

(19)



(10)

LT 4664 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **4664**

(51) Int. Cl.⁷ **C07D 471/04**
//A61K 31/4439

(21) Paraiškos numeris: **99-110**

(C07D 471/04
249:00

(22) Paraiškos padavimo data: **1999 09 10**

221:00)

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2000 01 25**

(45) Patent paskelbimo data: **2000 06 26**

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US98/05542**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1998 03 19**

(85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1999 09 10**

(31, 32, 33) Prioritetas: **041180, 1997 03 21, US**

(72) Išradėjas:

Jiacheng Zhou, US
Lynette M. Oh, US
Rajagopal Bakthavatchalay, US

(73) Patent savininkas:

DUPONT PHARMACEUTICALS COMPANY,
1007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898, US

(74) Patentinis patikėtinis:

Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Arilamino triazolopiridinų gavimo būdas

(57) Referatas:

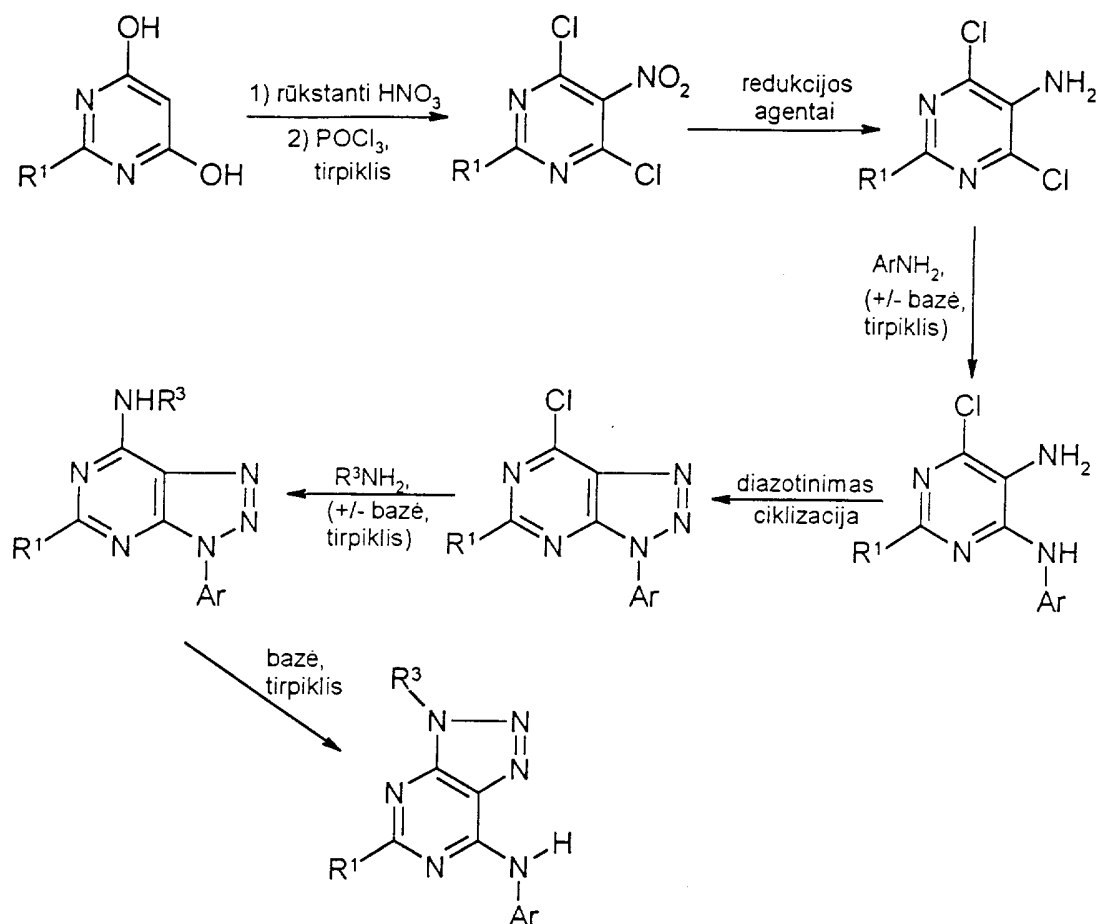
4-Arilamino-1-alkil-[1,2,3]triazol[4,5-c]piridinų gavimo būdas, panaudojant 7-alkilamino-3-aril-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridinų izomerizaciją, kurią sukelia bazės.

Išradimo sritis

Šis išradimas yra susijęs su 4-arilamino-1-alkil-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridinių gavimu, panaudojant bazių sukeliama 7-alkilamino-3-aril-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridinių izomerizaciją. Šie 4-arilamino-1-alkil-[1,2,3]triazolo-[4,5-c]piridiniai yra kortikotropiną išlaisvinančio faktoriaus (CRF) receptoriaus antagonistai ir tinka su CRF susijusių nenormalumų, kaip antai psichinių sutrikimų ir neurologinių ligų, įskaitant gilią depresiją, su nerimu susijusius sutrikimus, potrauminį stresą, antbranduolinį paralyžių ir maitinimo sutrikimus, gydymui, o taip pat imunologinių, širdies ir kraujagyslių arba susijusių su širdies ligomis susirgimų ir gaubiamosios žarnos hiperjautrumo, susijusio su psichopatologiniu sutrikimu ir stresu, gydymui.

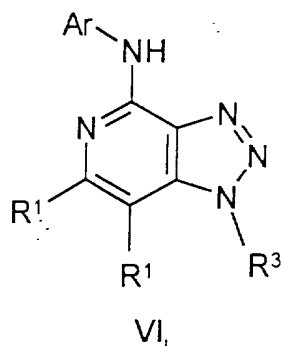
Išradimo prielaidos

Įprastinės paskirties JAV parengtinėje paraiškoje 60/014,157, užregistruotoje 1996 m. kovo 27 d., aprašomi 4-arilamino-1-alkil[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridiniai ir 7-arilamino-3-alkil-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidiniai ir jų panaudojimas su CRF susijusių sutrikimų gydymui. Šioje paraiškoje rašoma, kad 7-arilamino-3-alkil-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidiniai gali būti gaunami, panaudojant bazių sukeliama 3-aril-7-alkilamino-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidinių izomerizaciją, pagal schemą:



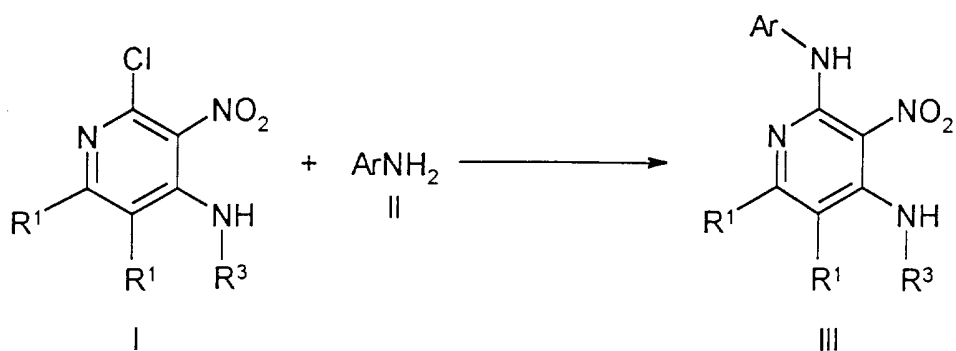
Išradimo santrauka

Šiame išradime aprašomas junginių, kurių formulė VI:

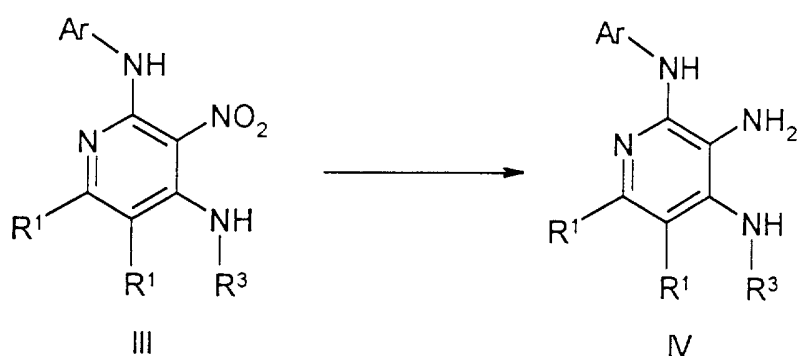


gavimo būdas, kuris apima:

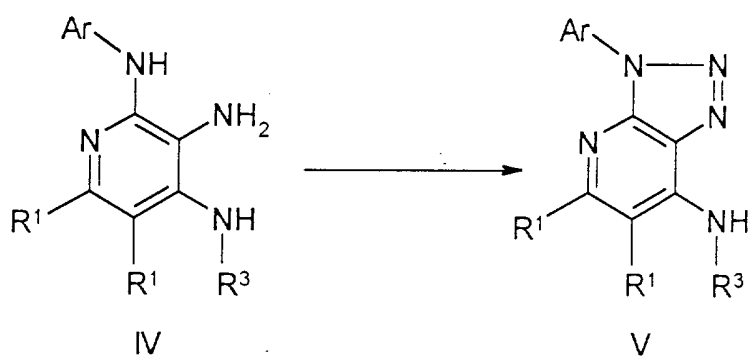
a) junginio, kurio formulė I, sąveiką su junginiu, kurio formulė II, pagaminant junginį, kurio formulė III:



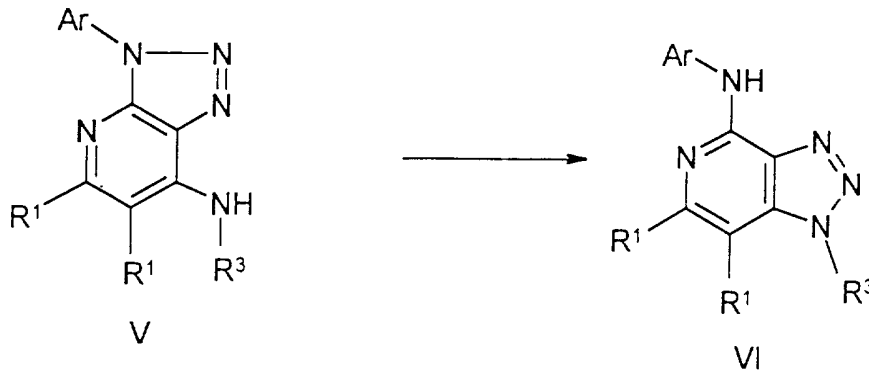
b) junginio, kurio formulė III, veikimą redukcijos agentu, pagaminant junginį, kurio formulė IV:



c) junginio, kurio formulė IV, veikimą diazotavimo ir ciklizacijos reagentais, pagaminant junginį, kurio formulė V, arba V ir VI formulių junginių mišinį:



d) junginio, kurio formulė V, arba V ir VI formulių junginių mišinio veikimą baze, paverčiant V formulės junginį junginiu, kurio formulė VI:



kur I-VI formulėse Ar reiškia arilo grupę, o R^1 ir R^3 reiškia organines grupes, kurios bus apibūdintos žemiau.

Šis išradimas taip pat apima vien tik d stadiją, kaip vienstadijinis gavimo būdas.

VI formulės junginiai yra kortikotropiną išlaisvinančio faktoriaus (CRF) antagonistai ir yra tinkami su CRF susijusių nenormalumų, įskaitant psichinius sutrikimus ir neurologines ligas, tokias kaip psichozė, nerimas, depresija, žarnyno suerzinimo sindromas, potrauminis stresas, antbranduolinis paralyžius, imuninė supresija, Alchaimerio liga, skrandžio ir žarnų liga, nervinė anoreksija arba kitokie mitybiniai sutrikimai, narkotikų arba alkoholio abstinencijos simptomai, įprotis vartoti narkotikus, uždegiminiai sutrikimai, vaisingumo problemos, gydymui, t.y. gydymui sutrikimų, kuriuos galima gydyti arba palengvinti antagonizuojant CRF, įskaitant sutrikimus (bet jais neapsiribojant), kuriuos indukuoja arba skatina CRF, arba sutrikimus, pasirinktus iš uždegiminių sutrikimų, tokių kaip reumatinis artritas arba osteoartritas, skausmas, astma, psoriazė ir alergijos; generalizuotas nerimas; panika, fobijos, nutukimo sukeltas sutrikimas, potrauminis stresas; streso sukelti miego sutrikimai; skausmo pojūtis, toks kaip fibromialgija; nuotaikos sutrikimai, tokie kaip depresija, įskaitant gilią depresiją, vienkartinę depresijos priepuolį, recidyvinę depresiją, persileidimo sukeltą depresiją ir pogimdyminę depresiją; distemija; bipoliniai sutrikimai; ciklotimija; nuovargio sindromas; streso sukeltas galvos skausmas; vėžys, žmogaus imunodeficitu viruso (ŽIV) infekcijos; neurodegeneracinės ligos, tokios kaip Alchaimerio liga, Parkinsono liga ir Hantingtono liga; skrandžio ir žarnų ligos, tokios kaip opos,

žarnyno suerzinimo sindromas, Krono liga, storosios žarnos spazmos, diarėja ir pooperacinis ileusas bei storosios žarnos hiperjautrumas, susijęs su psichopatologiniais jauduliais arba stresu; maitinimosi sutrikimai, tokie kaip anoreksija ir nervinė bulimija; hemoraginis stresas; streso sukelti psichiniai priepuoliai; eutiroidinio susirgimo sindromas; netinkamo antidiaretinio hormono (ADH) sindromas; nutukimas; nevaisingumas; galvos traumos; nugaros smegenų trauma; išeminiai neuroniniai pakenkimai (pvz., cerebrinė išemija, tokia kaip cerebrinė hipokampo išemija); ekscitotoksinis neuroninis pažeidimas; epilepsija; širdies ir kraujagyslių bei širdies sutrikimai, įskaitant hipertenziją, tachikardiją ir kongestinį širdies veiklos nepakankamumą; apopleksija; imuninės disfunkcijos, įskaitant streso sukeltas imunines disfunkcijas (pvz., streso sukeltos karštilgės, kiaulių streso sindromas, jaučių pervežimo karštilgė, arklių paroksimalinis virpėjimas ir disfunkcijos, sukeltos mažoje erdvėje uždarytiems viščiukams, ryškus stresas avims arba šunų stresas, susijęs su žmogaus ir gyvulio sąveika); raumenų spazmos; šlapimo nelaikymas; Alchaimerio tipo senatvinė silpnaprotystė; multiinfarktinė silpnaprotystė; šoninė amiotrofinė sklerozė; narkomanija chemikalams (pvz. polinkis į alkoholį, kokainą, heroiną, benzodiazepinus arba kitus vaistus); narkotikų ir alkoholio abstinencijos simptomai; osteoporozę; žinduolių psichosocialinis žemaūgiškumas ir hipoglikemija.

Smulkus išradimo aprašymas

- Aukščiau duotose I-VI formulėse Ar, R¹ ir R³ turi tokias reikšmes:
- Ar nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo, chinolinilo, izochinolinilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirolilo, oksazolilo, benzofuranilo, benztienilo, benztiazolilo, izoksazolilo ir pirazolilo, ir kiekviename iš jų gali būti 1-5 pakaitai R⁵;
 - R¹ nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, C₁-C₄-alkilo, C₂-C₄-alkenilo, C₂-C₄-alkinilo, halogeno, CN, C₁-C₄-halogenalkilo, -NR⁹R¹⁰, NR⁹COR¹⁰, -OR¹¹, SH ir -S(O)_nR¹²;

- R^3 nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, C_2 - C_{10} -alkenilo, C_2 - C_{10} -alkinilo, C_3 - C_8 -cikloalkilo ir C_4 - C_{12} -cikloalkilalkilo, ir kiekviename iš jų gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš C_1 - C_6 -alkilo, C_3 - C_6 -cikloalkilo, halogeno, C_1 - C_4 -halogenalkilo, cianogrupės, $-OR^7$, SH, $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^8COR^7$, $-N(COR^7)_2$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, arilo, heteroarilo ir heterociklilo, kur arile, heteroarile arba heterociklile gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai ir bet kuriuo atveju pasirinkti iš C_1 - C_6 -alkilo, C_3 - C_6 -cikloalkilo, halogeno, C_1 - C_4 -halogenalkilo, cianogrupės, $-OR^7$, SH, $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^8COR^7$, $-N(COR^7)_2$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$ ir $-CONR^6R^7$;
- R^5 nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš C_1 - C_{10} -alkilo, C_2 - C_{10} -alkenilo, C_2 - C_{10} -alkinilo, C_3 - C_6 -cikloalkilo, C_4 - C_{12} -cikloalkilalkilo, $-NO_2$, halogeno, $-CN$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, $-NR^6R^7$, NR^8COR^7 , $NR^8CO_2R^7$, $-COR^7$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO(NOR^9)R^7$, CO_2R^7 ir $-S(O)_nR^7$, kur C_1 - C_{10} -alkile, C_2 - C_{10} -alkenile, C_2 - C_{10} -alkinile, C_3 - C_6 -cikloalkile ir C_4 - C_{12} -cikloalkilalkile gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai ir bet kuriuo atveju pasirinkti iš C_1 - C_4 -alkilo, $-NO_2$, halogeno, $-CN$, $-NR^6R^7$, $-NR^8COR^7$, $-NR^8CO_2R^7$, $-COR^7$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO_2R^7$, $-CO(NOR^9)R^7$ ir $-S(O)_nR^7$;
- R^6 ir R^7 nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinkti iš H, C_1 - C_4 -alkilo, C_1 - C_4 -halogenalkilo, C_2 - C_8 -alkoksialkilo, C_3 - C_6 -cikloalkilo, C_4 - C_{12} -cikloalkilalkilo, arilo, aril(C_1 - C_4 -alkilo)-, heteroarilo ir heteroaril(C_1 - C_4 -alkilo)-; arba NR^6R^7 yra piperidinas, pirolidinas, piperazinas, N-metilpiperazinas, morfolinas ir tiomorfolinas;
- R^8 nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra H arba C_1 - C_4 -alkilas;
- R^9 ir R^{10} nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinkti iš H, C_1 - C_4 -alkilo ir C_3 - C_6 -cikloalkilo;
- R^{11} nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, C_1 - C_4 -alkilo, C_1 - C_4 -halogenalkilo arba C_3 - C_6 -cikloalkilo;
- R^{12} yra C_1 - C_4 -alkilas arba C_1 - C_4 -halogenalkilas;

R^{13} nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš C_1 - C_4 -alkilo, C_1 - C_4 -halogenalkilo, C_2 - C_8 -alkoksialkilo, C_3 - C_6 -cikloalkilo, C_4 - C_{12} -cikloalkilalkilo, arilo, aril(C_1 - C_4 -alkilo)-, heteroarilo ir heteroaril(C_1 - C_4 -alkilo)-;

arilas yra fenilas arba naftilas, ir kiekviename iš jų gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti be kuriuo atveju iš C_1 - C_6 -alkilo, C_3 - C_6 -cikloalkilo, halogeno, C_1 - C_4 -halogenalkilo, cianogrupės, $-OR^7$, SH, $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^8COR^7$, $-N(COR^7)_2$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$ ir $-CONR^6R^7$;

heteroarilas nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo, chinolinilo, izochinolinilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirolilo, oksazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiazolilo, izoksazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo ir indazolilo, ir kiekviename iš jų gali būti 1-3 pakaitai nepriklausomai ir bet kuriuo atveju pasirinkti iš C_1 - C_6 -alkilo, C_3 - C_6 -cikloalkilo, halogeno, C_1 - C_4 -halogenalkilo, cianogrupės, $-OR^7$, SH, $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^8COR^7$, $-N(COR^7)_2$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$ ir $-CONR^6R^7$;

heterociklilas yra sotas arba dalinai sotas heteroarilas, kuriame gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai ir bet kuriuo atveju pasirinkti iš C_1 - C_6 -alkilo, C_3 - C_6 -cikloalkilo, halogeno, C_1 - C_4 -halogenalkilo, cianogrupės, $-OR^7$, SH, $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^8COR^7$, $-N(COR^7)_2$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$ ir $-CONR^6R^7$;

n nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra 0, 1 arba 2.

Tinkamiausias išradimo įgyvendinimo variantas yra aukščiau aprašytas būdas, kuriame I-VI formulėse:

Ar yra fenilas arba piridilas, ir kiekviename iš jų gali būti 1-3 pakaitai R^5 ;

R^1 nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, C_1 - C_4 -alkilo, halogeno, CN, C_1 - C_4 -halogenalkilo, $-NR^9R^{10}$, $-OR^{11}$ ir $-S(O)_nR^{12}$;

R^3 nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, C_2 - C_{10} -alkenilo, C_2 - C_{10} -alkinilo, C_3 - C_8 -cikloalkilo arba C_4 - C_{12} -cikloalkilalkilo, ir kiekviename iš jų gali būti 1-3 pakaitai,

nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš C₁-C₆-alkilo, C₃-C₆-cikloalkilo, halogeno, C₁-C₄-halogenalkilo, cianogrupės, -OR⁷, -S(O)_nR¹³, -CO₂R⁷, -NR⁸COR⁷, -NR⁸CONR⁶R⁷, -NR⁸CO₂R¹³, -NR⁶R⁷, arilo ir heteroarilo, kur arile arba heteroarile gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai ir bet kuriuo atveju pasirinkti iš C₁-C₄-alkilo, halogeno, cianogrupės, -OR⁷, -S(O)_nR⁷, -CO₂R⁷, -NR⁸COR⁷, -NR⁸CONR⁶R⁷, -NR⁸CO₂R⁷ ir -NR⁶R⁷;

R⁵ nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš C₁-C₆-alkilo, C₂-C₆-alkenilo, C₂-C₆-alkinilo, C₃-C₆-cikloalkilo, C₄-C₈-cikloalkilalkilo, -NO₂, halogeno, -CN, C₁-C₄-halogenalkilo, -NR⁶R⁷, COR⁷, -OR⁷, -CONR⁶R⁷, -CO(NOR⁹)R⁷, CO₂R⁷ ir -S(O)_nR⁷, kur C₁-C₆-alkile, C₂-C₆-alkenile, C₂-C₆-alkinile, C₃-C₆-cikloalkile ir C₄-C₁₂-cikloalkilalkile gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai ir bet kuriuo atveju pasirinkti iš C₁-C₄-alkilo, -NO₂, halogeno, -CN, -NR⁶R⁷, -COR⁷, -OR⁷, -CONR⁶R⁷, -CO₂R⁷, -CO(NOR⁹)R⁷ ir -S(O)_nR⁷;

R⁶ ir R⁷ nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinkti iš H, C₁-C₄-alkilo, C₁-C₄-halogenalkilo, C₂-C₈-alkoksialkilo, C₃-C₆-cikloalkilo, C₄-C₁₂-cikloalkilalkilo, arilo, aril(C₁-C₄-alkilo)-, heteroarilo arba heteroaril(C₁-C₄-alkilo)-; arba NR⁶R⁷ yra piperidinas, pirolidinas, piperazinas, N-metilpiperazinas, morfolinas arba tiomorfolinas;

R⁸ nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra H arba C₁-C₄-alkilas;

R⁹ ir R¹⁰ nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinkti iš H, C₁-C₄-alkilo ir C₃-C₆-cikloalkilo;

R¹¹ nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, C₁-C₄-alkilo, C₁-C₄-halogenalkilo arba C₃-C₆-cikloalkilo;

R¹² yra C₁-C₄-alkilas arba C₁-C₄-halogenalkilas;

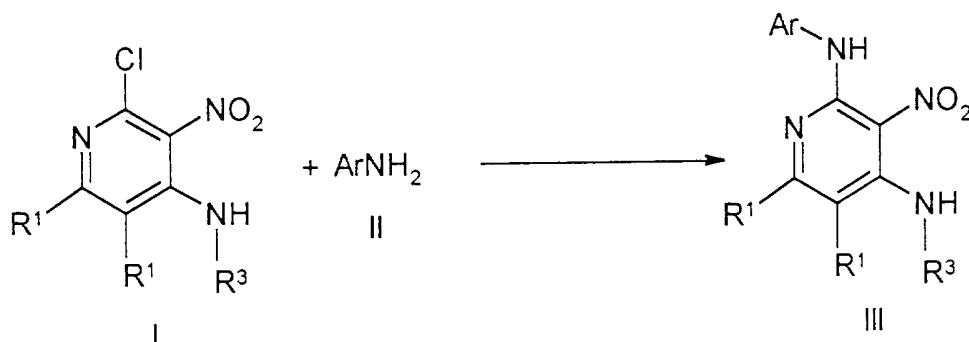
R¹³ nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš C₁-C₄-alkilo, C₁-C₄-halogenalkilo, C₂-C₈-alkoksialkilo, C₃-C₆-cikloalkilo, C₄-C₁₂-cikloalkilalkilo, arilo, aril(C₁-C₄-alkilo)-, heteroarilo ir heteroaril(C₁-C₄-alkilo)-;

arilas yra fenilas arba naftilas, ir kiekviename iš jų gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš C_1 - C_4 -alkilo, halogeno, cianogrupės, $-OR^7$, $-S(O)_nR^{12}$, $-CO_2R^8$, $-NR^8COR^7$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{12}$ ir $-NR^6R^7$;

heteroarilas nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirolilo, oksazolilo, izoksazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo arba indazolilo, ir kiekviename iš jų gali būti 1-3 pakaitai nepriklausomai ir bet kuriuo atveju pasirinkti iš C_1 - C_4 -alkilo, halogeno, cianogrupės, $-OR^7$, $-S(O)_nR^{12}$, $-CO_2R^8$, $-NR^8COR^7$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{12}$, ir $-NR^6R^7$; ir

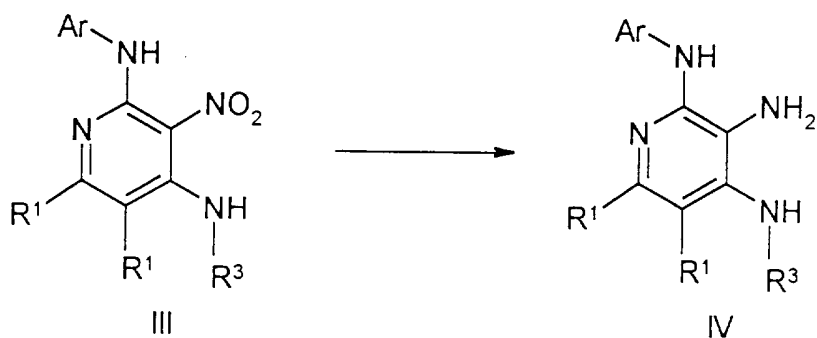
n nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra 0, 1 arba 2.

Šio būdo a stadija:



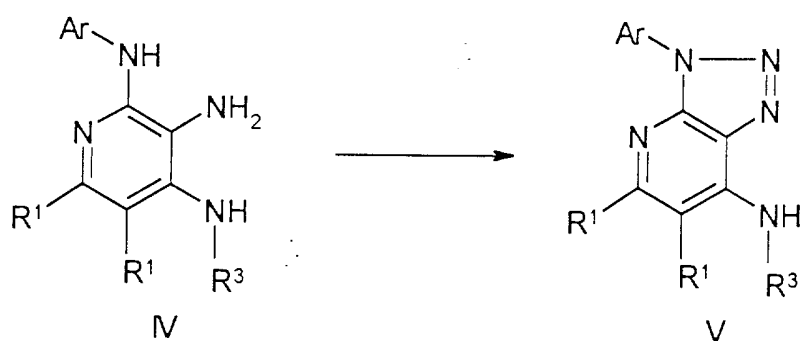
gali būti vykdoma be tirpiklio, arba, jeigu norima, esant vienam arba daugiau tirpiklių, tokių kaip cikliniai eteriai, pavyzdžiui, tetrahydrofuranas, dialkilformamidai, etilenglikolis, 2-etoksietanolis, halogeninti angliavandeniliai, alkilnitrilai, toluenas arba alkilalkoholiai. Reakcija gali būti vykdoma kambario temperatūroje arba aukštesnėje temperatūroje iki naudojamo tirpiklio virimo temperatūros, geriausia nuo 25 °C iki 70 °C, maždaug 2 - 24 val. Sąlygos, kurios gali palengvinti reakcijos vyksmą, yra galimas rūgščių, tokių kaip p-toluensulfonrūgštis arba benzensulfonrūgštis, arba bazių, tokių kaip šarminių metalų hidridai, trialkilaminai, šarminių metalų karbonatai arba šarminių metalų bis(trimetilsilil)amidai, kuriuose šis metalas gali būti natrius, litis arba kalis, pridėjimas.

Šio būdo b stadija:



gali būti atliekama, veikiant nitropiridiną III redukcijos agentais, tokiais kaip (bet jais neapsiribojama) natrio ditionatas, geležis arba cinkas, arba katalitiškai hidrinant (žr.: Larock, R.C. *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, New York, **1989**, 411). Naudojant geležį arba cinką, arba katalitinį hidrinimą, reakcija gali būti vykdoma esant rūgštis, tokios kaip acto rūgštis arba vandenilio chlorido rūgštis, viename arba daugiau tirpiklių, tokių kaip alkilalkoholiai, acetonitrilas arba etilacetatas, 0 - 40 °C temperatūrų intervale maždaug 0,5 - 3 val. Pageidautina naudoti natrio ditionatą esant bazei, tokiai kaip natrio rūgštusis karbonatas arba amonio hidroksidas, viename arba daugiau tirpiklių, tokių kaip tetrahidrofuranas, dialkilformamidai, dialkilacetamidai, etilacetatas, alkilalkoholiai, halogeninti angliavandeniliai ir alkinitrilai, 25 - 70 °C temperatūrų intervale, reakciją vykdant maždaug 0,5 - 3 val.

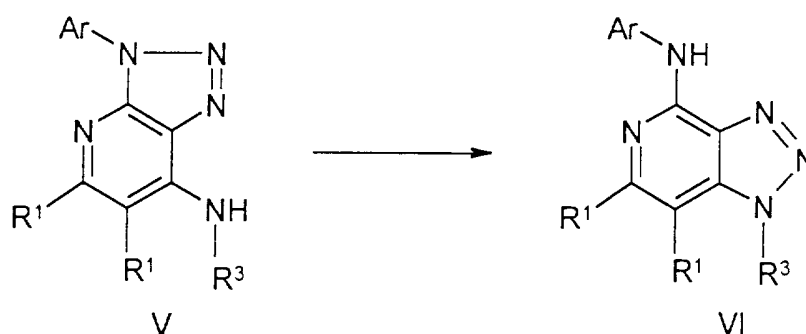
Šio būdo c stadija:



gali būti realizuota, diazotinant ir ciklinant IV formulės junginį šarminio metalo nitritu, esant rūgščiai, vandenyje, naudojant arba nenaudojant organinį kotirpiklį, tokį kaip halogeninti angliavandeniliai arba cikliniai eteriai, maždaug 0 - 25 °C temperatūrų intervale, reakcijas vykdant maždaug 0,5 - 2 val. Kitu būdu, c stadiją galima įgyvendinti, naudojant alkinitritą, tokį kaip

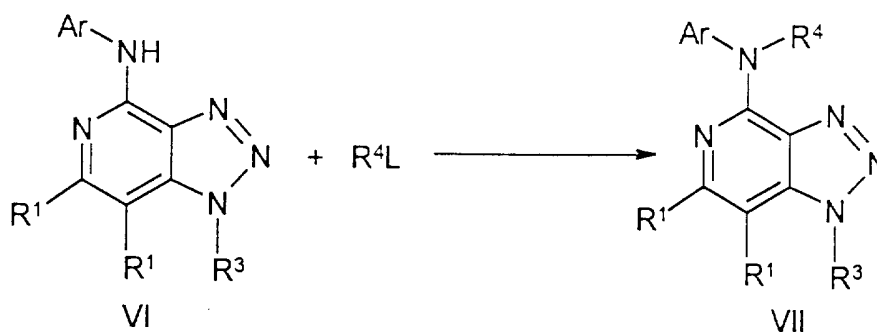
izoamilnitrilas, esant bet kokiai rūgščiai, kuri sudaro stabilią diazonio druską, tokiai kaip fluorboro rūgštis arba heksafluorfosforo rūgštis, viename arba daugiau tirpiklių, tokių kaip tetrahidrofuranas, dialkilformamidai, dialkilacetamidai, etilacetatas, alkilalkoholiai, halogeninti angliavandeniliai ir alkilnitrilai, maždaug 0 - 25 °C temperatūrų intervale, reakcijas vykdant maždaug 0,5 - 2 val. Naudojant metalo nitrilatą, gaunamas V ir VI formulių izomerų mišinys, pavyzdžiui, susidarant V:VI izomerų santykiui maždaug 3:1. Buvo rasta, kad naudojant alkilnitrilatą, vyksta regiospecifinė V formulės izomero sintezė, pavyzdžiui, susidarant V:VI izomerų santykiui didesniai nei 9:1. Prieš vykdant d stadiją, V formulės izomeras gali būti atskiriamas nuo VI formulės izomero, bet tai nebūtina.

Šio būdo d stadija:



gali būti realizuota, veikiant V formulės izomerą arba V ir VI izomerų mišinį baze, tokia kaip šarminio metalo hidridas, šarminio žemės metalo hidridas arba šarminio metalo dialkilamidas, inertiniame tirpiklyje, tokiame kaip tetrahidrofuranas, dialkilformamidas, dialkilacetamidas arba 1-metil-2-pirolidonas, maždaug 0 - 200 °C intervale, geriausia 25 - 100 °C intervale, reakciją vykdant maždaug 1 - 24 val.

Jeigu norima, VI formulės junginys gali būti veikiamas junginiu R⁴L, ir gaunamas junginys, kurio formulė VII:



kur

L yra tinkama atskylanti grupė, tokia kaip halogenas, metansulfonatas,

p- toluensulfonatas arba triflatas, o

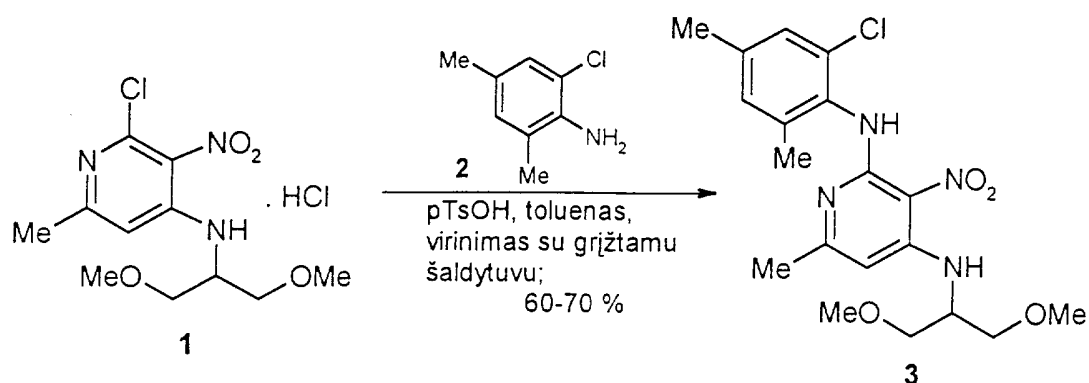
R⁴ nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, C₁-C₄-alkilo, alilo ir propargilo, kur C₁-C₄-alkile, alile arba propargile, kaip pakaitas, gali būti C₃-C₆-cikloalkilas, ir kur C₁-C₄-alkile, kaip pakaitai, gali būti -OR⁷, -S(O)_nR¹² arba -CO₂R⁷.

Ši reakcija gali būti vykdoma, esant bazėms, tokioms kaip šarminių metalų hidridai, šarminių žemės metalų hidridai, šarminių metalų dialkilamidai, inertiniuose tirpikliuose, tokiuose kaip dialkilformamidai arba dialkilacetamidai, maždaug 0 - 200 °C intervale. VI ir VII formulių junginiai turi panašų farmakologinį aktyvumą ir farmacinį pritaikymą.

VI ir VII formulių junginiai gali būti naudojami laisvos bazės formoje arba gali būti paverčiami farmaciškai priimtinais druskomis, veikiant rūgštimi vandenyje arba organiniame tirpiklyje, arba jų mišinyje; paprastai geriausiai tinka nevandeninė terpė, tokia kaip eteris, etilacetatas, etanolis, izopropanolis arba acetonitrilas. Tinkamų druskų sąrašus galima rasti *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, kuris duodamas kaip literatūros šaltinis.

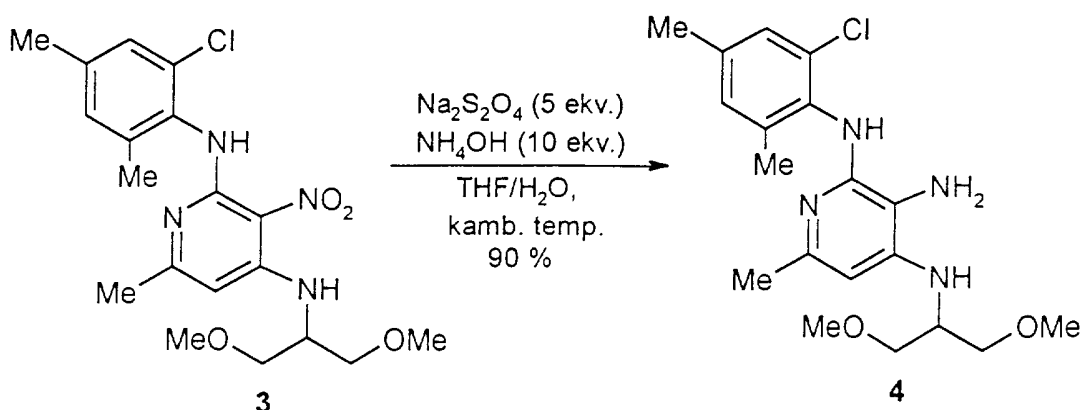
PAVYZDYS

A dalis. 2-(2-Chlor-4,6-dimetil)-fenilamino-4-(1,3-dimetoksi-2-propil)amino-6-metil-3-nitropiridinas (3)



p-Toluensulfonrūgšties monohidrato (6,84 g, 36 mmol, 1,2 ekv.) suspensija toluene (150 ml) virinama su grįžtamu šaldytuvu 2 val. ir šios acetropinės distiliacijos metu šalinamas vandens ir tolueno acetropinis mišinys (50 ml). Atšaldžius mišinį iki kambario temperatūros, pridedama 2-chlor-4-(1,3-dimetoksi-2-propil)amino-6-metil-3-nitropiridino hidrochlorido druskos (1, 9,8 g, 30 mmol) ir 2-chlor-4,6-dimetilanilino (2, 4,68 g, 30 mmol, 1,0 ekv.), ir gautas reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 6 val. Po to reakcijos mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir veikiamas sočiu vandeniniu NaHCO_3 tirpalu (100 ml), o po to *tert*-butilmetilo eteriu (TBME, 100 ml). Atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas TBME (2 x 50 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami sočiu vandeniniu NaHCO_3 tirpalu (50 ml), H_2O (50 ml) ir sočiu vandeniniu NaCl tirpalu (50 ml), džiovinami (MgSO_4) ir koncentruojami vakuume. Po to liekana tiesiogiai gryninama sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (SiO_2 , eliuavimas 15-30 % EtOAc-heksano gradientu) ir gaunamas norimas produktas 3 (7,63 g, teorinis kiekis - 12,26 g, 62,3 %), kuris yra geltona alyva, sukietėjanti laikant vakuume kambario temperatūroje. Analitiškai gryna medžiaga (geltoni kristalai) buvo gauta, perkristalinus chromatografiškai gryną 3 iš TBME/heksano (1:5).

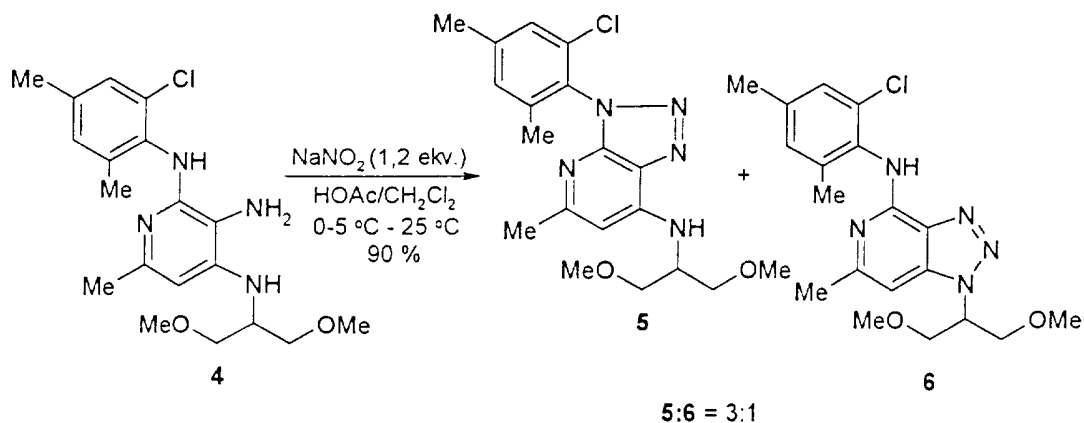
B dalis. 3-Amino-2-(2-chlor-4,6-dimetil)-fenilamino-4-(1,3-dimetoksi-2-propil)amino-6-metilpiridinas (4)



Junginio **3** (3,0 g, 7,34 mmol) tirpalas THF (10 ml) veikiamas amonio hidroksidu (28-30 % vandeninis tirpalas, 10 ml, 73 mmol, 10 ekv.), $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (6,38 g, 36,7 mmol, 5,0 ekv.) ir H_2O (10 ml) kambario temperatūroje N_2 atmosferoje. Po to, prieš apdorojant H_2O (20 ml) ir EtOAc (50 ml), gautas reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 12 val. Atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas EtOAc (4 x 20 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami sočiu NaHCO_3 vandeniniu tirpalu (20 ml), H_2O (20 ml) ir sočiu NaCl vandeniniu tirpalu (20 ml), džiovinami (MgSO_4) ir koncentruojami vakuume. Likusi alyva sukietėja laikant vakuume kambario temperatūroje, ir gaunamas norimas produktas **4** (2,5 g, teorinis kiekis - 2,78 g, 90 %), kuris yra geltona kieta medžiaga, pakankamai gryna, kad ją būtų galima naudoti tolimesnėje reakcijoje be papildomo gryninimo. Analitiškai grynas produktas (geltoni kristalai) buvo gautas, perkristalinus šią negrynintą medžiagą iš TBME.

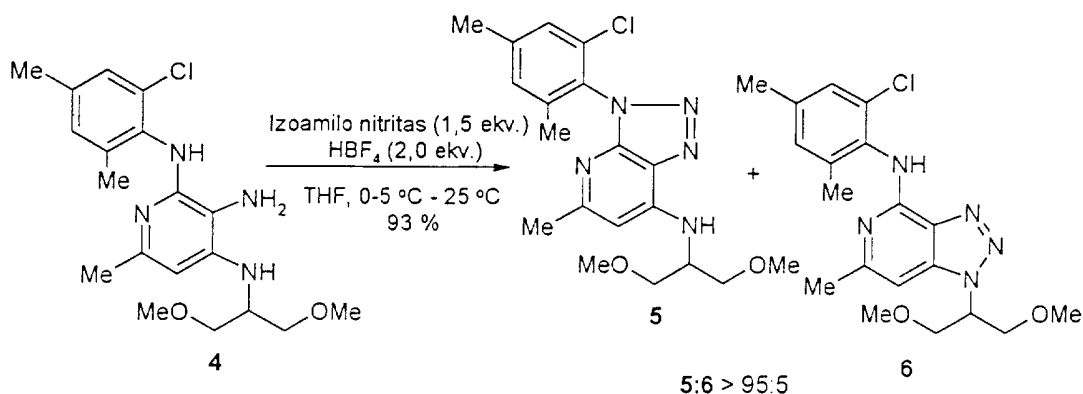
C dalis. 3-(2-Chlor-4,6-dimetil)fenil-7-(1,3-dimetoksi-2-propil)amino-5-metil-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridinas (5) ir 4-(2-chlor-4,6-dimetil)fenilamino-1-(1,3-dimetoksi-2-propil)-6-metil-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridinas (6)

A būdas:



I junginio **4** (1,5 g, 4,0 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (10 ml) ir HOAc (1,14 ml, 20 mmol, 5,0 ekv.) 0 °C temperatūroje N_2 atmosferoje sulašinamas NaNO_2 (331 mg, 4,8 mmol, 1,2 ekv.) tirpalas H_2O (3,0 ml). Lašinant vandeninį NaNO_2 tirpalą, palaikoma 0-5 °C reakcijos mišinio temperatūra. Po to gautas reakcijos mišinys palaipsniui sušildomas iki kambario temperatūros, palaikoma 30 min. ir veikiama H_2O (20 ml) ir CH_2Cl_2 (30 ml). Atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami H_2O (20 ml), sočiu vandeniniu NaHCO_3 tirpalu (2 x 10 ml), H_2O (20 ml) ir sočiu vandeniniu NaCl tirpalu (20 ml), džiovinami (MgSO_4) ir koncentruojami vakuume. Pagal ^1H BMR duomenis nustatyta, kad alyvos pavidalo liekanoje yra **5** ir **6** izomerų mišinys (3:1, 1,4 g, teorinis kiekis - 1,56 g, 90 %), kuris buvo išskirstytas sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (SiO_2 , eliuavimas 15-30 % EtOAc-heksano gradientu), ir gautas **5** (967 mg, 62 %) ir **6** (320 mg, 21 %). Analitiškai grynas **5** buvo gautas perkristalinus chromatografiškai gryną medžiagą iš TBME-heptano (1:4).

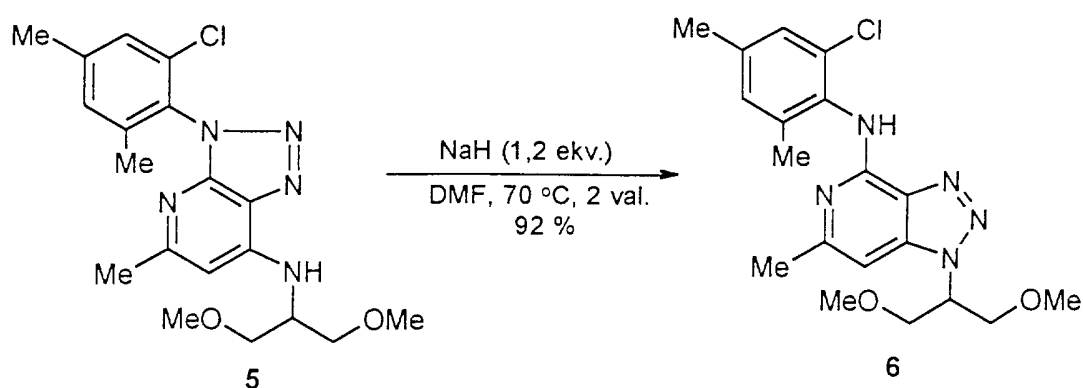
B būdas:



Junginio **4** (1,5 g, 4,0 mmol) tirpalas THF (10 ml) veikiamas HBF_4 (54 % tirpalas eteryje, 1,3 g, 1,1 ml, 8,0 mmol, 2,0 ekv.) $0\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje N_2 atmosferoje, o po to į gautą mišinį sulašinamas izoamilo nitritas (643 mg, 0,74 ml, 6,0 mmol, 1,5 ekv.). Lašinant izoamilo nitritą, palaikoma $0\text{--}5\text{ }^\circ\text{C}$ reakcijos mišinio temperatūra. Po to gautas reakcijos mišinys palaipsniui sušildomas iki kambario temperatūros, palaikoma 30 min. ir veikiama H_2O (20 ml) ir TBME (30 ml). Atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas TBME (20 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami H_2O (20 ml), sočiu vandeniniu NaHCO_3 tirpalu (20 ml), H_2O (20 ml) ir sočiu vandeniniu NaCl tirpalu (20 ml), džiovinami (MgSO_4) ir koncentruojami vakuume. Likusi alyva, laikant vakuume kambario temperatūroje, palaipsniui sukietėja; pagal ^1H BMR duomenis nustatyta, kad tai yra beveik išimtinai **5** (**5**:**6** > 95:5). Negryna kieta medžiaga buvo perkristalinta iš TBME-heptano (1:5) ir gautas grynas **5** (1,45 g, teorinis kiekis - 1,56 g, 93 %), kuris yra nevisai balti kristalai.

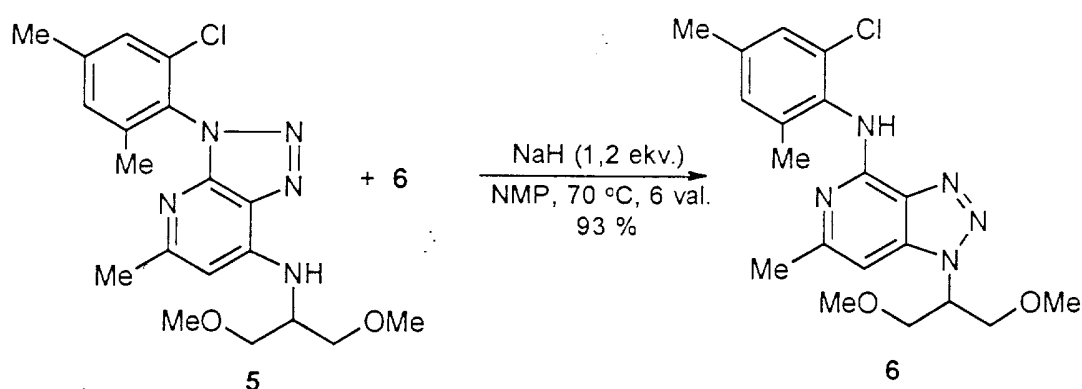
D dalis: 4-(2-Chlor-4,6-dimetil)fenilamino-1-(1,3-dimetoksi-2-propil)-6-metil-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridinas (6)

A būdas:



Junginio **5** (195 mg, 0,5 mmol) tirpalas bevandeniame DMF (2 ml) atšaldomas iki 0 °C ir veikiamas NaH (60 % dispersija mineralinėje alyvoje, 24 mg, 0,6 mmol, 1,2 ekv.) N₂ atmosferoje. Gautas reakcijos mišinys laipsniškai sušildomas iki kambario temperatūros, palaikomas 2 val., po to sušildomas iki 70 °C ir palaikomas 2 val. Po to reakcijos mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir veikiamas TBME (20 ml) ir H₂O (20 ml). Atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas TBME (2 x 10 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami H₂O (20 ml), sočiu vandeniniu NaCl tirpalu (20 ml), džiovinami (MgSO₄) ir koncentruojami vakuume. Likusi alyva, laikant ją vakuume kambario temperatūroje, sukietėja, ir gaunamas grynas **6** (178 mg, teorinis kiekis - 195 mg, 92 %).

B būdas:



Junginių **5** ir **6** (5:6 = 3:1, 780 mg, 2,0 mmol) tirpalas bevandeniame 1-metil-2-pirolidone (NMP, 8 ml) atšaldomas iki 0 °C ir veikiamas NaH (60 % dispersija mineralinėje alyvoje, 96 mg, 2,4 mmol, 1,2 ekv.) 0 °C temperatūroje N₂ atmosferoje. Gautas reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 10 min., po to sušildomas iki kambario temperatūros ir

laikomas per naktį. Nustatyta, kad kambario temperatūroje izomerizacija vyksta labai lėtai, todėl, kad izomerizacija pilnai įvyktų, reakcijos mišinys sušildomas iki 70 °C ir palaikomas 6 val. Po to reakcijos mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir veikiamas TBME (20 ml) ir H₂O (20 ml). Atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas TBME (2 x 20 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami H₂O (2 x 20 ml), sočiu vandeniniu NaCl tirpalu (20 ml), džiovinami (MgSO₄) ir koncentruojami vakuume. Likusi alyva, laikant ją vakuume kambario temperatūroje, sukietėja, ir gaunamas grynas **6** (726 mg, teorinis kiekis - 780 mg, 93 %).

PANAUDOJIMO GALIMYBĖS

VI ir VII formulių junginiai yra tinkami žmonių ir kitų žinduolių sutrikimų, kurie yra susiję su kortikotropiną išlaisvinančiu faktoriumi ir/arba kortikotropiną išlaisvinančio faktoriaus receptoriaus, gydymui. Tokie sutrikimai yra psichozė, nerimas, depresija, žarnyno suerzinimo sindromas, potrauminis stresas, antbranduolinis paralyžius, imuninė supresija, Alchaimerio liga, skrandžio ir žarnų liga, nervinė anoreksija arba kitokie mitybiniai sutrikimai, narkotikų arba alkoholio abstinencijos simptomai, įprotis vartoti narkotikus, uždegiminiai sutrikimai, vaisingumo problemos, sutrikimai, kuriuos galima gydyti arba palengvinti antagonistuojant CRF, įskaitant sutrikimus (bet jais neapsiribojant), kuriuos indukuoja arba skatina CRF, arba sutrikimus, pasirinktus iš uždegiminių sutrikimų, tokių kaip reumatinis artritas arba osteoartritas, skausmas, astma, psoriazė ir alergijos; generalizuotas nerimas; panika, fobijos, nutukimo sukeltas sutrikimas, potrauminis stresas; streso sukelti miego sutrikimai; skausmo pojūtis, toks kaip fibromialgija; nuotaikos sutrikimai, tokie kaip depresija, įskaitant gilią depresiją, vienkartinį depresijos priepuolį, recidyvinę depresiją, persileidimo sukeltą depresiją ir pogimdyminę depresiją; distemija; bipoliniai sutrikimai; ciklotimija; nuovargio sindromas; streso sukeltas galvos skausmas; vėžys, žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcijos; neurodegeneracinės ligos, tokios kaip Alchaimerio liga, Parkinsono liga ir Hantingtono liga; skrandžio ir

žarnų ligos, tokios kaip opos, žarnyno suerzinimo sindromas, Krono liga, storosios žarnos spazmos, diarėja ir pooperacinis ileusas bei storosios žarnos hiperjautrumas, susijęs su psichopatologiniais jauduliais arba stresu; maitinimosi sutrikimai, tokie kaip anoreksija ir nervinė bulimija; hemoraginis stresas; streso sukelti psichiniai priepuoliai; eutiroidinio susirgimo sindromas; netinkamo antidiaretinio hormono (ADH) sindromas; nutukimas; nevaisingumas; galvos traumos; nugaros smegenų trauma; išeminiai neuroniniai pakankimai (pvz., cerebrinė išemija, tokia kaip cerebrinė hipokampo išemija); ekscitotoksinis neuroninis pažeidimas; epilepsija; širdies ir kraujagyslių bei širdies sutrikimai, įskaitant hipertenziją, tachikardiją ir kongestinį širdies veiklos nepakankamumą; apopleksija; imuninės disfunkcijos, įskaitant streso sukeltas imunines disfunkcijas (pvz., streso sukeltos karštligės, kiaulių streso sindromas, jaučių pervežimo karštligė, arklių paroksimalinis virpėjimas ir disfunkcijos, sukeltos mažoje erdvėje uždarytiems viščiukams, ryškus stresas avims arba šunų stresas, susijęs su žmogaus ir gyvulio sąveika); raumenų spazmos; šlapimo nelaikymas; Alchaimerio tipo senatvinė silpnaprotystė; multiinfarktinė silpnaprotystė; šoninė amiotrofinė sklerozė; narkomanija chemikalams (pvz. polinkis į alkoholį, kokainą, heroiną, benzodiazepinus arba kitus vaistus); narkotikų ir alkoholio abstinencijos simptomai; osteoporozė; žinduolių psichosocialinis žemaūgiškumas ir hipoglikemija. Čia taip pat įeina įvairūs kiti sutrikimai, tokie kaip sutrikimai, paminėti WO95/33750 aprašyme, kuris duodamas kaip literatūros šaltinis.

Šio išradimo junginius tokių sutrikimų gydymui galima naudoti tokiais būdais, kurie įgalina veikliojo agento kontaktą su šio agento poveikio vieta žinduolio organizme. Junginiai gali būti vartojami bet kokiais įprastais vaistų vartojimo būdais, arba kaip atskiras terapinis agentas, arba terapinių agentų derinyje. Jie gali būti vartojami vieni, bet paprastai jie vartojami su farmaciniu nešikliu, pasirenkamu remiantis norimu vartojimo būdu ir standartine farmacine praktika.

Vartojamos dozės gali keistis priklausomai nuo panaudojimo ir žinomų faktorių, tokių kaip konkretaus agento farmakodinaminis charakteris ir jo

vartojimo būdas, recipiento amžius, svoris ir sveikatos stovis, simptomų prigimtis ir laipsnis, mišraus gydymo rūšis, gydymo dažnis ir pageidautinas efektas. Naudojant minėtų ligų arba būklių gydymui, šio išradimo junginiai gali būti skiriami peroraliniu būdu kasdien nuo 0,002 iki 200 mg veikliojo ingrediento kilogramui kūno svorio dozėmis. Paprastai 0,01-10 mg/kg dozė, padalinta atskiromis dozėmis 1-4 kartus per dieną, arba prolonguoto veikimo vaistinės formos yra efektyvios ir duoda norimą farmakologinį efektą.

Tinkamos vartojimui dozuotos formos (kompozicijos) turi nuo maždaug 1 mg iki 100 mg veikliojo ingrediento dozuotame vienetė. Šiose farmacinėse kompozicijose veikliojo ingrediento kiekis sudaro maždaug 0,5-95 masės %, skaičiuojant nuo bendos kompozicijos masės.

Veiklusis ingredientas gali būti vartojamas peroraliniu būdu kietose dozuotose formose, tokiose kaip kapsulės, tabletės ir milteliai; arba skystose formose, tokiose kaip eleksyrai, sirupai ir/arba suspensijos. Šio išradimo junginius galima vartoti ir parenteriniu būdu steriliose skystose dozuotose formose.

Gali būti naudojamos želatinos kapsulės, kuriose yra veiklusis ingredientas ir tinkamas nešiklis, toks kaip (bet jais neapsiribojama) laktozė, krakmolai, magnio stearatas, stearino rūgštis arba celiuliozės dariniai. Panašūs skiedikliai gali būti naudojami ir presuotoms tabletėms pagaminti. Ir tabletės, ir kapsulės gali būti pagaminamos kaip prolonguoto veikimo produktai, užtikrinantys nepertraukiamą vaisto išskyrimą per tam tikrą laiką. Presuotos tabletės gali būti padengtos cukrumi arba plėvele, norint paslėpti nemalonų skonį arba apsaugoti veikliuosius ingredientus nuo atmosferos poveikio, arba gauti selektyvų tabletės suirimą virškinimo trakte.

Skystose peroralinio vartojimo dozuotose formose gali būti spalvą ir skonį suteikiančių agentų, kad jos būtų labiau priimtinos pacientui.

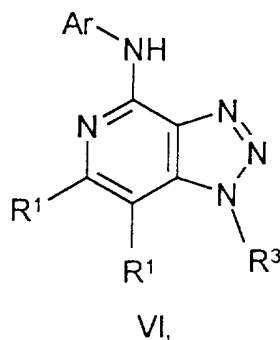
Bendru atveju, tinkamais nešikliais parenteriniais tirpalais yra vanduo, farmaciškai tinkami aliejai, fiziologinis tirpalas, vandeniniai dekstrozės (gliukozės) ir giminingų cukrų tirpalai bei glikoliai, tokie kaip propilenglikolis arba polietilenglikolis. Geriausia, kai parenteriniam vartojimui skirtame tirpale yra vandenyje tirpi veikliojo ingrediento druska, tinkamas

stabilizavimo agentas ir, jeigu reikia, buferinės medžiagos. Tinkamais stabilizavimo agentais yra antioksidantai, tokie kaip natrio-vandenilio sulfitas, natrio sulfitas arba askorbo rūgštis, tiek vieni, tiek ir jų mišiniai. Taip pat naudojama citrinos rūgštis ir jos druskos, bei EDTA. Be to, parenteriniuose tirpaluose gali būti apsauginių medžiagų, tokių kaip benzalkonio chloridas, metil- arba propil-parabenas ir chlorbutanolis.

Tinkami farmaciniai nešikliai yra aprašyti "Remington's Pharmaceutical Sciences", A. Osol, kuris yra standartinis šios srities literatūros šaltinis.

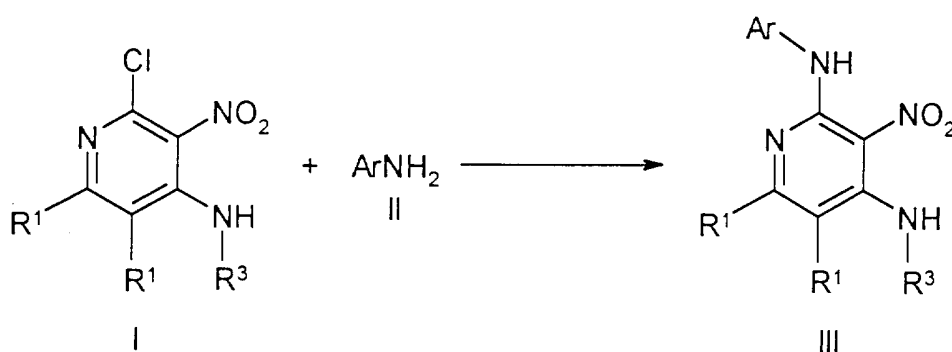
IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginio, kurio formulė VI:

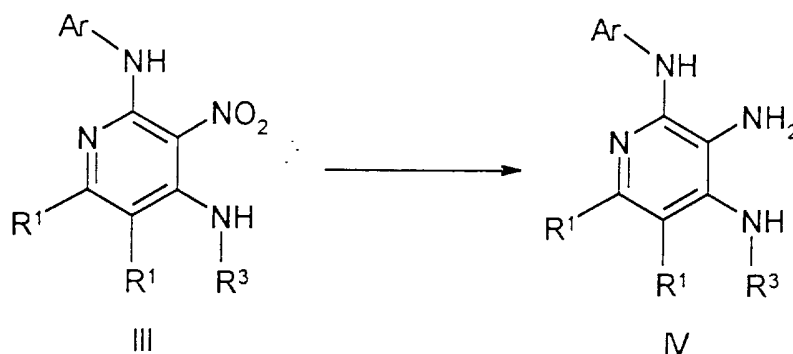


gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s t u o, k a d j i s a p i m a:

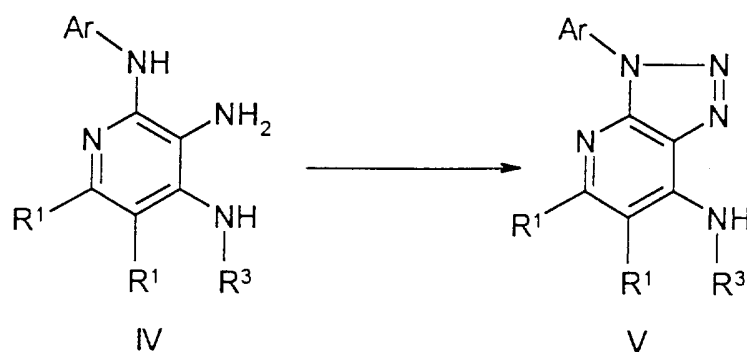
a) junginio, kurio formulė I, sąveiką su junginiu, kurio formulė II, pagaminant junginį, kurio formulė III:



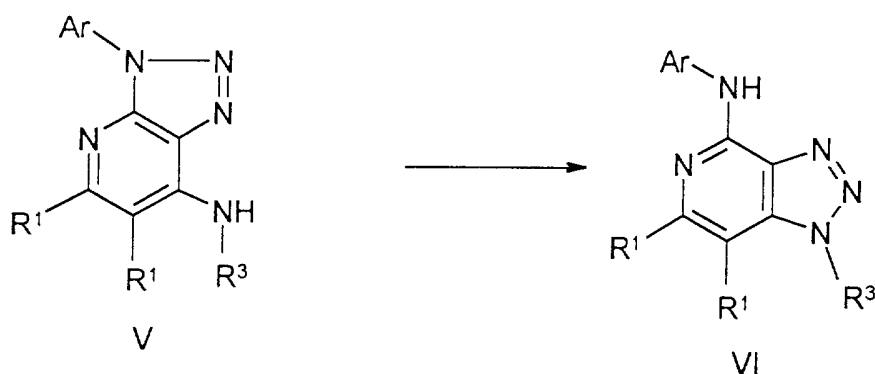
b) junginio, kurio formulė III, veikimą redukcijos agentu, pagaminant junginį, kurio formulė IV:



c) junginio, kurio formulė IV, veikimą diazotavimo ir ciklizacijos reagentais, pagaminant junginį, kurio formulė V, arba V ir VI formulių junginių mišinį:



d) junginio, kurio formulė V, arba V ir VI formulių junginių mišinio veikimą baze, paverčiant V formulės junginį junginiu, kurio formulė VI:



kur I-VI formulėse:

Ar nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo, chinolinilo, izochinolinilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirolilo, oksazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiazolilo, izoksazolilo ir pirazolilo, ir kiekviename iš jų gali būti 1-5 pakaitai R^5 ;

R^1 nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, C_1 - C_4 -alkilo, C_2 - C_4 -alkenilo, C_2 - C_4 -alkinilo, halogeno, CN, C_1 - C_4 -halogenalkilo, $-NR^9R^{10}$, NR^9COR^{10} , $-OR^{11}$, SH ir $-S(O)_nR^{12}$;

R^3 nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, C_1 - C_{10} -alkilo, C_2 - C_{10} -alkenilo, C_2 - C_{10} -alkinilo, C_3 - C_8 -cikloalkilo ir C_4 - C_{12} -cikloalkilalkilo, ir kiekviename iš jų gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš C_1 - C_6 -alkilo, C_3 - C_6 -cikloalkilo, halogeno, C_1 - C_4 -halogenalkilo, cianogrupės, $-OR^7$, SH, $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^8COR^7$, $-N(COR^7)_2$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, arilo, heteroarilo ir heterociklilo, kur arile, heteroarile arba heterociklile gali būti 1-3

pakaitai, nepriklausomai ir bet kuriuo atveju pasirinkti iš C_1 - C_6 -alkilo, C_3 - C_6 -cikloalkilo, halogeno, C_1 - C_4 -halogenalkilo, cianogrupės, $-OR^7$, SH , $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^8COR^7$, $-N(COR^7)_2$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$ ir $-CONR^6R^7$;

R^5 nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš C_1 - C_{10} -alkilo, C_2 - C_{10} -alkenilo, C_2 - C_{10} -alkinilo, C_3 - C_6 -cikloalkilo ir C_4 - C_{12} -cikloalkilalkilo, $-NO_2$, halogeno, $-CN$, C_1 - C_4 -halogenalkilo, $-NR^6R^7$, NR^8COR^7 , $NR^8CO_2R^7$, $-COR^7$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO(NOR^9)R^7$, CO_2R^7 arba $-S(O)_nR^7$, kur C_1 - C_{10} -alkile, C_2 - C_{10} -alkenile, C_2 - C_{10} -alkinile, C_3 - C_6 -cikloalkile ir C_4 - C_{12} -cikloalkilalkile gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai ir bet kuriuo atveju pasirinkti iš C_1 - C_4 -alkilo, $-NO_2$, halogeno, $-CN$, $-NR^6R^7$, NR^8COR^7 , $-NR^8CO_2R^7$, $-COR^7$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO_2R^7$, $-CO(NOR^9)R^7$ ir $-S(O)_nR^7$;

R^6 ir R^7 nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinkti iš H , C_1 - C_4 -alkilo, C_1 - C_4 -halogenalkilo, C_2 - C_8 -alkoksialkilo, C_3 - C_6 -cikloalkilo, C_4 - C_{12} -cikloalkilalkilo, arilo, aril(C_1 - C_4 -alkilo)-, heteroarilo ir heteroaril(C_1 - C_4 -alkilo)-; arba NR^6R^7 yra piperidinas, pirolidinas, piperazinas, N -metilpiperazinas, morfolinas arba tiomorfolinas;

R^8 nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra H arba C_1 - C_4 -alkilas;

R^9 ir R^{10} nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinkti iš H , C_1 - C_4 -alkilo ir C_3 - C_6 -cikloalkilo;

R^{11} nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H , C_1 - C_4 -alkilo, C_1 - C_4 -halogenalkilo arba C_3 - C_6 -cikloalkilo;

R^{12} yra C_1 - C_4 -alkilas arba C_1 - C_4 -halogenalkilas;

R^{13} nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš C_1 - C_4 -alkilo, C_1 - C_4 -halogenalkilo, C_2 - C_8 -alkoksialkilo, C_3 - C_6 -cikloalkilo, C_4 - C_{12} -cikloalkilalkilo, arilo, aril(C_1 - C_4 -alkilo)-, heteroarilo ir heteroaril(C_1 - C_4 -alkilo)-;

arilas yra fenilas arba naftilas, ir kiekviena iš jų gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti be kuriuo atveju iš C_1 - C_6 -alkilo, C_3 - C_6 -cikloalkilo, halogeno, C_1 - C_4 -halogenalkilo, cianogrupės, $-OR^7$, SH , $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^8COR^7$, $-N(COR^7)_2$,

$-\text{NR}^8\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ir $-\text{CONR}^6\text{R}^7$;

heteroarilas nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo, chinolinilo, izochinolinilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirolilo, oksazolilo, benzofuranilo, benztienilo, benzotiazolilo, izoksazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo ir indazolilo, ir kiekviename iš jų gali būti 1-3 pakaitai nepriklausomai ir bet kuriuo atveju pasirinkti iš $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkilo}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-cikloalkilo}$, halogeno, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-halogenalkilo}$, cianogrupės, $-\text{OR}^7$, SH , $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{13}$, $-\text{COR}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^8\text{COR}^7$, $-\text{N}(\text{COR}^7)_2$, $-\text{NR}^8\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ir $-\text{CONR}^6\text{R}^7$;

heterociklilas yra sotus arba dalinai sotus heteroarilas, kuriame gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai ir bet kuriuo atveju pasirinkti iš $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkilo}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-cikloalkilo}$, halogeno, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-halogenalkilo}$, cianogrupės, $-\text{OR}^7$, SH , $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{13}$, $-\text{COR}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^8\text{COR}^7$, $-\text{N}(\text{COR}^7)_2$, $-\text{NR}^8\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ir $-\text{CONR}^6\text{R}^7$; ir

n nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra 0, 1 arba 2.

2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad I-VI formulėse:

Ar yra fenilas arba piridilas, kur kiekviename iš jų gali būti 1-3 pakaitai R^5 ;

R^1 nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H , $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkilo}$, halogeno, CN , $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-halogenalkilo}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{OR}^{11}$ ir $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$;

R^3 nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H , $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-alkilo}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-alkenilo}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-alkinilo}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-cikloalkilo}$ arba $\text{C}_4\text{-C}_{12}\text{-cikloalkilalkilo}$, ir kiekviename iš jų gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkilo}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-cikloalkilo}$, halogeno, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-halogenalkilo}$, cianogrupės, $-\text{OR}^7$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{13}$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{COR}^7$, $-\text{NR}^8\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, arilo ir heteroarilo, kur arile arba heteroarile gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai ir bet kuriuo atveju pasirinkti iš $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkilo}$, halogeno, cianogrupės, $-\text{OR}^7$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{COR}^7$, $-\text{NR}^8\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^7$ ir $-\text{NR}^6\text{R}^7$;

R^5 nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkilo}$,

C₂-C₆-alkenilo, C₂-C₆-alkinilo, C₃-C₆-cikloalkilo, C₄-C₈-cikloalkilalkilo, -NO₂, halogeno, -CN, C₁-C₄-halogenalkilo, -NR⁶R⁷, COR⁷, -OR⁷, -CONR⁶R⁷, -CO(NOR⁹)R⁷, CO₂R⁷ ir -S(O)_nR⁷, kur C₁-C₆-alkile, C₂-C₆-alkenile, C₂-C₆-alkinile, C₃-C₆-cikloalkile ir C₄-C₁₂-cikloalkilalkile gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai ir bet kuriuo atveju pasirinkti iš C₁-C₄-alkilo, -NO₂, halogeno, -CN, -NR⁶R⁷, -COR⁷, -OR⁷, -CONR⁶R⁷, -CO₂R⁷, -CO(NOR⁹)R⁷ ir -S(O)_nR⁷;

R⁶ ir R⁷ nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinkti iš H, C₁-C₄-alkilo, C₁-C₄-halogenalkilo, C₂-C₈-alkoksialkilo, C₃-C₆-cikloalkilo, C₄-C₁₂-cikloalkilalkilo, arilo, aril(C₁-C₄-alkilo)-, heteroarilo arba heteroaril(C₁-C₄-alkilo)-; arba NR⁶R⁷ yra piperidinas, pirolidinas, piperazinas, N-metilpiperazinas, morfolinas arba tiomorfolinas;

R⁸ nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra H arba C₁-C₄-alkilas;

R⁹ ir R¹⁰ nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinkti iš H, C₁-C₄-alkilo ir C₃-C₆-cikloalkilo;

R¹¹ nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, C₁-C₄-alkilo, C₁-C₄-halogenalkilo arba C₃-C₆-cikloalkilo;

R¹² yra C₁-C₄-alkilas arba C₁-C₄-halogenalkilas;

R¹³ nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš C₁-C₄-alkilo, C₁-C₄-halogenalkilo, C₂-C₈-alkoksialkilo, C₃-C₆-cikloalkilo, C₄-C₁₂-cikloalkilalkilo, arilo, aril(C₁-C₄-alkilo)-, heteroarilo ir heteroaril(C₁-C₄-alkilo)-;

arilas yra fenilas arba naftilas, ir kiekviena iš jų gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš C₁-C₄-alkilo, halogeno, cianogrupės, -OR⁷, -S(O)_nR¹², -CO₂R⁸, -NR⁸COR⁷, -NR⁸CONR⁶R⁷, -NR⁸CO₂R¹² ir -NR⁶R⁷;

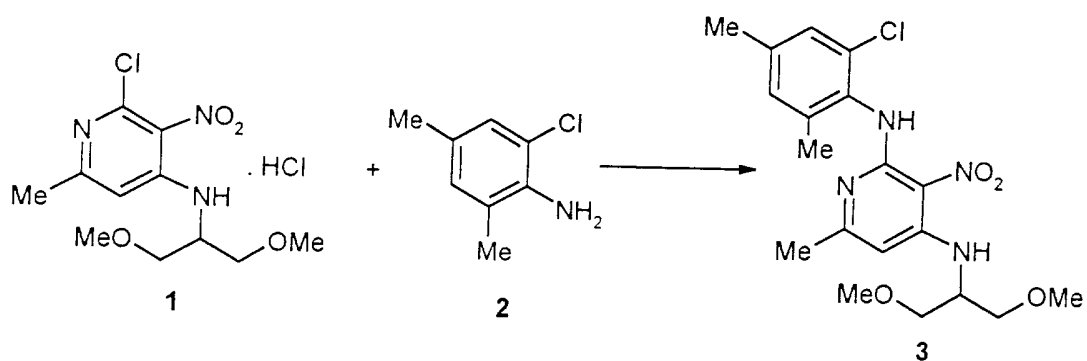
heteroarilas nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirolilo, oksazolilo, izoksazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo arba indazolilo, ir kiekviena iš jų gali būti 1-3 pakaitai nepriklausomai ir bet kuriuo atveju pasirinkti iš C₁-C₄-alkilo, halogeno, cianogrupės, -OR⁷, -S(O)_nR¹², -CO₂R⁸, -NR⁸COR⁷, -NR⁸CONR⁶R⁷, -NR⁸CO₂R¹²,

ir $-NR^6R^7$; ir

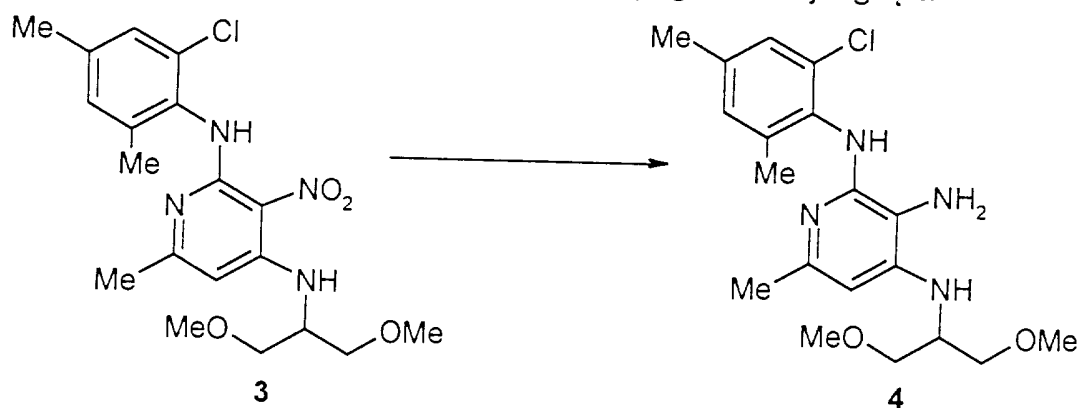
n nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra 0, 1 arba 2.

3. Būdas pagal 1 punktą junginiui 6 gauti, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:

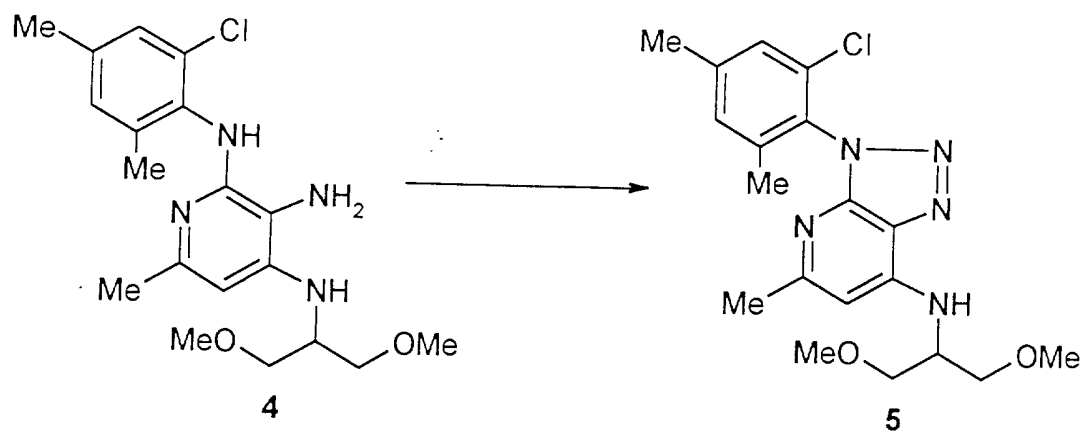
a. junginio 1 sąveiką su junginiu 2, pagaminant junginį 3:



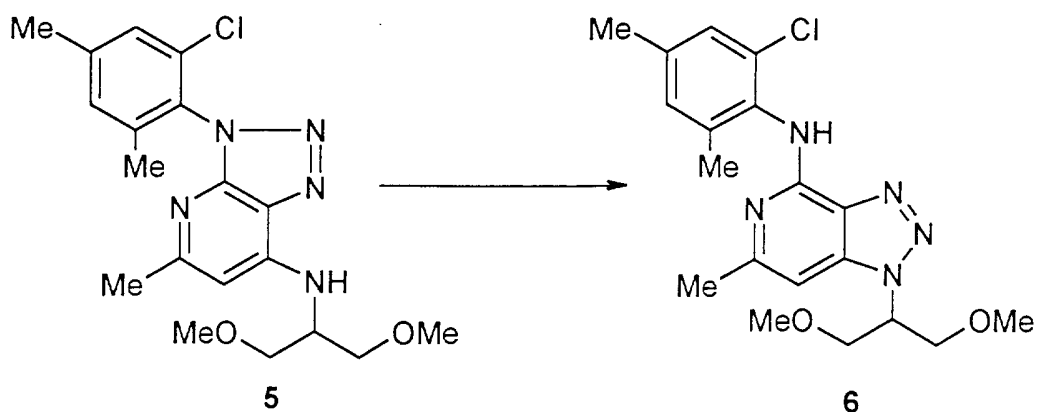
b. junginio 3 veikimą redukcijos agentu, pagaminant junginį 4:



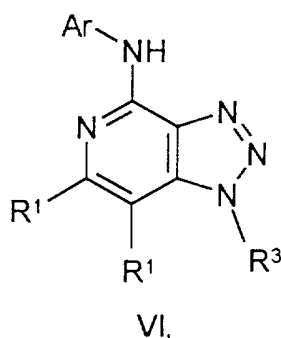
c. junginio 4 veikimą diazotavimo ir ciklizacijos reagentais, pagaminant junginį 5 arba junginių 5 ir 6 mišinį:



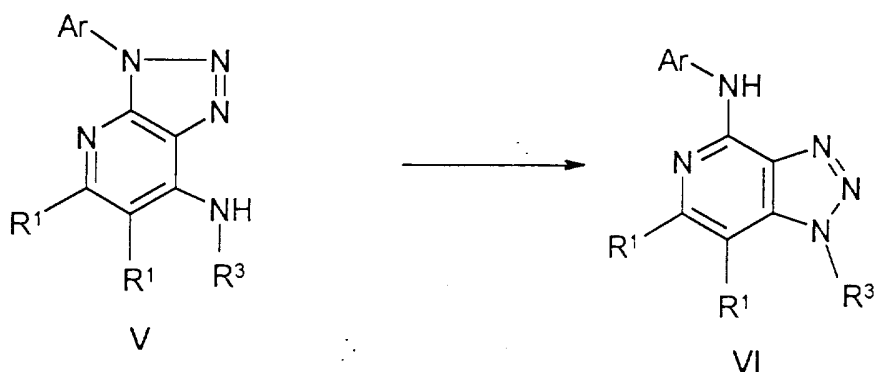
d. junginio 5 arba junginių 5 ir 6 mišinio veikimą baze, paverčiant junginį 5 junginiu 6:



4. Junginio, kurio formulė VI:



gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima junginio, kurio formulė V, arba junginių V ir VI mišinio veikimą baze, paverčiant V formulės junginį VI formulės junginiu:



kur V-VI formulėse:

Ar nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo, chinolinilo, izochinolinilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirolilo, oksazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiazolilo, izoksazolilo ir pirazolilo, ir kiekviename iš jų gali būti 1-5 pakaitai R⁵;

R¹ nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, C₁-C₄-alkilo,

C₂-C₄-alkenilo, C₂-C₄-alkinilo, halogeno, CN, C₁-C₄-halogenalkilo, -NR⁹R¹⁰, NR⁹COR¹⁰, -OR¹¹, SH ir -S(O)_nR¹²;

R³ nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, C₁-C₁₀-alkilo, C₂-C₁₀-alkenilo, C₂-C₁₀-alkinilo, C₃-C₈-cikloalkilo ir C₄-C₁₂-cikloalkilalkilo, ir kiekviename iš jų gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš C₁-C₆-alkilo, C₃-C₆-cikloalkilo, halogeno, C₁-C₄-halogenalkilo, cianogrupės, -OR⁷, SH, -S(O)_nR¹³, -COR⁷, -CO₂R⁷, -OC(O)R¹³, -NR⁸COR⁷, -N(COR⁷)₂, -NR⁸CONR⁶R⁷, -NR⁸CO₂R¹³, -NR⁶R⁷, -CONR⁶R⁷, arilo, heteroarilo ir heterociklilo, kur arile, heteroarile arba heterociklile gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai ir bet kuriuo atveju pasirinkti iš C₁-C₆-alkilo, C₃-C₆-cikloalkilo, halogeno, C₁-C₄-halogenalkilo, cianogrupės, -OR⁷, SH, -S(O)_nR¹³, -COR⁷, -CO₂R⁷, -OC(O)R¹³, -NR⁸COR⁷, -N(COR⁷)₂, -NR⁸CONR⁶R⁷, -NR⁸CO₂R¹³, -NR⁶R⁷ ir -CONR⁶R⁷;

R⁵ nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš C₁-C₁₀-alkilo, C₂-C₁₀-alkenilo, C₂-C₁₀-alkinilo, C₃-C₆-cikloalkilo ir C₄-C₁₂-cikloalkilalkilo, -NO₂, halogeno, -CN, C₁-C₄-halogenalkilo, -NR⁶R⁷, NR⁸COR⁷, NR⁸CO₂R⁷, -COR⁷, -OR⁷, -CONR⁶R⁷, -CO(NOR⁹)R⁷, CO₂R⁷ ir -S(O)_nR⁷, kur C₁-C₁₀-alkile, C₂-C₁₀-alkenile, C₂-C₁₀-alkinile, C₃-C₆-cikloalkile ir C₄-C₁₂-cikloalkilalkile gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai ir bet kuriuo atveju pasirinkti iš C₁-C₄-alkilo, -NO₂, halogeno, -CN, -NR⁶R⁷, NR⁸COR⁷, -NR⁸CO₂R⁷, -COR⁷, -OR⁷, -CONR⁶R⁷, -CO₂R⁷, -CO(NOR⁹)R⁷ ir -S(O)_nR⁷;

R⁶ ir R⁷ nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinkti iš H, C₁-C₄-alkilo, C₁-C₄-halogenalkilo, C₂-C₈-alkoksialkilo, C₃-C₆-cikloalkilo, C₄-C₁₂-cikloalkilalkilo, arilo, aril(C₁-C₄-alkilo)-, heteroarilo ir heteroaril(C₁-C₄-alkilo)-; arba NR⁶R⁷ yra piperidinas, pirolidinas, piperazinas, N-metilpiperazinas, morfolinas arba tiomorfolinas;

R⁸ nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra H arba C₁-C₄-alkilas;

R⁹ ir R¹⁰ nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinkti iš H, C₁-C₄-alkilo ir C₃-C₆-cikloalkilo;

R¹¹ nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš H, C₁-C₄-alkilo,

C₁-C₄-halogenalkilo arba C₃-C₆-cikloalkilo;

R¹² yra C₁-C₄-alkilas arba C₁-C₄-halogenalkilas;

R¹³ nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš C₁-C₄-alkilo, C₁-C₄-halogenalkilo, C₂-C₈-alkoksialkilo, C₃-C₆-cikloalkilo, C₄-C₁₂-cikloalkilalkilo, arilo, aril(C₁-C₄-alkilo)-, heteroarilo ir heteroaril(C₁-C₄-alkilo)-;

arilas yra fenilas arba naftilas, ir kiekviename iš jų gali būti 1-3 pakaitai,

nepriklausomai pasirinkti be kuriuo atveju iš C₁-C₆-alkilo, C₃-C₆-cikloalkilo, halogeno, C₁-C₄-halogenalkilo, cianogrupės, -OR⁷, SH, -S(O)_nR¹³, -COR⁷, -CO₂R⁷, -OC(O)R¹³, -NR⁸COR⁷, -N(COR⁷)₂, -NR⁸CONR⁶R⁷, -NR⁸CO₂R¹³, -NR⁶R⁷ ir -CONR⁶R⁷;

heteroarilas nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinktas iš piridilo,

pirimidinilo, triazinilo, furanilo, chinolinilo, izochinolinilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirolilo, oksazolilo, benzofuranilo, benztienilo, benzotiazolilo, izoksazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo ir indazolilo, ir kiekviename iš jų gali būti 1-3 pakaitai nepriklausomai ir bet kuriuo atveju pasirinkti iš C₁-C₆-alkilo, C₃-C₆-cikloalkilo, halogeno, C₁-C₄-halogenalkilo, cianogrupės, -OR⁷, SH, -S(O)_nR¹³, -COR⁷, -CO₂R⁷, -OC(O)R¹³, -NR⁸COR⁷, -N(COR⁷)₂, -NR⁸CONR⁶R⁷, -NR⁸CO₂R¹³, -NR⁶R⁷ ir -CONR⁶R⁷;

heterociklilas yra sotas arba dalinai sotas heteroarilas, kuriame gali būti 1-3

pakaitai, nepriklausomai ir bet kuriuo atveju pasirinkti iš C₁-C₆-alkilo, C₃-C₆-cikloalkilo, halogeno, C₁-C₄-halogenalkilo, cianogrupės, -OR⁷, SH, -S(O)_nR¹³, -COR⁷, -CO₂R⁷, -OC(O)R¹³, -NR⁸COR⁷, -N(COR⁷)₂, -NR⁸CONR⁶R⁷, -NR⁸CO₂R¹³, -NR⁶R⁷ ir -CONR⁶R⁷; ir

n nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra 0, 1 arba 2.

5. Būdas pagal 4 punktą junginiui **6** gauti, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima junginio **5** arba junginių **5** ir **6** mišinio veikimą baze, paverčiant junginį **5** junginiu **6**:

