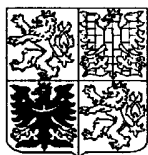


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

287 613

(19)
ČESKÁ
REPUBLICA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1996 - 3670

(22) Přihlášeno: 18.05.1995

(30) Právo přednosti:
16.06.1994 US 1994/260055

(40) Zveřejněno: 15.10.1997
(Věstník č. 10/1997)

(47) Uděleno: 01.11.2000

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 17.01.2001
(Věstník č. 1/2001)

(86) PCT číslo: PCT/IB95/00373

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 95/34563

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. ⁷ :
C 07 D 471/04
A 61 K 31/435
A 61 P 25/00

(73) Majitel patentu:

PFIZER INC., New York, NY, US;

(72) Původce vynálezu:

Chen Yuhpyng L., Waterford, CT, US;

(74) Zástupce:

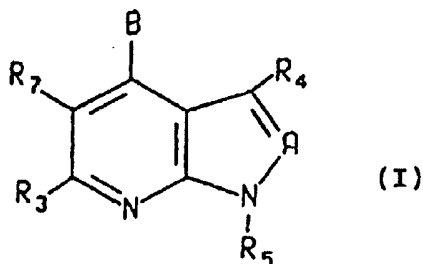
Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název vynálezu:

**Pyrazolo- a pyrrolopyridiny a farmaceutické
prostředky na jejich bázi**

(57) Anotace:

Pyrazolo- a pyrrolopyridiny obecného vzorce I, kde A představuje N nebo -CR₆; B je -NR₁R₂, -CR₁R₂R₁₁, -C(=CR₂R₁₂)R₁, -NHCHR₁R₂, -OCHR₁R₂, -SCHR₁R₂, -CHR₂OR₁₂, -CHR₂SR₁₂, -C(S)R₁ nebo -C(O)R₁, přičemž význam dalších substituentů je uveden v nárocích, jako takové a pro použití jako léčiva. Farmaceutické prostředky na jejich bázi. Výše uvedené sloučeniny vykazují antagonistickou účinnost proti faktoru uvolňujícímu kortikotropin (CRF), a proto se předpokládá jejich účinnost proti širokému rozsahu chorob spojených se stresem, jako je deprese, úzkost, bolesti hlavy, syndrom podráždění střev, zánětlivé choroby, potlačení imunity, Alzheimerova choroba, gastrointestinální choroby, anorexia nervóza, hemorrhagický stres, abstinční symptomy po vysazení drog a alkoholu, narkomanie a neplodnost.



CZ 287613 B6

Pyrazolo- a pyrrolopyridiny a farmaceutické prostředky na jejich bázi

Oblast techniky

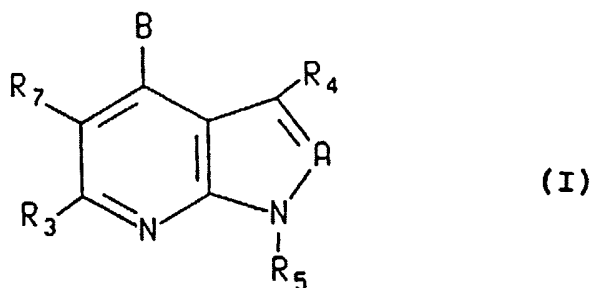
Vynález se týká určitých pyrazolo- a pyrrolopyridinů, farmaceutických prostředků, které je obsahují a jejich použití při léčení určitých poruch centrálního nervového systému a jiných chorob.

Dosavadní stav techniky

Antagonisty CRF jsou zmiňovány v US patentech č. 4 605 642 a 5 063 245, které se týkají peptidů a pyrazolinonů. Důležitost antagonistů CRF je objasněna v literatuře a je například diskutována v US patentu č. 5 063 245, který je zde citován náhradou za přenesení jeho celého obsahu do popisu tohoto vynálezu. Nedávný přehled různých účinností, které antagonisy CRF vykazují, je možno nalézt v publikaci M. J. Owens et al., Pharm. Rev. sv. 43, str. 425 až 473 (1991). Také celý obsah této citace je relevantní pro popis tohoto vynálezu. Na základě významu popsaného v těchto dvou a v jiných citacích jsou antagonisy CRF považovány za účinné při léčbě širokého rozsahu chorob, které mají vztah ke stresu, jako je deprese, stavy úzkosti, bolest hlavy; syndrom podráždění střev; zánětlivé choroby; potlačení imunity; Alzheimerova choroba; gastrointestinální choroby, anorexia nervóza; hemorrhagický stres; abstinenční příznaky při přerušení požívání drog a alkoholu; narkomanie; a neplodnost.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou pyrazolo- a pyrrolopyridiny obecného vzorce I



kde

A představuje atom dusíku nebo skupinu obecného vzorce $-CR_6$;

B představuje skupinu obecného vzorce $-NR_1R_2$, $-CR_1R_2R_{11}$, $-C(=CR_2R_{12})R_1$, $-NHCHR_1R_2$, $-OCHR_1R_2$, $-SCHR_1R_2$, $-CHR_2OR_{12m}$, $-CHR_2SR_{12}$, $-C(S)R_1$ nebo $-C(O)R_1$;

R_1 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího hydroxyskupinu, fluor, chlor, brom, jod, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu vzorce $-O-CO-(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-O-CO-NH-(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-O-CO-NH-(alkyl)(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku v první a 1 až 2 atomy uhlíku ve druhé alkylové části, $-NH-(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku, $-N-(alkyl)(alkyl)$ s 1 až 2 atomy uhlíku v první a 1 až 4 atomy uhlíku ve druhé alkylové části, $-S-(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku, $-N-(alkyl)-CO-(alkyl)$ s 1 až 4 atomy

- 5 uhlíku v první a 1 až 4 atomy uhlíku ve druhé alkylové části, $-\text{NHCO}-(\text{alkyl})$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-\text{COO}-(\text{alkyl})$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-\text{CONH}-(\text{alkyl})$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-\text{CON}-(\text{alkyl})-(\text{alkyl})$ s 1 až 4 atomy uhlíku v první a 1 až 2 atomy uhlíku ve druhé alkylové části, kyanoskupinu, nitroskupinu, skupinu vzorce $-\text{SO}-(\text{alkyl})$ s 1 až 4 atomy uhlíku a $-\text{SO}_2-(\text{alkyl})$ s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž každý z výše uvedených alkylů s 1 až 4 nebo 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě obsahuje jednu dvojnou nebo trojnou vazbu uhlík-uhlík;
- 10 R_2 představuje alkylskupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, arylskupinu nebo $-(\text{alkylen})$ -arylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části, přičemž každá z výše uvedených arylskupin představuje fenylskupinu, naftylskupinu, thienylskupinu, benzothienylskupinu, pyridylskupinu, chinolylskupinu, pyrazinylskupinu, pyrimidinylskupinu, imidazolylskupinu, furylskupinu, benzofurylskupinu, benzothiazolylskupinu, isothiazolylskupinu, benzisothiazolylskupinu, thiazol, isoxazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolylskupinu, triazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, indolylskupinu, oxazolyl nebo benzoxazolylskupinu; tříčlennou nebo osmičlennou cykloalkylskupinu nebo $-(\text{alkylen})$ cykloalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenové části, z nichž, pokud cykloalkylová skupina obsahuje alespoň čtyři kruhové členy nebo cykloalkylová část $-(\text{alkylen})$ cykloalkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenové části obsahuje alespoň čtyři členy, jsou popřípadě jeden nebo dva kruhové atomy uhlíku nahrazeny atomem kyslíku nebo síry nebo skupinou $\text{N}-\text{Z}$, kde Z představuje atom vodíku; nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž každá z výše uvedených skupin ve významu R_2 je popřípadě substituována jedním až třemi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnující chlor, fluor a alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo jedním substituentem ze souboru zahrnujícího brom, jod, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu vzorce $-\text{O}-\text{CO}-(\text{alkyl})$ s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, $-\text{S}-(\text{alkyl})$ s 1 až 6 atomy uhlíku, $-\text{COO}-(\text{alkyl})$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, kyanoskupinu, nitroskupinu, $-\text{SO}-(\text{alkyl})$ s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu vzorce $-\text{SO}_2-(\text{alkyl})$ s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž výše uvedená alkylskupina s 1 až 12 atomy uhlíku nebo alkylenový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku výše uvedené $-(\text{alkylen})$ arylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenovém zbytku popřípadě obsahuje dvojnou nebo trojnou vazbu uhlík-uhlík; nebo
- 15 20 25 30
- 35 NR_1R_2 tvoří nasycená heterocyklický pětičlenný až osmičlenný kruh, přičemž každý z těchto kruhů popřípadě obsahuje jednu nebo dvě dvojně vazby uhlík-uhlík a jeden nebo dva atomy uhlíku v každém z těchto kruhů jsou popřípadě nahrazeny atomy síry nebo kyslíku; nebo
- 40 CHR_1R_2 tvoří nasycený karbocyklický pětičlenný až osmičlenný kruh, přičemž každý z těchto kruhů popřípadě obsahuje jednu nebo dvě dvojně vazby uhlík-uhlík a jeden nebo dva atomy uhlíku v každém z těchto kruhů jsou popřípadě nahrazeny atomy síry nebo kyslíku;
- 45 R_3 představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluor, chlor, brom, jod, skupinu vzorce $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{O}-(\text{alkyl})$ s 1 až 3 atomy uhlíku, $-\text{S}-(\text{alkyl})$ s 1 až 3 atomy uhlíku nebo $-\text{SO}_2-(\text{alkyl})$ s 1 až 3 atomy uhlíku, přičemž každá z uvedených alkylových částí s 1 až 3 atomy uhlíku popřípadě obsahuje jednu dvojnou nebo trojnou vazbu uhlík-uhlík;
- 50 R_4 představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fluor, chlor, brom, jod, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinu, skupinu vzorce $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ nebo $-\text{SO}_n-(\text{alkyl})$ s 1 až 4 atomy uhlíku, kde n představuje číslo 0, 1 nebo 2, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, skupinu vzorce $-\text{CO}-(\text{alkyl})$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-\text{CHO}$ nebo $-\text{COO}-(\text{alkyl})$ s 1 až 4

atomy uhlíku v alkylové části, kde alkylové zbytky s 1 až 4 atomy uhlíku v uvedených skupinách R₄ popřípadě obsahují jednu dvojnou nebo trojnou vazbu uhlík–uhlík;

- 5 R₅ představuje fenylyskupinu, naftylyskupinu, thienylyskupinu, benzothienylyskupinu, pyridylskupinu, pyridinylyskupinu, benzofurylyskupinu, pyrazinyl nebo benzothiazolylyskupinu, z nichž každá je substituována jedním až třemi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a alkoxylyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo jedním substituentem zvoleným ze souboru zahrnujícího jod, hydroxylyskupinu, brom, formylyskupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, trifluormethylskupinu, –NH–(alkyl) s 1 až 4 atomy uhlíku, –N–(alkyl)–(alkyl)skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v první a 1 až 2 atomy uhlíku ve druhé alkylové části, –COO–(alkyl) s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, –CO–(alkyl) s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, –COOH, –SO₂NH–(alkyl) s 1 až 4 atomy uhlíku, –SO₂N–(alkyl)(alkyl) s 1 až 4 atomy uhlíku v první a 1 až 2 atomy uhlíku ve druhé alkylové části, –SO₂NH₂, –NHSO₂–(alkyl) s 1 až 4 atomy uhlíku, –S–(alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku a –SO₂–(alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž každý z uvedených alkylů 1 až 4 nebo 1 až 6 atomy uhlíku je popřípadě substituován jedním až třemi atomy fluoru;
- 20 R₆ představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, skupinu vzorce –CH₂OH, –CH₂OCH₃ nebo alkoxylyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;
- 25 R₇ představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, –O–(alkyl)skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupinu, skupinu vzorce –CH₂OH, –CH₂O–(alkyl) s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části, –CO–(alkyl) s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části nebo –COO–(alkyl) s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části;
- 30 R₁₁ představuje atom vodíku, hydroxylyskupinu, atom fluoru nebo methoxylyskupinu; a
- R₁₂ představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

přičemž, pokud A představuje atom dusíku, potom

- 35 a) B nepředstavuje nesubstituovanou alkylskupinu;
 b) R₅ nepředstavuje nesubstituovanou fenylyskupinu; a
 c) R₃ nepředstavuje nesubstituovanou alkylskupinu;

a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.

40 Do rozsahu sloučenin podle vynálezu v konkrétnějším provedení spadají sloučeniny obecného vzorce I, kde:

B představuje skupinu vzorce –NR₁R₂, –NHCHR₁R₂, –CR₁R₂R₁₁, –SCHR₁R₂ nebo –CHR₁R₂; R₁ představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jednou hydroxylyskupinou, atomem fluoru nebo alkoxylyskupinou s 1 až 2 atomy uhlíku a popřípadě obsahuje jednu dvojnou nebo trojnou vazbu; R₂ představuje benzylskupinu nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která popřípadě obsahuje jednu dvojnou nebo trojnou vazbu uhlík–uhlík, kde uvedená alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylový zbytek uvedené benzylskupiny jsou popřípadě substituovány fluorem, alkylskupinou s 1 až 2 atomy uhlíku nebo alkoxylyskupinou s 1 až 2 atomy uhlíku; a R₁₁ představuje atom vodíku nebo fluoru.

55 Do rozsahu sloučenin podle vynálezu dále v konkrétnějším provedení spadají sloučeniny obecného vzorce I, kde B představuje tetrahydrofurylyskupinu, tetrahydrothienylyskupinu nebo thiazolidinylyskupinu.

Podle dalšího konkrétnějšího provedení spadají do rozsahu sloučenin podle vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde (a) R_1 a R_2 nezávisle představuje vždy alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována atomem fluoru, alkylskupinou s 1 až 2 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinou s 1 až 2 atomy uhlíku a která popřípadě obsahuje jednu dvojnou nebo trojnou vazbu uhlík–uhlík; nebo (b) R_1 představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou hydroxyskupinou.

Podle dalšího konkrétnějšího provedení spadají do rozsahu sloučenin podle vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde (a) R_3 představuje methylskupinu, atom chloru nebo methoxyskupinu; (b) R_4 a R_6 nezávisle představuje vždy atom vodíku, methylskupinu, ethylskupinu nebo atom chloru, avšak R_4 a R_6 nepředstavují oba současně atomy vodíku; a c) R_5 představuje fenylyskupinu, která je substituována dvěma nebo třemi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylskupinu, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jednou hydroxyskupinou, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atomem fluoru a popřípadě obsahuje jednu dvojnou nebo trojnou vazbu, $-(alkylen)-O-(alkyl)skupinu$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenové a 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části, hydroxyalkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, formylskupinu, $-COO-(alkyl)skupinu$ s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části a $C(O)-(alkyl)skupinu$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části.

Podle dalšího konkrétnějšího provedení spadají do rozsahu sloučenin podle vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde R_3 představuje methylskupinu, ethylskupinu, atom halogenu, methoxyskupinu nebo thiomethylskupinu, R_4 představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, atom halogenu, thiomethylskupinu, sulfanylmethylskupinu, sulfonylmethylskupinu nebo methoxyskupinu a R_5 představuje substituovanou fenylyskupinu, substituovanou pyridylskupinu nebo substituovanou pyrimidinylskupinu.

Jako například konkrétních sloučenin podle vynálezu je možno uvést:

butyl-[3,6-dimethyl-1-(2,4,6-trimethylfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl]ethylamin;

3,6-dimethyl-4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-1-(2,4,6-trimethylfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin;

[3,6-dimethyl-1-(2,4,6-trimethylfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl]-(1-methoxymethylpropyl)amin;

4-(1-methoxymethylpropoxy)-3,6-dimethyl-1-(2,4,6-trimethylfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin;

(1-ethylpropyl)-[3,5,6-trimethyl-1-(2,4,6-trimethylfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl]amin;

4-(1-ethylpropoxy)-2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-b]pyridin;

4-(1-ethylpropoxy)-2,5,6-trimethyl-7-(2,4,6-trimethylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3b]pyridin; a

4-(1-ethylpropoxy)-2,5-dimethyl-7-(2,6-dimethyl-4-bromfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-b]pyridin.

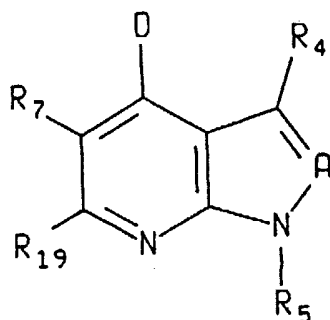
Sloučeniny obecného vzorce I, kde R_5 je substituován jedním substituentem zvoleným ze souboru zahrnujícího hydroxymethylskupinu, $-CH_2O-(alkyl)skupinu$ s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a CH_2OCF_3 jsou rovněž antagonisty CRF a jsou vhodné pro léčbu chorob uvedených v následujících dvou odstavcích.

Předmětem vynálezu je dále také farmaceutický prostředek pro léčbu (a) poruch, jejichž léčbu lze provést nebo usnadnit antagonizací CRF, přičemž jako neomezuující příklady takových poruch je možno uvést poruchy indukované nebo vyvolané CDR nebo (b) poruch zvolených ze souboru zahrnujícího zánětlivé choroby, jako je rheumatoidní artritida a osteoartritida, bolest, astma, psoriasis a alergie; generalizované úzkostné poruchy, paniku; fobie; obsesivně kompulsivní poruchy; posttraumatické stresové poruchy; poruchy spánku vyvolané stresem; pocity bolesti, jako je fibromyalgie; poruchy nálady, jako je deprese, včetně silné deprese, deprese s jedinou epizodou, rekurentní deprese, deprese indukovaná zneužitím dítěte a poporodní deprese; dysthemii; bipolární poruchy; cyklothymii; únavový syndrom; bolest hlavy vyvolanou stresem; rakovinu; syndrom podráždění střev; Crohnovu chorobu; křeče tračnicku; infekce spojené s HIV; neurodegenerativní choroby, jako je Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba a Huntingtonova choroba; gastrointestinální choroby; poruchy chuti k jídlu, jako je anorexia a bulimie nervóza; hemorrhagický stres; závislosti na chemikáliích a narkomanie (například závislost na alkoholu, kokainu, heroinu, benzodiazepinech nebo jiných léčivech); abstinční příznaky po přerušení konzumace drog a alkoholu; psychotické epizody indukované stresem; euthyroidní syndrom nevolnosti; syndrom nevhodného antidiarrhetického hormonu (ADH); obezitu; neplodnost; úrazy hlavy; úrazy míchy; ischemické neuronální poškození (například mozková ischemie, jako je ischemie cerebrálního hippocampu); excitotoxické neuronální poškození; epilepsie; mrtvice; imunitní dysfunkce, včetně imunitních dysfunkcí indukovaných stresem (například syndrom stresu vepřů, „cestovní horečka“ u hovězího skotu, pyroxysmální fibrilace u koní, dysfunkce indukované umístěním v malém prostoru u kuřat, stres vyvolaný střiháním ovcí nebo stres vyvolaný interakcí mezi člověkem a zvířetem u psů); svalové křeče; urinární inkontinenci; senilní demence-Alzheimerova typu; multiinfarktovou demenci; amyotrofickou laterální sklerosu; a hypoglykemii u savců včetně člověka. Tento prostředek obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl v množství účinném pro léčení uvedené poruchy a farmaceuticky vhodný nosič.

Předmětem vynálezu jsou dále také sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky vhodné soli pro použití jako léčiva pro léčení (a) poruch, jejichž léčbu lze provést nebo usnadnit antagonizací CRF, přičemž jako neomezuující příklady takových poruch je možno uvést poruchy indukované nebo vyvolané CRF nebo (b) poruch zvolených ze souboru zahrnujícího zánětlivé choroby, jako je rheumatoidní artritida a osteoartritida, bolest, astma, psoriasis a alergie; generalizované úzkostné poruchy, paniku; fobie; obsesivně kompulsivní poruchy; posttraumatické stresové poruchy; poruchy spánku vyvolané stresem; pocity bolesti jako je fibromyalgie; poruchy nálady, jako je deprese, včetně silné deprese, deprese s jedinou epizodou, rekurentní deprese, deprese indukovaná zneužitím dítěte a poporodní deprese; dysthemii; bipolární poruchy; cyklothymii; únavový syndrom; bolest hlavy vyvolanou stresem; rakovinu; syndrom podráždění střev; Crohnovu chorobu; křeče tračnicku; infekce spojené s HIV; neurodegenerativní choroby, jako je Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba a Huntingtonova choroba; gastrointestinální choroby; poruchy chuti k jídlu, jako je anorexia a bulimie nervóza; hemorrhagický stres; závislosti na chemikáliích a narkomanie (například závislost na alkoholu, kokainu, heroinu, benzodiazepinech nebo jiných léčivech); abstinční příznaky po přerušení konzumace drog a alkoholu; psychotické epizody indukované stresem; euthyroidní syndrom nevolnosti; syndrom nevhodného antidiarrhetického hormonu (ADH); obezitu; neplodnost; úrazy hlavy; úrazy míchy; ischemické neuronální poškození (například mozková ischemie, jako je ischemie cerebrálního hippocampu); excitotoxické neuronální poškození; epilepsie; mrtvice; imunitní dysfunkce, včetně imunitních dysfunkcí indukovaných stresem (například syndrom stresu vepřů, „cestovní horečka“ u hovězího skotu, paroxysmální fibrilace u koní, dysfunkce indukované umístěním v malém prostoru u kuřat, stres vyvolaný střiháním ovcí nebo stres vyvolaný interakcí mezi člověkem a zvířetem u psů); svalové křeče; urinární inkontinenci; senilní demenci Alzheimerova typu; multiinfarktovou demenci; amyotrofickou laterální sklerosu; a hypoglykemii u savců včetně člověka.

Předmětem vynálezu jsou rovněž meziprodukty obecného vzorce II

55



(II)

kde

5 D představuje atom chloru, hydroxyskupinu nebo kyanoskupinu;

R₁₉ představuje methylskupinu, ethylskupinu nebo atom chloru a

A, R₄, R₅ a R₇ mají význam uvedený výše u obecného vzorce I.

10

Následuje podrobnější popis vynálezu.

Pokud se někde uvádí alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku, rozumí se tímto pojmem, pokud není uvedeno jinak, alkylskupina obsahující jeden až šest atomů uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem, jako methylskupina, ethylskupina, isopropylskupina, terc.butylskupina nebo hexylskupina.

15

Pokud se někde uvádí cykloalkylskupina se 3 až 8 členy obsahující jeden nebo dva atomy kyslíku, atomy síry nebo zbytky N-Z, rozumí se, že kruhové atomy kyslíku a síry spolu nesousedí. Jako příklad šestičlenné cykloalkylskupiny obsahující atom kyslíku a dusíku je možno uvést morfolinylskupinu.

20

Pokud R₂ nebo R₅ představuje heterocyklickou skupinu, je tato skupina připojena prostřednictvím atomu uhlíku.

25

Pokud se někde uvádí, alkylskupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku, „která popřípadě obsahuje jednu dvojnou nebo trojnou vazbu; v definicích symbolů R₁, R₂ a R₃, rozumí se při tom, že v alkylskupině obsahující jednu dvojnou nebo jednu trojnou vazbu jsou přítomny přinejmenším 2 atomy uhlíku.

30

Pokud se někde v tomto textu uvádí „halogen“, pak se pod tímto pojmem rozumí fluor, chlor, brom nebo jod, pokud není uvedeno jinak.

35

Sloučeniny obecného vzorce I a II mohou obsahovat chirální centra a mohou se tedy vyskytovat v různých enantiomerních formách. Předmětem vynálezu jsou všechny možné optické isomery a stereoisomery sloučenin obecného vzorce I a II a jejich směsi.

40

Sloučeniny obecného vzorce I, kde B představuje skupinu obecného vzorce NR₁R₂, NHCHR₁R₂, OCHR₁R₂ nebo SCHR₁R₂ a R₃ představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atom chloru, je možno vyrábět reakcí sloučeniny obecného vzorce II, kde D představuje atom chloru a R₄, R₅, R₇ a A mají význam uvedený u obecného vzorce I, se sloučeninou obecného vzorce BH, kde B má význam uvedený bezprostředně výše nebo se sloučeninou obecného vzorce R₁NH₂. Tato reakce se provádí v rozpouštědle za přítomnosti báze při teplotě v rozmezí od asi teploty místnosti do asi 230 °C, popřípadě za přítomnosti organohalogenidu, jako bromidu, jodidu nebo chloridu mědi nebo magnesiumbromidu nebo popřípadě za přítomnosti kyselého katalyzátoru, jako p-toluensulfonové kyseliny. Jako vhodná rozpouštědla je možné uvést organická

45

rozpouštědla, jako je tetrahydrofuran, acetonitril, dimethylsulfoxid, aceton, alkanoly se 2 až 5 atomy uhlíku, chloroform, benzen, xylen, dioxan, toluen, sulfolan, pyridin nebo 1-methyl-2-pyrrolidinon. Přednostním rozpouštědlem je dimethylsulfoxid a 1-methyl-2-pyrrolidinon.

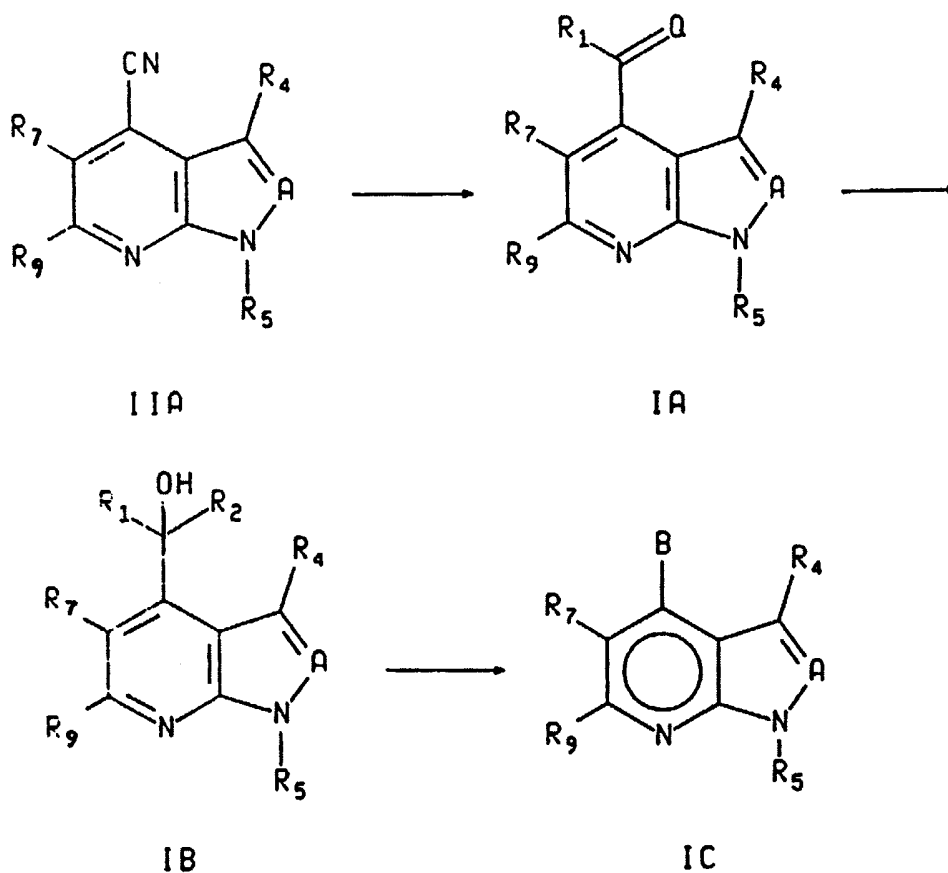
- 5 Pokud B představuje skupinu vzorce $-NR_1R_2$ nebo $-NHCHR_1R_2$, může se přebytku sloučeniny vzorce BH použít jako reakčního činidla i jako báze. Kromě sloučeniny vzorce BH je rovněž možno jako báze použít uhličitan draselný nebo trialkylamin s 1 až 6 v každé z alkylových částí. Reakce se obvykle provádí při teplotě od asi 75 do asi 230 °C. Za účelem usnadnění reakce je k reakční směsi možno přidat organohalogenidovou sloučeninu, jako bromid mědi. Pokud je
- 10 reakce velmi netečná, lze sloučeninu obecného vzorce I, kde B představuje skupinu vzorce $-NR_1R_2$ nebo $-NHCHR_1R_2$, připravit dvoustupňovou reakcí, která je popsána dále. Reakcí sloučeniny obecného vzorce II s přebytkem sloučeniny vzorce R_1NH_2 nebo NH_3 nebo ekvivalentním prekursorem NH_3 (například NaN_3 , $nBu_4N^+N_3^-$ nebo NH_2OH) při teplotě od asi 75 do asi 250 °C a za tlaku od asi 0 do asi 2061 kPa, ve vhodném rozpouštědle uvedeném výše, se
- 15 získá sloučenina obecného vzorce I, kde B představuje skupinu $-NHR_1$, $-NH_2$, $-NH_2OH$ nebo $-N_3$. Konverzi sloučeniny obecného vzorce I, kde B představuje skupinu $-N_3$ nebo $-NH_2OH$, na odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, kde B představuje aminoskupinu, je možno provést způsoby známými v tomto oboru, jako je hydrogenace nebo redukce. Alkylací sloučenin obecného vzorce I, kde B představuje skupinu $-NHR_1$ nebo $-NH_2$ vhodným alkylhalogenidem za
- 20 přítomnosti vhodné báze, jako je lithium- nebo natriumbis(trimethylsilyl)amid nebo lithium- nebo natriumdiisopropylamid nebo n-butyllithium nebo terc.butoxid draselný, ve vhodném rozpouštědle, jako tetrahydrofuranu, dioxanu nebo methylenchloridu, se získá odpovídající sloučenina obecného vzorce I, kde B představuje skupinu $-NR_1R_2$. Alternativně se acylací sloučeniny obecného vzorce I, kde B představuje skupinu $-NHR_1$ nebo $-NH_2$ a následnou
- 25 redukcí hydridem boru, (například tetrahydroboritanem sodným) získá sloučenina obecného vzorce I, kde B představuje skupinu $-NR_1R_2$.

Alternativně, pokud je reakce sloučeniny obecného vzorce BH a vhodné sloučeniny obecného vzorce II velmi netečná, pracuje se za kyselých podmínek, například za použití p-toluensulfonové kyseliny nebo fenolu nebo jeho derivátů.

35 Pokud B představuje skupinu obecného vzorce $OCHR_1R_2$ nebo $SCHR_1R_2$, může se použít báze, která je schopna deprotonovat sloučeninu vzorce BH, jako je hydrid alkalického kovu, například hydrid sodný nebo hydrid draselný nebo organokovové báze, jako je natriumdiisopropylamid, natriumbis(trimethylsilyl)amid, lithiumdiisopropylamid, lithium- nebo natriumbis(trimethylsilyl)amid nebo n-butyllithium. Přednostním rozpouštědlem je tetrahydrofuran, dimethylsulfoxid, methylenchlorid, toluen, sulfolan nebo 1-methyl-2-pyrrolidinon. Vhodná reakční teplota obvykle leží v rozmezí od asi teploty místnosti do asi 180 °C, přednostně se pracuje při teplotě od asi 50 do asi 130 °C.

40 Sloučeniny obecného vzorce I, kde B představuje skupinu vzorce $-CR_1R_2R_{11}$, $-C(C=CR_2R_{12})R_1$, $-CHR_2OR_{12}$, $-CHR_2SR_{12}$, $-C(S)R_1$ nebo $-C(O)R_1$ a R_3 představuje atom chloru nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, je možno vyrobit postupem znázorněným ve schématu I.

Schéma I

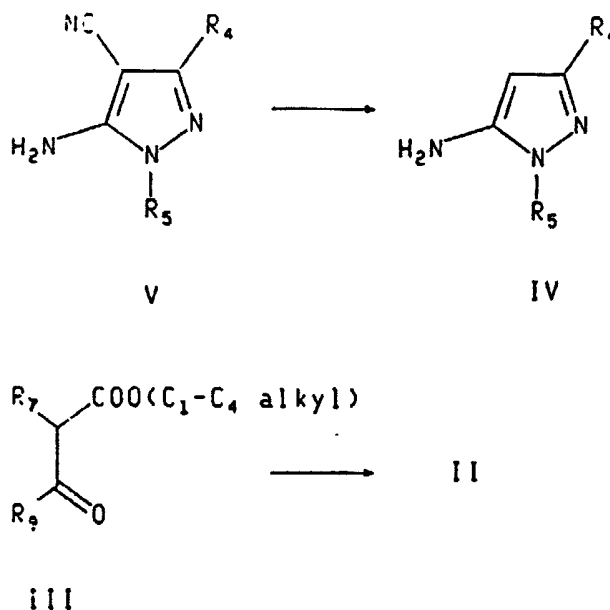


- 5 Sloučeniny obecného vzorce II, kde D představuje kyanoskupinu, R_4 , R_5 a R_7 mají výše uvedený význam a R_9 představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atom chloru, které jsou dále označovány jako sloučenina obecného vzorce IIA, je možno vyrobit reakcí odpovídající
- 10 sloučeniny obecného vzorce II, kde D představuje chlor, s kyanidem draselným nebo kyanidem mědi popřípadě za přítomnosti natrium-p-toluensulfonátu nebo natriummethansulfonátu, jako katalyzátoru, v dimethylsulfoxidu nebo N,N-dimethylformamidu. Takto získaná sloučenina obecného vzorce IIA se poté nechá reagovat s Grignardovým činidlem, které obsahuje skupinu R_1 definovanou výše, za vzniku sloučeniny obecného vzorce IA, kde Q představuje atom kyslíku. Sloučeniny obecného vzorce IA, kde Q představuje atom síry, se vyrobí reakcí odpovídající sloučeniny vzorce IA, kde Q představuje atom kyslíku, s Lawessonovým činidlem nebo jiným postupem dobře známých odborníkům v tomto oboru. Reakcí sloučeniny obecného vzorce IA, kde Q představuje atom kyslíku s Grignardovým činidlem, které obsahuje skupinu R_2 definovanou výše, se získá odpovídající sloučenina obecného vzorce IB. Odpovídající sloučenina obecného vzorce IC, kde B představuje skupinu $-\text{CR}_1\text{R}_2\text{R}_{11}$ nebo $-\text{C}(\text{C}=\text{CR}_2\text{R}_{12})\text{R}_1$, je možno vyrobit konvenčními metodami, které jsou odborníkům v tomto oboru dobře známy. Tak se sloučenina obecného vzorce IB nechá reagovat s kyselinou, jako koncentrovanou kyselinou sírovou v kyselině octové, nebo Burgessovou vnitřní solí, jako je (karboxysulfamoyl)triethylamoniumhydroxidmethylester, za vzniku sloučeniny obecného vzorce IC, kde B představuje skupinu $-\text{C}(\text{C}=\text{CR}_2\text{R}_{12})\text{R}_1$. Hydrogenací sloučeniny obecného vzorce IC, kde B představuje skupinu $-\text{C}(\text{C}=\text{CR}_2\text{R}_{12})\text{R}_1$, za použití palladia na uhlíku nebo oxidu platičitého, jako katalyzátoru, se získá sloučenina obecného vzorce IC, kde B představuje skupinu $-\text{CHR}_1\text{R}_2$. Reakcí sloučeniny obecného vzorce IB s diethylaminosulfurtrifluoridem se získá sloučenina obecného vzorce IC, kde B představuje skupinu $-\text{CR}_1\text{R}_2\text{F}$ nebo reakcí s trifenylfosfinem spolu s tetrachlormethanem, tetrabrommethanem nebo jodem se získá sloučenina obecného vzorce IC, kde B představuje skupinu $-\text{CR}_1\text{R}_2\text{Hal}$. Redukcí sloučeniny obecného vzorce IA tetrahydroboritanem sodným se

získá sloučenina obecného vzorce I, kde B představuje skupinu $-\text{CHR}_1\text{OH}$. Alkylací této skupiny $-\text{CHR}_1\text{OH}$ alkylhalogenidem, jako je alkyljodid, za přítomnosti báze, jako natriumhydridu, se při teplotě místnosti získá sloučenina obecného vzorce I, kde B představuje skupinu $-\text{CHR}_2\text{OR}_1$.

- 5 Sloučeniny obecného vzorce II, kde A představuje atom dusíku, D představuje hydroxyskupinu a R_9 představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, je možno vyrobit způsobem popsaným ve schématu 2. Při postupu podle tohoto schématu se sloučenina obecného vzorce IV nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III za přítomnosti kyselého katalyzátoru, jako kyseliny p-toluensulfonové, kyseliny chlorovodíkové nebo kyseliny sírové, ve vhodném rozpouštědle, jako
 10 toluenu, benzenu nebo xylynu, za použití Dean-Starkova odlučovače při teplotě od asi 60 do asi 150 °C, přednostně při teplotě zpětného toku. Podobně se, pokud se použije sloučeniny vzorce $\text{ClC}(\text{O})\text{CH}(\text{R}_7)\text{COO}-(\text{alkyl})$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části namísto sloučeniny obecného vzorce III, získá odpovídající sloučenina, kde R_9 představuje hydroxyskupinu. Konverzi hydroxyskupiny na atom chloru ve významu R_9 , je možno provést reakcí s chloračným činidlem, jako
 15 oxychloridem fosforečným, za přítomnosti báze, jako N-di-ethylanilinu. Sloučeniny obecného vzorce IV je možno získat kyselou hydrolyzou odpovídající sloučeniny obecného vzorce V při teplotě zpětného toku. Jako příklady vhodných kyselin je možno uvést 85% kyselinu fosforečnou, vodnou kyselinu sírovou. Sloučeninu obecného vzorce V je možno vyrobit způsobem popsaným v související patentové přihlášce PCT/US93/11333, v níž byly desigrovány USA a která byla
 20 podána 26. listopadu 1993, nebo způsoby dobře známými odborníkům v tomto oboru. Patentová přihláška PCT/US93/11333 je zde citována náhradou za přenesení jejího celého obsahu do tohoto popisu.

25 Schéma 2



- 30 Sloučeniny obecného vzorce II, kde A představuje skupinu $-\text{CR}_6$ a R_9 představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, je možno vyrobit způsobem popsaným ve schématu 3. Při postupu podle tohoto schématu sloučenin obecného vzorce VII, kde R_7 představuje skupinu $-\text{COOR}$, CN nebo $-\text{CO}-(\text{alkyl})$ s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části, je možno vyrobit zahříváním sloučeniny obecného vzorce VI se sloučeninou obecného vzorce $\text{R}_9\text{C}(\text{O})\text{CHR}_7$, kde R_9 představuje atom chloru nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, ve vhodném rozpouštědle, jako toluenu, xylynu
 35 nebo benzenu, za přítomnosti kyselého katalyzátoru, jako je kyselina p-toluensulfonová, kyselina sírová nebo plynný chlorovodík, při teplotě od asi 80 do asi 150 °C, přednostně při teplotě zpětného toku, přičemž se za účelem odstranění vody použije Dean-Starkova odlučovače.

Získaný produkt se podrobí cyklizaci za kyselých podmínek, například za použití 85% až 100% kyseliny fosforečné nebo kyseliny sírové, při teplotě zpětného toku. Alternativně se cyklizace provádí za bazických podmínek, například za použití ethoxidu sodného v ethanolu nebo natriumhydridu v tetrahydrofuranu nebo dimethylsulfoxidu, při teplotě od asi 25 do asi 100 °C.

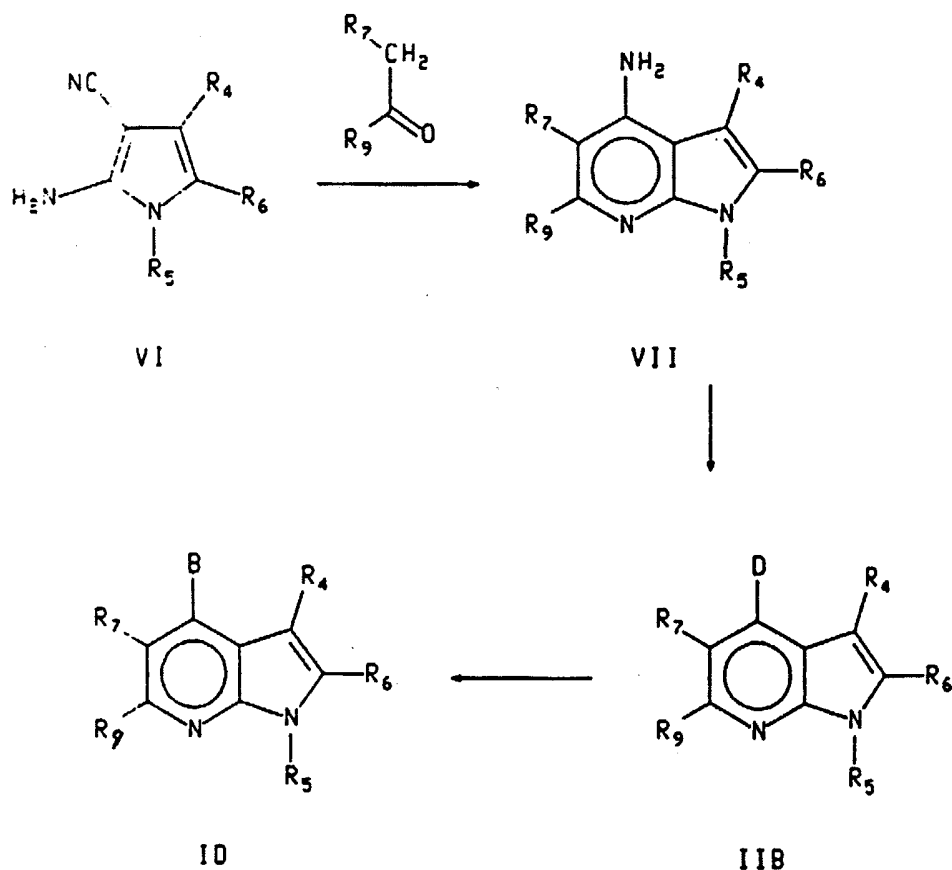
5 Sloučeniny obecného vzorce VII je možno převést na sloučeninu obecného vzorce VIIB, kde D představuje hydroxyskupinu, způsoby dobře známými odborníkům v tomto oboru.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R_7 je různý od $-\text{COOR}$, $-\text{COR}$ nebo CN , je možno vyrobit před intermediární sloučeniny obecného vzorce IIB nebo sloučeniny obecného vzorce ID, kde R_7 představuje $-\text{COOR}$, $-\text{COR}$ nebo CN , způsobem popsaným ve schématu 3. Při postupu podle tohoto schématu se způsoby obecně známými v organické chemii převádí skupina R_7 na jinou skupinu R_7 . Tak se například hydrolyzuje sloučenina, kde R_7 představuje esterpovou skupinu, působením báze, jako je například hydroxid lithný ve směsi vody a dioxanu a poměru 1:1 nebo vody a methanolu v poměru 1:1 nebo vodný hydroxid lithný nebo hydroxid sodný, při teplotě od

10 asi 80 do asi 100 °C. Poté se reakční směs rozloží kyselinou a zahříváním při teplotě zpětného toku se provede dekarboxylace, čímž se získá odpovídající sloučenina obecného vzorce ID, kde R_7 představuje atom vodíku. Redukcí sloučeniny, kde R_7 představuje esterovou skupinu redukčním činidlem, jako lithiumaluminiumhydridem nebo diisobutylaluminiumhydridem, se získá odpovídající sloučenina, kde R_7 představuje skupinu CH_2OH nebo CHO . Alkylací skupiny CH_2OH za použití báze, jako natriumhydridu, alkoxidu sodného nebo organolithného činidla a následnou alkylací methyljodidem nebo ethyljodidem se získá sloučenina obecného vzorce ID, kde R_7 představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ nebo $-\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$. Grignardovou reakcí sloučenin obecného vzorce ID, kde R_7 představuje skupinu vzorce $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{COCH}_3$ nebo $-\text{COC}_2\text{H}_5$ a následnou eliminací a hydrogenací se získá sloučenina obecného vzorce ID, kde R_7 představuje alkylskupinu. Sloučeninu obecného vzorce IIB nebo ID, kde R_7 představuje skupinu CH_2OH , je možno převést na odpovídající sloučeninu, kde R_7 představuje skupinu CH_2Cl nebo CH_2F způsobem popsaným dále. Reakcí HCOCH_3 s peroxokyselinou a následnou hydrolyzou se získá sloučenina, kde R_7 představuje hydroxyskupinu. Tato sloučenina se nechá reagovat s bází a reakční směs se rozloží alkylhalogenidem s 1 až 4 atomy uhlíku. Získá se odpovídající

15 20 25 30 sloučenina, kde R_7 představuje $-\text{O}-(\text{alkyl})$ skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku. Konverze sloučeniny, kde R_7 představuje hydroxyskupinu na odpovídající sloučeninu, kde R_7 představuje atom halogenu, se provádí konvenčními metodami. Ve výše popsané syntetické sekvenci může být pro získání požadovaných sloučenin žádoucí používat metod zavádění a odstraňování chránících skupin.

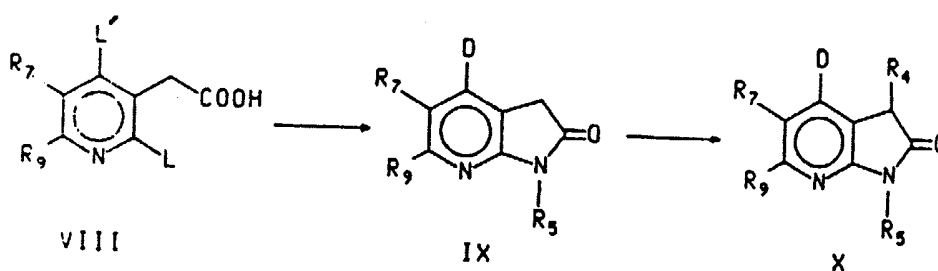
Schéma 3



- 5 Alternativní způsob přípravy sloučenin obecného vzorce IIB, kde D představuje hydroxyskupinu, atom chloru nebo kyanoskupinu, je ilustrován ve schématu 4.

Schéma 4

10



- 15 Sloučeniny obecného vzorce VIII, kde L a L' představují vhodnou odstupující skupinu, jako chlor, brom, methansulfonylskupinu, toluensulfonylskupinu nebo methoxyskupinu, je možno převést na sloučeniny obecného vzorce IX, kde D představuje hydroxyskupinu nebo L', reakcí s aminem obecného vzorce R_5NH_2 za přítomnosti katalytického množství kyseliny, jako kyseliny p-toluensulfonové nebo kyseliny sírové nebo báze, která je schopna deprotonovat sloučeninu R_5NH_2 , jako je n-butyllithium nebo organohalogenid, jako bromid, chlorid nebo jodid mědi nebo magnesiumbromid. Tato reakce se provádí popřípadě za přítomnosti vhodného rozpouštědla, jako
- 20 alkoholu (například pentanolu), dimethylsulfoxidu, sulfolanu nebo dioxanu. Sloučenina obecného vzorce IX se obvyklými metodami alkyluje, čímž se zavede skupina R_4 . Tato reakce se přednostně provádí tak, že se ke sloučenině obecného vzorce IX v inertním rozpouštědle, jako

etheru, například diethyletheru, tetrahydrofuranu nebo dioxanu, nebo polárním aprotickým rozpouštědlem, jako dimethylsulfoxidu, pod inertní atmosférou, například pod dusíkem, nejprve přidá báze, jako natriumhydrid nebo kaliumhydrid, a poté sloučenina obecného vzorce R_4L , kde L má výše uvedený význam. Přednostně se pracuje při teplotě od asi 0 °C do asi 25 °C. Pokud R_4 představuje atom halogenu, potom sloučeninou obecného vzorce R_4L je halogenační činidlo, jako brom, chlor, jod, dimethylaminosulfurtrifluorid nebo N-bromsukcinimid. Sloučenina obecného vzorce X, kde R_4 představuje thiofenyl, kterou je možno vyrobit reakcí sloučeniny obecného vzorce IX se sloučeninou obecného vzorce fenyl-S-SO_n-fenyl, kde n představuje číslo 0, 1 nebo 2, je možno převést na sloučeninu obecného vzorce X, kde R_4 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, reakcí s alkyljodidem s 1 až 6 atomy uhlíku a následnou redukcí thiofenylskupiny za použití Raneyova niklu nebo trimethylsilylchloridu se zinkem. Tak se získá selektivně monosubstituované sloučenina obecného vzorce X.

Sloučeninu obecného vzorce IIB, kde R_6 představuje atom vodíku, je možno připravit ze sloučeniny obecného vzorce X redukcí, například lithiualuminiumhydridem nebo diisobutylaluminiumhydridem a následnou eliminací nebo dehydrogenací. Reakcí sloučeniny obecného vzorce X adiční reakcí s organokovovou sloučeninou, například reakcí s dialkylzinkem, dialkylaluminiumhydridem nebo Grignardovým činidlem obsahujícím skupinu R_6 a následnou hydrolyzou nebo dehydrogenací se získá sloučenina obecného vzorce IIB, kde R_6 představuje skupinu odlišnou od vodíku. Reakcí sloučeniny obecného vzorce X s halogenačním činidlem, jako je oxychlorid fosforečný, thionylchlorid, chlorid fosforitý, nebo trifenylfosfinem s jodem, za přítomnosti báze, jako pyridinu, se získá sloučenina obecného vzorce IIB, kde R_6 představuje atom halogenu. Reakcí sloučeniny obecného vzorce X s bází, jako trialkylaminem, natriumhydridem nebo pyridinem, po níž následuje rozložení reakční směsi dialkylsulfátem nebo alkyltrifluormethansulfonátem s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, ve vhodném rozpouštědle, jako hexamethylfosforamidu, se získá sloučenina obecného vzorce IIB, kde R_6 představuje -O-(alkyl)skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde B má význam uvedený u obecného vzorce I a R_3 je různý od chloru nebo alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, je možno vyrobit reakcí sloučeniny obecného vzorce I, kde R_3 představuje chlor, s nukleofilním činidlem obecného vzorce $R_{10}H$, kde R_{10} má význam jako R_3 , ale nepředstavuje atom chloru nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě za přítomnosti organické nebo anorganické báze. Jako vhodné báze je možno uvést sodík a natrium hydrid, pokud $R_{10}H$ představuje alkanol nebo alkanthiol, nebo slabé zásady, jako uhličitan draselný nebo triethylamin, pokud $R_{10}H$ představuje amin. Sloučeniny obecného vzorce I, kde R_{10} představuje fluor, je možno vyrobit z odpovídající sloučeniny, kde R_9 představuje chlor, reakcí s tetrabutylamoniumfluoridem. Jako rozpouštědla vhodná pro tuto reakci je možno uvést dimethylsulfoxid, tetrahydrofuran a methylenchlorid. Přednost se dává tetrahydrofuranu.

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

Účinné sloučeniny (sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli) podle tohoto vynálezu lze podávat samotné nebo v kombinacích s farmaceuticky vhodnými nosiči buď ve formě jednorázových nebo několikanásobných dávek. Jako vhodné farmaceutické nosiče je možno uvést inertní pevná ředidla nebo plniva, sterilní vodné roztoky a různá organická rozpouštědla. Farmaceutické prostředky vyrobené smícháním nových sloučenin obecného vzorce

I, s farmaceuticky vhodnými nosiči mohou mít různou podobu, například podobu tablet, prášků, pastilek, sirupů, injekčních roztoků apod. Těchto prostředků se může přímo použít pro podávání pacientům. Tyto farmaceutické prostředky mohou popřípadě obsahovat přídavné složky, jako jsou příchutě, pojiva, excipienty apod. Pro orální podávání se například může použít tablet, které jako různé excipienty mohou obsahovat citran sodný, uhličitan vápenatý a fosforečnan vápenatý. Dále mohou tablety obsahovat různá bubřidla, jako je škrob, methylcelulóza, kyselina alginová a některé komplexní silikáty a pojiva, jako je polyvinylpyrrolidon, sacharóza, želatina a klovatina. Výrobu tablet je možno často usnadnit také přidávkem lubrikantů, jako je stearan hořečnatý, laurylsulfát sodný a mastek. Pevných prostředků podobného typu se také může použít jako náplně v kapslích z měkké a tvrdé želatiny. Pro tuto aplikaci se přednostně používá laktózy a vysokomolekulárních polyethylenglykolů. Ve vodných suspenzích nebo elixírech, které jsou určeny pro orální podávání, může být hlavní účinná sloučenina smíchána s různými sladidly nebo ochucovadly, barvicími činidly nebo barvivy a popřípadě emulgátory nebo suspenzními činidly a dále též ředidly, jako je voda, ethanol, propylenglykol, glycerol a jejich směsi.

Pro parenterální podávání se může používat roztoků účinné sloučeniny podle vynálezu nebo její farmaceuticky vhodné soli v sezamovém nebo arašidovém oleji, vodném propylenglykolu nebo sterilních vodných roztoků. Takové vodné roztoky by měly být účelně pufrovány a kapalné ředidlo by mělo být isotonizováno dostatečným množstvím roztoku chloridu sodného nebo glukózy. Takové roztoky, zejména vodné roztoky, se zvláště hodí pro intravenosní, intramuskulární, subkutánní a intraperitoneální podávání. Sterilní vodná média potřebná pro výrobu těchto prostředků jsou snadno dostupná standardními technologiemi známými z dosavadního stavu techniky.

Účinná dávka účinné sloučeniny podle vynálezu je závislá na zvolené cestě podávání a jiných faktorech, jako je věk a hmotnost pacienta. Tyto okolnosti jsou lékařům známy. Denní dávka v případě chorob indukovaných stresem bude obvykle ležet v rozmezí od asi 0,1 do asi 50 mg/kg tělesné hmotnosti léčeného pacienta. Při léčení zánětlivých chorob bude zapotřebí dávky od asi 0,1 do asi 50 mg/kg. Při léčení Alzheimerovy choroby bude zapotřebí dávky od asi 0,1 do asi 50 mg/kg. Při léčení anorexia nervóza bude zapotřebí dávky od asi 0,1 do asi 50 mg/kg. Při léčení hemorrhagického stresu bude zapotřebí dávky od asi 0,1 do asi 50 mg/kg. Při léčení abstinčních syndromů při vysazení drogy nebo alkoholu bude zapotřebí dávky od asi 0,1 do asi 50 mg/kg.

Účinné sloučeniny podle vynálezu se budou obvykle podávat jednou až třikrát denně (bude se tedy podávat jedna až tři dávky za den). Každá z dávek bude obsahovat od asi 0,1 do asi 100 mg účinné sloučeniny na kilogram tělesné hmotnosti pacienta. Tato dávka se bude přirozeně měnit v závislosti na hmotnosti a stavu léčeného pacienta, druhu a závažnosti choroby a zvolené cestě podávání. Úroveň dávkování v rozmezí od asi 1,0 do asi 50 mg/kg (jednotlivá dávka) bude však nevhodnější. Nezbytně však bude docházet k variacím závislým na druhu léčeného savce a individuální odpovědi pacienta na léčení, jakož i typu zvoleného farmaceutického prostředku a době a intervalu podávání léčiva.

Způsoby zkoušení účinných sloučenin podle vynálezu a jejich farmaceuticky vhodných solí na antagonistickou účinnost proti CRF jsou popsány v *Endocrinology* 116, 1653 až 1659 (1985) a *Peptides* 10, 179 až 188 (1985). Při tomto zkoušení se zjišťuje vazebná aktivita zkoušené sloučeniny obecného vzorce I. Hodnoty vazebné aktivity, vyjádřené jako hodnoty IC_{50} , obvykle leží v rozmezí od asi 0,5nM do asi 10μM koncentrace.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují. Uváděné teploty tání nejsou korigovány. Spektra NMR jsou uváděna v dílech na milion dílů (δ) a jsou vztažena na referenční signál deuteria ze vzorku rozpouštědla (deuteriochloroform, pokud není uvedeno jinak). Specifická otáčivost byla měřena při teplotě místnosti za použití sodíkové (D) čáry (589 nm).

Obchodně dostupných činidel bylo použito bez dalšího čištění. Pod označením „chromatografie“ se rozumí sloupcová chromatografie prováděná za použití silikagelu o zrnění 32 až 63 μm pod přetlakem dusíku (mžiková chromatografie). Pod označením „teplota místnosti“ nebo „teplota okolí“ se rozumí teplota v rozmezí od 20 do 25 $^{\circ}\text{C}$. Všechny reakce v nevodném prostředí byly prováděny pod atmosférou dusíku, za účelem maximalizace výtěžku. Koncentrační postupy za sníženého tlaku byly prováděny v rotačním odpařováku.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

(1-Ethylpropyl)-[3,5,6-trimethyl-1-(2,4,6-trimethylfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl]-amin

Směs 4-chlor-3,5,6-trimethyl-1-(2,4,6-trimethylfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridinu (227 mg, 0,72 mmol), p-toluensulfonové kyseliny (124 mg) a ethylpropylaminu (0,5 ml) v 1 ml dimethylsulfoxidu se 4 hodiny zahřívá ke zpětnému toku (v té době chromatografie na tenké vrstvě ukáže, že neprobíhá žádná reakce). K výsledné směsi se přidá bromid mědi (40 mg), reakční směs se zahřívá dalších 15 hodin při teplotě zpětného toku a rozloží nasyceným chloridem amonným. Vzniklá směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší a zkoncentruje. Hnědý olejovitý zbytek se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi chloroformu a hexanu v poměru 8 : 3, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvého oleje.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 6,92 (s, 2H), 3,97 (d, 1H, NH), 3,56 (brs, 1H, OH), 2,70 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,89 (s, 6H), 1,4 – 1,7 (m, 4H), 0,94 (t, 6H) ppm.

Titulní sloučenina se získá jako odpovídající hydrochloridová sůl ve formě špinavě bílých krystalů, které mají po překrystalování z rozpouštědlové směsi diethyletheru a ethylacetátu teplotu tání 201 až 205 $^{\circ}\text{C}$.

Příklad 2

Butyl-[3,6-dimethyl-1-(2,4,6-trimethylfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl]ethylamin

Směs 4-chlor-3,6-dimethyl-1-(2,4,6-trimethylfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridinu (98 mg, 0,33 mmol), N-butylethylaminu (1 ml) v dimethylsulfoxidu (2 ml) se 20 hodin zahřívá v olejové lázni na 175 až 180 $^{\circ}\text{C}$. Reakční směs se rozloží nasyceným chloridem amonným a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší a zkoncentruje. Hnědý olejovitý zbytek se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1 : 9, jako elučního činidla. Získá se bezbarvý olej.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 6,92 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 3,42 (q, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,91 (s, 6H), 1,57 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 1,13 (t, 3H), 0,90 (t, 3H) ppm.

IR (in substancia): 2960, 2920, 1570 cm^{-1}

HRMS: vypočteno: 364,2627, nalezeno: 364,26306

Příklad 3

2-[3,6-Dimethyl-1-(2,4,6-trimethylfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-ylamino]butan-1-ol

Směs 4-chlor-3,6-dimethyl-1-(2,4,6-trimethylfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridinu (380 mg, 1,27 mmol), (S)-2-amino-1-butanolu (0,9 ml) v dimethylsulfoxidu (2 ml) se 20 hodin zahřívá v olejové lázni na 190 °C. Reakční směs se rozloží vodou a vodná směs extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší a zkoncentruje. Hnědý olejovitý zbytek se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1 : 9, jako elučního činidla. Získá se 113 mg sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě žlutého oleje.

¹H NMR (CDCl₃): δ 6,9 (s, 2H), 5,95 (s, 1H), 4,94 (d, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 2,6 – 2,8 (m, 2H), 1,0 (t, 3H) ppm.

Příklad 4

2-[3,6-Dimethyl-1-(2,4,6-trimethylfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-ylamino]butan-1-ol a 3,6-dimethyl-4-fenoxy-1-(2,4,6-trimethylfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin

Směs 4-chlor-3,6-dimethyl-1-(2,4,6-trimethylfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridinu (300 mg, 1 mmol), (S)-2-amino-1-butanolu (107 mg, 1,2 mmol) a fenolu (188 mg, 2 mmol) se 15 hodin zahřívá v olejové lázni na 190 °C. Reakční směs se ochladí, rozloží 2N hydroxidem sodným a extrahuje chloroformem. Organická vrstva se oddělí a neutralizuje 2N chlorovodíkem a vodou. Organická vrstva se vysuší a zkoncentruje. Olejovitý zbytek se přečistí na chromatografii na sloupci silikagelu za použití chloroformu, jako elučního činidla. Získá se 157 mg výchozí látky a 52 mg 3,6-dimethyl-4-fenoxy-1-(2,4,6-trimethylfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridinu ve formě béžových krystalů.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,1 – 7,45 (m, 5H), 6,95 (s, 2H), 6,06 (s, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,94 (s, 6H) ppm.

Dále se získá 30 mg 2-[3,6-dimethyl-1-(2,4,6-trimethylfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-ylamino]butan-1-olu ve formě žlutého skla.

Příklad 5

[3,6-Dimethyl-1-(2,4,6-trimethylfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl]-(1-methoxymethyl-propyl)amin

Roztok 2-[3,6-dimethyl-1-(2,4,6-trimethylfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-ylamino]-butan-1-ol (69 mg, 0,196 mmol) v 1 ml suchého tetrahydrofuranu se smísí s 60% natriumhydridem (28 mg, 0,7 mmol). Vzniklá směs se míchá 3 minuty a přidá se k ní methyljodid (0,3 ml). Reakční směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě místnosti a rozloží vodou. Vodná směs se extrahuje etherem. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší a zkoncentruje na 61 mg surového produktu. Tento zbytek se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití chloroformu, jako elučního činidla. Získá se 43 mg sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě žlutého skla.

¹H NMR (CDCl₃): δ 6,91 (s, 2H), 6,00 (s, 1H), 5,05 (d, 1H), 3,4 – 3,6 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,6 – 1,8 (m, 2H), 1,05 (t, 3H) ppm.
IR (CHCl₃): 29,20, 1586 cm⁻¹

HRMS: vypočteno: 366,2413, nalezeno: 366,24516

Sklovitý produkt se převede na odpovídající hydrochloridovou sůl ve formě žluté pevné látky.

Příklad 6

4-(1-Methoxymethylpropoxy)-3,6-dimethyl-1-(2,4,6-trimethylfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]-pyridin

5 Natriumhydrid (60% v oleji, 94 mg, 1,33 mmol) se promyje hexanem a suspenduje ve 2 ml tetrahydrofuranu. Ke vzniklé suspenzi se přidá 1-methoxy-2-butanol (0,7 ml), výsledná směs se míchá 5 minut při teplotě místnosti a přidá se k ní 4-chlor-3,6-dimethyl-1-(2,4,6-trimethylfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (200 mg, 0,665 mmol) v 1 ml tetrahydrofuranu.
10 Reakční směs se 15 hodin zahřívá ke zpětnému toku, rozloží vodou a vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší a zkoncentruje na 201 mg surového produktu. Tento pevný zbytek se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití 1% methanolu v chloroformu, jako elučního činidla. Získá se 175 mg špinavě bílých krystalů o teplotě tání 108 až 108 °C.

15 IR (KBr): 2900, 1600, 1580 cm^{-1}
HRMS: vypočteno: 367,2253, nalezeno: 365,22754
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 6,93 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,64 (2 sady ABq, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,7 – 1,9 (m, 2H), 1,04 (t, 3H) ppm.
20

Příklad 7

25 3,6-Dimethyl-4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-1-(2,4,6-trimethylfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin

Natriumhydrid (60% v oleji, 176 mg, 4,4 mmol) se promyje hexanem a suspenduje ve 2 ml tetrahydrofuranu. Ke vzniklé suspenzi se přidá 3-hydroxytetrahydrofuran (1 ml) a výsledná směs
30 se míchá 5 minut při teplotě místnosti, načež se k ní přidá 4-chlor-3,6-dimethyl-1-(2,4,6-trimethylfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (200 mg, 0,665 mmol) v 1 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se 8 hodin zahřívá ke zpětnému toku, rozloží vodou a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší a zkoncentruje na 334 mg surového produktu. Surový produkt se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití 1% methanolu v chloroformu, jako
35 elučního činidla. Získá se 127 mg béžové pevné látky o teplotě tání 117 až 119 °C.

IR (KBr) 2950, 1600, 1580 cm^{-1}
HRMS: vypočteno: 351,1941, nalezeno: 351,19386
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 6,90 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,07 (m, 1H), 3,9 – 4,05 (m, 4H), 2,6 (s, 3H), 2,47
40 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,2 – 2,3 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,96 (s, 3H) ppm.

Příklad 8

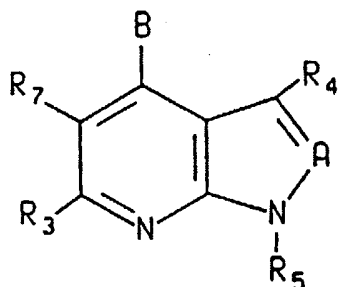
45 1-[3,6-Dimethyl-1-(2,4,6-trimethylfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl]propan-1-on

Roztok 3,6-dimethyl-1-(2,4,6-trimethylfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-karbonitrilu (200 mg, 0,690 mmol) v 1 ml benzenu se při teplotě místnosti přidá k roztoku ethylmagnesiumbromidu (1M, 1,5 ml, 1,5 mmol) ve 4 ml benzenu. Vzniklá směs se míchá 10 minut při teplotě
50 místnosti a rozloží 2N chlorovodíkem, míchá 5 minut a zpracuje vodou. Vodná směs se neutralizuje 2N hydroxidem sodným a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší a zkoncentruje. Žlutý olejovitý zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití 5% ethylacetátu v hexanu, jako elučního činidla. Získá se 118 mg sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě žluté pevné látky o teplotě tání 117 až 118 °C. R(KBr) 2980, 2923, 1691, 1573, 1502
55

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Pyrazolo- a pyrrolopyridiny obecného vzorce I



(I)

10 kde

A představuje atom dusíku nebo skupinu obecného vzorce CR_6 ;

B představuje skupinu obecného vzorce $-NR_1R_2$,
 $-CR_1R_2R_{11}$, $-C(=CR_2R_{12})R_1$, $-NHCHR_1R_2$, $-OCHR_1R_2$,
 $-SCHR_1R_2$, $-CHR_2OR_{12}$, $-CHR_2SR_{12}$, $-C(S)R_1$ nebo
 $-C(O)R_1$;

R_1 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována
jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího
hydroxyskupinu, fluor, chlor, brom, jod, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu
vzorce $-O-CO-(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-O-CO-NH-(alkyl)$ s 1
až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-O-CO-N-(alkyl)-(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku
v první a 1 až 2 atomy uhlíku ve druhé alkylové části, $-NH-(alkyl)$ s 1 až 4 atomy
uhlíku, $-N-(alkyl)(alkyl)$ s 1 až 2 atomy uhlíku v první a 1 až 4 atomy uhlíku ve druhé
alkylové části, $-S-(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku, $-N-(alkyl)-CO-(alkyl)$ s 1 až 4 atomy
uhlíku v první a 1 až 4 atomy uhlíku ve druhé alkylové části, $-NHCO-(alkyl)$ s 1 až 4
atomy uhlíku v alkylové části, $-COO-(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části,
 $-CONH-(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-CON-(alkyl)(alkyl)$ s 1 až 4
atomy uhlíku v první a 1 až 2 atomy uhlíku ve druhé alkylové části, kyanoskupinu,
nitroskupinu, skupinu vzorce $-SO-(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku a $-SO_2-(alkyl)$ s 1 až 4
atomy uhlíku, přičemž každý z výše uvedených alkylů s 1 až 4 nebo 1 až 6 atomy
uhlíku popřípadě obsahuje jednu dvojnou nebo trojnou vazbu uhlík-uhlík;

R_2 představuje alkylskupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, arylskupinu nebo
 $-(alkylen)arylskupinu$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části, přičemž každá z výše
uvedených arylskupin představuje fenylyskupinu, naftylyskupinu, thienylskupinu,
benzothienylskupinu, pyridylskupinu, chinolylyskupinu, pyrazinylskupinu, pyrimidinyl-
skupinu, imidazolylskupinu, furylyskupinu, benzofurylyskupinu, benzothiazolylskupinu,
isothiazolylskupinu, benzisothiazolylskupinu, thiazolyl, isoxazolyl, benzisoxazolyl,
benzimidazolylskupinu, triazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, indolylyskupinu, oxazolyl nebo
benzoxazolylskupinu; tříčlennou až osmičlennou cykloalkylskupinu nebo
 $-(alkylen)cykloalkylovou$ skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenové části, v nichž,
pokud cykloalkylová skupina obsahuje alespoň čtyři kruhové členy nebo cykloalkylová
část $-(alkylen)cykloalkylové$ skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenové části obsahuje
alespoň čtyři členy, jsou popřípadě jeden nebo dva kruhové atomy uhlíku nahrazeny
atomem kyslíku nebo síry nebo skupinou $N-Z$, kde Z představuje atom vodíku; nebo

- alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž každá z výše uvedených skupin ve významu R_2 je popřípadě substituována jedním až třemi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího chlor, fluor a alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo jedním substituentem ze souboru zahrnujícího brom, jod, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu vzorce $-O-CO-(alkyl)$ s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, $-S-(alkyl)$ s 1 až 6 atomy uhlíku, $-COO-(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, kyanoskupinu, nitroskupinu, $-SO-(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu vzorce $-SO_2-(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž výše uvedená alkylskupina s 1 až 12 atomy uhlíku nebo alkylenový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku výše uvedené $-(alkylen)arylskupiny$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenovém zbytku popřípadě obsahuje dvojnou nebo trojnou vazbu uhlík-uhlík; nebo
- NR_1R_2 tvoří nasycený heterocyklický pětičlenný až osmičlenný kruh, přičemž každý z těchto kruhů popřípadě obsahuje jednu nebo dvě dvojnou vazby uhlík-uhlík a jeden nebo dva atomy uhlíku v každém z těchto kruhů jsou popřípadě nahrazeny atomy síry nebo kyslíku; nebo
- CHR_1R_2 tvoří nasycený karbocyklický pětičlenný až osmičlenný kruh, přičemž každý z těchto kruhů popřípadě obsahuje jednu nebo dvě dvojnou vazby uhlík-uhlík a jeden nebo dva atomy uhlíku v každém z těchto kruhů jsou popřípadě nahrazeny atomy síry nebo kyslíku;
- R_3 představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluor, chlor, brom, jod, skupinu vzorce $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-O-(alkyl)$ s 1 až 3 atomy uhlíku, $-S-(alkyl)$ s 1 až 3 atomy uhlíku nebo $-SO_2-(alkyl)$ s 1 až 3 atomy uhlíku, přičemž každá z uvedených alkylových částí s 1 až 3 atomy uhlíku popřípadě obsahuje jednu dvojnou nebo trojnou vazbu uhlík-uhlík;
- R_4 představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fluor, chlor, brom, jod, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinu, skupinu vzorce $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$ nebo $-SO_n-(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku, kde n představuje číslo 0, 1 nebo 2, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, skupinu vzorce $-CO-(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-CHO$ nebo $-COO-(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, kde alkylové zbytky s 1 až 4 atomy uhlíku v uvedených skupinách R_4 popřípadě obsahují jednu dvojnou nebo trojnou vazbu uhlík-uhlík;
- R_5 představuje fenylskupinu, naftylskupinu, thienylskupinu, benzothienylskupinu, pyridylskupinu, pyrimidinylskupinu, benzofurylskupinu, pyrazinyl nebo benzothiazolylskupinu, z nichž každá je substituována jedním až třemi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo jedním substituentem zvoleným ze souboru zahrnujícího jod, hydroxyskupinu, brom, formylskupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, trifluormethylskupinu, $-NH-(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku, $-N-(alkyl)(alkyl)skupinu$ s 1 až 6 atomy uhlíku v první a 1 až 2 atomy uhlíku ve druhé alkylové části, $-COO-(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-CO-(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-COOH$, $-SO_2NH-(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku, $-SO_2N-(alkyl)(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku v první a 1 až 2 atomy uhlíku ve druhé alkylové části, $-SO_2NH_2$, $-NHSO_2-(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku, $-S-(alkyl)$ s 1 až 6 atomy uhlíku a $-SO_2-(alkyl)$ s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž každý z uvedených alkylů 1 až 4 nebo 1 až 6 atomy uhlíku je popřípadě substituován jedním až třemi atomy fluoru;
- R_6 představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, skupinu vzorce $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$ nebo alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

- R₇ představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, -O-(alkyl)skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupinu, skupinu vzorce -CH₂OH, -CH₂O-(alkyl) s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části, -CO-(alkyl) s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části nebo -COO-(alkyl) s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části;
- R₁₁ představuje atom vodíku, hydroxyskupinu, atom fluoru nebo methoxyskupinu; a
- R₁₂ představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;
- příčemž, pokud A představuje atom dusíku, potom
- a) B nepředstavuje nesubstituovanou alkylskupinu;
- b) R₅ nepředstavuje nesubstituovanou fenylskupinu nebo monosubstituovanou fenylskupinu; a
- c) R₃ nepředstavuje nesubstituovanou alkylskupinu;
- a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.
2. Pyrazolo- a pyrrolopyridiny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde: B představuje skupinu vzorce -NR₁R₂, -NHCHR₁R₂, -CR₁R₂R₁₁, nebo -OCHR₁R₂; R₁ představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jednou hydroxyskupinou, atomem fluoru nebo alkoxyskupinou s 1 až 2 atomy uhlíku a popřípadě obsahuje jednu dvojnou nebo trojnou vazbu uhlík-uhlík; R₂ představuje benzylskupinu nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která popřípadě obsahuje jednu dvojnou nebo trojnou vazbu uhlík-uhlík, kde uvedená alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylový zbytek uvedené benzylskupiny jsou popřípadě substituovány fluorem, alkylskupinou s 1 až 2 atomy uhlíku nebo alkoxyskupinou s 1 až 2 atomy uhlíku; a R₁₁ představuje atom vodíku nebo fluoru; a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.
3. Pyrazolo- a pyrrolopyridiny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde B představuje tetrahydrofurylskupinu, tetrahydrothienylskupinu nebo thiazolidinylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.
4. Pyrazolo- a pyrrolopyridiny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R₁ představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je substituována hydroxyskupinou; a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.
5. Pyrazolo- a pyrrolopyridiny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R₁ a R₂ nezávisle představuje vždy alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována atomem fluoru, alkylskupinou s 1 až 2 atomy uhlíku nebo alkoxyskupinou s 1 až 2 atomy uhlíku a která popřípadě obsahuje jednu dvojnou nebo trojnou vazbu uhlík-uhlík; a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.
6. Pyrazolo- a pyrrolopyridiny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde B představuje skupinu vzorce -NR₁R₂, přičemž tato skupina -NR₁R₂ vytváří thiazolidinylový kruh nebo B představuje skupinu vzorce -NHCHR₁R₂ nebo -OCHR₁R, přičemž seskupení CHR₁R₂ této skupiny vzorce -NHCHR₁R₂ nebo -OCHR₁R₂ vytváří tetrahydrofurylový nebo tetrahydrothienylový kruh; a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.
7. Pyrazolo- a pyrrolopyridiny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R₃ představuje methylskupinu, atom chloru nebo methoxyskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.

8. Pyrazolo- a pyrrolopyridiny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R_4 a R_6 nezávisle představuje vždy atom vodíku, methylskupinu nebo atom chloru, avšak R_4 a R_6 nepředstavují oba současně atomy vodíku; a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.

5 9. Pyrazolo- a pyrrolopyridiny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde (a) R_3 představuje methylskupinu, atom chloru nebo methoxyskupinu; (b) R_4 a R_6 nezávisle představuje vždy atom vodíku, methylskupinu, ethylskupinu nebo atom chloru, avšak R_4 a R_6 nepředstavují oba současně atomy vodíku; a (c) R_5 představuje fenylyskupinu, která je substituována dvěma nebo
10 třemi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylskupinu, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jednou hydroxyskupinou, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atomem fluoru a popřípadě obsahuje jednu dvojnou nebo trojnou vazbu, $-(alkylen)-O-(alkyl)skupinu$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenové a 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části, hydroxyalkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, formylskupinu, $-COO-(alkyl)skupinu$ s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části a $C(O)-(alkyl)skupinu$ s 1 až 4 atomy uhlíku
15 v alkylové části; a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.

10. Pyrazolo- a pyrrolopyridiny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R_5 představuje fenylyskupinu, která je substituována dvěma nebo třemi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
20 trifluormethylskupinu, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jednou hydroxyskupinou, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atomem fluoru a popřípadě obsahuje jednu dvojnou nebo trojnou vazbu uhlík-uhlík, $-(alkylen)-O-(alkyl)skupinu$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenové a 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části, hydroxyalkylskupinu s 1 až 3
25 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, formylskupinu, $-COO-(alkyl)skupinu$ s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části a $C(O)-(alkyl)skupinu$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.

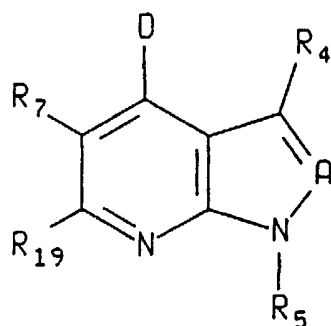
11. Pyrazolo- a pyrrolopyridiny podle nároku 1 zvolené ze souboru zahrnujícího:
30 butyl-[3,6-dimethyl-1-(2,4,6-trimethylfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl]ethylamin;
[3,6-dimethyl-1-(2,4,6-trimethylfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl]-(1-methoxymethylpropyl)amin;
35 4-(1-methoxymethylpropoxy)-3,6-dimethyl-1-(2,4,6-trimethylfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin;
(1-ethylpropyl)-[3,5,6-trimethyl-1-(2,4,6-trimethylfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl]amin;
40 4-(1-ethylpropoxy)-2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-b]pyridin;
4-(1-ethylpropoxy)-2,5,6-trimethyl-7-(2,4,6-trimethylfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-b]pyridin; a
45 4-(1-ethylpropoxy)-2,5-dimethyl-7-(2,6-dimethyl-4-bromfenyl)-7H-pyrrolo[2,3-b]pyridin;
a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.

50 12. Farmaceutický prostředek pro léčbu (a) poruch, jejichž léčbu lze provést nebo usnadnit antagonizací CRF, nebo (b) poruch zvolených ze souboru zahrnujícího zánětlivé choroby; generalizované úzkostné poruchy, paniku; fobie; obsesivně kompulsivní poruchy; posttraumatické stresové poruchy; poruchy spánku vyvolané stresem; pocity bolesti; poruchy nálady; depresi; dysthemii; bipolární poruchy; cyklothymii; únavový syndrom; bolest hlavy
55 vyvolanou stresem; rakovinu; syndrom podráždění střev; Crohnovu chorobu; křeče tračníku;

imunitní dysfunkci; infekce spojené s HIV; neurodegenerativní choroby; Alzheimerovu chorobu; Parkinsonovu chorobu; Huntingtonovu chorobu; gastrointestinální choroby; poruchy chuti k jídlu; hemorrhagický stres; psychotické epizody indukované stresem; euthyroidní syndrom nevolnosti; syndrom nevhodného antidiarrhetického hormonu; obezitu; neplodnost; úrazy hlavy; 5 úrazy míchy; ischemické neuronální poškození; excitotoxické neuronální poškození; epilepsii; mrtvici; svalové křeče; urinární inkontinenci; senilní demenci Alzheimerova typu; multiinfarktovou demenci; amyotrofickou laterální sklerózu; závislosti na chemikáliích a narkomani; abstinenci příznaky po přerušení konzumace drog a alkoholu; a hypoglykémii u savců, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje pyrazolo- nebo pyrrolopyridin podle nároku 1 10 nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl s kyselinou, v množství účinném pro léčení uvedené poruchy a farmaceuticky vhodný nosič.

13. Pyrazolo- a pyrrolopyridiny podle nároku 1 a jejich farmaceuticky vhodné soli s kyselinou pro použití jako léčivo pro léčení (a) poruch, jejichž léčbu lze provést nebo usnadnit antagonizací 15 CRF, nebo (b) poruch zvolených ze souboru zahrnujícího zánětlivé choroby; generalizované úzkostné poruchy, paniku; fobie; obsesivně kompulsivní poruchy; posttraumatické stresové poruchy; poruchy spánku vyvolané stresem; pocity bolesti; poruchy nálady; depresi; dysthemii; bipolární poruchy; cyklothymii; únavový syndrom; bolest hlavy vyvolanou stresem; rakovinu; syndrom podráždění střev; Crohnovu chorobu; křeče tračníku; imunitní dysfunkci; infekce 20 spojené s HIV; neurodegenerativní choroby; Alzheimerovu chorobu; Parkinsonovu chorobu; Huntingtonovu chorobu; gastrointestinální choroby; poruchy chuti k jídlu; hemorrhagický stres; psychotické epizody indukované stresem; euthyroidní syndrom nevolnosti; syndrom nevhodného antidiarrhetického hormonu; obezitu; neplodnost; úrazy hlavy; úrazy míchy; ischemické neuronální poškození; excitotoxické neuronální poškození; epilepsii; mrtvici; svalové křeče; 25 urinární inkontinenci; senilní demenci Alzheimerova typu; multiinfarktovou demenci; amyotrofickou laterální sklerózu; závislosti na chemikáliích a narkomani; abstinenci příznaky po přerušení konzumace drog a alkoholu; a hypoglykémii u savců.

14. Sloučeniny obecného vzorce II



(II)

kde

- 35 A představuje atom dusíku nebo skupinu obecného vzorce $-CR_6$;
- D představuje atom chloru, hydroxyskupinu nebo kyanoskupinu;
- 40 R₁₉ představuje methylskupinu, ethylskupinu nebo atom chloru;
- R₃ představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluor, chlor, brom, jod, skupinu vzorce $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-O$ -(alkyl) s 1 až 3 atomy uhlíku, $-S$ -(alkyl) s 1 až 3 atomy uhlíku nebo $-SO_2$ -(alkyl) s 1 až 3 atomy uhlíku, přičemž každá z uvedených alkylových částí s 1 až 3 atomy uhlíku popřípadě obsahuje jednu dvojnou nebo trojnou 45 vazbu uhlík-uhlík;

- 5 R_4 představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fluor, chlor, brom, jod, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinu, skupinu vzorce $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$ nebo $-SO_n-(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku, kde n představuje číslo 0, 1 nebo 2, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, skupinu vzorce $-CO-(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-CHO$ nebo $-COO-(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, kde alkylové zbytky s 1 až 4 atomy uhlíku v uvedených skupinách R_4 popřípadě obsahují jednu dvojnou nebo trojnou vazbu uhlík-uhlík;
- 10 R_5 představuje fenylskupinu, naftylskupinu, thienylskupinu, benzothienylskupinu, pyridylskupinu, pyrimidinylskupinu, benzofurylskupinu, pyrazinyl nebo benzothiazolylskupinu, z nichž každá je substituována jedním až třemi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo jedním substituentem zvoleným ze souboru zahrnujícího jod, hydroxyskupinu, brom, formylskupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, trifluormethylskupinu, $-NH-(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku, $-N-(alkyl)(alkyl)skupinu$ s 1 až 6 atomy uhlíku v první a 1 až 2 atomy uhlíku ve druhé alkylové části, $-COO-(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-CO-(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-COOH$, $-SO_2NH-(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku, $-SO_2N-(alkyl)(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku v první a 1 až 2 atomy uhlíku ve druhé alkylové části, $-SO_2NH_2$, $-NHSO_2-(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku, $-S-(alkyl)$ s 1 až 6 atomy uhlíku a $-SO_2-(alkyl)$ s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž každý z uvedených alkylů 1 až 4 nebo 1 až 6 atomy uhlíku je popřípadě substituován jedním až třemi atomy fluoru;
- 25 R_6 představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, skupinu vzorce $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$ nebo alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;
- 30 R_7 představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, $-O-(alkyl)skupinu$ s 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupinu, skupinu vzorce $-CH_2OH$, $-CH_2O-(alkyl)$ s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části, $-CO-(alkyl)$ s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části nebo $-COO-(alkyl)$ s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části;
- 35 přičemž však, když A představuje atom dusíku, potom R_5 nepředstavuje nesubstituovanou fenylskupinu a R_{19} nepředstavuje nesubstituovanou alkylskupinu, jako meziprodukty pro výrobu pyrazolo- a pyrrolopyridinů obecného vzorce I podle nároku 1.

40

Konec dokumentu
