

**CRF1 MODULÁTOR HATÁSÚ 5-SZUBSZTITUÁLT-2-
-ARILPIRIDIN SZÁRMAZÉKOK ÉS EZEKET
TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

Kivonat

(I) általános képletű

A találmány tárgya 5-szubsztituált-2-arilpiridin származékokra, a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre, valamint e vegyületek alkalmazására is vonatkozik, pszichiátriai betegségek valamint neurológiai betegségek, így súlyos depresszió, szorongás, poszttraumatikus stressz, szupranukleáris bénulás és táplálkozási rendellenességek kezelésénél, valamint immunológiai, szív és érrendszeri betegségek, érzékeny vastagbél szindróma és pszichopatológiai zavarok és stressz miatt bekövetkező vastagbél túlérzékenység kezelésénél.

Az (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sója, ahol

Ar jelentése fenil-, 1-naftil-, 2-naftil-csoport, amelyek bármelyike egy-, két- vagy három helyen lehet szubsztituálva, továbbá Ar jelentése 1-3 gyűrűt tartalmazó, mono-, di- vagy triszubsztituált heteroarilcsoport, ahol mindegyik gyűrű 5-7 tagú és legalább egy gyűrű 1-3 heteroatomot tartalmaz.

R jelentése oxigénatom vagy hiányzik.

R₂ jelentése adott esetben szubsztituált alkil-, adott esetben szubsztituált alkenil-, adott esetben szubsztituált alkinil-, adott esetben szubsztituált alkoxi-, adott esetben szubsztituált mono- vagy dialkil-amino-, adott esetben szubsztituált alkil-tio-, adott esetben szubsztituált alkilszulfonil-, adott esetben szubsztituált alkil-szulfonil-, adott esetben szubsztituált mono- vagy dialkil-karboxamid-, adott esetben szubsztituált aril- vagy adott esetben szubsztituált heteroarilcsoport, ahol a

heteroarilcsoport 1-3 gyűrűt tartalmaz, mindegyik gyűrű 5-7 tagú és legalább egy gyűrű 1-3 heteroatomot tartalmaz.

R_1 , R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, nitro-, adott esetben szubsztituált alkil-, adott esetben szubsztituált alkenil-, adott esetben szubsztituált alkinil-, adott esetben szubsztituált alkoxi-, adott esetben szubsztituált mono- vagy dialkil-amino-, adott esetben szubsztituált cikloalkil-, adott esetben szubsztituált cikloalkil-alkil-, adott esetben szubsztituált cikloalkil-oxi-, adott esetben szubsztituált cikloalkil-alkoxi-, adott esetben szubsztituált alkil-tio-, adott esetben szubsztituált alkilszulfonil-, adott esetben szubsztituált alkil-szulfonil- vagy adott esetben szubsztituált mono- vagy dialkil-karboxamid-csoport.

PK

Jellemző ábra: (I) all. képlet

CRF1 MODULÁTOR HATÁSÚ 5-SZUBSZTITUÁLT-2-**-ARILPIRIDIN SZÁRMAZÉKOK** ÉS EZEKET
TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK**KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**A találmány szakterülete

5 A találmány 5-szubsztituált-2-arilpiridin származékokra vonatkozik. Ezek a vegyületek erős szelektivitással és/vagy nagy affinitással kapcsolódnak a Kortikotropin Kibocsátó Faktor 1 (Cortikotropin Release Factor 1, rövidítés: CRF1) receptorokhoz. Az előnyös vegyületek blokkolják, gátolják, 10 aktiválják vagy más módon modulálják azokat a receptorokat, amelyekhez kötődnek. A találmány e vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre, valamint e vegyületek alkalmazására is vonatkozik, pszichiátriai betegségek valamint neurológiai betegségek, így súlyos depresszió, szorongás, poszttraumati- 15 kus stressz, szupranukleáris bénulás és táplálkozási rendellenességek kezelésénél, valamint immunológiai, szív és érrendszeri betegségek, érzékeny vastagbél szindróma és pszichopatológiai zavarok és stressz miatt bekövetkező vastagbél túlérzékenység kezelésénél. Továbbá a találmány e vegyületeknek a sejtekben és a szövetekben a CRF1 receptorok jelenlétének a jelzésére való alkalmazására is vonatkozik. 20

A találmány háttere

A CRF egy 41 aminosavból álló peptid, amely a legfontosabb fiziológiai szabályzója az anterior agyalapi mirigyben a propiomelanokortin (POMC) által szabályzott 25 peptid kiválasztásnak. Az agyalapi mirigyben betöltött endokrin szerepén kívül a CRF immunohisztokémiai lokalizációja arra utal, hogy ez a hormon a központi idegrendszerben

extrahipotalamikus szinten széles körben jelen van, és egy agyi neurotranszmitter vagy neuromodulátor szerepének megfelelő autonóm, elektrofiziológiai és viselkedési hatásai vannak. Bizonyítékok vannak arra is, hogy a CRF jelentős
5 szerepet játszik az immunrendszer fiziológiai, pszichológiai és immunológiai stresszorokra adott válaszában integrálásában.

A kortikotropin kibocsátó faktor (CRF) oly módon hat, hogy specifikus sejtfelszíni receptorokhoz, így például a CRF1 és CRF2 receptorokhoz kötődik és modulálja azok jelátviteli
10 aktivitásait. Ezek a receptorok magas koncentrációban találhatók a központi idegrendszerben, különösen az agy bizonyos régióiban. CRF1 receptorok a központi idegrendszeren kívül is találhatók.

Klinikai adatok bizonyítják, hogy a CRF-nek szerepe van
15 pszichiátriai rendellenességek és neurológiai betegségek, így például a depresszió, szorongás és táplálkozási rendellenességek esetében. Feltételezik, hogy a CRF-nek szerepe van az Alzheimer kór, Parkinson kór, Huntington kór, előrehaladott szupranukleáris bénulás és az amiotropikus
20 laterális szklerózis (amyotrophic lateral sclerosis, rövidítés: ALS) etiológiájában és kórlelettanában, mivel ezek a központi idegrendszerben a CRF neuronok működési zavaraihoz kapcsolatosak.

Az érzelmi élet rendellenességei vagy súlyos depresszió
25 esetén a gyógyszerrel nem kezelt betegekben az agyi gerincvelő folyadékban (CSF) a CRF koncentrációja nagymértékben fokozott. Továbbá, a CRF receptorok sűrűsége jelentősen csökkent mértékű a öngyilkos áldozatok frontális kortexében, amely összhangban van a CRF túlzott
30 kiválasztásával. Az is megfigyelhető, hogy depressziós betegekben az adrenokortikotropin (ACTH) válasza az

intavénásan adagolt CRF-re csökkent mértékű. Patkányokon és nem humán főemlősökön végzett pre-klinikai kísérletek további adatokat szolgáltatottak arra a hipotézisre, miszerint a CRF túlzott mértékű termelése hozzájárulhat az emberi depresszió tüneteinekhez. Arra nézve is vannak adatok, hogy a triciklikus antidepresszánsok meg tudják változtatni a CRF szinteket, így módon befolyásolhatják a CRF receptorok számát az agyban.

A szokásos szorongásoldók és antidepresszánsok hatásmechanizmusait és a hatásaik helyét még nem tárták fel teljesen. Azt feltételezik, hogy ezek a gyógyszerek fékezik a CRF receptor túlzott mértékű elválasztását, amelyek ezekben a betegségekben megfigyelhetők.

Feltételezik, hogy a CRF-nek szerepe van a szorongással kapcsolatos betegségek kóroktanában. A CRF szorongásos tüneteket okoz állatokban, és különböző viselkedési szorongásos modellben kimutatták, hogy kölcsönhatások állnak fenn benzodiazepin/nem-benzodiazepin nyugtatók és a CRF között. Feltételezett antagonistá hatású CRF receptor antagonistá α -helix juh CFR-et (9-41) alkalmazva egy sor viselkedési modellben kimutatták, hogy az antagonistá a benzodiazepin hatásához kvalitatíve hasonló szorongásoldó hatásokat mutat. Neurokémiai, endokrin és receptorkötési kísérletek eredményei mind arra utalnak, hogy kölcsönhatás van a CRF és a benzodiazepin nyugtatók között, ami ugyancsak alátámasztja azt, hogy a CRF-nek szerepe van ezekben a betegségekben. A klórdiazepoxid egyaránt csökkenti a CRF szorongást előidéző hatásait a patkányokkal végzett konfliktus tesztben és az akusztikus riasztó tesztben. A benzodiazepin receptor antagonistá hatású Ro 15-1788, amely a "konfliktus állatkísérleti tesztben" (operant conflict test)-ben

önmagában nem mutatott viselkedésmódosító hatást,
 dóziszfüggő módon csökkentette a CRF hatásait, míg az FG
 7142 benzodiazepin inverz agonista fokozta a CRF hatásait.

5 A CRF hatását összefüggésbe hozták egy sor betegség,
 így szív és érrendszeri, szív, emésztőszervi, degeneratív, bőr
 és immunológiai betegségek, valamint egyéb
 rendellenességek, így magasvérnyomás, tachikardia és
 pangásos szívelégtelenség, szélütés, akne, csontritkulás,
 valamint koraszülés, pszichoszociális **dwarfism**, stressz által
 10 előidézett láz, fekély, hasmenés, **post-operative ileus** és
 többek között pszichopatológiai zavarok vagy stressz által
 indukált vastagbél túlérzékenység patogenezisével is.

A találmány ismertetése

A találmány új (I) általános képletű vegyületekre
 15 vonatkozik. A találmány továbbá az (I) általános képletű
 vegyületeket és legalább egy gyógyászatilag elfogadható
 hordozóanyagot vagy kötőanyagot tartalmazó készítményekre
 is vonatkozik. Ezek az 5-helyzetben szubsztituált 2-aril-
 piridinek a sejtfelszíni receptorokhoz, különösen G-protein
 20 receptorokhoz, főleg a CRF receptorokhoz és elsősorban a
 CRF1 receptorokhoz kötődnek. Az előnyös (I) általános képletű
 vegyületek magas CRF1 receptor affinitást mutatnak, azaz
 még 1 μM alatti, előnyösen 100 nM alatti, és különösen
 előnyösen 10 nM alatti koncentrációtartományban is kötődnek,
 25 aktiválják, gátolják, vagy más módon modulálják a CRF
 receptorokat. Ezen felül az előnyös (I) általános képletű
 vegyületek erősen szelektívek a CRF1 receptorokra nézve.

A találmány továbbá módszert kínál bizonyos
 betegségekben vagy rendellenességekben szenvedő betegek
 30 kezelésére oly módon, hogy a betegeknek az (I) általános
 képletű vegyület olyan mennyiségét adagoljuk, amely

hatékonyan csökkenti az adott betegség vagy rendellenesség tüneteit. Ilyen betegségek például a központi idegrendszeri betegségek, különösen az érzelmi élet rendellenességei, szorongás, stressz, depresszió és táplálkozási
5 rendellenességek, valamint emésztési rendellenességek, különösen irritábilis vastagbél szindróma és a Crohn betegség. Ilyen betegségek és rendellenességek továbbá a szív és érrendszeri, szív, emésztési, degeneratív és bőrbetegségek, valamint a magasvérnyomás, tachikardia, pangásos
10 szívelégtelenség, szélütés, akne, csontritkulás, valamint koraszülés, pszichoszociális inkompetencia, stressz által előidézett láz, fekély, hasmenés, műtét utáni bélelzáródás és irritábilis vastagbél. Az ezekben a betegségekben szenvedő beteg lehet ember vagy más állat (előnyösen emlős), mit
15 például egy házasított társállat vagy háziállat.

A találmány vonatkozik az (I) általános képletű vegyületek alkalmazására is, a fenti betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek előállítására

Egy másik aspektusból a találmány egy olyan (I)
20 általános képletű vegyületet vagy annak gyógyászatilag elfogadható sóit vagy szolvátjait legalább egy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyaggal vagy kötőanyaggal együtt tartalmazó készítmény, amely alkalmas a fent felsorolt rendellenességek kezelésére. A találmány továbbá módszert
25 kínál bármely fent felsorolt betegség kezelésére oly módon, hogy a beteget az (I) általános képletű vegyület vagy (I) általános képletű vegyületet tartalmazó készítmény hatékony mennyiségével kezeljük.

A találmány jelzett (I) általános képletű vegyületek
30 (előnyösen a találmány szerinti izotópjelzett vegyületek) alkalmazására, például a sejtekben vagy szövetekben a

receptorok helyének azonosítására valamint standardként vagy reagensként a kísérleti vegyületek receptorkötési tulajdonságainak a meghatározására is vonatkozik.

5 A találmány első tárgya az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik.

Az (I) általános képletben

10 Ar jelentése fenil-, 1-naftil-, 2-naftil-csoport, amelyek bármelyike egy, két vagy három helyen lehet szubsztituálva, vagy Ar jelentése 1-3 gyűrűt tartalmazó, mono-, di- vagy triszubsztituált heteroarilcsoport, ahol mindegyik gyűrű 5-7 tagú és legalább egy gyűrű 1-3 heteroatomot tartalmaz.

R jelentése oxigénatom vagy hiányzik.

15 R₂ jelentése adott esetben szubsztituált alkil-, adott esetben szubsztituált alkenil-, adott esetben szubsztituált alkinil-, adott esetben szubsztituált alkoxi-, adott esetben szubsztituált mono- vagy dialkil-amino-, adott esetben szubsztituált alkiltio-, adott esetben szubsztituált alkilszulfonil-,
20 adott esetben szubsztituált mono- vagy dialkil-karboxamid-, adott esetben szubsztituált aril- vagy adott esetben szubsztituált heteroarilcsoport, ahol a heteroarilcsoport 1-3 gyűrűt tartalmaz, mindegyik gyűrű 5-7 tagú és legalább egy gyűrű 1-3 heteroatomot
25 tartalmaz.

R₁, R₃ és R₄ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, nitro-, adott esetben szubsztituált alkil-,
adott esetben szubsztituált alkenil-, adott esetben szubsztituált alkinil-, adott esetben szubsztituált alkoxi-,
30 adott esetben szubsztituált mono- vagy dialkil-amino-,

adott esetben szubsztituált cikloalkil-, adott esetben szubsztituált cikloalkil-alkil-, adott esetben szubsztituált cikloalkil-oxi-, adott esetben szubsztituált cikloalkil-alkoxi-, adott esetben szubsztituált alkiltio-,
5 adott esetben szubsztituált alkilszulfonil-, adott esetben szubsztituált alkilszulfonil- vagy adott esetben szubsztituált mono- vagy dialkil-karboxamid-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületekben nem mindegyik R_1 , R_2 , R_3 és R_4 csoport jelentése szubsztituálatlan alkilcsoport,
10 és nem mindegyik R_1 , R_3 és R_4 csoport jelentése hidrogénatom.

A találmány részletes ismertetése

Mielőtt a találmányt részletesen ismertetnénk, hasznos lehet, ha az abban használt elnevezéseket pontosan
15 definiáljuk. A találmányban szereplő vegyületeket általában standard kémiai nomenklatura szerint nevezzük el. Egyes vegyületeket az általános képletükkel adjuk meg, amelyek változókat tartalmaznak. Ha másképpen nem határozzuk meg, ezekben a képletekben a változókat a többi változótól
20 függetlenül definiáljuk.

Bizonyos esetekben az (I) általános képlet tartalmazhat egy vagy több aszimmetrikus szerkezeti elemet, például aszimmetriacentrumot, aszimmetriatengelyt és hasonlókat, például aszimmetrás szénatomokat, úgy hogy a vegyületek
25 különböző sztereoizomeriai formákban létezhetnek. E vegyületek lehetnek például racématok vagy optikailag aktív formák. Továbbá, a két vagy több aszimmetriás szerkezeti elemmel rendelkező vegyületek diasztereomer elegyek formájában is lehetnek. Aszimmetriai centrumokkal rendelkező
30 vegyületek esetében az összes optikai izomer forma és azok elegyei is a találmány részét képezik. Ezen kívül a szén-szén

kettős kötéssel rendelkező vegyületek Z- és E-formában is lehetnek, amelyek összes izomer formája is a találmány részét képezi. Ha egy vegyület több tautomer formában létezik, a találmányt nem korlátozzuk egyik tautomerre sem, hanem az összes tautomer forma a találmány oltalmi köréhez tartozik. Ezekben az esetekben az egyes enantiomereket, azaz az optikailag aktív izomereket aszimmetrikus szintézis útján, optikailag tiszta prekursorokból kiinduló szintézissel vagy racemátok rezolválásával állíthatjuk elő. A racemátok rezolválását szokásos módszerekkel, például egy rezolváló ágens jelenlétében végzett átkristályosítással vagy egy kromatográfiás módszer, például királis HPLC oszlop alkalmazásával végezhetjük.

A találmány a vegyületekben előforduló atomok összes izotópjaira vonatkozik. Az izotópok azok az atomok, amelyeknek azonos az atomszámuk, de a tömegük különböző. A korlátozás szándéka nélkül általános példaként megemlítjük, hogy a hidrogén izotópjai a trícium és a deutérium, a szén izotópjai pedig a ^{11}C , ^{13}C és a ^{14}C .

Ha bármelyik változó egynél többször fordul elő egy vegyület képletében vagy egy részében, akkor a változó definíciója minden egyes esetben független az összes többi változó definíciójától. Így például ha azt jelezzük, hogy egy csoport 0-2 R^* csoporttal van szubsztituálva, akkor a szóban forgó csoportot adott esetben 0-2 számú R^* csoporttal lehet szubsztituálva, ahol az R^* csoportot minden egyes esetben egymástól függetlenül definiáljuk. A szubsztituensek és/vagy változók kombinációi csak azokban az esetekben megengedettek, amikor e kombinációk stabil vegyületeket eredményeznek.

A "szubsztituált" kifejezés azt jelenti, hogy a szóbanforgó

atomon egy vagy több hidrogénatomot a kijelölt csoportok közül választott csoportra cserélünk, feltéve ha a szóbanforgó atom vegyértékét nem lépjük túl és ha a szubsztitúció eredményeképpen kapott vegyület stabil. Ha a szubsztituens oxo-csoport (azaz =O), akkor az atomon két hidrogénatomot cserélünk ki. Ha egy aromás csoportot szubsztituálunk egy oxo-csoporttal, akkor az aromás gyűrűt a megfelelő részlegesen telítetlen gyűrűre cseréljük. Például egy oxo-csoporttal szubsztituált piridilcsoport a dihidropiridon-csoport.

Amint arra fent utaltunk, az (I) általános képletben vagy amint azt alább ismertetjük, az (IA) általános képletben a különböző szubsztituensek adott esetben vannak jelen. Az "adott esetben szubsztituált" kifejezés azt jelenti, hogy ezek a vegyületek egy vagy több lehetséges helyzetben, általában 1, 2, 3 vagy 4 helyzetben, egy vagy több megengedett és alkalmas csoport által lehetnek szubsztituálva vagy nem szubsztituálva.

Abban az esetben amikor az Ar, R₁, R₂, R₃ vagy R₄ szubsztituensek maguk is szubsztituálva vannak, ez a szubsztitúció egy vagy több lehetséges helyzetben, általában 1, 2, 3 vagy 4 helyzetben, egy vagy több megengedett és alkalmas csoport által lehetnek szubsztituálva. A "szubsztituált" Ar csoporton vagy egy másik csoporton jelen levő alkalmas csoportok közé tartoznak például a halogénatomok, a ciano-, hidroxil-, nitro-, azido-, alkanoil- (például 1-6 szénatomos alkanoil)-csoport, például acilcsoport vagy más hasonló csoportok, karboxamido-, alkil- (és cikloalkil)-1-8 szénatomos, előnyösen 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 szénatomos) csoportok), alkenil- és alkinilcsoportok (a 2-8 szénatomos, előnyösen 2, 3, 4, 5 vagy 6 szénatomos, egy vagy több telítetlen kötést tartalmazó csoportok is), az 1-8

szénatomos, előnyösen 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 szénatomos, egy vagy több oxigén kötést tartalmazó alkoxicsoportok; ariloxi-például fenoxicsoport;

- 5 egy vagy több tioéter kötést tartalmazó alkiltio-csoportok; 1-8 szénatomos, előnyösen 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 szénatomos, egy vagy több szulfinil kötést tartalmazó alkil-szulfinil-csoportok; 1-8 szénatomos, előnyösen 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 szénatomos, egy vagy több szulfonil kötést tartalmazó alkilszulfonil-csoportok;
- 10 1-8 szénatomos, előnyösen 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 szénatomos, egy vagy több nitrogénatomot tartalmazó amino-alkil-csoportok; 6 vagy több szénatomos, egy vagy több gyűrűt (például adott esetben egymástól függetlenül szubsztituált fenil-, bifenil-, naftil- vagy más hasonló aromás gyűrűt)
- 15 tartalmazó arilcsoport; 1-3 különálló vagy kondenzált gyűrűt tartalmazó, a gyűrűben 6-18 szénatomos aril-alkil-csoport, ahol előnyös aril-alkil-csoport a benzilcsoport; 1-3 különálló vagy kondenzált gyűrűt tartalmazó, a gyűrűben 6-18 szénatomos aralkoxi-csoport, ahol előnyös aralkoxi-csoport az
- 20 O-benzil-csoport; és az 1-3 különálló vagy kondenzált, 3-8 atomos gyűrűket tartalmazó, a gyűrűkben egy vagy több nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmazó telített, telítetlen vagy aromás heterociklusos csoport, például kumarinil-, kimolinil-, izokinolinil-, kinazolinil-, piridil-, pirazinil-, pirimidil-,
- 25 furanil-, pirrolil-, tienil-, tiazolil-, triazinil-, oxazolil-, izoxazolil-, imidazolil-, indolil-, benzofuranil-, benztiazolil-, tetrahidrofuranil-, tetrahidropiranil-, piperidinil-, morfolinil-, piperazinil- és a pirrolidinil-csoport. Ezek a heterociklusos csoportok további csoportokkal, például hidroxil-, alkil-,
- 30 alkoxi-, aminocsoporttal vagy halogénatommal lehetnek szubsztituálva.

A szubsztituenseknek és/vagy a változóknak csak azok a kombinációi megengedettek, amelyek stabil vegyületeket vagy szintézis intermediereket eredményeznek. Stabil vegyület vagy stabil szerkezet alatt azt a vegyületet értjük, amely elég stabil ahhoz, hogy elviselje a reakcióelegyből való izolálást és azt követően egy hatékony gyógyszerkészítménnyé történő kisserelését.

A kötőjel "-", amely nem két betű között van, egy szubsztituens kapcsolódási pontját jelöli. Például, a -CONH₂ csoport a szénatomján keresztül kapcsolódik.

A leírásban az "alkil" elnevezés meghatározott szénatomszámú, elágazó vagy egyenes láncú, telített alifás csoportot jelöl. Így az 1-6 szénatomos alkil elnevezés 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent. Ha egy másik csoporttal összeköttetésben a 0-n szénatomos alkil jelölést használjuk, például aril-(0-4 alkil)-, akkor a szóbanforgó arilcsoport egy egyszeres kovalens kötéssel vagy a megadott szénatomszámú alkiláncon ebben az esetben egy 1-4 szénatomszámú alkiláncon keresztül kapcsolódik. Ilyen alkilcsoport például, a korlátozást szándéka nélkül, a metil-, etil-, n-propil-, i-propil-, n-butil-, szek-butil-, terc-butil-, n-pentil- és a szek-pentil-csoport. Előnyös alkilcsoportok az 1-8 szénatomos és az 1-6 szénatomos alkilcsoportok. Különösen előnyös alkilcsoport a metil-, etil-, propil-, butil- és a 3-pentil-csoport. A "karbhidril" elnevezés telített vagy telítetlen, elágazó vagy egyenesláncú szénhidrogénből képzett csoportot jelöl, amelynek meghatározott számú szénatomja van.

Az "alkenil" elnevezés egy egyenes vagy elágazó láncú, a lánc mentén bármely stabil pontján egy vagy több telítetlen kötést tartalmazó szénhidrogén csoportot jelent, mint például az etenil- vagy propenilcsoport.

Az "alkinil" elnevezés egyenes vagy elágazó láncú, a lánc mentén bármely stabil pontján egy vagy több hármasszén-szén kötést tartalmazó szénhidrogén csoportot jelent, mint például az etinil- vagy propinilcsoport.

5 Az "alkoxi" elnevezés egy fent definiált, meghatározott szénatomszámú alkilcsoport jelent, amely egy oxigénhídon át kapcsolódik. Alkoxi csoport például, a korlátozás szándéka nélkül, a metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-, 2-butoxi-, terc-butoxi-, n-pentil-oxi-, 2-pentil-oxi-, 3-pentil-oxi-,
10 izopentil-oxi-, neopentil-oxi-, n-hexil-oxi-, 2-hexil-oxi-, 3-hexil-oxi- és a 3-metil-pentil-oxi-csoport.

A leírásban a "mono- vagy dialkil-amino" elnevezés szekunder- vagy terciér-alkil-amino-csoportokat jelöl, ahol az alkilcsoport és meghatározott számú szénatomot tartalmaz és
15 a jelentése fent definiált. Az alkil-amino-csoport kapcsolódási pontja a nitrogénatom. Mono- vagy dialkil-amino-csoport például az etil-amino-, dimetil-amino- és a metil-propil-amino-csoport.

A leírásban az "alkilszulfonil" elnevezés olyan csoportokat
20 jelöl, amelyekben egy vagy több szulfoxid (SO) kapcsoló csoport van, és általában 1 - körülbelül 8, gyakrabban 1 - körülbelül 6 szénatomjuk van.

A leírásban az "alkilszulfonil" elnevezés olyan csoportokat jelöl, amelyekben egy vagy több szulfon (SO₂)
25 kapcsoló csoport van, és általában 1 - körülbelül 8, gyakrabban 1 - körülbelül 6 szénatomjuk van.

A leírásban az "alkiltio" elnevezés olyan csoportokat jelöl, amelyekben egy vagy több tio-éter kapcsoló csoport van, és általában 1 - körülbelül 8, gyakrabban 1 - körülbelül 6
30 szénatomjuk van.

A leírásban az "aril" elnevezés olyan aromás csoportokat jelöl, amelyek az aromás csoportban csak szénatomot tartalmaznak. Ezeket az aromás csoportokat további szénatomokat vagy nem szénatomokat tartalmazó csoportokkal szubsztituálhatjuk. A tipikus arilcsoportok 1-3 egymástól független, körülbelül 6-18 szénatomos kondenzált vagy összekötött gyűrűt tartalmaznak, amelyek gyűrűtagként nem tartalmaznak heteroatomot. Különösen előnyös csoportok közé tartozik a fenil- és a naftilcsoport, így például az 1-naftil- és a 2-naftilcsoport valamint a bifenilcsoport. Az "aril" elnevezés nem azonos az "Ar" változóval.

A leírásban a "karbociklusos csoport" elnevezés jelentése bármely olyan stabil 3-7 tagú monociklusos csoport, amely lehet telített, részben telítetlen vagy aromás. Az itt példaként szereplő csoportokon kívül ilyen karbociklusos csoport például, a korlátozás szándéka nélkül, a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil-, ciklohexenil- és a fenilcsoport.

A "cikloalkil" elnevezés meghatározott számú szénatomból álló, általában 3-8 szénatomos, telített szénhidrogén gyűrűs csoportot jelöl. Előnyösek a gyűrűben 3-7 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoportok. Cikloalkilcsoport például a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- és a ciklohexilcsoport, valamint a telített áthidalt vagy ketrec szerkezetű csoportok, mint például a norbornil- vagy az adamantilcsoport és a hasonló csoportok.

A "cikloalkil-alkil" elnevezésben a cikloalkil és az alkil elnevezések jelentése fent definiált, a kapcsolódási pont pedig az alkilcsoporton van. Ez az elnevezés vonatkozik, a korlátozás szándéka nélkül, például a ciklopropil-metil- és a ciklohexil-metil-csoportokra. Hasonlóképpen, a "cikloalkil-

alkoxi” elnevezésben a cikloalkil és az alkoxi elnevezések jelentése fent definiált, a kapcsolódási pont pedig az alkoxicsoport oxigénjén van. A “cikloalkil-alkoxi” elnevezés jelentése azonos egy olyan fent definiált cikloalkilcsoport
5 jelentésével, ahol a kapcsolódás egy oxigénhídon át történik.

A “cikloalkenil” elnevezés olyan meghatározott számú szénatomból álló, általában 3-8 szénatomos, szénhidrogén gyűrűs csoportot jelöl, amelyben legalább egy szén-szén kettős kötés van. Előnyösek a gyűrűben 3-7 szénatomot
10 tartalmazó cikloalkenilcsoportok. Előnyös cikloalkenilcsoport például a ciklopentenil- és a ciklohexenilcsoport.

A “halogénezett alkil” elnevezés jelentése olyan meghatározott számú szénatomból álló, egyenes vagy elágazó láncú alifás szénhidrogén csoport, amely egy vagy több
15 halogénatommal van szubsztituálva. Halogénezett alkilcsoport például, a korlátozás szándéka nélkül, a trifluor-metil-, difluor-metil-, 2-fluor-etil- és a pentafluor-etil-csoport.

A “halogénezett alkoxi” elnevezés olyan fent definiált halogénezett alkilcsoportot jelent, amely egy oxigénhídon át
20 kapcsolódik.

A “halogén” elnevezés fluor-, klór-, bróm-, jódatomot jelent.

A leírásban a “heteroaril” elnevezés jelentése olyan stabil, 5-7 tagú, monociklusos vagy biciklusos, vagy 7-10 tagú
25 biciklusos heterociklusos gyűrű, amely legalább egy olyan aromás gyűrűt tartalmaz, amely 1-4 számú, nitrogén-, oxigén- vagy kénatomok közül választott heteroatomot tartalmaz, míg a többi atom szénatom. Ha a heteroaril csoportban a kén- és oxigénatomok számának összege nagyobb mint 1, akkor
30 nyilvánvaló, hogy ezek az atomok nem szomszédosak. Előnyös, ha a heterociklusos csoportban a kén- és

oxigénatomok számának összege nem nagyobb, mint 1, 2 vagy 3, tipikusan 1 vagy 2. Különösen előnyös, ha az aromás heterociklusos csoportban a kén- és oxigénatomok számának összege nem nagyobb, mint 1. Ilyen heteroaril csoport például a piridil-, indolil-, pirimidinil-, piridazinil-, pirazinil-, imidazolil-, oxazolil-, tienil-, tiazolil-, triazolil-, izoxazolil-, kinolinil-, pirrolil-, pirazolil- és az 5,6,7,8-tetrahidroizokinolin-csoport.

A "heterocikloalkil" elnevezés jelentése 1-3 számú, nitrogén-, oxigén- és kénatomok közül választható heteroatomot tartalmazó telített ciklusos csoport, ahol a többi atom szénatom. A heterocikloalkil-csoportok 3 - körülbelül 8 gyűrűatomot, tipikusan 5-7 gyűrűatomot tartalmaznak. A heterocikloalkil-csoportok közé tartozik például a morfolinil-, piperazinil- és a pirrolidinilcsoport.

A leírásban a "heterociklusos csoport" elnevezés jelentése 3-7 tagú, telített, legalább egy a nitrogén-, oxigén- és kénatomok közül választott heteroatomot tartalmazó telített, részben telítetlen vagy aromás heterociklusos csoport. A többi gyűrűatom szénatom. A nitrogén és a kénatomok adott esetben oxidált állapotban lehetnek. Az így definiált heterociklusos gyűrű bármely olyan hetero- vagy szénatomján át kapcsolódhat az azt hordozó csoporthoz, amely stabil szerkezetet eredményez. Az így definiált heterociklusos gyűrű bármely szén- vagy nitrogénatomján szubsztituálhatjuk, amennyiben az így keletkezett vegyület stabil. A heterociklusban levő nitrogénatom adott esetben kvaternerizálva lehet. Előnyös, ha a heterociklusos csoportban a heteroatomok számának összege nem több mint 4, a kén- és oxigénatomok számának összege nem több mint 2, és legelőnyösebb, ha nem több mint 1.

Előnyös heterociklusos csoport például, a korlátozás szándéka nélkül, a piridinil-, pirimidinil-, furanil-, tienil-,

pirrolil-, pirazolil-, pirrolidinil-, morfolinil-, piperidinil-,
piperazinil- és az imidazolilcsoport.

A leírásban a "gyógyászati lag elfogadható sók" kifejezés
a találmány szerinti vegyületekre olyan származékaira
5 vonatkozik, amelyeket az alapvegyületből kiindulva nem-
toxikus savakkal vagy bázisokkal alakítottunk sóvá, és
vonatkozik e vegyületek és sók szolvátjaira is. Gyógyászati lag
elfogadható sók például, a korlátozás szándéka nélkül, bázisos
csoportok, például aminok szervesetlen vagy szerves savakkal
10 alkotott sói; savas csoportok, például karbonsavak alkáli- vagy
szerves sói, és a hasonló sók. A gyógyászati lag elfogadható
sók közé tartoznak az alapvegyület nem-toxikus szokásos sói
és kvaterner sói, amelyeket nem-toxikus szervesetlen vagy
szerves savakból képezünk. Például a szokásos nem-toxikus
15 savaddíciós sók közé tartoznak a következőkben felsorolt
szervesetlen savakkal alkotott sók: sósav, hidrogén-bromid,
kénsav, szulfaminsav, foszforsav, salétromsav és a hasonló
sók; valamint ide tartoznak a következőkben felsorolt szerves
savakkal alkotott sók: ecetsav, propionsav, borostyánkősav,
20 glikolsav, sztearinsav, tejsav, almasav, borkősav, citromsav,
aszkorbinsav, pamoasav, maleinsav, hidroxí-maleinsav, fenil-
ecetsav, glutaminsav, benzoesav, szalicilsav,
metánszulfonsav, etánszulfonsav, benzolszulfonsav,
dibenzolszulfonsav, szulfanilsav, 2-acetoxi-benzoesav,
25 fumársav, toluolszulfonsav, metánszulfonsav,
etándiszulfonsav, oxálsav, izetionsav, a $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$
általános képletű sav, ahol n értéke 0-4, stb. A találmány
szerinti gyógyászati lag elfogadható sók savas vagy bázisos
csoportot tartalmazó vegyületekből állítható elő a szokásos
30 kémiai módszerekkel. Általában, ezeket a sókat oly módon
készíthetjük, hogy a vegyületek szabad savas formáit a
megfelelő bázis (például nátrium-, kalcium-, magnézium- vagy

kálium-hidroxid -karbonát, -bikarbonát, vagy hasonló bázisok) sztöchiometrikus mennyiségével reagáltatjuk; vagy a vegyületek szabad bázisos formáit a megfelelő sav sztöchiometrikus mennyiségével reagáltatjuk. Ezeket a reakciókat rendszerint vízben vagy szerves oldószerben, vagy ezek elegyében hajtjuk végre. Ha alkalmazható, általában egy nemvizes közeg, például dietil-éter, etil-acetát, etilalkohol, izopropanol vagy acetonitril az előnyös. További alkalmas sók felsorolását találhatjuk például a Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. kiadás, Mack Publishing Company, Easton, PA 1418. old. (1985) irodalmi helyen.

Az "elővegyületek" (prodrug) olyan vegyületek, amelyek a beadagolás után az emlősben, például az elővegyület metabolikus átalakításával, az (I) képletű vegyületekké alakulnak. Elővegyületek például, a korlátozás szándéka nélkül, az acetátok, formiátok és más csoportok (például alkoholok vagy aminok) hasonló származékai az (I) általános képletű vegyületekben.

A "terápiásan hatékony mennyiség" kifejezés egy találmány szerinti vegyület olyan mennyiségét jelenti, amely egy humán vagy nem-humán betegnek adagolva terápiásan hatékony, azaz enyhíti a betegség tüneteit, például egy olyan mennyiség, amely hatékonyan antagonizálja a CRF kóros szintjét, vagy gyógyítja a stressz, az érzelmi élet rendellenességeit, vagy depresszió tüneteit.

CRF1 RECEPTOR LIGANDUMOK

A találmány részben azon a felismerésen alapul, hogy az (I) általános képletű kismolekulájú vegyületek (valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói és elővegyületei) a CRF1 receptorok antagonistáiként és/vagy inverz agonistáiként

hatnak.

A fentiekben ismertetett találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeken és a gyógyászatilag elfogadható sóikon kívül a találmány bizonyos olyan alábbiakban ismertetett (I) általános képletű vegyületekre is vonatkozik, amelyekben az R_1 , R_3 és R_4 jelentése fent definiált. Ebben a megvalósításban Ar jelentése naftil-, fenil-, piridil-, pirimidinil-, pirazinil-, piridazinil- vagy tiofenilcsoport, amelyek bármelyike mono-, di- vagy triszubsztituált lehet;

10 R hiányzik.

R_2 adott esetben szubsztituált alkil-, adott esetben szubsztituált alkoxi-, adott esetben szubsztituált mono- vagy dialkil-amino-, adott esetben szubsztituált alkil-tio-, adott esetben szubsztituált alkilszulfonil-, adott esetben szubsztituált alkilszulfonil- vagy adott esetben szubsztituált mono- vagy dialkil-karboxamid-csoport, vagy R_2 jelentése fenil-, naftil-, piridil-, pirimidinil-, pirazinil-, piridazinil- vagy tiofenilcsoport, amelyek bármelyike adott esetben mono-, di- vagy triszubsztituált lehet;

20 A találmány bizonyos olyan alábbiakban ismertetett (I) általános képletű vegyületekre és gyógyászatilag elfogadható sóikra is vonatkozik, amelyekben az R_1 , R_3 és R_4 jelentése fent definiált. Ebben a megvalósításban

Ar jelentése fenil- vagy piridilcsoport, amelyek bármelyike az (I) általános képletben az Ar csoport kapcsolódási pontjához képes orto-helyzetben legalább egy helyen szubsztituálva van, és adott esetben 4 további csoporttal is lehet szubsztituálva.

R hiányzik.

30 R_2 jelentése adott esetben szubsztituált alkil-, adott esetben

szubsztituált alkoxi- vagy adott esetben szubsztituált mono- vagy dialkil-amino-csoport.

Továbbá a találmány olyan (I) általános képletű vegyületekre és gyógyászatilag elfogadható sóikra is vonatkozik, ahol Ar, R, R₁, R₂, R₃ és R₄ jelentése a következő.

Ebben a megvalósításban

Ar jelentése fenil-, naftil-, piridil-, pirimidinil-, pirazinil-, piridazinil- vagy tiofenilcsoport, amelyek bármelyike legfeljebb 5 R_A csoporttal lehet szubsztituálva.

R jelentése oxigénatom vagy hiányzik.

R₁, R₃ és R₄ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, hidroxil-, amino-, nitro-, 1-6 szénatomos karbhidril₁-, 1-6 szénatomos karbhidril₁-O-, mono- vagy di(1-6 szénatomos karbhidril₁)-amino-, 3-7 szénatomos cikloalkil₂-(0-4 szénatomos karbhidril₁)-, 3-7 szénatomos cikloalkenil₂-(0-4 szénatomos karbhidril₁)-, 3-7 szénatomos cikloalkil₂-(0-4 szénatomos karbhidril₁)-O-, 3-7 szénatomos cikloalkenil₂-(0-4 szénatomos karbhidril₁)-O-, halogénezett 1-6 szénatomos karbhidril₁-, halogénezett 1-6 szénatomos karbhidril₁-O- vagy -S(O)_n-(1-6 szénatomos karbhidril₁)-csoport, ahol bármelyik karbhidril₁ csoport egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó láncú, 0, 1 vagy több kettős vagy hármaskötést tartalmaz, szubsztituátlan vagy a következőkben felsorolt egy vagy több egymástól függetlenül választott csoporttal lehet szubsztituálva: halogénatom, hidroxil-, oxo-, ciano-, 1-4 szénatomos alkoxi-, amino-, vagy mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport, és bármelyik 3-7 szénatomos cikloalkil₂- vagy 3-7 szénatomos cikloalkenil₂-csoport a következő, adott esetben egy vagy több egymástól függetlenül választott csoporttal lehet szubsztituálva: halogénatom, hidroxil-, oxo-, ciano-, 1-4 szénatomos alkoxi-, amino-, vagy

mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport.

R_2 jelentése $-XR_C$ általános képletű csoport vagy Y.

X jelentése a következőkben felsorolt, minden esetben egymástól függetlenül választott csoport: $-CH_2-$, $-CHR_D-$, $-O-$,
5 $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-S(O)_n-$, $-NH-$, $-NR_D-$, $-C(=O)NH-$,
 $-C(=O)NR_D-$, $-S(O)_nNH-$, $-S(O)_nNR_D-$, $-OC(=S)S-$, $-NHC(=O)-$,
 $-NR_DC(=O)-$, $-NHS(O)_n-$ és $-NR_DS(O)_n-$ általános képletű csoport; és n értéke 0 vagy 1 vagy 2.

Y és Z jelentése a következőkben felsorolt, minden
10 esetben egymástól függetlenül választott telített, részben telítetlen vagy aromás 3-7 tagú aromás karbociklusos vagy heterociklusos csoport, amely egy vagy több a következőkben felsorolt, minden esetben a egymástól függetlenül választott csoporttal lehet szubsztituálva: halogénatom, oxo-, hidroxil-,
15 amino-, ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino- és $-S(O)_n-$ -alkil-csoport, ahol a 3-7 tagú heterociklusos csoportok a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül egymástól függetlenül választott 1-3 heteroatomot tartalmazhatnak, míg a többi
20 gyűrűatom szénatom.

R_A jelentése egymástól függetlenül halogénatom, ciano-, nitro-, halogénezett 1-6 szénatomos alkil-, halogénezett 1-6 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, amino-, 0-2 R_B csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, 0-2 R_B csoporttal
25 szubsztituált 2-6 szénatomos alkenil-, 0-2 R_B csoporttal szubsztituált 2-6 szénatomos alkinil-, 0-2 R_B csoporttal szubsztituált 3-7 szénatomos cikloalkil-, 0-2 R_B csoporttal szubsztituált 3-7 szénatomos cikloalkil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, 0-2 R_B csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos
30 alkoxi-, 0-2 R_B csoporttal szubsztituált $-NH-(1-6$ szénatomos alkil)-, 0-2 R_B csoporttal szubsztituált $-N-(1-6$ szénatomos

alkil)(1-6 szénatomos alkil)-csoport, ahol bármelyik 1-6 szénatomos alkil-csoport egymástól függetlenül 0-2 R_B , $-XR_C$ általános képletű csoporttal és Y csoporttal lehet szubsztituálva.

- 5 R_B jelentése minden esetben halogénatom, hidroxil-, ciano-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-, $-S(O)_n$ -alkil-, halogénezett 1-4 szénatomos alkil-, halogénezett 1-4 szénatomos alkoxi-, $-CO$ -(1-4 szénatomos alkil)-, $-CONH$ -(1-4 szénatomos alkil)-, $-CON$ -(1-4 szénatomos alkil)(1-4 szénatomos alkil)-csoport, $-XR_C$ általános képletű csoport vagy Y csoport.

- R_C és R_D jelentése azonos vagy különböző, és jelentésük minden esetben egymástól függetlenül hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú vagy ciklusos 1-8 szénatomos alkil- vagy cikloalkil-alkil-csoport, amelyek 0, 1 vagy több kettős- vagy hármaskötést tartalmaznak és bármelyik 1-8 szénatomjukon egy vagy több a következőkben felsorolt további csoporttal lehetnek szubsztituálva: oxo-, hidroxilcsoport, halogénatom, ciano-, amino-, 1-6 szénatomos alkoxi-, mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-, $-NHC(=O)$ (1-6 szénatomos alkil)-, $-N$ (1-6 szénatomos alkil) $C(=O)$ (1-6 szénatomos alkil)-, $-NHS(O)_n$ (1-6 szénatomos alkil)-, $-S(O)_n$ (1-6 szénatomos alkil)-, $-S(O)_nNH$ (1-6 szénatomos alkil)-, $-S(O)_nN$ (1-6 szénatomos alkil)(1-6 szénatomos alkil)- és Z csoport; és n értéke minden esetben egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2.

R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése nem lehet egyidőben egyaránt szubsztituálatlan alkilcsoport, és

- R_1 , R_3 és R_4 jelentése nem lehet egyidőben egyaránt hidrogénatom.

Ezeket a vegyületeket az (IA) általános képlettel jelöljük.

A találmány bizonyos megvalósításai olyan (IA) általános képletű vegyületekre és azok sóira vonatkozik, ahol R hiányzik, és Ar jelentése fenil- vagy piridilcsoport, amelyek mindegyike az (I) általános képletben, az Ar csoport kapcsolódási pontja mellett orto-helyzetben legalább egy R_A csoporttal van szubsztituálva, és adott esetben 2 további R_A csoporttal van szubsztituálva.

E megvalósítás szerinti előnyös vegyületek közé tartoznak azok a vegyületek, amelyekben R hiányzik, és

- 10 R₁, R₃ és R₄ jelentése egymástól függetlenül i) hidrogénatom, ii) halogénatom, iii) 1-3 szénatomos alkilcsoport, iv) 1-3 szénatomos alkoxics csoport, v) 3-7 szénatomos cikloalkil-(0-3 szénatomos alkil)-csoport, vi) 3-7 szénatomos cikloalkil-(0-3 szénatomos alkoxi)-csoport, vii) 15 mono- vagy di(1-3 szénatomos alkil)-amino-csoport, viii) halogénezett 1-3 szénatomos alkilcsoport és ix) halogénezett 1-3 szénatomos alkoxics csoport, amelyek közül a iii, iv, v, vi és vii esetekben a csoportok szubsztituálatlanok vagy egymástól függetlenül 1-3 számú hidroxil-, amino-, cianocsoporttal vagy 20 halogénatommal vannak szubsztituálva.

A találmány olyan (IA) általános képletű vegyületekre és gyógyászatilag elfogadható sóikra is vonatkozik, amelyekben R hiányzik.

- 25 Ebben a megvalósításban az Ar jelentése fenil- vagy piridilcsoport, amelyek mindegyike az (I) általános képletben, az Ar csoport kapcsolódási pontja mellett orto-helyzetben legalább egy R_A csoporttal van szubsztituálva, és adott esetben 2 további R_A csoporttal lehet szubsztituálva, és R_C és R_D jelentése lehet azonos vagy különböző, és 30 jelentésük minden esetben egymástól függetlenül egyenes, elágazó láncú vagy ciklusos 1-8 szénatomos alkilcsoport,

amely egy vagy több kettős- és hármaskötést tartalmazhat.

E csoportba tartozó vegyületek közül előnyösek azok,
ahol R_1 , R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül i)
hidrogénatom, ii) halogénatom, iii) 1-3 szénatomos
5 alkilcsoport, iv) 1-3 szénatomos alkoxics csoport, v) 3-7
szénatomos cikloalkil-(0-3 szénatomos alkil)-csoport, vi) 3-7
szénatomos cikloalkil-(0-3 szénatomos alkoxi)-csoport, vii)
mono- vagy di(1-3 szénatomos alkil)-amino-csoport, viii)
halogénezett 1-3 szénatomos alkilcsoport és ix) halogénezett
10 1-3 szénatomos alkoxics csoport, amelyek közül a iii, iv, v, vi és
vii esetekben a csoportok szubsztituátlanok vagy egymástól
függetlenül 1-3 számú hidroxil-, amino-, cianocsoporttal vagy
halogénatommal vannak szubsztituálva.

A találmány olyan további (IA) általános képletű
15 vegyületekre és gyógyászatilag elfogadható sóikra vonatkozik,
amelyekben R hiányzik.

Ebben a megvalósításban az Ar jelentése fenil- vagy
piridilcsoport, amelyek mindegyike az (I) általános képletben,
az Ar csoport kapcsolódási pontja mellett orto-helyzetben
20 legalább egy a következőkben felsoroltak közül választott
csoporttal van szubsztituálva: halogénatom, ciano-, nitro-,
halogénezett 1-6 szénatomos alkil-, halogénezett 1-6
szénatomos alkoxi-, hidroxil-, amino-, 1-6 szénatomos alkil-,
2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-7
25 szénatomos cikloalkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-(1-4 alkil)-,
1-6 szénatomos alkoxi- vagy mono- vagy di(1-6 szénatomos
alkil)-amino-csoport, és adott esetben egymástól függetlenül a
követzőkben felsoroltak közül választott 2 további csoporttal
lehet szubsztituálva: halogénatom, ciano-, nitro-, halogénezett
30 1-6 szénatomos alkil-, halogénezett 1-6 szénatomos alkoxi-,
hidroxil-, amino-, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos

alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-,
3-7 szénatomos cikloalkil-(1-4 alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi-,
vagy mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-amino-csoport.

R_1 , R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül i)
5 hidrogénatom, ii) halogénatom, iii) 1-3 szénatomos
alkilcsoport, iv) 1-3 szénatomos alkoxics csoport, v) 3-7
szénatomos cikloalkil-(0-3 szénatomos alkil)-csoport, vi) 3-7
szénatomos cikloalkil-(0-3 szénatomos alkoxi)-csoport, vii)
mono- vagy di(1-3 szénatomos alkil)-amino-csoport, viii)
10 halogénezett 1-3 szénatomos alkilcsoport és ix) halogénezett
1-3 szénatomos alkoxics csoport, amelyek közül a iii, iv, v, vi és
vii esetekben a csoportok szubsztituátlanok vagy egymástól
függetlenül 1-3 számú hidroxil-, amino-, cianocsoporttal vagy
halogénatommal vannak szubsztituálva.

15 Ebben a csoportban előnyös vegyületek azok, ahol R_2
jelentése $-X R_C$ általános képletű csoport és X jelentése minden
esetben egymástól függetlenül $-CH_2-$, $-CH R_D-$, $-O-$, $-C(=O)-$,
 $-NH-$, $-N R_D-$, $-C(=O)NH-$, $-C(=O)N R_D-$, $-NHC(=O)-$ vagy
 $-N R_D C(=O)-$ csoport.

20 Az is előnyös ha R_C és R_D jelentése azonos vagy
különböző és jelentésük minden esetben egymástól függetlenül
hidrogénatom, 1-8 szénatomos egyenes, elágazó láncú vagy
ciklusos alkilcsoport vagy cikloalkilcsoport, amelyek 0, 1 vagy
több kettős- és harmaskötést tartalmaznak, és az 1-8
25 szénatomjaikon a következőkben felsorolt egy vagy több
egymástól független csoporttal lehetnek szubsztituálva: oxo-,
hidroxilcsoport, halogénatom, ciano-, amino-, 1-6 szénatomos
alkoxi- vagy mono vagy di(1-6 alkil amino)-csoport.

Még előnyösebben, X jelentése minden esetben
30 egymástól függetlenül $-CH_2-$, $-CH R_D-$, $-O-$, $-NH-$ vagy $-N R_D-$, és
 R_C és R_D jelentése azonos vagy különböző és jelentésük

minden esetben egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-8 szénatomos egyenes, elágazó láncú vagy ciklusos alkilcsoport vagy cikloalkil-alkil-csoport, amelyek 0 vagy 1 vagy több kettős- vagy hármaskötést tartalmaznak.

- 5 A találmány egy sajátos megvalósítását a (II) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik képezik, ahol

Ar, R₁, R₃ és R₄ jelentése az (IA) általános képletű vegyületek esetében fent definiált.

- 10 R_x és R_y jelentése azonos vagy különböző és egymástól függetlenül a) hidrogénatom; b) -(C=O)-(1-8 szénatomos alkil)-csoport; vagy c) 1-8 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, cikloalkil-, vagy cikloalkil-alkil-csoport, amelyek 0 vagy több kettős- vagy hármaskötést tartalmaznak, és az 1-8 szénatomjaikon a következőkben felsorolt egy vagy több egymástól független csoporttal lehetnek szubsztituálva:

- 15 i) halogénatom, hidroxil-, amino-, ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport, és
- 20 ii) 3-7 tagú, telített, részben telítetlen vagy aromás karbociklusos vagy heterociklusos csoport, amely egymástól függetlenül egy vagy több a következőkben felsorolt csoporttal lehet szubsztituálva: halogénatom, hidroxil-, amino-, ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy mono-
- 25 vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport, ahol a 3-7 tagú heterociklusos csoport 1-3 számú, a nitrogén-, oxigén- és kénatomok közül egymástól függetlenül választható heteroatomot tartalmaz, míg a többi atom szénatom.

- Előnyös (II) általános képletű vegyületek azok, ahol R₁,
30 R₃ és R₄ jelentése egymástól függetlenül a következőkben

felsorolt vegyületcsoportokból választható: i) hidrogénatom, ii) halogénatom, iii) 1-4 szénatomos alkilcsoport, iv) 1-4 szénatomos alkoxics csoport, v) 3-7 szénatomos cikloalkil-(0-3 szénatomos alkil)-csoport, vi) 3-7 szénatomos cikloalkil-(0-3 szénatomos alkoxi)-csoport, vii) mono- vagy di(1-3 szénatomos alkil)-amino-csoport, viii) halogénezett 1-3 szénatomos alkilcsoport és ix) halogénezett 1-3 szénatomos alkoxics csoport, amelyek közül a iii, iv, v, vi és vii esetekben a csoportok szubsztituálatlanok vagy egymástól függetlenül 1-3 számú halogénatommal, hidroxil-, oxo-, ciano-, 1-4 szénatomos alkoxi-, amino- vagy mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoporttal vannak szubsztituálva.

A találmány egy további megvalósítása olyan (II) általános képletű vegyületekre és gyógyászatilag elfogadható sóikra vonatkozik, ahol R_1 , R_3 és R_4 jelentése az (IA) általános képletű vegyületek esetében fent definiált.

R_X és R_Y jelentése a találmánynak ebben a megvalósításában azonos vagy különböző és jelentésük egymástól függetlenül: a) hidrogénatom, b) $(C=O)(1-8$ szénatomos alkil)-csoport, vagy c) 1-8 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, cikloalkil-, vagy cikloalkil-alkil-csoport, amelyek 0 vagy több kettős- vagy hármaskötést tartalmaznak, és az 1-8 szénatomjaikon a következőkben felsorolt egy vagy több egymástól független csoporttal lehetnek szubsztituálva: halogénatom, hidroxil-, amino-, ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport.

Ar jelentése fenil- vagy piridilcsoport, amelyek 1- 3 R_A csoporttal lehetnek szubsztituálva [R_A csoportok az (IA) általános képletű képletű vegyületek esetében definiáltak], azzal a kikötéssel, hogy a (II) általános képletben az Ar

kapcsolódási pontja mellett legalább az egyik orto-helyzetben szubsztituens van.

X jelentése minden esetben egymástól függetlenül $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHR}_D-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NR}_D-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$,
5 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_D-$, $-\text{NHC}(=\text{O})-$ -vagy $-\text{NR}_D\text{C}(=\text{O})-$ csoport.

Y és Z jelentése egymástól függetlenül 3-7 tagú telített, részben telítetlen vagy aromás karbociklusos vagy heterociklusos csoport, amelyek egymástól függetlenül egy vagy több a következőkben felsorolt csoporttal lehetnek
10 szubsztituálva: halogénatom, oxo-, hidroxil-, amino-, ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport, ahol a 3-7 tagú heterociklusos csoport 1-3 számú, a nitrogén-, oxigén- és kénatomok közül egymástól függetlenül választható
15 heteroatomot tartalmaz, míg a többi atom szénatom; és R_C és R_D jelentése azonos vagy különböző és jelentésük minden esetben egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-8 szénatomos egyenes, elágazó láncú vagy ciklusos alkil- vagy cikloalkil-alkil-csoport, amely 0 vagy több kettős- vagy hármaskötést
20 tartalmaznak, és az 1-8 szénatomjaikon a következőkben felsorolt egy vagy több egymástól független csoporttal lehet szubsztituálva: oxo-, hidroxilcsoport, halogénatom, ciano-, amino-, 1-6 szénatomos alkoxi-, mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-, $-\text{NHC}(=\text{O})(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$, $\text{N}(1-6$
25 $\text{szénatomos alkil})\text{C}(=\text{O})(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$, és Z csoport.

Ebben a csoportban előnyös vegyületek azok, ahol R_X jelentése a) hidrogénatom vagy b) 1-8 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, cikloalkil-, vagy cikloalkil-alkil-csoport, amelyek 0 vagy több kettős- vagy hármaskötést
30 tartalmaznak, és az 1-8 szénatomjaikon a következőkben felsorolt egy vagy több egymástól független csoporttal

lehetnek szubsztituálva: halogénatom, hidroxilcsoport, amino-, ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport.

5 R_Y jelentése előnyösen 1-8 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, cikloalkil-, vagy cikloalkil-alkil-csoport, amelyek 0 vagy több kettős- vagy hármaskötést tartalmaznak, és az 1-8 szénatomjaikon a következőkben felsorolt egy vagy több egymástól független csoporttal lehetnek szubsztituálva: halogénatom, hidroxilcsoport, amino-,
10 ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport.

Ar jelentése fenil- vagy piridilcsoport, amelyek minden esetben egymástól függetlenül 1-3 következőkben felsorolt csoporttal lehetnek szubsztituálva: halogénatom, ciano-, nitro-,
15 halogénezett 1-6 szénatomos alkil-, halogénezett 1-6 szénatomos alkoxi-, hidroxilcsoport, amino-, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-(1-4 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy mono- vagy
20 di(1-6 szénatomos alkil)-amino-csoport.

R_1 , R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxi-, 3-7 szénatomos cikloalkil-(0-3 szénatomos alkil)-, 3-7 szénatomos cikloalkil-(0-3 szénatomos alkoxi)-, mono- vagy
25 di(1-3 szénatomos alkil)-amino-, halogénezett 1-3 szénatomos alkil-, halogénezett 1-3 szénatomos alkoxics csoport.

Ebben a csoportban különösen előnyösek azok a vegyületek, ahol R_x jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil- vagy 3-7 szénatomos cikloalkil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport; és R_Y jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil- vagy 3-7

30

szénatomos cikloalkil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport.

Ar jelentése fenil- vagy piridilcsoport, amelyek minden esetben egymástól függetlenül 1-3 következőkben felsorolt csoporttal lehetnek szubsztituálva: halogénatom, halogénezett

5 1-2 szénatomos alkil-, halogénezett 1-2 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, amino-, 1-3 szénatomos alkil-, 1-2 szénatomos alkoxi- vagy mono- vagy di(1-2 szénatomos alkil)-amino-csoport.

10 R₁ és R₄ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1-3 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxi- vagy mono- vagy di(1-3 szénatomos alkil)-amino-, halogénezett 1-3 szénatomos alkil-, halogénezett 1-3 szénatomos alkoxics csoport; és R₃ jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy metilcsoport.

15 A (II) általános képletű vegyületek és sóik esetében további előnyös R₁ csoportok közé tartozik a metil-, metoxi-, etil- és az etoxics csoport.

A (II) általános képletű vegyületek és sóik esetében előnyös R_xR_yN általános képletű csoportok közé tartozik a
20 propil-amino-, dipropil-amino-, propil-ciklopropil-metil-amino-, propil-izopropil-amino-, propil-(3-metil-butil)-amino-, propil-benzil-amino-, propil-(3-piridil-metil)-amino-, propil-etil-amino- és a propil-butil-amino-csoport. Különösen előnyösek azok az R_xR_yN általános képletű csoportok, ahol R_x jelentése
25 hidrogénatom és R_y jelentése ciklopropil-metil-csoport vagy egy elágazó 3-6 szénatomos alkilcsoport.

A (II) általános képletű vegyületek esetében az is előnyös, ha R₃ jelentése hidrogénatom vagy klóratom.

30 Előnyös R₄ csoportok közé tartozik a metil-, etil-, metoxi-, etoxics csoport és a halogénatomok. A metil-, etilcsoport

és a brómatom különösen előnyös.

A találmány további megvalósítását képviselik a (III) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik.

- 5 R_X, R_Y, R_1, R_3 és R_4 jelentése a (II) általános képletű vegyületek esetében fent definiált.

A jelentése $=CH-$ vagy $=N-$ csoport.

- R_5, R_6 és R_7 jelentése egymástól függetlenül i) hidrogénatom, halogénatom, ciano-, halogénezett 1-4
10 szénatomos alkil-, halogénezett 1-4 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, amino-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkoxi-(1-6 szénatomos alkoxi)- vagy mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport; vagy ii) 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos alkoxics csoport,
15 amelyek bármelyike egy 3-7 tagú, telített, részben telítetlen vagy aromás karbociklusos vagy heterociklusos csoporttal lehet szubsztituálva, amelyek maguk is egy vagy több egymástól függetlenül választott halogénatommal, oxo-, hidroxil-, amino-, ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4
20 szénatomos alkoxi- vagy mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoporttal lehetnek szubsztituálva.

Az R_5 és R_7 csoportok közül legalább az egyik nem hidrogénatom.

- A találmány egyik megvalósítását a (III) általános képletű
25 vegyületek képviselik, ahol R_X jelentése a) hidrogénatom, vagy b) 1-8 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, cikloalkil-, vagy cikloalkil-alkil-csoport, amelyek 0 vagy több kettős- vagy hármaskötést tartalmaznak, és az 1-8 szénatomjaikon a következőkben felsorolt egy vagy több
30 egymástól független csoporttal lehetnek szubsztituálva:

halogénatom, hidroxilcsoport, amino-, ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport.

5 R_Y jelentése 1-8 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, cikloalkil-, vagy cikloalkil-alkil-csoport, amelyek 0 vagy több kettős- vagy hármaskötést tartalmaznak, és az 1-8 szénatomjaikon a következőkben felsorolt egy vagy több egymástól független csoporttal lehetnek szubsztituálva: halogénatom, hidroxilcsoport, amino-, ciano-, 1-4 szénatomos
10 alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport.

Ebben a megvalósításban R_1 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi-, halogénezett 1-4 szénatomos alkil-, halogénezett 1-4
15 szénatomos alkoxi- vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely 1-6 szénatomos alkilcsoport lehet szubsztituálatlan vagy a következőkben felsoroltak közül 1-3 egymástól függetlenül választott hidroxil-, oxo-, ciano-, 1-4 szénatomos alkoxi-, amino- vagy mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-
20 -csoporttal lehet szubsztituálva.

R_3 jelentése hidrogénatom, halogénatom, metil- vagy metoxics csoport.

R_5 , R_6 és R_7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, ciano-, halogénezett 1-4 szénatomos alkil-,
25 halogénezett 1-4 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, amino-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoport vagy mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport.

Továbbá a találmány a (IV) általános képletű
30 vegyületekre és gyógyászatilag elfogadható sóikra is vonatkozik, ahol

Ar, R₁, R₃ és R₄ jelentése az (IA) általános képletű vegyületek esetében definiált. R_x és R_y közösen egy telített 5-7 tagú heterocikloalkil-csoportot képez, amely további 0-1 számú, a nitrogén-, oxigén- és kénatomok közül egymástól függetlenül választható heteroatomot tartalmaz, és ez a telített 5-7 tagú heterocikloalkil-csoport adott esetben 1-4 egymástól függetlenül választott halogénatommal, hidroxil-, metil- vagy metoxicsoporttal lehet szubsztituálva.

A találmány további megvalósítását az (V) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik képviselik, ahol

R_x és R_y jelentése a (II) általános képletű vegyületek esetében definiált.

Ar jelentése az (V) általános képletben fenil- vagy piridilcsoport, amelyek 1-3 R_A csoporttal vannak szubsztituálva [R_A jelentése az (IA) általános képletű esetében definiált], azzal a kikötéssel, hogy az (V) általános képletben az Ar kapcsolódási pontja mellett legalább az egyik orto-helyzetben szubsztituens van.

R₁ és R₄ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi-, halogénezett 1-4 szénatomos alkil-, halogénezett 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil- vagy mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport.

R₉ jelentése 1-8 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, cikloalkil-, vagy cikloalkil-alkil-csoport, amelyek 0 vagy több kettős- vagy hármaskötést tartalmaznak, és az 1-8 szénatomjaikon a következőkben felsorolt egy vagy több egymástól független csoporttal lehetnek szubsztituálva: oxo-, hidroxilcsoport, halogénatom, ciano-, 1-4 szénatomos alkoxi-, amino- vagy mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-

-csoport.

A (VI) általános képletű vegyületek az (V) általános képletű vegyületek egy különleges alcsoportját képviselik.

5 A találmány egyik megvalósítását a (VI) általános képletű vegyületek képviselik, ahol az R_X és R_Y csoportok jelentése a (II) általános képletű vegyületek esetében definiált, az R_1 , R_4 és R_9 csoportok jelentése pedig (V) általános képletű vegyületek esetében definiált.

A jelentése $=CH-$ vagy $=N-$ csoport.

10 A találmánynak ebben a megvalósításában az R_5 , R_6 és R_7 jelentése egymástól függetlenül i) hidrogénatom, halogénatom, ciano-, halogénezett 1-4 szénatomos alkil-, halogénezett 1-4 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, amino-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos
15 alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)- vagy mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport, vagy ii) 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos alkoxics csoport, amelyek bármelyike egy 3-7 tagú, telített, részben telítetlen vagy aromás karbociklusos vagy heterociklusos csoporttal lehet szubsztituálva, amelyek
20 egy vagy több egymástól függetlenül választott halogénatommal, oxo-, hidroxil-, amino-, ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoporttal lehetnek szubsztituálva.

25 Ebben a megvalósításban az R_5 és R_7 csoportok közül legalább az egyik nem hidrogénatom.

A találmány szerinti (V) általános képletű vegyületek egy további alcsoportját a (VII) általános képletű vegyületek képviselik.

30 A találmánynak ebben a megvalósításában az R_X és R_Y

csoportok jelentése a (II) általános képletű vegyületek esetében definiált, az R_1 , R_4 és R_9 csoportok jelentése pedig (V) általános képletű vegyületek esetében definiált.

A jelentése =CH- vagy =N- csoport, és

5 q értéke 1-4.

G jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport vagy egy 3-7 tagú, telített, részben telítetlen vagy aromás karbociklusos vagy heterociklusos csoport, amely egymástól
10 függetlenül egy vagy több halogénatommal, oxo-, hidroxil-, amino-, ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino- vagy -S(O)_n-alkil-csoporttal lehet szubsztituálva, ahol a 3-7 tagú heterociklusos csoport 1-3 számú, nitrogén-, oxigén- és kénatomok közül
15 egymástól függetlenül választható heteroatomot tartalmaz, míg a többi atom szénatom, és n értéke 0, 1 vagy 2.

J és K jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, ciano-, halogénezett 1-4 szénatomos alkil-, halogénezett 1-4 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, amino-, 1-6
20 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)- vagy mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport.

A találmány továbbá a (VIII) általános képletű vegyületekre és gyógyászatilag elfogadható sóikra is
25 vonatkozik. A találmánynak ebben a megvalósításában Ar, R_1 , R_3 és R_4 jelentései az (IA) vegyület esetében vannak definiálva.

R_x jelentése 1-8 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, cikloalkil-, vagy cikloalkil-alkil-csoport, amelyek 0
30 vagy több kettős- vagy hármaskötést tartalmaznak, és az 1-8

szénatomjaikon a következőkben felsorolt egy vagy több egymástól független csoporttal lehetnek szubsztituálva: i) halogénatom, hidroxil-, amino-, ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport, ii) 3-7 tagú, telített, részben telítetlen vagy aromás karbociklusos vagy heterociklusos csoport, amely egymástól függetlenül egy vagy több halogénatommal, oxo-, hidroxil-, amino-, ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoporttal lehet szubsztituálva, ahol a 3-7 tagú heterociklusos csoport 1-3 számú, nitrogén-, oxigén- és kénatomok közül egymástól függetlenül választható heteroatomot tartalmaz, míg a többi atom szénatom.

Előnyösek azok a (VIII) általános képletű vegyületek és sóik, ahol

Ar jelentése fenil- vagy piridilcsoport, amelyek 1-3 R_A csoporttal vannak szubsztituálva [R_A jelentése az (IA) általános képletű esetében definiált], azzal a kikötéssel, hogy az (VIII) általános képletben az Ar kapcsolódási pontja mellett legalább az egyik orto-helyzetben szubsztituens van.

X jelentése minden esetben egymástól függetlenül -CH₂-, -CHR_D-, -O-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -NH-, -NR_D-, -C(=O)NH-, -C(=O)NR_D-, -NHC(=O)-vagy -NR_DC(=O)- csoport.

Y és Z jelentése minden esetben egymástól függetlenül 3-7 tagú, telített, részben telítetlen vagy aromás karbociklusos vagy heterociklusos csoport, amely egymástól függetlenül egy vagy több halogénatommal, oxo-, hidroxil-, amino-, ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, -O-(1-4 szénatomos alkoxi)-, NH(1-4 szénatomos alkil)-, N(1-4 szénatomos alkil)(1-4 szénatomos alkil)-csoporttal lehet szubsztituálva, ahol a 3-7 tagú heterociklusos csoport 1-3 számú, nitrogén-, oxigén- és

kénatomok közül egymástól függetlenül választható heteroatomot tartalmaz, míg a többi atom szénatom; és

R_C és R_D jelentése azonos vagy különböző, és jelentésük minden esetben egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-8
 5 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, cikloalkil-, vagy cikloalkil-alkil-csoport, amelyek 0 vagy több kettős- vagy hármaskötést tartalmaznak, és az 1-8 szénatomjaikon a következőkben felsorolt egy vagy több egymástól független csoporttal lehetnek szubsztituálva: oxo-,
 10 hidroxilcsoport, halogénatom, ciano-, amino-, 1-6 szénatomos alkoxi-, mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-, -NHC(=O)(1-6 szénatomos alkil)-, -N(1-6 szénatomos alkil)C(=O)(1-4 szénatomos alkil)- és Z csoport.

Az (IA) általános képletű vegyületekben és sóikban az
 15 R_1 , R_3 és R_4 csoportok előnyös jelentése: i) hidrogénatom, ii) halogénatom, iii) 1-4 szénatomos alkilcsoport, iv) 1-3 szénatomos alkoxics csoport, v) 3-7 szénatomos cikloalkil-(0-3 szénatomos alkil)-csoport, vi) 3-7 szénatomos cikloalkil-(0-3 szénatomos alkoxi)-csoport, vii) mono- vagy di(1-3 szénatomos
 20 alkil)-amino-csoport, viii) halogénezett 1-3 szénatomos alkilcsoport és ix) halogénezett 1-3 szénatomos alkoxics csoport, amelyek közül a iii, iv, v, vi és vii esetekben a csoportok szubsztituátlanok vagy egymástól függetlenül 1-3 számú halogénatommal, hidroxil-, oxo-, ciano-, 1-4 szénatomos
 25 alkoxi-, amino- vagy mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoporttal vannak szubsztituálva.

Előnyösek a találmány szerinti (VIII) általános képletű vegyületek és sóik is, ahol

R_x jelentése 1-8 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú
 30 alkilcsoport, cikloalkil-, vagy cikloalkil-alkil-csoport, amelyek 0 vagy több kettős- vagy hármaskötést tartalmaznak, és az 1-8

szénatomjaikon a következőkben felsorolt egy vagy több egymástól független csoporttal lehetnek szubsztituálva: halogénatom, hidroxilcsoport, amino-, ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, vagy mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport.

Ar jelentése fenil- vagy piridilcsoport, amelyek minden esetben egymástól függetlenül 1-3 következőkben felsorolt csoporttal lehetnek szubsztituálva: halogénatom, ciano-, nitro-, halogénezett 1-6 szénatomos alkil-, halogénezett 1-6 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, amino-, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-(1-4 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-amino-csoport.

R₁, R₃ és R₄ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxi-, 3-7 szénatomos cikloalkil-(0-3 szénatomos alkil)-, 3-7 szénatomos cikloalkil-(0-3 szénatomos alkoxi)-, mono- vagy di(1-3 szénatomos alkil)-amino-, halogénezett 1-3 szénatomos alkil- és halogénezett 1-3 szénatomos alkoxics csoport.

E csoporton belül különösen előnyösek azok a vegyületek, ahol

R_x jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil- vagy 3-7 szénatomos cikloalkil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport

Ar jelentése fenil- vagy piridilcsoport, amelyek minden esetben egymástól függetlenül 1-3 következőkben felsorolt csoporttal vannak szubsztituálva: halogénatom, halogénezett 1-2 szénatomos alkil-, halogénezett 1-2 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, amino-, 1-3 szénatomos alkil-, 1-2 szénatomos alkoxi- vagy mono- vagy di(1-2 szénatomos alkil)-amino-

-csoport.

R_1 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1-3 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxi-, mono- vagy di(1-3 szénatomos alkil)-amino-, halogénezett 1-3 szénatomos alkil-, halogénezett 1-3 szénatomos alkoxicsoport; és R_3 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy metilcsoport.

A találmánynak egy további megvalósítását a (IX) általános képletű vegyületek képviselik, amelyek a (VIII) általános képletű vegyületek alcsoportját képviselik.

Ebben a megvalósításban R_x jelentése a (VIII) általános képletnél, az R_1 , R_3 és R_4 csoportok jelentése meg az (IA) általános képletnél van definiálva.

A jelentése =CH- vagy =N- csoport.

R_5 , R_6 és R_7 jelentése egymástól függetlenül i) hidrogénatom, halogénatom, ciano-, halogénezett 1-4 szénatomos alkil-, halogénezett 1-4 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, amino-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)- vagy mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport, vagy ii) 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos alkoxicsoport, amelyek bármelyike egy 3-7 tagú, telített, részben telítetlen vagy aromás karbociklusos vagy heterociklusos csoporttal lehet szubsztituálva, amelyek maguk is egy vagy több egymástól függetlenül választott halogénatommal, oxo-, hidroxil-, amino-, ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoporttal lehetnek szubsztituálva, ahol a 3-7 tagú heterociklusos csoport 1-3 számú, nitrogén-, oxigén- és kénatomok közül egymástól függetlenül választható heteroatomot tartalmaz, míg a többi atom szénatom; az R_5 és R_7 csoportok közül legalább az egyik nem hidrogénatom.

Előnyösek azok a (IX) általános képletű vegyületek és sóik, ahol

R_x jelentése 1-8 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, cikloalkil-, vagy cikloalkil-alkil-csoport, amelyek 0
5 vagy több kettős- vagy hármaskötést tartalmaznak, és az 1-8 szénatomjaikon a következőkben felsorolt egy vagy több egymástól független csoporttal lehetnek szubsztituálva: halogénatom, hidroxil-, amino-, ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, vagy mono- vagy di(1-4 szénatomos
10 alkil)-amino-csoport.

R_1 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi-, halogénezett 1-4 szénatomos alkil-, halogénezett 1-4 szénatomos alkoxi-, vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely 1-6 szénatomos
15 alkilcsoport lehet szubsztituálatlan vagy a következőkben felsoroltak közül 1-3 egymástól függetlenül választott hidroxil-, oxo-, ciano-, 1-4 szénatomos alkoxi-, amino- vagy mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoporttal lehet szubsztituálva.

R_3 jelentése hidrogénatom, halogénatom, metil- vagy
20 metoxicssoport.

R_5 , R_6 és R_7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, ciano-, halogénezett 1-4 szénatomos alkil-, halogénezett 1-4 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, amino-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos
25 alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)- vagy mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport.

A (IX) általános képletben további előnyös R_1 csoportok közé tartoznak a következők: hidrogénatom, halogénatom, metil-, etil-, metoxi-, etoxi- és a mono- vagy di(1-2 szénatomos
30 alkil)-amino-csoport. A (IX) általános képletben különösen előnyös R_1 csoportok a metil-, etil-, metil-amino-, metil-etil-

-amino-, metoxicsoport és a klóratom.

A (IX) általános képletben az előnyös R_x csoportok közé tartoznak az egyenes vagy elágazó 3-6 szénatomos alkilcsoportok, amelyek közül különösen előnyös az 1-etil-
5 -propil-csoport.

A (IX) általános képletű vegyületek esetében előnyös ha R_3 jelentése hidrogénatom vagy klóratom.

Előnyös R_4 csoportok a metil-, etil-, metoxi-, etoxicsoport és a halogénatomok. Különösen előnyös a metil-, etilcsoport
10 és a brómatom.

A találmány egy másik előnyös megvalósítását azok a (IX) általános képletű vegyületek képviselik, ahol R_1 jelentése metil-amino-, R_x jelentése etil-propil-csoport, R_3 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, R_4 jelentése metil-,
15 etilcsoport vagy brómatom, A jelentése $=CH-$ csoport, R_5 és R_6 jelentése halogénatom, metoxi-, etoxi-, metil-, etil-, vagy trifluor-metil-oxi-csoport és R^7 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.

Az (I) - (IX) általános képletű vegyületeken és sóikon
20 kívül a találmány a (X) általános képletű vegyületekre és sóikra is vonatkozik, ahol

A jelentése tetrahidropiridilcsoport vagy (X-a), (X-b) vagy (X-c) általános képletű piperidinilcsoport.

A B csoport az (X-a) általános képletben a 4- vagy az
25 5-helyzetben van, a $G-(CH_2)_n$ általános képletű csoport az (X--b) általános képletben a 4. vagy az 5. helyzetben van, és a $G-C(R_0)=$ csoport az (X-c) általános képletben a 3- vagy a 4-helyzetben van.

Az (X-a) általános képletben a B jelentése fenil-, piridil-,
30 pirimidil-, furanil- vagy tiofenil-csoport, amelyek bármelyike

lehet szubsztituálatlan vagy legfeljebb 3 egymástól függetlenül választott halogénatommal, hidroxil-, amino-, ciano-, alkil-, alkoxi-, halogénezett alkil- vagy halogénezett alkoxicsoporthal lehet szubsztituálva.

5 D jelentése 0-3 számú, egymástól függetlenül választott halogénatom, metil-, etil-, metoxi- vagy etoxicsoport.

n értéke az (X-b) általános képletben 0-5 egész szám.

R₀ jelentése az (X-c) általános képletben hidrogénatom alkil-, cikloalkil-, vagy cikloalkil-alkil-csoport.

10 G jelentése i) cianocsoport, ii) -CONR₁₁R₁₂ általános képletű csoport, ahol R₁₁ és R₁₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, alkoxi-alkil-, cikloalkil-oxi-alkil- vagy fenilcsoport, és R₁₁ és R₁₂ a kapcsolódó nitrogénatommal egy 5-8 tagú (x-d) képletű
15 telített heterociklusos csoportot alkothat, ahol E jelentése -CH₂-, >NH-, >N-alkil-, >N-cikloalkil-, >N-alkil-cikloalkil-csoport, oxigénatom vagy kénatom, vagy iii) -CO₂R₁₃ általános képletű csoport, ahol R₁₃ jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, alkoxi-alkil-(cikloalkil-oxi)-alkil- vagy
20 fenilcsoport.

A (X) általános képletben az Ar, R₁, R₃ és R₄ csoportok jelentése az (IA) általános képletnél definiált.

Ar előnyös szubsztituensei az (I), (IA) általános képletű vegyületek valamint ezek alcsoportjai esetében, például a (II),
25 (III), (VIII) és (IX) általános képletű vegyületek esetében a következőkben felsorolt szubsztituensek: klór-, metil-, metoxi-, etil-, etoxi-, trifluor-metoxi-, difluor-metoxi-, trifluor-metil-, difluor-metil-, 1-etil-propoxi-, izopropoxi-, izopropil- and izopropil-amino-csoport. Különösen előnyös Ar csoport, a
30 korlátozás szándéka nélkül, például a 2,4-dimetoxi-fenil-,

2-metoxi-4-etil-fenil-, 2-metil-4-metoxi-fenil-, 2-metoxi-4-
 -trifluor-metoxi-fenil-, 2,4-diklór-fenil-, 2-klór-4-metoxi-fenil-,
 2-metoxi-4-izopropoxi-fenil-, 2-klór-4-izopropoxi-fenil-,
 2-metoxi-4-difluor-metoxi-fenil-, 2-metoxi-4-izopropil-fenil-,
 5 2-difluor-metoxi-4-metoxi-fenil-, 2-metoxi-4-trifluor-metoxi-
 -fenil-, 2-metoxi-4-etoxi-fenil-, 2-metoxi-4-trifluor-metil-fenil-,
 2-trifluor-metoxi-4-metoxi-fenil-, 2-metil-4-izopropil-3-piridil-,
 2-metoxi-4-izopropil-piridil-, 2-metoxi-4-izopropoxi-3-piridil-,
 2-metoxi-4-dimetil-amino-3-piridil-, 4-izopropil-6-metoxi-3-
 10 -piridil-, 4-izopropoxi-6-metoxi-3-piridil-, 4-izopropoxi-6-metoxi-
 -2-piridil-, 2-etil-4-izopropil-metoxi-3-piridil-, 2-metil-4-
 -izopropil-amino-5-metoxi-3-piridil-, 2-hidroxi-metil-4-izopropil-
 -3-piridil-, 2-etoxi-4-izopropil-3-piridil-, 2,4,6-trimetil-5-(4-
 -metil-oxazol-2-il)-3-piridil-, 2-etil-4-izopropil-3-piridil- és a
 15 2-etil-4-izopropil-amino-fenil-csoport.

További előnyös Ar csoportokat az "Ar Mátrix"
 táblázatban sorolunk fel.

Az előnyös (I) általános képletű vegyületek 1 μ M-os vagy
 az alatti IC_{50} értékeket mutatnak a standard in vitro CRF
 20 receptorkötési tesztben. A még előnyösebb vegyületek 100 nM-
 -os vagy az alatti IC_{50} értékeket mutatnak a standard in vitro
 CRF receptorkötési tesztben. A különösen előnyös (I) általános
 képletű vegyületek 10 nM-os vagy az alatti IC_{50} értékeket
 mutatnak a standard in vitro CRF receptorkötési tesztben. A
 25 standard in vitro CRF1 receptorkötési teszt kivitelezését a 11.
 példában ismertetjük.

A találmány továbbá az (I), (IA) általános képletű
 vegyületek vagy ezek bármelyik megvalósításához szükséges
 [például a (II), (X), általános képletű vegyületek], vagy
 30 bármelyik (I) általános képletű kiemelten hangsúlyozott
 vegyület előállításához szükséges intermedierekre is

vonatkozik. A találmány szerinti vegyületek előállításához szükséges intermediereket az 1-3 reakcióvázlatokban ismertetjük és az 1.-7. példákban tovább szemléltetjük. A találmány szerinti hasznos intermedierek például az aril-
 5 -fémorganikus vegyületek és az aril-bórsavak, amelyek az (I) általános képletű vegyületek központi piridin szerkezeti eleméhez való kapcsoláshoz szükségesek. Ilyen fontos intermedier például a 4-metoxi-2-metil-benzol-bórsav, 2-metoxi-6-izopropil-3-piridil-bórsav (4. példa 3. lépése) és a
 10 4-trifluor-metoxi-2-metoxi-fenil-bórsav (5. példa 6. lépése).

A találmány egy (I), (IA) általános képletű vagy ezek bármely egyedi megvalósításait képviselő [például (II), (X) általános képletű] vegyületet, vagy bármely kiemelten hangsúlyozott (I) általános képletű vegyületet vagy ezeknek
 15 gyógyászatilag elfogadható sóját vagy elővegyületét egy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyaggal vagy kötőanyaggal együtt tartalmazó gyógyszerkészítményekre is vonatkozik. A találmány szerinti gyógyszerkészítményekben alkalmazható gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagok
 20 lehetnek inerteek, vagy modulálhatják a hatóanyag biológiai elérhetőségét vagy stabilitását. Reprezentatív hordozóanyagok közé tartoznak bizonyos molekulák, mint például az albumin, polilizin, poliamido-aminok, peptidek, proteinek, polisztrének, poliakrilamidok, lipidek, ceramid és biotin, szilárd hordozók,
 25 mint például gyöngyök vagy mikrorészecskék, mint például a poliacetát, poliglikolát, poli(laktid-ko-glikolid), polakrilát, keményítő, cellulóz vagy dextrán. A gyógyszerkészítményt számos formában készíthetjük, például injektálható folyadék, aeroszol, krém, gél, pirula, kapszula, szirup vagy bőrtapasz
 30 formájában.

A találmány a gyógyszerkészítményt tartalmazó

csomagolást is magában foglalja, amelyen fel van tüntetve a
használati utasítás arra nézve hogy hogyan kell a
készítménnyel a szorongó beteget kezelni, hogyan kell a
készítménnyel a stressznek kitett beteget kezelni, hogyan kell
5 a készítménnyel a depressziós beteget kezelni és hogyan kell
a készítménnyel a túlérzékeny bél szindrómában vagy a Crohn
betegségben szenvedő beteget kezelni.

A találmány szerinti CRF-hez kötődő vegyületek és azok
izotópjelzett származékai mint standard vegyületek és
10 reagensok is hasznosak, amelyek alkalmazásával más
vegyületek (például egy gyógyszerjelölt) CRF receptor
affinitását is meg lehet határozni.

A találmány tartalmaz egy módszert, amellyel ki lehet
mutatni a CRF receptorok (előnyösen CRF1 receptorok)
15 jelenlétét egy biológiai mintában (például egy szövetdarabban
vagy homogenátumban) oly módon, hogy a biológiai mintát és
a jelzett (I) általános képletű vegyületet úgy hozzuk
érintkezésbe, amely lehetővé teszi a jelzett vegyület kötődését
a CRF receptorhoz, majd kimutatjuk a jelzett vegyület
20 jelenlétét a biológiai mintában. A megkötött jelzett vegyület
mennyiségének mérése előtt a biológiai mintából, legalábbis
részben, eltávolítjuk a nem kötődő jelzett vegyületet.

A detektálás céljaira a vegyületet jelölhetjük például
fluorescens, izotóp vagy radioizotóp jellel. Az radioizotóppal
25 vagy izotóppal jelzett (I)-(X) általános képletű vegyületek,
amelyek szintén a találmány oltalmi körébe tartoznak,
azonosak a fent ismertetett (I)-(X) általános képletű
vegyületekkel, azzal az eltéréssel, hogy ezekben egy vagy
több atom ki van cserélve olyan atomra, amelynek az
30 atomtömege vagy atomszáma eltér az adott atomnak a
természetben a legnagyobb gyakorisággal elforduló

izotópjának az atomtömegétől vagy atomszámától. A találmánynak e megvalósítása szerint az (I) általános képletű vegyületekbe beépíthetők például a hidrogén, szén, nitrogén, oxigén, foszfor, fluor és klór izotópjai, például a ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{35}S , ^{18}F és a ^{36}Cl jelű izotópok. Az ilyen radiojelzett vegyületek előállítását a 12. példa ismerteti. A radiojelzett vegyületeket például autoradiográfiás módszerrel, a más módon, izotópjelzett vegyületeket pedig például NMR módszerrel detektálhatjuk. Az izotópjelzett (I) általános képletű CRF antagonistá vegyületeket nyomkövető jelzett vegyületként (radiotracer) alkalmazhatjuk a pozitron emissziós tomográfia (positron emission tomography, rövidítés: PET) vagy SPECT (single photon emission computerized tomography) alkalmazásával történő képalkotási eljárásokban.

A találmány a CRF-nek a CRF receptorokhoz való kötődését gátló olyan módszerekre is vonatkozik, amelyekben egyetlen, CRF receptort (például előnyösen CRF1 receptort) tartalmazó sejtet, például idegsejtet, egy olyan (I) általános képletű vegyületet tartalmazó oldattal hozunk érintkezésbe, amelyben a vegyület koncentrációja elegendően magas ahhoz, hogy a CRF kötődését a CRF1-hez in vitro körülmények között gátolja. A módszer arra használható, hogy a CRF-nek a CRF receptorokhoz való kötődését in vivo körülmények között, egy állatban (például előnyösen egy humán betegben) gátoljuk. Az állatnak egy olyan mennyiségű (I) általános képletű vegyületet adagolunk, hogy az állat megfelelő testnedveiben (például a vérben, plazmájában, szérumában, CSF-ében vagy testüregeiben, stb.) a vegyület koncentrációja eléri legalább azt a koncentrációt, amely in vitro körülmények között elegendő ahhoz, hogy a CRF kötődését gátolja CRF receptorokhoz.

A találmány olyan, a CRF receptoroknak a CRF által stimulált aktivitásának a befolyásolására (például csökkentés vagy fokozás) szolgáló módszerekre is vonatkozik, amelyekben az (I) általános képletű vegyület oldatát legalább egy, CRF receptorokat (előnyösen CRF1 receptorokat) kifejező sejttel (például idegsejttel) hozunk érintkezésbe, ahol az oldatban a vegyület koncentrációja elegendően magas ahhoz, hogy in vitro körülmények között megváltoztassa a sejtekben (előnyösen olyan sejtekben, amelyek e receptorokat nagyobb számban fejezik ki, mint ahogyan azt a természetes körülmények között előforduló CRF receptorokat kifejező sejtek teszik) a CRF receptoroknak a CRF által stimulált jelátvivő képességét. A módszer lehetővé teszi a CRF receptorok CRF által stimulált aktivitásának a befolyásolását is in vivo körülmények között állatban (például előnyösen egy humán betegben). Az állatnak egy (I) általános képletű vegyület olyan mennyiségét adagoljuk, amelynek eredményeképpen a vegyület koncentrációja az állat megfelelő testnedveiben (például a vérében, plazmájában, szérumában, CSF-ében vagy testüregeiben, stb.) eléri legalább azt a koncentrációt, amely in vitro körülmények között elegendő ahhoz, hogy a CRF kötődését gátolja CRF receptorokhoz.

Az egyik megvalósításban e módszerek hasznosak az olyan fiziológiai rendellenességek kezelésére, amelyek a betegben (például a beteg egyik testnedvében) jelenlevő magas CRF koncentrációk miatt következnek be. A vegyületnek azt a mennyiségét, amely elegendő ahhoz, hogy gátolja a CR kötődését a CRF receptorhoz vagy megváltoztassa a CRF receptoroknak a CRF által stimulált aktivitását egyszerűen meg lehet határozni egy receptorkötési teszt (lásd 11. példa) alkalmazásával, vagy egy funkcionális CRF receptor tesztben meghatározott EC_{50} értékek alapján. Olyan CRF receptorok,

amelyeket in vitro körülmények között kivitelezett receptorkötés meghatározására lehet használni számos helyen vannak jelen, így például olyan sejtekben, amelyek autológ módon fejezik ki a CRF receptort, például az IMR32 sejtek, 5 vagy egy olyan sejtben, amely a CRF receptort a sejtben levő exogén CRF receptort kódoló polinukleotid expressziója által fejezi ki.

Az (I) általános képletű vegyületek számos betegség, így az érzelmi élet rendellenességei, szorongás, szorongás, 10 táplálkozási rendellenességek, emésztési rendellenességek és gyógyszerfüggőség kezelésére alkalmazhatók.

Az érzelmi élet rendellenességei közé tartozik számos különböző betegség, például a depresszió, bipoláris betegségek, ciklotímia és a disztímia.

15 Szorongásos rendellenességek közé tartozik az általános szorongási rendellenesség, pánik, a fóbiák és a kényszeres állapot.

Stressz például a poszt-traumatikus stressz, a hemorrágiás stressz, stressz által indukált pszichotikus 20 epizódok, pszichoszociális inkompetencia, stressz által előidézett fejfájás, stressz által előidézett immunrendszeri rendellenességek, például stressz által előidézett láz és az alvási rendellenességek.

Táplálkozási rendellenességek közé tartozik az anorexia 25 nervóza, bulímia nervóza, és az elhízás.

Emésztési rendellenesség például a korlátozás igénye nélkül a túlérzékeny bél szindróma és a Crohn betegség.

A CRF receptorok modulátorai hasznosak lehetnek egy sor neurológiai betegség például a szupranukleáris hűdés, 30 AIDS-szel összefüggő elbutulások, többszörös infarktus után

5 bekövetkező elbutulás, neurodegeneratív betegségek, mint például a Parkinson kór, Huntington kór, fejsérülések, gerincvelő sérülések, iszkémiás idegi károsodások, ALS, fájdalomérzés észlelésének zavarai, mint például a fibromialgia és az epilepszia.

10 Továbbá az (I) általános képletű vegyületek a CRF receptorok modulátoraiként számos emésztőszervi, szív és érrendszeri, hormonális, autoimmun és gyulladásos állapotok kezelésére is használhatók. Ilyen állapotok közé tartoznak például a pszichopatológiai zavarok vagy a stressz által előidézett fekélyek, spazmikus vastagbél, hasmenés, műtét utáni bélelzáródás és túlérzékeny bél, valamint a reumás artritisz, oszteoartritisz, fájdalom, asztma, pszoriázis és az allergiák, magasvérnyomás által előidézett tachikardia, 15 pangásos szívelégtelenség, meddőség és az "euthyroid sick" tünetegyüttes (pajzsmirigy hormonbetegség).

20 Az (I) általános képletű vegyületek hasznos modulátorai a CRF1 receptoroknak az olyan állatbetegségek kezelése esetén, amelyek kóros CRF szintek esetén lépnek fel. Ilyen kóros állapot a sertés stressz tünetegyüttes, borjú szállítási láz, lovak rohamszerű fibrillációja, szűk helyen tartott csirkék kóros állapota, a nyírás okozta stressz juhok esetében, ember-állat kapcsolatában kialakuló stressz kutyák esetében, pszichoszociális inkompetencia, és a hipoglikémia.

25 Az (I) általános képletű vegyületekkel tipikusan elsősorban emlősöket, különösen főemlősöket, elsősorban az embereket kezelünk. Állatorvosi alkalmazásra az állatok széles köre jön szóba, így például a haszonállatok, mint például a szarvasmarha, juh, kecske, tehén, sertés és a hasonlók; a baromfiak, mint például a csirke, kacska, liba, pulyka és a 30 hasonlók; valamint házasított állatok, különösen a társállatok,

mint például a kutyák és a macskák. Diagnosztikai és kísérleti alkalmazásokra az emlősök széles körét alkalmazhatjuk, mint például a rágcsálókat (például egereket, patkányokat és a hörcsögöket), a nyulakat, valamint a magasabb emlősöket, mint például a sertéseket, például a beltenyésztett sertéseket, stb. Továbbá, az in vitro körülmények között kivitelezett alkalmazásokra, például diagnosztikus vagy kutatási alkalmazásokra, használhatók a fent felsorolt állatok testfolyadékai és sejtmintái, így például az emlősből, különösen főemlősökből, főleg emberből vett vér, vizelet vagy szövetminták és a fent említett állatokból állatorvosi alkalmazások céljaiból vett vér, vizelet és szövetminták.

Az (I) általános képletű vegyületeket adagolhatjuk orálisan, helyileg, parenterálisan, aeroszol vagy permet formájában vagy rektálisan, olyan egységadagok formájában, amelyek a szokásos nem-toxikus gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagokat, adalékokat és vivőanyagokat tartalmaznak. A parenterális adagolás alatt a bőr alá, vénába, izomba, valamint több injekció formájában beadott injekciókat és az infúziókat értjük. Továbbá a találmány egy (I) általános képletű vegyületet és egy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítményre is vonatkozik. A készítmény egy vagy több (I) általános képletű vegyületet valamint egy vagy több nem-toxikus gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot és/vagy hígítószer és/vagy segédanyagot és ha kívánatos más hatóanyagokat is tartalmazhat. Az (I) általános képletű vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítmény lehet orális adagolásra alkalmas tabletta, pasztilla, nyalóka, vizes vagy olajos szuszpenzió, diszpergálható por vagy granulátum, emulzió, kemény vagy lágy kapszula, szirup vagy elixír formában.

Az orális alkalmazásra szánt készítményeket bármely a gyógyszerkészítmények előállítására ismert módszerrel előállíthatjuk, és ezek a készítmények a kellemes megjelenés és fogyaszthatóság érdekében egy vagy több a következőkben felsorolt komponenst tartalmazhatják: édesítőszer-
5 ízesítőszer, színezőanyagok és tartósítószer. A tabletták a hatóanyagot olyan nem-toxikus gyógyászatilag elfogadható kötőanyagokkal együtt tartalmazzák, amelyek a tabletták készítésére alkalmasak. Ilyen kötőanyagok például a semleges
10 higítószer, például a kalcium-karbonát, nátrium-karbonát, laktóz, kalcium-foszfát vagy nátrium-foszfát; granuláló vagy szétesést elősegítő anyagok, mint például a kukoricakeményítő vagy az algin-sav; kötőanyagok, mint például a keményítő, zselatin, a gumiarábikum, valamint a síkosítóanyagok, mint
15 például a magnézium-sztearát, sztearinsav vagy a talkum. A tabletták lehetnek bevonat nélküliek vagy ismert eljárásokkal bevonattal ellátva annak érdekében, hogy az emésztőrendszerben késleltessük a tabletták szétesését és felszívódását, hogy ezáltal hosszabb ideig tartó hatást
20 biztosítsanak. Ilyen késleltető anyag például a glicerín-monosztearát vagy a glicerín-disztearát.

Orális adagolásra alkalmas készítmények a kemény zselatin kapszulák, amelyben a hatóanyag egy inert, szilárd higítóanyaggal, például kalcium-karbonáttal, kalcium-foszfáttal
25 vagy kaolinnal van keverve, valamint a lágy zselatin kapszulák, amelyben a hatóanyag vízzel vagy egy olajos közeggel, például földimogyoróolajjal, folyékony paraffinnal vagy olívaolajjal van keverve.

A vizes szuszpenziók a hatóanyagot vizes szuszpenziók
30 készítésére alkalmas kötőanyagokkal keverve tartalmazzák. Ilyen kötőanyagok például a szuszpendálószer, például a

nátrium-karboxi-metil-cellulóz, metil-cellulóz, hidro-propil-metil-cellulóz, nátrium-alginát, polivinil-pirrolidon, tragant gumi, gumiarábikum; a diszpergáló és nedvesítőszer lehetnek természetes eredetű foszfatidok, például lecitin, vagy
5 egy etilén-oxid zsírsavakkal alkotott kondenzációs termékei, például polioxi-etilén-sztearát, vagy az etilén-oxid hosszú alifás alkoholokkal alkotott kondenzációs termékei, mint például a heptadekaetilén-oxi-etanol vagy az etilén-oxidnak a zsírsavakból és hexitol-anhidridekből származó félészterekkel
10 alkotott kondenzációs termékei, mint például egy polietilén-szorbitán helyettesítő vegyület. A vizes szuszpenziók egy vagy több tartósítószer, például etil- vagy n-propil-hidroxi-bezoesavat valamint egy vagy több színezőanyagot, egy vagy több ízesítőanyagot, egy vagy több édesítőszer, mint például
15 szacharózt vagy szaharint is tartalmazhatnak.

Az olajos szuszpenziókat oly módon készíthetjük, hogy a hatóanyagokat egy növényi olajban, például földimogyoróolajban, olívaolajban, szezámolajban vagy kókuszolajban vagy egy ásványolajban, például folyékony
20 paraffinban szuszpendáljuk. Az olajos szuszpenziók tartalmazhatnak egy sűrítőanyagot, például méhviaszt, kemény paraffint vagy cetilalkoholt. Kellemes ízű orális készítmények előállítására a fent említett édesítő- és ízesítőszereket is adhatjuk a készítményhez. Ezeket a készítményeket egy
25 antioxidáns, például aszkorbinsav hozzáadásával is tartósíthatjuk.

A víz hozzáadásával készíthető vizes szuszpenziók előállítására alkalmas diszpergálható porok és granulátumok a hatóanyagot diszpergáló-, nedvesítő- vagy
30 szuszpendálószerrel valamint egy vagy több tartósítószerrel együtt tartalmazzák. Az alkalmas diszpergáló és nedvesítőszerrel fent már említettük. A készítmény további

kötőanyagokat, édesítő-, ízesítőszereket és színezőanyagokat is tartalmazhat.

A találmány szerinti készítmények lehetnek olaj-a-vízben emulziók formájában. Az olajos fázis lehet növényi olaj, például olívaolaj vagy földimogyoróolaj vagy egy ásványolaj, például folyékony paraffin vagy ezek keveréke. Alkalmas emulgeálószeresek például a természetes eredetű gumik, például a gumiarábikum vagy tragant gumi, a természetes eredetű foszfatidok, például a szójabab, lecitin, valamint a zsírsavakból és hexitolanhidridekből, például szorbitán-monoleáttól előállított észterek vagy félészterek, valamint ezeknek a félésztereknek etilén-oxiddal például polioxi-etilén-szorbitán-monoleáttal képezett kondenzációs termékei. Az emulziók szintén tartalmazhatnak édesítő- és ízesítőszereket.

Szirupokat és elixíreket is készíthetjük édesítőszerekkel, például glicerinnel, propilén-glikollal, szorbittal vagy szacharózzal. Ezek a készítmények is tartalmazhatnak hűsítőanyagokat, konzerválószereseket, ízesítő- és színezőanyagokat. A gyógyszerkészítmények lehetnek steril injektálható vizes vagy olajos szuszpenziók formájában. A szuszpenziót ismert módszerek alkalmazásával, a fent említett diszpergáló- vagy nedvesítőszerek alkalmazásával készíthetjük. A steril injektálható készítmény is lehet egy steril és injektálható oldat vagy szuszpenzió, amelyet egy nem-toxikus parenterálisan elfogadható hígítószerrel vagy oldószerrel, például oldat formájában 1,3-bután-diollal készítünk. Az elfogadható vivőanyagok és oldószeresek közé tartozik a víz, a Ringer's oldat és az izotóniás nátrium-klorid oldat. Továbbá, oldószerként vagy szuszpendáló közegként steril, nem párologó növényi olajokat is előnyösen alkalmazhatunk. Erre a célra bármelyik közömbös, nem párologó olajt, például szintetikus mono- vagy diglicerideket is

alkalmazhatunk. Továbbá, a zsírsavak, mint például az olajsav injektálható készítmények készítésére is alkalmazhatók.

Az (I) általános képletű vegyületeket a gyógyszer rektális adagolása esetében kúpok formájában is alkalmazhatjuk.

- 5 Ezeket a készítményeket oly módon készíthetjük, hogy a hatóanyagot megfelelő, nem irritáló tulajdonságú kötőanyaggal keverjük, amely szobahőmérsékleten szilárd, a végbél hőmérsékletén pedig folyadék, így a végbélben megolvadva kibocsátja a gyógyszert. Ilyen anyagok például kakaóvaj és a
- 10 polietilén-glikolok.

- Az (I) általános képletű vegyületeket adagolhatjuk egy steril közegben parenterálisan. A gyógyszer a vivőanyagtól és az alkalmazott koncentrációtól függően lehet a vivőanyagban szuszpendálva vagy oldva. Előnyösen adalékokat, például helyi
- 15 érzéstelenítőket, konzerválószerkeket és puffereket is oldhatunk a vivőanyagban.

A fent említett állapotok kezelésére alkalmas dózisok a körülbelül 0,1 - 140 mg/testtömeg kg/nap értékek között vannak (körülbelül 0,5 mg - körülbelül 7 g/beteg/nap).

- 20 A hatóanyag mennyisége amelyet egy egyetlen adag előállítása céljából a vivőszerrel keverünk függ a kezelendő egyéntől és az adott esetben alkalmazott adagolás módjától. Az egységadagnyi készítmények egy hatóanyagból általában körülbelül 1 - 500 mg-ot tartalmaznak.

- 25 Az adagolás időzítése ugyancsak az alkalmazott vegyületektől és a kezelt betegségtől függ. A legtöbb központi idegrendszeri betegség esetében a napi négyszeri vagy annál ritkább adagolás az előnyös. A stressz és depresszió kezelésére a napi 1 - 2 alkalommal történő adagolás különösen
- 30 előnyös.

Belátható, hogy az alkalmazandó dózisok nagysága

bármely adott beteg esetében egy sor tényezőtől, így az alkalmazott gyógyszer aktivitásától, a beteg életkorától, testtömegétől, általános egészségi állapotától, nemétől, a diétájától, az adagolás időpontjától, az adagolás módjától, a
5 kiürülés sebességétől, a gyógyszerkombinációtól és a kezelt betegség súlyosságától függ.

Az előnyös (I) általános képletű vegyületeknek adott farmakológiai tulajdonságaik vannak. Ilyen tulajdonságok például, a korlátozás igénye nélkül, az orális biológiai
10 elérhetőség, az eloszlás optimális volumene, alacsony toxicitás, alacsony kötődés a szérum proteinekhez és a kedvező in vitro és in vivo felezési idők. A központi idegrendszeri problémák kezelésére alkalmazott vegyületek esetében nélkülözhetetlen az agy-vér gáton való átjutás
15 képessége, a periféris betegségek kezelésére alkalmazott vegyületek esetében viszont gyakran az alacsony agyi koncentráció az előnyös.

A kívánatos farmakológiai tulajdonságok prediktálására teszteket alkalmazhatunk. A biológiai elérhetőség
20 prediktálására alkalmazott módszerek közé tartozik az egyrétegű humán belsejt membránon, például az egyrétegű Caco-2 sejtrétegen át folyó transzport mérése. A tenyésztett hepatocitákra kifejtett toxicitás mérése alapján prediktálni lehet a vegyület toxicitását. A vegyületeknek az emberi agy-vér
25 gáton való átjutási képességét prediktálni lehet laboratóriumi állatok alkalmazásával, amelyeknek a vegyületet intravénásan adjuk be.

A szérum protein kötést albumin kötési tesztek alapján prediktálhatjuk. Ilyen teszteket ismertetnek Oravcová és mtsai.
30 a Journal of Chromatography B 677, 1-27 (1996) helyen megjelent egy review cikkükben.

Egy vegyület felezési ideje fordítottan arányos a vegyület adagolásának a gyakoriságával. A vegyületek felezési idejét prediktálhatjuk a Kuhn és Goeschen Drug Metabolism and Disposition 26, 1120-1127 (1998) irodalmi helyen leírt, mikroszómákat alkalmazó tesztjei alkalmazásával.

Amint azt a fent tárgyaltuk, az előnyös (I) általános képletű vegyületek aktívnak mutatkoznak a standard in vitro CRF receptorkötési tesztekben, konkrétan az alábbi 11. példában ismertetett tesztben. A standard in vitro receptorkötési tesztre való hivatkozás esetében az alábbiakban a 11. példában leírt módszert értjük. Általában az előnyös (I) általános aril-piridinek IC_{50} értéke körülbelül 1 μM vagy annál alacsonyabb, az előnyösebben körülbelül 100 nM vagy alacsonyabb, még előnyösebben körülbelül 10 nM vagy alacsonyabb, vagy akár 1 nM vagy annál is alacsonyabb abban a standard in vitro CRF receptorkötési tesztben, amelyet az alábbiakban ismertetünk.

Példák

20

5-szubsztituált-2-aril-piridinek előállítása.

A találmány szerinti vegyületeket számos különböző módon állíthatjuk elő, amelyek a preparatív szerveskémiaiában jártas szakember számára ismertek. A találmány szerinti vegyületeket a szakterületen jártas szakember az alábbiakban ismertetett módszerekkel, valamint a preparatív szerveskémia módszereivel vagy azok módosított változatainak az alkalmazásával állíthatja elő. Az alábbiakban ismertetett módszerek az előnyösek anélkül, hogy az előnyös módszereket ezekre korlátoznánk. Az alábbi hivatkozásokban, az aril-piridin származékok előállítására vonatkozó ismeretek a szabadalmi

leírás részét képezik. Az I. - V. reakcióvázlatok szemléltetik a találmány szerinti vegyületek előállítására alkalmazható előnyös eljárásokat anélkül, hogy az előnyös vegyületek körét azokra korlátoznánk. A szakterületen jártas szakemberek számára nyilvánvaló, hogy a kiindulási anyagokat variálhatjuk és további reakciólépéseket iktathatunk be a találmány szerinti vegyületek előállítására. A leírásban a következő rövidítéseket alkalmazzuk:

	Bz	benzil
10	Vegy-	vegyület kódszáma
	DPPA	difenil-foszforsav-azid
	DME	dimetil-etán
	DMF	N,N-dimetil-formamid
	EtOAc	etil-acetát
15	Fe(acac) ₃	vas-triacetil-acetonát
	M-CPBA	m-klór-peroxi-benzoesav
	NaBH(OAc) ₃	nátrium-triacetoxi-bórhidrid
	NMP	N-metil-pirrolidinon
	Pd/C	palládium-szén katalizátor
20	Pd ₂ dba ₃	trisz(dibenzilidén-aceton)-dipalládium(II)
	Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(trifenil-foszfín)-palládium
	P(t-Bu) ₃	tri-t-butyl-foszfát
	SPE oszlop	szilárd fázisú extraháló oszlop
	t-BuOK	kálium-terc-butoxid
25	Tf ₂ O	trifluor-metánszulfonsav-anhidrid

I. reakcióvázlat:

2,5-dihalogénezett-piridinek szelektív, fémkatalizátor által katalizált kapcsolása az (1) általános képletű

30 5-halogénezett-2-aryl-piridineket eredményezi. A kívánt (2) általános képletű 3-alkoxi-6-aryl-piridineket az 5-halogénezett-

-2-aril-piridinek alkoxiddal való hevítésével kapjuk. A (2) általános képletű 3-alkoxi-6-aril-piridineket szobahőmérsékleten m-CPBA alkalmazásával az N-oxidjukká oxidáljuk. A (4) általános képletű 2-halogénezett-3-alkoxi-6-
 5 -aril-piridin intermediereket a (3) általános képletű N-oxidokból állítjuk elő foszfor-triklorid-oxidban való melegítéssel. A 2-halogénezett-piridinek átalakítása esetében például a nukleofil szubsztitúció az (5) általános képletű 2,3-dialkoxi-6-
 10 -aril-piridineket, a kapcsolás a (6) általános képletű 2-alkil-3-alkoxi-6-aril-piridineket, az aminálás pedig a (7) általános képletű 2-amino-3-alkoxi-6-aril-piridineket eredményezi.

II. reakcióvázlat:

A 3-alkoxi-piridineket a 3-piridinolok II. reakcióvázlatban szemléltetett alkilezésével is előállíthatjuk. A (8) általános
 15 képletű 2-amino-piridinből kiindulva az 5. helyzetben történő nitrálás, majd hidroxidiazotálás a (9) általános képletű 2-piridinolt eredményezi, amelyet a (10) általános képletű 2-klór-piridinné alakíthatjuk. Az így kapott klorid kapcsolása a
 20 megfelelő (12) általános képletű 6-aril-piridint eredményezi, amelyet hidrogénezéssel a (13) általános képletű 5-amino-piridinné redukáljuk. Ebből hidroxidiazotálással a kívánt (14) általános képletű 3-piridinolt kapjuk. A (14) általános képletű vegyület alkilezése a kívánt (16) általános képletű 3-alkoxi-6-
 25 -aril-piridin származékot eredményezi.

III. reakcióvázlat:

Aril-piridineket a piridin gyűrű III. reakcióvázlatban szemléltetett módon történő felépítésével is előállíthatunk. A
 30 malonsavak aminokkal való kondenzációja a (19) általános képletű dihidropiridineket eredményezi, amelyeket egyszerűen

a (20) általános képletű 2,4-diklór-piridinekké alakíthatjuk. Szelektív kapcsolással a (21) általános képletű 2-aril-4-klór-piridineket állíthatjuk elő. Az R_3 csoport egyszerű bevitelével a (22) általános képletű vegyületeket kapjuk, amelyeket
 5 hidrolizálva a (23) általános képletű savakat kapjuk. Curtius átrendeződéssel, majd az anilin megvédésével a (24) általános képletű aril-piridineket kapjuk. Az amid alkilezésével, majd a védőcsoport eltávolításával és redukzív alkilezéssel a kívánt (27) általános képletű vegyületeket kapjuk.

10

IV. reakcióvázlat:

Alternatív megoldásként az V. reakcióvázlatban szemléltetett módon a 3-halogénezett-5-piridinolból kiindulva a 2,5-dialkil-3-alkoxi-6-arilpiridineket 6 lépésben állítjuk elő. A
 15 (35) általános képletű piridinol alkilezése a (36) általános képletű 3-halogénezett-5-alkoxi-piridineket eredményezi, amelyeket fémkatalizátor jelenlétében végzett kapcsolással a (37) általános képletű 3-alkoxi-5-alkil-piridinekké alakítjuk. Halogénezés a piridingyűrű 2. helyzetében a 2-halogénezett-3-
 20 -alkoxi-5-alkilpiridineket eredményezi. Az így előállított (38) általános képletű 2-halogénezett-3-alkoxi-5-alkil-piridinek kapcsolása eredményeképpen a (39) általános képletű 2,3,5-trisubsztituált-piridineket kapjuk. A (39) általános képletű vegyület halogénezése majd fémkatalizátor jelenlétében
 25 végzett kapcsolása a kívánt (41) általános képletű piridinszármazékot eredményezi.

A találmány szerinti vegyületek előállítását az alábbi példákkal illusztráljuk anélkül, hogy ezzel a szabadalom oltalmi körét a preparatív eljárások vagy a vegyületek vonatkozásában
 30 korlátozni kívánnánk.

A kereskedelmi reagenseket további tisztítás nélkül

- alkalmazzuk. Szobahőmérséklet vagy környezeti hőmérséklet alatt a 20°C - 25°C közötti hőmérsékleteket értjük. A vákuumban való bepárlás alatt a rotációs desztillálóberendezésben végzett lepárlást értjük. TLC
- 5 rövidítés jelentése vékonyrétegkromatográfia (Thin Layer Chromatography). A reakciótermékek tisztítására alkalmazott oszlopkromatográfia kivitelezésére szilikagél hordozót alkalmazunk. Amennyiben másként nem definiáljuk, a proton mag mágneses rezonancia (Proton Nuclear Magnetic
- 10 Resonance, rövidítés ^1H NMR) spektroszkópiai méréseket a 300 vagy 400 MHz tartományban, CDCl_3 oldószer alkalmazásával végezzük és az eredményeket ppm dimenzióban adjuk meg. A tömegspektorgráfiai adatokat a CI vagy az APCI módszerek alkalmazásával kapjuk.

15

1. Példa

3-metil-5-(1-etil-propoxi)-2-(2-metoxi-4-trifluor-metoxi-fenil)-6-etil-piridin és 3-metil-5-(1-etil-propoxi)-2-(2-metoxi-4-trifluor-metoxi-fenil)-6-metil-amino-piridin előállítása.

20

VI. reakcióvázlat

1. Lépés

5-bróm-2-(2-metoxi-4-trifluor-metoxi-fenil)-3-metil-piridin (42) előállítása.

25

10 g (39,85 mmol) 2,5-dibróm-3-metil-piridint feloldunk 100 ml toluolban, egymást követően hozzáadunk 1,15 g (0,996 mmol) tetrakis(trifenil-phosphine)palládium(0)Pd (PPh_3)₄ reagenst és 9,6 g (39,85 mmol) 2-metoxi-4-trifluor-metoxi-fenil-bórsavat, majd 50 ml (50 mmol) 1M nátriumkarbonát oldatát.

30

Az így kapott elegyet visszafolyatós hűtő alatt éjszakán át

forraljuk majd szobahőmérsékletre hűtjük. A toluolos réteget elválasztjuk. A vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízzel, telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A
 5 nyersterméket kromatográfiás módszerrel és 6 térfogat%-os etil-acetát/hexán eluens elegy alkalmazásával tisztítva a terméket szintelen olaj formájában kapjuk.

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 2,14 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 6,81 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,56 (s, 1H). LCMS 362, 364 (M+1).

2. Lépés

5-(1-etil-propoxi)-2-(2-metoxi-4-trifluor-metoxi-fenil)-3-metil-piridin (43) előállítása.

15 3,62 g (10 mmol) (42) képletű vegyületet adunk nátrium 3-pentoxid 30 ml 1M NMP (30 mmol) oldatához. Az így kapott elegyet 2,5 órán át 120 °C-on melegítjük, szobahőmérsékletre hűtjük, hozzáadunk 50 térfogat%-os etil-acetát/hexán oldatot, vízzel és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk,
 20 szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A nyersterméket kromatográfiás módszerrel és 6 térfogat%-os etil-acetátot/hexán eluens elegy alkalmazásával tisztítva a terméket szintelen olaj formájában kapjuk.

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 0,98 (t, J = 7,6 Hz, 6H), 1,72 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,17 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,91 (dd, 1H), 7,07 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,4Hz, 1H), 8,18 (d, J = 1,6 Hz, 1H). LCMS 370,2 (M+1).

3. Lépés

30 5-(1-etil-propoxi)-2-(2-metoxi-4-trifluor-metoxi-fenil)-3-metil-

-piridin-1-oxid (44) előállítása.

410 mg (1,11 mmol) (43) képletű vegyületet feloldunk 5 ml metilén-dikloridban, majd hozzáadunk 314 mg (77 %, 1,4 mmol) M-CPBA-t. Az így kapott vegyületet 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd szárazra pároljuk. A maradékot feloldjuk etil-acetátban, 1M nátrium-karbonát oldatával, vízzel és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A nyersterméket kromatográfiás módszerrel és etil-acetát eluens elegy alkalmazásával tisztítva a terméket fehér kristályos anyag formájában kapjuk.

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 0,97 (t, $J = 7,6$ Hz, 6H), 1,71 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,09 (m, 1H), 6,78 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,21 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H). LCMS 386 ($M+1$),

4. Lépés

2-klór-3-(1-etil-propoxi)-6-(2-metoxi-4-trifluor-metoxi-fenil)-5-metil-piridin (45) előállítása.

340 mg (0,88 mmol) (44) képletű vegyületet feloldunk 0,4 ml foszfor-triklorid-oxidban, 1 órán át 65°C -on keverjük, szobahőmérsékletre hűtjük, majd 10 g jégre öntjük. Az így kapott elegyet nátrium-karbonáttal semlegesítjük, majd 50 térfogat%-os etil-acetát-hexán elegyével extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vízzel és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A nyersterméket kromatográfiás módszerrel, 6 térfogat%-os etil-acetát/hexán eluens elegy alkalmazásával tisztítva a terméket fehér kristályos anyag formájában kapjuk.

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 1,01 (t, $J = 7,6$ Hz, 6H), 1,76 (m, 4H),

2,12 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,19 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H). LCMS 404,27 (M+ 1).

5. Lépés

2-metoxi-3-(1-etil-propoxi)-6-(2-metoxi-4-trifluor-metoxi-fenil)-5-metil-piridin (46) előállítása.

- 0,5 ml nátrium-metoxid 25 térfogat%-os metanolos oldatát hozzáadjuk 50 mg (0,124 mmol) (45) képletű vegyület 0,5 ml NMP-vel készített oldatához. Az így kapott elegyet éjszakán 100°C-on melegítjük, szobahőmérsékletre hűtjük, 50 térfogat%-os etil-acetát/hexán elegyet adunk hozzá, vízzel és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A nyersterméket kromatográfiás módszerrel, 6 térfogat%-os etil-acetát/hexán eluens elegy alkalmazásával tisztítva a terméket fehér kristályos anyag formájában kapjuk.
- ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 1,00 (t, J = 7,6 Hz, 6H), 1,75 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,12 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H).
- LCMS 400,4 (M+1).

6. Lépés

2-etil-3-(1-etil-propoxi)-6-(2-metoxi-4-trifluor-metoxi-fenil)-5-metil-piridin (47) előállítása.

- 41 mg, 0,1 mmol) (45) képletű vegyületet feloldunk 0,6 ml toluolban, hozzáadjuk 12 mg (0,01 mmol) Pd(PPh₃)₄ reagenst, 73 mg (1 mmol) etil-bórsavat és 0,2 ml (0,2 mmol) 1M nátrium-karbonátot. Az így kapott elegyet éjszakán 100°C-on melegítjük, szobahőmérsékletre hűtjük. A toluolos réteges elválasztjuk. A vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. Ez

egyesített szerves fázisokat vízzel és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A nyersterméket kromatográfiás módszerrel, 6 térfogat%-os etil-acetát/hexán eluens elegy alkalmazásával tisztítva a terméket
5 fehér kristályos anyag formájában kapjuk.

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 1,00 (t, $J = 7,6$ Hz, 6H), 1,23 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,73 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 2,84 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,16 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H). LCMS 398,34 ($M+1$).

10

7. Lépés

[3-(1-etil-propoxi)-6-(2-metoxi-4-trifluor-metoxi-fenil)-5-metil-piridin-2-il]-metil-amin (48) előállítása.

70 mg (0,173 mmol) (45) képletű vegyületet feloldunk 1
15 ml toluolban, hozzáadunk 4 mg Pd_2dba_3 reagenst, 1,4 mg $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ reagenst, 0,17 ml (0,347 mmol) metil-amin 2M tetrahidrofurános oldatát és 0,26 ml (0,26 mmol) $t\text{-BuOK}$ 1M tetrahidrofurános oldatát. Az elegyet zárt edényben éjszakán át 55°C -on melegítjük, majd szobahőmérsékletűre hűtjük. A
20 reakcióelegyhez adunk 30 térfogat%-os etil-acetát/hexános elegyet, vízzel és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A nyersterméket kromatográfiás módszerrel, 6 térfogat%-os etil-acetát/hexán eluens elegy alkalmazásával tisztítva világossárga kristályos
25 anyag formájában a (48) képletű vegyületet kapjuk.

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 0,97 (t, $J = 7,6$ Hz, 6H), 1,71 (m, 4H), 1,98 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,1 (m, 1H), 4,77 (széles s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,87 (dd, 1H), 7,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H). LCMS 399,4 ($M+1$).

30

2. Példa

3-etil-5-(1-etil-propoxi)-2-(2-metoxi-4-trifluor-metoxi-fenil)-6-metil-piridin előállítása.

(VII. reakcióvázlat)

5 2,1 g nátrium-nitritet feloldunk 3,8 ml vízben, majd 30°C-on 3 óra alatt becsepegtetjük 4,2 g (49) képletű vegyület 7,6 ml koncentrált kénsavval alkotott oldatába, vagy alternatív megoldásként koncentrált salétromsav 5,7 ml vízzel alkotott oldatába. Az így kapott elegyet éjszakán 1 órán át 80 °C-on
10 melegítjük, szobahőmérsékletre hűtjük, körülbelül 20 ml vizet adunk hozzá, szűrjük, amelynek eredményeképpen halványsárga szilárd anyag formájában az (50) képletű vegyületet kapjuk. MS, 181 (M-H).

3,8 ml foszfor-triklorid-oxid, és 4,3 g (50) képletű
15 vegyület elegyét 5 órán át 110°C-on melegítjük. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd jeges vízre öntjük. A szilárd terméket szűrjük és a vizes szűrletet dietil-éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumok betöményítjük, majd flash kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, amelynek eredményekénn
20 sárga olaj formájában az (51) képletű vegyületet kapjuk.
NMR, 8,19(s, 1H), 2,82(s, 3H), 2,81(q, 2H), 1,30(t, 3H).

201 mg (51) képletű vegyületet, 248 mg 2-metoxi-4-trifluor-metoxi-benzol-bóssavat és 2,8 ml 1M nátrium-karbonátot felvesszünk 5,6 ml DME-ben. Az elegyet 1 percen át
25 nitrogéngáz átbuborékolatásával légtelenítjük. 48 mg frissen készített Pd(PPh₃)₄ reagenst adunk az elegyhez. A reakcióelegyet 6 órán át 80°C-on melegítjük, vízbe öntjük, majd toluollal extraháljuk. Az extraktumot bepároljuk, majd flash kromatográfiás módszerrel és 10 térfogat%-os etil-
30 -acetát/hexán eluens eleggyel tisztítva 200 mg (53) képletű vegyületet kapunk.

NMR, 8,22(s, 1H), 7,27(d, 1H), 6,95(d, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,78(s, 3H), 2,86(s, 3H), 2,51(b, 2H), 1,14(t, 3H).

180 mg (53) képletű vegyületet feloldunk 10 ml metanolban, hozzáadunk 10 mg aktív szénre csapatott 10 %-os palládiumot majd egy Parr rázógépből 40 psi nyomáson hidrogénezzük. Az oldatot leszűrve és bepárolva az (54) képletű vegyületet kapjuk, amelyet a továbbiakban tisztítás nélkül felhasználunk. MS, 327 (M+1).

203 mg (54) képletű vegyületet feloldunk 70 µl koncentrált kénsav és 0,6 ml víz elegyében, lehűtjük 0°C-ra, majd cseppenként hozzáadjuk 59 mg nátrium-nitrit 0,5 ml vízzel készített oldatát. Az elegyet 8 órán át szobahőmérsékleten keverjük, 5 ml nátrium-hidrogén-karbonát oldattal meglúgosítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot bepárolva halványsárga szilárd anyag formájában az (55) képletű vegyületet kapjuk. MS, 328 (M+1).

200 mg (55) képletű vegyületet feloldunk 2,5 ml NMP-ben, majd hozzáadunk 57 mg 60 %-os nátrium-hidridet. A gázfejlődés megszűnése után 3-bróm-pentánt (56) adunk az elegyhez, majd 5 a reakcióelegyet 5 órán át 85°C-on keverjük. Az elegyet vízbe öntjük, majd etil-acetáttal extraháljuk. A terméket preparatív vékonyréteg kromatográfiás (TLC) módszerrel, 20 térfogat%-os etil-acetát/hexán eluens elegy alkalmazásával tisztítva az (57) képletű vegyületet kapjuk.

MS, 398 (M+H); NMR, 7,24 (d, 1H), 6,95(s, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,43(s, 3H), 2,39 (m, 2H), 2,74(m, 4H), 1,06(t, 3H), 0,99(t, 6H).

3. Példa

[5-etil-6-(2-metil-4-metoxi-fenil)-2-metil-piridin-3-il]-dipropil-

-amin előállítása.

(VIII. reakcióvázlat)

2,6 g (58) képletű vegyületet és az (59) képletű vegyületet felvesszük 30 ml ecetsavanhidridben, majd 1,5 órán át 105 °C-on melegítjük (az eljárás leírását a J. Prakt. Chem. 82, 619 irodalmi helyen találjuk). A reakcióelegyet bepároljuk, feloldjuk 100 ml 4N nátrium-hidroxidban, 1,5 órán át 100 °C-on melegítjük, lehűtjük, majd pH 4-re savanyítjuk. A csapadékot szűrjük, szárítjuk, amelynek eredményeként a (60) képletű vegyületet kapjuk.

4 g (60) képletű vegyületet felvesszünk 20 ml foszfor-triklorid-oxid és 4 g tetrametil-ammónium-klorid elegyében. Az elegyet bepároljuk, vízzel hígítjuk, majd dietil-éter/hexán eleggyel extraháljuk. Az extraktumot bepárolva szintelen olaj formájában a (61) képletű vegyületet kapjuk.

200 mg (61) képletű vegyületet, 4-metoxi-2-metil-benzol-bórsavat és 2,5 ml vizes 1M nátrium-karbonát oldatot felvesszünk 5,5 ml DME-ben. Az elegyet 1 percen át nitrogéngáz átbuborékolatásával légtelenítjük, majd hozzáadunk 30 mg frissen készített $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ reagenst adunk az elegyhez. A reakcióelegyet 1 órán át 80°C-on melegítjük, vízbe öntjük, majd toluollal extraháljuk. Az extraktumot bepároljuk, majd flash kromatográfiás módszerrel és 20 térfogat%-os etil-acetát/hexán eluens eleggyel tisztítva 200 mg (62) képletű vegyületet kapunk.

200 mg (62) képletű vegyületet, 400 mg ammónium-hidrogén-karbonátot felvesszünk 5 ml metanolban, hozzáadunk 20 mg aktív szénre csapott 10 %-os palládiumot, majd az elegyet 2 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet szűrjük, majd bepároljuk, amelynek eredményeként a (63) képletű vegyületet kapjuk.

0,5 g (63) képletű vegyületet feloldunk 5 ml 1M nátrium-hidroxid oldat és 5 ml metanol elegyében majd az elegyet 8 órán át refluxoljuk. Az elegy lehűlése után, vizet adunk hozzá, pH 3-ra savanyítjuk, majd metilén-dikloriddal extraháljuk. Az extraktumot bepároljuk, amelynek eredményeként a (64) képletű vegyületet kapjuk.

150 mg (64) képletű vegyületet feloldunk 2 ml toluol, 0,2 ml diizopropil-etil-amin és 0,17 ml DPPA elegyében. Az elegyet 1,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd a nitrogén eltávolítása céljából 10 percen át 100 °C-on melegítjük. Az elegyhez adunk 0,2 ml allil-alkoholt, majd 0,5 órán át tovább folytatjuk a melegítést. Az elegyet lehűtjük, vizet adunk hozzá, toluollal extraháljuk, bepároljuk, majd flash kromatográfiás módszerrel tisztítva a (65) képletű vegyületet kapjuk.

140 mg (65) képletű vegyületet feloldunk 2 ml N,N-dimetil-formamidban majd hozzáadunk 50 mg nátrium hidridet (60 %-os tisztaságú). Az elegyet 5 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd hozzáadunk 60 µl propil-jodidot. A keverést 0,5 órán át folytatjuk. Az elegyhez vizet adunk, toluollal extraháljuk, bepároljuk, majd egy SPE oszlop és hexán/dietil-éter eluens alkalmazásával tisztítjuk, amelynek eredményeként a (66) képletű vegyületet kapjuk.

180 mg (66) képletű vegyületet feloldunk 2 ml metilén-diklorid és 100 µl morfolin elegyében, majd az oldathoz adunk 25 mg Pd(PPh₃)₄ reagenst. Az elegyet 0,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd egy SPE oszlopon átszűrjük amelynek eredményeként színtelen olaj formájában a (67) képletű vegyületet kapjuk.

0,07 mmol (67) képletű vegyületet, 0,14 mmol propanál, 0,21 mmol NaBH(OAc)₃ és 1 ml metilén-diklorid elegyét 24

órán át 40 °C-on melegítjük. Az elegyet 2 csepp 1N nátrium-hidroxid oldattal elreagáltatjuk, erőteljesen keverjük, majd egy SPE oszlopon átszűrjük, amelynek eredményeként színtelen olaj formájában a (68) képletű vegyületet kapjuk. MS 341

- 5 M(M+H). NMR 7,24(s, 1H), 7,11(d, 1H), 6,79(s, 1H), 6,77(d, 1H), 3,82(s, 3H), 2,96(q, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,35(q, 2H), 2,08(s, 3H), 1,49(m, 4H), 1,03(t, 3H), 0,90(t, 6H).

4. Példa

- 10 [3,2'-dietil-5-(1-etil-propoxi)-6'-izopropil-[2,3']bipiridinil-6-il]-metil-amin (36) és [2'-etoxi-3-etil-5-(1-etil-propoxi)-6'-izopropil-1',2'-dihidro-[2,3']bipiridinil-6-il]-metil-amin (34) előállítása.

(IX. reakcióvázlat)

- 15 1. Lépés

[3-(1-etil-propoxi)-6-jód-piridin-2-il]-metil-amin előállítása.

- 23,4 g (0,18 mol) 45,8g (0,18 mol) 2-klór-3-piridinolt (69) feloldunk 225 ml (0,225 mol), majd hozzáadunk 1,0M jódot. Kezdetben a jód a lombik fenekén marad, de keverés hatására egy éjszaka során feloldódik. Az elegy sötét színe
- 20 kivilágosodik és egy fehér csapadék válik ki. Az elegyhez ekkor etil-acetátot adunk, majd koncentrált sósavval pH 2-3-ra savanyítjuk. Az elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vízzel mossuk, szárítjuk, majd bepároljuk,
- 25 amelynek eredményképpen sárga szilárd anyag formájában a 2-klór-5-jód-3-piridinolt kapjuk.

- A szilárd terméket feloldjuk 300 ml N,N-dimetil-formamidban. Az oldathoz adunk 40 g szilárd kálium-karbonátot és 44,8 g (2 ekvivalens) 3-bróm-pentánt. Az
- 30 elegyet 2-4 órán át 90 °C-on óvatosan visszafolyató hűtő alatt

forraljuk, szobahőmérsékletűre hűtjük, 5 térfogat%-os etil-acetát/hexán elegybe öntjük, több alkalommal vízzel mossuk, majd megszáritjuk. Az oldószert eltávolítva egy olajat kapunk, amelyet a következő lépésben tisztítás nélkül felhasználunk.

- 5 40 g előző lépésben kapott olajat feloldunk 85 ml (3 ekvivalens) metil-amin 4N NMP-vel készített oldatban, majd zárt edényben 2 napon át 100 °C-on melegítjük. Ezután 5 térfogat%-os etil-acetát/hexán elegyet adunk a reakcióelegyhez, több alkalommal vízzel mossuk, majd
- 10 szárítjuk. Az oldószer eltávolítása utánegy sötétzöld olajat kapunk. Hűtésre kristályok válnak ki. Az olaj-kristály elegyet szűrjük. A szilárd terméket hexánnal mosva majd és szárítva világoszöld kristályos anyag formájában a (70) képletű vegyületet kapjuk. A szűrletet bepárolva egy olajat kapunk,
- 15 amelyet oszlopkromatográfiás módszerrel és 3 térfogat%-os etil-acetát/hexán eluens elegy alkalmazásával tisztítva további szilárd anyag formájában [3-(1-etil-propoxi)-6-jód-piridin-2-il]-metil-amint kapunk. MS 321,2 (M+1).

- 20 ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 0,92 (t, 6H), 1,65 (m, 4H), 2,98 (d, 3H), 4,04 (m, 1H), 4,94 (széles s, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,82 (d, 1H).

2. Lépés

[3-(1-etil-propoxi)-5-bróm-6-jód-piridin-2-il]-metil]-amin előállítása.

- 25 20 g (62,47 mmol) (70) képletű vegyületet feloldunk 240 ml kloroformban, majd 0 °C-on hozzáadunk 11,67 g (65,59 mmol) NBS-et, az elegyet szobahőmérsékletűre melegítjük, 20 percen át keverjük, majd a kloroformot ledesztilláljuk. A maradékot felvesszük 6 térfogat%-os etil-acetát/hexán
- 30 elegyben, telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal majd vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A kapott kristályokat

szűrjük. A szilárd anyagot hexánnal mosva, majd szárítva világosbarna szilárd anyag formájában a (71) képletű vegyületet kapjuk. A szűrletet oszlopkromatográfiás módszerrel és 1 térfogat%-os etil-acetát/hexán eluens elegy alkalmazásával tisztítva további terméket kapunk.

MS 399,2, 401,2 (M+1). ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 0,92 (t, 6H), 1,67 (m, 4H), 2,98 (d, 3H), 4,06 (m, 1H), 4,94 (brs, 1H), 6,84 (s, 1H).

10 3. Lépés

[3-bróm-5-(1-etil-propoxi)-2'-metoxi-6'-izopropil[2,3']bipiridinil]-metil-amin előállítása.

A (71) képletű vegyületet feloldjuk DME-ben, majd $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2,5 mol%) reagenst adunk hozzá. Az elegyet 20 percen át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez adunk 1,9 g (9,74 mmol) 2-metoxi-6-izopropil-3-piridin-bórsavat, majd ezt követően 17,7 ml (17,7 mmol) 1M nátrium-karbonát oldatot. Az így kapott reakcióelegyet éjszakán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Az elegyet szobahőmérsékletűre hűtjük, 30 térfogat%-os etil-acetát/hexán elegyet adunk hozzá, majd vízzel és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel és 4 térfogat%-os etil-acetát/hexán eluens elegy alkalmazásával tisztítva fehér szilárd kristályos anyag formájában a (72) képletű vegyületet kapjuk.

MS 422,3, 424,3 (M+1). ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 0,96 (t, 6H), 1,30 (d, 6H), 1,71 (m, 4H), 2,97 (m, 1H), 2,98 (d, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,12 (m, 1H), 4,94 (széles s, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,50 (d, 1H).

4. Lépés

[3-etil-5-(1-etil-propoxi)-2'-metoxi-6'-izopropil[2,3']bipiridinil-6-il]-metil-amin előállítása.

1,7 g (4 mmol) előző lépésben előállított (72) képletű
 5 vegyületet feloldunk 25 ml toluolban, Pd(PPh₃)₄ (2,5 mol%)
 reagenst adunk hozzá, majd 20 percen át szobahőmérsékleten
 keverjük. Az elegyhez adunk 3,0 g (40 mmol) etil-bórsavat,
 majd 8 ml (8 mmol) 1M nátrium-karbonát oldatot. Az így kapott
 elegyet 2 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet
 10 szobahőmérsékletűre hűtjük, 30 térfogat%-os etil-acetát/hexán
 elegyet adunk hozzá, majd vízzel és telített vizes nátrium-
 -klorid oldattal mossuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás
 módszerrel és 5 térfogat%-os etil-acetát/hexán eluens elegy
 alkalmazásával tisztítva fehér szilárd kristályos anyag
 15 formájában a (73) képletű vegyületet kapjuk.

MS 372,4 (M+1). ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 0,97 (t, 6H), 1,04 (t,
 3H), 1,30 (d, 6H), 1,71 (m, 4H), 2,32 (q, 2H), 2,95 (m, 1H),
 2,98 (d, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,15 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 6,72 (s,
 1H), 6,80 (d, 1H), 7,51 (d, 1H).

20

5. Lépés

3-etil-5-(1-etil-propoxi)-6'-izopropil-6-metil-amino-1'H[2,3']bi-
 piridinil-2'-on előállítása.

600 mg (1,6 mmol) előző lépésben előállított (73) képletű
 25 vegyületet feloldunk 3 ml 3,3N sósavoldatban majd 10 órán át
 75°C-on melegítjük. Az elegyet szobahőmérsékletűre hűtjük,
 majd 0°C-on 10N nátrium-hidroxid oldattal meglúgosítjuk. A
 képződő csapadékot kiszűrjük. A szilárd terméket vízzel és 5
 térfogat%-os etil-acetát/hexán összetételű eleggyel mossuk,
 30 majd szárítjuk, amelynek eredményeként fehér kristályos

anyag formájában 560 mg (74) képletű vegyületet kapunk.

MS 358,3 (M+1). ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 0,97 (t, 6H), 1,10 (t, 3H), 1,28 (d, 6H), 1,71 (m, 4H), 2,52 (q, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,99 (d, 3H), 4,13 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 6,16 (d, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,51 (d, 1H).

6. Lépés

[2'-etoxi-3-etil-5-(1-etil-propoxi)-6'-izopropil-
-1',2'dihidro[2,3']bipiridinil-6-il])-metil-amin előállítása.

- 10 50 mg (0,14 mmol) előző lépésben előállított (74) képletű vegyületet feloldunk 1 ml N,N-dimetil-formamidban, majd hozzáadunk 0,017 ml etil-jodidot. Az elegyet 8 órán át szobahőmérsékleten keverjük, vizet adunk hozzá, majd 33 térfogat%-os etil-acetát/hexán összetételű eleggyel
- 15 extraháljuk. A egyesített extraktumokat vízzel és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, majd oszlopkromatográfiás módszerrel és 8 térfogat%-os etil-acetát/hexán összetételű eluens eleggyel tisztítva szintelen olaj formájában a (75) képletű vegyületet kapjuk.
- 20 MS 386,3 (M+1). ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 0,97 (t, 6H), 1,10 (t, 3H), 1,29 (d, 6H), 1,31 (t, 3H), 1,71 (m, 4H), 2,35 (q, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,99 (d, 3H), 4,15 (m, 1H), 4,42 (q, 2H), 4,77 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,50 (d, 1H).

25 7. Lépés

Trifluor-ecetsav-3-etil-5-(1-etil-propoxi)-6'-izopropil-6-
-metilamino-[2,3']bipiridinil-2'-il-észter előállítása.

17 mg (0,05 mmol) fentiek szerint előállított (74) képletű vegyületet feloldunk 1 ml metilén-dikloridban majd 0°C-on

hozzáadunk 0,009 ml (0,05 mmol) Tf_2O -ot, majd ezt követően 0,014 ml (0,1 mmol) trietil-amint. A reakcióelegyet 30 percen át keverjük, vizet adunk hozzá, majd 33 térfogat%-os etil-acetát/hexán összetételű eleggyel extraháljuk. Az egyesített
 5 extraktumokat vízzel és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, amelynek eredményeként halványsárga kristályos szilárd anyag formájában 21 mg (76) képletű vegyületet kapunk.

MS 490,4 (M+1). ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 0,97 (t, 6H), 1,06 (t, 3H), 1,30 (d, 6H), 1,71 (m, 4H), 2,35 (q, 2H), 2,98 (d, 3H), 3,06 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,87 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,75 (d, 1H).

8. Lépés

15 [3,2'-dietil-5-(1-etil-propoxi)-6'-izopropil-[2,3']bipiridinil-6-il]-metil-amin előállítása.

15 mg (0,01 mmol) előző lépésben előállított (76) képletű vegyületet feloldunk 0,5 ml toluolban, hozzáadunk 2,5 mol% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ reagenst, majd az elegyet 20 percen át
 20 szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez adunk 0,09 ml (0,09 mmol) trietil-boránt, majd 0,06 ml (0,06 mmol) 1M nátriumbikarbonát oldatot. Adott esetben trietil-borán helyett 30 mmol bórsavat is adhatunk az elegyhez. Az így kapott elegyet 4 órán át 100 °C-on melegítjük. Az elegyet
 25 szobahőmérsékletűre hűtjük, hozzáadunk 30 térfogat%-os etil-acetát/hexán elegyet, majd vízzel és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel és 10 térfogat%-os etil-acetát/hexán eluens elegy alkalmazásával tisztítva fehér kristályos szilárd anyag
 30 formájában a (77) képletű vegyületet kapjuk.

MS 370,4 (M+1). ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 0,99 (t, 6H), 1,01

(t,3H), 1,18 (t, 3H), 1,32 (d, 6H), 1,72 (m, 4H), 2,25 (m, 2H), 2,64 (q, 2H), 2,96 (d, 3H), 3,08 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,40 (d, 1H).

5 5. Példa

2,5-dietil-3-(1-etil-propoxi)-6-(2-metoxi-4-trifluor-metoxi-fenil)-piridin előállítás.

(X. reakcióvázlat)

1. Lépés. 3-klór-5-(1-etil-propoxi)-piridin előállítása.

- 10 10 g (0,077mol) (78) képletű vegyületet feloldunk 200 ml N,N-dimetil-formamidban. Szobahőmérsékleten az oldathoz adunk 14,0 g (0,093 mol) 3-bróm-pentánt és 16,0 g (0,115 mol) kálium-karbonátot. Az így kapott elegyet nitrogénatomszféra alatt 15 órán át 80 °C-on melegítjük. Az elegyet szobahőmérsékletűre hűtjük, hozzáadunk körülbelül 200 ml vizet és 3 x 150 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 150 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Flash oszlopkromatográfiás módszerrel és 5 térfogat%-os etil-
- 15 -acetát/hexán eluens eleggyel végzett tisztítás
- 20 eredményeképpen sárgás színű folyadék formájában a (79) képletű vegyületet kapjuk.

- ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 8,17(d, J = 2,4Hz, 1H), 8,14 (d, J = 1,6Hz, 1H), 7,17(t, J = 2,2Hz, 1H), 4,13(1H, m, -CH₂Et₂),
- 25 1,69(m, 4H, 2X(-CH₂CH₃)), 0,95(t, J = 7,2Hz, 6H, 2X(-CH₂CH₃)).

2. Lépés

3-etil-5-(1-etil-propoxi)-piridin előállítása.

- 5,17 g (0,026 mol) 3-klór-5-(1-etil-propoxi)-piridint feloldunk 100 ml/10 ml vízmentes tetrahidrofurán/1-metil-2-
 5 -pirrolidinon (NMP) elegyében. Szobahőmérsékleten 457 mg (5 mol%) Fe(acac)₃ reagenst adunk az elegyhez. Szobahőmérsékleten becsepegtetünk 10,4 ml C₂H₅MgBr 3M éteres oldatát, majd 20 percen át keverjük az elegyet. A reakcióelegyet 100 ml vízzel elreagáltatjuk, 3 x 150 ml etil-
 10 -acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat vízzel, 150 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-acetát felett szárítjuk. Flash oszlopkromatográfiás módszerrel és 10 térfogat%-os etil-
 -acetát/hexán eluens eleggyel végzett tisztítás
 15 eredményeképpen sárgás színű folyadék formájában a (80) képletű vegyületet kapjuk.
- ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 8,11(d, J = 2,7Hz, 1H), 8,04(s, 1H), 7,01(s, 1H), 4,14(1H, m, -CH₂Et), 2,62(q, J = 7,8Hz, -CH₂CH₃), 1,64-1,73(m, 4H, 2X(-CH₂CH₃)), 1,24(t, J = 7,8Hz, 3H
 20 -CH₂CH₃), 0,96(t, J = 7,5H, 6H, 2X(-CH₂CH₃)).

3. Lépés

3-etil-5-(1-etil-propoxi)-6-klór-piridin előállítása.

- 40 ml vízmentes hexánban feloldunk 3,48 ml (0,035 mol)
 25 2-(dimetil-amino)-etanolt, 0 °C-on hozzáadunk 43 ml n-butillítium 1,6M hexános oldatát, majd az elegyet 0°C-on 30 percen át keverjük. Az elegyhez adunk 3,35 g (0,017 mol) 3-etil-5-(1-etil-propoxi)-piridint (80), majd 45 percen át 0°C-on keverjük. A reakcióelegyet -78 °C-ra hűtjük. Az elegyhez adjuk
 30 10,26 g (0,034 mol) hexaklór-etán 60 ml hexánnal alkotott

- oldatát. Az így kapott elegyet 1,5 óra alatt hagyjuk 0°C-ra melegedni. A reakcióelegyet 80 ml vízzel elreagáltatjuk, majd 100 ml etil-acetáttal és 2 x 60 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 150 ml telített
- 5 vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Oszlopkromatográfiás módszerrel és 1/20 térfogatarányú hexán/etil-acetát eluens eleggyel végzett tisztítás eredményeképpen színtelen folyadék formájában a (81) képletű vegyületet kapjuk.
- 10 ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 7,79 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,16 (1H, m, $-\text{CHEt}_2$), 2,61 (q, $J = 7,8\text{Hz}$, 2H $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,67-1,77 (m, 4H, $2\text{X}(-\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 1,24 (t, $J = 7,8\text{Hz}$, 3H, CH_2CH_3), 0,98 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 6H, $2\text{X}(-\text{CH}_2\text{CH}_3)$).
- 15 4. Lépés
- 3,6-dietil-5-(1-etil-propoxi)-piridin előállítása.
- 2,27 g (0,01 mol) 3-etil-5-(1-etil-propoxi)-6-klór-piridint (81) feloldunk 60 ml/5,5 ml tetrahidrofurán/1-metil-pirrolidinon (NMP) elegyében. Szobahőmérsékleten 177 mg (5 mol%)
- 20 $\text{Fe}(\text{acac})_3$ reagenst adunk az elegyhez. Szobahőmérsékleten becsepegtetünk 4,0 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$ 3M éteres oldatát, majd 20 percen át keverjük az elegyet. Szobahőmérsékleten további 2,0 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$ 3M éteres oldatát csepegtetjük az elegyhez. A reakcióelegyet 100 ml vízzel elreagáltatjuk, 3 x 100 ml etil-
- 25 -acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel, 100 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-acetát felett szárítjuk. Flash
- oszlopkromatográfiás módszerrel és 10 térfogat%-os etil-acetát/hexán eluens eleggyel végzett tisztítás
- 30 eredményeképpen sárgás színű folyadék formájában a (82) képletű vegyületet kapjuk.

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 7,92(d, $J = 0,9\text{Hz}$, 1H), 6,88(s, 1H), 4,14(1H, m, $-\text{CHEt}_2$), 2,80(q, $J = 7,8\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,60(q, $J = 7,8\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,65-1,74(m, 4H, $2\text{X}(-\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 1,24(t, $J = 7,8\text{Hz}$, 6H, $2\text{X}(-\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 0,98(t, $J = 7,2\text{H}$, $2\text{X}(-\text{CH}_2\text{CH}_3)$).

5

5. Lépés

2-bróm-3,6-dietil-5-(1-etil-propoxi)-piridin előállítása.

2,13 ml (0,021 mol) 2-(dimetil-amino)-etanolt feloldunk 20 ml vízmentes hexánban, 0°C -on hozzáadunk 26,5 ml n-butyl-
10 -lítium 1,6M hexános oldatát, majd 40 percen át 0°C -on keverjük. Az elegyhez adunk 2,35 g (0,011 mol) 3,6-dietil-5-(1-etil-propoxi)-piridint, majd 1,5 órán át 0°C -on keverjük. Az így kapott reakcióelegyet -78°C -ra hűtjük. Az elegyhez adjuk 80,8 g (0,027 mol) szén-tetrabromid 50 ml hexánnal alkotott oldatát.
15 Az elegyet 1 órán át -78°C -on, majd további 1 órán át 0°C -on keverjük. A reakcióelegyet 80 ml vízzel elreagáltatjuk, majd 100 ml etil-acetáttal és 2 x 60 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 150 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-
20 -szulfát felett szárítjuk. Oszlopkromatográfiás módszerrel és 1/20 térfogatarányú hexán/etil-acetát eluens eleggyel végzett tisztítás eredményeképpen barna folyadék formájában a (83) képletű vegyületet kapjuk.

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 6,91 (s, 1H), 4,10 (1H, m, $-\text{CHEt}_2$),
25 2,76 (q, $J = 7,6\text{Hz}$, CH_2CH_3), 2,66 (q, $J = 7,6\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,64-1,71 (m, 4H, $2\text{X}(-\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 1,15-1,26 (m, $2\text{X}(-\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 0,92-1,01 (m, $2\text{X}(-\text{CH}_2\text{CH}_3)$).

6. Lépés

30 2,5-dietil-3-(1-etil-propoxi)-6-(2-metoxi-4-trifluor-metoxi-fenil)-

-piridin előállítása.

- 2-bróm-3,6-dietil-5-(1-etil-propoxi)-piridint (83) (90 mg, 0,3 mmol) feloldunk 3 ml toluolban, majd hozzáadunk 34 mg (Pd(PPh₃)₄) reagenst, 120 mg (0,5 mmol) 4-trifluor-metoxi-2-metoxi-fenil-bórsavat és 0,6 ml vizes 1,0M nátriumát oldatot. Az 1gy kapott elegyet 15 órán át 90 °C-on melegítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletűre hűtjük, hozzáadunk 20 ml vizet, majd 3 x 15 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Oszlopkromatográfiás módszerrel és 40 térfogat%-os etil-acetát/hexán eluens eleggyel végzett tisztítás eredményeképpen a (84) képletű vegyületet kapjuk.
- ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 7,25(d, J = 8,4Hz, 1H, fenil-H), 6,97(s, 1H, piridil-H), 6,89(d, J = 7,6Hz, 1H, fenil-H), 6,78(s, 1H, fenil-H), 4,19(1H, m, -CHEt₂), 3,76(s, 3H, -OCH₃), 2,85(br, -CH₂CH₃), 2,39(br, -CH₂CH₃), 1,72-1,78(m, 4H, 2X(-CH₂CH₃) a pentilcsoporton), 1,23(t, J = 7,2Hz, 3H, -CH₂CH₃), 1,07(t, J = 7,2Hz, 3H, -CH₂CH₃), 1,00(t, J = 7,2Hz, 6H, 2X(-CH₂CH₃) a pentilcsoporton) LC-MC adatok [M+1]⁺ 412,25, RT 2,75 min.

6. Példa

Dietil-[2-etil-6-(2-metoxi-4-trifluor-metoxi-fenil)-5-metil-piridin-3-il]-amin előállítása.

1. Lépés

2-etil-6-(2-metoxi-4-trifluor-metoxi-fenil)-5-metil-3-nitro-piridin (85) előállítása.

- 0,1 g (0,27 mmol) 2-klór-6-(2-metoxi-4-trifluor-metoxi-fenil)-5-metil-3-nitro-piridint feloldunk 5 ml toluolban majd hozzáadunk 0,03 g (0,03 mmol) tetrakisztrifenil-foszfin-

-palládium(0) reagenst. Az oldathoz adunk 0,1 g (1,1 mmol) etil-bórsavat és 0,07 g (0,55 mmol) kálium-karbonátot, majd az elegyet 17 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet 20 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat 20
 5 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd vákuum alatt bepároljuk. A maradékot flash oszlopkromatográfiás módszerrel és 5 térfogat%-os etil-acetát/hexán eluens eleggyel tisztítva sárga színű szilárd anyag formájában 2-etil-6-(2-metoxi-4-trifluor-
 10 -metoxi-fenil)-5-metil-3-nitro-piridint kapunk. TLC R_f 0,55 (eluálás 10 térfogat%-os etil acetát-hexán elegy alkalmazásával).

2. Lépés

15 2-etil-6-(2-metoxi-4-trifluor-metoxi-fenil)-5-metil-piridin-3-il-amin (86) előállítása.

0,3 g (0,84 mmol) 2-etil-6-(2-metoxi-4-trifluor-metoxi-fenil)-5-metil-3-nitro-piridint feloldunk 10 ml etanolban, majd az elegyhez adunk 0,1 g aktív szénre csapatott 10 %-os
 20 palládiumot. A elegyet 50 psi nyomáson 4 órán át hidrogénezzük. Az elegyet celiten átszűrve, majd szárazra párolva sárga szilárd anyag formájában 2-etil-6-(2-metoxi-4-trifluor-metoxi-fenil)-5-metil-piridin-3-il-amint kapunk, amelyet a következő lépésben további tisztítás nélkül felhasználunk.
 25 TLC R_f 0,30 (eluálás 5 térfogat% metanol/metilén-diklorid alkalmazásával).

3. Lépés

2-etil-6-(2-metoxi-4-trifluor-metoxi-fenil)-5-metil-3-nitro-piridin (87) előállítása.

0,07 g (0,21 mmol) 2-etil-6-(2-metoxi-4-trifluor-metoxi-
5 -fenil)-5-metil-piridin-3-il-amint, 0,02 ml (0,21 mmol)
3-pentanont és 0,01 mL (0,21 mmol) ecetsavat feloldunk 3 ml
száraz metilén-dikloridban, hozzáadunk 0,06 g (0,30 mmol)
nátrium-triacetoxi-bór-hidridet, majd az elegyet
szobahőmérsékleten éjszakán át keverjük. Az így kapott
10 elegyhez adunk 20 ml metilén-dikloridot, majd 50 ml telített
vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist
vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd vákuum alatt
bepároljuk. A maradékot preparatív TLC (5 térfogat%
metanol/metilén-diklorid eluens elegy) alkalmazásával tisztítva
15 sárga szilárd anyag formájában dietil-[2-etil-6-(2-metoxi-4-
-trifluor-metoxi-fenil)-5-metil-piridin-3-il]-amint (87) kapunk.
TLC R_f 0,45 (eluálás 5% metanol/metilén-diklorid elegy
alkalmazásával).

20 6A. Példa

2-etil-6-[2-metoxi-4-(trifluor-metoxi)-fenil]-5-metil-N,N-dipropil- -piridin-3-amin (88) előállítása.

A 2-etil-6-[2-metoxi-4-(trifluor-metoxi)-fenil]-5-metil-N,N-
-dipropil-piridin-3-amint (88) a 6. példában ismertetett
25 eljáráshoz hasonló módon állítottuk elő. TLC R_f 0,4 (eluálás
5% metanol/metilén-diklorid elegy alkalmazásával).

6B. Példa

2-Etil-6-(2-metoxi-4-trifluor-metoxi-fenil)-5-metil-piridin-3-il]-
30 -propil-amin (89) előállítása.

A 2-etil-6-(2-metoxi-4-trifluor-metoxi-fenil)-5-metil-piridin-3-il]-
-propil-amint a 6. példában ismertetett eljáráshoz hasonló
módon állítottuk elő. TLC R_f 0,35 (eluálás 5% metanol/metilén-
5 -diklorid elegy alkalmazásával).

7. Példa

[2-metoxi-6-(2-metoxi-4-trifluor-metoxi-fenil)-5-metil-piridin-3-
-il]-dipropil-amin és [2-metoxi-6-(2-metoxi-4-trifluor-metoxi-
10 -fenil)-5-metil-piridin-3-il]-propil-amin előállítása.

(XI. reakcióvázlat)

1. Lépés

N-[2-metoxi-6-(2-metoxi-4-trifluor-metoxi-fenil)-5-metil-
15 -piridin-3-il]-propionamid (91) előállítása.

0,2 g (0,61 mmol) 2-metoxi-6-(2-metoxi-4-trifluor-metoxi-
-fenil)-5-metil-piridin-3-il-amint és 0,13 ml (0,73 mmol)
diizopropil-etil-amint feloldunk 1,5 ml metilén-dikloridban, majd
szobahőmérsékleten az oldathoz adunk 0,058 ml (0,67 mmol)
20 propionil-kloridot. Az elegyet 3 órán át szobahőmérsékleten
tartjuk, majd etil-acetátot adunk hozzá. Az elegyet 1N nátrium-
-hidroxid oldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal
mossuk. Az elegyet vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk,
vákuumban bepároljuk, és a maradékot flash
25 oszlopkromatográfiás módszerrel szilikagél hordozó és 4;1
térfogatarányú hexán:etil-acetát eluens elegy alkalmazásával
tisztítva N-[2-metoxi-6-(2-metoxi-4-trifluor-metoxi-fenil)-5-
-metil-piridin-3-il]-propionamidot kapunk. R_f = 0,2 (4:1
térfogatarányú hexán/etil-acetát eluens elegy alkalmazásával).

2. Lépés

N-[2-metoxi-6-(2-metoxi-4-trifluor-metoxi-fenil)-metil-piridin-3-il]-N-propil-propionamid (92) előállítása.

- 5 0,15 g (0,39 mmol) N-[2-metoxi-6-(2-metoxi-4-trifluor-metoxi-fenil)-5-metil-piridin-3-il]-propionamidot szobahőmérsékleten feloldunk 1 ml N,N-dimetil-formamidban, majd hozzáadunk 23 mg (0,58 mmol) 60 %-os nátrium-hidridet. Az elegyet 20 percen át szobahőmérsékleten keverjük, majd
- 10 0,058 ml (0,58 mmol) propil-jodidot adunk hozzá. Az elegyet 3 napon át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez adunk 20 ml vizet, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert
- 15 vákuumban ledesztillálva és a maradékot oedig flash oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítva N-[2-metoxi-6-(2-metox-4-trifluor-metoxi-fenil)-5-metil-piridin-3-il]-N-propil-propionamidot kapunk. $R_f = 0,42$ (2:1 térfogatarányú hexán/etil-acetát eluens elegy alkalmazásával).

20

3. Lépés

[2-metoxi-6-(2-metoxi-4-trifluor-metoxi-fenil)-metil-piridin-3-il]-dipropil-amin (93) és [2-metoxi-6-(2-metoxi-4-trifluor-metoxi-fenil)-5-metil-piridin-3-il]-propil-amin (94) előállítása.

- 25 0,11 g, (0,26 mmol) N-[2-metoxi-6-(2-metoxi-4-trifluor-metoxi-fenil)-5-metil-piridin-3-il]-N-propil-propionamidot (94) feloldunk 1 ml tetrahidrofuránban, majd 0°C-on hozzáadjuk 0,52 ml (0,52 mmol) lítium-alumínium-hidrid 1M tetrahidrofurános oldatát. Az elegyet 30 percen át 0 °C-on,
- 30 majd 15 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A

reakcióelegyet 0 °C-on, 5 ml vizet tartalmazó dietil-éter
eleggyel elreagáltatjuk. 1 ml vizet és 20 ml etil-acetátot adunk
az elegyhez, majd a szuszpenziót 20 percen át
szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez adunk 2 g
5 magnézium-szulfátot és 2 g Celitet, majd 40 percen át
szobahőmérsékleten keverjük. A szervetlen sókat eltávolítjuk
és etil-acetáttal mossuk. Az egyesített szűrleteket vákuum alatt
bepároljuk, majd a maradékot flash oszlopkromatográfiás
módszerrel tisztítva [2-metoxi-6-(2-metoxi-4-trifluor-metoxi-
10 -fenil)-5-metil-piridin-3-il]-dipropil-amint (93) kapunk. R_f 0,39
(9:1 térfogatarányú hexán/etil-acetát eluens elegyet
alkalmazva), MS m/z 413,4 (M+H) és [2-metoxi-6-(2-metoxi-4-
-trifluor-metoxi-fenil)-5-metil-piridin-3-il]-propil-amin; R_f = 0,35
(9:1 térfogatarányú hexán/etil-acetát eluens elegyet
15 alkalmazva), MS m/z 371,3 (M+H) (94).

20

25

I. táblázat

Cpd. #	R _x	R ₁	R ₃	R ₄	Ar	Név	Analitikai adatok MS (M + 1) vagy NMR (ppm)
100	1-etil-propil	H	H	metil	2,4-diklór-fenil	2-(2,4-diklór-fenil)- 5-(1-etil-propoxi)-3- -metil-piridin	0.98 (t, 6H), 1.75 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 4.20 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.22(d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 8.20 (s, 1H)
101	1-etil-propil	Cl	H	metil	2,4-diklór-fenil	2-(2,4-diklór-fenil)- 5-(1-etil-propoxi)-3- -metil-6-klór-piridin	1.02 (t, 6H), 1.78 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 4.22 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.44 (s, 1H)
102	1-etil-propil	H	Cl	metil	2,4-diklór-fenil	2-(2,4-diklór-fenil)- 5-(1-etil-propoxi)-3- -metil-4-klór-piridin	1.02 (t, 6H), 1.80 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 4.30 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.20 (s, 1H).
103	1-etil-propil	H	H	metil	2-metoxi-4-trifluor- metoxi-fenil	2-(2-metoxi-4-tri- fluormetoxi-fenil)-5- -(1-etil-propoxi)-3- -metil-piridin	370.2 (M+1)
104	1-etil-propil	Cl	H	metil	2-metoxi-4-trifluor- metoxi-fenil	2-(2-metoxi-4-tri- fluormetoxi-fenil)-5- -(1-etil-propoxi)-3- -metil-6-klór-piridin	1.02 (t, 6H), 1.78 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.20 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.22 (d, 1H).

105	1-etil-propil	metoxi	H	metil	2-metoxi-4-trifluor- metoxi-fenil	2-(2-metoxi-4-tri- fluormetoxi-fenil)-5- -(1-etil-propoxi)-3- -metoxi-6-metil- -piridin	400.39 (M+1)
106	1-etil-propil	etil	H	metil	2-metoxi-4-trifluor- metoxi-fenil	2-(2-metoxi-4-tri- fluormetoxi-fenil)-5- -(1-etil-propoxi)-3- -metil-6-etil-piridin	0.98 (t, 6H), 1.22 (t, 3H), 1.75 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 2.82 (q, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.18 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.22 (d, 1H)
107	1-etil-propil	CH ₃ NH	H	metil	4-izopropil-6- metoxi-2-piridil	[3-metil-5-(1-etil- -propoxi)-5'-izo- propil-3'-metoxi- -[2,2']bipiridinil-6-il]- -metil-amin	
108	1-etil-propil	CH ₃ NH	H	etil	4-izopropil-6- metoxi-2-piridil	[3-etil-5-(1-etil- -propoxi)-5'-izo- propil-3'-metoxi- -[2,2']bipiridinil-6-il]- -metil-amin	

109	1-etil-propil	CH ₃ O	H	metil	4-izopropil-6-metoksi-2-piridil	3-metil-5-(1-etil-propoksi)-5'-izo-propil-6,3'-dimetoksi-[2,2']bipiridinil	
110	1-etil-propil	CH ₃ O	H	etil	4-izopropil-6-metoksi-2-piridil	3-etil-5-(1-etil-propoksi)-5'-izo-propil-6,3'-dimetoksi-[2,2']bipiridinil	
111	1-etil-propil	CH ₃ NH	H	metil	2-etil-4-izopropil-5-metoksi-3-piridil	[2'-etil-5-(1-etil-propoksi)-6'-izo-propil-5'-metoksi-3-metil-[2,3']bipiridinil-6-il]-metil-amin	
112	1-etil-propil	CH ₃ NH	H	etil	2-etil-4-izopropil-5-metoksi-3-piridil	[3,2'-dietil-5-(1-etil-propoksi)-6'-izo-propil-5'-metoksi-[2,3']bipiridinil-6-il]-metil-amin	
113	1-etil-propil	etil	H	metil	2-etil-4-izopropil-5-metoksi-3-piridil	6,2'-dietil-5-(1-etil-propoksi)-6'-izo-propil-5'-metoksi-3-metil-[2,3']bipiridinil	

114	1-etil-propil	etil	H	etil	2-etil-4-izopropil-5-metoksi-3-piridil	3,6,2'-trietil-5-(1-etil-propoksi)-6'-izopropil-5'-metoksi-[2,3']bipiridinil	
115	1-etil-propil	CH ₃ NH	H	metil	2-metil-4-izopropilamino-5-metoksi-3-piridil	5-(1-etil-propoksi)-N6'-izopropil-5'-metoksi-3,2',N6'-trimetil-[2,3']bipiridinil-6,6'-diamin	
116	1-etil-propil	CH ₃ NH	H	etil	2-metil-4-izopropilamino-5-metoksi-3-piridil	3-etil-5-(1-etil-propoksi)-N6'-izopropil-5'-metoksi2',N6-dimetil-[2,3']bipiridinil-6,6'-diamin	
117	1-etil-propil	etil	H	metil	2-metil-4-izopropilamino-5-metoksi-3-piridil	[6-etil-5-(1-etil-propoksi)-5'-metoksi-3,2'-dimetil-[2,3']bipiridinil-6'-il]-izopropil-amin	

118	1-etil-propil	etil	H	etil	2-metil-4-izopropilamino-5-metoksi-3-piridil	[3,6-dietil-5-(1-etil-propoksi)-5'-metoksi-2'-metil-[2,3']bipiridinil-6'-il]-izo-propil-amin	
119	1-etil-propil	CH ₃ NH	H	metil	2,4,6-trimetil-5-(4-metil-oxazol-2-il)	[3-metil-5-(1-etil-propoksi)-2',4',6'-trimetil-5'-(4-metil-oxazol-2-il)-[2,3']bipiridinil-6-il]-meetil-amin	
120	1-etil-propil	CH ₃ NH	H	etil	2,4,6-trimetil-5-(4-metil-oxazol-2-il)	[3-etil-5-(1-etil-propoksi)-2',4',6'-trimetil-5'-(4-metil-oxazol-2-il)-[2,3']bipiridinil-6-il]-meetil-amin	
121	1-etil-propil	etil	H	metil	2,4,6-trimetil-5-(4-metil-oxazol-2-il)	3-metil-6-etil-5-(1-etil-propoksi)-2',4',6'-trimetil-5'-(4-metil-oxazol-2-il)-[2,3']bipiridinil	

122	1-etil-propil	etil	H	etil	2,4,6-trimetil-5-(4-metil-oxazol-2-il)	3,6-dietil-5-(1-etil-propoxi)-2',4',6'-trimetil-5'-(4-metil-oxazol-2-il)-[2,3']bipiridinil	
123	1-etil-propil	CH ₃ NH	H	metil	4-izopropoxi-6-metoksi-3-piridil	[3-metil-5-(1-etil-propoxi)-6'-izopropoxi-4'-metoksi-[2,3']bipiridinil-6-il]-metil-amin	
124	1-etil-propil	CH ₃ NH	H	etil	4-izopropoxi-6-metoksi-3-piridil	[3-etil-5-(1-etil-propoxi)-6'-izopropoxi-4'-metoksi-[2,3']bipiridinil-6-il]-metil-amin	
125	1-etil-propil	etil	H	metil	4-izopropoxi-6-metoksi-3-piridil	3-metil-6-etil-5-(1-etil-propoxi)-6'-izopropoxi-4'-metoksi-[2,3']bipiridinil	

126	1-etil-propil	etil	H	etil	4-izopropoxi-6-metoxi-3-piridil	3,6-dietil-5-(1-etil-propoxi)-6'-izo-propoxi-4'-metoxi-[2,3']bipiridinil	
-----	---------------	------	---	------	---------------------------------	--	--

II. táblázat

Cpd. #	R ₁	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	A	IUPAC elnevezés	Analitikai adatok MS (M+1)
127	CH ₃ NH	H	CH ₃	CH ₃ O	CF ₃ O	CH	3-(1-etilpropoxi)-6-[2-metoxi-4-(trifluormetoxi)-fenil]-N,5-dimetilpiridin-2-amin	399, 4
128	CH ₃ NH	H	CH ₃ CH ₂	CH ₃ O	CF ₃ O	CH	5-etil-3-(1-etilpropoxi)-6-[2-metoxi-4-(trifluormetoxi)-fenil]-N-metilpiridin-2-amin	413, 4

129	CH ₃ NH	H	Br	CH ₃ O	CF ₃ O	CH	5-bróm-3-(1-etilpropoxi)-6-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)-fenil]-N-metilpiridin-2-amin	463,3, 465,3
130	CH ₃ NH	H	CH ₃ CH ₂	Cl	CH ₃ O	CH	6-(2-klór-4-metoxifenil)-5-etil-3-(1-etilpropoxi)-N-metilpiridin-2-amin	363,3, 365,3
131	CH ₃ NH	H	CH ₃	Cl	CH ₃ O	CH	6-(2-klór-4-metoxifenil)-3-(1-etilpropoxi)-N,5-dimetilpiridin-2-amin	349,4, 351,4
132	CH ₃ NH	H	Br	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ CHO	CH	5-bróm-3-(1-etilpropoxi)-6-(4-izopropoxi-2-metoxifenil)-N-metilpiridin-2-amin	437,3, 439,3
133	CH ₃ NH	H	CH ₃	Cl	(CH ₃) ₂ CHO	CH	6-(2-klór-4-izopropoxifenil)-3-(1-etilpropoxi)-N,5-dimetilpiridin-2-amin	377,4, 379,4
134	CH ₃ NH	H	Br	Cl	(CH ₃) ₂ CHO	CH	5-bróm-6-(2-klór-4-izopropoxifenil)-3-(1-etilpropoxi)-N-metilpiridin-2-amin	441,2, 443,2, 445,2

135	CH ₃ NH	H	Cl	CH ₃ O	CHF ₂ O	CH	5-klór-6-[4-(difluormetoxi)-2-metoxifenil]-3-(1-etilpropoxi)-N-metilpiridin-2-amin	401, 4, 403, 4
136	CH ₃ NH	H	Br	CH ₃ O	CHF ₂ O	CH	5-bróm-6-[4-(difluormetoxi)-2-metoxifenil]-3-(1-etilpropoxi)-N-metilpiridin-2-amin	445, 2, 447, 2
137	CH ₃ NH	H	CH ₃	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ CHO	CH	3-(1-etilpropoxi)-6-(4-izopropoxi)-2-metoxifenil)-N, 5-dimetilpiridin-2-amin	373, 4
138	CH ₃ NH	H	CH ₃ CH ₂	CH ₃ O	CHF ₂ O	CH	6-[4-(difluormetoxi)-2-metoxifenil]-5-etil-3-(1-etilpropoxi)-N-metilpiridin-2-amin	395, 5
139	CH ₃ NH	H	CH ₃	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ CH	CH	3-(1-etilpropoxi)-6-(4-izopropil-2-metoxifenil)-N, 5-dimetilpiridin-2-amin	357, 5
140	CH ₃ NH	H	CH ₃ CH ₂	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ CH	CH	5-etil-3-(1-etilpropoxi)-6-(4-izopropil-2-metoxifenil)-N-metilpiridin-2-amin	371, 4

141	CH ₃ NH	H	Br	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ CH	CH	5-bróm-3-(1-etilpropoxi)-6-(4-izopropil-2-metoxifenil)-N-metilpiridin-2-amin	421,4, 423,4
142	CH ₃ NH	H	Br	Cl	CH ₃ O	CH	5-bróm-6-(2-klór-4-metoxifenil)-3-(1-etilpropoxi)-N-metilpiridin-2-amin	413,2, 415,2, 417,2
143	CH ₃ NH	H	H	Cl	CH ₃ O	CH	6-(2-klór-4-metoxifenil)-3-(1-etilpropoxi)-N-metilpiridin-2-amin	335,2, 337,2
144	CH ₃ NH	H	Br	CF ₃ O	CH ₃ O	CH	5-bróm-3-(1-etilpropoxi)-6-[4-metoxi-2-(trifluorometoxi)-fenil]-N-metilpiridin-2-amin	463,1, 465,1
145	CH ₃ NH	H	H	CF ₃ O	CH ₃ O	CH	3-(1-etilpropoxi)-6-[4-metoxi-2-(trifluorometoxi)-fenil]-N-metilpiridin-2-amin	385,2
146	CH ₃ NH	H	CH ₃ CH ₂	CF ₃ O	CH ₃ O	CH	5-etil-3-(1-etilpropoxi)-6-[4-metoxi-2-(trifluorometoxi)-fenil]-N-metilpiridin-2-amin	413,3

147	CH ₃ NH	H	CH ₃	CF ₃ O	CH ₃ O	CH	3-(1-etilpropoxi)-6-[4-metoxi-2-(trifluormetoxi)-fenil]-N,5-dimetilpiridin-2-amin	399,3	
148	CH ₃ NH	H	CH ₃	CH ₃ O	CF ₃	CH	3-(1-etilpropoxi)-6-[2-metoxi-4-(trifluormetoxi)-fenil]-N,5-dimetilpiridin-2-amin	383,3	
149	H	Cl	CH ₃	CH ₃ O	CF ₃	CH	4-klór-5-(1-etilpropoxi)-2-[2-metoxi-4-(trifluormetil)-fenil]-3-metilpiridin	388,2, 390,2	
150	Cl	H	CH ₃	CH ₃ O	CF ₃	CH	2-klór-3-(1-etilpropoxi)-6-[2-metoxi-4-(trifluormetil)-fenil]-5-metilpiridin	388,2, 390,2	
151	H	H	CH ₃	CH ₃ O	CF ₃	CH	5-(1-etilpropoxi)-2-[2-metoxi-4-(trifluormetil)-fenil]-3-metilpiridin	354,2	
152	CH ₃ CH ₂	H	CH ₃ CH ₂	CF ₃ O	CH ₃ O	CH	2,5-dietil-3-(1-etilpropoxi)-6-[4-metoxi-2-(trifluormetoxi)-fenil]-piridin	412,25	

4303

153	CH ₃ CH ₂	H	CH ₃ CH ₂	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ CHO	CH	2,5-dietil-3-(1-etilpropoxi)- -6-(4-izopropoxi-2- -metoxifenil)-piridin	386, 30
154	CH ₃ CH ₂	H	CH ₃ CH ₂	CH ₃ O	CH ₃ CH ₂ O	CH	2-(4-etoxi-2-metoxifenil)- -3,6-dietil-5-(1-etil- propoxi)-piridin	372, 27
155	CH ₃ CH ₂	H	CH ₃ CH ₂	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ CH	CH	2,5-dietil-3-(1-etilpropoxi)- -6-(4-izopropoxi-2- -metoxifenil)-piridin	370, 33
156	CH ₃ CH ₂	H	CH ₃ CH ₂	CH ₃ O	CHF ₂ O	CH	2-[4-(difluormetoxi)-2- -metoxifenil]-3,6-dietil-5- -(1-etilpropoxi)-piridin	394, 25
157	CH ₃ CH ₂	H	CH ₃ CH ₂	CH ₃ O	CF ₃ O	CH	2,5-dietil-4-(1-etilpropoxi)- -6-[2-metoxi-4-(trifluor- metoxi)-fenil]-piridin	412, 25
158	CH ₃ CH ₂	H	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	(CH ₃) ₂ CHNH	N	2',3,6-trietil-5-(1-etil- propoxi)-N-izopropil-2,3'- -bipiridin-6'-amin	384, 27
159	CH ₃ NH	H	CH ₃	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ CH	N	5-(1-etilpropoxi)-6'-izo- propil-2'-metoxi-N,3-di- metil-2,3'-bipiridin-6-amin	358, 4

160	CH ₃ NH	H	CH ₃ CH ₂	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ CH	N	3-etil-5-(1-etilpropoxi)-6'- -izopropil-2'-metoxi-N-me- til-2,3'-bipiridin-6-amin	372,5
161	CH ₃ CH ₂	H	CH ₃ CH ₂	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ CH	N	3,6-dietil-5-(1-etilpropoxi)- -6'-izopropil-2'-metoxi-2,3'- -bipiridin	371,33
162	CH ₃ NH	H	Br	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ CH	N	3-bróm-5-(1-etilpropoxi)-6'- -izopropil-2'-metoxi-N-me- til-2,3'-bipiridin-6-amin	422,3, 424,3
163	CH ₃ NH	H	H	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ CH	N	5-(1-etilpropoxi)-6'-izo- propil-2'-metoxi-N-metil- -2,3'-bipiridin-6-amin	344,3
164	CH ₃ NH	H	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂ O	(CH ₃) ₂ CH	N	2'-etoxi-3-etil-5-(1-etil- propoxi)-6'-izopropil-N- -metil-2,3'-bipiridin-6-amin	386,3
165	(CH ₃ CH ₂) (CH ₃)N-	H	CH ₃ CH ₂	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ CH	N	2'-etoxi-N,3-dietil-5-(1- -etilpropoxi)-6'-izopropil-N- -metil-2,3'-bipiridin-6-amin	414,4
166	CH ₃ NH	H	Cl	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ CH	N	3-klór-5-(1-etilpropoxi)-6'- -izopropil-2'-metoxi-N- -metil-2,3'-bipiridin-6-amin	378,3, 380,3

4.8.2008

167	CH ₃ NH	H	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	(CH ₃) ₂ CH	N	2',3-dietil-5-(1-etilpropoksi)-6'-izopropil-N-metil-2,3'-bipiridin-6-amin	370,4
168	CH ₃ NH	H	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	(CH ₃) ₂ CH	N	[2'-etoksi-3-etil-5-(1-etil-propoksi)-6'-izopropil-[2,3']bipiridinil-6-il]-metil-amin	
169	CH ₃ NH	H	CH ₃ CH ₂	CH ₃	(CH ₃) ₂ CH	N	[2'-metil-3-etil-5-(1-etil-propoksi)-6'-izopropil-[2,3']bipiridinil-6-il]-metil-amin	
170	CH ₃ NH	H	CH ₃ CH ₂	CH ₃	(CH ₃) ₂ CH-O	N	[2'-metil-3-etil-5-(1-etil-propoksi)-6'-izopropoksi-[2,3']bipiridinil-6-il]-metil-amin	
171	CH ₃ NH	H	CH ₃ CH ₂	CH ₃	(CH ₃) ₂ N	N	3-etil-5-(1-etil-propoksi)-2',N6,N6',N6'-tetrametil-[2,3']bipiridinil-6,6'-diamin	
172	CH ₃ NH	H	CH ₃	HOCH ₂	(CH ₃) ₂ CH	N	[2'-hidroximetil-3-metil-5-(1-etil-propoksi)-6'-izopropil-[2,3']bipiridinil-6-il]-metil-amin	

173	CH ₃ NH	H	CH ₃ CH ₂	HOCH ₂	(CH ₃) ₂ CH	N	[2'-hidroksimetil-3-etil-5-(1-etil-propoksi)-6'-izopropil-[2,3']bipiridinil-6-il]-metil-amin	
174	CH ₃ O	H	CH ₃ CH ₂	HOCH ₂	(CH ₃) ₂ CH	N	[5-(1-etil-propoksi)-6'-izopropil-6-metoksi-3-metil-[2,3']bipiridinil-2'-il]-metanol	
175	CH ₃ O	H	CH ₃ CH ₂	HOCH ₂	(CH ₃) ₂ CH	N	[5-(1-etil-propoksi)-6'-izopropil-6-metoksi-3-etil-[2,3']bipiridinil-2'-il]-metanol	
176	CH ₃ NH	H	CN	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ CH-O	CH	[5-(1-etil-propoksi)-2-(4-izopropoksi-2-metoksi-fenil)-6-metilamino-nikotinonitril	
177	NH ₂ CH ₂	H	CH ₃ CH ₂	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ CH-O	CH	C-[5-etil-3-(1-etil-propoksi)-6-(4-izopropoksi-2-metoksi-fenil)-piridin-2-il]-metilamin	

178	CH ₃ NH	H	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	(CH ₃) ₂ CH	N	[3,2'-dietil-5-(1-etil- -propoxi)-6'-izopropil- -[2,3']bipiridinil-6-il]-me- tilamin	
179	CH ₃ CH ₂	H	CH ₃ CH ₂	CH ₃ O	CF ₃	N	3,6-dietil-5-(1-etil- -propoxi)-2'-metoxi-6'- -trifluormetil-[2,3']bipi- ridinil	
180	CH ₃ NH	H	CH ₃ CH ₂	CH ₃	(CH ₃) ₂ CH	N	[3-etil-2'-metil-5-(1-etil- -propoxi)-6'-izopropil- [2,3']bipiridinil-6-il]-metil- -amin	
181	CH ₃ NH	H	CH ₃ CH ₂	(CH ₃) ₂ CH-O	(CH ₃) ₂ CH	N	[3-etil-5-(1-etil-propoxi)-2'- -izopropoxi-6'-izopropil- [2,3']bipiridinil-6-il]-metil- -amin	
182	CH ₃ CH ₂	H	CH ₃ CH ₂	Cl	CH ₃ O	CH	2-(2-klór-4-metoxi-fenil)- -3,6-dietil-5-(1-etil- propoxi)-piridin	
183	CH ₃ CH ₂	H	CH ₃ CH ₂	Cl	CH ₃ CH ₂ O	CH	2-(2-klór-4-etoxi-fenil)-3,6- dietil-5-(1-etil-propoxi)- piridin	

184	CH ₃ NH	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ O	(CH ₂) ₂ CH	N	[2'-etoxi-5-(1-etil-propoxi)- -6'-izopropil-3-metil-[2,3']- bipiridinil-6-il]-metil-amin	
185	CH ₃ NH	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂	(CH ₃) ₂ CH	N	[2'-etil-5-(1-etil-propoxi)- -6'-izopropil-3-metil- -[2,3']bipiridinil-6-il]-metil- -amin	
186	CH ₃ NH	H	CH ₃ CH ₂	Cl	(CH ₃) ₂ CH	CH	2-(2-klór-4-izopropoxi- -fenil)-3,6-dietil-5-(1-etil- -propoxi)-piridin	

4.5508

III. táblázat

Cpd. #	R _x	R _y	R ₃	Ar	Név	Analitikai adatok MS (M + 1) vagy NMR (ppm)
191	propil	propil	klór	2-metoxi-4,6-dimetil-fenil	[5-etil-6-(2-metoxi-4,6-dimetil-fenil)-2-metil-4-klór-piridin-3-il]-dipropil-amin	389, 3, 391, 3
192	propil	ciklopropil-metil	H	2-metil-4-metoxi-fenil	ciklopropilmetil-[5-etil-6-(2-metil-4-metoxi-fenil)-2-metil-piridin-3-il]-propil-amin	MS 353 (M+H). NMR 7.30(s,1H), 7.11(d,1H), 6.80(s,1H), 6.78(d,1H), 3.83(s,3H), 3.11(t,2H), 2.83(d,2H), 2.57(s,3H), 2.37(q,2H), 2.04(s,3H), 1.48(m,2H), 1.01(t,3H), 0.90(t,3H), 0.89(m,1H), 0.42(m,2H), 0.01(m,2H).
193	propil	izopropil	H	2-metil-4-metoxi-fenil	Izopropilmetil-[5-etil-6-(2-metil-4-metoxi-fenil)-2-metil-piridin-3-il]-propil-amin	MS 355 (M+H). NMR 7.26(d,1H), 7.11(d,1H), 6.80(s,1H), 6.78(d,1H), 3.83(s,3H), 2.80(t,2H), 2.80(d,2H), 2.57(s,3H), 2.37(q,2H), 2.08(s,3H), 1.73(m,1H), 1.49(m,2H), 1.02(t,3H), 0.94(d,6H), 0.88(t,3H).

194	propil	3-metil-butil	H	2-metil-4-metoksi-fenil	3-metil-butil-[5-etil-6-(2-metil-4-metoksi-fenil)-2-metil-piridin-3-il]-propil-amin	MS 359 (M+H). NMR 7.24(s,1H), 7.12(d,1H), 6.80(s,1H), 6.78(d,1H), 3.83(s,3H), 3.00(q,2H), 2.93(q,2H), 2.52(s,3H), 2.37(q,2H), 2.07(s,3H), 1.59(m,1H), 1.50(m,2H), 1.37(m,2H), 1.02(t,3H), 0.90(m,9H).
195	propil	benzil	H	2-metil-4-metoksi-fenil	benzil-[5-etil-6-(2-metil-4-metoksi-fenil)-2-metil-piridin-3-il]-propil-amin	389.2
196	propil	piridin-2-il-metil	H	2-metil-4-metoksi-fenil	Piridin-2-ilmetil-[5-etil-6-(2-metil-4-metoksi-fenil)-2-metil-piridin-3-il]-propil-amin	390.3
197	propil	etil	H	2-metil-4-metoksi-fenil	[5-etil-6-(2-metil-4-metoksi-fenil)-2-metil-piridin-3-il]-etil-propil-amin	MS 327 (M+H). NMR 7.25(s,1H), 7.11(d,1H), 6.80(s,1H), 6.75(d,2H), 3.81(s,3H), 3.05(q,2H), 2.96(t,2H), 2.52(s,3H), 2.36(q,2H), 2.06(s,3H), 2.48(m,2H), 1.01(t,3H), 1.00(t,3H), 0.89(t,3H).
198	propil	propil	H	2,4-dimetokifenil	[5-etil-6-(2,4-dimetokifenil)-2-metil-piridin-3-il]-dipropil-amin	MS 357 (M+H). NMR 7.24(s,1H), 7.15(d,1H), 6.55(d,1H), 6.51(s,1H), 3.84(s,3H), 3.72(s,3H), 2.92(t,4H), 2.51(s,3H), 2.40(q,2H), 1.48(m,4H), 1.06(t,3H), 0.88(t,6H).

199	propil	ciklopropil-metil	H	2,4-dimetoxifenil	ciklopropil-metil-[5- etil-6-(2,4-dimetoxi- fenil)-2-metil-piridin- 3-il]-propil-amin	MS 369 (M+H). NMR 7.28(s,1H), 7.16(d,1H), 6.56(d,1H), 6.50(s,1H), 3.84(s,3H), 3.72(s,3H), 3.09(t,2H), 2.83(d,2H), 2.54(s,3H), 2.39(q,2H), 1.48(m,2H), 1.05(t,3H), 0.89(t,3H), 0.88(m,1H), 0.44(m,2H), 0.06(m,2H).
200	propil	3-metil- butil	H	2,4-dimetoxifenil	3-metil-butyl-[5-etil- 6-(2,4-dimetoxi- fenil)-2-metil-piridin- 3-il]-propil-amin	MS 385 (M+H). NMR 7.22(s,1H), 7.18(d,1H), 6.56(d,1H), 6.50(s,1H), 3.87(s,3H), 3.72(s,3H), 2.98(t,2H), 2.91(t,2H), 2.52(s,3H), 2.41(q,2H), 1.59(m,1H), 1.49(m,2H), 1.38(m,2H), 1.06(t,3H), 0.90(d,6H), 0.88(t,3H).
201	propil	benzil	H	2,4-dimetoxifenil	benzil-[5-etil-6-(2,4- dimetoxi-fenil)-2- metil-piridin-3-il]- propil-amin	405.4
202	propil	etil	H	2,4-dimetoxifenil	[5-etil-6-(2,4- dimetoxifenil)-2- metil-piridin-3-il]- etil-propil-amin	MS 343 (M+H). NMR 7.22(s,1H), 7.18(d,1H), 6.55(d,1H), 6.50(s,1H), 3.86(s,3H), 3.74(s,3H), 3.02(q,2H), 2.94(t,2H), 2.53(s,3H), 2.39(q,2H), 1.49(m,2H), 1.04(m,6H), 0.90(t,3H).
203	propil	butil	H	2,4-dimetoxifenil	[5-etil-4-klór-6-(2,4- dimetoxi-fenil)-2- metil-piridin-3-il]- propil-butyl-amin	MS 390(M+H). NMR 7.12(d,1H), 6.56(d,1H), 6.50(s,1H), 3.86(s,3H), 3.74(s,3H), 3.07(t,4H), 2.58(s,3H), 2.50(m,2H), 1.49(m,4H), 0.99(t,3H), 0.90(t,6H).

204	3-metil-butil	propil	metoxi	2,4-dimetoxifenil	3-metil-butil-[5-etil-4-metoxi-6-(2,4-dimetoxifenil)-2-metil-piridin-3-il]-propil-amin	MS 415 (M+H). NMR 7.15(d,1H), 6.54(d,1H), 6.51(s,1H), 3.89(s,3H), 3.86(s,3H), 3.72(s,3H), 3.04(m,4H), 2.52(s,3H), 2.49(m,2H), 1.52(m,3H), 1.40(m,2H), 0.90(m,12H).
-----	---------------	--------	--------	-------------------	--	--

4. táblázat

Cmp #	R _x	R _y	R ₁	R ₄	R ₅	R ₆	IUPAC elnevezés	Analitikai adatok MS (M+1)
205	H	1-etil-propil	CH ₃ O	CH ₃	CH ₃ O	CF ₃ O		
206	H	1-etil-propil	CH ₃ CH ₂ O-	CH ₃	CH ₃ O	CF ₃ O		
207	propil	propil	CH ₃ CH ₂	CH ₃	CH ₃ O	CF ₃ O		
208	H	propil	CH ₃ CH ₂	CH ₃	CH ₃ O	CF ₃ O		

209	H		1-ethyl- propil	CH ₃ CH ₂	CH ₃		CH ₃ O	CF ₃ O		
210	H		CH ₃ (CH ₂) ₂ (C=O)	CH ₃ O	CH ₃		CH ₃ O	CF ₃ O		

További (I) általános képletű vegyületek.

[(I') képletű vegyület]

211. N,N-dietil-6-[2-metoxi-4-(trifluor-metoxi)-fenil]-5-metil-2-(metil-amino)-nikotinamid MS (M+1): 426,4

5 212. 2-etil-1-[5-etil-6-(4-izopropoxi-2-metoxi-fenil)-2-metoxi-piridin-3-il]-bután-1-ol

213. 5-etil-6-(4-izopropoxi-2-metoxi-fenil)-2-metil-amino-N,N-dipropil-nikotinamid

10 10. Példa

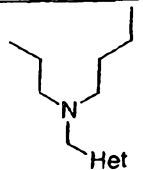
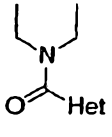
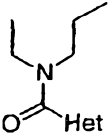
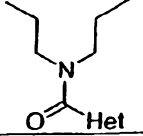
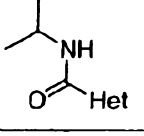
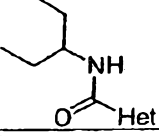
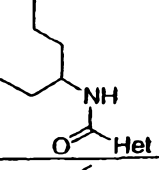
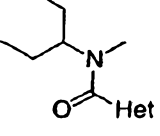
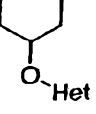
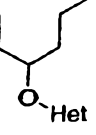
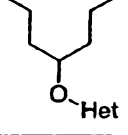
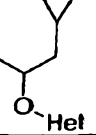
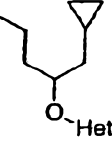
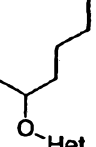
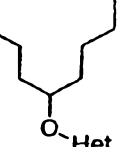
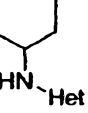
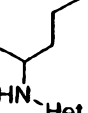
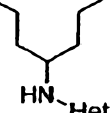
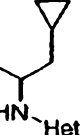
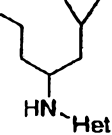
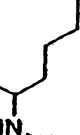
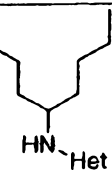
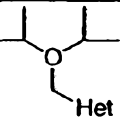
További (I) általános képletű vegyületek

Az alábbi R₂-Mátrix, Het-Mátrix és az Ar-Mátrix táblázatok egy sor további (I) általános képletű szerkezeti elemet tartalmaznak. A vegyületeket az R₂-Mátrix bármely elemének a Het-Mátrix bármely elemével való kombinálásával képezhetjük, majd ezt a molekularészt az Ar-Mátrix bármely elemével kombinálva az (I) általános képletű vegyületeket kapjuk. Például, az R₂-Mátrix 143 jelű elemét a Het-Mátrix 304 jelű elemével kombinálva a 143203 jelű szerkezeti elemet kapjuk eredményül. Ezt a szerkezeti elemet az Ar-Mátrix 304 jelű elemével kombinálva a 143203304 kódjelű (I) általános képletű vegyületet kapjuk.

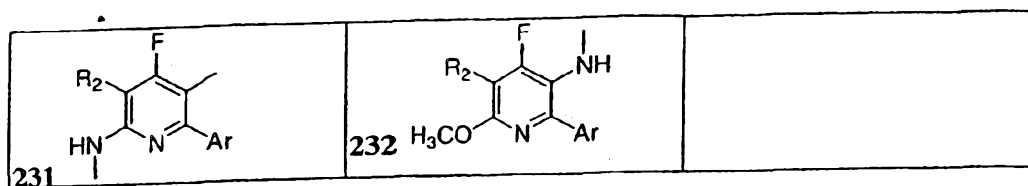
(XII. reakcióvázlat)

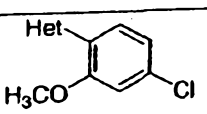
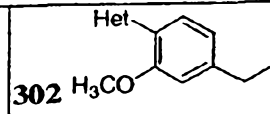
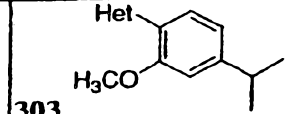
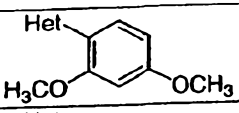
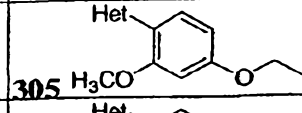
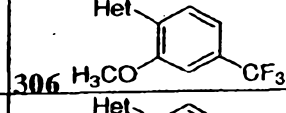
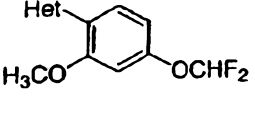
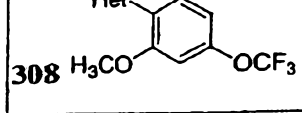
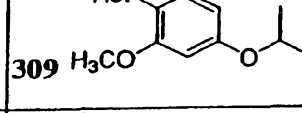
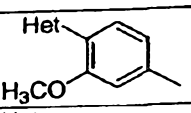
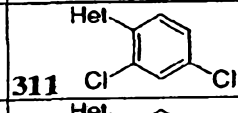
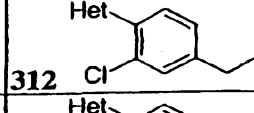
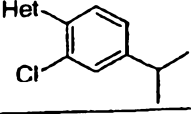
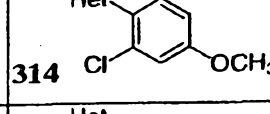
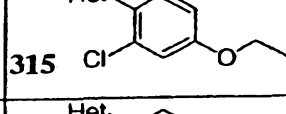
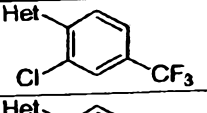
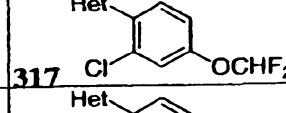
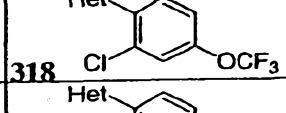
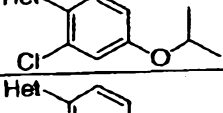
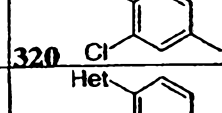
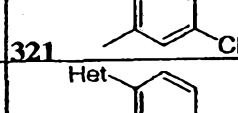
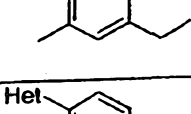
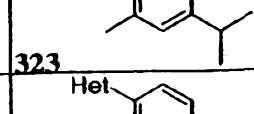
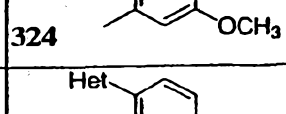
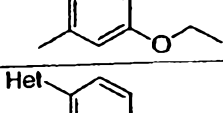
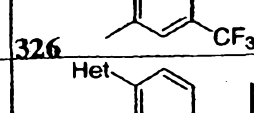
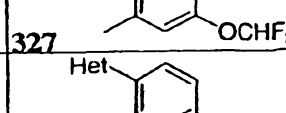
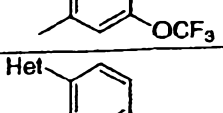
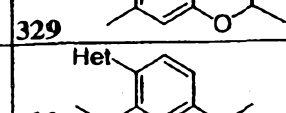
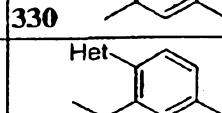
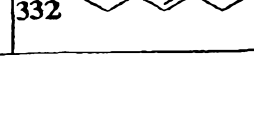
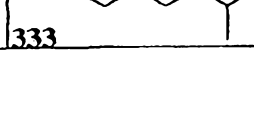
Ez szerint a találmány az R₂-Het-Ar általános képletű vegyületekre és gyógyászatilag elfogadható sóira vonatkozik, ahol R₂ jelentése az R₂-Mátrix bármely 102-151 jelű szerkezeti eleme, a Het a Het-Mátrix bármely 201-232 jelű szerkezeti eleme és a Ar az Ar-Mátrix bármely 301-380 jelű szerkezeti eleme.

R ₂ -Matrix		
101 	102 	103 
104 	105 	106 
107 	108 	109 
110 	111 	112 
113 	114 	115 
116 	117 	118 
119 	120 	121 
122 	123 	124 
125 	126 	127 

128 	129 	130 
131 	132 	133 
134 	135 	136 
137 	138 	139 
140 	141 	142 
143 	144 	145 
146 	147 	148 
149 	150 	

Het-Matrix		
201	202	203
204	205	206
207	208	209
210	211	212
213	214	215
216	217	218
219	220	221
222	223	224
225	226	227
228	229	230



Ar-Matrix		
301 	302 	303 
304 	305 	306 
307 	308 	309 
310 	311 	312 
313 	314 	315 
316 	317 	318 
319 	320 	321 
322 	323 	324 
325 	326 	327 
328 	329 	330 
331 	332 	333 

334		335		336	
337		338		339	
340		341		342	
343		344		345	
346		347		348	
349		350		351	
352		353		354	
355		356		357	
358		359		360	
361		362		363	
364		365		366	
367		368		369	
370		371		372	
373		374		375	

5

376		377		378	
379		380			

11. példa

CRF receptor kapcsolódási vizsgálat

- 10 A fentiek alapján a következőkben ismertetett teszt egy standard in vitro CRF receptorkötési teszt. A találmány szerinti vegyületek gyógyászati hasznosságát a következő CRF1 receptorkötési aktivitás mérésére alkalmas tesztel mutatjuk be.
- 15 A CRF receptorkötést a Grigoriadis és De Souza, *Methods in Neurosciences* 5, (1991) irodalmi helyen közölt tesztjének módosított változatával végeztük. Az IMR-32 humán neuroblasztóma sejteket, amelyek egy olyan sejtvonalat képviselnek, amelyet indukálni lehet arra, hogy expresszálna a
- 20 CRF1 receptort, egy 10 % borjú magzati szérummal, 25 mM HEPES (pH 7,2) reagenssel, 1 mM nátrium-piruváttal és nem-esszenciális aminosavkészítménnyel (JRH Biosciences, Cat-58572) kiegészített EMEM w/Earle's BSS (JRH Biosciences, Cat- 51411) összetételű tápközegben tenyésztettük. A sejtek
- 25 kiindulási tenyészetét konfluens állapotig növesztettük, majd hetente két alkalommal 1:2 - 1:4 arányban szétosztottuk őket (a sejteket a szétosztás során No-Zyme, JRH Biosciences, Cat- 59226 alkalmazásával mozdítottuk el). A CRF1 receptor expressziójának indukálása céljából a sejtenyészetet

körülbelül 80 %-os konfluencia állapotig növesztettük, majd a
tenyészközeget 2,5 μ M 5-bróm-2'-dezoxiuridin (BrdU, Sigma,
Cat- B9285) tartalmú közegre cseréltük. A BrdU-t tartalmazó
közeget 3-4 naponta kicseréltük és a sejteket 10 napos BrdU
5 kezelés után centrifugálással (No-Zyme alkalmazásával)
nyertük ki. Az így kapott sejteket membrán homogenátumok
előállítására való felhasználásukig -80°C-on tároltuk.

A receptort tartalmazó membránpreparátum előállítása
céljából a sejteket egy mosópufferben (összetétel: 50 mM Tris
10 HCl, 10 mM $MgCl_2$, 2mM EGTA, pH 7,4) homogenizáltuk, majd
10 percen át 4 °C-on 48,000 x g gyorsulással centrifugáltuk.
Az üledéket mosópufferben újra felfuszpendáltuk, majd a
homogenizálást és a centrifugálást még egy alkalommal
megismételtük.

15 A kicentrifugált, CRF receptorokat tartalmazó
membránpogácsát ismét felfuszpendáltuk, majd a
koncentrációjukat a kötő pufferben (összetétel: a fent
ismertetett Tris puffer + 0,1 % BSA és 0,1 mM bacitracin) 1,0
mg membrán protein/ml értékre állítottuk be. A kötési tesztet
20 oly módon végeztük, hogy 150 μ l membrán készítményt
kimértünk egy 96 üreges mikrotálcára, amely 50 μ l ^{125}I -CRF-t
(SA 2200 Ci/mmol, 100 pM végső koncentráció) és 2 μ l
kísérleti vegyületet tartalmazott. A kötést 2 óra alatt
szobahőmérsékleten hajtottuk végre. A mikrotálcáról 50 mM
25 Trisz puffer pH 7,4 felhasználásával és egy BRANDEL 96
üreges sejt betakarító készülékkel nyertük ki, a szűrőket 1,5
órán át 1 %-os PEI-ben áztattuk, majd a gamma sugárzást egy
Wallac 1205 BETAPLATE folyadékszintillációs számoló
berendezéssel mértük. A nem-specifikus kötést hideg 2 μ M
30 CRF-ral határoztuk meg. Az IC_{50} értékeket az RS/1 (BBN
Software Products Corp., Cambridge, MA) nemlináris
görbeillesztő program alkalmazásával számoltuk ki.

Az (I) általános képletű vegyületek IC_{50} értékkel kifejezett kötési affinitása általában körülbelül 0,5 nM és körülbelül 10 μ M érték között van. Az előnyös (I) általános képletű vegyületek IC_{50} értéke $\leq 1,5 \mu$ M, az előnyösebb (I) általános képletű vegyületek IC_{50} értéke ≤ 500 nM, a még előnyösebb (I) általános képletű vegyületek IC_{50} értéke ≤ 100 nM, és a legelőnyösebb (I) általános képletű vegyületek IC_{50} értéke ≤ 10 nM.

Azokat az 1. - 9. példákban bemutatott (I) általános képletű vegyületeket, amelyekre nézve analitikai adatok álltak rendelkezésre, a fenti teszt alkalmazásával teszteltük és azt találtuk, hogy az IC_{50} értékeik $\leq 4 \mu$ M koncentrációtartományban vannak.

15 12. Példa

(I) általános képletű izotópjelzett teszt vegyületek előállítása.

Az (I) általános képletű vegyületek izotópjelzett változatait olyan kiindulási vegyületek felhasználásával állítjuk elő, amelyek legalább egy radioizotóp atomot tartalmaznak.

20 Legalább egy, a következők közül választott elem radioizotópját alkalmaztuk: szén (előnyösen ^{14}C), hidrogén (előnyösen ^3H), kén (előnyösen ^{35}S) vagy jód (^{125}I). Ezeket a radiojelzett teszt vegyületeket célszerűen egy izotópjelzett vegyületet előállítására szakosodott szállító szintetizálja. Ilyen

25 szállító például az Amersham Corporation, Arlington Heights, IL; Cambridge Isotope Laboratories, Inc., Andover, MA; SRI International, Menlo Park, CA; Wizard Laboratories, West Sacramento, CA; SchemSyn Laboratories, Lexena, KS; Americal Radiolabeled Chemicals, Inc., St. Louis, MO; and

30 Moravek Biochemicals Inc., Brea, CA.

Tríciumjelzett teszt vegyületek a szokásos módon

katalitikus eljárással, a tríciummal jelzett ecetsavban platinával katalizált cserével, tríciummal jelzett trifluor-ecetsavban savval katalizált cserével vagy trícium gázban heterogén katalízissel katalizált cserével állítható elő. Ezeket a izotópjelzéses technikákat is rutinszerűen alkalmazza bármelyik fent felsorolt szállító az (I) általános képletű vegyületeket mint szubsztrátokat alkalmazva. Továbbá bizonyos kiindulási vegyületeket trícium gázzal trícium-halogén cserének vethetjük alá, a telítetlen kötéseket trícium gázzal redukálhatjuk vagy ha kivitelezhető nátrium-bór-tritiddel redukálhatunk.

13. Példa

Receptor autoradiográfia.

Receptor autoradiográfiát (receptor leképezést) az előző példákban ismertetett módon előállított izotópjelzett (I) általános képletű vegyületek alkalmazásával in vitro körülmények között Kuhar által a Current Protocols in Pharmacology, John Wiley & Sons, New York (1998) 8.1.1 - 8.1.9. szekcióiban leírt módszerrel végezhetünk.

14. Példa

Az (I) általános képletű előnyös vegyületek további aspektusai.

A legelőnyösebb (I) általános képletű vegyületek emberek gyógykezelésére kezelésére alkalmasak. Ennek megfelelően ezek az előnyös vegyületek nem toxikusak. Nem mutatnak egyszeres vagy többszörös dózisban akut vagy krónikus toxicitást, mutagenitást (amelyet reverz mutációs tesztben, például az Ames testben lehet kimutatni), teratogenitást, nem okoznak tumort és hasonlókat és ritkán idéznek elő káros

- hatásokat (mellékhatásokat), amikor a gyógyászatilag effektív dózisban adagoljuk őket. Előnyös, hogy az előnyös (I) általános képletű vegyületeket bizonyos dózistartományban adagolva (például olyan parenterálisan vagy előnyösen orális
- 5 úton adagolt dózisokban, amelyek effektív in vivo koncentrációkat eredményeznek, illetve előnyösen 10, 50, 100, 150 vagy 200 mg/kg, előnyösen 150 mg/kg dózisokban adagolva) nem nyújtják meg a szív működés QT intervallumát (amelyet elektrokardiográfiás módszerrel, például
- 10 tengerimalacokban, minisertésekben vagy kutyákban mérhetnek). Az előnyös vegyületek ilyen dózisainak öt vagy előnyösen tíz napon keresztül, naponként történő adagolása esetén sem következik be a máj olyan mértékű megnagyobbodása, amelynek eredményeként a máj - testtömeg
- 15 aránya a kontrollhoz képest nem nagyobb mint 100 %, előnyösen nem nagyobb mint 75 % és még előnyösebben nem nagyobb, mint 50 % laboratóriumi rágcsálók (például egerek vagy patkányok) esetében. Egy másik aspektusban, az előnyös vegyületek fent említett dózisainak adagolása esetén sem
- 20 következik be a máj olyan mértékű megnagyobbodása, amelynek eredményeként a máj - testtömeg aránya a kontrollhoz képest nagyobb lenne mint 50 %, előnyösen nem nagyobb mint 25 % és még előnyösebben nem nagyobb, mint 10 % a kutyák vagy más nem rágcsáló állatok esetében.
- 25 A találmány egy további aspektusa szerint az előnyös vegyületek fent említett dózisa in vivo körülmények között előnyösen nem indukálják a máj enzimek (például ALT, LDH vagy AST) kibocsátását a hepatocitákból. Előnyös, hogy ezek a dózisok a kezeletlen kontrollhoz képest nem fokozzák az
- 30 enzimaktivitást nagyobb mértékben, mint 100 %, előnyösen nem nagyobb mértékben, mint 75 % és még előnyösebben nem nagyobb mértékben, mint 50 % a laboratóriumi rágcsálók

esetében. Ugyanígy, in vitro körülmények között (tápközegben vagy más ehhez hasonló oldatokban, amelyek a sejtekkel kerülnek érintkezésbe az inkubálás során), az in vivo körülmények között terápiás hatású dózisok kétszeres, 5 előnyösen ötszörös és még előnyösebben a tízszeres koncentrációi sem okozzák a fent említett májenzimeknek a kibocsátását a hepatocitákból.

Mivel a mellékhatásokat gyakran a nemkívánatos receptor aktiválás vagy antagonizmus okozza, az előnyös (I) általános 10 képletű vegyületek rendkívül szelektíven fejtik ki a receptor moduláló hatásukat és rendkívül szelektíven kötődnek a CRF1 receptorhoz. Ez azt jelenti, hogy ezek a vegyületek a CRF receptorokon kívül nem kötődnek más receptorokhoz magas affinitással, azaz a többi receptorhoz csak nagyobb mint 100 15 nM, előnyösen nagyobb mint 1 μ M, még előnyösebben nagyobb mint 10 μ M és a legelőnyösebben a nagyobb mint 100 μ M koncentrációtartományban kötődnek, illetve ilyen koncentrációtartományban aktiválják vagy gátolják őket. Ilyen receptorok előnyösen az ioncsatorna receptorok, például a 20 nátriumion csatorna receptorok, a neurotranszmitter receptorok, például az alfa- és béta-adrenerg receptorok, a muszkarin receptorok (különösen az m1, m2 és m3 receptorok), a dopamin receptorok és a metabotropikus glutamát receptorok; további ilyen receptorok még a hisztamin 25 receptorok és a citokin receptorok, például az interleukin receptorok, főleg az IL-8 receptorok. Azoknak a receptoroknak egy másik csoportja, amelyekhez az előnyös vegyületek nem kötődnek magas affinitással a GABA_A receptorok, a bioaktív peptid receptorok (például az NPY és VIP receptorok), a 30 neurokinin receptorok, a bradikinin receptorok (például a BK1 és BK2 receptorok), és a hormon receptorok (például a tiotropin kibocsátó hormon receptorok és a melanocita

koncentráló hormon receptorok).

15. Példa

A nátriumcsatorna aktivitás hiánya.

- 5 Az előnyös (I) általános képletű vegyületek nem mutatnak nátriumcsatorna gátló hatást. A nátriumcsatorna aktivitást standard in vitro nátriumcsatorna kötési tesztekkel, például a Brown és mtsai. által a J. Neurosci. 265, 17995-18004 (1986) irodalmi helyen ismertetett módszerrel mérhetjük. Az előnyös
- 10 (I) általános képletű vegyületek 4 μ M koncentrációban kisebb mint 15 %-os, előnyösen kisebb mint 10 %-os mértékben gátolják a nátriumcsatorna specifikus ligandumkötési képességét. A nátriumcsatornára nézve specifikus ligandum lehet például a jelzett batrachotoxinin, tetrodotoxin vagy
- 15 saxitoxin. Ilyen tesztek, például a fent említett Brown és mtsai. által ismertetett tesztek, kereskedelmi szolgáltatás keretében a CEREP, INC., Redmond, WA vállalkozás végez.

- Más módon a nátriumcsatorna aktivitást in vivo körülmények között egy anti-epilepszia teszt alkalmazásával
- 20 mérhetjük. A vegyületek anti-epilepsziás hatását oly módon mérhetjük, hogy teszteljük a vegyületnek azt a képességét, amellyel gátolja a hátsó láb kinyújtását a szupramaximális elektrosokk modellben. Két órával a kísérlet előtt 150-200 g testtömegű hím Han Wistar patkányokat a kísérleti vegyület 1 -
- 25 20 mg-os dózisainak 0,25 %-os metil-cellulóz oldatával készített szuszpenziójával kezeljük intravénásan. Közvetlenül a teszt elkezdése előtt vizuálisan ellenőrizzük, hogy az állatok ataxiásak e. Fülre helyezett elektródokon keresztül 200 mA erősségű, 200 ms időtartamú áramot alkalmazunk és
- 30 megfigyeljük, hogy a hátsó láb kinyúlik e vagy sem. A statisztikai szignifikanciaszámítás standard parametrikus

módszerei, például a Student's T teszt szerint, a $p < 0,1$ vagy még előnyösebben a $p < 0,05$ szinten szignifikáns, hogy az előnyös (I) általános képletű vegyületek nem mutatnak anti-epilepsziás hatást.

5

16. Példa

Optimális in vitro felezési idő.

A vegyületek felezési idejét ($t_{1/2}$ értékét) a következő standard, máj mikroszómákat alkalmazó felezési idő teszttel határozhatjuk meg. A máj mikroszómákat tárolt máj mintákból nyerjük és oly módon készítjük, hogy a P-450 enzimtartalom körülbelül 0,5 nmol/mg protein legyen. A reakciókat 5 ml-es, mélyüreges mikrotálcákon, a következőkben ismertetett módon végezzük:

15

Foszfát puffer: 19 ml 0,1 M NaH_2PO_4 , 81 ml 0,1 M Na_2HPO_4 , pH 7,4 H_3PO_4 alkalmazásával;

CoFaktor keverék: 16,2 mg NADP, 45,4 mg glükóz-6-foszfát 4 ml 100 mM MgCl_2 -ben oldatban oldva;

20 Glükóz-6-foszfát dehidrogenáz: 214,3 μl glükóz-6-foszfát dehidrogenáz, 1285,7 μl deztillált víz;

Kiindulási reakcióelegy: 3 ml CoFaktor keverék, 1,2 ml glükóz-6-foszfát dehidrogenáz.

25 6 azonos mintaüreg mindegyikébe bemérünk 25 μl mikroszómát, 5 μl teszt vegyületet (100 μM törzsoldatból) és 399 μl pH 7,4 értékű 0,1 M foszfát puffert. A 25 μl mikroszómát, 399 μl pH 7,4 értékű 0,1 M foszfát puffert, 5 μl teszt vegyületet (100 μM törzsoldatból), például diazepamot vagy klopapint, tartalmazó hetedik üreget pozitív kontrollként

használjuk. A reakciókat előzetesen 10 percen át 39°C-on inkubáljuk, a hat üreg közül öthöz valamint a pozitív kontroll üreghez 71 µl iniciáló reakcióelegyet (Starting Reaction Mixture) és a hetedik üreghez, amelyet negatív kontrollként használunk, 71 µl 100 mM MgCl₂-ot adunk adunk. A 0, 1, 3, 5 és 10 perc időpontokban 75 µl reakcióelegyet pipetázunk egy 75 µl jéghideg acetonitril tartalmazó 96 rekcióüreges mikrotálcára. A mintákat vortexel lezárjuk, majd 10 percen át 6000 fordulat/perc fordulatszámra centrifugáljuk (Sorval T 6000D rotor). Mindegyik üregből 75 µl felülúszót átviszünk a 96 üreges mikrotálcára, amely üregenként 150 µl belső standardot tartalmaz. A visszamaradó teszt vegyület mennyiségét LCMS alkalmazásával számszerűsítjük. A vegyület koncentrációját az idő függvényében ábrázoljuk és a kísérleti vegyület t_{1/2} értékét a kereskedelembe kapható statisztikai programcsomag alkalmazásával, extrapolációval kapjuk meg.

Az előnyös (I) általános képletű vegyületek t_{1/2} értéke in vitro körülmények között hosszabb, mint 10 perc és rövidebb, mint 4 óra. A legelőnyösebb (I) általános képletű vegyületek t_{1/2} értéke in vitro körülmények között humán máj mikroszómákban 30 perc és 1 óra között van.

17. Példa

MDCK toxicitás.

25 Az akut toxicitást mutató vegyületek a következőkben ismertetett Madin Darby kutya vesét alkalmazó (Madin Darby canine kidney, rövidítés: MDCK) tesztben csökkentik az ATP termelését.

30 Az MDCK sejteket (ATCC no. CCL-34; American Type Culture Collection, Manassas, VA) az ATCC-vel járó használati utasításnak megfelelően steril körülmények között tartjuk. A

PACKARD (Meriden, CT) ATP-LITE-M Luminescent ATP-t detektáló kit (termékszám: 6016941) alkalmazásával mérhetjük az ATP termelését az MDCK sejtekben.

5 A mérés előtt 1 µl kísérleti vegyületet vagy kontroll mintát pipettázunk egy 96-üreges, átlátszó fenekű PACKARD (Meriden, CT) mikrotálcára. A kísérleti vegyületeket és a kontroll mintákat dimetil-szulfoxiddal hígítva állítjuk be a teszt szerinti végső 10 µM, 100 µM vagy 200 µM koncentrációkat. A kontroll minták ismert toxicitású gyógyszerek vagy más
10 vegyületek.

A konfluens MDCK sejteket tripszinnel kezeljük, kinyerjük majd meleg (37°C-os) VITACELL Eagle minimáltápközeggel (ATCC katalógusszám: 30-2003) $0,1 \times 10^6$ sejt/ml koncentrációra hígítjuk. 96-üreges mikrotálcák 5 kivételével
15 mindegyik üregébe bepipettázunk 100-100 µl sejtszuszpenziót. Azokat az üregeket, amelyekhez nem adunk sejtszuszpenziót a standard görbe meghatározására használjuk. A mikrotálcákat 95 %-os oxigén és 5 % szén-dioxid atmoszféra alatt 37 °C-on 2 órán át folyamatos rázás közben inkubáljuk. Az inkubálás
20 befejezése után mindegyik üregbe bemérünk 50 µl emlős sejt lizátum oldatot, az üregeket lefedjük PACKARD TOPSEAL fóliákkal, majd a mikrotálcákat körülbelül 700 fordulatszám/perc fordulatszámú rázógépen 2 percen át rázzuk.

25 Az inkubálás alatt a PACKARD ATP LITE-M reagenseket hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Az egyensúlyi hőmérséklet elérése után 5,5 ml-es szubsztrát puffer oldat formájában előállítjuk liofilizált szubsztrát oldatot (kitből). A liofilizált standard ATP-ből ionmentes víz hozzáadásával 10
30 mM-os törzsoldatot készítünk. Az öt standard görbe kontroll üreghez 10-10 µl sorozathígítással előállított PACKARD

standardot adva az egyes üregekben 200 nM, 100 nM, 50 nM, 25 nM és 12,5 nM végső koncentrációt kapunk.

- Mindegyik üreghez adunk 50 µl PACKARD szubsztrát oldatot. Az üregeket lefedjük PACKARD TOPSEAL fóliákkal,
- 5 majd a mikrotálcákat megfelelő rázógépen 2 percen át körülbelül 700 fordulat/perc fordulatszámmal rázzuk. Mindegyik mikrotálca aljára fehér egy PACKARD fóliát ragasztunk, majd a mikrotálcákat fóliába csomagolva és 10 percen át a sötétben tartva adaptáljuk a sötétséghez. Ezt követően a
- 10 lumineszcenciát 22°C-on, egy lumineszcencia számláló, például egy PACKARD TOPCOUNT Microplate Scintillation készülék és egy Luminescence Counter vagy TECAN SPECTRAFLUOR PLUS alkalmazásával mérjük.

- Az egyes gyógyszerkoncentrációk esetében mért
- 15 lumineszcencia értékeket összehasonlítjuk az adott koncentrációkhoz tartozó standard görbére kiszámított értékekkel. 10 µM-os tesztvegyület koncentráció alkalmazása esetén az előnyös tesztvegyületek lumineszcencia értékei a standard lumineszcencia érték 80 %-ának megfelelő vagy
- 20 annál magasabb értéknek, vagy előnyösen a standard lumineszcencia érték 90 %-ának megfelelő vagy annál magasabb értékek. Amennyiben a teszt vegyület koncentrációja 100 µM, az előnyös teszt vegyületek lumineszcencia értékei a standard lumineszcencia érték 50 %-
- 25 -ának vagy annál magasabb értéknek, vagy előnyösen a standard lumineszcencia érték 80 %-ának vagy annál magasabb értéknek felelnek meg.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sója, ahol
- 5 Ar jelentése fenil-, 1-naftil-, 2-naftil-csoport, amelyek bármelyike egy-, két- vagy három helyen lehet szubsztituálva, továbbá Ar jelentése 1-3 gyűrűt tartalmazó, mono-, di- vagy triszubsztituált heteroarilcsoport, ahol mindegyik gyűrű 5-7 tagú és legalább egy gyűrű 1-3 heteroatomot tartalmaz.
- 10 R jelentése oxigénatom vagy hiányzik.
- R₂ jelentése adott esetben szubsztituált alkil-, adott esetben szubsztituált alkenil-, adott esetben szubsztituált alkinil-, adott esetben szubsztituált alkoxi-, adott esetben szubsztituált mono- vagy dialkil-amino-, adott esetben szubsztituált alkil-
- 15 -tio-, adott esetben szubsztituált alkilszulfonil-, adott esetben szubsztituált alkil-szulfonil-, adott esetben szubsztituált mono- vagy dialkil-karboxamid-, adott esetben szubsztituált aril- vagy adott esetben szubsztituált heteroarilcsoport, ahol a heteroarilcsoport 1-3 gyűrűt tartalmaz, mindegyik gyűrű 5-7 tagú és legalább egy gyűrű 1-3 heteroatomot tartalmaz.
- 20 R₁, R₃ és R₄ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, nitro-, adott esetben szubsztituált alkil-, adott esetben szubsztituált alkenil-, adott esetben szubsztituált alkinil-, adott esetben szubsztituált alkoxi-, adott esetben szubsztituált mono- vagy dialkil-amino-, adott esetben szubsztituált cikloalkil-, adott esetben szubsztituált cikloalkil-
- 25 -alkil-, adott esetben szubsztituált cikloalkil-oxi-, adott esetben szubsztituált cikloalkil-alkoxi-, adott esetben szubsztituált alkil-tio-, adott esetben szubsztituált alkilszulfonil-, adott esetben szubsztituált alkil-szulfonil- vagy adott esetben szubsztituált mono- vagy dialkil-karboxamid-csoport.
- 30

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek és sóik, ahol

Ar jelentése naftil-, fenil-, piridil-, pirimidinil-, pirazinil-,
piridazinil- vagy tiofenil-csoport, amelyek bármelyike egy- két-
vagy három helyen van szubsztituálva;

5 R hiányzik; és

R₂ jelentése adott esetben szubsztituált alkil-, adott esetben
szubsztituált alkoxi-, adott esetben szubsztituált mono- vagy
dialkil-amino-, adott esetben szubsztituált alkil-tio-, adott
esetben szubsztituált alkilszulfonil-, adott esetben szubsztituált
10 alkil-szulfonil- vagy adott esetben szubsztituált mono- vagy
dialkil-karboxamid-csoport, vagy

R₂ jelentése fenil-, naftil-, piridil-, pirimidinil-, pirazinil-,
piridazinil- vagy tiofenil-csoport, amelyek bármelyike adott
esetben egy- két- vagy három helyen van szubsztituálva;

15 3. (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatiilag
elfogadható sói, ahol

Ar jelentése fenil-, naftil-, piridil-, pirimidinil-, pirazinil-,
piridazinil- vagy tiofenil-csoport, amelyek bármelyike adott
esetben legfeljebb 5 R_A csoporttal van szubsztituálva,

20 R jelentése oxigénatom vagy hiányzik;

R₁, R₃ és R₄ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,
halogénatom, hidroxil-, amino-, nitro-, 1-6 szénatomos
karbhidril₁-, 1-6 szénatomos karbhidril₁-O-, mono-vagy di(1-6
szénatomos karbhidril₁)-amino-, 3-7 szénatomos cikloalkil₂-
25 -(0-4 szénatomos karbhidril₁)-, 3-7 szénatomos cikloalkenil₂-
-(0-4 szénatomos karbhidril₁)-, 3-7 szénatomos cikloalkil₂-(0-4
szénatomos karbhidril₁)-O-, 3-7 szénatomos cikloalkenil₂-(0-4
szénatomos karbhidril₁)-O-, halogénezett 1-6 szénatomos
karbhidril₁-, halogénezett 1-6 szénatomos karbhidril₁-O- vagy

30 S(O)_n-(1-6 szénatomos karbhidril₁)-csoport, ahol

- bármelyik karbhidril₁-csoport egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó láncú, 0 vagy 1 vagy több kettős vagy hármaskötést tartalmaz, és szubsztituálatlan vagy egy vagy több egymástól függetlenül választott halogénatommal,
- 5 hidroxil-, -oxo-, ciano-, 1-4 szénatomos alkoxi-, amino- vagy mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoporttal lehet szubsztituálva, ahol
- bármelyik 3-7 szénatomos cikloalkil₂- és 3-7 szénatomos cikloalkenil₂-csoport adott esetben egy vagy több egymástól
- 10 függetlenül választott halogénatommal, hidroxil-, -oxo-, ciano-, 1-4 szénatomos alkoxi-, amino- vagy mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoporttal van szubsztituálva,
- R₂ jelentése -XR_C általános képletű csoport vagy Y csoport;
- X jelentése bármely előfordulása esetében -CH₂-, -CHR_D-,
- 15 -O-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -S(O)_n-, -NH-, -NR_D-, -C(=O)NH-, -C(=O)NR_D-, -S(O)_nNH-, -S(O)_nNR_D-, -OC(=S)S-, -NHC(=O)-, -NR_DC(=O)-, -NHS(O)_n- vagy -NR_DS(O)_n- általános képletű csoport;
- Y és Z jelentése bármely előfordulásuk esetén egymástól
- 20 függetlenül 3-7 tagú karbociklusos vagy heterociklusos csoport, amely lehet telített, részben telítetlen vagy aromás, és egy vagy több a következők közül választott csoporttal lehet szubsztituálva: halogénatom, -oxo-, hidroxil-, amino- ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, mono- vagy
- 25 di(1-4 szénatomos alkil)-amino- vagy -S(O)_n-alkil-csoporttal lehet szubsztituálva, ahol a 3-7 tagú heterociklusos csoport 1-3 számú, a nitrogén-, oxigén- és kénatomok közül egymástól függetlenül választható heteroatomot tartalmaz, míg a többi atom szénatom;
- 30 R_A jelentése bármely előfordulása esetén egymástól függetlenül halogénatom, ciano-, nitro-, halogénezett (1-6

- szénatomos alkil)-, halogénezett (1-6 szénatomos alkoxi)-, hidroxil-, amino-, 0-2 R_B csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, 0-2 R_B csoporttal szubsztituált 2-6 szénatomos alkenil-, 0-2 R_B csoporttal szubsztituált 2-6
- 5 szénatomos alkinil-, 0-2 R_B csoporttal szubsztituált 3-7 szénatomos cikloalkil- vagy 0-2 R_B csoporttal szubsztituált 3-7 szénatomos cikloalkil-(1-4 szénatomos alkil)-, 0-2 R_B csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkoxi-, 0-2 R_B csoporttal szubsztituált -NH-(1-6 szénatomos alkil)- vagy -N-
- 10 -(1-6 szénatomos alkil)(1-6 szénatomos alkil)-csoport, ahol bármelyik 1-6 szénatomos alkilcsoport egymástól függetlenül 0-2 R_B csoporttal van szubsztituálva, - XR_C általános képletű csoport vagy Y csoport;

- R_B jelentése bármely előfordulása esetén egymástól
- 15 függetlenül halogénatom, hidroxil-, ciano-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino- -S(O)_n-alkil-, halogénezett (1-4 szénatomos alkil)-, halogénezett (1-4 szénatomos alkoxi)-, -CO-(1-4 szénatomos alkil)-, -CONH-(1-4 szénatomos alkil)-,
- 20 -CON-(1-4 szénatomos alkil)(1-4 szénatomos alkil)-csoport, - XR_C általános képletű csoport vagy Y csoport;

- R_C és R_D jelentése azonos vagy különböző és a jelentésük bármely előfordulásuk esetén egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos egyenes, elágazó vagy
- 25 gyűrűs alkilcsoport vagy cikloalkil-alkil-csoport, amely 0, 1 vagy több kettős vagy hármas kötést tartalmaz, és bármely 1-8 szénatomja további a következők közül egymástól függetlenül választott egy vagy több csoporttal lehet szubsztituálva: -oxo-, hidroxilcsoport, halogénatom, ciano-, amino-, 1-6 szénatomos
- 30 alkoxi-, mono- vagy di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, -NHC(=O)(1-6 szénatomos alkil)-, -N(1-6 szénatomos alkil)C(=O)(1-6 szénatomos alkil)-, -NHS(O)_n(1-6 szénatomos

alkil)-, $-S(O)_n(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$, $-S(O)_nNH(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$, $-S(O)_nN(1-6 \text{ szénatomos alkil})(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$ és Z csoport; és

n értéke bármely előfordulása esetén egymástól függetlenül
5 0, 1 vagy 2;

azzal a megkötéssel, hogy R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése nem lehet egyaránt szubsztituálatlan alkilcsoport és R_1 , R_3 és R_4 jelentése nem lehet egyaránt hidrogénatom.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek és sóik, ahol

10 Ar jelentése fenil- vagy piridilcsoport, amelyek bármelyike az (I) általános képletben az Ar csoport kapcsolódási pontjához képest legalább egy orto-helyzetben szubsztituálva van, és adott esetben legfeljebb négy további csoporttal van szubsztituálva;

15 R hiányzik; és

R_2 jelentése adott esetben szubsztituált alkil-, adott esetben szubsztituált alkoxi- vagy adott esetben szubsztituált mono- vagy dialkil-amino-csoport.

5. A 3. igénypont szerinti vegyületek és sóik, ahol R
20 hiányzik és Ar jelentése fenil- vagy piridilcsoport, amelyek bármelyike az (I) általános képletben az Ar csoport kapcsolódási pontjához képest legalább egy orto-helyzetben egy R_A csoporttal van szubsztituálva, és adott esetben legfeljebb két további R_A csoporttal van szubsztituálva;

25 6. Az 5. igénypont szerinti vegyületek és sóik, ahol R hiányzik;

R_1 , R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül i) hidrogénatom, ii) halogénatom, iii) 1-3 szénatomos alkil-, iv) 1-3 szénatomos alkoxi-, v) 3-7 szénatomos cikloalkil-(0-3

- szénatomos alkil)-, vi) 3-7 szénatomos cikloalkil-(0-3 szénatomos alkoxi)-, vii) mono- vagy di(1-3 szénatomos alkil)-amino-, viii) halogénezett 1-3 szénatomos alkil- vagy ix) halogénezett 1-3 szénatomos alkoxicsoport, ahol bármelyik iii, iv, v, vi és vii jelű csoport szubsztituálatlan vagy 1-3 számú egymástól függetlenül választott hidroxil-, amino-, cianocsoporttal vagy halogénatommal van szubsztituálva.
- 5
7. A 3. igénypont szerinti vegyületek és sóik, ahol
- R hiányzik;
- 10 Ar jelentése fenil- vagy piridilcsoport, amelyek bármelyike az (I) általános képletben az Ar csoport kapcsolódási pontjához képest legalább egy orto-helyzetben egy R_A csoporttal van szubsztituálva, és adott esetben legfeljebb két további R_A csoporttal van szubsztituálva; és
- 15 R_C és R_D jelentése azonos vagy különböző és a jelentésük bármely előfordulásuk esetén egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú vagy gyűrűs alkilcsoport, amely egy vagy több kettős vagy hármas kötést tartalmazhat.
- 20 8. A 7. igénypont szerinti vegyületek és sóik, ahol
- R_1 , R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül i) hidrogénatom, ii) halogénatom, iii) 1-3 szénatomos alkil-, iv) 1-3 szénatomos alkoxi-, v) 3-7 szénatomos cikloalkil-(0-3 szénatomos alkil)-, vi) 3-7 szénatomos cikloalkil-(0-3 szénatomos alkoxi)-, vii) mono- vagy di(1-3 szénatomos alkil)-amino-, viii) halogénezett 1-3 szénatomos alkil- vagy ix) halogénezett 1-3 szénatomos alkoxicsoport, ahol bármelyik iii, iv, v, vi és vii jelű csoport szubsztituálatlan vagy 1-3 számú egymástól függetlenül választott hidroxil-, amino-, cianocsoporttal vagy halogénatommal van szubsztituálva.
- 25
- 30

9. A 3. igénypont szerinti vegyületek és sóik, ahol

R hiányzik;

Ar jelentése fenil- vagy piridilcsoport, amelyek bármelyike az (I) általános képletben az Ar csoport kapcsolódási

- 5 pontjához képest legalább egy orto-helyzetben a következők közül választható csoporttal van szubsztituálva: halogénatom, ciano-, nitro-, halogénezett 1-6 szénatomos alkil-, halogénezett 1-6 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, amino-, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-7
- 10 szénatomos cikloalkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-(1-4 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-amino-csoport, és adott esetben 2 további egymástól függetlenül a következők közül választott csoporttal lehet szubsztituálva: halogénatom, ciano-, nitro-,
- 15 halogénezett 1-6 szénatomos alkil-, halogénezett 1-6 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, amino-, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-(1-4 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy mono- vagy
- 20 di(1-6 szénatomos alkil)-amino-csoport;

R₁, R₃ és R₄ jelentése egymástól függetlenül i)

hidrogénatom, ii) halogénatom, iii) 1-3 szénatomos alkil-, iv)

1-3 szénatomos alkoxi-, v) 3-7 szénatomos cikloalkil-(0-3

szénatomos alkil)-, vi) 3-7 szénatomos cikloalkil-(0-3

- 25 szénatomos alkoxi)-, vii) mono- vagy di(1-3 szénatomos alkil)-amino-, viii) halogénezett 1-3 szénatomos alkil- vagy ix)

halogénezett 1-3 szénatomos alkoxicssoport, ahol bármelyik iii,

iv, v, vi és vii jelű csoport szubsztituálatlan vagy 1-3 számú

egymástól függetlenül választott hidroxil-, amino-,

- 30 cianocsoporttal vagy halogénatommal van szubsztituálva.

10. A 9. igénypont szerinti vegyületek és sóik, ahol

- R_2 jelentése $-XR_C$ általános képletű csoport;
- X jelentése bármely előfordulása esetén $-CH_2-$, $-CHR_D-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-NH-$, $-NR_D-$, $-C(=O)NH-$, $-C(=O)NR_D-$, $-NHC(=O)-$ vagy $-NR_DC(=O)-$ általános képletű csoport;
- 5 R_C és R_D jelentése azonos vagy különböző és a jelentésük bármely előfordulásuk esetén egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú vagy gyűrűs alkil- vagy cikloalkil-alkil-csoport, amely 0, 1 vagy több kettős vagy hármas kötést tartalmaz, és bármely 1-8
- 10 szénatomja egy vagy több további, a következők közül egymástól függetlenül választott csoporttal lehet szubsztituálva: -oxo-, hidroxilcsoport, halogénatom, ciano-, amino-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy mono- vagy di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-csoport.
- 15 11. A 10. igénypont szerinti vegyületek és sóik, ahol X jelentése bármely előfordulása esetén egymástól függetlenül $-CH_2-$, $-CHR_D-$, $-O-$, $-NH-$ vagy $-NR_D-$ általános képletű csoport;
- R_C és R_D jelentése azonos vagy különböző és a jelentésük
- 20 bármely előfordulásuk esetén egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú vagy gyűrűs alkilcsoport vagy cikloalkil-alkil-csoport, amely 0, 1 vagy több kettős vagy hármas kötést tartalmaz.
12. A 3. igénypont szerinti vegyületek közé tartozó (II)
- 25 általános képletű vegyületek és sóik, ahol R_X és R_Y jelentése azonos vagy különböző és a jelentésük a) hidrogénatom, b) $-(C=O)(1-8 \text{ szénatomos alkil})$ -csoport; vagy
- c) 1-8 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú vagy gyűrűs alkil-, cikloalkil- vagy cikloalkil-alkil-csoport, amely egy vagy
- 30 több kettős vagy hármas kötést tartalmaz, és bármely 1-8

szénatomja egy vagy több további, a következő egymástól függetlenül választott csoporttal lehet szubsztituálva:

i) halogénatom, hidroxil-, amino-, ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy mono- vagy di(1-4

5 szénatomos alkil)-amino-csoport, vagy

ii) 3-7 tagú tagú karbociklusos vagy heterociklusos csoport, amely lehet telített, részben telítetlen vagy aromás és adott esetben vagy több a következő egymástól független csoporttal van szubsztituálva: halogénatom, hidroxil-, amino- ciano-, 1-4
10 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-, ahol a 3-7 tagú heterociklusos csoport 1-3 számú, a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül egymástól függetlenül választható heteroatomot tartalmaznak, míg a többi atom szénatom.

15 13. A 12. igénypont szerinti vegyületek és sóik, ahol R_X és R_Y jelentése azonos vagy különböző és jelentésük egymástól függetlenül

a) hidrogénatom,

b) $-(C=O)-(1-8 \text{ szénatomos alkil})$ -csoport, vagy

20 c) 1-8 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil-, cikloalkil- vagy cikloalkil-alkil-csoport, amely 0 vagy több kettős vagy hármass kötést tartalmaz, és bármely 1-8 szénatomja egy vagy több további, a következő egymástól függetlenül választott csoporttal lehet szubsztituálva:

25 halogénatom, hidroxil-, amino-, ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport,

Ar jelentése fenil- vagy piridilcsoport, amelyek bármelyike egy, két vagy három R_A csoporttal van szubsztituálva azzal a
30 megkötéssel, hogy a (II) általános képletű vegyület az Ar

csoport kapcsolódási pontjához képest legalább az egyik orto-helyzetben szubsztituálva van;

X jelentése bármely előfordulása esetén egymástól függetlenül $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHR}_\text{D}-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{NH}-$,
5 $-\text{NR}_\text{D}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_\text{D}-$, $-\text{NHC}(=\text{O})-$ vagy $-\text{NR}_\text{D}\text{C}(=\text{O})-$ általános képletű csoport;

Y és Z jelentése bármely előfordulásuk esetén egymástól függetlenül 3-7 tagú tagú karbociklusos vagy heterociklusos csoport, amely telített, részben telítetlen vagy aromás és egy
10 vagy több a következők közül választott csoporttal lehet szubsztituálva: halogénatom, -oxo-, hidroxil-, amino- ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport, ahol a 3-7 tagú heterociklusos csoport 1-3 számú, a nitrogén-, oxigén- és
15 kénatomok közül egymástól függetlenül választható heteroatomot tartalmaz, míg a többi atom szénatom; és

R_C és R_D jelentése azonos vagy különböző és a jelentésük bármely előfordulásuk esetén egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos egyenes, elágazó láncú
20 vagy gyűrűs alkilcsoport vagy cikloalkil-alkil-csoport, amely 0, 1 vagy több kettős vagy hármas kötést tartalmaz, és bármely 1-8 szénatomja egy vagy több további, a következők közül egymástól függetlenül választott csoporttal lehet szubsztituálva: -oxo-, hidroxilcsoport, halogénatom, ciano-,
25 amino-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy mono- vagy di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, $-\text{NHC}(=\text{O})(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$, $-\text{N}(1-6 \text{ szénatomos alkil})\text{C}(=\text{O})(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$ vagy Z csoport.

30 14. A 12. igénypont szerinti vegyületek és sóik, ahol

R_1 , R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül i)

hidrogénatom, ii) halogénatom, iii) 1-4 szénatomos alkil-, iv)
1-3 szénatomos alkoxi-, v) 3-7 szénatomos cikloalkil-(0-3
szénatomos alkil)-, vi) 3-7 szénatomos cikloalkil-(0-3
szénatomos alkoxi)-, vii) mono- vagy di(1-3 szénatomos alkil)-
5 -amino-, viii) halogénezett 1-3 szénatomos alkil- vagy ix)
halogénezett 1-3 szénatomos alkoxicsoport, ahol
bármelyik iii, iv, v, vi és vii jelű csoport szubsztituálatlan vagy
1-3 számú egymástól függetlenül választott halogénatommal,
hidroxil-, -oxo-, ciano-, 1-4 szénatomos alkoxi-, amino- vagy
10 mono- vagy di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoporttal van
szubsztituálva.

15. A 13. igénypont szerinti vegyületek és sóik, ahol

R_x jelentése

15 a) hidrogénatom vagy

b) 1-8 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil-,
cikloalkil- vagy cikloalkil-alkil-csoport, amely 0 vagy több
kettős vagy hármas kötést tartalmaz, és bármely 1-8
szénatomja egy vagy több további, a következők közül
20 egymástól függetlenül választott csoporttal lehet
szubsztituálva: halogénatom, hidroxil-, amino-, ciano-, 1-4
szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy mono- vagy di-
-(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport;

R_y jelentése 1-8 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú
25 alkil-, cikloalkil- vagy cikloalkil-alkil-csoport, amely 0 vagy több
kettős vagy hármas kötést tartalmaz, és bármely 1-8
szénatomja egy vagy több további, a következők közül
egymástól függetlenül választott csoporttal lehet
szubsztituálva: halogénatom, hidroxil-, amino-, ciano-, 1-4

szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy mono- vagy di-
-(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport;

Ar jelentése fenil- vagy piridilcsoport, amelyek bármelyike
egymástól függetlenül egy, két vagy három a következőkben
5 felsorolt csoporttal van szubsztituálva: halogénatom, ciano-,
nitro-, halogénezett 1-6 szénatomos alkil-, halogénezett 1-6
szénatomos alkoxi-, hidroxil-, amino-, 1-6 szénatomos alkil-,
2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-7
szénatomos cikloalkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-(1-4
10 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy mono- vagy
di(1-6 szénatomos alkil)-amino-csoport; és

R₁, R₃ és R₄ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,
halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxi-,
3-7 szénatomos cikloalkil-(0-3 szénatomos alkil)-, 3-7
15 szénatomos cikloalkil-(0-3 szénatomos alkoxi)-, mono- vagy
di(1-3 szénatomos alkil)-amino-, halogénezett 1-3 szénatomos
alkil- vagy halogénezett 1-3 szénatomos alkoxicsoport.

16. A 15. igénypont szerinti vegyületek és sóik, ahol
20 R_x jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-7
szénatomos cikloalkil- vagy 3-7 szénatomos cikloalkil-(1-4
szénatomos alkil)-csoport;

R_y jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos
cikloalkil- vagy 3-7 szénatomos cikloalkil-(1-4 szénatomos
25 alkil)-csoport;

Ar jelentése fenil- vagy piridilcsoport, amely bármely
előfordulása esetén egymástól függetlenül egy, két vagy három
a következőkben felsorolt csoporttal van szubsztituálva:
halogénatom, halogénezett 1-2 szénatomos alkil-, halogénezett
30 1-2 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, amino-, 1-3 szénatomos

alkil-, 1-2 szénatomos alkoxi- vagy mono- vagy di(1-2 szénatomos alkil)-amino-csoport; és

5 R_1 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1-3 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxi- vagy mono- vagy di(1-3 szénatomos alkil)-amino-, halogénezett 1-3 szénatomos alkil- vagy halogénezett 1-3 szénatomos alkoxi-csoport; és

R_3 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy metilcsoport.

10 17. A 12. igénypont szerinti vegyületek közé tartozó (III) általános képletű vegyületek és sóik, ahol

A jelentése =CH- vagy =N- csoport; és

R_5 , R_6 és R_7 jelentése egymástól függetlenül

15 i) hidrogénatom, halogénatom, ciano-, halogénezett (1-4 szénatomos alkil)-, halogénezett (1-4 szénatomos alkoxi)-, hidroxil-, amino-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)- vagy mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport; vagy

20 ii) 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos alkoxics csoport, amelyek bármelyike egy 3-7 tagú karbociklusos vagy heterociklusos csoporttal van szubsztituálva, amely telített, részben telítetlen vagy aromás és egymástól függetlenül egy vagy több a következők közül választott csoporttal lehet szubsztituálva: halogénatom, -oxo-, hidroxil-, amino- ciano-,
25 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport, ahol az R_5 és R_7 csoportok közül legalább az egyik csoport jelentése hidrogénatomtól eltérő.

18. A 17. igénypont szerinti vegyületek és sóik, ahol

R_x jelentése

a) hidrogénatom; vagy

- b) 1-8 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil-,
5 cikloalkil- vagy cikloalkil-alkil-csoport, amely 0 vagy több
kettős vagy hármas kötést tartalmaz, és bármely 1-8
szénatomja egy vagy több további, a következők közül
egymástól függetlenül választott csoporttal lehet
szubsztituálva: halogénatom, hidroxil-, amino-, ciano-, 1-4
10 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy mono- vagy di-
-(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport;

R_y jelentése 1-8 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú
alkil-, cikloalkil- vagy cikloalkil-alkil-csoport, amely 0 vagy több
kettős vagy hármas kötést tartalmaz, és bármely 1-8

- 15 szénatomja egy vagy több további, a következők közül
egymástól függetlenül választott csoporttal lehet
szubsztituálva: halogénatom, hidroxil-, amino-, ciano-, 1-4
szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy mono- vagy di-
-(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport;

- 20 R_1 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,
halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi-, halogénezett (1-4
szénatomos alkil)-, halogénezett (1-4 szénatomos alkoxi)- vagy
1-6 szénatomos alkil-csoport, ahol az 1-6 szénatomos alkil-
-csoport szubsztituálatlan vagy a következők közül egymástól
25 függetlenül választott 1-3 csoporttal van szubsztituálva:
hidroxil-, oxo-, ciano-, 1-4 szénatomos alkoxi-, amino- vagy
mono- vagy di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport;

R_3 jelentése hidrogénatom, halogénatom, metil- vagy
metoxics csoport; és

R_5 , R_6 és R_7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, ciano-, halogénezett (1-4 szénatomos alkil)-, halogénezett (1-4 szénatomos alkoxi)-, hidroxil-, amino-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)- vagy mono- vagy di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport;

19. A 3. igénypont szerinti vegyületek közé tartozó (IV) általános képletű vegyületek és sóik, ahol R_x és R_y közösen egy 5-7 tagú heterocikloalkilcsoportot képez, amely 0-1 számú további, a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül választható heteroatomot tartalmaz, ahol a telített 5-7 tagú heterocikloalkilcsoport adott esetben 1-4 egymástól függetlenül választott halogénatommal, hidroxil-, metil- vagy metoxicsoporttal van szubsztituálva.

20. Az 12. igénypont szerinti vegyületek közé tartozó (V) általános képletű vegyületek és sóik, ahol

Ar jelentése fenil- vagy piridilcsoport, amelyek bármelyike egy, két vagy három R_A csoporttal van szubsztituálva azzal a megkötéssel, hogy az (V) általános képletű vegyület az Ar csoport kapcsolódási pontjához képest legalább az egyik orto-helyzetben szubsztituálva van;

R_1 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi-, halogénezett (1-4 szénatomos alkil)-, halogénezett (1-4 szénatomos alkoxi)-, 1-6 szénatomos alkil- vagy mono- vagy di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport; és

R_9 jelentése 1-8 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil-, cikloalkil- vagy cikloalkil-alkil-csoport, amely 0 vagy több

kettős vagy hármas kötést tartalmaz, és bármely 1-8 szénatomja egy vagy több további, a következők közül egymástól függetlenül választott csoporttal lehet szubsztituálva: oxo-, hidroxil-, halogénatom, ciano-, 1-4 szénatomos alkoxi-, amino- vagy mono- vagy di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport.

21. A 20. igénypont szerinti vegyületek közé tartozó (VI) általános képletű vegyületek és sóik, ahol

- 10 A jelentése =CH- vagy =N- csoport; és
R₅, R₆ és R₇ jelentése egymástól függetlenül
- i) hidrogénatom, halogénatom, ciano-, halogénezett (1-4 szénatomos alkil)-, halogénezett (1-4 szénatomos alkoxi)-, hidroxil-, amino-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)- vagy mono- vagy di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport, vagy
- 15 ii) 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxics csoport, amelyek bármelyike egy 3-7 tagú karbociklusos vagy heterociklusos csoporttal van szubsztituálva, amely telített, részben telítetlen vagy aromás és egymástól függetlenül egy vagy több a következők közül választott csoporttal lehet szubsztituálva: halogénatom, -oxo-, hidroxil-, amino- ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport, ahol az R₅ és R₇
- 20 csoportok közül legalább az egyik csoport jelentése nem hidrogénatom.

22. A 20. igénypont szerinti vegyületek közé tartozó (VII) általános képletű vegyületek és sóik, ahol

- 30 A jelentése =CH- vagy =N- csoport; és

q értéke 1-4 egész szám;

G jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino- vagy egy 3-7 tagú karbociklusos vagy heterociklusos csoport, amely
5 telített, részben telítetlen vagy aromás és egymástól függetlenül egy vagy több a következők közül választott csoporttal lehet szubsztituálva: halogénatom, -oxo-, hidroxil-, amino- ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino- és S(O)_n-alkil-
10 -csoport, ahol a 3-7 tagú heterociklusos csoport 1-3 számú, a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül egymástól függetlenül választható heteroatomot tartalmaz, míg a többi atom szénatom; és

n értéke 0, 1 vagy 2; és

15 J és K jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, ciano-, halogénezett (1-4 szénatomos alkil)-, halogénezett (1-4 szénatomos alkoxi)-, hidroxil-, amino-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)- vagy mono- vagy di-(1-4
20 szénatomos alkil)-amino-csoport.

23. A 3. igénypont szerinti vegyületek közé tartozó (VIII) általános képletű vegyületek és sóik, ahol

R_x jelentése 1-8 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú
25 alkil-, cikloalkil- vagy cikloalkil-alkil-csoport, amely 0 vagy több kettős vagy hármas kötést tartalmaz, és bármely 1-8 szénatomja egy vagy több további, a következők közül egymástól függetlenül választott csoporttal lehet szubsztituálva:

- i) halogénatom, hidroxil-, amino-, ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, vagy mono- vagy di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport,
- ii) 3-7 tagú karbociklusos vagy heterociklusos csoport,
- 5 amely telített, részben telítetlen vagy aromás és egymástól függetlenül egy vagy több a következők közül választott csoporttal lehet szubsztituálva: halogénatom, hidroxil-, amino-ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport, ahol a 3-7 tagú
- 10 heterociklusos csoport 1-3 számú, a nitrogén-, oxigén- és kénatomok közül egymástól függetlenül választható heteroatomot tartalmaz, míg a többi atom szénatom.
24. A 23. igénypont szerinti vegyületek és sóik, ahol
- 15 Ar jelentése fenil- vagy piridilcsoport, amelyek bármelyike egy, két vagy három R_A csoporttal van szubsztituálva azzal a megkötéssel, hogy a (VIII) általános képletű vegyületben az Ar csoport a kapcsolódási pontjához képest legalább az egyik orto-helyzetben szubsztituálva van;
- 20 X jelentése bármely előfordulása esetén egymástól függetlenül $-CH_2-$, $-CHR_D-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-NH-$, $-NR_D-$, $-C(=O)NH-$, $-C(=O)NR_D-$, $-NHC(=O)-$ vagy $-NR_DC(=O)-$ általános képletű csoport;
- Y és Z jelentése bármely előfordulásuk esetén egymástól
- 25 függetlenül 3-7 tagú tagú karbociklusos vagy heterociklusos csoport, amely lehet telített, részben telítetlen vagy aromás és egy vagy több a következők közül választott csoporttal lehet szubsztituálva: -oxo-, hidroxil-, amino- ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, $-O(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-NH(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$,
- 30 $-N(1-4 \text{ szénatomos alkil})(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, ahol a 3-7 tagú heterociklusos csoport 1-3 számú, a nitrogén-, oxigén- és

kénatom közül egymástól függetlenül választható heteroatomot tartalmaz, míg a többi atom szénatom; és

R_C és R_D jelentése azonos vagy különböző és a jelentésük bármely előfordulásuk esetén egymástól függetlenül

- 5 hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos egyenes, elágazó láncú vagy ciklusos alkil- vagy cikloalkil-alkil-csoport, amely 0 vagy több kettős vagy hármas kötést tartalmaz, és bármely 1-8 szénatomja egy vagy több további, a következők közül egymástól függetlenül választott csoporttal lehet
- 10 szubsztituálva: -oxo-, hidroxilcsoport, halogénatom, ciano-, amino-, 1-6 szénatomos alkoxi-, mono- vagy di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, $-NHC(=O)(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$, $-N(1-6 \text{ szénatomos alkil})C(=O)(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$ vagy Z csoport.

15

25. A 23. igénypont szerinti vegyületek és sóik, ahol

- R_1 , R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül i) hidrogénatom, ii) halogénatom, iii) 1-4 szénatomos alkil-, iv) 1-3 szénatomos alkoxi-, v) 3-7 szénatomos cikloalkil-(0-3
- 20 szénatomos alkil)-, vi) 3-7 szénatomos cikloalkil-(0-3 szénatomos alkoxi)-, vii) mono- vagy di(1-3 szénatomos alkil)-amino-, viii) halogénezett 1-3 szénatomos alkil- vagy ix) halogénezett 1-3 szénatomos alkoxicsoport, ahol bármelyik iii, iv, v, vi és vii jelű csoport szubsztituálatlan vagy 1-3 számú
- 25 egymástól függetlenül választott halogénatommal, hidroxil-, -oxo-, ciano-, 1-4 szénatomos alkoxi-, amino- vagy mono- vagy di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoporttal van szubsztituálva.

26. A 24. igénypont szerinti vegyületek és sóik, ahol

- R_x jelentése 1-8 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil-, , cikloalkil- vagy cikloalkil-alkil-csoport, amely 0 vagy több kettős vagy hármas kötést tartalmaz, és bármely 1-8 szénatomja egy vagy több további, a következők közül egymástól függetlenül választott csoporttal lehet szubsztituálva: halogénatom, hidroxilcsoport, amino-, ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, mono- vagy di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport;
- 5
- Ar jelentése fenil- vagy piridilcsoport, amely bármely előfordulása esetén egymástól függetlenül egy, két vagy három a következőkben felsorolt csoporttal van szubsztituálva: halogénatom, ciano-, nitro-, halogénezett 1-6 szénatomos alkil-, halogénezett 1-6 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, amino-, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-(1-4 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy mono- vagy di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-csoport;
- 10
- 15
- R₁, R₃ és R₄ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxi- 3-7 szénatomos cikloalkil-(0-3 szénatomos alkil)-, 3-7 szénatomos cikloalkil-(0-3 szénatomos alkoxi)-, mono- vagy di-(1-3 szénatomos alkil)-amino-, halogénezett 1-3 szénatomos alkil- és 1-3 szénatomos alkoxi-csoport.
- 20
- 25
27. A 26. igénypont szerinti vegyületek és sóik, ahol R_x jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil- vagy 3-7 szénatomos cikloalkil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;
- 30
- Ar jelentése fenil- vagy piridilcsoport, amely bármely előfordulása esetén egymástól függetlenül egy, két vagy három

a következőkben felsorolt csoporttal van szubsztituálva:

halogénatom, halogénezett 1-2 szénatomos alkil-, halogénezett
1-2 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, amino-, 1-3 szénatomos
alkil-, 1-2 szénatomos alkoxi- vagy mono- vagy di-(1-2
5 szénatomos alkil)-amino-csoport; és

R_1 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,
halogénatom, 1-3 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxi-,
mono- vagy di-(1-3 szénatomos alkil)-amino-, halogénezett 1-3
szénatomos alkil- és halogénezett 1-3 szénatomos alkoxi-
10 -csoport; és

R_3 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy metilcsoport.

28. A 23. igénypont szerinti vegyületek közé tartozó (IX)
általános képletű vegyületek és sóik, ahol

15 A jelentése =CH- vagy =N- csoport; és

R_5 , R_6 és R_7 jelentése egymástól függetlenül

i) hidrogénatom, halogénatom, ciano-, halogénezett (1-4
szénatomos alkil)-, halogénezett (1-4 szénatomos alkoxi)-,
hidroxil-, amino-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos
20 alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)- vagy
mono- vagy di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport, vagy

ii) 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxicssoport,
amelyek bármelyike egy 3-7 tagú karbociklusos vagy
heterociklusos csoporttal van szubsztituálva, amely lehet
25 telített, részben telítetlen vagy aromás és egymástól
függetlenül egy vagy több a következők közül választott
csoporttal lehet szubsztituálva: halogénatom, -oxo-, hidroxil-,
amino- ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-
vagy mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport, ahol
30 a 3-7 tagú heterociklusos csoport 1-3 számú, a nitrogén-,

oxigén- és kénatom közül egymástól függetlenül választható heteroatomot tartalmaz, míg a többi atom szénatom;

ahol az R_5 és R_7 csoportok közül legalább az egyik csoport jelentése hidrogénatomtól eltérő.

5

29. A 28. igénypont szerinti vegyületek és sóik, ahol

R_x jelentése 1-8 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil-, cikloalkil- vagy cikloalkil-alkil-csoport, amely 0 vagy több kettős vagy hármas kötést tartalmaz, és bármely 1-8 szénatomja egy vagy több további, a következők közül egymástól függetlenül választott csoporttal lehet szubsztituálva: halogénatom, hidroxilcsoport, amino-, ciano-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, mono- vagy di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport;

10

15 R_1 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi-, halogénezett 1-4 szénatomos alkil-, halogénezett 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, ahol az 1-6 szénatomos alkilcsoport szubsztituálatlan vagy a következők közül egymástól függetlenül választott 1-3 csoporttal van szubsztituálva: hidroxil-, oxo-, ciano-, 1-4 szénatomos alkoxi-, amino- vagy mono- vagy di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport;

20

R_3 jelentése hidrogénatom, metil- vagy metoxicssoport; és

25 R_5 , R_6 és R_7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, ciano-, halogénezett (1-4 szénatomos alkil)-, halogénezett (1-4 szénatomos alkoxi)-, hidroxil-, amino-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)- vagy mono- vagy di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport.

30

30. Egy 3. igénypont szerinti vegyület vagy sója, amely egy standard in vitro CRF receptorkötési tesztben IC_{50} 1 μ M vagy annál kisebb CRF receptor kötési affinitást mutat.
- 5
31. Egy 3. igénypont szerinti vegyület vagy sója, amely egy standard in vitro CRF receptorkötési tesztben IC_{50} 100 nM vagy annál kisebb CRF receptor kötési affinitást mutat.
- 10
32. Egy 3. igénypont szerinti vegyület vagy sója, amely egy standard in vitro CRF receptorkötési tesztben IC_{50} 10 nM vagy annál kisebb CRF receptor kötési affinitást mutat.
- 15
33. Egy 3. igénypont szerinti vegyület vagy sójának alkalmazása szorongás, depresszió vagy stressz kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.
- 20
34. Egy 3. igénypont szerinti vegyület vagy sójának alkalmazása az érzékeny bél tünetegyüttes vagy Crohn betegség kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.
- 25
35. Egy 3. igénypont szerinti vegyületet vagy sóját tartalmazó gyógyszerkészítmény.
36. Egy 35. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely injektálható folyadék, aeroszol, krém, gél, tablettá, pirula, kapszula, szirup vagy bőrtapas formájában van elkészítve.

37. Egy 35. igénypont szerinti, felirattal ellátott dobozba
helyezett gyógyszerkészítmény, amely tartalmaz legalább egy
példány használati utasítást a szorongó beteg kezelésére,
5 vagy használati utasítást a stressztől szenvedő beteg
kezelésére, vagy használati utasítást a depressziós beteg
kezelésére történő alkalmazáshoz.
38. Egy 35. igénypont szerinti, felirattal ellátott dobozba
10 helyezett gyógyszerkészítmény, amely tartalmaz legalább egy
példány használati utasítást az érzékeny bél szindrómában
szenvedő beteg kezelésére vagy használati utasítást a Crohn
betegségben szenvedő beteg kezelésére.
- 15 39. Eljárás a CRF1 receptorok mérésére az A biológiai
mintában azzal jellemezve, hogy
elkészítjük az A biológiai mintát;
elkészítjük az A biológiai mintával párhuzamos B
biológiai mintát;
20 az A mintát meghatározott ideig érintkezésbe hozzuk és
inkubáljuk egy 3. igénypont szerinti jelzett vegyület ismert [a]
moláris koncentrációját tartalmazó oldatával úgy, hogy az
érintkezés hozzáadott CRF távollétében történik olyan
körülmények között, amelyek lehetővé teszik a vegyület CRF1
25 receptorhoz való kötődését, majd az inkubálás után az A
mintát mossuk;
a B mintát az előző esetben meghatározott ideig
érintkezésbe hozzuk és inkubáljuk a 3. igénypont szerinti
jelzett vegyület ismert [a] moláris koncentrációját valamint a
30 jelzetlen CRF [b] moláris tartalmazó oldatával, ahol a [b]

koncentráció magasabb, mint az [a] koncentráció, és az érintkezést a fent definiált körülmények között hozzuk létre, majd az inkubálás után a B mintát mossuk;

5 mérjük az A biológiai mintában maradó [c] mennyiségű jelzett anyagot az A minta mosása után;

mérjük az B biológiai mintában maradó [d] mennyiségű jelzett anyagot az B minta mosása után; és

összehasonlítjuk a [c] és [d] mennyiségeket;

10 ahol abban az esetben, amikor az összehasonlítás azt mutatja, hogy a [c] mennyiség nagyobb, mint a [d] mennyiség, akkor a minta CRF1 receptorokat tartalmaz.

40. Eljárás a CRF1 receptorok egy biológiai mintában való jelenlétének vagy távollétének kimutatására azzal jellemezve,
15 hogy

a) a biológiai mintát érintkezésbe hozzuk egy 3. igénypont szerinti jelzett vegyülettel oly módon, amely lehetővé teszi a jelzett vegyület kötődését a CRF1 receptorhoz;

20 b) elválasztjuk a szabad jelzett vegyületet a kötött jelzett vegyülettől; és

c) mérjük a jelzett vegyület jelenlétét a biológiai mintában, majd az eredményből következtetünk a CRF1 receptorok jelenlétére vagy távollétére a biológiai mintában.

25 41. A 40. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a jelzett vegyületet autoradiográfiás módszerrel mutatjuk ki.

42. Eljárás a CRF-nek a CRF1 receptorhoz való kötődésének gátlására azzal jellemezve, hogy egy olyan CRF-t és egy 3.

igénypont szerinti vegyületet vagy egy sóját tartalmazó oldatot
hozunk érintkezésbe egy CRF receptort expresszázó sejttel,
amelyben a vegyületnek vagy sójának a koncentrációja elég
magas ahhoz, hogy in vitro körülmények között gátolja a CRF
5 kötődését az IMR32 sejtekhez.

43. A 42. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a
CRF receptort expresszázó sejt egy idegsejt, amelyet in vivo
körülmények között az állatban hozunk érintkezésbe a
10 hatóanyaggal és az oldat az állat egyik testfolyadékja.

44. A 42. igénypont szerinti azzal jellemezve, hogy az állat
ember.

15

Tisztelettel:
a meghatalmazott:

20

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

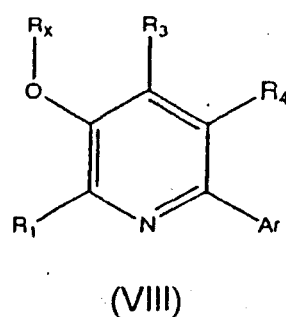
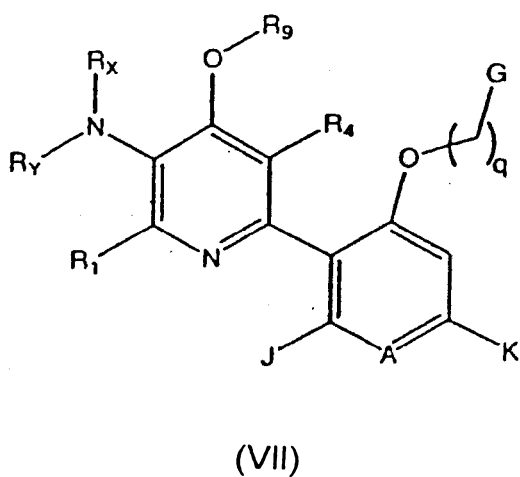
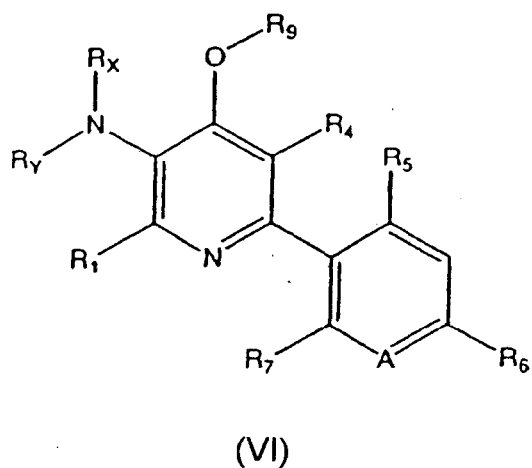
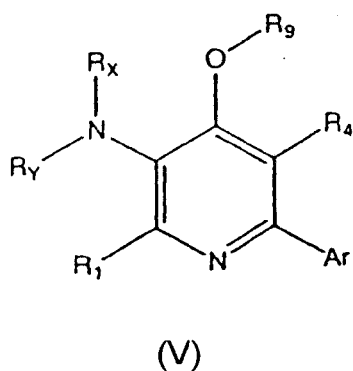
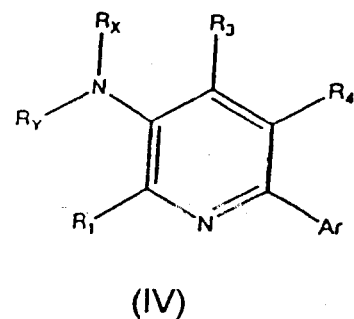
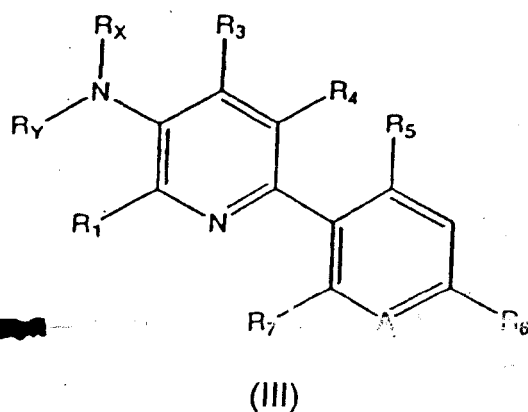
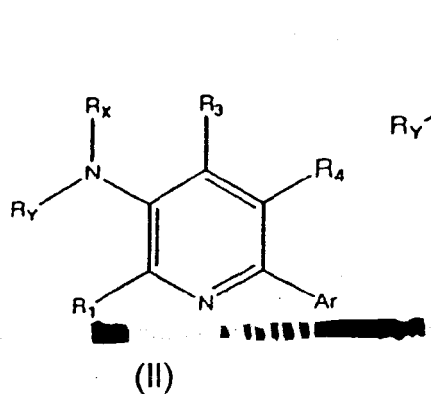
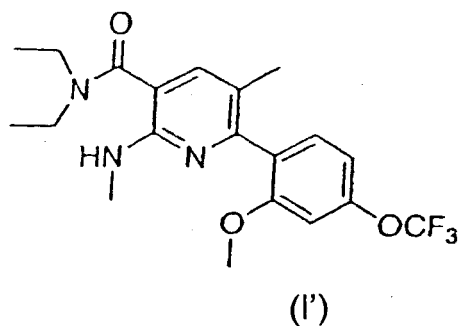
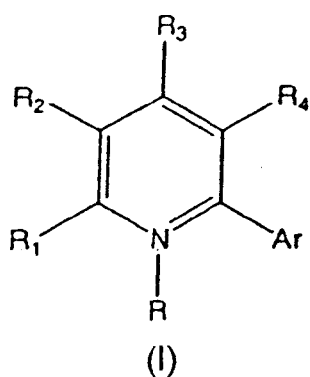
Baranyi Éva
Baranyi Éva
szabadalmi ügyvivő

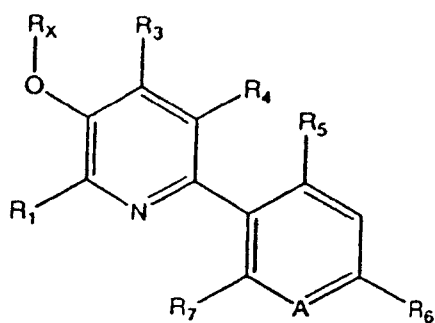
25

10 oldal ragasztott

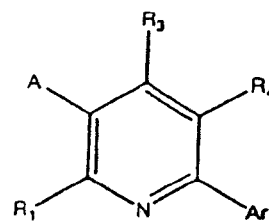
2004. 11. 17.

PK

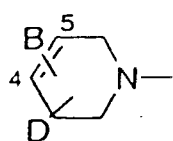




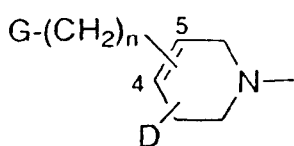
(IX)



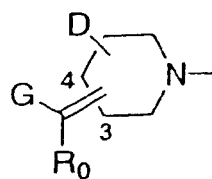
(X)



(X-a)



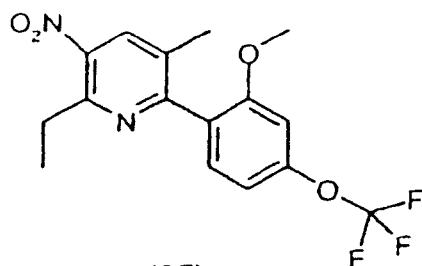
(X-b)



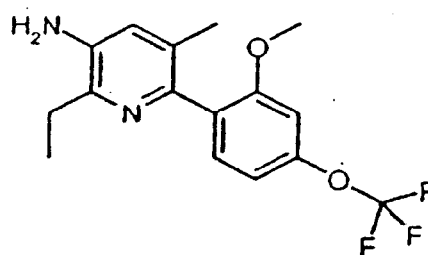
(X-c)



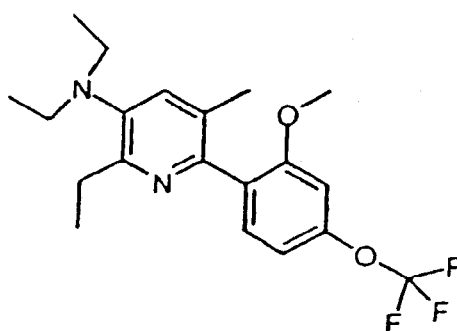
(X-d)



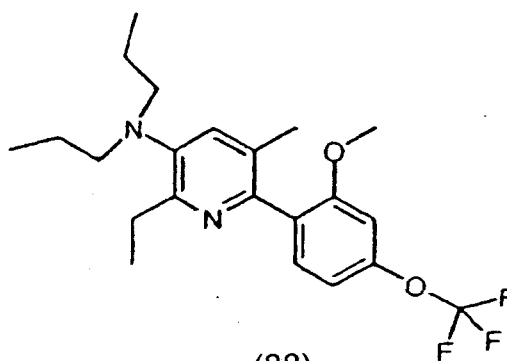
(85)



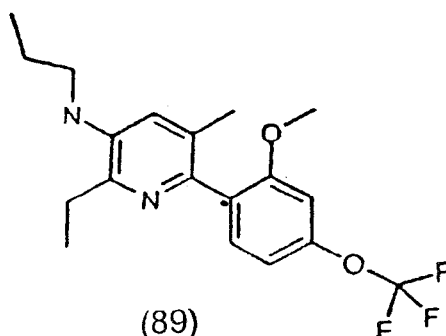
(86)



(87)



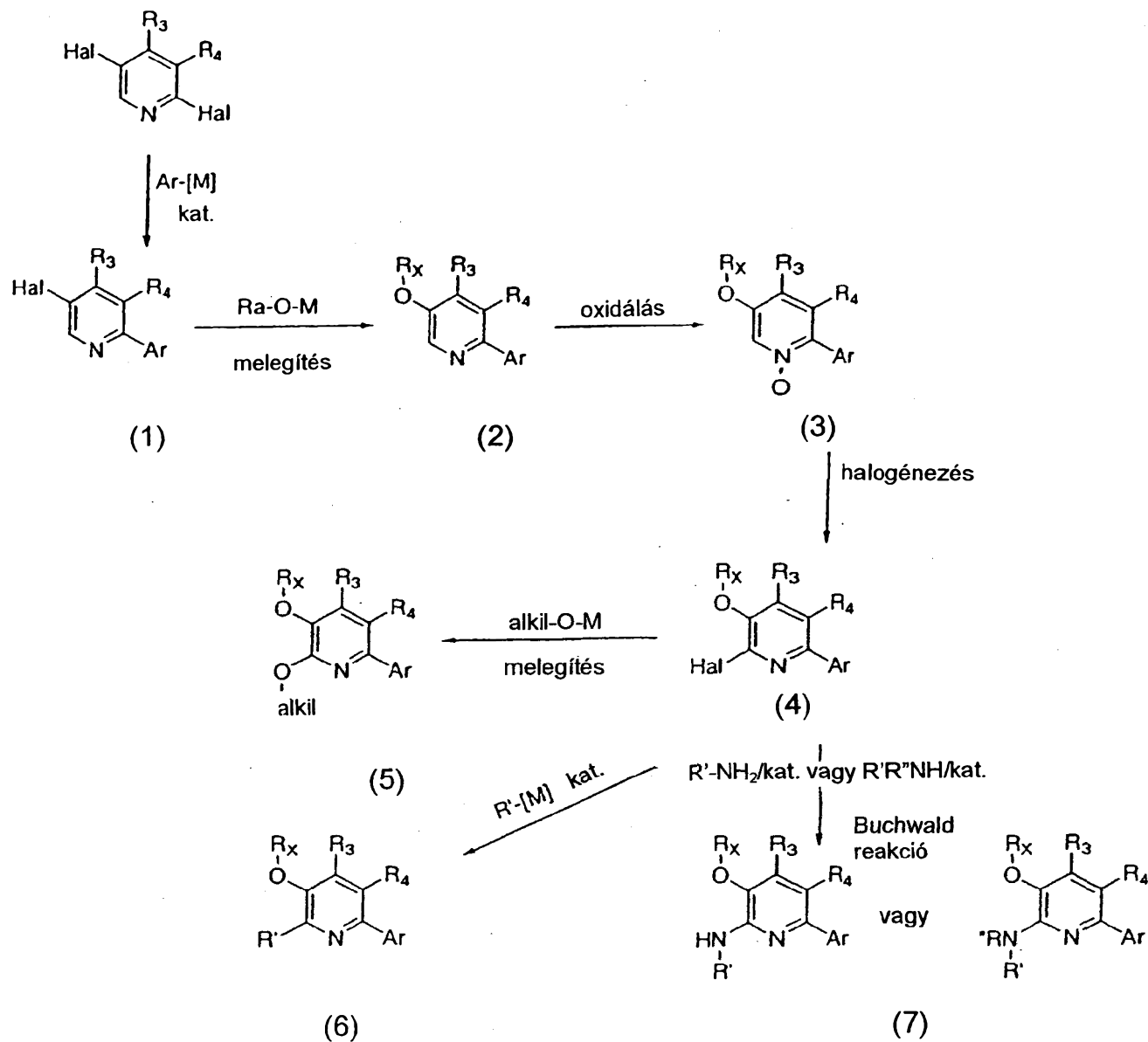
(88)



(89)

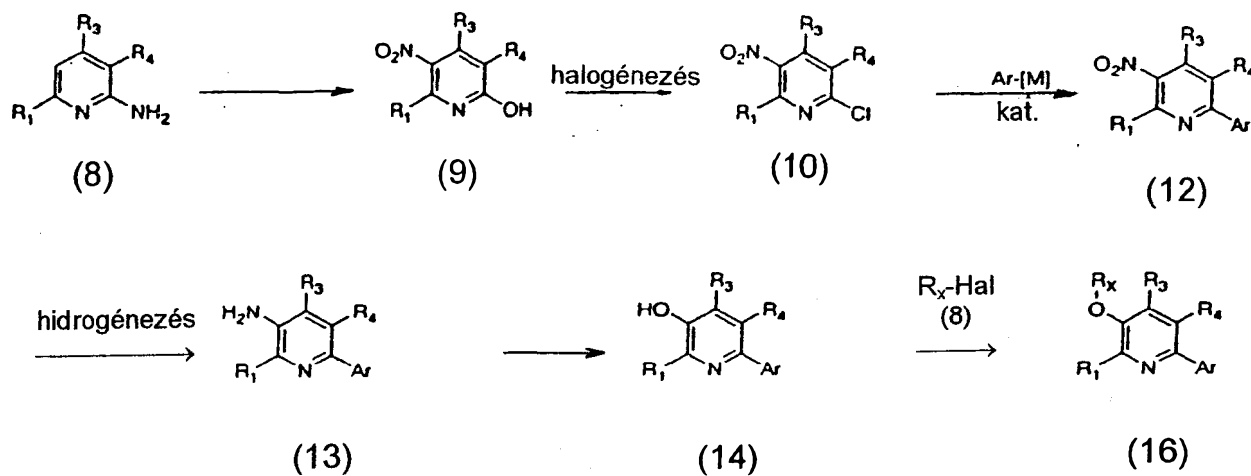
I. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDANY

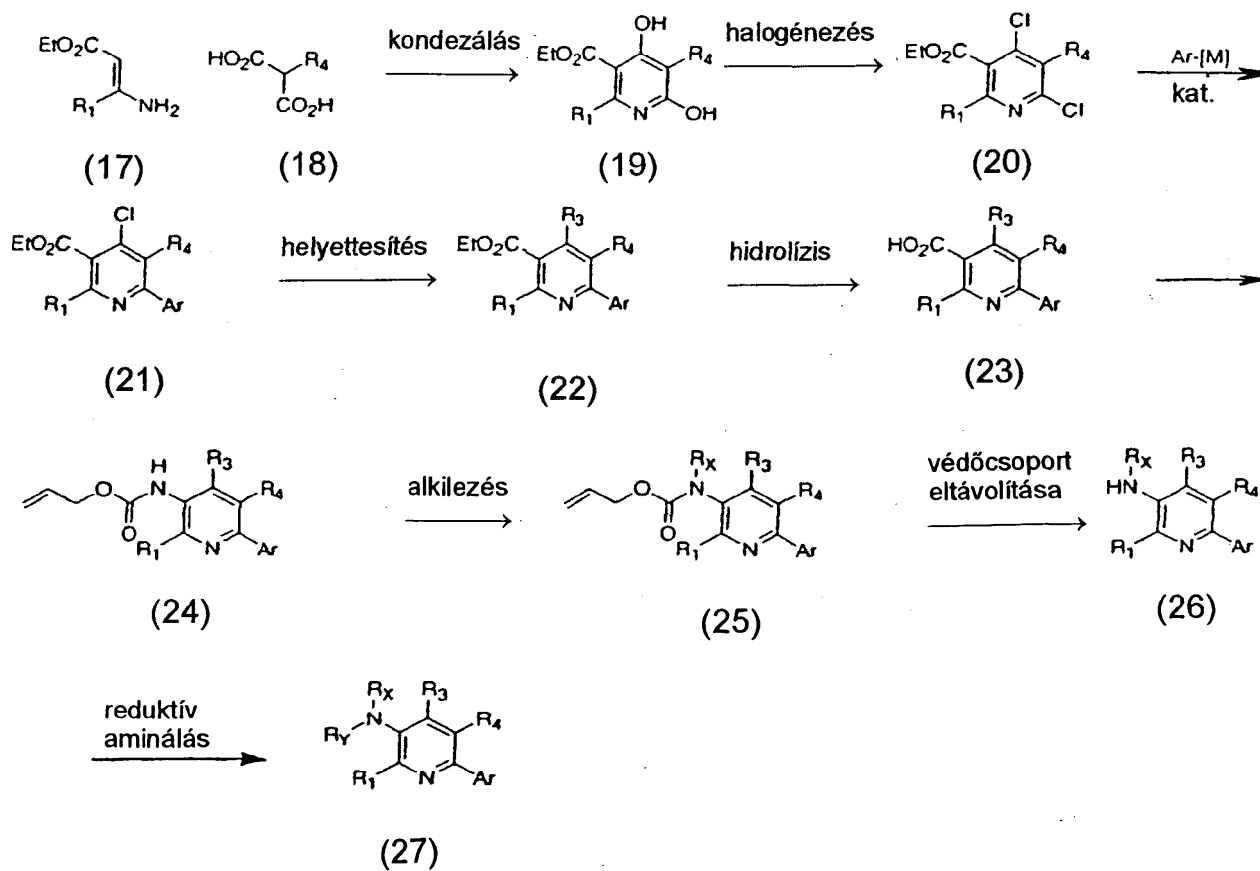


II. reakcióvázlat

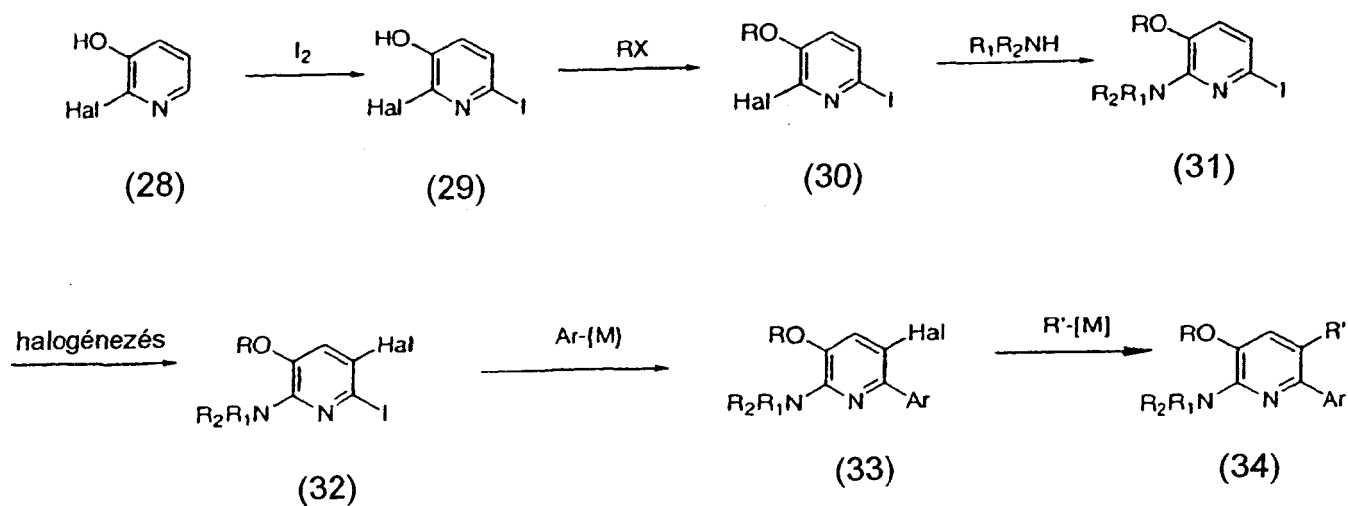
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



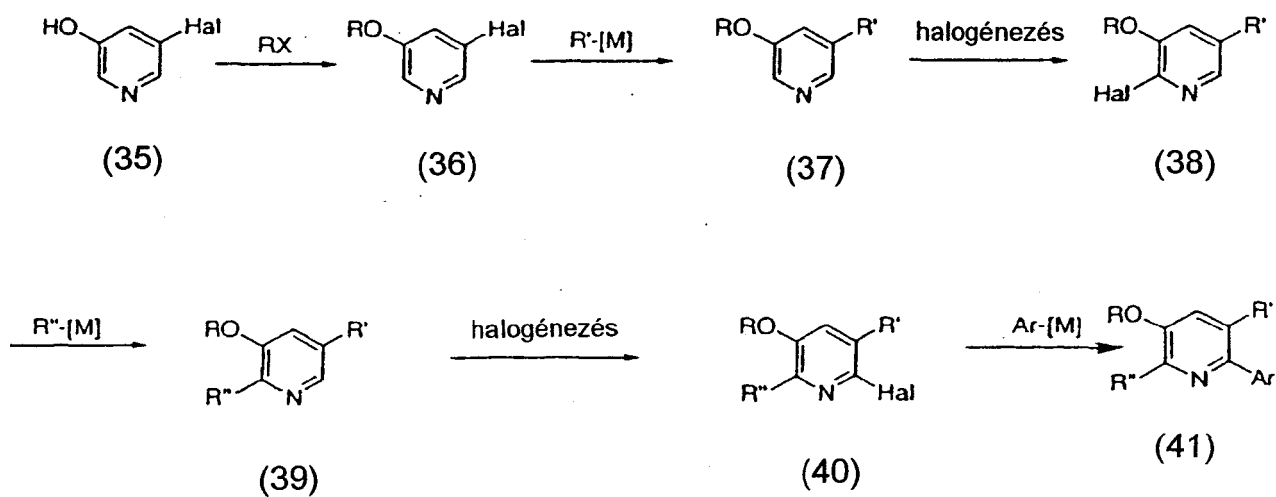
III. reakcióvázlat



IV. reakcióvázlat

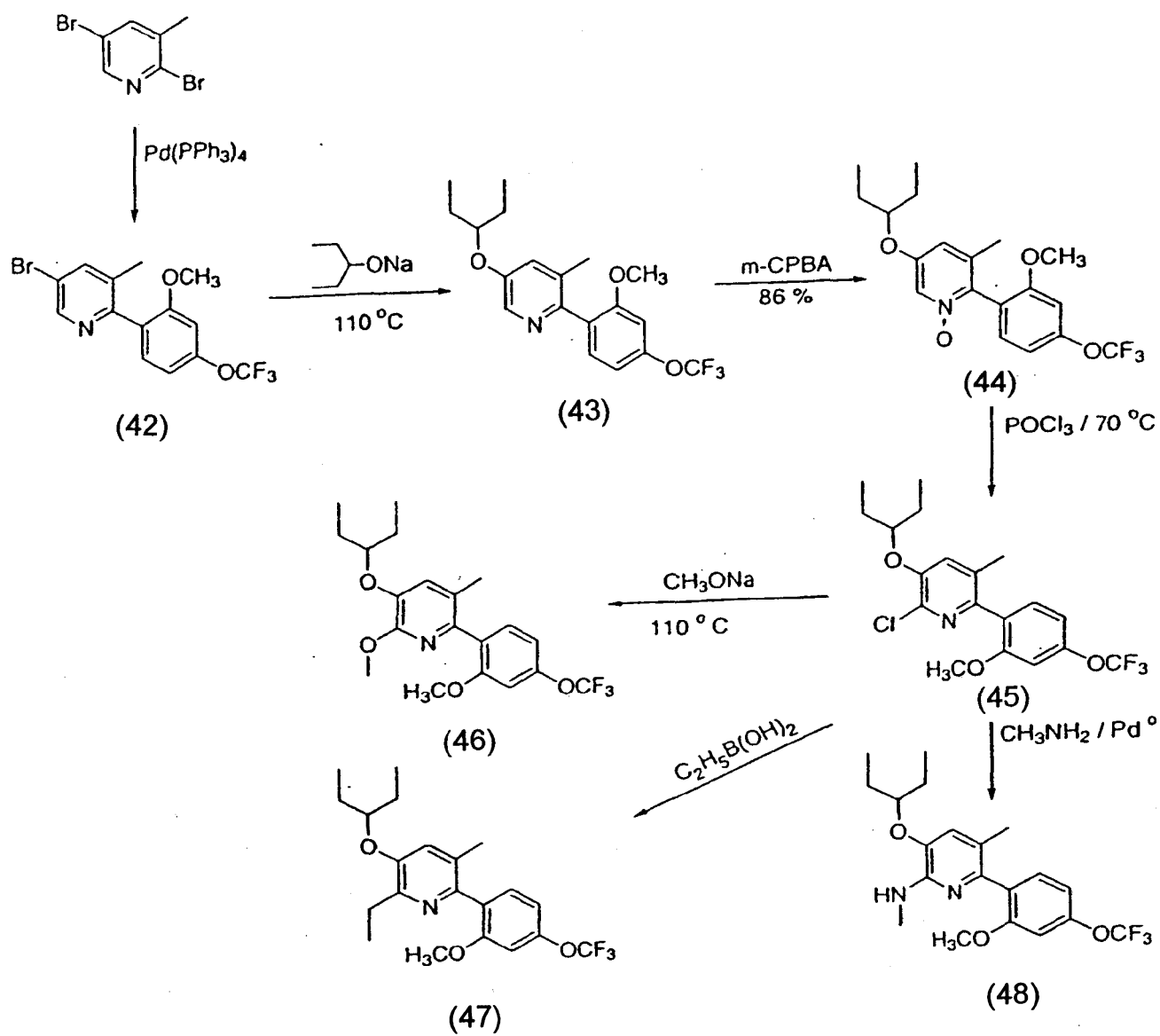


V. reakcióvázlat

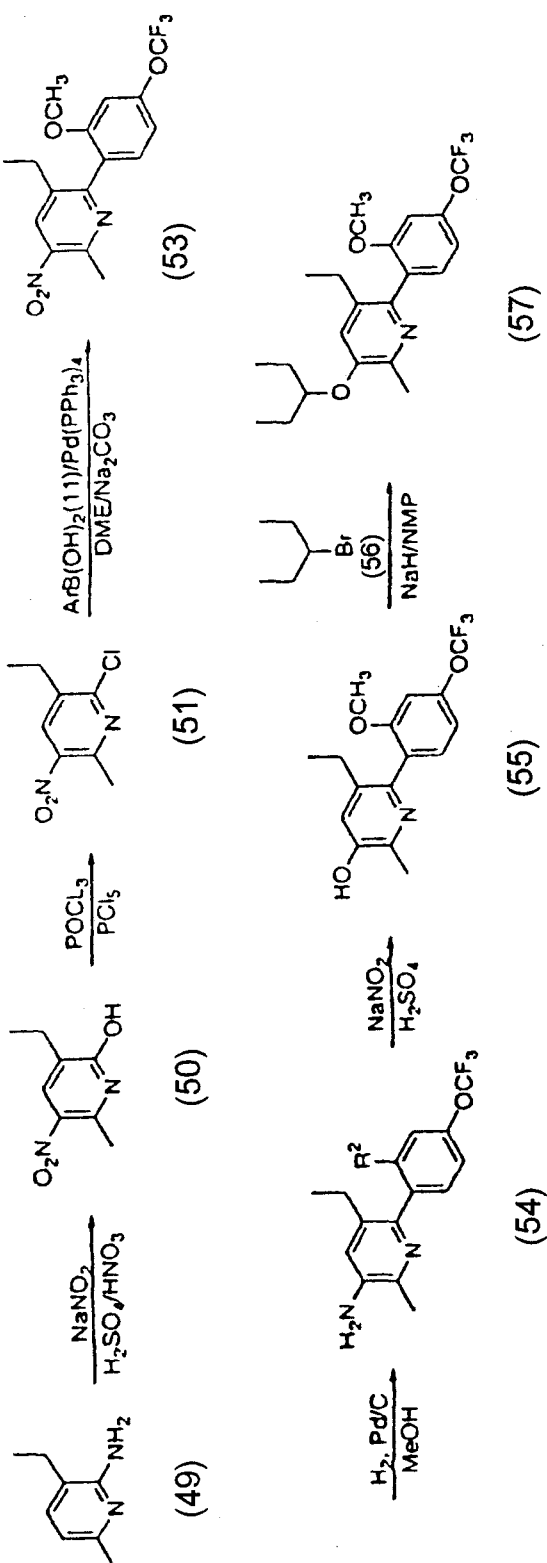


VI. reakcióvázlat

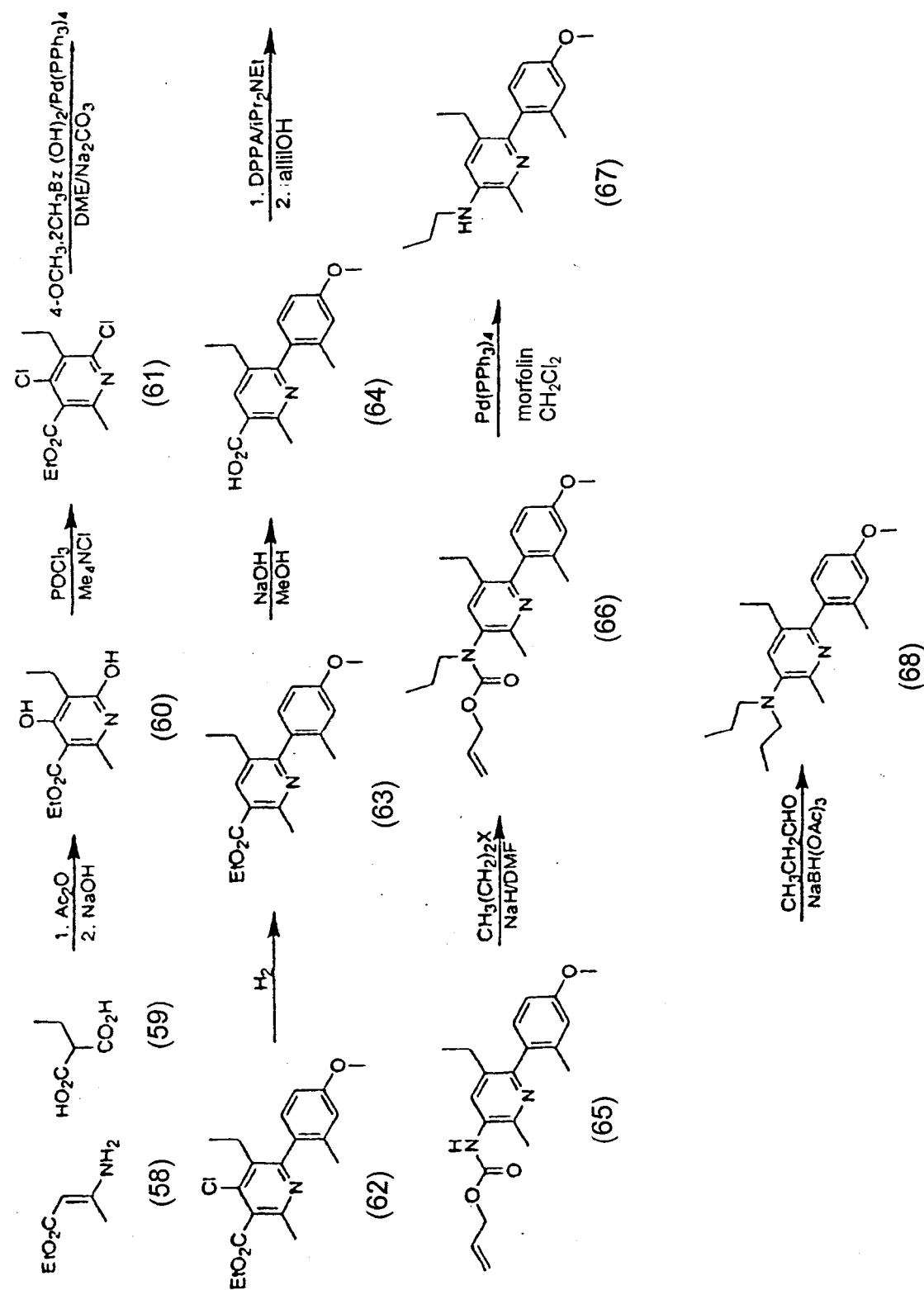
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



VII. reakcióvázlat

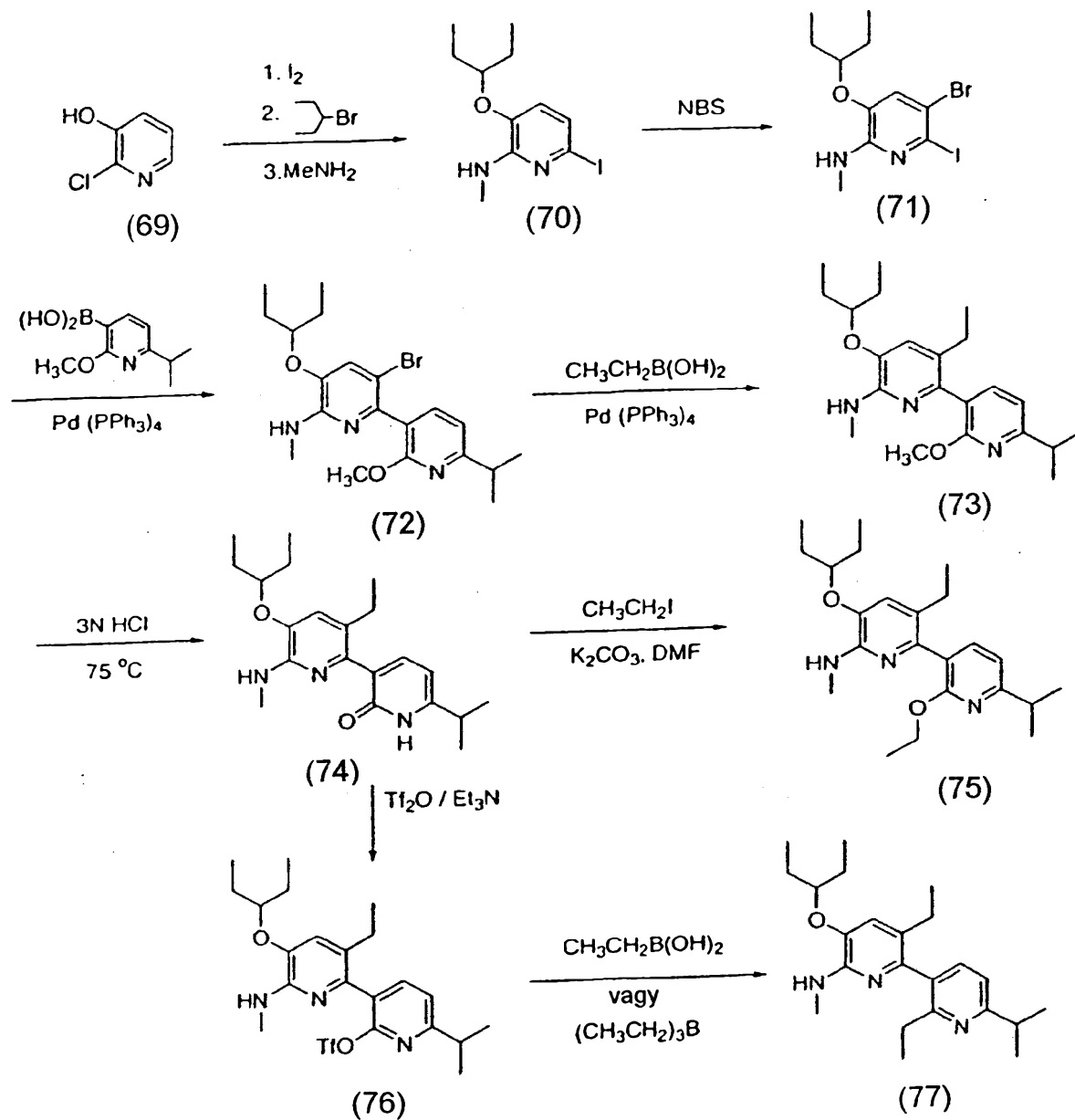


VIII. reakcióvázlat



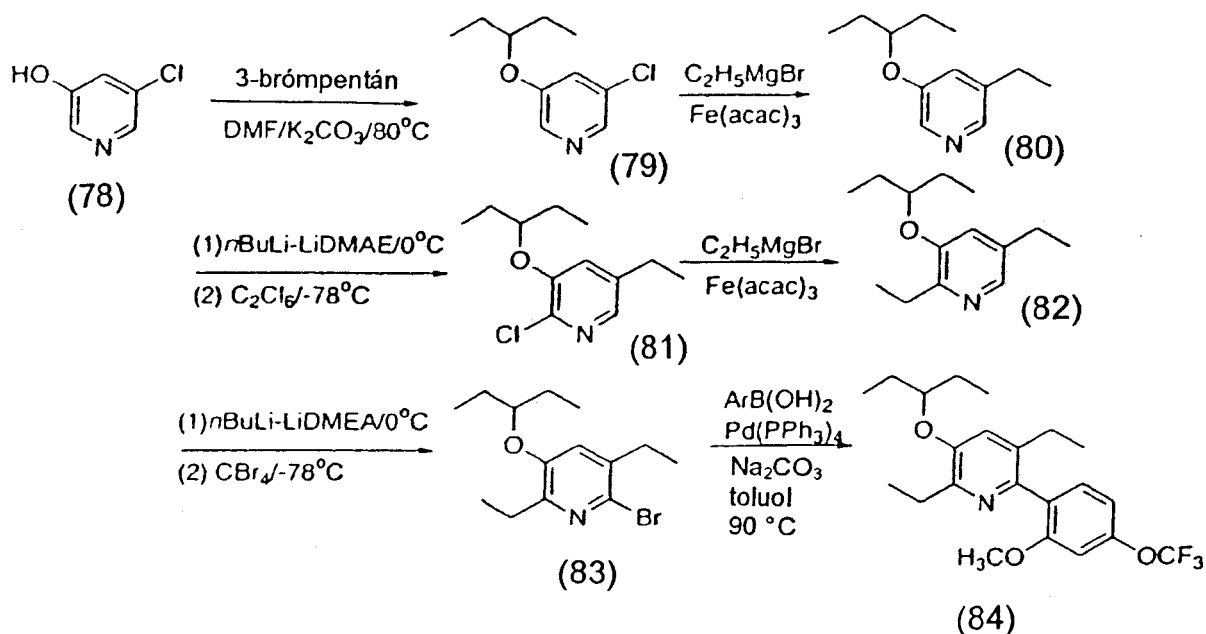
IX. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

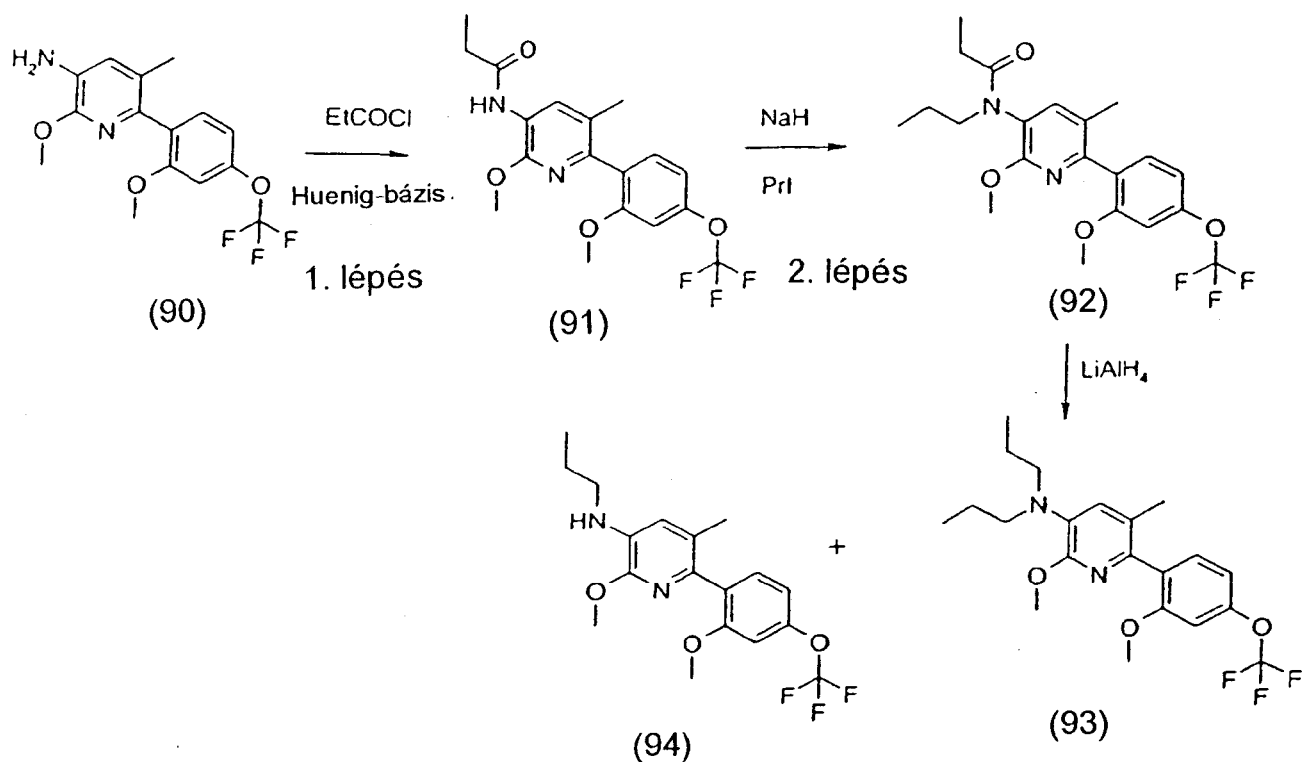


X. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



XI. reakcióvázlat



XII. reakcióvázlat

