cianuro de dietil-aluminio. Después del procedimiento estándar de preparación y cromatografía en columna de gel de sílice el compuesto del epígrafe se obtuvo como un cristal amarillo punto de fusión 108-110 °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

Ejemplo 70

[4-(1 Etil propoxi)-6-metil-2 (2,4,6-trimetil fenilamino) pindin-3-il] imidazol-1 il metanona

A una solución de ácido 4-(1-etil propoxi)-6-metil-2 (2,4,6-trimetil fenilamino) nicotínico (250 mg, 0.701 mmol) en 2 ml de DMF se añadió carbonildimidazol (190 mg, 1.19 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después del procedimiento estándar de preparación y cromatografía en columna de gel de sílice se obtuvieron 260 mg (91.2 %) del compuesto del epígrafe como un cristal dorado punto de fusión 120-122 °C. Análisis de $C_{24}H_{30}N_4O_2 \cdot 1/4H_2O$ calculado C 70.13 H 7.48 N 13.63 Encontrado C 70.06 H 7.69 N 13.37

Ejemplo 71

2-[4-(1 Etil propoxi)-6-metil-2 (2,4,6-trimetil-fenilamino) pindin-3-il] propan-2 ol

El compuesto del epígrafe se preparó haciendo reaccionar [4-(1-etil-propoxi)-6-metil-2 (2,4,6-trimetil-fenilamino) pindin-3-il]-imidazol-1-il-metanona con un exceso de MeMgBr en THF a temperatura ambiente. Después del procedimiento estándar de preparación y cromatografía en columna de gel de sílice se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido de color ocre punto de fusión 81-83 °C. Análisis de $C_{22}H_{30}N_2O_2 \cdot 1.5H_2O$ calculado C 69.49 H 9.38 N 7.04 encontrado C 69.49 H

9 27 N 6 86

Ejemplo 72

Ester dimetilico del acido 2 [4-(1-etil propoxi)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil-fenilamino) pindin-3-ilmetil] malonico

5 El compuesto del epigrafe se preparó haciendo reaccionar [4-(1 etil propoxi)-6-metil-2 (2 4 6-trimetil fenilamino) pindin 3-il] metanol con cloruro de tionilo en benceno se concentró a sequedad seguido por hacer reaccionar con malonato de metilo/NaH en DMSO Despues del procedimiento estandar de preparacion y cromatografia en columna de gel de silice se obtuvo el compuesto del epigrafe como un solido punto
10 de fusion 96-98 °C Analisis de $C_{28}H_{38}N_2O_5 \cdot 1/3H_2O$ calculado C 67.51 H 7.99 N 6.04 encontrado C 67.48 H 7.99 N 6.02

Ejemplo 73

Acido 3-[4-(1 etil propoxi)-6-metil-2 (2,4,6-trimetil-fenilamino) pindin 3 il] propionico

15 Hidrolisis del ester dimetilico del ácido 2 [4-(1-etil propoxi)-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenilamino)-pindin-3-ilmetil]-malonico con fosfonco/agua a reflujo para dar el compuesto del epigrafe como una espuma blanca Analisis de $C_{23}H_{32}N_2O_3 \cdot 3/4H_2O$ calculado C 69.40 H 8.48 N 7.04 encontrado C 69.17 H 8.62 N 6.90

Ejemplo 74

20 [3-Aminometil-4-(1 etil-propoxi)-6-metil pindin 2 il] (2,4,6-trimetil fenil) amina

El compuesto del epigrafe se preparó haciendo reaccionar [4-(1 etil propoxi)-6-metil-2 (2 4 6-trimetil-fenilamino) pindin-3-il]-metanol con cloruro de tionilo en benceno se concentro a sequedad seguido por hacer reaccionar con $NH_3(g)$ a temperatura ambiente Después del procedimiento estandar de preparacion y cromatografia en columna de gel de silice se obtuvo el compuesto del epigrafe como un aceite dorado (80
25 %) Analisis de $C_{21}H_{31}N_3O$ calculado C 73.86 H 9.15 N 12.3 encontrado C 73.50 H 9.25 N 11.39

Ejemplo 75

30 2 Cloro-N [4-(1-etil propoxi)-3-metil 2 (2,4,6-trimetil fenilamino) pindin 3-ilmetil] acetamida

El compuesto del epigrafe se preparó por acilacion de 3-aminometil-4-(1 etil propoxi)-6-metil-pindin 2 il] (2 4 6-trimetil fenil) amina con cloruro de cloroacetilo Después del procedimiento estandar de preparacion y cromatografia en columna de gel de sílice se obtuvo el compuesto del epigrafe como cristal blanco sucio punto de fusión
35 142-144 °C Analisis de $C_{23}H_{32}ClN_3O_2$ calculado C 66.09 H 7.72 N 10.05 encontrado C 65.81 H 7.64 N 9.86

Ejemplo 76Sal hidrocioruro de [3-dimetilaminometil-4-(1-etil-propoxi)-6-metil pindin 2 il] (2,4,6-trimetil fenil)-amina

El compuesto del epigrafe se preparo haciendo reaccionar [4-(1 etil propoxi)-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenilamino) pindin-3-il] metanol con cloruro de tionilo en benceno se concentro a sequedad seguido por hacer reaccionar con dimetilamina a temperatura ambiente Despues del procedimiento estandar de preparacion y cromatografia en columna de gel de silice se obtuvo el compuesto del epigrafe como un aceite La correspondiente sal de HCl se preparo como un solido blanco punto de fusion 85-88 C

10 Analisis de $C_{23}H_{35}N_3O \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$ calculado C 58.83 H 8.588 N 8.94 encontrado C 58.32 H 8.5327 N 8.64

Ejemplo 77Ester O-etilico del acido ditocarbonico y S [4-(1-etil-propoxi) 6-metil 2 (2,4,6-trimetil-fenilamino) pindin-2 ilmetil]ester

15 El compuesto del epigrafe se preparo haciendo reaccionar [4-(1 etil-propoxi)-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenilamino)-pindin-3-il] metanol con cloruro de tionilo en benceno se concentro a sequedad seguido por hacer reaccionar con NaSCSOEt a temperatura ambiente Despues del procedimiento estandar de preparacion y cromatografia en columna de gel de silice se obtuvo el compuesto del epigrafe como un solido blanco

20 punto de fusion 55-57 °C Analisis de $C_{24}H_{34}N_2O_2S_2$ calculado C 64.54 H 7.67 N 6.27 encontrado C 64.67 H 7.78 N 6.26

Ejemplo 784-(1 Etil-propoxi)-6-metil-2 (2,4,6-trimetil-fenilamino)-nicotinamida

25 El compuesto del epigrafe se preparo haciendo reaccionar acido 4-(1-etil propoxi)-6-metil 2 (2 4 6-trimetil fenilamino)-nicotinico con cloruro de tionilo en benceno se concentro a sequedad seguido por hacer reaccionar con $NH_3(g)$ a temperatura ambiente Despues del procedimiento estandar de preparacion y cromatografia en columna de gel de silice se obtuvo el compuesto del epigrafe como un aceite La correspondiente sal de HCl se preparo como un solido blanco sucio punto de fusion 185-187 °C

30 Analisis de $C_{21}H_{29}N_3O_2$ calculado C 70.96 H 8.22 N 11.82 encontrado C 71.30 H 8.33 N 11.78

Ejemplo 794-(1-Etil propoxi)-6-metil-2 (2,4,6-trimetil fenilamino)-nicotinonitrilo

35 El compuesto del epigrafe se preparo haciendo reaccionar 4-(1 etil-propoxi)-6-metil-2 (2 4 6-trimetil-fenilamino)-nicotinamida con trifosgeno/trietilamina en THF Punto de fusion 105-107 °C 1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.90 (s 2H) 6.26 (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

Ejemplo 80

4-(1 Etil propoxi)-6,N,N trimetil 2 (2,4,6-trimetil fenilamino) nicotinamida

5 El compuesto del epigrafe se preparo haciendo reaccionar acido 4-(1-etil propoxi)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil-fenilamino) nicotinicico con cloruro de tionilo en benceno se concentro a sequedad seguido por hacer reaccionar con dimetilamina a temperatura ambiente Despues del procedimiento estandar de preparacion y cromatografia en columna de gel de silica el compuesto del epigrafe se obtuvo como un aceite La
10 correspondiente sal de HCl se preparo como un solido blanco punto de fusion 197 200 °C Analisis de $C_{23}H_{33}N_3O_2 \cdot H_2O$ calculado C 63.07 H 8.28 N 9.59 encontrado C 63.24 H 8.07 N 9.61

Ejemplo 81

[4-(1 Etil propoxi)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil-fenilamino) pindin 3-il] acetonitrilo

15 El compuesto del epigrafe se preparo haciendo reaccionar [4-(1 etil-propoxi)-6-metil 2 (2,4,6 trimetil-fenilamino) pindin 3-il] metanol con cloruro de tionilo en benceno se concentro a sequedad seguido por hacer reaccionar con cianuro de potasio en DMSO a temperatura ambiente Despues del procedimiento estandar de preparacion y cromatografia en columna de gel de silica se obtuvo el compuesto del epigrafe como
20 un solido de color naranja palido punto de fusion 112-115 °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

Ejemplo 82

[2 (4-Bromo-2,6-dimetil fenilamino)-4-(1 etil propoxi)-6-metil-pindin 3-il] meta-

25 nol

A una solucion de acido 4-(1 etil propoxi)-6-metil 2 (4 bromo-2,6-dimetil fenilamino) nicotinicico (130 mg 0.309 mmol) en THF seco se anadio $BH_3 \cdot DMS$ La mezcla resultante se calento a reflujo durante toda la noche La mezcla se sofoco con HCl diluido y se agito durante 30 minutos se ajusto el pH a 7.5-8.5 y despues se ex-
30 trajo con acetato de etilo La capa organica se separo se seco y se concentro para dar 100 mg de aceite marron Despues de cromatografia en columna de gel de silica se obtuvieron 110 mg (87.3 %) del compuesto del epigrafe como un semi-solido blanco 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

35

Ejemplo 83

[2 (4-Cloro-2,6-dimetil-fenilamino)-4-(1-etil-propoxi)-6-metil-pindin-3-il] metanol

A una solución de ácido 4-(1-etil-propoxi)-6-metil-2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenilamino) nicotínico en THF seco se añadió BH_3 DMS. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se sofocó con HCl diluido y se agitó durante 30 minutos. Se ajustó el pH a 7.5-8.5 y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un aceite marrón. Después de cromatografía en columna de gel de sílice, el compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite verde. ^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), 0.93 (qt, 6H) ppm.

Ejemplo 84

10 [2-(2,4-Dicloro-fenilamino)-4-(1-etil-propoxi)-6-metil-piridin-3-il] metanol

A una solución de ácido 4-(1-etil-propoxi)-6-metil-2-(2,4-dicloro-fenilamino) nicotínico en THF seco se añadió BH_3 DMS. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se sofocó con HCl diluido y se agitó durante 30 minutos. Se ajustó el pH a 7.5-8.5 y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un aceite dorado. Después de cromatografía en columna de gel de sílice, el compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite dorado. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.44 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.179 (d, 1H), 6.28 (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.

Ejemplo 85

20 [2-(2,4-Dimetoxi-fenilamino)-4-(1-metoximetil-propoxi)-6-metil-piridin-3-il] metanol

El compuesto del epígrafe se preparó por un método análogo al descrito en el Ejemplo 84, empezando con el correspondiente ácido nicotínico con BH_3 DMS. ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.91 (d, 1H), 6.50 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.281 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.6-1.8 (m, 2H), 1.02 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 86

30 [4-(1-Etil-propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridin-3-il] imidazol-1-il-metanona

El compuesto del epígrafe se preparó por un método análogo al descrito en el Ejemplo 70, empezando con el correspondiente ácido nicotínico con carbonilimidazol. ^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.

Ejemplo 871 [4 (1 Etil propilamino)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindin 3-il] etanona

El compuesto del epigrafe se preparo haciendo reaccionar [4-(1 etil propilamino)-6-metil 2 (2 4 6-trimetil-fenoxi) pindin-3-il]-imidazol-1 il metanona con bromuro de metilmagnesio/éter etílico en cloruro de metileno ¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 88(1 Etil propil) [6-metil-3-propil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindin-4-il] amina

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 89Éster dimetilico del ácido 2 [4-(1-etil-propilamino)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil-fenoxi) pindin 3-ilmetil] 2 metil malónico

El compuesto del epigrafe se preparó por un metodo analogo al descnto en el Ejemplo 72 ¹H NMR (CDCl₃) 6 87 (s 2H) 6 01 (s 1H) 5 05 (m 1H) 3 70 (s 6H) 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

Ejemplo 90[4 (1 Etil propoxi)-6-metil pindin 2 il] (2,4,6-trimetil-fenil) amina

El compuesto del epigrafe se preparó por descarboxilacion del correspondiente ácido nicotínico en un baño de aceite a 160 °C punto de fusión 98-100 °C Analisis de C₂₀H₂₈N₂O calculado C 76 88 H 9 03 N 8 97 encontrado C 76 97 H 9 21 N 8 99

Los siguientes compuestos de los epigrafes de los ejemplos 91 y 92 se prepararon haciendo reaccionar 3-metoxi 6-metil-2 (2 4 6-trimetil fenoxi)-pindina-4-carbaldehído con bromuro de alquilmagnesio en THF

Ejemplo 912 Etil-1 [3-metoxi-6-metil-2 (2,4,6-trimetil-fenoxi)-pindin-4-il] butan 1 ol

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 921 [3-Metoxi-6-metil 2 (2,4,6-trimetil-fenoxi)-pindin-4-il] 2 metil-butan-1-ol

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 931-[3,6-Dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi) pindin-4-il] propan-1-ol

A una solución a -78°C de 4-bromo-3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi) pindina en THF seco se añadió nBuLi y se agitó a dicha temperatura durante 20 minutos. Se añadió un exceso de propionaldehído y se agitó durante 2 horas a -78°C . La mezcla se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. Después de cromatografía en columna se obtuvo un sólido blanco sucio. Punto de fusión $119-120^{\circ}\text{C}$. ^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.

Ejemplo 944-(1-Metoxi-propil)-3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi) pindina

El compuesto del epígrafe se preparó por reacción de 1-[3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi) pindin-4-il] propan-1-ol con hidruro de sodio, seguido por sofocamiento con yoduro de metilo. ^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.

Ejemplo 954-(1-Etoxi-propil)-3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi) pindina

El compuesto del epígrafe se preparó por reacción de 1-[3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi) pindin-4-il] propan-1-ol con hidruro de sodio, seguido por sofocamiento con yoduro de etilo. ^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.

Ejemplo 964-(1-Aliloxi-propil)-3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-pindina

El compuesto del epígrafe se preparó por reacción de 1-[3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi) pindin-4-il] propan-1-ol con hidruro de sodio, seguido por sofocamiento con bromuro de alilo. ^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.

Ejemplo 974-(1-Butoxi-propil)-3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi) pindina

El compuesto del epígrafe se preparó haciendo reaccionar 1-[3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi) pindin-4-il] propan-1-ol con hidruro de sodio, seguido por sofocamiento con yoduro de butilo. ^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

Los compuestos de los epígrafes de los siguientes ejemplos 98 a 102 se prepararon por un método análogo al descrito en el Ejemplo 93 empezando con un derivado apropiado de 4-bromo-2 (fenoxi sustituido) piridina con nBuLi seguido por sofocamiento con un aldehído apropiado

Ejemplo 98

1 [2 (2,4-Dicloro-6 metil fenoxi) 3 metoxi-6-metil piridin-4-il] 2 etil butan 1 ol

Un racemato ^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 93 (t 3H) 0 87 (t 3H) ppm

El otro racemato ^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

Ejemplo 99

1 [3,6-Dimetil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) piridin-4-il] 2,2,2 trifluoro-etanol

Punto de fusión 134-139 °C Análisis de $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_2$ calculado C 63 71 H 5 94 N 4 13 encontrado C 63 59 H 6 00 N 4 02

Ejemplo 100

1 [2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi) 3,6-dimetil piridin-4-il] 2,2,2 trifluoro etanol

^1H NMR (CDCl_3) δ 6 979 (s 2H) 6 19 (s 1H) 2 14 (s 6H) 2 06 (s 6H) ppm

Ejemplo 101

[2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-3,6-dimetil piridin-4-il] piridin-2 il metanol

^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

Ejemplo 102

1 [2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi) 3-metoxi-6-metil piridin-4-il] 2 etil butan-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 06 (s 6H) 2 13 (d 1H) 1 25-1 65 (m 5H) 0 92 (t 3H) 0 87 (t 3H) ppm

Los compuestos de los epígrafes de los siguientes ejemplos 103 a 106 se prepararon por oxidación del correspondiente alcohol con reactivo Dess Martin en DMSO/cloruro de metileno o clorocromato de piridinio en cloruro de metileno

Ejemplo 103

1 [3,6-Dimetil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi)-piridin-4-il] propan 1-ona

Punto de fusión 82 85 5 °C Análisis de $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ calculado C 76 74 H 7 80 N 4 71 encontrado C 76 61 H 7 94 N 4 66

Ejemplo 104**1 [2 (4-Cloro-2,6 dimetil fenoxi) 3,6-dimetil-pindin-4-il] 2,2,2 trifluoro-etanona****¹H NMR (CDCl₃) δ 7 06 (s 2H) 6 99 (s 1H) 2 42 (s 3H) 2 30 (s 3H) 2 03 (s 6H) ppm**

5

Ejemplo 105**[2 (4-Cloro-2,6 dimetil fenoxi) 3,6-dimetil-pindin-4-il] pindin 2-il metanona****¹H NMR (CDCl₃) δ 8 72 (d 1H) 8 17 (d 1H) 7 95 (m 1H) 7 52 (m 1H) 7 05 (s 2H) 6 75 (s 1H) 2 25 (s 3H) 2 22 (s 3H) 2 07 (s 6H) ppm****Ejemplo 106**

10

1 [2 (4 Cloro-2,6 dimetil fenoxi) 3-metoxi-6-metil pindin-4-il] 2 etil butan 1 ona**¹H NMR (CDCl₃) 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****Ejemplo 107****4-(1 Etoxi 2,2,2 trifluoro-etil) 3,6-dimetil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindina**

15

El compuesto del epigrafe se preparó haciendo reaccionar el correspondiente alcohol con NaH seguido por sofocamiento con yoduro de etilo**¹H NMR (CDCl₃) δ 6 92 (s 1H) 6 87 (s 2H) 4 92 (m 1H) 3 60 (m2H) 2 349 (s 3H) 2 29 (s 3H) 2 26 (s 3H) 2 03 (s 6H) 1 26 (t 3H) ppm****Los compuestos de los epigrafes de los siguientes ejemplos 108 a 109 se prepararon haciendo reaccionar la correspondiente cetona con alquil litio o alquil magnesio**

20

Ejemplo 108**2 [3,6-Dimetil 2 (2,4,6 trimetil-fenoxi) pindin-4-il] butan 2 ol****¹H NMR (CDCl₃) δ 6 86 (m 3H) 2 48 (s 3H) 2 28 (s 3H) 2 21 (s 3H) 2 02 (s 6H) 1 82 1 (m 2H) 1 61 (s 3H) 0 84 (t 3H) ppm**

25

Ejemplo 109**3 [3,6-Dimetil 2 (2,4,6-trimetil-fenoxi) pindin-4-il] pentan-3-ol****¹H NMR (CDCl₃) δ 6 87 (s 1H) 6 86 (s 2H) 2 43 (s 3H) 2 28 (s 3H) 2 21 (s 3H) 2 02 2 (m 2H) 2 02 (s 6H) 1 7 1 9 (m 2H) 1 69 (brs 1H) 0 8 (t 6H) ppm**

30

Ejemplo 110**1 [2 (4-Cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-3-hidroxi-6-metil pindin-4-il] 2 etil-butan-1 ona****El compuesto del epigrafe se preparó haciendo reaccionar 1 [2 (4-cloro-2 6-dimetil-fenoxi)-3-metoxi-6-metil-pindin-4-il] 2 etil-butan 1 ona con BBr₃ o BCl₃ en THF o cloruro de metileno**

35

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 111

4-(1 Etil propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi) nicotinamida

A una solución de ácido 4-(1 etil propilamino)-6 metil 2-(2,4,6-trimetil fenoxi) nicotínico en cloruro de metileno anhidro se añadió cloruro de tionilo. Después de agitar durante 1 hora la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en THF seco y se hizo burbujear sobre el $\text{NH}_3(\text{g})$. La mezcla de reacción se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un sólido amarillo claro. El sólido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 1 % en cloroformo como eluyente para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. punto de fusión 85-88 °C. ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.69 (brs, 1H) 8.01 (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

Los compuestos de los epígrafes de los siguientes ejemplos 112 a 118 se prepararon por un método análogo al descrito en el párrafo anterior empezando con el correspondiente ácido nicotínico o derivado de pirimidina 5 carboxílico y sofocando con un nucleófilo apropiado.

Ejemplo 112

4-(1 Etil propilamino)-6,N dimetil 2-(2,4,6-trimetil fenoxi) nicotinamida

^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, 6H) ppm

Ejemplo 113

2-(4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(S)-(1 hidroximetil propilamino)-6-metil nicotinamida

^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

Ejemplo 114

Hidrazida del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(S)-(1 hidroximetil propilamino)-6-metil-nicotínico

^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

Ejemplo 115

2-(4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi) N etil-4-(S)-(1 hidroximetil propilamino)-6-metil nicotinamida

^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

Ejemplo 116

5 2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(S) (1 hidroximetil propilamino) 6,N dimetil ni-
cotinamida

^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

Ejemplo 117

10 2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi) N ciclopentil-4-(S)-(1 hidroximetil propilamino)-6-
metil nicotinamida

^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

Ejemplo 118

15 2 (4 Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-N ciclopropilmetil-4-(S) (1 hidroximetil propilami-
no) 6 metil nicotinamida

^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

20 Los compuestos de los epígrafes de los siguientes ejemplos 119 a 123 se pre-
pararon por un método análogo al descrito en el Ejemplo 111

Ejemplo 119

4-(1 Etil propilamino) 6-metil 2 (2,4,6-trimetil-fenilamino) nicotinamida

Un sólido marrón punto de fusión 204-206 °C

25 Ejemplo 120

Amida del ácido 4-(1 etil propoxi)-2 metil-6-(2,4,6-trimetil fenilamino) pirimidina
5 carboxílico

Punto de fusión 174-176 °C Análisis de $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$ calculado C 67.39 H 7.92 N 15.72 encontrado 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) 0.96 (t 6H) ppm

Ejemplo 121

4-(1 Etil propilamino)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenilamino) nicotinonitrilo

35 ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.85 (s 2H) 6.06 (s 1H) 4.72 (d 1H) 3.36 (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

Ejemplo 122[4-(1 Etil propoxi)-6-metil-3-nitro-pindin-2-il]-(2,4,6-trimetil-fenil)-amina

El compuesto del epigrafe se preparó calentando 2 bromo (o cloro)-4-(1 etil propoxi)-6-metil-3-nitro-pindina con 2,4,6-trimetilanilina en DMSO a 130 °C. La mezcla de reacción se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar el material crudo. El material se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del epigrafe como un sólido amarillo. ¹H NMR (CDCl₃) 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.

Ejemplo 1234-(1 Etil propoxi)-6-metil-N₂-(2,4,6-trimetil-fenil)-pindina-2,3-diamina

El compuesto del epigrafe se preparó por hidrogenación del correspondiente 3-nitro-derivado con Pd al 10 %/C en etanol a 344.8 kPa. Se obtuvo un sólido gris pálido con 97 % de rendimiento, punto de fusión 73-75 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.89 (s, 2H), 6.18 (s, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.2 (brs, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 1.7 (m, 4H), 0.97 (t, 6H) ppm.

Ejemplo 1242-Cloro-N-[4-(1-etil-propoxi)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenilamino)-pindin-3-il]-acetamida

El compuesto del epigrafe se preparó por acilación de 4-(1-etil-propoxi)-6-metil-N₂-(2,4,6-trimetil-fenil)-pindina-2,3-diamina con cloruro de cloroacetilo NEt₃ en THF a temperatura ambiente. Se aisló un sólido de color ocre, punto de fusión 79-82 °C. Análisis de C₂₂H₃₀ClN₃O₂ calculado: C 65.41, H 7.49, N 10.40; encontrado: C 65.56, H 7.62, N 10.98.

Ejemplo 125N-Butil-N-etil-6-metil-3-nitro-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-pindina-2,4-diamina

Una mezcla de butil-(2-cloro-6-metil-3-nitro-pindin-4-il)-etil-amina (700 mg, 2.58 mmol) y 2,4,6-trimetilanilina en DMSO se calentó en un baño de aceite a 140 °C durante toda la noche. Se añadieron 0.75 ml adicionales de 2,4,6-trimetilanilina y la mezcla resultante se calentó durante 48 horas más. La mezcla se sofocó con agua salmuera y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró a sequedad. Después de purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, el compuesto del epigrafe se obtuvo como un aceite.

Ejemplo 126Ácido 4-(1-etil-propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenilamino)-nicotínico

El compuesto del epigrafe se preparó calentando ácido 2-cloro-4-(1-etil-propil-

amino)-6-metil nicotínico y trimetilanilina en presencia de carbonato de potasio y cobre en DMF. El producto deseado se aisló por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 5 % en cloroformo como disolvente para dar un sólido de color ocre. punto de fusión 130-135 °C

5

Ejemplo 127

Ester metílico del ácido 4-(1-etil-propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenilamino) nicotínico

Una mezcla de ester metílico del ácido 2-cloro-4-(1-etil-propilamino)-6-metil nicotínico, trimetilanilina, carbonato de potasio, cobre en DMF y se calentó a reflujo. La mezcla se sofocó con cloruro de amonio y se agitó durante 20 minutos. Se filtró a través de celita y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 2 % en cloroformo como eluyente para dar el compuesto del epígrafe como un sólido.

15

¹H NMR (CDCl₃) 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), 1.51 (m, 4H), 0.96 (t, 6H) ppm

Ejemplo 128

N4-(1-Etil-propil)-3,6-dimetil-N2-(2,4,6-trimetil-fenil)-píridina-2,4-diamina

El compuesto del epígrafe se preparó por reducción del ácido 4-(1-etil-propil-amino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenilamino) nicotínico con hidruro de litio y aluminio 1 M en éter dietílico y tricloruro de aluminio a reflujo. ¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 129

25

Ester dimetílico del ácido 2-[4-(1-etil-propilamino)-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenil-amino)-píridin-3-ilmetil] malónico

Punto de fusión 136-138 °C. Análisis de C₂₈H₃₇N₃O₄ · 3/4H₂O calculado: C 66.57, H 8.27, N 8.96; encontrado: C 66.67, H 7.95, N 8.88

Ejemplo 130

30

[2-(4-Bromo-2,6-dimetil-fenilamino)-4-(1-(etil-propilamino)-6-metil-píridin-3-il)] metanol

El compuesto del epígrafe se preparó por reducción del correspondiente derivado de ácido nicotínico con BH₃·DMS en THF a reflujo. El procedimiento estándar de preparación dio el compuesto del epígrafe como una espuma blanca. ¹H NMR (CDCl₃) 7.15 (s, 2H), 6.2 (brs, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.58 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 0.90 (t, 6H) ppm

35

Ejemplo 131N2 (2,4 Dicloro-fenil) N4-(1 (etil propil) 3,6-dimetil pindina 2,4-diamina

El compuesto del epigrafe se preparó por un método análogo al descrito en el
Ejemplo 33 ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.79 (dd 1H) 7.30 (d 1H) 7.10 (dd 1H) 6.53 (brs
5 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

Ejemplo 132[2 (2,4-Dicloro fenilamino)-4-(1 (etil propilamino)-6-metil pindin-3-il)] metanol

El compuesto del epigrafe se preparó por reducción del correspondiente deri-
vado de ácido nicotínico con BH₃ DMS en THF a reflujo ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.22 (d
10 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 & 0.91 (dos conjuntos de t 6H) ppm

Ejemplo 1332 [6-Metil 3-nitro-2 (2,4,6-trimetil fenilamino) pindin-4-ilamino]-butan-1-ol

El compuesto del epigrafe se preparó calentando 2 [6-metil 3-nitro-2 cloro-
pindin-4-ilamino] butan-1-ol con trimetilaminina en DMSO a 130 °C ¹H NMR (CDCl₃) δ
15 9.38 (brs 1H) 6.93 (s 3H) 3.7-3.8 (m 3H) 2.30 (s 3H) 2.12 (s 6H) 1.8 (m 1H)
1.65 (m 1H) 1.02 (t 3H) ppm

Ejemplo 134

20 Ester etílico del ácido 2 [4 (1-etil propilamino) 2-metil-6-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-
pinimidin-5-il] propiónico

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.85 (s 2H) 5.16 (d 1H) 4.49 (q 1H) 4.0-4.2 (m 3H)
2.28-2.30 (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

25 Ejemplo 135

[3-Aminometil 6-metil-2 (2,4,6-trimetil fenoxi)-pindin-4-il] (1 etil propil) amina

El compuesto del epigrafe se preparó por un método análogo al descrito en el
Ejemplo 75 punto de fusión 117-119 °C Análisis de C₂₁H₃₁N₃O 1/3H₂O calculado C
72.58 H 9.18 N 12.09 encontrado C 72.93 H 9.28 N 12.02

30 Los siguientes compuestos de los epígrafes de los ejemplos 136-138 se prepa-
raron haciendo reaccionar [4-(1-etil-propilamino)-6-metil-2 (4-halo-2,6-dimetil fenoxi)-
pindin-3-il]-metanol con cloruro de tionilo en benceno se concentraron a sequedad
seguido por reacción con cianuro de potasio en DMSO a temperatura ambiente

Ejemplo 136

35 [2 (4-Bromo-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1 etil propilamino)-6-metil pindin-3-il] aceto-
nitrilo

^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

Ejemplo 137

5 Hidrogenocloruro de [2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1 etil propilamino)-6 metil pindin-3-il] acetonitrilo

^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

Ejemplo 138

10 [6-(1 Etil propoxi) 2 metil pirimidin-4-il] (2,4,6-trimetil fenil)-amina
Punto de fusión 149-151 °C. Análisis de $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$ calculado C 72.81 H 8.68 N 13.41 encontrado C 72.70 H 8.86 N 13.14

Ejemplo 139

2 [2 (4-Cloro-2,6 dimetil fenoxi)-6 metil-pindin-4-(S) ilamino] butan-1-ol

15 El compuesto del epigrafe se preparó calentando el correspondiente derivado de ácido nicotínico en un baño de aceite a 160-170 °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

Ejemplo 140

20 [3-Aminometil 2 (4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-6-metil-pindin-4-(S)-il]-(1-clorometil-propil) amina

25 El compuesto del epigrafe se preparó haciendo reaccionar [2 [2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi) 3-pindin-4-(S) ilamino]-butan-1-ol con cloruro de tionilo en benceno se concentró a sequedad seguido por hacer reaccionar con $\text{NH}_3(\text{g})$ a temperatura ambiente. Después del procedimiento estándar de preparación y cromatografía en columna de gel de sílice se obtuvo el compuesto del epigrafe. ^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

30 Los siguientes compuestos de los epígrafes de los ejemplos 141 y 142 se prepararon haciendo reaccionar [2 [2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi) 3-pindin-4-(S)-ilamino] butan-1-ol con cloruro de tionilo en benceno se concentraron a sequedad seguido por hacer reaccionar con una amina apropiada en THF a temperatura ambiente. Después del procedimiento estándar de preparación y cromatografía en columna de gel de sílice se obtuvo el compuesto del epigrafe.

Ejemplo 141

35 2 [2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-6-metil-3-metilaminometil pindin-4-(S) ilamino] butan-1-ol

^1H NMR (CDCl_3) δ d 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 OH) 1.65 (m 2H) 0.97 (t 3H) ppm

Ejemplo 142

2 [3-Aminometil 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-6-metil pindin-4-(S)-ilamino] butan-1-ol

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.999 (s 2H) 6.10 (s 1H) 4.400 (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

Los compuestos de los epígrafes de los siguientes ejemplos 143 a 149 se prepararon por bromación o cloración de 2 [2 (fenoxi sustituido)-6-metil pindina-4-alkil amina con NBS o NCS en cloruro de metileno o cloroformo a temperatura ambiente

Ejemplo 143

[3-Bromo-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindin-4-il] (1-etil propil) amina

^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

Ejemplo 144

2 [3,5-Dibromo-2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-6-metil pindin-4-ilamino] 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

Ejemplo 145

2 [3-Bromo-6-(4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-2-metil pindin-4-(S)-ilamino] 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

Ejemplo 146

2 [3-Bromo-2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-6-metil pindin-4-(S)-ilamino] 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

Ejemplo 147

2 [3-Cloro-2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-6-metil pindin-4-(S)-ilamino] butan-1-ol

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.02 (s 2H) 6.18 (s 1H) 4.76 (d 1H) 3.6-3.8 (m 2H) 3.45 (m 1H) 2.13 (s 3H) 2.07 (s 6H) 1.5-1.8 (m 2H) 0.99 (t 3H) ppm

Ejemplo 1482-[3,5-Dicloro-2-(4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-6-metil piridin-4-ilamino] butan-1-ol¹H NMR (CDCl₃) 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

5

Ejemplo 1492-[3-Cloro-6-(4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-2-metil piridin-4-(S)-ilamino] butan-1-ol¹H NMR (CDCl₃) δ 7.05 (s, 2H), 5.66 (s, 1H), 4.86 (brs, 1H), 3.5-3.8 (m, 2H), 3.3 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.4-1.7 (m, 3H), 0.91 (t, 3H) ppmEjemplo 150

10

2-(4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(S)-(4-etil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-6-metil nicotino-nitriloEl compuesto del epigrafe se preparó haciendo reaccionar ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1-hidroximetil-propilamino)-6-metil nicotínico con trifosgeno/NEt₃ en THF. ¹H NMR (CDCl₃) 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

15

Ejemplo 151Ácido 2-(2,4-dimetoxi fenilamino)-4-(1-metoximetil propoxi)-6-metil nicotínico¹H NMR (CDCl₃) 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

20

Ejemplo 1524-(1-Etil propoxi)-2-metil-6-(2,4,6-trimetil-fenilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo¹H NMR (CDCl₃) 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

25

Ejemplo 153N-(1-Etil propil)-2,5-dimetil-N-(2,4,6-trimetil-fenil) pirimidina-4,6-diamina¹H NMR (CDCl₃) 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) ppmEjemplo 154

30

5-Cloro-N4-(1-etil propil)-2-metil-N6-(2,4,6-trimetil-fenil) pirimidina-4,6-diamina¹H NMR (CDCl₃) δ 6.85 (s, 2H), 6.0 (s, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (s, 6H), 1.4-1.70 (m, 4H), 0.97 (t, 6H) ppmEjemplo 1555-Bromo-N-(1-etil propil)-2-metil-N-(2,4,6-trimetil-fenil) pirimidina-4,6-diamina

35

Punto de fusión 117-119 °C. Análisis de C₁₉H₂₁BrN₄, calculado C 58.31 H 6.95 N 14.32 encontrado C 58.43 H 7.08 N 14.23

Ejemplo 156

Acido 4-(1-etil-propilamino)-2-metil-6-(2,4,6-trimetil-fenilamino)-pirimidina-5-carboxílico

¹H NMR (CDCl₃) δ 12.2 (brs 1H) 11.1 (brs 1H) 6.84 (s 2H) 4.18 (m 1H)
 5 2.38 (s 3H) 2.18 (s 3H) 2.15 (s 6H) 1.56 (m 4H) 0.90 (t, 6H) ppm

Ejemplo 157

[4-(Ciclopropilmetil-propil-amino)-2-metil-6-(2,4,6-tricloro-fenilamino)-pirimidin-5-il]-metanol

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.49 (s 2H) 4.95 (s 2H) 4.92 (s 1H) 3.28 (brs 4H) 2.359
 10 (s 3H) 1.54 (m 2H) 0.95 (m 1H) 0.81 (t 3H) 0.44 (m 2H) 0.19 (m 2H) ppm

Ejemplo 158

6-(1-Etil-propoxi)-2,N5,N5-trimetil-N4-(2,4,6-trimetil-fenil)-pirimidina-4,5-diamina

El compuesto del epigrafe se preparó por metilación de 6-(1-etil-propoxi)-2-metil-N4-(2,4,6-trimetil-fenil)-pirimidina-4,5-diamina con bis(trimetilsilil)amiduro de litio
 15 en THF seguido por sofocamiento con yoduro de metilo ¹H NMR (CDCl₃) 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) 0.98 (t 6H) ppm

Ejemplo 159

[5-Bromo-6-(1-etil-propoxi)-2-metil-pirimidin-4-il]-(2,4,6-trimetil-fenil)-amina

20 El compuesto del epigrafe se preparó haciendo reaccionar [5-bromo-6-(1-etil-propoxi)-2-metil-pirimidin-4-il]-(2,4,6-trimetil-fenil)-amina con 3-pentanol/NaH en THF a reflujo durante toda la noche. Después de la preparación estándar y purificación, el compuesto del epigrafe se obtuvo como un sólido blanco, punto de fusión 94-96 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.91 (s 2H) 6.41 (s 1H) 5.13 (m 1H) 2.29 (s 3H) 2.26 (s 3H) 2.17
 25 (s 6H) 1.70 (m 4H) 0.95 (t 6H) ppm

Ejemplo 160

Acido 4-(1-etil-propoxi)-2-metil-6-(2,4,6-trimetil-fenilamino)-pirimidina-5-carboxílico

A una solución de n-BuLi en THF se añadió una solución de [5-bromo-6-(1-etil-propoxi)-2-metil-pirimidin-4-il]-(2,4,6-trimetil-fenil)-amina en THF a -78 °C. Después de agitar durante 10 minutos, se añadió CO₂(g) a -78 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora, después se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se sofocó con agua y se ajustó a pH 2 a 3 y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró a sequedad. El residuo se
 35 purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del epigrafe como un sólido, punto de fusión 118-120 °C. Análisis de C₂₀H₂₇N₃O₃ calculado

C 67 20 H 7 61 N 11 76 encontrado C 67 25 H 7 87 N 11 48

Ejemplo 161

[4-(1 Etil propoxi) 2 metil 6-(2,4,6-trimetil fenilamino) pirimidin 5-il] metanol

A una solución de ácido 4-(1 etil propoxi) 2 metil-6-(2,4,6-trimetil fenilamino) pirimidina 5-carboxílico en THF seco se añadió BH_3 DMS. La mezcla resultante se calentó a reflujo. La mezcla se sofocó con HCl diluido y se agitó durante 30 minutos se ajustó el pH a 7.5-8.5 y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó se secó y se concentró para dar un material crudo. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del epígrafe como un sólido punto de fusión 121-123 °C. Analisis de $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$ calculado C 69.94 H 8.51 N 12.23 encontrado C 69.73 H 8.47 N 11.99

Ejemplo 162

[6-(1 Etil propoxi) 5 metoximetil 2 metil-pirimidin-4-il] (2,4,6-trimetil fenil) amina

El compuesto del epígrafe se preparó haciendo reaccionar [4-(1 etil propoxi) 2 metil-6-(2,4,6-trimetil fenilamino) pirimidin 5-il] metanol con NaH seguido por sofocamiento con MeI. ^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

Ejemplo 163

[5-Aminometil-6-(1 etil propoxi) 2 metil pirimidin 4-il] (2,4,6-trimetil-fenil) amina

A una solución de [4-(1 etil propoxi) 2 metil-6-(2,4,6-trimetil fenilamino) pirimidin-5-il] metanol en cloruro de metileno anhidro se añadió cloruro de tionilo. Después de agitar durante 1 hora la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en THF seco y se hizo burbujear en el mismo $\text{NH}_3(\text{g})$. La mezcla de reacción se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La reacción se preparó y se purificó por el procedimiento estándar para dar el compuesto del epígrafe

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.50 (s, 1H) 6.88 (s, 2H) 5.08 (m, 1H) 3.97 (s, 2H) 2.279 (s, 3H) 2.25 (s, 3H) 2.159 (s, 6H) 1.74 (brs, 2H) 1.65 (m, 4H) 0.91 (t, 6H) ppm

Ejemplo 164

7-(1 Etil-propoxi) 5 metil 3-(2,4,6-trimetil fenil) 3H-imidazo[4,5-b]piridin 2-ilamina

El compuesto del epígrafe se preparó haciendo reaccionar 4-(1 etil-propoxi)-6-metil-N2-(2,4,6-trimetil-fenil) piridina 2,3-diamina con BrCN en acetonitrilo a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se sofocó con agua y se ajustó a pH 8.0 con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó se secó y se concentró para dar el material crudo. El material se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del epígrafe co-

mo un sólido blanco punto de fusión 159-161 °C ¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 165

5 7-(1 Etil propoxi)-5-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]pindina

Una mezcla de 4-(1-etil-propoxi)-6-metil-N₂-(2,4,6-trimetil-fenil)-pindina-2,3-diamina ortoformiato de trimetilo y ácido p-toluenosulfónico monohidratado en tolueno se calentó a reflujo usando un aparato de Dean-Stark durante 24 horas. La mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se sofocó con agua NaHCO₃ saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró a sequedad. Después de purificación se aisló el compuesto del epígrafe.
10 **Análisis de C₂₁H₂₉N₃O 1/4H₂O** calculado C 73.76 H 8.10 N 12.29 encontrado C 73.22 H 7.96 N 12.42

Ejemplo 166

15 7-(1 Etil-propoxi)-5-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]pindin-2-ona

El compuesto del epígrafe se preparó haciendo reaccionar 4-(1-etil-propoxi)-6-metil-N₂-(2,4,6-trimetil-fenil)-pindina-2,3-diamina con trifosgeno NEt₃ en THF a temperatura ambiente. Se aisló un sólido blanco punto de fusión 184-186 °C.
20 **Análisis de C₂₁H₂₇N₃O₂** calculado C 71.36 H 7.70 N 11.89 encontrado C 71.09 H 7.75 N 11.63

Ejemplo 167

7-(1 Etil propoxi)-1,5-dimetil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]pindin-2-ona

El compuesto del epígrafe se preparó haciendo reaccionar 7-(1-etil-propoxi)-5-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]pindin-2-ona con bis(trimetilsilil)amiduro de litio seguido por sofocamiento con yoduro de metilo. Punto de fusión 151-153 °C.
25 **Análisis de C₂₂H₂₉N₃O₂ 1/4H₂O** calculado C 71.03 H 7.99 N 11.30 encontrado C 71.29 H 8.01 N 11.03

Ejemplo 168

30 (1 Etil propoxi)-[5-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]pindin-7-il]amina

Una mezcla de N-4-(1-etil-propil)-6-metil-N₂-(2,4,6-trimetil-fenil)-pindina-2,3,4-triamina (250 mg, 0.77 mmol), ortoformiato de trimetilo (0.081 g, 0.766 mmol), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0.01 g) en benceno se calentó a reflujo usando un
35 aparato de Dean-Stark durante 24 horas. Se separó el benceno y se añadió tolueno y

se anadio un exceso de ortoformiato de trimetilo (0 084 ml) a la mezcla de reaccion La mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche La mezcla se sofocó con agua NaHCO_3 saturado y se extrajo con acetato de etilo La capa organica se separo se seco (MgSO_4) y se concentro a sequedad Despues de purificacion se aislo el compuesto del epigrafe como cnstales blancos punto de fusión 78-80 °C

Ejemplo 169

[2,5-Dimetil 3-(2,4,6-trimetil-fenil) 3H imidazo[4,5-b]pindin 7 il] (1 etil propil)

amina

Una mezcla de N-4-(1 etil propil)-6-metil N 2 (2 4 6-trimetil fenil) pindine-2 3 4-triamina (250 mg 0 77 mmol) ortoformiato de trimetilo (0 184 g 1 532 mmol) acido p-toluenosulfonico monohidratado (0 01 g) en tolueno se calentó a reflujo usando un aparato de Dean Stark durante 3 horas La mezcla se sofocó con agua salmuera y se extrajo con acetato de etilo La capa organica se separó se seco (MgSO_4) y se concentró a sequedad Después de purificacion se obtuvo el compuesto del epigrafe como un cnstal blanco punto de fusión 101-103 °C Análisis de $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_4$ calculado C 75 39 H 8 63 N 15 98 encontrado C 75 44 H 8 95 N 15 95

Ejemplo 170

N7 (1 Etil propil) 5-metil 3-(2,4,6-trimetil fenil) 3H imidazo[4,5-b]pindina 2,7 di

amina

El compuesto del epigrafe se preparó haciendo reaccionar N4-(1 etil propil)-6-metil N2 (2 4 6-trimetil fenil) pindina 2 3 4-triamina con BrCN en acetonitrilo a temperatura ambiente durante toda la noche La mezcla se sofoco con agua y se ajustó a pH 8 0 con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo La capa organica se separó se secó y se concentró para dar el matenal crudo El material se purifico por cromatografia en columna de gel de silice para dar el compuesto del epigrafe como un solido marron punto de fusion 158-160 °C Análisis de $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_5 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ calculado C 70 85 H 8 35 N 19 67 encontrado C 71 07 H 8 30 N 19 63

Ejemplo 171

6-(1 Etil propilamino)-2,7 dimetil 9-(2,4,6-trimetil-fenil) 7,9-dihidro-punn 8-ona

El compuesto del epigrafe se preparo por metilación de 6-(1 etil propilamino)-2-metil-9-(2 4 6-trimetil-fenil) 7 9-dihidro-purin-8-ona con bis(trimetilsilil)amiduro de litio en THF seguida por sofocamiento con yoduro de metilo ^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

Ejemplo 172

6-(1 Etil-propoxi) 2,7 dimetil-9-(2,4,6-trimetil-fenil) 7,9-dihidro-punn 8-ona

El compuesto del epigrafe se preparó por metilación de 6-(1 etil propoxi) 2 metil 9-(2 4 6 trimetil fenil) 7 9-dihidro punn-8-ona con bis(trimetilsilil)amiduro de litio en THF seguida por sofocamiento con yoduro de metilo ^1H NMR (CDCl_3) δ 7 00 (s 2H) 5 31 (m 1H) 3 56 (s 3H) 2 479 (s 3H) 2 33 (s 3H) 2 06 (s 6H) 1 79 (m 4H) 1 01 (t 6H) ppm

Ejemplo 173

[2 (4-Metoxi 2,6-dimetil fenoxi)-6-metil 3-nitro-pindin-4-il] (1 metoximetil propil) amina

^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

Ejemplo 174

(1 Etil propil) [2 (4-metoxi 2,6 dimetil fenoxi) 3,6-dimetil pindin-4 il] amina

^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 8m 4H) 0 99 (t 6H)

Ejemplo 175

2 [2 (4 Metoxi 2,6-dimetil-fenoxi) 3,6-dimetil pindin 4-ilamino] 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 21H) 3 57 (m 1H) 2 21 (s 3H) 2 19 (s 6H) 2 12 (s 3H) 1 6 1 8 (m 2H) 1 04 (t 3H) ppm

Ejemplo 176

sec Butil-[3-metoxi 2 (4-metoxi 2,6-dimetil fenoxi)-6 metil pindin-4-il] amina

^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) 3 469 (m 1H) 2 18 (s 3H) 2 15 (s 6H) 1 60 (m 2H) 1 26 (d 3H) 1 00 (t, 3H) ppm

Ejemplo 177

2 (4-Cloro-2,6 dimetil fenoxi)-4-(4-etil oxazolidin-3-il) 3,6 dimetil pindina

^1H NMR (CDCl_3) δ 7 07 (s 2H) 6 36 (s 1H) 4 98 (m 1H) 4 78 (m 1H) 4 23 (m 1H) 3 83 (m 1H) 3 71 (m 1H) 2 28 (s 3H) 2 20 (s 3H) 2 09 (s 6H) 1 81 (m 1H) 1 58 (m 1H) 0 98 (t 3H) ppm

Ejemplo 178

4-(4-Etil-oxazolidin-3-il) 2 (4-metoxi 2,6-dimetil-fenoxi) 3,6-dimetil-pindina

^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 22 (s 3H) 2 119 (s 6H) 1 82 (m 1H) 1 56 (m 1H) 0 99 (t 3H) ppm

399

Ejemplo 179

2 (4-Metoxi 2,6-dimetil fenoxi) N4 (1 metoximetil propil) 6-metil pindina 3,4-di-
amina

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.64 (s 2H) 6.16 (s 1H) 4.3 (m 1H) 3.82 (s 3H) 3.6-3.8
5 (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

Ejemplo 180

3 [2 (4-Cloro 2,6 dimetil fenoxi) 3 hidroximetil-6 metil pindin-4 ilamino] pentan-
2 ol

10 ¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 181

15 Ester metilico del acido 2 (4-cloro 2,6-dimetil fenoxi)-4-(1 etil 2 oxo-propilami-
no) 6 metil nicotinico

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 182

20 3 [2 (4-Cloro-2,6 dimetil fenoxi) 3-metoximetil-6-metil pindin 4-ilamino] pentan-
2 ol

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 183

25 3-[2 (4-metoxi 2,6-dimetil fenoxi) 3,6-dimetil pindin-4-ilamino] pentan 2 ol

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.66 (s 2H) 6.27 (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

Ejemplo 184

30 Ester metilico del acido 4-sec-butilamino-2 (4-metoxi 2,6-dimetil fenoxi)-6-metil
nicotinico

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.01 (d 1H) 6.58 (s 2H) 6.06 (s 1H) 3.85 (s 3H) 3.77 (s
3H) 2.10 (s 3H) 2.07 (s 6H) 1.21 (d 3H) 0.97 (t 3H) ppm

Ejemplo 185

35 Éster metilico del acido 2 (4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1-etil 2 hidroxil 2 metil
propilamino)-6-metil-nicotinico

^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

Ejemplo 186

5 Éster metílico del ácido 4-(1-hidroximetil-propilamino)-2-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenoxi)-6-metil-nicotínico

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.13 (a 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) 1.6-1.859 (m 2H) 1.05 (t 3H) ppm

10

Ejemplo 187

Éster metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1-hidroximetil-3-metil-sulfanil-propilamino)-6-metil-nicotínico

Una mezcla de éster metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-cloro-6-metil-nicotínico y L-metioninol en N-metil-2-pirrolidona (NMP) se calentó en un baño de aceite a 134 °C durante 3 horas. El procedimiento estándar de preparación y purificación proporcionó el compuesto del epígrafe. ^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

Ejemplo 188

20 Éster metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-6-metil-4-(S)-(tetrahydro-furan-3-ilamino)-nicotínico

A una solución de yoduro de {3-[2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-3-metoxycarbonil-6-metil-pindin-4-ilamino]-4-hidroxibutil} dimetil sulfonio en THF seco se añadió t-BuOK a -10 °C. La mezcla se agitó a -10 °C hasta que se consumió todo el material de partida. El procedimiento estándar de preparación y la purificación en gel de sílice dio el compuesto del epígrafe. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.25 (d 1H) 7.01 (s 2H) 6.05 (s 1H) 4.11 (m 1H) 3.9-4.1 (m 2H) 3.8-3.9 (m 1H) 3.86 (s 3H) 3.73 (m 1H) 2.2-2.4 (m 1H) 2.11 (s 3H) 2.05 (s 6H) 1.95 (m 1H) ppm

Ejemplo 189

30 Yoduro de {3-[2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-3-metoxycarbonil-6-metil-pindin-4-ilamino]-4-hidroxibutil} dimetil sulfonio

Una mezcla del éster metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1-hidroximetil-3-metilsulfanil-propilamino)-6-metil-nicotínico y MeI en EtOAc se calentó a reflujo en un tubo cerrado. La mezcla se concentró a sequedad y se trató con éter dietílico para dar el compuesto del epígrafe. ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.11 (s 2H) 6.61 (s 1H) 4.00 (m 1H) 3.86 (s 3H) 3.6-3.9 (m 3H) 2.95 (d 6H) 2.5-2.7 (m 2H) 2.22 (s

35

3H) 2.07 (s, 6H) 1.8-2.1 (m, 2H) ppm

Ejemplo 190

Ester metílico del ácido 4-(1-hidroximetil-3-metilsulfanil-propilamino)-2-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenoxi)-6-metil-nicotínico

5 ^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) 3.63-9 (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

Ejemplo 191

10 4-(1-Hidroximetil-propilamino)-2-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenoxi)-6,N-dimetil-nicotinamida

^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) 3.53-9 (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

Ejemplo 192

15 4-sec-Butilamino-2-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenoxi)-6,N-dimetil-nicotinamida

^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

Ejemplo 193

20 Ester metílico del ácido 2-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenoxi)-6-metil-4-(tetrahidro-furan-3-ilamino)-nicotínico

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.28 (d, 1H) 6.63 (s, 2H) 6.09 (s, 1H) 4.15 (m, 1H) 3.98-4.1 (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

25 Ejemplo 194

4-sec-Butilamino-2-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenoxi)-6-metil-nicotinamida

^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

30

Los siguientes Ejemplos 195-258 se refieren a otros compuestos de la fórmula I de la invención en los que R_4 es COOCH_3 .

Los siguientes compuestos de los epígrafes de los ejemplos 195-209 se prepararon por un método análogo al descrito en el Ejemplo 13 partiendo del éster metílico de un ácido 4-cloro-2-(fenoxi sustituido)-6-metil-nicotínico con una amina apropiada.

35

402

Ejemplo 195

Ester metilico del acido 2 (4-etoxi-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1-hidroximetil-3-metil-sulfanil-propilamino)-6-metil-nicotinico

¹H NMR (CDCl₃) 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) 2.64 (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

Ejemplo 196

Ester metilico del acido 4-(1-hidroximetil-3-metilsulfanil-propilamino)-2-[4-(2-metoxi-etoxi)-2,6-dimetil-fenoxi]-6-metil-nicotinico

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.38 (d 1H) 6.64 (s 2H) 6.42 (s 1H) 4.10 (m 2H) 3.92 (m 1H) 3.86 (s 3H) 3.73 (m 5H) 3.45 (s 3H) 2.80 (m 2H) 2.22 (s 3H) 2.13 (s 3H) 2.09 (s 6H) 1.87 (m 2H) ppm

Ejemplo 197

Ester metilico del acido 2 (2,6-dimetil-4-trifluorometoxi-fenoxi)-4-(1-hidroximetil-3-metilsulfanil-propilamino)-6-metil-nicotinico

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.21 (b d 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)

Ejemplo 198

Ester metilico del acido 2 (4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(R)-[1-hidroximetil-3-metilsulfanil-propilamino)-6-metil-nicotinico

C₂₁H₂₇ClN₂O₄ MS M+1 [439.2]

Ejemplo 199

Éster metilico del acido 2 (4-cloro-2,6-dimetoxi-fenoxi)-4-(1-hidroximetil-propil-amino)-6-metil-nicotinico

¹H NMR (CDCl₃) 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)

¹³C NMR (CDCl₃) δ 169.75 158.50 153.43 130.15 108.96 101.49 64.67 56.95 56.12 56.05 52.18 46.05 24.92 10.67

Ejemplo 200

Ester metilico del acido 2 (4-cloro-2,6-dimetoxi-fenoxi)-4-(1-hidroximetil-3-metil-sulfanil-propilamino)-6-metil-nicotinico

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.39 (br d 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)

Ejemplo 201

Ester metilico del acido 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4 [(1 hidroximetil propil) metil amino]-6-metil-nicotinico

5

Ejemplo 202

Ester metilico del acido 4-(1 etil propilamino) 2 (4-metoxi 2,6-dimetil fenoxi)-6-metil nicotinico

APCI M=I [387 3] ¹H NMR(CDCl₃)

Ejemplo 203

10

Ester metilico del acido 2 (2,6 dimetil-4-[1,3,4]oxadiazol 2 il fenoxi)-4-(1 etil propilamino) 6-metil nicotinico

¹H NMR(CDCl₃) δ 8 43 (s 1H) 8 22 (br d 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)

¹³C NMR(CDCl₃) δ

15

APCI+ m/z =425 3 (M+1)

Ejemplo 204

Éster metilico del acido 2 (4-cloro-2 metoxi fenoxi)-4-(1 etil propilamino)-6-metil nicotinico

20

¹H NMR(CDCl₃) 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

Ejemplo 205

Éster metilico del acido 4-(1 hidroximetil propilamino) 2 (4-metoxi 2,6 dimetil fenoxi)-6-metil nicotinico

25

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 206

30

Éster metilico del acido 2 (4-cloro 2 fluoro-6-metoxi fenoxi)-4 (1 etil propilamino)-6-metil nicotinico

APCI+ m/z =411 (M+1) 413 (M+3)

Ejemplo 207

Ester metilico del acido 2 (4-cloro 2 metoxi 6-metil-fenoxi) 4-(1 etil propilamino)-6-metil-nicotinico

35

¹H NMR(CDCl₃) 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=7 Hz) ppm

APCI+ m/z = 407.2 (M+1) 409.2 (M+3)

Ejemplo 208

5 Ester metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1-metoximetil-propilamino)-6-metil nicotínico

^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

Ejemplo 209

10 Ester metílico del ácido 2-(4-bromo-2-metoxi fenoxi)-4-(1-etil-propilamino)-6-metil nicotínico

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.14 (br d, 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=7 Hz)

15 APCI+ m/z = 437.1 (M+1) 439.1 (M+3)

Ejemplo 210

Ester metílico del ácido 2-(4-cloro-2-hidroxifenoxi)-4-(1-etil-propilamino)-6-metil nicotínico

20 El compuesto del epígrafe se preparó haciendo reaccionar el éster metílico del ácido 2-(4-cloro-2-metoxi fenoxi)-4-(1-etil-propilamino)-6-metil nicotínico con BBr_3 en cloruro de metileno a temperatura ambiente hasta que se consumió todo el material de partida. El procedimiento estándar de preparación dio el compuesto del epígrafe.
APCI+ m/z = 379.2 (M+1) 381.2 (M+3)

Ejemplo 211

25 Ester metílico del ácido 2-(4-cloro-2-etoxi-fenoxi)-4-(1-etil-propilamino)-6-metil-nicotínico

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.10 (br d, 1H) 6.98 (d, 1H, J=8 Hz) 6.88-6.91 (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

30 APCI+ m/z = 407.1 (M+1) 409.1 (M+3)

Ejemplo 212

Éster metílico del ácido 4-(2-hidroxil-1-hidroximetil-etilamino)-2-(4-metoxi-2,6-dimetil fenoxi)-6-metil nicotínico

35 ^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

Ejemplo 213Ester metílico del ácido 4-(1-carboxi-propilamino)-2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-6-metil-nicotínico

Una mezcla de ester metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1-formil-propilamino)-6-metil-nicotínico, 2-metil-2-buteno, exceso de NaClO_2 y NaH_2PO_4 , se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se sofocó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con hexano. La capa acuosa se acidificó hasta pH 4 y se extrajo dos veces con éter dietílico. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar el compuesto del epígrafe. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto deseado como un cristal blanco después de recristalización. Análisis de $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}$ calculado: C 59.04, H 5.70, N 6.89; encontrado: C 59.29, H 5.73, N 6.83.

Ejemplo 214Ester metílico del ácido 4-(1-carboxi-propilamino)-2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-5-cloro-6-metil-nicotínico

El compuesto del epígrafe se preparó por un método análogo al del Ejemplo 213, excepto con agitación durante toda la noche en ausencia de 2-metil-2-buteno en lugar de un tiempo de reacción de 15 minutos.

Ejemplo 215Ester metílico del ácido 4-(1-carbamoyl-propilamino)-5-cloro-2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-6-metil-nicotínico

Una mezcla de ester metílico del ácido 4-(1-carboxi-propilamino)-2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-5-cloro-6-metil-nicotínico con exceso de cloruro de tionilo en cloruro de metileno y se agitó durante 15 min. La mezcla se concentró a sequedad. El residuo se diluyó con cloruro de metileno y se burbujeó amoníaco dentro de la mezcla de reacción. Después de agitar durante 30 min, la mezcla se sofocó con agua y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se concentró a sequedad. El residuo se purificó por *Biotage* en gel de sílice para dar el compuesto del epígrafe. ^1H NMR (CDCl_3): 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.

Los siguientes compuestos (ejemplos 216-223) se prepararon por un método similar al descrito antes partiendo de un ácido carboxílico y un exceso de cloruro de tionilo en metileno, concentración, sofocación con amoníaco, alquilamina, dialquilamina o alcohol (por ejemplo metanol, etanol, etc).

Ejemplo 216Éster metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1-metoxycarbonil-propil-

amino)-6 metil nicotínico

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 217

5 Éster metílico del ácido 4-(1 carbamoil propilamino) 2 (4 cloro 2,6-dimetil fenoxi)-6-metil-nicotínico

¹H NMR (CDCl₃) 8 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

10

Ejemplo 218

Ester metílico del ácido 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-6-metil-4-(1 metilcarbamoi propilamino)-nicotínico

¹H NMR (CDCl₃) 8 49 (d 1H) 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

15

Ejemplo 219

Éster metílico del ácido 5-cloro-2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-6 metil-4-(1 metil carbamoil-propilamino)-nicotínico

¹H NMR (CDCl₃) 7 02 (s 2H) 6 42 (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

20

Ejemplo 220

Ester metílico del ácido 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1 dimetilcarbamoil-propilamino)-6-metil nicotínico

¹H NMR (CDCl₃) 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

25

Ejemplo 221

Ester metílico del ácido 5-cloro-2 (4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1 dimetilcarbamoil propilamino)-6-metil-nicotínico

¹H NMR (CDCl₃) 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

30

Ejemplo 222

Ester metílico del ácido 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-6-metil-4-[1 (pirrolidina 1 carbonil)-propilamino] nicotínico

¹H NMR (CDCl₃) 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

35

Ejemplo 223

Éster metílico del ácido 5-cloro-2 (4 cloro-2,6 dimetil fenoxi)-6-metil 4-[1 (pirrolidina 1 carbonil) propilamino] nicotínico

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 224

Éster metílico del ácido 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-6-metil-4-(1 metilamino-metil propilamino) nicotínico

Una mezcla de éster metílico del ácido 2 (4-cloro-2,6 dimetil fenoxi)-4-(1 formil propilamino)-6-metil nicotínico (67 mg, 0.17 mmol) en dicloroetano (2 ml) se trató con metilamina, 1 gota de ácido acético, Na₂SO₄ anhidro y cianoborohidruro de sodio y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se sofocó con agua y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se separó, se secó, se concentró y se purificó por *Biotage* en gel de sílica usando cloruro de metileno a metanol al 5 % en cloruro de metileno como eluyente para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco sucio. ¹H NMR (CDCl₃) 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.

Los siguientes compuestos (ejemplos 225-227) se prepararon con un método de aminación reductora similar al descrito en el Ejemplo 224.

Ejemplo 225

Éster metílico del ácido 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-6-metil 4-(1 pirrolidin-1 il-metil-propilamino) nicotínico

¹H NMR (CDCl₃) 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.

Ejemplo 226

Éster metílico del ácido 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1 ciclopropilaminometil-propilamino)-6-metil nicotínico

¹H NMR (CDCl₃) 8.807 (d, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.31 (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), 1.83 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 0.99 (t, 3H), 0.98 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 227

Éster metílico del ácido 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-{1 [(ciclopropilmetil amino)-metil] propilamino}-6-metil nicotínico

¹H NMR (CDCl₃) 8.807 (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

Ejemplo 228

5 Ester metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1-etilaminometil-propil-amino)-6-metil-nicotínico

Una solución de ester metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1-metanosulfoniloximetil propilamino)-6-metil nicotínico en acetonitrilo se trató con yoduro de sodio etilamina y trietilamina. La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante toda la noche, después a 85 °C durante 6 horas y después a 100 °C durante toda la noche hasta que no quedo ningún material de partida, demostrado por cromatografía en capa fina (tlc). La mezcla resultante se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó, se concentró y se purificó para dar el compuesto del epígrafe como un aceite. ¹H NMR (CDCl₃) 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)

Ejemplo 229

Ester metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-{1-[(etil-metil-amino)-metil] propilamino}-6-metil nicotínico

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 230

Ester metílico del ácido 4-(1-butilaminometil propilamino) 2-(4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-6-metil nicotínico

25 ¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 231

30 Éster metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-{1-[(ciclopropilmetil-propil-amino)-metil] propilamino}-6-metil-nicotínico

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 232

35 Ester metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-6-metil-4-(1-propilamino-metil propilamino)-nicotínico

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 233

5 Ester metílico del ácido 2 (4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4 (1-[(furan-2-ilmetil)-amino]metil)-propilamino)-6-metil-nicotínico

¹H NMR (CDCl₃) 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 5H) 1.70 (m 1H) 1.58 (m 1H) 0.95 (t 3H) ppm

10

Ejemplo 234

Éster metílico del ácido 2 (4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-{1-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-propilamino}-6-metil-nicotínico

¹H NMR (CDCl₃) 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

15

Ejemplo 235

Ester metílico del ácido 2 (4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1-dimetilaminometil)-propilamino)-6-metil-nicotínico

¹H NMR (CDCl₃) 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

20

Ejemplo 236

Ester metílico del ácido 4-[(2-butilamino-etil)-etil-amino] 2 (4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-6-metil-nicotínico

¹H NMR (CDCl₃) 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

25

Ejemplo 237

30 Ester metílico del ácido 2 (4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(S,S)-[1-etil-2-metilamino-propilamino)-6-metil-nicotínico]

El compuesto del epígrafe se preparó por una aminación reductora como se ha mostrado anteriormente partiendo de ester metílico del ácido 2 (4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1-etil-2-oxo-propilamino)-6-metil-nicotínico y metilamina. APCI M+1 [420.2]
¹H NMR (CDCl₃)

35

Ejemplo 238

Ester metílico del ácido 2 (4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(S,R)-[1-etil-2-metilami-

no-propilamino) 6-metil nicotínico

El compuesto del epígrafe se preparó por una aminación reductora como se ha mostrado anteriormente partiendo de éster metílico del ácido 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1-etil-2-oxo-propilamino)-6-metil nicotínico y metilamina. APCI M+1 [420.2]

5 ¹H NMR(CDCl₃)

Ejemplo 239

Éster metílico del ácido 2 (4-metoxi-2,6-dimetil fenoxi)-6-metil-4-(1-metilsulfanil-metil-propilamino) nicotínico

Una mezcla de éster metílico del ácido 2 (4-metoxi-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1-metanosulfoniloximetil-propilamino)-6-metil-nicotínico y yoduro de sodio en acetonitrilo se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se añadió NaSMe. La mezcla se calentó a 60 °C durante toda la noche. Se añadieron DMSO y NaSMe adicional y se calentó durante horas adicionales hasta que se consumió todo el material de partida. La mezcla se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó, se concentró y se purificó para dar el compuesto del epígrafe.

¹H NMR (CDCl₃) 8.23 (d, 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.

20 Los siguientes compuestos (ejemplos 240-243) se prepararon por un método similar al descrito en el Ejemplo 239 partiendo de una apropiada 2 (fenoxi sustituido)-4-(1-metanosulfoniloximetil-propilamino) (píndina sustituida en 3,6) con un apropiado nucleófilo.

Ejemplo 240

25 Éster metílico del ácido 2 (4-metoxi-2,6-dimetil fenoxi)-6-metil-4-(1-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-propilamino) nicotínico

¹H NMR (CDCl₃) 8.23 (d, 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.

30

Ejemplo 241

Éster metílico del ácido 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-6-metil-4-(1-metilsulfanil-metil-propilamino) nicotínico

¹H NMR (CDCl₃) 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.

35

Ejemplo 242

Ester metílico del ácido 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(2-etil azindin-1-il)-6-metil nicotínico

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 243

Ester metílico del ácido 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-6-metil-4-[1-(3H-[1,2,3]triazol-4-ilsulfanilmetil) propilamino] nicotínico

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 244

Ester metílico del ácido 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1-hidroximetil-3-metilsulfonil propilamino)-6-metil nicotínico

El compuesto del epígrafe se preparó por oxidación del éster metílico del ácido 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1-hidroximetil-3-metilsulfonil propilamino)-6-metil nicotínico con ácido m-cloroperbenzoico en cloruro de metileno a temperatura ambiente durante 2 horas. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.32 (d, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (m, 3H), 3.13 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.0-2.4 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.07 (s, 6H) ppm

Los siguientes compuestos (ejemplos 245-248) se prepararon por un método análogo al descrito en el Ejemplo 188

Ejemplo 245

Ester metílico del ácido 2 (4-etoxi-2,6-dimetil fenoxi)-6-metil-4-(tetrahydro-furan-3-ilamino) nicotínico

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 246

Éster metílico del ácido 2 [4-(2-metoxi-etoxi)-2,6-dimetil-fenoxi]-6-metil-4-(tetrahydro-furan-3-ilamino)-nicotínico

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 247

Ester metílico del ácido 2 (2,6-dimetil-4-trifluorometoxi fenoxi)-6-metil-4-(tetrahydro-furan-3-ilamino) nicotínico

dro-furan-3-ilamino)-nicotínico

^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

5 APCI+ m/z = 441.2 ($M+1$)

Ejemplo 248Ester metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-6-metil-4-(R)-(tetrahydro-furan-3-ilamino)-nicotínico

APCI+ m/z = 391.3 ($M+1$)

10

Ejemplo 249Ester metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1-hidroximetil-3-yodo-propilamino)-6-metil-nicotínico

APCI [$M+1$] 518.9, 520.9

Ejemplo 250

15

Ester metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1-hidroximetil-3-metanosulfonil-propilamino)-6-metil-nicotínico

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.31 (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

20

Ejemplo 251Ester metílico del ácido 2-(4-ciclopropiloxi-2,6-dimetil-fenoxi)-6-metil-4-(tetrahydro-furan-3-ilamino)-nicotínico

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.32 (d, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.01 (m, 4H), 3.98 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 0.87 (m, 2H), 0.75 (m, 4H) ppm

25

Ejemplo 252Ester metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetoxi-fenoxi)-6-metil-4-(tetrahydro-furan-3-ilamino)-nicotínicoEjemplo 253

30

Ester metílico del ácido 4-sec-butilamino-6-metil-2-(2,4,6-trimetil-piridin-3-iloxi)-nicotínico

^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 (m, 2H), 1.21 (d, 3H), 0.98 (t, 3H) ppm

35

Ejemplo 254Ester metílico del ácido 2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-{etil-[2-(etil-metil-amino)-

no)-etil]-amino)-6-metil-nicotinico

Ejemplo 255

Éster metílico del ácido 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4 [etil (2 propilamino-etil) amino]-6-metil nicotínico

5

Ejemplo 256

Ester metílico del ácido 4-(etil propilamino)-6-metil 2 (2,4,6-trimetil piridin 3-il-oxi) nicotínico

¹H NMR (CDCl₃) 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

10

¹H NMR (CDCl₃) 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) 3.86 (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

Los siguientes ejemplos 257-287 se refieren a otros compuestos de la fórmula I de la invención en los que R₄ es -C(O)NR₂₄R₂₅

15

Los siguientes compuestos (ejemplos 257-280) se prepararon por un método análogo al descrito en el Ejemplo 113 partiendo del correspondiente derivado de ácido nicotínico o pirimidina-5-carboxílico y sofocando con un nucleófilo apropiado. Estos compuestos se pueden preparar también por acoplamiento de 2 (fenoxi sustituido)-6-metil-4-cloro-nicotinamida y/o N-nicotinamida sustituida con una amina apropiada en NMP a 130-160 °C

20

Ejemplo 257

2 (4-Cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-6-metil-4-(tetrahydro-furan 3-ilamino) nicotinamida

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.99 (d 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

25

Ejemplo 258

2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4 (1-hidroximetil 3-metilsulfanil-propilamino)-6-metil nicotinamida

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.78 (d 1H) 7.97 (brs 1H) 7.06 (s 2H) 6.32 (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

30

Ejemplo 259

2-(4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-6,N-dimetil-4-(S)-(tetrahydro-furan 3-ilamino)-nicotinamida

¹H NMR (CDCl₃) 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

35

Ejemplo 2602 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1 etil-propilamino)-6,N dimetil nicotinamida

¹H NMR (CDCl₃) 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

5

Ejemplo 2614-sec Butilamino-2 (4-cloro 2,6-dimetil fenoxi)-6, N dimetil nicotinamida

¹H NMR (CDCl₃) 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

10

Ejemplo 2624-(1 Etil propilamino) 2 (4-metoxi-2,6-dimetil fenoxi)-6-metil nicotinamida

Punto de fusion = 184 °C Encontrado C 67.68 H 8.12 N 10.81 Calculado C 67.90 H 7.87 N 11.31

¹H NMR (CDCl₃) 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

15

Ejemplo 2634-(1 Etil propilamino) 2 (4-metoxi 2,6 dimetil fenoxi)-6,N dimetil nicotinamida

¹H NMR (CDCl₃) 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

20

Ejemplo 2642 (4-Metoxi 2,6-dimetil fenoxi)-4-(1 metoximetil propilamino)-6-metil-nicotinamida

¹H NMR (CDCl₃) 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

25

Ejemplo 2652 (4-Metoxi 2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1 metoximetil propilamino)-6,N-dimetil nicotinamida

¹H NMR (CDCl₃) 9.92 (d 1H) 8.22 (s 1H) 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

30

Ejemplo 2664-(1 Hidroximetil propilamino)-2 (4-metoxi-2,6-dimetil fenoxi)-6,N dimetil nicotinamida

¹H NMR (CDCl₃) 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)

35

ppm

Ejemplo 2674 sec Butilamino-2 (4 metoxi-2,6-dimetil fenoxi)-6,N dimetil nicotinamida

¹H NMR (CDCl₃) 9.76 (d 1H) 8.28 (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

Ejemplo 2682 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4 (S) (1 metoximetil propilamino)-6,N dimetil nicotinamida

10 Analisis de C₂₁H₂₈ClN₃O₃ calculado C 62.14 % H 6.95 % N 10.35 % encontrado C 62.12 % H 6.95 % N 10.42 %

Ejemplo 2692 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4 (S) (1 metoximetil propilamino)-6 metil nicotinamida

15 Analisis de C₂₀H₂₆ClN₃O₃ calculado C 61.30 % H 6.69 % N 10.725 % encontrado C 60.97 % H 6.53 % N 10.47 %

Ejemplo 2702 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-6,N dimetil-4-(1 metilsulfanilmetil-propilamino)-nicotinamida

20 ¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 2712 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-6-metil-4 (1 metilsulfanilmetil propilamino)-nicotinamida

25 ¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 2722 (4-Cloro-2 metoxi-fenoxi)-4-(1 etil-propilamino)-6,N dimetil nicotinamida

30 ¹H NMR (CDCl₃) 8.940 (d 1H J=8 Hz) 8.10 (br s 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 Cl⁺ m/z =392.2 (M+1) 394.2 (M+3)

35

Ejemplo 2732 (4-Cloro-2 metoxi-fenoxi)-4-(1 etil propilamino)-6-metil nicotinamida

^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 (br s 1H) 3.77 (s 3H) 3.28-3.36 (m 1H) 2.16 (s 3H) 1.52 1.66 (m 4H) 0.94 (t, 6H $J=7$ Hz) ppm

APCI+ m/z = 378 1 (M+1) 380 1 (M+3)

5

Ejemplo 274

2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1 ciclopropilmetoximetil propilamino)-6-metil nicotinamida

^1H NMR (CDCl_3) δ 9.70 (d 1H) 7.90 (brs 1H) 7.05 (s 1H) 6.22 (s 1H) 5.6 (br s 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

10

Ejemplo 275

2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1 etoximetil-propilamino)-6-metil nicotinamida

^1H NMR (CDCl_3) δ 9.75 (d 1H) 7.90 (brs 1H) 7.05 (s 1H) 6.21 (s 1H) 5.6 (br s 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

15

Ejemplo 276

2 (4 Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1 etoximetil propilamino) N etil-6-metil nicotinamida

^1H NMR (CDCl_3) δ 9.78 (d 1H) 8.09 (t 1H) 7.06 (s 1H) 6.22 (s 1H) 5.6 (br s 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

20

Ejemplo 277

2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1-etoximetil-propilamino)-6,N-dimetil nicotinamida

^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

25

Ejemplo 278

2 (4-Bromo-2 metoxi fenoxi)-4-(1-etil propilamino)-6,N dimetil-nicotinamida

^1H NMR(CDCl_3) δ 9.41 (br d 1H) 8.08 (br s 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) 1.50 1.65 (m 4H) 0.95 (t, 6H $J=8$ Hz)

30

APCI+ m/z = 436 1 (M+1) 438 1 (M+3)

Ejemplo 279

2 (4-Bromo-2 metoxi-fenoxi)-4-(1-etil propilamino)-6-metil-nicotinamida

35

^1H NMR(CDCl_3) δ 9.39 (br d 1H) 7.91 (br s 1H) 7.09-7.11 (m 3H) 6.15 (s

¹H) 5.49 (br s 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)

Ejemplo 280

5 2 (4-Cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1-clorometil propilamino)-6-metil nicotinamida

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 281

10 2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1 formil propilamino)-6 metil nicotinamida

Una mezcla de 2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1 hidroximetil propilamino)-6-metil-nicotinamida y reactivo de Dess-Martin en cloruro de metileno/DMSO se agito a temperatura ambiente durante 4 horas. El compuesto del epigrafe se aislo despues de preparaci3n estandar y purificaci3n por Biotage en gel de silice. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.52 (s 1H) 8.00 (brs 1H) 7.06 (s 2H) 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

Ejemplo 282

4 (1 Formil propilamino) 2 (4-metoxi 2,6-dimetil fenoxi)-6,N dimetil nicotinamida

20 El compuesto del epigrafe se prepar3 por un m3todo analogo al descrito en el Ejemplo 281

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 283

25 2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4 (1 etil 2 hidroxi-propilamino)-6-metil nicotinamida

A una soluci3n de MeMgBr en THF seco se a1adido una soluci3n de 2 (4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1 formil propilamino)-6-metil-nicotinamida en THF seco a -78 °C. La mezcla se agito a -78 °C durante 2 horas y despues se sofoc3 con acido diluido.

30 Despues de extracci3n y purificaci3n estandar se obtuvo el compuesto del epigrafe. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.8 (d 1H) 7.9 (nbrs 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

Ejemplo 284

35 4-(1-Etil-2 metoxi-propilamino)-2 (4-metoxi-2,6-dimetil-fenoxi)-6,N-dimetil-nicotinamida

¹H NMR (CDCl₃) 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 Punto de fusión = 122.6 °C

Ejemplo 285

2 (4-Bromo-2,6-dimetil fenoxi)-4 (1 etil propilamino)-6 metil nicotinamida

A una mezcla de 2 cloro-4-(1 etil propilamino)-6-metil nicotinamida y 2,6-dimetil-4-bromo-fenol en NMP se añadió t-BuOK. La mezcla resultante se calentó en un baño de aceite a 160 °C durante toda la noche. La mezcla se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró. Después se purificó por Biotage en gel de sílice para dar el compuesto del epígrafe. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.69 (d 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

Ejemplo 286

4-(1 Etil propilamino)-6,N dimetil 2 (2,4,6-trimetil pindin 3-iloxi) nicotinamida

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 287

4-(1 Etil propilamino) 6-metil 2 (2,4,6-trimetil pindin 3 iloxi) nicotinamida

Punto de fusión = 164.3 °C ¹H NMR (CDCl₃) 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

Los siguientes ejemplos 288-294 se refieren a otros compuestos de la fórmula I de la invención, en los que R₄ es C(O)R₂₄, por ejemplo C(O)CH₃.

Ejemplo 288

1 [4-(1 Etil propilamino) 2 (4-metoxi 2,6-dimetil fenoxi)-6-metil pindin 3-il] etanona

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 289

N [3,6-Dimetil-2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindin-4-il] N (2 pirrolidin 1 il etil) acetamida

¹H NMR (CDCl₃) 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 (br s 4H) 2.30 (s 3H) 2.24 (s 3H) 2.22 (s 3H) 2.04 (s 6H) 1.84 (s 3H) 1.74 (br s 4H) ppm

Ejemplo 290

N [3,6-Dimetil 2 (2,4,6 trimetil fenoxi) piridin-4 il] N (2 pirrolidin 1 il etil) isobutiramide

¹H NMR(CDCl₃) 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 (br s 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 (br s 4H) 1.04 (t 6H J = 7 Hz) ppm

Ejemplo 291

Ester etílico del ácido N [3,6-dimetil 2 (2,4,6 trimetil fenoxi) piridin-4 il] N (2 pirrolidin 1 il etil) malonámico

¹H NMR(CDCl₃) δ 6.89 (s 2H) 6.63 (s 1H) 4.11-4.17 (m 3H) 3.44-3.56 (m 1H) 3.15 (s 2H) 2.72 (br s 2H) 2.57 (br s 4H) 2.30 (s 3H) 2.24 (s 3H) 2.23 (s 3H) 2.04 (s 6H) 1.77 (br s 4H) 1.24 (t 3H J=7 Hz)

Ejemplo 292

2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-ciclopentilamino-6-metil piridin 3 carbaldehído

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.42 (d 1H) 7.05 (s 2H) 6.09 (s 1H) 4.18 (brs 1H) 4.06 (m 2H) 3.95 (m 1H) 3.77 (m 1H) 2.35 (m 1H) 2.17 (s 3H) 2.09 (s 6H) 1.98 (m 1H) ppm

Ejemplo 293

4-(1 Etil propilamino) 2 (4 metoxi 2,6-dimetil fenoxi) 6-metil piridina 3-carbaldehído

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 294

1 [2 (4 Cloro-2 metoxi fenoxi)-4-(1-etil propilamino)-6-metil piridin 3-il]-etanona

¹H NMR(CDCl₃) δ 9.59 (br d 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

Los siguientes ejemplos 295-329 se refieren a otros compuestos de la fórmula I de la invención en los que R₄ es metilo

Ejemplo 295

Sec Butil [2,6-dimetil-4-trifluorometoxi fenoxi]-3,6-dimetil piridin-4-il] amina

¹H NMR(CDCl₃) 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

Ejemplo 296

[2 (2,6-Dimetil-4-trifluorometoxi fenoxi)-3,6-dimetil piridin-4-il] (1 etil-propil)-ami-

na

^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

Ejemplo 297

5 [3,6-Dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-píridin-4-il]-(2-pirrolidin-1-il-etil)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina

^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 (br s, 4H) ppm

10 Los siguientes compuestos (ejemplos 298 y 299) se prepararon partiendo de una apropiada 2-(fenoxi-sustituido)-4-(1-metanosulfoniloximetil-propilamino) (píridina sustituida en 3,6) con una amina apropiada

Ejemplo 298

15 N2-[2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-3,6-dimetil-píridin-4-il]-N1-ciclopropilmetil-butano-1,2-diamina

^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 (s, 3H) 2.12 (s, 3H) 2.04 (s, 6H) 1.70 (m, 2H) 0.98 (t, 3H) 0.96 (m, 4H) ppm

Ejemplo 299

20 N-[3,6-Dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-píridin-4-il]-N-etil-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.86 (s, 2H) 6.43 (s, 1H) 3.26 (AB quartete, 2H) 3.12 (q, 2H, $J=7$ Hz) 2.51 (AB quartete, 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

25 **Ejemplo 300**

N2-[3,6-Dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-píridin-4-il]-N1-metil-butano-1,2-diamina

^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 (s, 3H) 2.28 (s, 3H) 2.14 (d, 6H) 2.06 (s, 6H) 1.62 (m, 2H) 0.97 (t, 3H) ppm

30

Ejemplo 301

N2-[3,6-Dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-píridin-4-il]-N1-etil-butano-1,2-diamina

^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

35

Ejemplo 302

N 2 [3,6-Dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi) piridin-4-il] N1-etil N1-metil butano-1,2-diamina

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 303

N 1-Butil N 2-[3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi) piridin-4-il] butano-1,2-diamina

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 304

N 1-Ciclopropilmetil N 2-[3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi) piridin-4-il] N1-propil-butano-1,2-diamina

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 305

N 2-[3,6-Dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi) piridin-4-il] N 1-propil butano-1,2-diamina

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.85 (s, 2H) 6.11 (s, 1H) 4.21 (d, 1H) 3.051 (q, 1H) 2.79 (m, 2H) 2.62 (m, 2H) 2.28 (s, 3H) 2.13 (s, 6H) 2.06 (s, 6H) 1.62 (m, 2H) 1.54 (m, 2H) 0.97 (t, 3H) 0.91 (t, 3H) ppm

Ejemplo 306

N 2-[3,6-Dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi) piridin-4-il] N 1-(2-metoxi-etil) butano-1,2-diamina

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 307

N 2-[3,6-Dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi) piridin-4-il] N 1-furan-2-ilmetil butano-1,2-diamina

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 308

N 1 Ciclopropilmetil N 2 [3,6 dimetil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi)-pindin-4-il]butano-1,2-diamina

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 309

[3,6-Dimetil-2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindin-4-il] (1 tiazolidin 3 ilmetil propil) amina

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 310

N 2 [3,6-Dimetil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindin-4-il] butano 1,2 diamina

A una solución de (1 hidroximetil propil)-[3,6-dimetil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi)-pindin-4-il] amina en tolueno se añadió difenilfosfonil-azida y 1,8-diazabicyclo[3.4.0]undec-7-eno a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se calentó a 75 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se sofocó con agua y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se separó, se secó, se concentró y se purificó por *Biotage* en gel de sílice usando cloruro de metileno/hexano a cloruro de metileno 1:1 como eluyente para dar (1 azidometil propil) [3,6 dimetil-2 (2,4,6-trimetil fenoxi)-pindin-4-il] amina como un aceite amarillo claro. El aceite se redujo con trifenilfosfina para dar el compuesto del epígrafe. 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

Ejemplo 311

1 {2 [3,6-Dimetil-2 (2,4,6-trimetil-fenoxi) pindin-4-ilamino] butil} 3-etil urea

Una mezcla de N 2 [3,6-dimetil-2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindin-4-il] butano-1,2 diamina e isocianato de etilo en dicloroetano se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Por preparación estándar y purificación se obtuvo el compuesto del epígrafe. APCI [M+1] = 399.3 ¹H NMR(CDCl₃)

Ejemplo 312

1 {2 [3,6-Dimetil-2 (2,4,6 trimetil-fenoxi) pindin-4-ilamino] butil} metanosulfonamida

Una mezcla de N 2 [3,6-dimetil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindin-4-il] butano-1,2 diamina y cloruro de metanosulfonilo en dicloroetano se agitó a temperatura ambiente

durante toda la noche. Por preparación estándar y purificación se obtuvo el compuesto del epígrafe. APCI [M+1] = 406.2. ^1H NMR(CDCl_3)

Ejemplo 313

N-[2-[3,6-Dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-pindin-4-il]-butano-1,2-

5 Una mezcla de N-[2-[3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-pindin-4-il]-butano-1,2-diamina y cloruro de acetilo en dicloroetano se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Por preparación estándar y purificación se obtuvo el compuesto del epígrafe. APCI [M+1] = 370.3. ^1H NMR(CDCl_3)

Ejemplo 314

Ciclopropilmetil-[3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-pindin-4-il]-propilamina

^1H NMR(CDCl_3) δ 6.85 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 3.13 (AB q, 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)

Ejemplo 315

Ciclopropilmetil-[3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-pindin-4-il]-propilamina

^1H NMR(CDCl_3) δ 6.85 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 3.13 (AB q, 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).

20 APCI+ m/z = 353.3 (M+1)

Ejemplo 316

3,6-Dimetil-4-(2-metil-aziridin-1-il)-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-pindina

^1H NMR(CDCl_3) δ 6.86 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 2.31 (sa, 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).

Ejemplo 317

4-(2-Metoximetil-pirrolidin-1-il)-3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-pindina

^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

Ejemplo 318

[2-(4-Cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-3,6-dimetil-pindin-4-il]-(tetrahydro-furan-3-il)-amina

na

^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

Ejemplo 319

[1 (terc Butil dimetil silanoximetil)-propil] [3,6-dimetil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindin-4-il] amina

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 320

[3,6-Dimetil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindin-4-il]-etil-(2 pirrolidin 1 il etil)-amina

¹H NMR(CDCl₃) 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 (br s 4H) 1.09 (t 3H J=7 Hz)

¹³C NMR(CDCl₃) δ

APCI+ m/z = 382(M+1)

Ejemplo 321

Acido 4-[4 etil propoxi] 3,6-dimetil pindin 2 iloxi] 3,5-dimetil benzoico

A una solución de intermedio a -78 °C en THF seco se añadió n BuLi. Después de agitar a dicha temperatura durante 10 minutos y se hizo burbujear CO₂(g) en la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 2 horas y se calentó gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla se sofocó con HCl diluido y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se separó, se secó, se concentró y se purificó para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. punto de fusión 168.4 °C ¹H NMR (CDCl₃) 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

Los siguientes ejemplos 322-326 se prepararon de acuerdo con el siguiente procedimiento general. A una solución de ácido 4-[4-(1 etil propoxi) 3,6-dimetil pindin 2 iloxi] 3,5-dimetilbenzoico en cloruro de metileno anhidro se añadió SOCl₂ y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a sequedad para dar el correspondiente cloruro de acilo. El cloruro de acilo se sofocó con un nucleófilo apropiado (por ejemplo NH₃, MeNH₂, Me₂NH, EtNH₂ o metanol) y se agitó a temperatura ambiente para proporcionar los compuestos de los epígrafes.

Ejemplo 322

4-[4-(1 Etil-propoxi)-3,6-dimetil pindin 2 iloxi] 3,5-dimetil benzamida

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 323

4-[4-(1 Etil-propoxi)-3, 6-dimetil-pindin-2 iloxi] 3,5,N trimetil benzamida

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 324

4-[4-(1 Etil propoxi) 3,6-dimetil pindin 2 iloxi] 3,5,N,N tetrametil benzamida

¹H NMR (CDCl₃) 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) 1.71 (m 4H) 0.97 (t 6H) ppm

Ejemplo 325

N Etil-4-[4-(1 etil propoxi) 3,6-dimetil-pindin 2 iloxi] 3,5 dimetil benzamida

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 326

Éster metílico del ácido 4 [4-(1 etil propoxi) 3,6-dimetil pindin 2 iloxi] 3,5-dimetil benzoico

¹H NMR (CDCl₃) 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) 1.712 (m 4H) 0.97 (t 6H) ppm

Los siguientes ejemplos 327-329 se prepararon de acuerdo con el siguiente procedimiento general. A una solución de ácido 4-[4-(1 etil propilamino) 3,6-dimetil pindin 2 iloxi] 3,5-dimetil benzoico en cloruro de metileno anhidro se añadió SOCl₂ y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a sequedad para dar el correspondiente cloruro de ácido. El cloruro de ácido se sofocó con un nucleófilo apropiado (por ejemplo NH₃, MeNH₂ o metanol) y se agitó a temperatura ambiente para proporcionar los compuestos de los epígrafes.

Ejemplo 327

4-[4-(1 Etil propilamino) 3,6-dimetil pindin-2 iloxi] 3,5-dimetil-benzamida

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 328

4-[4-(1 Etil-propilamino) 3,6 dimetil-pindin-2 iloxi] 3,5,N trimetil-benzamida

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 329

Ester metílico del ácido 4 [4-(1 etil-propilamino)-3,6-dimetil-pindin 2 iloxi]-3,5-dimetil benzoico

¹H NMR (CDCl₃) 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

Los siguientes ejemplos 330-340 se refieren a otros compuestos de la fórmula I de la invención en los que R₄ es CN

Ejemplo 330

2 (4-Cloro 2,6 dimetil fenoxi) 6-metil-4-(tetrahydro-furan 3 ilamino) nicotinonitrilo

5 APCI [M+1] 358 3

Ejemplo 331

4-(1 Etil propilamino) 2 (4-metoxi 2,6 dimetil fenoxi) 6-metil nicotinonitrilo

Calculado C 71 38 H 7 70 N 11 89 encontrado C 71 16 H 8 09 N 11 47

¹H NMR (CDCl₃) 6 59 (s 2H) 6 08 (s 1H) 4 74 (d 1H) 3 78 (s 3H) 3 38 (m 1H)
10 2 18 (s 3H) 2 10 (s 6H) 1 64 (m 2H) 1 55 (m 2H) 0 96 (t 6H) ppm

Ejemplo 332

4-(1 Etil propilamino) 6-metil 2 (2,4,6-trimetil pindin 3-iloxi) nicotinonitrilo

El compuesto del epigrafe se preparó calentando 2 cloro-4 (1 etil propilamino) 6 metil nicotinonitrilo con 2 4 6-trimetil 3 hidroxil pindina en NMP

15 ¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 333

2 (4 Metoxi 2,6-dimetil fenoxi)-4 (1 metoximetil propilamino)-6-metil nicotinonitrilo

20 ¹H NMR (CDCl₃) 6 59 (s 2H) 6 11 (s 1H) 5 08 (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

Ejemplo 334

2 (4-Bromo-2,6-dimetil fenoxi) 4-(1 etil-propilamino)-6-metil nicotinonitrilo

25 ¹H NMR (CDCl₃) 8 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

Ejemplo 335

Éster metílico del ácido 4-[3-ciano-4-(1-etil propilamino)-6-metil-pindin-2 iloxi] 3-metoxi benzoico

30 APCI [M+1] 384 2 ¹H NMR(CDCl₃)

Ejemplo 336

4-[3-Ciano-4-(1 etil propilamino) 6-metil pindin-2 iloxi] 3-metoxi benzamida

¹H NMR (CDCl₃) 8 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
35

Ejemplo 3372 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-(1 metoximetil propilamino) 6-metil nicotinonitrilo

lo

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 3382 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-4-[(1 metoximetil propil) metil amino] 6-metil nicotinonitrilo

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 3392 (4-Cloro-2 metoxi fenoxi)-4-(1 etil propilamino)-6 metil nicotinonitrilo

¹H NMR (CDCl₃) 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)

Ejemplo 3402 (4-Bromo 2 metoxi fenoxi)-4 (1 etil propilamino) 6-metil nicotinonitrilo

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.06-7.09 (m, 2H), 6.98-7.00 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.73 (br d, 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

Otros ejemplos de compuestos de la invención son los siguientes

Ejemplo 341[2 (4-Cloro-2,6 dimetil fenoxi)-6 metil pindin-4-il] (1 metoximetil propil) amina

¹H NMR(CDCl₃) δ 7.05 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.26 (br d, 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

Ejemplo 342

[2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-6-metil 3-metilaminometil-pindin-4-il] (tetrahydro-furan-3-il) amina

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 343

[2 (4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-6-metil-4-(tetrahydro-furan 3 ilamino) pindin 3-il] metanol

¹H NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 344

5 2-[2-(4-Cloro-2,6-dimetil fenoxi)-6-metil pindin-4-ilamino]-4-metilsulfanil butan-1-ol

¹H NMR (CDCl₃) 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

Preparación A

10 (6-Cloro-2-metil-5-nitro-pirimidin-4-il)-(2,4,6-trimetil pindin-3-il) amina

Una solución de 2-metil-5-nitro-4,6-dicloro-pirimidina (208 mg, 1.00 mmol) en 2.5 ml de acetonitrilo se trató con 2,4,6-trimetil-3-amino-pindina (273 mg, 2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar un residuo rojo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando cloroformo a metanol al 6% en cloroformo como eluyente para dar el compuesto del epígrafe (110 mg, 36%) como un aceite naranja. ¹H NMR (CDCl₃) 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

Preparación B

20 Ácido 2-cloro-4-(1-etil-propilamino)-6-metil nicotínico

El compuesto del epígrafe se preparó por reacción de éster metílico del ácido 2-cloro-4-(1-etil-propilamino)-6-metil-nicotínico con LiOH·H₂O en una mezcla de agua y dioxano a temperatura ambiente. El producto deseado se acidificó a pH 3 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró a sequedad. El compuesto del epígrafe se obtuvo como cristales blancos después de trituración con acetato de etilo. Punto de fusión 164-165 °C. Análisis de C₁₂H₁₇ClN₂O₂ calculado: C 56.14, H 6.67, N 10.91; encontrado: C 56.40, H 6.53.

Preparación C

1-Óxido de 4-cloro-6-etil-3-metil-2-(2,4,6-trimetil fenoxi)pindina

30 A una solución de 2,4,6-trimetilfenol en THF seco se añadió NaH y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió una solución de 1-óxido de 2,4-dicloro-6-etil-3-metil pindina y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1.5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar el compuesto del epígrafe que se usó directamente para la siguiente etapa de reacción.

Preparación D4-Cloro-6-etil 3-metil 2 (2,4,6-trimetil-fenoxi) pindina

A una solución de 1 óxido de 4-cloro-6-etil 3-metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindina en cloruro de metileno se añadió PCl_3 y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 20 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a sequedad. El residuo se trató usando el procedimiento estándar para dar el compuesto del epígrafe. Después de purificación en gel de sílice se preparó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. punto de fusión 42-44 °C. Análisis de $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClNO}$ calculado C 70.46 H 6.96 N 4.83 encontrado C 70.35 H 7.13 N 4.58

10

Preparación EEster dimetilico del ácido 2 [4-cloro-6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) piridin-3-il metil]malónico

El compuesto del epígrafe se preparó haciendo reaccionar 4-cloro 3-clorometil 6-metil 2 (2,4,6-trimetil fenoxi) pindina con malonato de dimetilo/ NaH en metanol. El compuesto del epígrafe se aisló como un aceite incoloro

15

Preparación F4-Cloro-3,6-dimetil 2 (2,4,6-trimetil 3-pindil) pindinaPreparación GEster etílico del ácido 2-cloro-4-(1-metoximetil-propoxi)-6-metil nicotínico

^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

20

Preparación HÁcido 2-cloro-4-(1-metoximetil-propoxi)-6-metil nicotínico

^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

25

Preparación I(2-Cloro-6-metil 3-nitro-pindin-4-il) (1-metoximetil-propil)-amina

Punto de fusión 63-65 °C. Análisis de $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$ calculado C 48.27 H 5.89 N 15.35 encontrado C 48.65 H 6.03 N 15.11

30

Preparación J(5-Bromo-6-cloro-2-metil-pirimidin-4-il) (2,4-dicloro-fenil)-amina

Punto de fusión 165-167 °C. Análisis de $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{BrCl}_3$ calculado C 35.95 H 1.92 N 11.43 encontrado C 36.41 H 1.91 N 11.05

35

Preparación K(6-Cloro-2-metil-pirimidin-4-il) (2,4-dicloro-fenil)-amina

Punto de fusión 134-136 °C. Análisis de $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{Cl}_3\text{N}_3$ calculado C 45.79 H

2 79 N 14 56 encontrado C 45 91 H 2 69 N 14 50

Preparación L

Ester etílico del ácido [4 cloro-6-(1 etil propilamino) 2 metil pirimidin 5-il] aceti
co

5 Punto de fusión 78-80 °C Analisis de $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$ calculado C 56 09 H 7 40 N 14 02 encontrado C 56 31 H 7 60 N 13 94

Preparación M

Ester etílico del ácido 2 [4 bromo-2 metil 6-(2,4,6-trimetil fenoxi) pirimidin 5-il]
propiónico

10 1H NMR ($CDCl_3$) δ 6 86 (s 2H) 4 2-4 359 (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

Preparación N

Ester etílico del ácido 2 (4,6 dibromo-2 metil pirimidin 5-il) propionico

15 1H NMR ($CDCl_3$) 4 36 (m 1H) 4 19 (m 2H) 2 68 (s 3H) 1 549 (d 3H) 1 22 (t 3H) ppm

Preparación O

4 Bromo-3-metoxi-6-metil 2 (2,4,6-trimetil-fenoxi) piridina

1H NMR ($CDCl_3$) δ 6 92 (s 1H) 6 87 (s 2H) 4 00 (s 3H) 2 299 (s 3H) 2 18 (s 3H) 2 059 (s 6H) ppm

20 Preparación P

4-Bromo 2 (4 cloro 2,6-dimetil-fenoxi) 3,6-dimetil piridina

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

Preparación Q

25 4-Bromo-2 (2,4-dicloro-6-metil fenoxi) 3-metoxi-6-metil piridina

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

Preparación R

4-Bromo-2 (4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi) 3-metoxi-6-metil-piridina

30 Analisis de $C_{15}H_{15}BrClNO_2$ calculado C 50 52 H 4 24 N 3 93 encontrado C 50 52 H 4 37 N 3 91

Preparación S

4-Bromo-2 (4-cloro-2 metoxi fenoxi) 3-metoxi-6-metil piridina

1H NMR ($CDCl_3$) δ 6 9-7 1 (m 4H) 3 94 (s 3H) 3 71 (s 3H) 2 21 (s 3H) ppm

35 Preparación T

4-Bromo-2 (3-cloro-2,6-dimetoxi fenoxi) 3-metoxi-6-metil-piridina

^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

Preparación U

4-Bromo-3-metoxi-6-metil-2-(2,4,6-trimetoxifenoxi) piridina

5 ^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

Preparación V

4-Bromo-3-metoxi-2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenoxi)-6-metil piridina

10 ^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

Preparación W

4-Bromo-2-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxi)-3-etoxi-6-metil piridina

^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

15 Preparación X

4-Bromo-3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetoxifenoxi) piridina

^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

Preparación Y

20 Ester metílico del ácido 4-cloro-2-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxi)-6-metil-1-oxi nicotínico

Preparación RR

Ester metílico del ácido 4-cloro-2-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxi)-6-metil nicotínico

25 ^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

Preparación Z

4-Cloro-6-metil-2-(2,4,6-trimetilfenoxi) piridina-3-carbaldehído

30 El compuesto del epígrafe se preparó por oxidación de 4-cloro-6-metil-2-(2,4,6-trimetilfenoxi) piridin-3-il metanol con clorocromato de piridinio en cloruro de metileno a temperatura ambiente. El producto deseado se aisló después de cromatografía en columna para dar un sólido verde (80 % de rendimiento). ^1H NMR (CDCl_3) δ 10.66 (s, 1H), 6.91 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.07 (s, 3H) ppm

Preparación AA

Éster metílico del ácido 2-(4-bromo-2,6-dimetilfenoxi)-4-cloro-6-metil nicotínico

35 Punto de fusión: 108-110 °C. Análisis de $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrClNO}_3$ calculado: C 49.96, H 3.93, N 3.64; encontrado: C 50.07, H 4.10, N 3.57.

Preparacion BB

Ester metilico del ácido 4-cloro-2 (4-cloro-2 metoxi fenoxi)-6-metil 1 oxi nicotino

Punto de fusion 117 120 °C Analisis de $C_{15}H_{13}NO_5Cl_2$ calculado C 50 30 H 3 66 N 3 91 Encontrado C 50 41 H 3 55 N 4 00

Preparacion CC

Ester metilico del acido 4-cloro-2 (4-cloro-2 metoxi fenoxi)-6-metil nicotinico

Punto de fusion 92 93 C Analisis de $C_{15}H_{13}NO_4Cl_2$ calculado C 52 65 H 3 83 N 4 09 encontrado C 52 34 H 3 85 N 4 13

10 Preparacion DD

[1 (terc-Butil-dimetil silaniloximetil) propil] [2 (4-cloro-2,6-dimetil fenoxi) 3,6-dimetil pindin-4-il]-amina

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

Los siguientes compuestos se prepararon por un metodo analogo al descrito en el Ejemplo 160 usando una apropiada 4-bromo-2 (fenoxi sustituido)-6-(alquil-o alcoxi)-pindina con 1 (terc butil dimetil-silaniloximetil) propilamina

Preparación EE

20 [1 (terc Butil dimetil-silaniloximetil) propil] [3-metoxi-6-metil 2 (2,4,6-trimetil-fenoxi)-pindin-4-(S) il] amina

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

25 Preparación FF

[1 (terc Butil dimetil silaniloximetil) propil] [2 (4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi) 3-metoxi-6-metil pindin-4-il] amina

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

Preparacion GG

4-[1 (terc-Butil-dimetil-silaniloximetil) propilamino] 2 (4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi) 6-metil-pindin-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

Preparacion HH

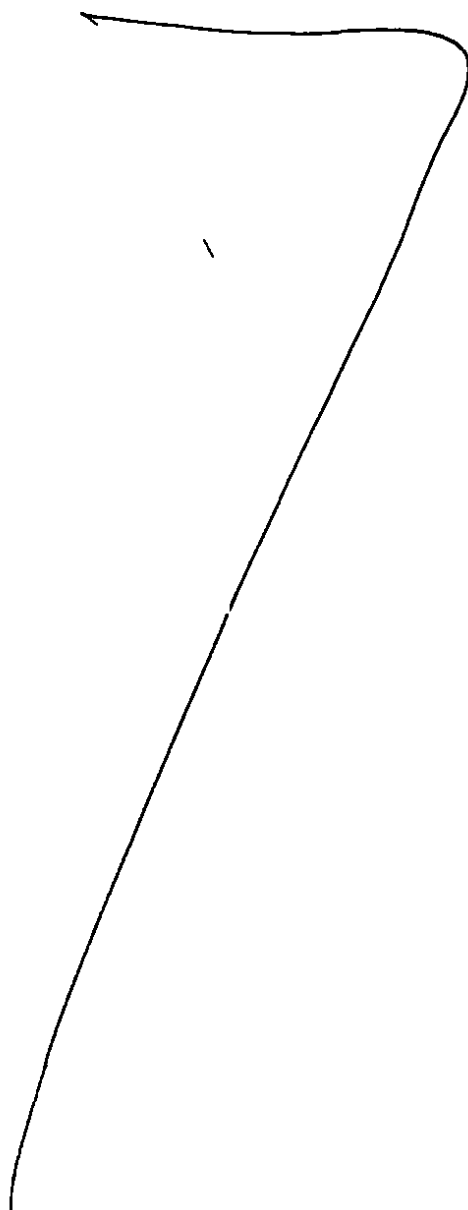
[1 (terc Butil dimetil silaniloximetil) propil] [3-metoxi 6 metil 2 (2,4,6 trimetoxi fenoxi)-pindin 4-il]-amina

¹H NMR (CDCl₃) 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

Preparacion II

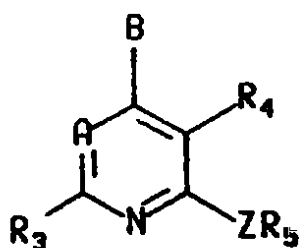
4-{4-[1 (terc Butil-dimetil silaniloximetil) propilamino] 3-metoxi 6-metil pindin 2 iloxi} 3,5-dimetil-benzonitrilo

¹H NMR (CDCl₃) 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

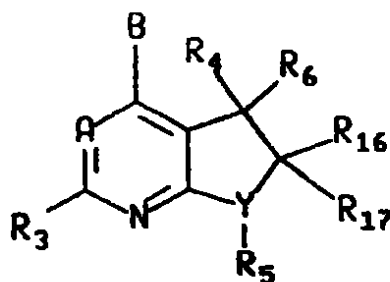


REIVINDICACIONES

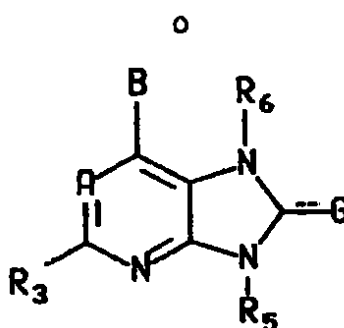
1 Un compuesto de la fórmula



I



II



III

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables donde

las líneas de puntos representan dobles enlaces opcionales con la condición de que cuando la línea de puntos en $C \dots G$ representa un doble enlace entonces la línea de puntos en $N(R_6) \dots C$ no representa un doble enlace y con la condición de que cuando la línea de puntos en $N(R_6) \dots C$ representa un doble enlace R_6 está ausente de la fórmula III y la línea de puntos en $C \dots G$ no representa un doble enlace

A es CR_7 o N

15 B es NR_1R_2 $CR_1R_2R_{11}$ $C(=CR_2R_{12})R_1$ $NHCHR_1R_2$ $OCHR_1R_2$ $SCHR_1R_2$ CHR_2OR_1 CHR_1OR_2 CHR_2SR_1 $C(S)R_2$ $C(O)R_2$ $-CHR_2NR_1R_2$ CHR_1NHR_2 $CHR_1N(CH_3)R_2$ o $NR_{12}NR_1R_2$

cuando la línea de puntos en $C \dots G$ representa un doble enlace entonces G es hidrógeno oxígeno azufre NH o N(alquilo C_1 C_4)

20 cuando la línea de puntos en $C \dots G$ no representa un doble enlace entonces $C \dots G$ es

C(H)(NH₂) CH₂ C(H)(metoxi) C(H)(etoxi) C(H)(O(alquilo C₃-C₄)) C(H)(halo)
 C(H)(trifluorometoxi) C(H)(metilo) C(H)(etilo) C(H)(alquilo C₃-C₄) C(H)(S(alquilo
 C₁-C₄)) C(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) ciclopropilo C(H)(ciclopropilo) tiometoxi
 C(H)(NH₂) C(H)(NHCH₃) C(H)(N(CH₃)₂) o C(H)(trifluorometilo)

- 5 donde dichos grupos ciclopropilo metoxi etoxi alquilo C₃-C₄ y alquilo C₁-C₄ de C—G
 pueden estar opcionalmente sustituidos con un OH metoxi o trifluorometoxi o pueden
 estar opcionalmente sustituidos con uno a seis átomos de fluor

Y es CH o N

- Z es NH O S N(alquilo C₁-C₄) NC(O)CF₃ o C(R₁₃R₁₄) donde R₁₃ y R₁₄ son cada
 10 uno independientemente hidrogeno trifluorometilo o metilo o uno de R₁₃ y R₁₄ es cia
 no y el otro es hidrogeno o metilo o C(R₁₃R₁₄) es un grupo ciclopropilo o Z es nitróge
 no o CH y forma un anillo heterociclico de cinco o seis miembros condensado con R₅
 cuyo anillo comprende opcionalmente dos o tres miembros heterologos adicionales se
 leccionados independientemente entre oxigeno nitrogeno NR₁₂ y S(O)_m y opcional
 15 mente comprende de uno a tres dobles enlaces y esta opcionalmente sustituido con
 halo alquilo C₁-C₄ O(alquilo C₁-C₄) NH₂ NHCH₃ N(CH₃)₂ CF₃ o OCF₃ con la condi
 ción de que dicho anillo no contiene ninguno de los enlaces S-S- S-O N-S- o O-
 O- y no comprende mas de dos miembros heterologos oxigeno o S(O)_m

- R₁ es C(O)H C(O)(alquilo C₁-C₆) C(O)(alquilenos C₁-C₆)(cicloalquilo C₃-C₈) C(O)(ciclo
 20 alquilenos C₃-C₈)(cicloalquilo C₃-C₈) C(O)(alquilenos C₁-C₆)(heterocicloalquilo C₄-C₈)
 C(O)(cicloalquilenos C₃-C₈)(heterocicloalquilo C₄-C₈) alquilo C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₈
 heterocicloalquilo C₄-C₈ (alquilenos C₁-C₆)(cicloalquilo C₃-C₈) (cicloalquilenos C₃-
 C₈)(cicloalquilo C₃-C₈) (alquilenos C₁-C₆)(heterocicloalquilo C₄-C₈) (cicloalquilenos C₃-
 C₈)(heterocicloalquilo C₄-C₈) o O-anilo o O(alquilenos C₁-C₆) anilo donde dichos gru
 25 pos anilo heterocicloalquilo C₄-C₈ alquilo C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₈ cicloalquilenos C₃-
 C₈ y alquilenos C₁-C₆ pueden estar cada uno independientemente opcionalmente sus
 tituidos con uno a seis fluor y pueden estar cada uno independientemente opcional
 mente sustituidos con uno o dos sustituyentes R₈ independientemente seleccionados
 del grupo constituido por alquilo C₁-C₄ cicloalquilo C₃-C₈ hidroxi cloro bromo yodo
 30 CF₃ O-(alquilo C₁-C₆) O-(cicloalquilo C₃-C₈) O-CO-(alquilo C₁-C₄) O-CO NH(alqui
 lo C₁-C₄) O CO N(R₂₄)(R₂₅) N(R₂₄)(R₂₅) S(alquilo C₁-C₄) S(cicloalquilo C₃-C₈) N
 (alquilo C₁-C₄)CO(alquilo C₁-C₄) NHCO(alquilo C₁-C₄) COO(alquilo C₁-C₄) CONH
 (alquilo C₁-C₄) CON(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₂) CN NO₂ OSO₂(alquilo C₁-C₄)
 35 S⁺(alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₂)I SO(alquilo C₁-C₄) y SO₂(alquilo C₁-C₄) y donde los
 restos alquilo C₁-C₆ alquilenos C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₈ cicloalquilenos C₃-C₈ y hetero
 cicloalquilo C₄-C₈ de R₁ pueden contener independientemente opcionalmente de uno a

- tres dobles o triples enlaces y donde los restos alquilo C₁-C₄ y los restos alquilo C₁-C₆ de R₆ pueden estar independientemente opcionalmente sustituidos con hidroxí amino alquilo C₁-C₄ anilo CH₂-anilo cicloalquilo C₃-C₅ o O-(alquilo C₁-C₄) y pueden estar independientemente opcionalmente sustituidos con uno a seis fluor y pueden contener
- 5 opcionalmente uno o dos dobles o triples enlaces y donde cada uno de los grupos heterocicloalquilo de R₁ contiene de uno a tres restos heterologos seleccionados entre oxígeno S(O)_m nitrógeno y NR₁₂
- R₂ es hidrógeno alquilo C₁-C₁₂ cicloalquilo C₃-C₈ heterocicloalquilo C₄-C₉ (alquileno C₁-C₆)(cicloalquilo C₃-C₈) (cicloalquileno C₃-C₈)(cicloalquilo C₃-C₈) (alquileno C₁-C₆)(heterocicloalquilo C₄-C₉) (cicloalquileno C₃-C₈)(heterocicloalquilo C₄-C₉) anilo (alquileno C₁-C₆)anilo o (cicloalquileno C₃-C₈)(anilo) donde cada uno de los grupos
- 10 R₂ anteriores puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre cloro fluor y alquilo C₁-C₆ donde uno de dichos uno a tres sustituyentes puede ser seleccionado adicionalmente entre bromo yodo
- 15 alcoxi C₁-C₆ OH O-CO-(alquilo C₁-C₆) O-CO-N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₂) S(alquilo C₁-C₆) S(O)(alquilo C₁-C₆) S(O)₂(alquilo C₁-C₆) S⁺(alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₂)I CN y NO₂ y donde los restos alquilo C₁-C₁₂ (alquileno C₁-C₆) (cicloalquilo C₃-C₈) (cicloalquileno C₃-C₈) y (heterocicloalquilo C₄-C₉) de R₂ pueden contener independientemente opcionalmente de uno a tres dobles o triples enlaces y donde
- 20 cada uno de los grupos heterocicloalquilo de R₂ contiene de uno a tres restos heterologos seleccionados entre oxígeno S(O)_m nitrógeno y NR₁₂
- o cuando R₁ y R₂ están como en NHCHR₁R₂ OCHR₁R₂ -SCHR₁R₂ CHR₁R₂ o NR₁R₂ R₁ y R₂ de B pueden formar un anillo saturado de 5 a 8 miembros que puede contener opcionalmente uno o dos dobles enlaces y en el cual uno o dos de los carbo-
- 25 nos del anillo puede estar opcionalmente reemplazado por un oxígeno S(O)_m nitrógeno o NR₁₂ y cuyo anillo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por hidroxí alquilo C₁-C₄ fluor cloro bromo yodo CF₃ O-(alquilo C₁-C₄) -O-CO-(alquilo C₁-C₄) O-CO-NH(alquilo C₁-C₄) O-CO-N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₂) NH(alquilo C₁-C₄) N(alquilo C₁-C₂)(alquilo C₁-C₄) S(alquilo C₁-C₄) N(alquilo C₁-C₄)CO(alquilo C₁-C₄) NHCO(alquilo C₁-C₄) COO(alquilo C₁-C₄) CONH(alquilo C₁-C₄) CON(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₂) CN NO₂ -OSO₂(alquilo C₁-C₄) -SO(alquilo C₁-C₄) y SO₂(alquilo C₁-C₄) donde uno de dichos uno a tres sustituyentes puede ser adicionalmente seleccionado de fenilo
- R₃ es metilo etilo fluor cloro bromo yodo ciano metoxi OCF₃ NH₂ NH(alquilo C₁-C₂) N(CH₃)₂ NHCOCF₃ NHCH₂CF₃ S(O)_m(alquilo C₁-C₄) CONH₂ CONHCH₃ CON(CH₃)₂ CF₃ o CH₂OCH₃
- 35

437

- R_4 es hidrogeno alquilo C_1-C_4 cicloalquilo C_3-C_5 (alquilenos C_1-C_4)(cicloalquilo C_3-C_5) (cicloalquilenos C_3-C_5)(cicloalquilo C_3-C_5) ciano fluor cloro bromo yodo OR_{24} alcoxi C_1-C_6 O (cicloalquilo C_3-C_5) O -(alquilenos C_1-C_4)(cicloalquilo C_3-C_5) O -(cicloalquilenos C_3-C_5)(cicloalquilo C_3-C_5) $CH_2SC(S)O$ (alquilo C_1-C_4) CH_2OCF_3 CF_3
- 5 amino nitro $NR_{24}R_{25}$ (alquilenos C_1-C_4) OR_{24} (alquilenos C_1-C_4)Cl (alquilenos C_1-C_4) $NR_{24}R_{25}$ $NHCOR_{24}$ $NHCONR_{24}R_{25}$ $C=NOR_{24}$ $NHNR_{24}R_{25}$ $S(O)_mR_{24}$ $C(O)R_{24}$ $OC(O)R_{24}$ $C(O)CN$ $C(O)NR_{24}R_{25}$ $C(O)NHNR_{24}R_{25}$ y $COOR_{24}$ donde los grupos alquilo y alquilenos de R_4 pueden contener independientemente opcionalmente uno o dos dobles o triples enlaces y pueden estar independientemente opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes R_{10} independientemente seleccionados entre hidroxi amino $NHCOCH_3$ $NHCOCH_2Cl$ NH (alquilo C_1-C_2) N (alquilo C_1-C_2)(alquilo C_1-C_2) COO (alquilo C_1-C_4) $COOH$ CO (alquilo C_1-C_4) alcoxi C_1-C_6 toalquilo C_1-C_3 ciano y nitro y con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre fluor y cloro
- 15 R_5 es anillo o heteroanillo y está sustituido con uno a cuatro sustituyentes R_{27} independientemente seleccionados entre halo alquilo C_1-C_{10} (alquilenos C_1-C_4)(cicloalquilo C_3-C_8) (alquilenos C_1-C_4)(heterocicloalquilo C_4-C_8) (cicloalquilo C_3-C_8) (heterocicloalquilo C_4-C_8) (cicloalquilenos C_3-C_8)(cicloalquilo C_3-C_8) (cicloalquilenos C_3-C_8)(heterocicloalquilo C_4-C_8) haloalquilo C_1-C_4 haloalcoxi C_1-C_4 nitro ciano $NR_{24}R_{25}$ $NR_{24}COR_{25}$ $NR_{24}CO_2R_{26}$ COR_{24} OR_{25} $-CONR_{24}R_{25}$ $CO(NOR_{22})R_{23}$ CO_2R_{26} $C=N(OR_{22})R_{23}$ y $S(O)_mR_{23}$ donde dichos grupos alquilo C_1-C_{10} cicloalquilo C_3-C_8 (alquilenos C_1-C_4) (cicloalquilo C_3-C_8) (cicloalquilenos C_3-C_8) y (heterocicloalquilo C_4-C_8) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C_1-C_4 cicloalquilo C_3-C_8 (alquilenos C_1-C_4)(cicloalquilo C_3-C_8) (cicloalquilenos C_3-C_8)(cicloalquilo C_3-C_8) haloalquilo C_1-C_4
- 25 hidroxí alcoxi C_1-C_6 nitro halo ciano $NR_{24}R_{25}$ $NR_{24}COR_{25}$ $NR_{24}CO_2R_{26}$ COR_{24} OR_{25} $CONR_{24}R_{25}$ CO_2R_{26} $CON(OR_{22})R_{25}$ y $S(O)_mR_{23}$ y donde dos sustituyentes adyacentes del grupo R_5 pueden formar opcionalmente un anillo de 5-7 miembros saturado o insaturado condensado con R^5 cuyo anillo puede contener opcionalmente uno dos o tres miembros heterólogos independientemente seleccionados entre O $S(O)_m$ y N pero ninguno de los enlaces $S-S$ $O-O$ $S-O$ o $N-S$ y cuyo anillo está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_4 cicloalquilo C_3-C_8 (alquilenos C_1-C_4)(cicloalquilo C_3-C_8) (cicloalquilenos C_3-C_8)(cicloalquilo C_3-C_8) haloalquilo C_1-C_4 nitro halo ciano $NR_{24}R_{25}$ $NR_{24}COR_{25}$ $NR_{24}CO_2R_{26}$ COR_{24} $-OR_{25}$ $-CONR_{24}R_{25}$ CO_2R_{26} $-CON(OR_{22})R_{25}$ o $-S(O)_mR_{23}$ donde uno de dichos uno a cuatro sustituyentes
- 30 opcionales R_{27} puede ser adicionalmente seleccionado entre SO_2NH (alquilo C_1-C_4)

- $\text{SO}_2\text{NH}(\text{alquileo } \text{C}_1\text{--C}_4)(\text{cicloalquilo } \text{C}_3\text{--C}_8)$ $\text{SO}_2\text{NH}(\text{cicloalquilo } \text{C}_3\text{--C}_8)$
 $\text{SO}_2\text{NH}(\text{cicloalquileo } \text{C}_3\text{--C}_8)(\text{cicloalquilo } \text{C}_3\text{--C}_8)$ $\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{--C}_4)(\text{alquilo } \text{C}_1\text{--C}_2)$
 SO_2NH_2 $\text{NHSO}_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{--C}_4)$ $\text{NHSO}_2(\text{cicloalquilo } \text{C}_3\text{--C}_8)$ $\text{NHSO}_2(\text{alquileo } \text{C}_1\text{--C}_4)(\text{cicloalquilo } \text{C}_3\text{--C}_8)$ y $\text{NHSO}_2(\text{cicloalquileo } \text{C}_3\text{--C}_8)(\text{cicloalquilo } \text{C}_3\text{--C}_8)$ y donde los
5 grupos alquilo y alquileo de R_5 pueden contener independientemente opcionalmente un doble o triple enlace
 R_6 es hidrogeno alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$ cicloalquilo $\text{C}_3\text{--C}_8$ (alquileo $\text{C}_1\text{--C}_6$)(cicloalquilo $\text{C}_3\text{--C}_8$) o (cicloalquileo $\text{C}_3\text{--C}_8$)(cicloalquilo $\text{C}_3\text{--C}_8$) donde dichos alquilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo hidroxilo metoxi etoxi o fluor
10 o cuando el compuesto es un compuesto de la fórmula II R_6 y R_4 pueden formar juntos un grupo oxo ($=\text{O}$) o pueden estar conectados para formar un anillo carbociclico de 3-8 miembros que opcionalmente contiene uno a tres dobles enlaces y que opcionalmente contiene uno dos o tres miembros heterologos en el anillo seleccionados entre O $\text{S}(\text{O})_m$ N y NR_{12} pero que no contiene ninguno de los enlaces S-S- O-O- -S-O-
15 o N-S- y además esta opcionalmente sustituido con alquilo $\text{C}_1\text{--C}_4$ o cicloalquilo $\text{C}_3\text{--C}_8$ donde dicho sustituyente alquilo $\text{C}_1\text{--C}_4$ puede contener opcionalmente un doble o triple enlace
 R_7 es hidrogeno metilo fluor cloro bromo yodo ciano hidroxilo $\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{--C}_2)$ $\text{O}(\text{ciclopropilo})$ $\text{COO}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{--C}_2)$ $\text{COO}(\text{cicloalquilo } \text{C}_3\text{--C}_8)$ OCF_3 CF_3 CH_2OH o
20 CH_2OCH_3
 R_{11} es hidrogeno hidroxilo fluor etoxi o metoxi
 R_{12} es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{--C}_4$
 R_{16} y R_{17} son cada uno independientemente hidrogeno hidroxilo metilo etilo metoxi o etoxi con la excepcion de que R_{16} y R_{17} no son ambos metoxi o etoxi
25 o R_{16} y R_{17} forman juntos un grupo oxo ($=\text{O}$)
o R_{16} y R_{17} están conectados para formar un anillo carbociclico de 3-8 miembros que opcionalmente contiene uno a tres dobles enlaces y que opcionalmente contiene de uno a tres miembros heterologos en el anillo seleccionados entre O $\text{S}(\text{O})_m$ N y NR_{12} pero que no contiene ninguno de los enlaces -S-S- O-O- S-O- o N-S- y además
30 está opcionalmente sustituido con alquilo $\text{C}_1\text{--C}_4$ o cicloalquilo $\text{C}_3\text{--C}_8$ donde dicho sustituyente alquilo $\text{C}_1\text{--C}_4$ puede contener opcionalmente un doble o triple enlace
 R_{22} se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno alquilo $\text{C}_1\text{--C}_4$ haloalquilo $\text{C}_1\text{--C}_4$ alqueno $\text{C}_3\text{--C}_8$ alquino $\text{C}_3\text{--C}_8$ cicloalquilo $\text{C}_3\text{--C}_8$ (cicloalquileo $\text{C}_3\text{--C}_8$)(cicloalquilo $\text{C}_3\text{--C}_8$) y (alquileo $\text{C}_1\text{--C}_4$)(cicloalquilo $\text{C}_3\text{--C}_8$)
35 R_{23} se selecciona independientemente en cada caso entre alquilo $\text{C}_1\text{--C}_4$ haloalquilo $\text{C}_1\text{--C}_4$ alcohalquilo $\text{C}_2\text{--C}_8$ cicloalquilo $\text{C}_3\text{--C}_8$ (alquileo $\text{C}_1\text{--C}_4$)(cicloalquilo $\text{C}_3\text{--C}_8$)

(cicloalquileo C₃-C₈)(cicloalquilo C₃-C₈) anilo (alquileo C₁-C₄)anilo piperidina piperidina piperazina N metilpiperazina morfolina y tiomorfolina

R₂₄ y R₂₅ se seleccionan independientemente en cada caso entre hidrogeno alquilo C₁-C₄ haloalquilo C₁-C₄ especialmente CF₃ CHF₂ CF₂CF₃ o CH₂CF₃ (alquileo C₁-C₄)OH (alquileo C₁-C₄)O (alquilo C₁-C₄) (alquileo C₁-C₄)O-(cicloalquilo C₃-C₈) cicloalquilo C₃-C₈ (alquileo C₁-C₄)(cicloalquilo C₃-C₈) (cicloalquileo C₃-C₈)(cicloalquilo C₃-C₈) (heterocicloalquilo C₄-C₈) (alquileo C₁-C₄)(heterocicloalquilo C₄-C₈) (cicloalquileo C₃-C₈)(heterocicloalquilo C₄-C₈) anilo y (alquileo C₁-C₄)(anilo) donde los grupos heterocicloalquilo C₄-C₈ pueden estar cada uno independientemente opcionalmente sustituido con anilo CH₂-anilo o alquilo C₁-C₄ y pueden contener opcionalmente uno o dos dobles o triples enlaces o cuando R₂₄ y R₂₅ están como NR₂₄R₂₅ C(O)NR₂₄R₂₅ (alquileo C₁-C₄)NR₂₄R₂₅ o NHC(O)NR₂₄R₂₅ entonces NR₂₄R₂₅ puede formar además opcionalmente un anillo heterociclico de 4 a 8 miembros que contiene opcionalmente uno o dos miembros heterologos adicionales independientemente seleccionados entre S(O)_m oxigeno nitrogeno y NR₁₂ y que contiene opcionalmente uno a tres dobles enlaces

R₂₆ se selecciona independientemente en cada caso entre alquilo C₁-C₄ haloalquilo C₁-C₄ cicloalquilo C₃-C₈ (alquileo C₁-C₄)(cicloalquilo C₃-C₈) (cicloalquileo C₃-C₈)(cicloalquilo C₃-C₈) anilo y (alquileo C₁-C₄)(anilo) y donde cada m es independientemente cero uno o dos con la condicion de que los grupos heterocicloalquilo del compuesto de la fórmula I II o III no comprenden ninguno de los enlaces S-S- S-O- N-S- o O-O- y no comprenden mas de dos miembros heterologos oxigeno o S(O)_m

2 Un compuesto segun la reivindicacion 1 donde R₄ es NHCH₂CF₃ CONHNH₂ CONHNHCH₃ OCF₃ fluor OCHF₂ OCH₂(cicloalquilo C₃-C₅) O-(cicloalquilo C₃-C₅) SCH₂(cicloalquilo C₃-C₅) S(cicloalquilo C₃-C₅) OCH₃ CH₃ CH₂CH₃ cloro bromo CF₃ CH₂OH CH₂OCH₃ CH₂OCF₃ SCH₃ S(O)CH₃ S(O)₂CH₃ C(O)CH₃ NR₂₄R₂₅ NO₂ CH(OH)CH₃ o CN

3 Un compuesto segun la reivindicacion 1 donde es C(O)NR₂₄R₂₅ o C(O)NHNHNR₂₄R₂₅

4 Un compuesto segun la reivindicacion 3 donde R₂₄ y R₂₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄

5 Un compuesto segun la reivindicacion 1 donde R₄ es (alquileo C₁-C₄)NR₂₄R₂₅

6 Un compuesto segun la reivindicacion 1 donde R₄ es -COOCH₃ o COOCH₂CH₃

7 Un compuesto segun la reivindicación 6 donde R_4 es COOCH_3

8 Un compuesto de la fórmula I segun la reivindicación 1 donde Z es O B es NHCHR_1R_2 donde R_1 es preferiblemente C(O)H $\text{C(O)(alquilo C}_1\text{ C}_6)$ o $\text{alquilo C}_1\text{ C}_6$ donde dicho $\text{alquilo C}_1\text{ C}_6$ está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de fluor o uno o dos R_8 independientemente seleccionados entre $\text{alquilo C}_1\text{ C}_4$ hidroxil y O ($\text{alquilo C}_1\text{ C}_6$) y donde R_2 es $\text{alquilo C}_1\text{ C}_{12}$ que opcionalmente contiene uno a tres dobles o triples enlaces y está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre fluor y $\text{alquilo C}_1\text{ C}_6$ R_5 es fenilo piridilo o pinmidilo sustituido con dos o tres grupos R_{27} seleccionados entre halo (haloalquilo $\text{C}_1\text{ C}_4$) COR_{24} OR_{25} $\text{C(O)NR}_{24}\text{R}_{25}$ y $\text{alquilo C}_1\text{ C}_{10}$ que esta opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes preferiblemente un sustituyente seleccionado entre hidroxil alcoxi $\text{C}_1\text{ C}_6$ y $\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$ y R_4 es $\text{C(O)NR}_{24}\text{R}_{25}$

9 Un compuesto de la fórmula I segun la reivindicación 1 donde Z es O B es NHCHR_1R_2 donde R_1 de NHCHR_1R_2 es C(O)H $\text{C(O)(alquilo C}_1\text{ C}_6)$ o $\text{alquilo C}_1\text{ C}_6$ donde dicho $\text{alquilo C}_1\text{ C}_6$ está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de fluor o uno o dos R_8 independientemente seleccionados entre $\text{alquilo C}_1\text{ C}_4$ hidroxil y O ($\text{alquilo C}_1\text{ C}_6$) y donde R_2 de NHCHR_1R_2 es preferiblemente $\text{alquilo C}_1\text{ C}_{12}$ que opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre fluor y $\text{alquilo C}_1\text{ C}_6$ R_5 es fenilo piridilo o pinmidilo sustituido con dos o tres grupos R_{27} seleccionados entre halo (haloalquilo $\text{C}_1\text{ C}_4$) COR_{24} OR_{25} $\text{C(O)NR}_{24}\text{R}_{25}$ y $\text{alquilo C}_1\text{ C}_{10}$ que esta opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes preferiblemente un sustituyente seleccionado entre hidroxil alcoxi $\text{C}_1\text{ C}_6$ y $\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$ y R_4 es NR_1R_2 donde R_1 de NR_1R_2 es $\text{alquilo C}_1\text{ C}_6$ cicloalquilo $\text{C}_3\text{ C}_8$ o ($\text{alquilenos C}_1\text{ C}_6$)(cicloalquilo $\text{C}_3\text{ C}_8$) y R_2 de NR_1R_2 es $\text{alquilo C}_1\text{ C}_{12}$ que opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y está opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de fluor

10 Un compuesto segun la reivindicación 1 seleccionado entre

2 (4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1-hidroximetil-propilamino)-6-N-dimetil-nicotinamida

2 (4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1-metoximetil-propilamino)-6-N-dimetil-nicotinamida

30 2 (4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1-metoximetil-propilamino)-6-metil-nicotinamida

2 (4-bromo-2-metoxi-fenoxi)-4-(1-etil-propilamino)-6-metil-nicotinamida

2 (4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1-etil-2-metoxi-propilamino)-6-metil-nicotinamida

2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1-etil-2-metoxi-propilamino)-6-N-dimetil-nicotinamida

2-(4-cloro-2-trifluorometoxi-fenoxi)-4-(1-etil-propilamino)-6-metil-nicotinamida

35 2 (4-cloro-2-trifluorometoxi-fenoxi)-4-(1-etil-propilamino)-6-N-dimetil-nicotinamida

2 (4-cloro-2,6-dimetil-fenoxi)-4-(1S,2R-1-etil-2-metoxi-propilamino)-6-N-dimetil-nicoti-

namida

2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi) 4-(1S 2S-1 etil 2 metoxi propilamino)-6 N dimetil nicotina
mida

2 (4-bromo-2 metoxi fenoxi)-4-(1 etil propilamino)-6-metil nicotinonitrilo

5 4-[4-(1 etil propoxi) 3 6-dimetil pindin 2 iloxi]-3 5-dimetil benzamida

éster metílico del ácido 2 (4 cloro-2 6-dimetil fenoxi) 6-metil-4 (1 metilsulfanilmetil
propilamino)-nicotínico

éster metílico del ácido 2 (4 cloro-2 6-dimetil fenoxi)-4-(1 hidroximetil propilamino)-6-
metil nicotínico

10 2 (4-bromo-2 6-dimetil fenoxi)-4-(1 etil propilamino)-6-metil-nicotinonitrilo

éster metílico del ácido 2 (4-cloro-2 trifluorometoxi fenoxi)-4 (1 etil propilamino)-6-
metil-nicotínico y

éster metílico del ácido 2 (4-cloro-2 6-dimetil fenoxi)-6-metil-4-(tetrahydro-furan 3-il
amino) nicotínico

15 y sus sales farmacéuticamente aceptables

11 Una composición farmacéutica para el tratamiento de (a) un trastorno o
condición cuyo tratamiento pueda ser realizado o facilitado antagonizando el CRF
incluyendo pero sin limitarse a ellos los trastornos inducidos o facilitados por el CRF o
(b) un trastorno o condición seleccionado entre los trastornos inflamatorios tales como

20 artritis reumatoide y osteoartritis dolor asma psoriasis y alergias trastornos generali-
zados de ansiedad angustia fobias incluyendo la fobia social agorafobia y fobias
específicas trastornos obsesivo-compulsivos trastorno de estrés posttraumático tras-
tornos del sueño inducidos por el estrés percepción de dolor tal como fibromialgia
trastornos del estado de ánimo tales como la depresión incluyendo la depresión ma-
25 yor depresión de un único episodio depresión recurrente depresión inducida por
abusos en la infancia trastornos del estado de ánimo asociados con el síndrome pre-
menstrual y depresión posparto distimia trastornos bipolares ciclotimia síndrome de
fatiga crónica dolor de cabeza inducido por el estrés cáncer síndrome del intestino
irritable enfermedad de Crohn colon espástico íleo posoperatorio úlcera diarrea
30 fiebre inducida por estrés infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana
enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer enferme-
dad de Parkinson y enfermedad de Huntington enfermedades gastrointestinales
trastornos de la alimentación tales como anorexia y bulimia nerviosa estrés hemorra-
gico dependencias químicas o adicciones incluyendo las dependencias o adicciones
35 al alcohol cocaína heroína benzodiazepinas u otras drogas síntomas de abstinencia
de las drogas y el alcohol episodios psicóticos inducidos por el estrés síndrome del

enfermo eutiroideo síndrome de la hormona antidiurética inapropiada obesidad infertilidad trauma cerebral trauma de la médula espinal lesión neuronal isquémica incluyendo la isquemia cerebral por ejemplo la isquemia cerebral del hipocampo lesión neuronal excitotóxica epilepsia ictus disfunciones inmunes incluyendo las disfunciones inmunes inducidas por el estrés incluyendo el síndrome de estrés porcino la fiebre del transporte bovino fibrilación paroxismal equina disfunción por confinamiento en los pollos estrés de torcimiento en las ovejas y estrés de interacción humana animal en perros espasmos musculares incontinencia urinaria demencia senil del tipo del Alzheimer demencia por múltiples infartos esclerosis lateral amiotrófica hipertensión taquicardia insuficiencia cardíaca congestiva osteoporosis parto prematuro hipoglucemia y Síndrome X en un mamífero o en un ave que comprende una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva en el tratamiento de tal trastorno o condición y un vehículo farmacéuticamente aceptable

12 Un método para el tratamiento de (a) un trastorno o condición cuyo tratamiento pueda ser realizado o facilitado antagonizando el CRF incluyendo pero sin limitarse a ellos los trastornos inducidos o facilitados por el CRF o (b) un trastorno o condición seleccionado entre los trastornos inflamatorios tales como artritis reumatoide y osteoartritis dolor asma psoriasis y alergias trastornos generalizados de ansiedad angustia fobias incluyendo la fobia social agorafobia y fobias específicas trastornos obsesivo-compulsivos trastorno de estrés posttraumático trastornos del sueño inducidos por el estrés percepción de dolor tal como fibromialgia trastornos del estado de ánimo tales como la depresión incluyendo la depresión mayor depresión de un único episodio depresión recurrente depresión inducida por abusos en la infancia trastornos del estado de ánimo asociados con el síndrome premenstrual y depresión posparto distimia trastornos bipolares ciclotimia síndrome de fatiga crónica dolor de cabeza inducido por el estrés cáncer síndrome del intestino irritable enfermedad de Crohn colon espástico íleo posoperatorio úlcera diarrea fiebre inducida por estrés infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington enfermedades gastrointestinales trastornos de la alimentación tales como anorexia y bulimia nerviosa estrés hemorrágico dependencias químicas o adicciones incluyendo las dependencias o adicciones al alcohol cocaína heroína benzodiazepinas u otras drogas síntomas de abstinencia de las drogas y el alcohol episodios psicóticos inducidos por el estrés síndrome del enfermo eutiroideo síndrome de la hormona antidiurética inapropiada obesidad infertilidad trauma cerebral trauma de la médula espinal lesión neuronal isquémica incluyendo la isquemia cere-

bral por ejemplo la isquemia cerebral del hipocampo lesión neuronal excitotóxica
epilepsia ictus disfunciones inmunes incluyendo las disfunciones inmunes inducidas
por el estrés incluyendo el síndrome de estrés porcino la fiebre del transporte bovino
fibrilación paroxismica equina disfunción por confinamiento en los pollos estrés de
5 torcimiento en las ovejas y estrés de interacción humana animal en perros espasmos
musculares incontinencia urinaria demencia senil del tipo del Alzheimer demencia
por multinfartos esclerosis lateral amiotrófica hipertensión taquicardia insuficiencia
cardíaca congestiva osteoporosis parto prematuro hipoglicemia y Síndrome X en un
mamífero o en un ave que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tra-
10 tamiento una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es efectiva
para tratar tal trastorno o condición

13 Un método para tratar una condición que comprende administrar un com-
puesto de la reivindicación 1 en una cantidad efectiva para tratar dicha condición
donde dicha condición se selecciona del grupo constituido por

15 a) ritmo circadiano anormal
b) depresión donde además se administra un segundo compuesto para tratar
la depresión teniendo dicho segundo compuesto para tratar la depresión un comienzo
de acción que está retrasado con respecto al de dicho antagonista del CRF y
c) emesis

20 14 El método de la reivindicación 13 donde la condición es el ritmo circadiano
anormal y el compuesto se combina con un segundo compuesto útil para tratar un
trastorno del sueño

15 15 El método de la reivindicación 14 donde dicho segundo compuesto se se-
lecciona del grupo constituido por los antagonistas de la taquiquinina los agonistas de
25 los receptores cerebrales GABA compuestos metalonérgicos agonistas del receptor
cerebral GABA antagonistas del receptor 5HT₂ y compuestos que se unen al receptor
D₄

30 16 El método de la reivindicación 13 donde dicha condición es la depresión y
donde dicho segundo compuesto que tiene una acción retardada para tratar la depre-
sion se selecciona del grupo constituido por inhibidores selectivos de la reabsorción de
la serotonina antidepresivos tricíclicos inhibidores de la absorción de la norepinefrina
litio bupropion sertralina fluoxetina trazodona y un antidepresivo tricíclico seleccio-
nado del grupo constituido por imipramina amitriptilina trimipramina doxepina des-
35 pramina nortriptilina protilina amoxapina clomipramina maprotilina y carbamace-
pina y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencio-
nados

17 El método de la reivindicación 13 donde dicha condición es la emesis que comprende además administrar un segundo compuesto para tratar la emesis

18 El método de la reivindicación 17 donde dicho segundo compuesto para tratar la emesis se selecciona del grupo constituido por los antagonistas de la taquiquinina antagonistas de 5HT₃ agonistas de GABA e inhibidores de la sustancia P

19 Una composición farmacéutica para tratar una condición que comprende un compuesto de la reivindicación 1 en una cantidad efectiva para tratar dicha condición y un vehículo farmacéuticamente aceptable donde dicha condición se selecciona del grupo constituido por

10 a) ritmo circadiano anormal

b) depresión donde además se administra un segundo compuesto para tratar la depresión teniendo dicho segundo compuesto para tratar la depresión un comienzo de acción que está retrasado con respecto al de dicho antagonista del CRF y

c) emesis

15 20 Una composición farmacéutica según la reivindicación 19 donde la condición es el ritmo circadiano anormal y el compuesto se combina con un segundo compuesto útil para tratar un trastorno del sueño

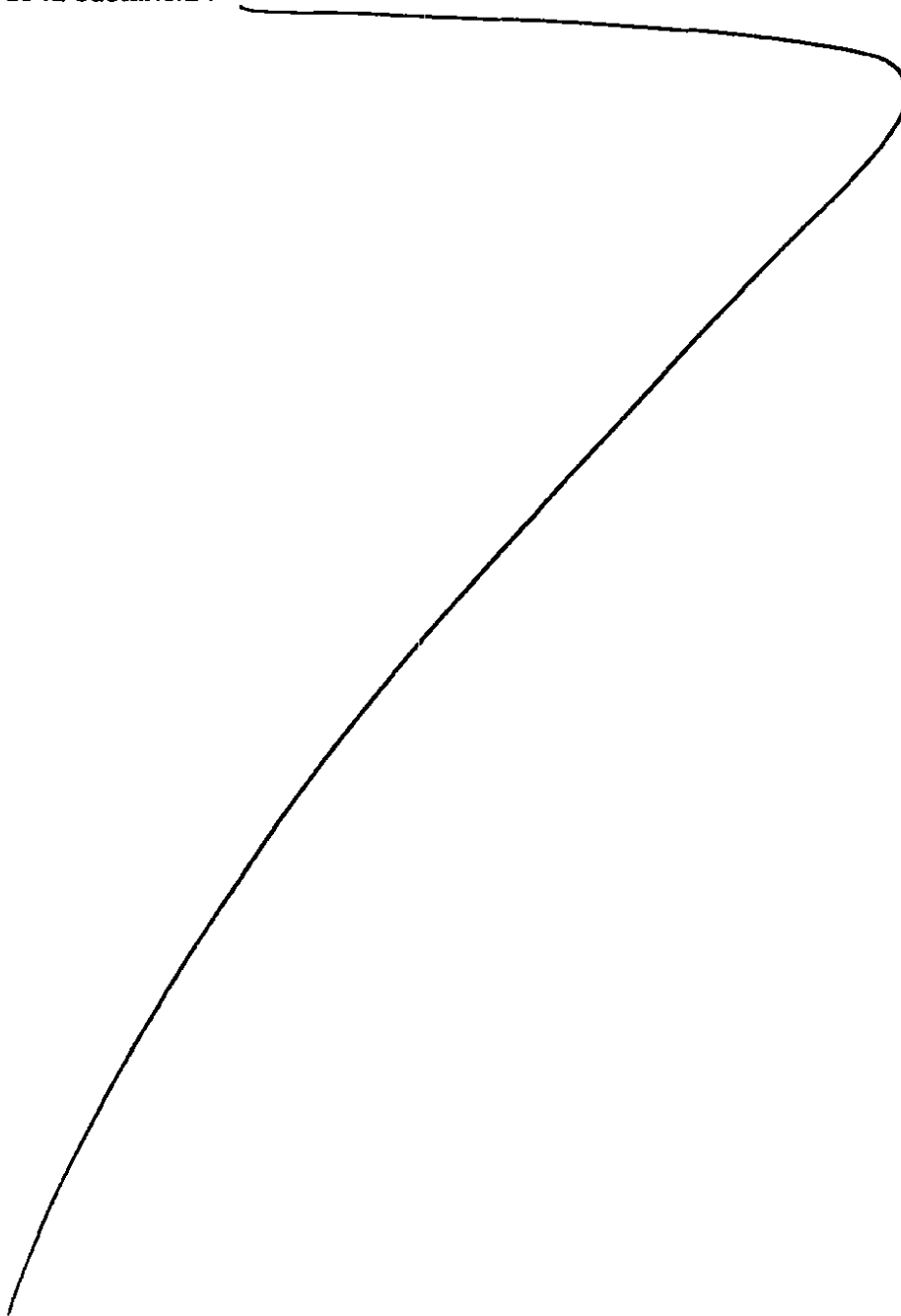
21 Una composición farmacéutica según la reivindicación 20 donde dicho segundo compuesto se selecciona del grupo constituido por los antagonistas de la taquiquinina los agonistas de los receptores cerebrales GABA compuestos metalonérgicos agonistas del receptor cerebral GABA antagonistas del receptor 5HT₂ y compuestos que se unen al receptor D4

22 Una composición farmacéutica según la reivindicación 19 donde dicha condición es la depresión y donde dicho segundo compuesto que tiene acción retardada para tratar la depresión se selecciona del grupo constituido por inhibidores selectivos de la reabsorción de la serotonina antidepresivos tricíclicos inhibidores de la absorción de la norepinefrina lítico bupropión sertralina fluoxetina trazodona y un antidepresivo tricíclico seleccionado del grupo constituido por imipramina amitriptilina trimipramina doxepina desipramina nortriptilina protriptilina amoxapina clomipramina maprotilina y carbamacepina y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados

23 Una composición farmacéutica según la reivindicación 19 donde dicha condición es la emesis que comprende además administrar un segundo compuesto para tratar la emesis

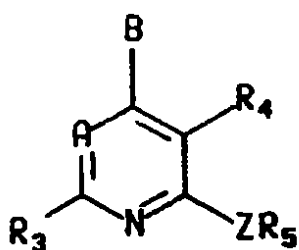
35 24 Una composición farmacéutica según la reivindicación 23 donde dicho segundo compuesto para tratar la emesis se selecciona del grupo constituido por los

antagonistas de la taquiquinina antagonistas de 5HT₃ agonistas de GABA e inhibidores de la sustancia P

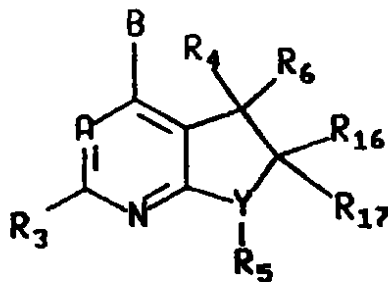


RESUMEN

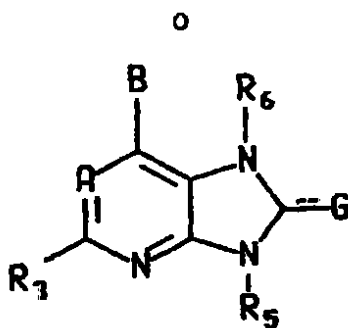
Antagonistas del factor liberador de corticotropina (CRF) que tienen las formu
las



I



II



III

donde las líneas de puntos A B Y Z G R₃ R₄ R₅ R₆ R₁₆ y R₁₇ son como se han
definido en la solicitud y procedimientos para prepararlos Estos compuestos y sus
sales farmacéuticamente aceptables son utiles en el tratamiento de trastornos que
incluyen trastornos del sistema nervioso central (CNS) y trastornos relacionados con el
estres

Folio 448 tarjeta ~~temática~~
a 453 temático
Folio 449 tarjeta propietarios

NOTA SE RETIRA EL POLVO
454⁴⁵⁹ CORRESPONDIENTE AL EX-
TRACTO PARA PUBLICACION
202046
30/X/2002

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- 1 • Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- 1 • Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- Descripción de la invención []
- Dibujos de ser estos pertinentes []
- 3 • Comprobante de Pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- Representación gráfica del esquema de trazado []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fech.



448
461

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá D C

Doctor
CARLOS R. OLARTE
Apoderado sustituto

REFERENCIA	Radicación No	01 3117
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No	1041
	Folios	001

Como resultado del examen de forma realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina se le comunica que

Debe anexar la figura característica en tamaño 12 x 12 por duplicado

Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26 k Dec 486/2000)

El interesado debe informar la dirección del solicitante debido a que en el petitorio no aparece la misma (Art. 27 b D 486/00)

Debe indicarse tanto el nombre como el domicilio del inventor (Art. 27-e D 486/00)

Debe allegar comprobante de pago por exceso de 150 palabras del extracto de publicación

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha

05 ABR 2001

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 382 2695
E mail info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia