

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Eljárás 4-⁴⁻aril-amino-triazol[1,2,3]^[1,2,3]piridin[4,5-c]^[4,5-c] előállítására ^{származéka}

↑
triazolo

K I V O N A T

A találmány tárgya eljárás 4-aril-amino-1-alkil-[1,2,3]-triazol[4,5-c]piridinek előállítására oly módon, hogy 7-alkil-amino-3-aril-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridineket izomerizálunk bázis segítségével.

Albra nélkül

Gál Melinda



Képviselő:

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Danubia Szabadalmi és

Védjegy Iroda Kft.

Budapest

Eljárás ⁴⁻ aril-amino-^[1,2,3] triazol-^[4,5-c] piridinek előállítására ^{- származékok}

A találmány tárgya eljárás 4-aril-amino-1-alkil-[1,2,3]-triazol-[4,5-c]-piridinek előállítására 7-alkil-amino-3-aril-[1,2,3]-triazol-[4,5-b]-piridinek bázis által elősegített izomerizálásával. A 4-aril-amino-1-alkil-[1,2,3]-triazol-[4,5-c]-piridinek kortikotropin felszabadító faktor (CRF) receptor antagonisták és a CRF abnormális működésének kezelésére, pl. pszichiátriai rendellenességek és neurológiai betegségek, pl. major depresszió, szorongással kapcsolatos rendellenességek, poszt-traumatikus stressz rendellenesség, szupranukleáris bénulás és táplálkozási rendellenességek, valamint immunológiai, szív-érrendszeri vagy szívvel kapcsolatos betegségek és pszichopatológiai zavarral és stressz-szel kapcsolatos bél túlérzékenység kezelésére alkalmasak.

A 60/014 157 alapszámú USA szabadalmi bejelentésben leírják a 4-aril-amino-1-alkil-[1,2,3]-triazol-[4,5-c]-piridineket és a 7-aril-amino-3-alkil-[1,2,3]-triazol-[4,5-d]-pirimidineket, és alkalmazásukat CRF-fel kapcsolatos rendellenességek kezelésére. Ebben a bejelentésben szerepel, hogy a 7-aril-amino-3-alkil-[1,2,3]-triazol-[4,5-d]-pirimidinek előállíthatók 3-aril-7-alkil-

amino-[1,2,3]-triazol-[4,5-d]-pirimidinek bázis által elősegített izomerizálásával az 1. reakcióvázlat szerint.

A találmány tárgya eljárás (VI) általános képletű vegyületek előállítására oly módon, hogy

a) egy (I) általános képletű vegyületet (II) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, majd

b) a kapott (III) általános képletű vegyületet redukáló szerrel (IV) általános képletű vegyületté alakítjuk;

c) a kapott (IV) általános képletű vegyületet diazotáljuk és ciklizáló szerekkel reagáltatjuk, így (V) általános képletű vegyületet vagy egy (V) és (VI) általános képletű vegyület elegyét kapjuk;

d) a kapott (V) általános képletű vegyületet vagy (VI) általános képletű vegyülettel képezett elegyét bázissal kezeljük, és így az (V) általános képletű vegyületet (VI) általános képletű vegyületté alakítjuk, ahol Ar jelentése arilcsoport, R^1 és R^3 az alábbiakban részletezett szerves csoportot jelenti.

A találmány egy önmagában levő d) lépés is magában foglal egy egylépéses eljárás formájában.

A (VI) általános képletű vegyületek kortikotropin felszabadító faktor (CRF) antagonisták, és alkalmasak CRF-fel kapcsolatos abnormális állapotok kezelésére. Ideértjük a pszichiátriai rendellenességeket és neurológiai betegségeket is, ilyenek például az affektív rendellenesség, szorongás, depresszió, bél irritációs szindróma, poszt-traumatikus stressz rendellenesség, szupranukleáris bénulás, immunszuppresszió, Alzheimer kór, gyomor-béltraktus betegségek, anorexia nervosa vagy más táplálkozási rendellenességek, gyógyszer vagy alkohol elvonási

tünetek, gyógyszerfüggőség, gyulladásos rendellenesség, termékenységproblémák, olyan rendellenességek, amelyeknek a kezelését CRF antagonizálással lehet befolyásolni vagy megkönnyíteni, ide tartoznak pl. a CRF által előidézett vagy elősegített rendellenességek, vagy olyan gyulladásos rendellenességek, mint pl. a reumatoid arthritis és osteoarthritis, fájdalom, asztma, pszoriázis, allergiák; általános szorongási rendellenességek; pánikbetegségek, fóbiák, rögeszmés-kényszerképzetes rendellenességek; poszt-traumatikus stressz rendellenesség; alvási zavarok, melyeket stressz idéz elő; fájdalomérzékelés, pl. fibromialgia; hangulati rendellenességek, pl. depresszió, ideértve a major depressziót, egyszeri depressziót, visszatérő depressziót, gyerek visszaéléssel kapcsolatos depressziót és szülés utáni depressziót; értelmi zavar; bipoláris rendellenességek; ciklikus elmebaj (ciklotímia); fáradtság szindróma; stressz által előidézett fejfájás; rák, humán immunhiányos vírusos fertőzések (HIV); neurodegeneratív betegségek, pl. Alzheimer kór, Parkinson kór és Huntington kór; gyomor-bélrendszeri betegségek, pl. fekély, bél irritációs szindróma, Crohn betegség, bélgörcs, hasmenés, pszichopatológiai rendellenességekkel vagy stressz-szel kapcsolatos, operáció utáni lágyék vagy bél túlérzékenység; evési rendellenességek, pl. anorexia és bulimia nervosa; vérzéses stressz; stressz által előidézett pszichotikus epizódok; normális pajzsmirigy működésű betegség szindróma; nem megfelelő hasmenés elleni hormon szindróma (ADH); elhízás; terméketlenség; fejsérülések; gerincagy trauma; iszkémiás idegsejt károsodás, pl. agyi iszkémia, pl. agyi hippokampális iszkémia; toxicitást elősegítő idegsejt károso-

dás; epilepszia; szív-érrendszeri és szívvel kapcsolatos rendellenességek, pl. magas vérnyomás, tachikardia és tolulások szívelégtelenség; szélütés; immunműködési zavarok, pl. stressz által előidézett láz, sertés stressz szindróma, szarvasmarha hajózási láz, ló rohamokban jelentkező fibrillációja, és csirkénél lebetegedéssel előidézett működési zavarok, báránynál nyírasi stressz vagy kutyanál humán-állati kölcsönhatással kapcsolatos stressz; izomgörcsök; hólyag inkontinencia; Alzheimer típusú szenilis demencia; multiinfarktus demencia; izomsorvadásos laterális szklerózis; kémiai függőség, pl. alkohol, kokain, heroin, benzodiazepin vagy más gyógyszerfüggőség; gyógyszer és alkohol elvonási tünetek; csontritkulás; pszichoszociális törpeség és hipoglikémia emlősöknél.

A fenti (I)-(VI) általános képletben Ar, R¹ és R³ jelentése a következő:

Ar jelentése egymástól függetlenül fenil-, naftil-, piridil-, pirimidinil-, triazinil-, furanil-, kinolinil-, izokinolinil-, tienil-, imidazolil-, tiazolil-, indolil-, pirrolil-, oxazolil-, benzofuranil-, benzotienil-, benzotiazolil-, izoxazolil- vagy pirazolilcsoport, melyek adott esetben 1-5 R⁵ csoporttal lehetnek helyettesítve;

R¹ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 2-4 szénatomos alkenil-, 2-4 szénatomos alkinilcsoport, halogénatom, ciano-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, -NR⁹R¹⁰, NR⁹COR¹⁰, -OR¹¹, SH vagy -S(O)_nR¹²;

R³ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil-, 2-10 szénatomos alkinil-, 3-8 szénatomos cikloalkil- vagy 4-12 szénatomos

cikloalkil-alkil-csoport, melyek mindegyike adott esetben 1-3-szor szubsztituálva lehet egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal, halogénatommal, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, ciano-, $-OR^7$, SH , $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^8COR^7$, $-N(COR^7)_2$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, aril-, heteroaril- vagy heterociklusos csoporttal, ahol az aril-, heteroaril- vagy heterociklusos csoport adott esetben 1-3-szor szubsztituálva lehet egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal, halogénatommal, 1-4 szénatomos halogén-alkil- vagy cianocsoporttal, $-OR^7$, SH , $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^8COR^7$, $-N(COR^7)_2$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$ vagy $-CONR^6R^7$ csoporttal;

R^5 jelentése egymástól függetlenül 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil-, 2-10 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 4-12 szénatomos cikloalkil-alkil-, $-NO_2$, halogénatom, ciano-, 1-40 szénatomos halogén-alkil-, $-NR^6R^7$, NR^8COR^7 , $NR^8CO_2R^7$, $-COR^7$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO(NOR^9)R^7$, CO_2R^7 vagy $-S(O)_nR^7$ csoport, ahol az 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil-, 2-10 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy 4-12 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport adott esetben 1-3-szor szubsztituálva lehet 1-4 szénatomos alkil-, nitrocsoporttal, halogénatommal, $-CN$, $-NR^6R^7$, $-NR^8COR^7$, $-NR^8CO_2R^7$, $-COR^7$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, CO_2R^7 , $-CO(NOR^9)R^7$ vagy $-S(O)_nR^7$ csoporttal;

- R^6 és R^7 egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, 2-8 szénatomos alkoxi-alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 4-12 szénatomos cikloalkil-alkil-, aril-, aril-(1-4 szénatomos alkil)-, heteroaril- vagy heteroaril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport; vagy NR^6R^7 jelentése piperidin-, pirrolidin-, piperazin-, N-metil-piperazin-, morfolin- vagy tiomorfolin-csoport;
- R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;
- R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport;
- R^{11} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos halogén-alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport;
- R^{12} jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos halogén-alkil-csoport;
- R^{13} jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, 2-8 szénatomos alkoxi-alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 4-12 szénatomos cikloalkil-alkil-, aril-, aril-(1-4 szénatomos alkil)-, heteroaril- vagy heteroaril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;
- az aril lehet fenil- vagy naftilcsoport, melyek mindegyike 1-3-szor lehet szubsztituálva egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal, halogénatommal, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, cianocsoporttal, $-OR^7$, SH , $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^8COR^7$, $-N(COR^7)_2$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$ vagy $-CONR^6R^7$ csoporttal;

a heteroaril jelentése egymástól függetlenül lehet piridil-, pirimidinil-, triazinil-, furanil-, kinolinil-, izokinolinil-, tienil-, imidazolil-, tiazolil-, indolil-, pirrolil-, oxazolil-, benzofuranil-, benztienil-, benzotiazolil-, izoxazolil-, pirazolil-, triazolil-, tetrazolil- vagy indazolilcsoport, melyek mindegyike adott esetben 1-3-szor szubsztituálva lehet egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal, halogénatommal, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, ciano-, $-OR^7$, SH, $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^8COR^7$, $-N(COR^7)_2$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$ vagy $-CONR^6R^7$ csoporttal;

a heterociklusos csoport lehet telített vagy részben telített heteroarilcsoport, amely adott esetben 1-3-szor lehet helyettesítve 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal, halogénatommal, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, cianocsoporttal, $-OR^7$, SH, $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^8COR^7$, $-N(COR^7)_2$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$ vagy $-CONR^6R^7$ csoporttal; és

n értéke egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2.

A találmány előnyösen olyan (I)-(VI) általános képletű vegyületek előállítására vonatkozik – ahol

Ar jelentése adott esetben 1-3 R^5 -tel szubsztituált fenil- vagy piridilcsoport;

R^1 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, ciano-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, $-NR^9R^{10}$, $-OR^{11}$ vagy $-S(O)_nR^{12}$ csoport;

R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil-, 2-10 szénatomos

alkinil-, 3-8 szénatomos cikloalkil- vagy 4-12 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport, melyek mindegyike adott esetben 1-3-szor lehet szubsztituálva, mégpedig egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal, halogénatommal, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, ciano-, $-OR^7$, $-S(O)_nR^{13}$, $-CO_2R^7$, $-NR^8COR^7$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$, aril- vagy heteroarilcsoporttal, ahol az aril- vagy heteroarilcsoport adott esetben 1-3-szor egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal, ciano-, $-OR^7$, $-S(O)_nR^7$, $-CO_2R^7$, $-NR^8COR^7$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^7$ vagy $-NR^6R^7$ csoporttal lehet szubsztituálva;

R^5 jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 4-8 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport, $-NO_2$, halogénatom, cianocsoport, 1-4 szénatomos halogén-alkil-csoport, $-NR^6R^7$, COR^7 , $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO(NOR^9)R^7$, CO_2R^7 vagy $-S(O)_nR^7$ csoport, ahol az 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil- és 4-12 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport adott esetben szubsztituálva lehet 1-3, egymástól független 1-4 szénatomos alkil-, nitrocsoporttal, halogénatommal, ciano-, $-NR^6R^7$, COR^7 , $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, CO_2R^7 , $-CO(NOR^9)R^7$ vagy $-S(O)_nR^7$ csoporttal;

R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, 2-8 szénatomos alkoxi-alkil- vagy 3-6 szénatomos

- cikloalkilcsoport, 4-12 szénatomos cikloalkil-alkil-, aril-, aril-(1-4 szénatomos alkil)-, heteroaril- vagy heteroaril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;
- vagy NR^6R^7 jelentése piperidin-, pirrolidin-, piperazin-, N-metil-piperazin-, morfolin- vagy tiomorfolin-csoport;
- R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;
- R^9 és R^{10} egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport;
- R^{11} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos halogén-alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport;
- R^{12} jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos halogén-alkil-csoport;
- R^{13} jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, 2-8 szénatomos alkoxi-alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 4-12 szénatomos cikloalkil-alkil-, aril-, aril-(1-4 szénatomos alkil)-, heteroaril- vagy heteroaril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;
- aril jelentése fenil- vagy naftilcsoport, melyek adott esetben 1-3-szor szubsztituálva lehetnek egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal, ciano-, $-\text{OR}^7$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{NR}^8\text{COR}^7$, $-\text{NR}^8\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^{12}$ vagy $-\text{NR}^6\text{R}^7$ csoporttal;
- a heteroarilcsoport lehet egymástól függetlenül az alábbi csoportok valamelyike: piridil-, pirimidinil-, triazinil-, furanil-, tienil-, imidazolil-, tiazolil-, indolil-, pirrolil-, oxazolil-, izoxazolil-, pirazolil-, triazolil-, tetrazolil- vagy

indazolilcsoport, vagy adott esetben 1-3-szor egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal, cianocsoporttal, $-OR^7$, $-S(O)_nR^{12}$, $-CO_2R^8$, $-NR^8COR^7$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{12}$ vagy $-NR^6R^7$ csoporttal lehet szubsztituálva; és

n értéke egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2.

A találmány szerinti eljárás a) lépését a 2. reakcióvázlattal szemléltethetjük, és az eljárást végezhetjük tisztán vagy adott esetben egy vagy több oldószer, pl. ciklusos éter, pl. tetrahidrofurán, dialkil-formamid, etilén-glikol, 2-etoxi-etanol, halogénezett szénhidrogének, alkán-nitrilek, toluol vagy alkil-alkoholok jelenlétében. A reakciót végezhetjük szobahőmérsékleten vagy magasabb hőmérsékleten, egészen a használt oldószer forráspontjáig, előnyösen kb. 25 °C-tól 70 °C-ig, 2-24 óra hosszat. A reakciót elősegítő körülmények közé tartozik, hogy adott esetben sav van jelen, pl. paratoluol-szulfonsav vagy benzol-szulfonsav, vagy bázis, pl. alkálifém-hidridek, trialkil-aminok vagy alkálifém-karbonátok, alkálifém-bisz(trimetil-szilil)-amidok, ahol a fém lehet nátrium, lítium vagy kálium.

A találmány szerinti b) lépést a 3. reakcióvázlat mutatja, és az eljárást úgy végezhetjük, hogy a (III) képletű nitro-piridint redukáló szerrel, pl. nátrium-ditionáttal, vassal vagy cinkkel vagy katalitikus hidrogénezéssel kezeljük (Larock, R.C: *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, New, York, 1989, 411). Ha vasat vagy cinket vagy katalitikus hidrogénezést alkalmazunk, akkor a reakciót sav, pl. ecetsav vagy sósav jelenlétében, egy vagy több oldószerben, pl. alkil-

alkoholban, acetonitrilben vagy etil-acetátban végezhetjük, kb. 0-40 °C-on, kb. 0,5 – 3 óra hosszat. Előnyösen nátrium-ditionátot használunk bázis, pl. nátrium-hidrogén-karbonát vagy ammónium-hidroxid jelenlétében egy vagy több oldószerben, pl. tetrahidrofuránban, dialkil-formamidban, dialkil-acetamidban, etil-acetátban, alkil-alkoholban, halogénezett szénhidrogénben vagy alkán-nitrilben, kb. 25 – 70 °C-on, kb. 0,5 – 3 óra hosszat.

A találmány szerinti eljárás c) lépését a 3. reakcióvázlat szerint végezhetjük diazotálással és a (IV) képletű vegyület ciklizálásával, melyet alkálifém-nitrittel végzünk sav jelenlétében vízben, szerves társoldószerben vagy anélkül, pl. halogénezett szénhidrogénben vagy ciklusos éterekben, 0-25 °C körüli hőmérsékleten, kb. 0,5 – 2 óra hosszat. A c) lépést végezhetjük úgy is, hogy alkil-nitritet, pl. izoamil-nitritet alkalmazunk bármilyen olyan sav jelenlétében, amely stabil diazóniumsót képez, pl. fluor-bórsav vagy hexafluor-foszforsav jelenlétében, egy vagy több oldószerben, pl. tetrahidrofuránban, dialkil-formamidban, dialkil-acetamidban, etil-acetátban, alkil-alkoholban, halogénezett szénhidrogénben és alkán-nitrilekben, kb. 0-25 °C-on, kb. 0,5-2 óra hosszat. Ha fémnitritet használunk, akkor (V) és (VI) képletű izomerek elegyét kapjuk, pl. az (V) és (VI) képletű vegyületek aránya kb. 3:1. Az alkil-nitrit alkalmazása az (V) képletű izomer regiospecifikus szintézisét eredményezi pl. úgy, hogy az (V) és (VI) képletű vegyületek aránya több mint 9:1. Az (V) képletű izomert a (VI) képletű – izomertől izolálhatjuk, mielőtt a d) lépésbe visszük, de ez nem szükséges.



A találmány szerinti eljárás d) lépését az 5. reakcióvázlat szerint úgy végezzük, hogy az (V) képletű izomert vagy az (V) és (VI) képletű izomerek elegyét bázissal, pl. alkálifém-hidriddel, alkáliföldfém-hidriddel vagy alkálifém-dialkil-amiddal kezeljük inert oldószerben, pl. tetrahidrofuránban, dialkil-formamidban, dialkil-acetamidban vagy 1-metil-2-pirrolidonban, kb. 0-200 °C-on, előnyösen kb. 25-100 °C-on, kb. 1-24 óra hosszat.

Kívánt esetben a (VI) képletű vegyületet R^4L képletű vegyülettel reagáltatva (VII) képletű vegyületet kapunk a 6. reakcióvázlat szerint, ahol

L jelentése kilépőcsoport, pl. halogénatom, metán-szulfonát, paratoluol-szulfonát vagy triflát; és

R^4 jelentése egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, allil- vagy propargilcsoport, ahol az 1-4 szénatomos alkil-, allil- vagy propargilcsoport adott esetben 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal szubsztituált, és ahol az 1-4 szénatomos alkilcsoport adott esetben $-OR^7$, $-S(O)_nR^{12}$ vagy $-CO_2R^7$ csoporttal szubsztituált.

Ezt a reakciót végezhetjük bázis, pl. alkálifém-hidrid, alkáliföldfém-hidrid, alkálifém-dialkil-amid jelenlétében inert oldószerben, pl. dialkil-formamidban vagy dialkil-acetamidban, 0-200 °C közötti hőmérsékleten. A (VI) és (VII) képletű vegyületek hasonló farmakológiai hatásúak és a gyógyászatban hasonlóképpen alkalmazhatók.

A (VI) és (VII) képletű vegyületeket használhatjuk szabad bázis formájában vagy átalakíthatjuk gyógyászatilag elfogadható sókká, ha savval reagáltatjuk vízben vagy szerves oldó-



szerben, vagy a kettő elegyében, általában vízmentes közeget, pl. étert, etil-acetátot, etanolt, izopropanolt vagy acetonnitrilt használunk előnyösen. A megfelelő sók listája megtalálható a Remington's Pharmaceutical Sciences 17. kiadásában, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, 1418. oldalon.

Példa

A. rész 2-(2-Klór-4,6-dimetil)-fenil-amino-4-(1,3-dimetoxi-2-propil)-amino-6-metil-3-nitropiridin (3)

7. reakcióvázlat

6,84 g, 36 mmól, 1,2 ekvivalens para-toluol-szulfonsav-monohidrát 150 ml toluolos szuszpenzióját refluxig melegítjük 2 óra hosszat, majd 50 ml víz és toluol azeotrop elegyét eltávolítjuk azeotrop desztilláció segítségével. Miután az elegyet lehűtjük szobahőmérsékletre, a reakcióelegyhez hozzáadunk 9,8 g, 30 mmól (1) képletű 2-klór-4-(1,3-dimetoxi-2-propil)-amino-6-metil-3-nitropiridin-hidrokloridsót és 4,68 g, 30 mmól, 1,0 ekvivalens 2-klór-4,6-dimetil-anilint, és a kapott elegyet 6 óra hosszat refluxig melegítjük. A reakcióelegyet ezután lehűtjük szobahőmérsékletre, majd egymás után 100 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és 100 ml terc-butil-metil-éterrel (TBME) kezeljük. A két fázist elválasztjuk, a vizes fázist 2x50 ml TBME-vel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat 50 ml vizes telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és 50 ml vizes telített nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Ezután a maradékot gyorskromatográfiásan közvetlenül tisztítjuk (SiO_2 , 15-30 % etil-acetát – hexán gradiens eluáló szer), 7,63 g, (elméleti termelés 12,26 g) (3) képletű vegyületet kapunk 62,3 %-os terme-



léssel sárga olaj formájában, amely szobahőmérsékleten vákuumban állás hatására megszilárdul. A kromatográfiásan tiszta (3) képletű vegyület átkristályosításával analitikai tisztaságú anyagot kapunk (TBME/hexán 1:5 arányú elegyből kristályosítjuk át) sárga kristályok formájában.

B. rész 3-(Amino-2-(2-klór-4,6-dimetil)-fenil-amino-4-(1,3-dimetoxi-2-propil)-amino-6-metil-piridin (4)

8. reakcióvázlat

3,0 g, 7,34 mmól (3) képletű vegyület 10 ml THF-es oldatát 10 ml, 73 mmól, 10 ekvivalens 28-30 %-os vizes ammónium-hidroxiddal, 6,38 g, 36,7 mmól, 5,0 ekvivalens $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ -gyel és 10 ml vízzel kezeljük nitrogénáramban szobahőmérsékleten. A kapott reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten 12 órát keverjük, mielőtt 20 ml vízzel és 50 ml etil-acetáttal kezelnénk. A két fázist elválasztjuk, a vizes fázist 4x20 ml etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves extraktumokat 20 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát vizes oldatával és 20 ml telített nátrium-klorid vizes oldatával mossuk, majd magnézium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olaj szobahőmérsékleten állás hatására megszilárdul vákuumban, és így kapjuk a 2,5 g (4) képletű kívánt vegyületet (elméleti termelés: 2,78 g, 90 %) sárga szilárd anyag formájában, amely elég tisztaságú ahhoz, hogy közvetlenül, tisztítás nélkül lehessen felhasználni a következő reakciónál. Analitikai tisztaságú terméket kapunk sárga kristályok formájában, ha a nyersterméket TBME-ből átkristályosítjuk.



C. rész 3-(2-klór-4,6-dimetil)-fenil-7-(1,3-dimetoxi-2-propil)-amino-5-metil-[1,2,3]-triazol-[4,5-b]-piridin (5) és 4-(2-klór-4,6-dimetil)-fenil-amino-1-(1,3-dimetoxi-2)-propil-6-metil-[1,2,3]-triazol-[4,5-c]-piridin (6)

A. módszer

9. reakcióvázlat

1,5 g, 4,0 mmól (4) képletű vegyület 10 ml diklór-metánnal és 1,14 ml, 20 mmól, 5,0 ekvivalens HOAc-cal készített oldatát nitrogénáramban 0 °C-on cseppenként kezeljük 331 g, 4,8 mmól, 1,2 ekvivalens nátrium-nitrit 3,0 ml vízzel készített oldatával. A reakcióelegyet a vizes nátrium-nitrit oldat hozzáadása során 0-5 °C-on tartjuk. A kapott elegyet ezután fokozatosan szobahőmérsékletre melegítjük még 30 percig, majd 20 ml vízzel és 30 ml diklór-metánnal kezeljük. A két fázist elválasztjuk, a vizes fázist 2x20 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat 20 ml vízzel, 2x10 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, 20 ml vízzel és 20 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Az olajos maradék az (5) és (6) képletű vegyület elegye (3:1, 1,4 g, 1,56 g elméleti, 90 %) ¹H-NMR-rel kimutatva, majd ezt gyorskromatográfiásan tisztítjuk (SiO₂, 15-30 % etil-acetát/hexán gradiens eluálószer) és 967 mg, 62 % (5) képletű vegyületet és 320 mg, 21 % (6) képletű vegyületet kapunk. Az analitikai tisztaságú (5) képletű vegyületet úgy kapjuk, hogy a kromatográfiásan tiszta anyagot TBME-heptán 1:4 arányú elegyből átkristályosítjuk.



B. módszer

10. reakcióvázlat

1,5 g, 4,0 mmól (4) képletű vegyület 10 ml THF-fel készített oldatát 1,3 g, 1,1 ml, 8,0 mmól, 2,0 ekvivalens HBF_4 54 %-os éteres oldatával kezeljük nitrogénáramban 0 °C-on, majd a kapott elegyhez hozzácsepegtetünk 643 mg, 0,74 ml, 6,0 mmól, 1,5 ekvivalens izoamil-nitritet. A reakcióelegyet az izoamil-nitrit hozzáadása közben 0-5 °C-on tartjuk. A kapott reakcióelegyet ezután fokozatosan szobahőmérsékletre melegítjük még 30 percig, majd 20 ml vízzel és 30 ml TBME-vel kezeljük. A két fázist elválasztjuk, a vizes fázist 20 ml TBME-vel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat 20 ml vízzel, 20 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, 20 ml vízzel és ismét 20 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal kezeljük, magnézium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott olaj fokozatosan szilárdul meg vákuumban állás hatására szobahőmérsékleten, és majdnem kizárólag (5) képletű vegyületből áll (az (5) és (6) képletű vegyület aránya több mint 95:5) ^1H -NMR-rel kimutatva. A nyers, szilárd anyagokat TBME-heptán 1:5 arányú elegyből átkristályosítva 1,45 g (1,56 g elméletileg, 93 %) fehér kristály formájú tiszta anyag formájában kapjuk.

D. rész 4-(2-Klór-4,6-dimetil)-fenil-amino-1-(1,3-dimetoxi-2-)-propil-6-metil-[1,2,3]-triazol-[4,5-c]-piridin (6)

A módszer

11. reakcióvázlat

195 mg, 0,5 mmól (5) képletű vegyület 2 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatát lehűtjük 0 °C-ra és 24 mg, 0,6 mmól, 1,2 ekvivalens nátrium-hidriddel kezeljük 60 %-os és



ványi olaj diszperzió formájában nitrogénáramban. A kapott reakcióelegyet fokozatosan 2 óra hosszat szobahőmérsékletre melegítjük, majd 2 órát 70 °C-ra melegítjük. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre hűtjük és 20 ml TBME-vel és 20 ml vízzel kezeljük. A két fázist elválasztjuk, a vizes fázist 2x10 ml TBME-vel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat 20 ml vízzel és 20 ml telített vizes nátrium-kloriddal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott olaj szobahőmérsékleten vákuumban állás hatására szilárdul meg. 178 mg (6) képletű tiszta vegyületet kapunk (elméletileg 195 mg, 92 %-os termeléssel).

B. módszer

12. reakcióvázlat

780 mg, 2,0 mmól (5) és (6) képletű vegyület 3:1 arányú elegyének 8 ml vízmentes 1-metil-2-pirrolidonnal, azaz NMP-vel készített oldatát 0 °C-ra hűtjük és 96 mg, 2,4 mmól, 1,2 ekvivalens nátrium-hidrid 60 %-os ásványi olajos diszperziójával kezeljük nitrogénáramban 0 °C-on. A kapott reakcióelegyet 0 °C-on 10 percig keverjük, majd szobahőmérsékletre melegítjük egész éjjel. Az izomerizálódás szobahőmérsékleten igen lassan megy végbe úgy, hogy a reakcióelegyet tovább melegítjük 6 óra hosszat 70 °C-ra, majd befejeződik az izomerizálódás. A reakcióelegyet ezután lehűtjük szobahőmérsékletre és 20 ml TBME-vel és 20 ml vízzel kezeljük. A két fázist elválasztjuk, a vizes fázist 2x20 ml TBME-vel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat 2x20 ml vízzel és 20 ml vizes telített nátrium-kloriddal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott olaj szobahőmérsékleten állás hatására



vákuumban megszilárdul, és 726 mg (6) képletű tiszta vegyületet kapunk (elméleti 780 mg, termelés 93 %).

Felhasználás

A (VI) és (VII) képletű vegyületeket az ember és más emlősök olyan rendellenességeinek kezelésére használhatjuk, amelyek kortikotropin felszabadító faktorról és/vagy egy kortikotropin felszabadító faktor receptorral kapcsolatosak. Ezekhez a rendellenességekhez tartoznak: affektív rendellenesség, szorongás, depresszió, bél irritációs szindróma, poszt-traumatikus stressz rendellenesség, szupranukleáris bénulás, immunszuppresszió, Alzheimer kór, gyomor-béltraktus betegségek, anorexia nervosa vagy más táplálkozási rendellenességek, gyógyszer vagy alkohol elvonási tünetek, gyógyszerfüggőség, gyulladásos rendellenesség, termékenységi problémák, olyan rendellenességek, amelyeknek a kezelését CRF antagonizálással lehet befolyásolni vagy megkönnyíteni, ide tartoznak pl. a CRF által előidézett vagy elősegített rendellenességek, vagy olyan gyulladásos rendellenességek, mint pl. a reumatoid arthritisz és oszteoarthritisz, fájdalom, asztma, pszoriázis, allergiák; általános szorongási rendellenességek; pánikbetegségek, fóbiák, rögeszmés-kényszerképzetes rendellenességek; poszt-traumatikus stressz rendellenesség; alvási zavarok, melyeket stressz idéz elő; fájdalomérzékelés, pl. fibromialgia; hangulati rendellenességek, pl. depresszió, ideértve a major depressziót, egyszeri depressziót, visszatérő depressziót, gyerek visszaéléssel kapcsolatos depressziót és szülés utáni depressziót; értelmi zavar; bipoláris rendellenességek; ciklikus elmebaj (ciklotímia); fáradtság szindróma; stressz által



előidézett fejfájás; rák, humán immunhiányos vírusos fertőzések (HIV); neurodegeneratív betegségek, pl. Alzheimer kór, Parkinson kór és Huntington kór; gyomor-bélrendszeri betegségek, pl. fekély, bél irritációs szindróma, Crohn betegség, bélgörcs, hasmenés, pszichopatológiai rendellenességekkel vagy stressz-szel kapcsolatos, operáció utáni lágyék vagy bél túlérzékenység; evési rendellenességek, pl. anorexia és bulimia nervosa; vérzéses stressz; stressz által előidézett pszichotikus epizódok; normális pajzsmirigy működésű betegség szindróma; nem megfelelő hasmenés elleni hormon szindróma (ADH); elhízás; terméketlenség; fejsérülések; gerincagy trauma; iszchémiás idegsejt károsodás, pl. agyi iszchémia, pl. agyi hippokampális iszchémia; toxicitást elősegítő idegsejt károsodás; epilepszia; szív-érrendszeri és szívvel kapcsolatos rendellenességek, pl. magas vérnyomás, tachikardia és tolulósos szívelégtelenség; szélütés; immunműködési zavarok, pl. stressz által előidézett láz, sertés stressz szindróma, szarvasmarha hajózási láz, ló rohamokban jelentkező fibrillációja, és csirkék-nél lebetegedéssel előidézett működési zavarok, báránynál nyírasi stressz vagy kutyánál humán-állati kölcsönhatással kapcsolatos stressz; izomgörcsök; hólyag inkontinencia; Alzheimer típusú szenilis demencia; multiinfarktus demencia; izomsorvadásos laterális szklerózis; kémiai függőség, pl. alkohol, kokain, heroin, benzodiazepin vagy más gyógyszerfüggőség; gyógyszer és alkohol elvonási tünetek; csonttritkulás; pszichoszociális törpeség és hipoglikémia emlősöknél. Számos más rendellenesség is idetartozik, mint például azok, amelyek megtalálhatók a WO



95/33750 sz. nemzetközi szabadalmi bejelentés 7. és 8. oldalán.

A (VI) és (VII) képletű vegyületeket ezen rendellenességek kezelésére adagolhatjuk olyan módon, hogy a hatóanyag az emlős testében kontaktusba kerüljön a hatás támadáspontjával. A vegyületeket bármilyen ismert módon adagolhatjuk vagy egyedi gyógyszer formájában vagy más gyógyszerekkel kombinálva. Adagolhatók önmagukban, de általában gyógyászatilag elfogadható hordozóval együtt adagoljuk, amelyet az adagolás módjának és a standard gyógyászati gyakorlatnak megfelelően választunk meg.

Az adagolt dózis függ a felhasználás módjától és ismert tényezőktől, mint amilyen a szer farmakodinamikai jellege, az adagolás módja és útja; a páciens kora, testsúlya és egészségi állapota; a tünetek természete és mértéke; az egyidejű kezelés fajtája; a kezelés gyakorisága; és a kívánt hatás. Ahhoz, hogy a fenti betegségeket vagy állapotokat kezelhessük, a találmány szerinti vegyületeket naponta orálisan, a hatóanyag 0,002 – 200 mg/testsúly kg dózisában adagolhatjuk. Rendszerint a dózis 0,01 – 10 mg/kg osztott dózisok formájában naponta 1-4 alkalommal, vagy nyújtott hatású készítményt is használhatunk a kívánt farmakológiai hatás eléréséhez.

Az adagolásra alkalmas dózisformák (készítmények) kb. 1 mg – 100 mg hatóanyagot tartalmazhatnak egységenként. Ezekben a gyógyszerkészítményekben a hatóanyag kb. 0,5 – 95 tömeg% mennyiségben van jelen a készítmény össztömegére vonatkoztatva.



A hatóanyagot adagolhatjuk szilárd dózis formájában orálisan, pl. kapszula, tabletta és por formájában; vagy folyékony formájában, pl. elixír, szirup és/vagy szuszpenzió formájában. A találmány szerinti vegyületet adagolhatjuk steril folyékony dózis készítmény formájában is parenterálisan.

Használhatunk zselatin kapszulákat, amelyek a hatóanyagot és megfelelő hordozót, pl. laktózt, keményítőt, magnézium-sztearátot, sztearinsavat vagy cellulózszármazékokat tartalmazhatnak. A préselt tabletták előállítására hasonló hígítókat alkalmazhatunk. Mind a tablettákat, mind a kapszulákat nyújtott hatású termék formájában is előállíthatjuk, hogy biztosítsuk egy időperiódusra a gyógyszer folyamatos felszabadulását. A préselt tabletták bevonhatók cukorral vagy filmmel, hogy a kellemetlen ízt eltüntessük, vagy azért, hogy megvédjük a hatóanyagot az atmoszférától, vagy hogy a tabletta szétesését szelektíven tegyük lehetővé a gyomor-bélrendszerben.

Orális adagolásra a folyékony dózisformák tartalmazhatnak színező vagy ízesítő szert, hogy a páciens könnyebben elfogyaszthassa.

Általában vizet, gyógyászatilag elfogadható olajokat, fiziológiás sókat, vizes dextrózt (glükózt) és hasonló cukoroldatokat és glikolokat, pl. propilén-glikolt vagy polietilén-glikolt használhatunk parenterális oldatokhoz hordozóként. A parenterális adagolásra alkalmas oldatok előnyösen vízoldékony só formájában tartalmazzák a hatóanyagok megfelelő stabilizáló szerekekkel, szükség esetén vajanyagokkal együtt. Antioxidáló szert, pl. nátrium-hidrogén-szulfidot, nátrium-szulfidot vagy aszkorbinsavat használhatunk önmagában vagy kombinációban stabilizáló



szerként. Használhatunk citromsavat is, valamint ezek sóit és EDTA-t. Ezen kívül a parenterális oldatok tartalmazhatnak konzerváló szert, pl. benzalkónium-kloridot, metil- vagy propilparabént és klór-butanolt.

A megfelelő gyógyászati hordozók leírása megtalálható a „Remington's Pharmaceutical Sciences”, A. Osol könyvben, amely ezen a területen standard irodalom.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (VI) általános képletű vegyület előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) egy (I) általános képletű vegyületet (II) általános képletű vegyülettel reagáltatunk;

b) a kapott (III) általános képletű vegyületet redukálva (IV) általános képletű vegyületet kapunk;

c) amelyet diazotálással és ciklizáló szerrel (V) általános képletű vegyületté vagy (V) és (VI) általános képletű vegyület elegyével alakítunk; majd

d) a kapott (V) általános képletű vegyületet vagy az (V) és (VI) általános képletű vegyület elegyét bázissal kezelve az (V) általános képletű vegyületet (VI) általános képletű vegyületté alakítjuk – ahol az (I)-(VI) képletben

Ar jelentése egymástól függetlenül fenil-, naftil-, piridil-, pirimidinil-, triazinil-, furanil-, kinolinil-, izokinolinil-, tienil-, imidazolil-, tiazolil-, indolil-, pirrolil-, oxazolil-, benzofuranil-, benzotienil-, benzotiazolil-, izoxazolil- vagy



pirazolilcsoport, melyek adott esetben 1-5 R^5 csoporttal lehetnek helyettesítve;

R^1 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 2-4 szénatomos alkenil-, 2-4 szénatomos alkinilcsoport, halogénatom, ciano-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, $-NR^9R^{10}$, NR^9COR^{10} , $-OR^{11}$, SH vagy $-S(O)_nR^{12}$;

R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil-, 2-10 szénatomos alkinil-, 3-8 szénatomos cikloalkil- vagy 4-12 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport, melyek mindegyike adott esetben 1-3-szor szubsztituálva lehet egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal, halogénatommal, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, ciano-, $-OR^7$, SH, $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^8COR^7$, $-N(COR^7)_2$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, aril-, heteroaril- vagy heterociklusos csoporttal, ahol az aril-, heteroaril- vagy heterociklusos csoport adott esetben 1-3-szor szubsztituálva lehet egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal, halogénatommal, 1-4 szénatomos halogén-alkil- vagy cianocsoporttal, $-OR^7$, SH, $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^8COR^7$, $-N(COR^7)_2$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$ vagy $-CONR^6R^7$ csoporttal;

R^5 jelentése egymástól függetlenül 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil-, 2-10 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 4-12 szénatomos cikloalkil-alkil-, $-NO_2$, halogénatom, ciano-, 1-40 szénatomos halogén-alkil-, $-NR^6R^7$, NR^8COR^7 , $NR^8CO_2R^7$, $-COR^7$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$,



-CO(NOR⁹)R⁷, CO₂R⁷ vagy -S(O)_nR⁷ csoport, ahol az 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil-, 2-10 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy 4-12 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport adott esetben 1-3-szor szubsztituálva lehet 1-4 szénatomos alkil-, nitrocsoporttal, halogénatommal, -CN, -NR⁶R⁷, -NR⁸COR⁷, -NR⁸CO₂R⁷, -COR⁷, -OR⁷, -CONR⁶R⁷, CO₂R⁷, -CO(NOR⁹)R⁷ vagy -S(O)_nR⁷ csoporttal;

R⁶ és R⁷ egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, 2-8 szénatomos alkoxi-alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 4-12 szénatomos cikloalkil-alkil-, aril-, aril-(1-4 szénatomos alkil)-, heteroaril- vagy heteroaril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport; vagy NR⁶R⁷ jelentése piperidin-, pirrolidin-, piperazin-, N-metil-piperazin-, morfolin- vagy tiomorfolin-csoport;

R⁸ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R⁹ és R¹⁰ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport;

R¹¹ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos halogén-alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport;

R¹² jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos halogén-alkil-csoport;

R¹³ jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, 2-8 szénatomos alkoxi-alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 4-12 szénatomos cikloalkil-alkil-,



- aril-, aril-(1-4 szénatomos alkil)-, heteroaril- vagy heteroaril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;
- az aril lehet fenil- vagy naftilcsoport, melyek mindegyike 1-3-szor lehet szubsztituálva egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal, halogénatommal, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, cianocsoporttal, $-OR^7$, SH , $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^8COR^7$, $-N(COR^7)_2$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$ vagy $-CONR^6R^7$ csoporttal;
- a heteroaril jelentése egymástól függetlenül lehet piridil-, pirimidinil-, triazinil-, furanil-, kinolinil-, izokinolinil-, tienil-, imidazolil-, tiazolil-, indolil-, pirrolil-, oxazolil-, benzofuranil-, benzotienil-, benzotiazolil-, izoxazolil-, pirazolil-, triazolil-, tetrazolil- vagy indazolilcsoport, melyek mindegyike adott esetben 1-3-szor szubsztituálva lehet egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal, halogénatommal, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, ciano-, $-OR^7$, SH , $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^8COR^7$, $-N(COR^7)_2$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$ vagy $-CONR^6R^7$ csoporttal;
- a heterociklusos csoport lehet telített vagy részben telített heteroarilcsoport, amely adott esetben 1-3-szor lehet helyettesítve 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal, halogénatommal, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, cianocsoporttal, $-OR^7$, SH , $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^8COR^7$, $-N(COR^7)_2$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$ vagy $-CONR^6R^7$ csoporttal; és
- n értéke egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2.



2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, ahol az (I)-(VI) képletben

Ar jelentése adott esetben 1-3 R^5 -tel szubsztituált fenil- vagy piridilcsoport;

R^1 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, ciano-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, $-NR^9R^{10}$, $-OR^{11}$ vagy $-S(O)_nR^{12}$ csoport;

R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil-, 2-10 szénatomos alkinil-, 3-8 szénatomos cikloalkil- vagy 4-12 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport, melyek mindegyike adott esetben 1-3-szor lehet szubsztituálva, mégpedig egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal, halogénatommal, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, ciano-, $-OR^7$, $-S(O)_nR^{13}$, $-CO_2R^7$, $-NR^8COR^7$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$, aril- vagy heteroarilcsoporttal, ahol az aril- vagy heteroarilcsoport adott esetben 1-3-szor egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal, ciano-, $-OR^7$, $-S(O)_nR^7$, $-CO_2R^7$, $-NR^8COR^7$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^7$ vagy $-NR^6R^7$ csoporttal lehet szubsztituálva;

R^5 jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 4-8 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport, $-NO_2$, halogénatom, cianocsoport, 1-4 szénatomos halogén-alkil-csoport, $-NR^6R^7$, COR^7 , $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO(NOR^9)R^7$, CO_2R^7 vagy $-S(O)_nR^7$ csoport, ahol az 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos



alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil- és 4-12 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport adott esetben szubsztituálva lehet 1-3, egymástól független 1-4 szénatomos alkil-, nitrocsoporttal, halogénatommal, ciano-, $-NR^6R^7$, COR^7 , $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, CO_2R^7 , $-CO(NOR^9)R^7$ vagy $-S(O)_nR^7$ csoporttal;

R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, 2-8 szénatomos alkoxi-alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 4-12 szénatomos cikloalkil-alkil-, aril-, aril-(1-4 szénatomos alkil)-, heteroaril- vagy heteroaril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;

vagy NR^6R^7 jelentése piperidin-, pirrolidin-, piperazin-, N-metil-piperazin-, morfolin- vagy tiomorfolin-csoport;

R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^9 és R^{10} egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport;

R^{11} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos halogén-alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport;

R^{12} jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos halogén-alkil-csoport;

R^{13} jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, 2-8 szénatomos alkoxi-alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 4-12 szénatomos cikloalkil-alkil-, aril-, aril-(1-4 szénatomos alkil)-, heteroaril- vagy heteroaril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;



aril jelentése fenil- vagy naftilcsoport, melyek adott esetben 1-3-szor szubsztituálva lehetnek egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal, ciano-, $-OR^7$, $-S(O)_nR^{12}$, $-CO_2R^8$, $-NR^8COR^7$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{12}$ vagy $-NR^6R^7$ csoporttal;

a heteroarilcsoport lehet egymástól függetlenül az alábbi csoportok valamelyike: piridil-, pirimidinil-, triazinil-, furanil-, tienil-, imidazolil-, tiazolil-, indolil-, pirrolil-, oxazolil-, izoxazolil-, pirazolil-, triazolil-, tetrazolil- vagy indazolilcsoport, vagy adott esetben 1-3-szor egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal, cianocsoporttal, $-OR^7$, $-S(O)_nR^{12}$, $-CO_2R^8$, $-NR^8COR^7$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{12}$ vagy $-NR^6R^7$ csoporttal lehet szubsztituálva; és

n értéke egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás (6) képletű vegyület előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) egy (1) képletű vegyületet (2) képletű vegyülettel reagáltatva (3) képletű vegyületet kapunk – 7. reakcióvázlat;

b) egy (3) képletű vegyületet redukáló szerrel (4) képletű vegyületté alakítunk – 8. reakcióvázlat;

c) egy (4) képletű vegyületet diazotálunk és ciklizáló szerrel kezelünk, és (5) képletű vegyületet vagy az (5) és (6) képletű vegyület elegyét kapjuk – 9. reakcióvázlat;

d) (5) képletű vegyületet vagy (5) és (6) képletű vegyület elegyét bázissal kezelve az (5) képletű vegyületet (6) képletű vegyületté alakítjuk – 10. reakcióvázlat.

4. Eljárás (VI) általános képletű vegyület előállítására, azzal jellemezve, hogy az (V) képletű vegyületet vagy az (V) és (VI) képletű vegyület elegyét bázissal reagáltatjuk, és az (V) képletű vegyületet (VI) képletű vegyületté alakítjuk, ahol az (V)-(VI) képletben

Ar jelentése egymástól függetlenül fenil-, naftil-, piridil-, pirimidinil-, triazinil-, furanil-, kinolinil-, izokinolinil-, tienil-, imidazolil-, tiazolil-, indolil-, pirrolil-, oxazolil-, benzofuranil-, benztienil-, benzotiazolil-, izoxazolil- vagy pirazolilcsoport, melyek adott esetben 1-5 R^5 csoporttal lehetnek helyettesítve;

R^1 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 2-4 szénatomos alkenil-, 2-4 szénatomos alkinilcsoport, halogénatom, ciano-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, $-NR^9R^{10}$, NR^9COR^{10} , $-OR^{11}$, SH vagy $-S(O)_nR^{12}$;

R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil-, 2-10 szénatomos alkinil-, 3-8 szénatomos cikloalkil- vagy 4-12 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport, melyek mindegyike adott esetben 1-3-szor szubsztituálva lehet egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal, halogénatommal, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, ciano-, $-OR^7$, SH, $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^8COR^7$, $-N(COR^7)_2$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, aril-, heteroaril- vagy heterociklusos csoporttal, ahol az aril-, heteroaril- vagy heterociklusos csoport adott esetben 1-3-szor szubsztituálva lehet egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal, ha-

- logénatommal, 1-4 szénatomos halogén-alkil- vagy cianocsoporttal, $-OR^7$, SH , $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^8COR^7$, $-N(COR^7)_2$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$ vagy $-CONR^6R^7$ csoporttal;
- R^5 jelentése egymástól függetlenül 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil-, 2-10 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 4-12 szénatomos cikloalkil-alkil-, $-NO_2$, halogénatom, ciano-, 1-40 szénatomos halogén-alkil-, $-NR^6R^7$, NR^8COR^7 , $NR^8CO_2R^7$, $-COR^7$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO(NOR^9)R^7$, CO_2R^7 vagy $-S(O)_nR^7$ csoport, ahol az 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil-, 2-10 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy 4-12 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport adott esetben 1-3-szor szubsztituálva lehet 1-4 szénatomos alkil-, nitrocsoporttal, halogénatommal, $-CN$, $-NR^6R^7$, $-NR^8COR^7$, $-NR^8CO_2R^7$, $-COR^7$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, CO_2R^7 , $-CO(NOR^9)R^7$ vagy $-S(O)_nR^7$ csoporttal;
- R^6 és R^7 egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, 2-8 szénatomos alkoxi-alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 4-12 szénatomos cikloalkil-alkil-, aril-, aril-(1-4 szénatomos alkil)-, heteroaril- vagy heteroaril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport; vagy NR^6R^7 jelentése piperidin-, pirrolidin-, piperazin-, N-metil-piperazin-, morfolin- vagy tiomorfolin-csoport;
- R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;
- R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport;

R^{11} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos halogén-alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport;

R^{12} jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos halogén-alkil-csoport;

R^{13} jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, 2-8 szénatomos alkoxi-alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 4-12 szénatomos cikloalkil-alkil-, aril-, aril-(1-4 szénatomos alkil)-, heteroaril- vagy heteroaril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;

az aril lehet fenil- vagy naftilcsoport, melyek mindegyike 1-3-szor lehet szubsztituálva egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal, halogénatommal, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, cianocsoporttal, $-OR^7$, SH , $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^8COR^7$, $-N(COR^7)_2$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$ vagy $-CONR^6R^7$ csoporttal;

a heteroaril jelentése egymástól függetlenül lehet piridil-, pirimidinil-, triazinil-, furanil-, kinolinil-, izokinolinil-, tienil-, imidazolil-, tiazolil-, indolil-, pirrolil-, oxazolil-, benzofuranil-, benzotienil-, benzotiazolil-, izoxazolil-, pirazolil-, triazolil-, tetrazolil- vagy indazolilcsoport, melyek mindegyike adott esetben 1-3-szor szubsztituálva lehet egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal, halogénatommal, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, ciano-, $-OR^7$, SH , $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$,

$-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^8\text{COR}^7$, $-\text{N}(\text{COR}^7)_2$, $-\text{NR}^8\text{CONR}^6\text{R}^7$,
 $-\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$ vagy $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ csoporttal;

a heterociklusos csoport lehet telített vagy részben telített heteroarilcsoport, amely adott esetben 1-3-szor lehet helyettesítve 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal, halogénatommal, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, cianocsoporttal, $-\text{OR}^7$, SH , $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{13}$, $-\text{COR}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^8\text{COR}^7$, $-\text{N}(\text{COR}^7)_2$, $-\text{NR}^8\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$ vagy $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ csoporttal; és
n értéke egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (5) képletű vegyületet vagy az (5) és (6) képletű vegyület elegyét bázissal kezelve az (5) képletű vegyületet (6) képletű vegyületté alakítjuk a 10. reakcióvázlat szerint.

Du Pont Pharmaceuticals Company

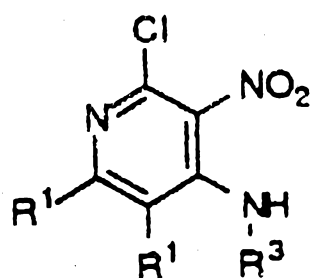
helyett a meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Kerény Judit
szabadalmi ügyvivő

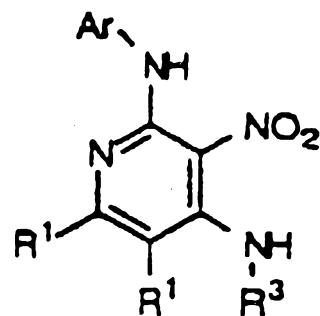
8 lap rajz
Gal Melinda



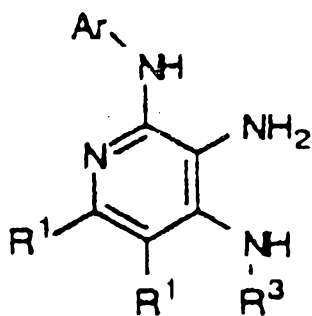
(I)



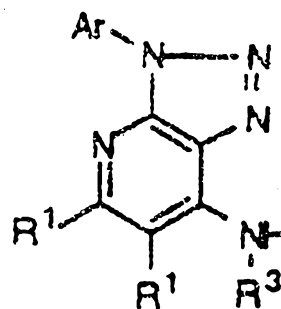
(II)



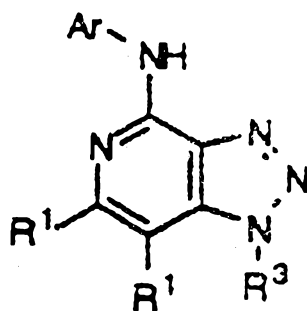
(III)



(IV)

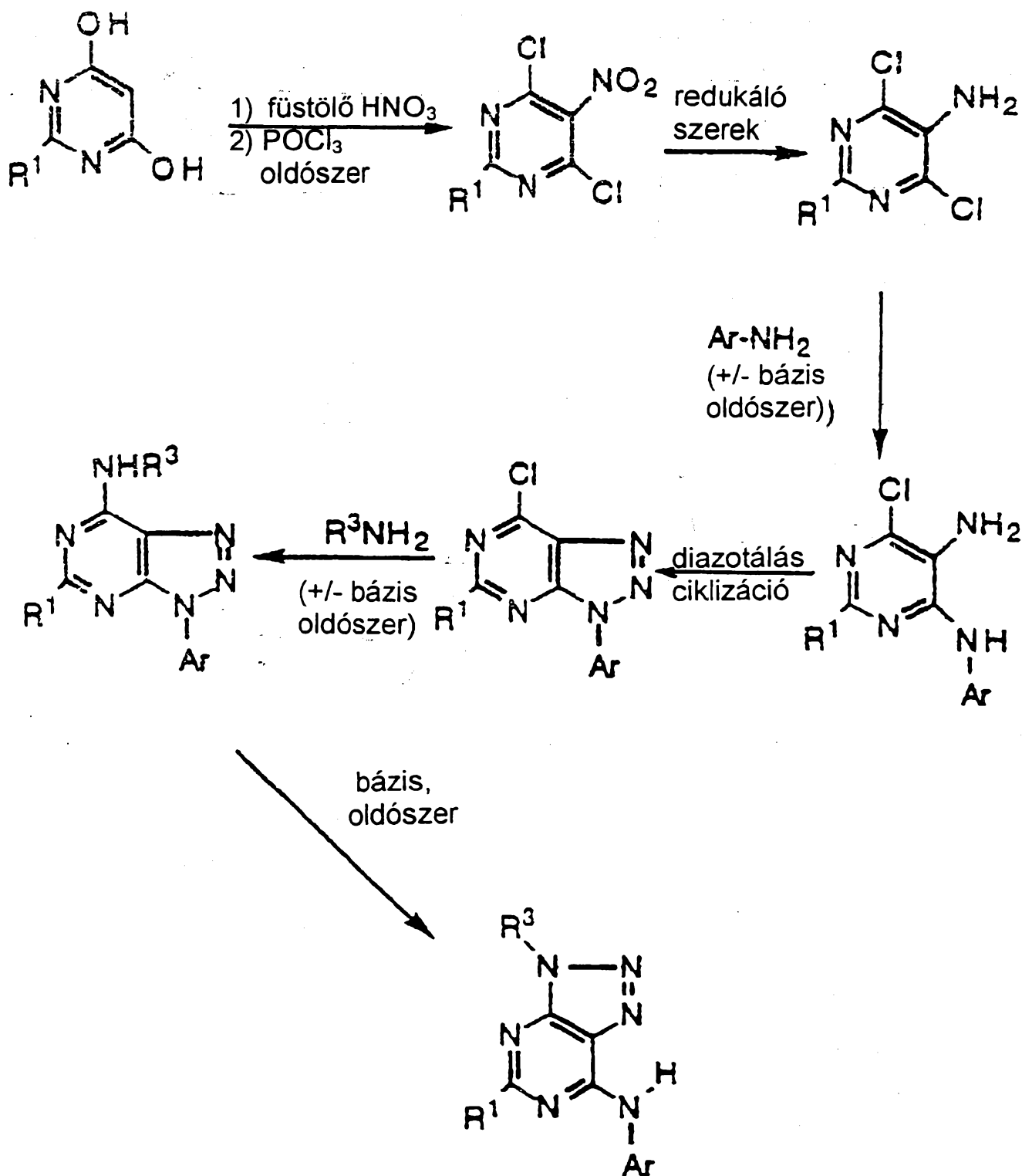


(V)

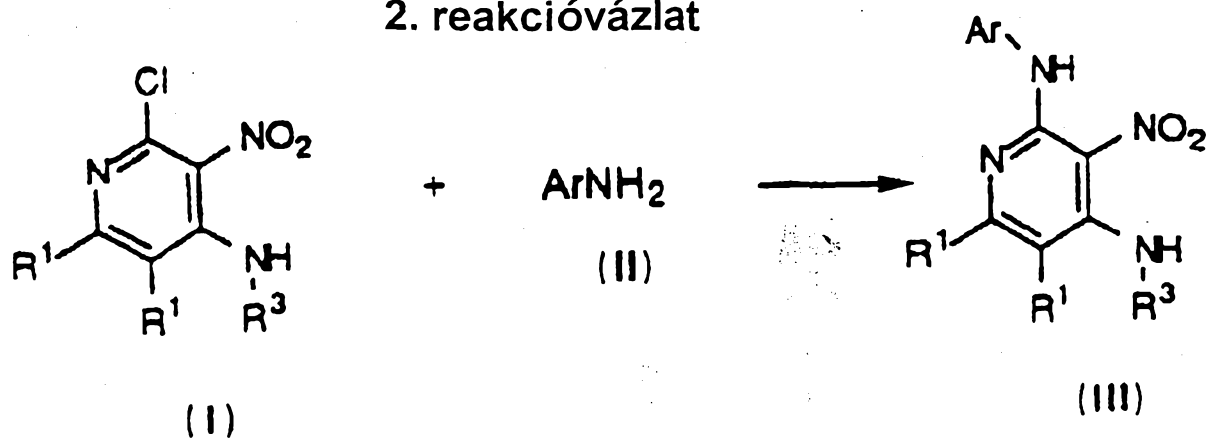


(VI)

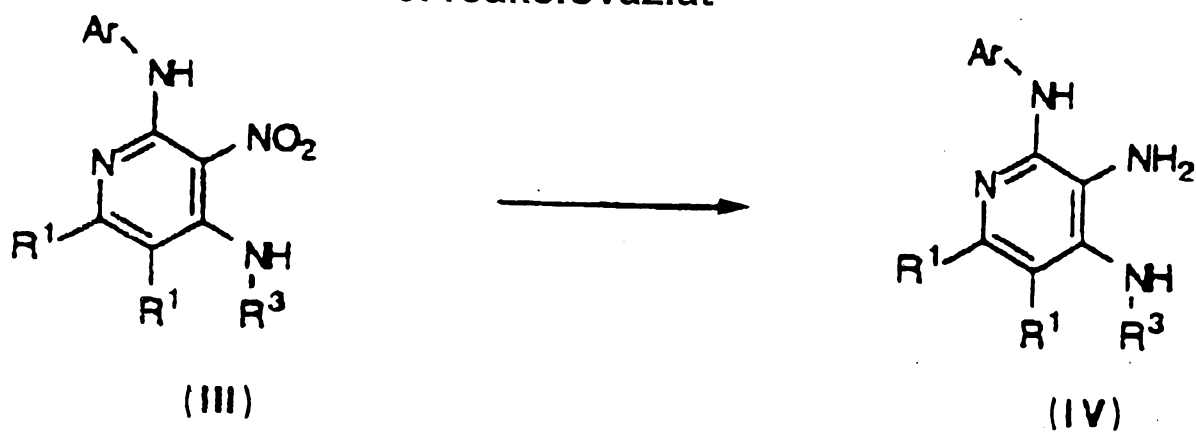
1. reakcióvázlat



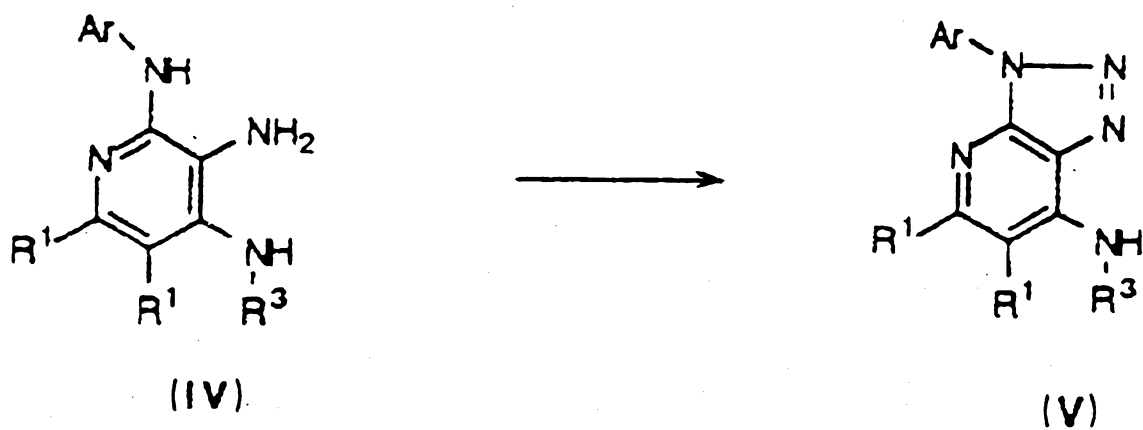
2. reakcióvázlat



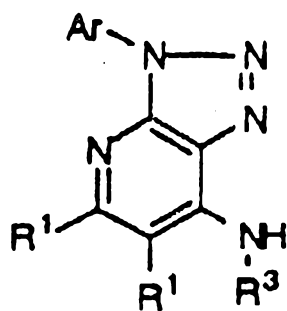
3. reakcióvázlat



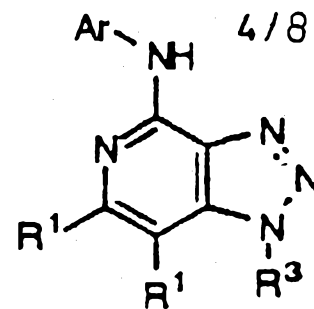
4. reakcióvázlat



5. reakcióvázlat

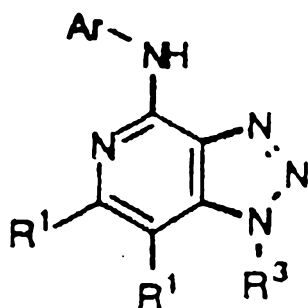


(V)

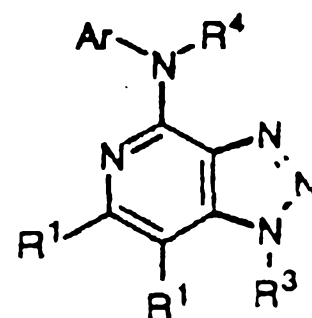


(VI)

6. reakcióvázlat

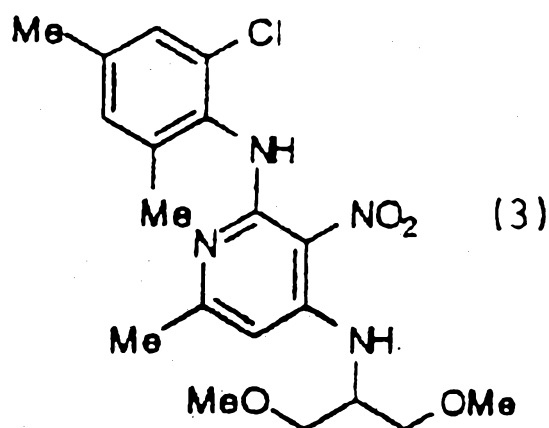
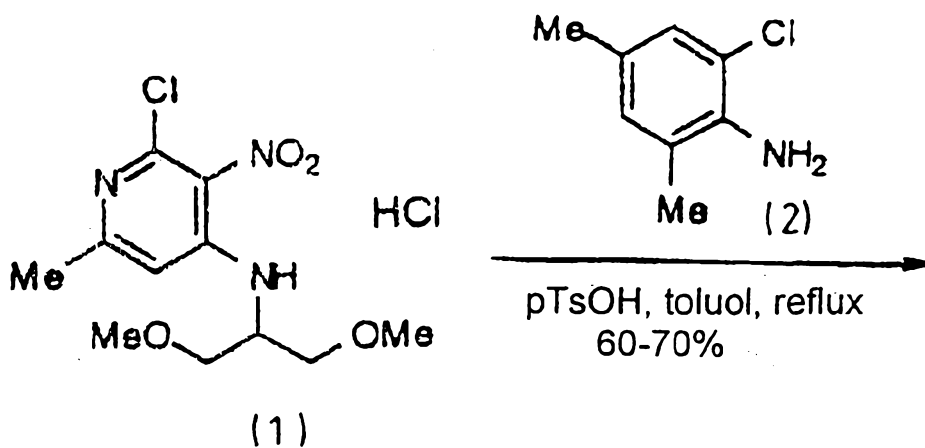


(VI)



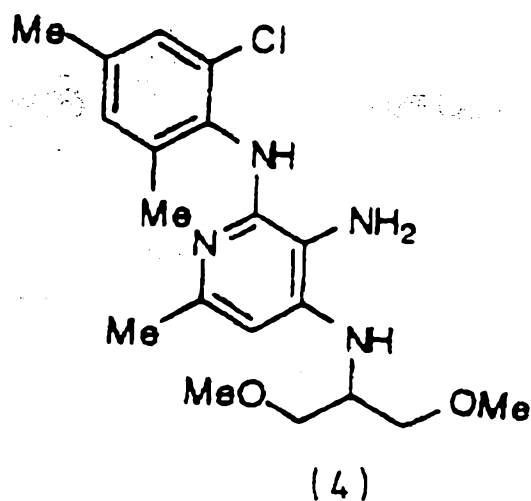
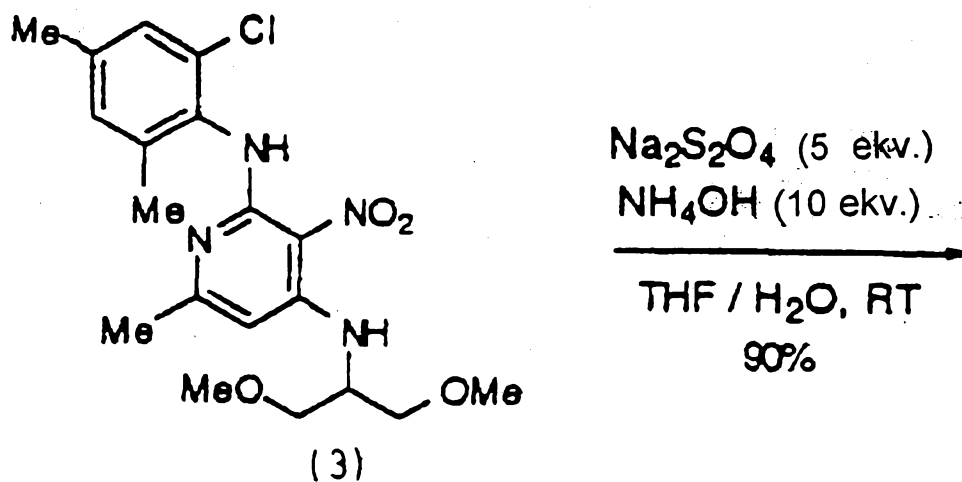
(VII)

7. reakcióvázlat

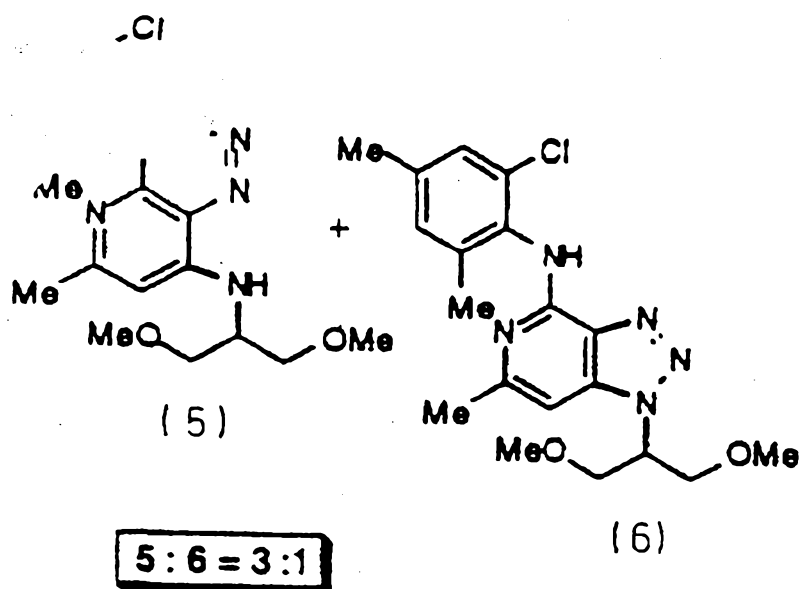
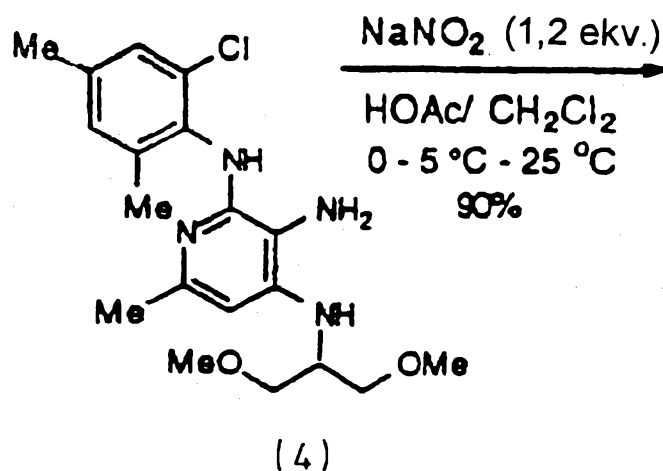


(3)

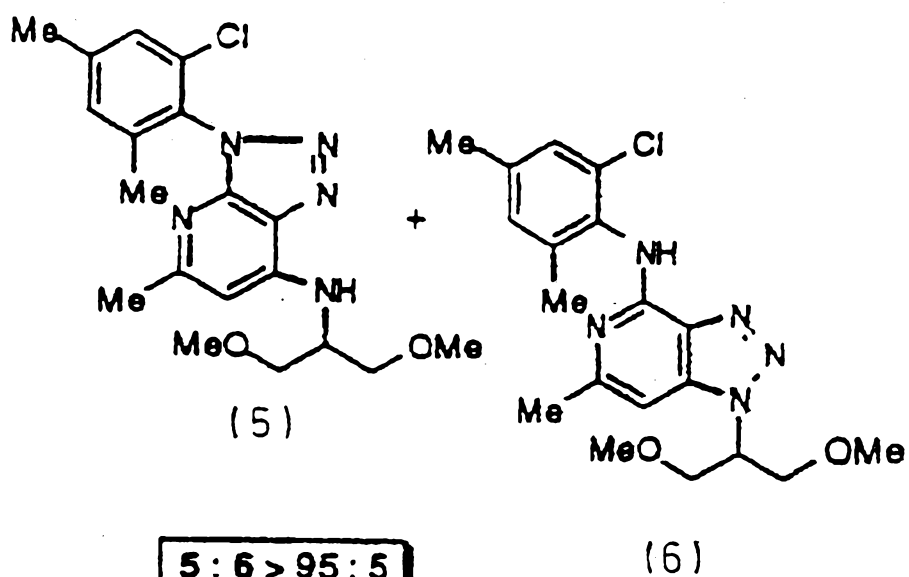
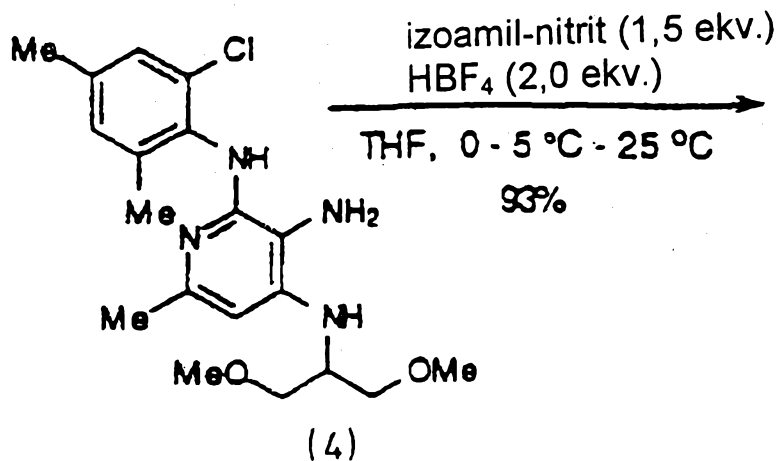
8. reakcióvázlat



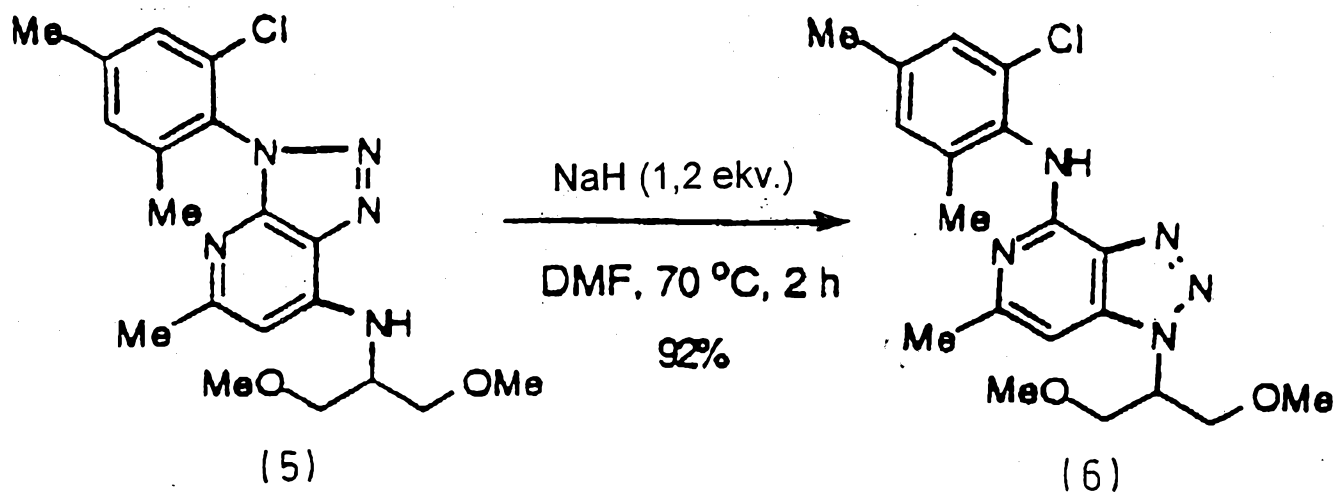
9. reakcióvázlat



10. reakcióvázlat



11. reakcióvázlat



12. reakcióvázlat

