



H U 0 0 0 2 1 9 9 1 1 8

(19) Országkód

HU

MAGYAR
KÖZTÁRSASÁGMAGYAR
SZABADALMI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszám: P 96 03469
 (22) A bejelentés napja: 1995. 05. 18.
 (30) Elsőbbségi adatok:
 08/260,055 1994. 06. 16. US
 (86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/IB 95/00373
 (87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 95/34563

(40) A közzététel napja: 1997. 05. 28.
 (45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
 Közlönyben: 2001. 09. 28.

(11) Lajstromszám:

219 911 B

(51) Int. Cl.⁷

C 07 D 471/04

A 61 K 31/437

A 61 P 25/24

A 61 P 25/22

A 61 P 25/28

A 61 P 25/30

(72) Feltaláló:

Chen, Yuhpyng L., Waterford, Connecticut (US)

(73) Szabadalmaz:

Pfizer Inc., New York, New York (US)

(74) Képvisező:

Molnár Imre, DANUBIA Szabadalmi és Védjegy
Iroda Kft., Budapest

(54)

Pirazolo-piridin-származékok, alkalmazásuk,
és ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények

KIVONAT

A találmány új, kortikotropinkibocsátó faktort antagonistázó hatású (I) általános képletű pirazolo-piridin-származékokra, valamint ilyen vegyületeket tartalmazó, különböző stresszel kapcsolatos megbetegedések, például depresszió, szorongás, fejfájás, irritábilis bél-szindróma, gyulladásos megbetegedések, immunszuppresszió, Alzheimer-kór, gasztrointesztinális megbetegedések, anorexia nervosa, vérzéses stressz, kábítószer és alkohol megvonásával együtt járó tünetek, kábítószer-hozzászokás és meddőség esetén kezelésére és megelőzésére alkalmas gyógyászati készítményekre vonatkozik. Az (I) általános képletben

B jelentése $-NR_1R_2$, $-NHCHR_1R_2$, $-OCHR_1R_2$,
 $-C(O)R_1$, $-SCHR_1R_2$ vagy $-C(S)R_1$ általános képle-
 tű csoport vagy fenoxycsoport;

R_1 jelentése (1–6 szénatomos)alkilcsoport, amely adott
 esetben egy hidroxil- vagy (1–4 szénatomos)alkoxi-
 csoporttal van szubsztituálva;

R_2 jelentése (1–6 szénatomos)alkilcsoport; vagy

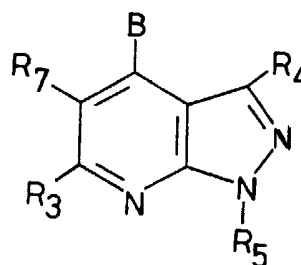
$-CHR_1R_2$ együttesen egy oxigénatomot tartalmazó telít-
 tett 5–8 tagú karbociklusos gyűrűt képez;

R_3 jelentése (1–4 szénatomos)alkilcsoport;

R_4 jelentése (1–6 szénatomos)alkilcsoport;

R_5 jelentése szubsztituált fenilcsoport, amely 1–3 (1–6
 szénatomos)alkilcsoporttal van szubsztituálva;

R_7 jelentése hidrogénatom vagy (1–4 szénatomos)alkil-
 csoport.



(I)

HU 219 911 B

A találmány új pirazolo-piridin-származékokra, ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre, illetve ezek kortikotropinkibocsátó faktort (angolszász rövidítéssel: CRF) antagonistázó hatásán alapuló alkalmazására alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozik.

CRF-antagonistaként a 4 605 642 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban peptideket, míg az 5 063 245 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban pirazolinonszármazékokat említnek. A CRF-antagonisták jelentőségét a szakirodalomban részletesen tárgyalják, példaképpen az előbb említett 5 063 245 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásra utalunk. A CRF-antagonisták által kifejtett különböző aktivitásokat a legutóbbi időben Owens, M. J. és munkatársai a Pharm. Rev., 43, 425–473 (1991) szakirodalmi helyen ismertették. Az ebben a publikációban és további publikációkban ismertetettek alapján megállapíthatjuk, hogy a CRF-antagonisták felhasználhatók széles körben stresszel kapcsolatos megbetegedések, például depresszió, szorongás, fejfájás, irritábilis bélszindróma, gyulladásos megbetegedések, immunszuppresszió, Alzheimer-kór, a gasztrointesztinális rendszer megbetegedései, anorexia nervosa, vérzéses stressz, kábítószer és alkohol megvonásával együtt járó tünetek, kábítószer-hozzászokás és meddőség esetén.

Felismertük tehát, hogy (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatiilag elfogadható sóik CFR-antagonista hatásúak. Az (I) általános képletben

B jelentése $-NR_1R_2$, $-NHCHR_1R_2$, $-OCHR_1R_2$, $-C(O)R_1$, $-SCHR_1R_2$ vagy $-C(S)R_1$ általános képletű csoport vagy fenoxicsoport;

R_1 jelentése (1–6 szénatomos)alkilcsoport, amely adott esetben egy hidroxil- vagy (1–4 szénatomos)alkoxilcsoporttal van szubsztituálva;

R_2 jelentése (1–6 szénatomos)alkilcsoport; vagy $-CHR_1R_2$ együttesen egy oxigénatomot tartalmazó telített 5–8 tagú karbociklusos gyűrűt képez;

R_3 jelentése (1–4 szénatomos)alkilcsoport;

R_4 jelentése (1–6 szénatomos)alkilcsoport;

R_5 jelentése szubsztituált fenilcsoport, amely 1–3 (1–6 szénatomos)alkilcsoporttal van szubsztituálva;

R_7 jelentése hidrogénatom vagy (1–4 szénatomos)alkilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek egy specifikusabb csoportját alkotják azok a vegyületek, amelyek képletében B jelentése $-NR_1R_2$, $-NHCHR_1R_2$, $-SCHR_1R_2$ vagy $-OCHR_1R_2$ általános képletű csoport; R_1 jelentése hidroxil- vagy 1 vagy 2 szénatomot tartalmazó alkoxilcsoporttal adott esetben szubsztituált, 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport; és R_2 jelentése 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport.

A találmány szerinti vegyületek egy másik specifikus csoportját alkotják azok, amelyek (I) általános képletében B jelentése tetrahidrofuranil-oxi-csoport.

A találmány szerinti vegyületek egy további specifikus csoportját alkotják azok, amelyek (I) általános képletében (i) R_1 1 vagy 2 szénatomot tartalmazó alkoxilcsoporttal adott esetben szubsztituált, 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent; vagy (ii) R_1 jelentése

hidroxilcsoporttal szubsztituált 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport.

A találmány szerinti vegyületek egy további specifikus csoportját alkotják azok, amelyek (I) általános képletében (i) R_3 jelentése metilcsoport; (ii) R_4 metil- vagy etilcsoportot jelent; és (iii) R_5 jelentése olyan fenilcsoport, amely 2 vagy 3, egymástól függetlenül megválasztott szubsztituenssel, és pedig 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal helyettesített.

A találmány szerinti vegyületek egy még további specifikus csoportját alkotják azok, amelyek (I) általános képletében R_3 jelentése metilcsoport, R_4 jelentése 1–3 szénatomot tartalmazó alkilcsoport és R_5 jelentése a korábbiakban megadott módon szubsztituált fenilcsoport.

A találmány szerinti vegyületekre specifikus példaként a következőket említhetjük:

butil-[3,6-dimetil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]-etil-amin,

3,6-dimetil-4-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin,

(3,6-dimetil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-(1-metoxi-metil-propil)-amin,

4-(1-metoxi-metil-propoxi)-3,6-dimetil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin és

(1-etil-propil)-[3,5,6-trimetil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]-amin.

A találmány továbbá olyan gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyek felhasználhatók (a) olyan rendellenességek kezelésére, amelyek esetében a CRF antagonistázó hatása hatékony vagy elősegíti a kezelést, beleértve a CRF által kiváltott vagy elősegített rendellenességeket is, vagy (b) olyan rendellenességek kezelésére, mint a gyulladásos rendellenességek, például reumatoid arthritis és osteoarthritis, fájdalom, asztma, övsömör és allergiás állapotok; generalizált szorongásos állapotok; pánik; fóbiák; rögeszmés-kényszeres rendellenességek; műtét utáni stresszes állapotok; stressz által kiváltott alvászavarok; fájdalomérzékelési problémák, például fibromyalgia; kedélyállapotbeli zavarok, például depresszió, beleértve súlyosabb depressziós eseteket, egyszeri esetszerű depressziós tüneteket, visszatérő depressziós tüneteket, gyermekkori lelki sérülések által kiváltott depressziót és szülés utáni depressziót; thymus működési zavarok; bipoláris rendellenességek; ciklikus elmeállapot; fáradtsági szindróma; stressz által kiváltott fejfájás; rák; irritábilis bélszindróma; Crohn-betegség; görcsös vastagbél; humán immunhiányos vírus (HIV) okozta fertőzések; neurodegeneratív megbetegedések, például Alzheimer-kór, Parkinson-kór és Huntington-kór; a gyomor és bélrendszer megbetegedései; evési rendellenességek, például étvágytalanság és ideges farkaséhség; vérzéses stresszállapotok; kémiai függőségek és rászokások (például alkoholtól, kokaintól, herointól, benzodiazepin-származékoktól vagy drogoktól való függőségek); drog- és alkoholmegvonási tünetek; stresszindukált pszichotikus tünetek; a pajzsmirigyműködés zavarai; az anti-diuretikus hormon (ADH) nem megfelelő működéséből adódó szindróma; elhízás; meddőség; fejsérülések; a gerincvelő sérülései; ischaemiás neuronális károsodások (például cerebrális ischaemia).

mia, így például cerebrális hippocampalis ischaemia); ingerlési neuronális károsodások; epilepszia; szélütés; az immunrendszer diszfunkciói, beleértve a stressz által kiváltott diszfunkciókat (például sertésstressz-szindróma, szarvasmarha-szállítási láz, lovaknál rohamokban jelentkező fibrilláció, szárnyasok mozgáskorlátozása által kiváltott diszfunkciók, juhoknál nyírási stressz vagy kutyáknál ember-állat interakcióval kapcsolatos stressz); izomgörcsök; vizelet-visszatartási rendellenességek; Alzheimer típusú öregkori elmebaj; multiinfarktusos elmebaj; izomsorvadásos laterális szklerózis; és alacsony vércukorszint emlődőknél, beleértve az embert. A találmány szerinti gyógyászati készítmények hatásos mennyiségben valamely (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazza a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal együtt.

A találmány továbbá az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazására vonatkozik olyan gyógyászati készítmények előállításánál, amelyek alkalmasak (a) olyan rendellenességek kezelésére, amelyek esetében a CRF antagonisták hatása hatékony vagy elősegíti a kezelést, beleértve a CRF által kiváltott vagy elősegített rendellenességeket is, vagy (b) olyan rendellenességek kezelésére, mint a gyulladásos rendellenességek, például reumatoid arthritis és osteoarthritis, fájdalom, asztma, övsömör és allergiás állapotok; generalizált szorongásos állapotok; pánik; fobiák; rögeszmés-kényszeres rendellenességek; műtét utáni stresszes állapotok; stressz által kiváltott alvászavarok; fájdalomérzékelési problémák, például fibromyalgia; kedélyállapotbeli zavarok, például depresszió, beleértve súlyosabb depressziós eseteket, egyszeri eset-szerű depressziós tüneteket, visszatérő depressziós tüneteket, gyermekkori lelki sérülések által kiváltott depressziót és szülés utáni depressziót; thymus működési zavarok; bipoláris rendellenességek; ciklikus elmeállapot; fáradtsági szindróma; stressz által kiváltott fejfájás; rák; irritábilis bélszindróma; Crohn-betegség; görcsös vastagbél; humán immunhiányos vírus (HIV) okozta fertőzések; neurodegeneratív megbetegedések, például Alzheimer-kór, Parkinson-kór és Huntington-kór; a gyomor és bélrendszer megbetegedései; évesi rendellenességek, például étvágytalanság és ideges farkaság; vérzéses stresszállapotok; kémiai függőségek és rákos károsodások (például alkoholtól, kokaintól, herointól, benzodiazepin-származékoktól vagy drogoktól való függőségek); drog- és alkoholmegvonási tünetek; stresszindukált pszichotikus tünetek; a pajzsmirigyműködés zavarai; az anti-diuretikus hormon (ADH) nem megfelelő működéséből adódó szindróma; elhízás; meddőség; fejsérülések; a gerincvelő sérülései; ischaemiás neuronális károsodások (például cerebrális ischaemia, így például cerebrális hippocampalis ischaemia); ingerlési neuronális károsodások; epilepszia; szélütés; az immunrendszer diszfunkciói, beleértve a stressz által kiváltott diszfunkciókat (például sertésstressz-szindróma, szarvasmarha-szállítási láz, lovaknál rohamokban jelentkező fibrilláció, szárnyasok mozgáskorlátozása által kiváltott diszfunkciók, juhoknál nyírási stressz vagy kutyáknál em-

ber-állat interakcióval kapcsolatos stressz); izomgörcsök; vizelet-visszatartási rendellenességek; Alzheimer típusú öregkori elmebaj; multiinfarktusos elmebaj; izomsorvadásos laterális szklerózis; és alacsony vércukorszint emlődőknél, beleértve az embert.

Visszatérve a helyettesítő jelentésekre, az „1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport” kifejezés alatt egyenes vagy elágazó láncú, 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportokat, például a metil-, etil-, izopropil-, terc-butil- vagy hexilcsoportot értjük.

Az (I) általános képletű vegyületek királis centrumokat tartalmazhatnak, így különböző enantiomer formákban lehetnek. A találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük az (I) általános képletű vegyületek összes optikai izomerjét és sztereoizomerjét, valamint ezek keverékeit.

A B helyén $-NR_1R_2$, $-NHCHR_1R_2$, $-OCHR_1R_2$ vagy $-SCHR_1R_2$ általános képletű csoportot és R_3 helyén 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek előállíthatók úgy, hogy valamely, D helyén klóratomot hordozó (II) általános képletű vegyületet – a képletben R_4 , R_5 és R_7 jelentése az (I) általános képletű megadott és R_9 jelentése klóratom vagy metil- vagy metoxycsoport – valamely BH általános képletű vegyülettel – a képletben B jelentése a közvetlenül az előzőekben megadott – vagy egy R_1NH_2 általános képletű vegyülettel reagáltatunk. A reagáltatást oldószerben bázis jelenlétében szobahőmérséklet és 230 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre, adott esetben egy szerves halogenidvegyület, így például rézbromid, réz-jodid, réz-klorid vagy magnézium-bromid, vagy adott esetben egy savas katalizátor, például p-toluolszulfonsav jelenlétében. A reagáltatáshoz alkalmas oldószerek szerves oldószerek, így például a tetrahidrofuran, acetonitril, dimetil-szulfoxid, acetone, 2–5 szénatomot tartalmazó alkanolok, kloroform, benzol, xilol, dioxán, toluol, szulfolán, piridin vagy 1-metil-2-pirrolidinon. Előnyös oldószer a dimetil-szulfoxid vagy 1-metil-2-pirrolidinon.

Ha az előállítani kívánt (I) általános képletű vegyületben B jelentése $-NR_1R_2$ vagy $-NHCHR_1R_2$ általános képletű csoport, akkor egy BH általános képletű vegyület főlegét használhatjuk reagensként és bázisként. Hasznosíthatunk BH általános képletű vegyülettől eltérő bázisokat, így például kálium-karbonátot és tri(1–6 szénatomot tartalmazó)alkil-aminokat is. Ezt a reagáltatást általában 75 °C és 230 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. A reakciót elősegítheti egy szerves halogenid, így például réz-bromid alkalmazása. Ha a reakció nagyon közömbös, akkor a B helyén $-NR_1R_2$ vagy $-NHCHR_1R_2$ általános képletű csoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek előállíthatók a következőkben ismertetésre kerülő kétféle reakcióban. Először valamely (II) általános képletű vegyületet főlegben vett R_1NH_2 általános képletű vegyülettel vagy ammóniával vagy egy ekvivalens ammóniaprekurzorral [például nátrium-nitrít, tetrabutil-amin-nitrít ($n-Bu_4N^+N_3^-$) vagy hidroxil-amin] reagáltatunk 75 °C és 250 °C közötti hőmérsékleten 0 MPa és 2,07 MPa közötti nyomáson egy alkalmas, a korábbiakban említett oldószerben, amikor B helyén $-NHR_1$, $-NH_2$,

–NH₂OH vagy –N₃ csoportot hordozó (I) általános képletű vegyületeket kapunk. Ezután egy, B helyén –N₃ vagy –NH₂OH csoportot hordozó (I) általános képletű vegyületet egy megfelelő, B helyén aminocsoportot hordozó (I) általános képletű vegyülettel alakíthatunk a szakirodalomból jól ismert módszerekkel, mint a hidrogénezés vagy redukálás. A B helyén –NHR₁ vagy –NH₂ csoportot hordozó (I) általános képletű vegyületeket egy megfelelő alkil-halogeniddel egy megfelelő bázis, például lítium- vagy nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amid vagy lítium- vagy nátrium-diizopropilamid vagy n-butil-lítium- vagy kálium-terc-butilát jelenlétében egy alkalmas oldószerben, például tetrahidrofuranban, dioxánban vagy metilén-kloridban alkilezhetjük, amikor egy megfelelő, B helyén –NR₁R₂ általános képletű csoportot hordozó (I) általános képletű vegyületet kapunk. Alternatív módon a B helyén –NHR₁ vagy –NH₂ csoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek acilezése, majd egy bór-hidriddel, például nátrium-bór-hidriddel végzett redukálás útján B helyén –NR₁R₂ általános képletű csoportot hordozó (I) általános képletű vegyületeket kapunk.

Alternatív módon – ha a BH általános képletű vegyület és egy megfelelő (II) általános képletű vegyület közötti reakció nagyon közömbös – savas körülményeket alkalmazhatunk, e célra p-toluolszulfonsavat vagy fenolt vagy az utóbbi valamelyik származékát használva.

Ha B jelentése –OCHR₁R₂ vagy –SCHR₁R₂ általános képletű csoport, akkor hasznosíthatunk egy olyan bázist, amely képes a BH általános képletű vegyületet deprotonálni. Ilyen bázisként megemlíthetünk alkálifém-hidrideket, például nátrium- vagy kálium-hidridet, vagy fémorganikus bázisokat, például nátrium-diizopropilamidot, nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amidot, lítium-diizopropilamidot, lítium-bisz(trimetil-szilil)-amidot vagy n-butil-lítiumot. Oldószerként előnyösen tetrahidrofuránt, dimetil-szulfoxidot, metilén-kloridot, toluolt, szulfolánt vagy 1-metil-2-pirrolidinont használunk, és a reagáltatást jellegzetesen szobahőmérséklet és 180 °C, előnyösen 50 °C és 130 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A B helyén –C(S)R₁ vagy –C(O)R₁ általános képletű csoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek, azaz az (IA) általános képletű vegyületek előállíthatók az 1. reakcióvázlatban bemutatott módon.

A D helyén cianocsoportot és R₉ helyén 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot hordozó (II) általános képletű vegyületek – a képletben R₄, R₅ és R₇ jelentése a korábban megadott –, azaz a (IIA) általános képletű vegyületek előállíthatók a megfelelő, D helyén klóratomot hordozó (II) általános képletű vegyületek és kálium-cianid vagy réz-cianid reagáltatása útján, adott esetben nátrium-p-toluolszulfonát vagy nátrium-metán-szulfonát katalizátor jelenlétében dimetil-szulfoxidban vagy N,N-dimetil-formamidban. Egy ilyen (IIA) általános képletű vegyületet azután az R₁ csoportot – ez a korábbiakban megadott lehet – tartalmazó Grignard-reagenssel reagáltatunk, amikor Q helyén oxigénatomot tartalmazó (IA) általános képletű vegyületeket kapunk. A Q helyén kénatomot tartalmazó (IA) általános képletű vegyületek előállíthatók a megfelelő, Q helyén oxigénatomot tartal-

mazó (IA) általános képletű vegyületeket Lawesson-reagenssel reagáltatva vagy a szakirodalomból e célra jól ismert bármely más módszerrel.

A D helyén hidroxilcsoportot és R₉ helyén 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot hordozó (II) általános képletű vegyületek előállíthatók a 2. reakcióvázlatban bemutatott módon úgy, hogy valamely (IV) általános képletű vegyületet valamely (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk egy savas katalizátor, például p-toluolszulfonsav, hidrogén-klorid vagy kénsav jelenlétében egy alkalmas oldószerben, például toluolban, benzolban vagy xilolban Dean–Stark típusú vízelválasztó feltét alkalmazása mellett 60 °C és 150 °C közötti hőmérsékleteken, előnyösen a reakcióelegy forráspontjának hőmérsékletén. Ha valamely (III) általános képletű vegyület helyett valamely CIC(O)CH(R₇)COO(1–4 szénatomot tartalmazó alkil) általános képletű vegyületet használunk, akkor egy megfelelő, R₉ helyén hidroxilcsoportot tartalmazó vegyületet kapunk. Az R₉ helyén hidroxilcsoportot tartalmazó vegyületek megfelelő klórszármazékokká való átalakítását egy klórozószerrel, például foszfor-oxid-trikloriddal egy bázis, például N-dietil-anilin jelenlétében végrehajtott reagáltatás útján hajthatjuk végre. A (IV) általános képletű vegyületek előállíthatók a megfelelő (V) általános képletű vegyületek savas hidrolizálása útján, a reakcióelegy forráspontjának megfelelő hőmérsékleten. Az e célra célszerűen alkalmazható savakra példaképpen megemlíthetjük a 85%-os foszforsavat, a vizes sósavoldatot és a vizes kénsavoldatot. Az (V) általános képletű vegyületek előállíthatók az 1993. november 26-án benyújtott párhuzamos függő PCT/US 93/11333 számú nemzetközi szabadalmi bejelentésünkben vagy a szakirodalomból e célra jól ismert módszerekkel.

A D helyén hidroxil- vagy cianocsoportot vagy klóratomot hordozó (II) általános képletű vegyületek előállítására egy alternatív módszert mutatunk be a 3. reakcióvázlatban.

Az L és L' helyén alkalmas kilépőcsoportot, például klór- vagy brómatomot vagy mezil-, tozil- vagy metoxicsoportot hordozó (VIII) általános képletű vegyületek egy megfelelő, D helyén hidroxilcsoportot vagy L' csoportot hordozó (IX) általános képletű vegyülettel alakíthatók valamely R₅HN₂ általános képletű aminnal egy sav, például p-toluolszulfonsav vagy kénsav, vagy egy, R₅NH₂ deprotonálására alkalmas bázis, így például n-butil-lítium vagy egy szerves halogenid, például réz-bromid, réz-klorid, réz-jodid vagy magnézium-bromid katalitikus mennyiségének jelenlétében. A reagáltatást adott esetben egy alkalmas oldószerben, például egy alkoholban (így például pentanolban), dimetil-szulfoxidban, szulfolánban vagy dioxánban hajthatjuk végre. Az R₄ csoport bevitele céljából a (IX) általános képletű vegyületek alkilezését a szakirodalomból e célra jól ismert módszerekkel hajthatjuk végre. Előnyösen úgy járunk el, hogy valamely (IX) általános képletű vegyületnek egy közömbös oldószerrel, például egy éterrel (így például dietil-éterrel, tetrahidrofuránnal vagy dioxánnal) vagy egy poláris aprotikus oldószerrel, például dimetil-szulfoxiddal készült oldatához egy bázist, például nátrium-hidridet vagy kálium-hidridet adunk közömbös

gáz atmoszférájában, például nitrogéngáz-atmoszférában, majd ezután valamely R_4L általános képletű vegyületet – a képletben L jelentése a korábban megadott – adagolunk. A reagáltatást előnyösen 0 °C és 25 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. Ha R_4 jelentése halogénatom, akkor az R_4L általános képletű vegyület egy halogénezőszer, például elemi bróm, elemi klór, elemi jód, dietil-amino-kén-trifluorid vagy N-bróm-szukcinimid. Az R_4 helyén tiofenilcsoportot hordozó (X) általános képletű vegyületek előállíthatók úgy, hogy egy megfelelő (IX) általános képletű vegyületet valamely fenil-S-SO_n-fenil általános képletű vegyülettel – a képletben n értéke 0, 1 vagy 2 – reagáltatunk, majd egy így kapott tiofenil-származékot R_4 helyén 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot hordozó (X) általános képletű vegyülettel alakítunk 1–6 szénatomot tartalmazó alkiljoddal végzett reagáltatás, majd a tiofenilcsoport Raney-nikkellel vagy trimetil-szilil-klorid és cink kombinációjával való redukálása útján, egy szelektív monoszubsztituált (X) általános képletű vegyületet kapva.

A találmány szerinti savaddíciós sók szokásos módon állíthatók elő úgy, hogy egy megfelelő (I) általános képletű szabad bázis oldatát vagy szuszpenzióját ekvivaláris mennyiségű gyógyászatilag elfogadható savval kezeljük. A sók elkülönítése céljából hagyományos koncentrációs vagy kristályosítási módszereket alkalmazunk. A célszerűen alkalmazható savakra példaképpen megemlíthetjük az ecetsavat, tejsavat, borostyánkőssavat, maleinsavat, borkőssavat, citromsavat, glükonsavat, aszkorbinsavat, benzoetsavat, cinnaminsavat, fumársavat, kénsavat, foszforsavat, hidrogén-kloridot, hidrogén-bromidot, hidrogén-jodidot, szulfaminsavat és szulfonsavakat, például metánszulfonsavat, benzolszulfonsavat vagy p-toluolszulfonsavat, továbbá ezekkel rokon szerkezetű savakat.

A találmány szerinti vegyületek, azaz az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik beadhatók önmagukban vagy előnyösen gyógyászatilag elfogadható hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal együtt alkotott gyógyászati készítmények formájában egyszeres vagy többszörös dózisokban. A célszerűen alkalmazható gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagokra példaképpen megemlíthetünk szilárd halmazállapotú hígító- vagy töltőanyagokat, steril vizes oldatokat és különböző szerves oldószereket. A találmány szerinti új vegyületek, valamint gyógyászatilag elfogadható hordozó- és/vagy egyéb segédanyagok kombinálása útján kapott gyógyászati készítmények beadhatók a legkülönbözőbb formákban, így például tabletták, porok, gyógycukrok, szirupok vagy injektálható oldatok formájában. Ezek a gyógyászati készítmények kívánt esetben tartalmazhatnak olyan adalékanyagokat, mint például az ízesítőszer, kötőanyagok és egyéb más segédanyagok. Például orális beadás céljából a tabletták tartalmazhatnak különböző segédanyagokat, így például nátrium-citrátot, kalcium-karbonátot vagy kalcium-foszfátot különböző szét- és elősegítő anyagokkal, így például keményítővel, metil-cellulózzal, alginssavval és bizonyos komplex szilikátokkal, kötőanyagokkal, például poli(vinil-pirrolidon)-nal, szacharózzal, zselatinnal vagy akáciagyantával együtt. Járulékosan hasznosíthatunk tablettázási célokra

gyakran csúsztatókat, például magnézium-sztearátot, nátrium-lauril-szulfátot vagy talkumot. A hasonló típusú szilárd készítmények tartalmazhatnak töltőanyagokat is lágy- vagy keményzselatin kapszulákban. E célra előnyös töltőanyag például a laktóz vagy a tejcukor, valamint nagy molekulatömegű polietilén-glikolok. Ha orális beadás céljából vizes szuszpenziók vagy elixírek kívánatosak, akkor a hatóanyagot különböző édesítő- vagy ízesítőszerekkel, színezékekkel vagy színezőanyagokkal és kívánt esetben emulgeáló- vagy szuszpendálószerrel, valamint hígítószerrel, például vízzel, etanollal, propilén-glikollal, glicerinnel vagy ezek kombinációival keverhetjük össze.

Parenterális beadás céljából hasznosíthatjuk a találmány szerinti vegyületek oldatait például szezámolajban, földimogyoró-olajban, vizes propilén-glikolban vagy hasznosíthatunk steril vizes oldatokat. Az ilyen vizes oldatok célszerűen puffertolva vannak, illetve a folyékony hígítószert előzetesen izotóniásra beállítjuk megfelelő mennyiségű nátrium-klorid vagy glükóz alkalmazásával. Ezek a vizes oldatok különösen célszerűen alkalmazhatók intravénás, intramuszkuláris, szubkután és intraperitoneális beadásra. A felhasznált steril vizes közegek a szakirodalomból e célra jól ismert módszerekkel előállíthatók.

A találmány szerinti vegyületek hatásos mennyisége számos tényezőtől, különösen a beadás módjától, továbbá a beteg korától és testtömegétől függ, általában az orvos ezeket a tényezőket figyelembe tudja venni. A dózis függ természetesen a kezelendő betegség jellegétől. Stressz által kiváltott megbetegedések esetén a napi dózis általában a kezelendő beteg testtömegének 1 kg-jára vonatkoztatva 0,1 mg és 50 mg közötti, gyulladásos megbetegedések esetén 0,1 mg és 50 mg közötti, Alzheimer-kór esetén 0,1 mg és 50 mg közötti, gastrointesztinális megbetegedések esetén 0,1 mg és 50 mg közötti, ideges étvágytalanság esetén 0,1 mg és 50 mg közötti, hemorhágiás, azaz vérzéses stressz esetén 0,1 mg és 50 mg közötti, valamint drog- és alkoholmegvonási szimptómák esetén 0,1 mg és 50 mg közötti.

A találmány szerinti vegyületeket általában napi 1–3 alkalommal, azaz napi 1–3 dózisban adjuk be, mimellett mindegyik dózis 0,1 mg és 100 mg közötti hatóanyagot tartalmaz testtömeg-kg-onként, bár változások elképzelhetők a kezelendő egyes testtömegétől és állapotától, a betegség jellegétől és súlyosságától, valamint a beadás módjától függően. Általában azonban testtömeg-kg-ként 1 mg és 50 mg közötti dózis célszerű. Ettől eltérő dózisok is azonban alkalmazhatók, attól függően, hogy a kezelendő emlős melyik fajhoz tartozik, illetve a hatóanyagra adott egyéni választéktól függően, továbbá az alkalmazott gyógyászati készítmény típusától, a beadás időpontjától és időintervallumaitól függően.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik CRF-antagonista aktivitásának meghatározására szolgáló módszereket ismertetnek az *Endocrinology*, 116, 1653–1659 (1985) és *Peptides*, 10, 179–188 (1985) szakirodalmi helyeken. Az IC₅₀-értékekben kifejezett kötési aktivitások az (I) általános képletű vegyületek esetén 0,5 nM és 10 µM között változnak.

A találmányt közelebbről a következő példákkal kívánjuk megvilágítani. Az olvadáspontok nem korrigált értékek. Az NMR-adatokat ppm-egységekben δ -eltolódásként adjuk meg, a minta feloldásához használt oldószer (deuterokloroform, hacsak másképpen nem jelezzük) deutérium-lock-szignáljához képest. A fajlagos forgatóképességeket szobahőmérsékleten a nátrium D-vonalára (589 nm) vonatkoztatva mértük. A kereskedelmi forgalomban kapható reagenseket további tisztítás nélkül hasznosítottuk. Kromatografálás alatt 32–63 μ m szemcseméretű szilikagél alkalmazásával nitrogéngáz-atmoszférában flash-kromatográfiás körülmények között végrehajtott oszlopkromatografálást értünk. A szobahőmérséklet vagy a környezet hőmérséklete alatt 20–25 °C hőmérsékletet értünk. Az összes nemvizes reakciót nitrogéngáz-atmoszférában hajtjuk végre a hozamok maximálása céljából. Csökkentett nyomású bepárláshoz forgó bepárlót használunk.

1. példa

(1-Etil-propil)-[3,5,6-trimetil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]-amin

227 mg (0,72 mmol) 4-klór-3,5,6-trimetil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin, 124 mg p-toluolszulfonsav és 0,5 ml etil-propil-amin 1 ml dimetil-szulfoxiddal készült keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával 4 órán át forraljuk (vékonyréteg-kromatográfián már további reakció nem észlelhető). Ezután a reakcióelegyhez 40 mg réz-bromidot adunk, majd a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával további 15 órán át forraljuk. Ezt követően a reakcióelegyet telített vizes ammónium-klorid-oldattal kvencseljük, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk, barna színű olajat kapva. Az olajos maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és hexán 8:3 térfogatarányú elegyét használva. Ekkor a cím szerinti vegyületet kapjuk színtelen olaj formájában.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃): 6,92 (s, 2H), 3,97 (d, 1H, NH), 3,56 (széles s, 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.

A vegyületet a megfelelő hidrokloridsóvá alakítjuk, amelynek szürkésfehér kristályai dietil-éter és etil-acetát elegyéből végzett átkristályosítás után 201–205 °C hőmérsékleten olvadnak.

2. példa

Butil-[3,6-dimetil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]-etil-amin

98 mg (0,33 mmol) 4-klór-3,6-dimetil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin és 1 ml N-butil-etil-amin 2 ml dimetil-szulfoxiddal készült keverékét olajfürdőben 175–180 °C-on 20 órán át keverjük. Ezt követően a reakciót telített ammónium-klorid-oldat adagolása útján leállítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk, barna színű olajat kapva. Az olajos maradékot szilikagélen oszlopkromatográ-

fiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etil-acetát és hexán 1:9 térfogatarányú elegyét használva. Ekkor színtelen olaj formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃): 6,92 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 3,42 (q, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,91 (s, 6H), 1,57 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 1,13 (t, 3H), 0,90 (t, 3H) ppm.

IR-spektrum (önmagában): 2960, 2920, 1570 cm⁻¹.

Nagy felbontású tömegspektrum (angolszász rövidítéssel: MS):

számított = 364,2627,
talált = 364,26306.

3. példa

2-[3,6-Dimetil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il-amino]-bután-1-ol

380 mg (1,27 mmol) 4-klór-3,6-dimetil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4]piridin és 0,9 ml (S)-2-amino-1-butanol 2 ml dimetil-szulfoxiddal készült keverékét olajfürdőben 190 °C-on 20 órán át melegítjük, majd a reakciót víz adagolása útján leállítjuk. Ezután etil-acetáttal extrahálást végzünk, majd a szerves fázist telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk, barna színű olajat kapva. Az olajos maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etil-acetát és hexán 1:9 térfogatarányú elegyét használva. Így 113 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk sárga olajként.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃): 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.

4. példa

2-[3,6-Dimetil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]-amino]-bután-1-ol és 3,6-dimetil-4-fenoxi-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4]piridin

300 mg (1 mmol) 4-klór-3,6-dimetil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4]piridin, 107 mg (1,2 mmol) (S)-2-amino-1-butanol és 188 mg (2 mmol) fenol keverékét olajfürdőben 190 °C-on 15 órán át melegítjük, majd lehűtjük, a reakciót 2 M vizes nátrium-hidroxid-oldat adagolása útján leállítjuk és kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist elválasztjuk, majd 2 M vizes sósavoldattal és vízzel semlegesítjük, szárítjuk és bepároljuk. A kapott olajos maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroformot használva. Így 157 mg mennyiségben kiindulási anyagot, 52 mg mennyiségben beige színű kristályok alakjában 3,6-dimetil-4-fenoxi-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4]piridin [¹H-NMR-spektrum (CDCl₃): 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]; és 30 mg mennyiségben sárga színű, üveges anyag formájában 2-[3,6-dimetil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]-amino]-bután-1-olt kapunk.

5. példa

[3,6-Dimetil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]-(1-metoxi-metil-propil)-amin

69 mg (0,196 mmol) 2-[3,6-dimetil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]-amino]-bután-1-ol 1 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldathoz hozzáadunk 28 mg (0,7 mmol) 60 tömeg%-os ásványolajos nátrium-hidrid-szuszpenziót, majd 3 órán át tartó keverést követően 0,3 ml metil-jodidot adagolunk. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten másfél órán át keverjük, majd a reakciót víz adagolása útján leállítjuk és dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk, 61 mg mennyiségben nyersterméket kapva. Ezt azután szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroformot használva. Így 43 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk sárga, üveges anyag formájában.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃): 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-spektrum (CHCl₃): 2920, 1586 cm⁻¹.

MS: számított = 366,2413,

talált = 366,24516.

Az üveges termék sárga színű, szilárd hidroklorid-sóvá alakítható.

6. példa

4-(1-Metoxi-metil-propoxi)-3,6-dimetil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin

94 mg (1,33 mmol) 60 tömeg%-os ásványolajos nátrium-hidrid-szuszpenziót hexánnal mosunk, majd 2 ml tetrahidrofuránban szuszpendálunk. A szuszpenzióhoz 0,7 ml 1-metoxi-2-butanolt adunk, majd szobahőmérsékleten 5 percen át keverést végzünk. Ezután beadagoljuk 200 mg (0,665 mmol) 4-klór-3,6-dimetil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4]piridin 1 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyatató hűtő alkalmazásával 15 órán át forraljuk. Ezután a reakciót víz adagolása útján leállítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk, majd bepároljuk, 201 mg mennyiségben a nyers-terméket kapva sárga színű, szilárd anyagként. Ezt az anyagot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként 1 térfogat% metanolt tartalmazó kloroformot használva. Így 175 mg mennyiségben 108 °C olvadáspontú szürkésfehér kristályok alakjában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

IR-spektrum (KBr): 2900, 1600, 1580 cm⁻¹.

MS: számított 367,2253,

talált: 367,22754.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃): 6,93 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,64 (2 készlet 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.

7. példa

3,6-Dimetil-4-(tetrahidrofurán-3-il-oxi)-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin

176 mg (4,4 mmol) 60 tömeg%-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperziót hexánnal mosunk, majd 2 ml tetrahidrofuránban szuszpendálunk. A szuszpenzióhoz

1 ml 3-hidroxi-tetrahidrofuránt adunk, majd szobahőmérsékleten 5 percen át keverést végzünk. Ezután beadagoljuk 200 mg (0,667 mmol) 4-klór-3,6-dimetil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4]piridin 1 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyatató hűtő alkalmazásával 8 órán át forraljuk. Ezután a reakciót víz adagolása útján leállítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist megszáritjuk, majd bepároljuk, 334 mg mennyiségben nyersterméket kapva. Ezt azután szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként 1 térfogat% metanolt tartalmazó kloroformot használva. Így 127 mg mennyiségben 117–119 °C olvadáspontú, beige színű, szilárd anyag formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

IR-spektrum (KBr): 2950, 1600, 1580 cm⁻¹.

MS: számított: 351,1941,

talált: 351,19386.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃): 6,90 (s, 2H), 6,15 (s,

20 1H), 5,07 (m, 1H), 3,9–4,05 (m, 4H), 2,6 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,2–2,3 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,96 (s, 3H) ppm.

8. példa

25 1-[3,6-Dimetil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]-propán-1-on

Szobahőmérsékleten 1,5 ml (1,5 mmol) 1 M etilmagnézium-bromid-oldat 4 ml benzollal készült elegyéhez hozzáadjuk 200 mg (0,690 mmol) 3,6-dimetil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4]piridin-4-karbonitril 4 ml benzollal készült oldatát, majd ugyanezen a hőmérsékleten 10 percen át keverést végzünk. Ezután a reakciót 2 N vizes sósavoldattal adagolása útján leállítjuk, majd 5 percen át keverjük, vízzel feldolgozzuk, 2 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal semlegesítjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist megszáritjuk, majd bepároljuk, sárga színű olajat kapva. Az olajat szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként 5 térfogat% etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. Így 118 mg mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 117–118 °C olvadáspontú, sárga színű, szilárd anyagként.

IR-spektrum (KBr): 2980, 2923, 1691, 1573, 1502 cm⁻¹.

SZABADAMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyületek és gyógyszer-tilag elfogadható savaddíciós sóik – a képletben

B jelentése –NR₁R₂, –NHCHR₁R₂, –OCHR₁R₂, –C(O)R₁, –SCHR₁R₂ vagy –C(S)R₁ általános képletű csoport vagy fenoxicsoport;

R₁ jelentése (1–6 szénatomos)alkilcsoport, amely adott esetben egy hidroxi- vagy (1–4 szénatomos)alkoxi-csoporttal van szubsztituálva;

R₂ jelentése (1–6 szénatomos)alkilcsoport; vagy –CHR₁R₂ együttesen egy oxigénatomot tartalmazó telített 5–8 tagú karbociklusos gyűrűt képez;

60 R₃ jelentése (1–4 szénatomos)alkilcsoport;

R₄ jelentése (1–6 szénatomos)alkilcsoport;
 R₅ jelentése szubsztituált fenilcsoport, amely 1–3 (1–6 szénatomos)alkilcsoporttal van szubsztituálva;
 R₇ jelentése hidrogénatom vagy (1–4 szénatomos)alkilcsoport.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben B jelentése –NR₁R₂, –NHCHR₁R₂ vagy –OCHR₁R₂ általános képletű csoport; R₁ jelentése hidroxil- vagy 1 vagy 2 szénatomot tartalmazó alkoxicsoporthal adott esetben szubsztituált, 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport; és R₂ jelentése 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben B jelentése tetrahidrofuranil-oxi-csoport.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben R₁ jelentése hidroxilcsoporttal szubsztituált 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben R₁ 1 vagy 2 szénatomot tartalmazó alkoxicsoporthal adott esetben szubsztituált, 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot és R₂ 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben B jelentése –NHCHR₁R₂ vagy –OCHR₁R₂ általános képletű csoport, ahol e két csoport –CHR₁R₂ molekuláriszete tetrahidrofuranilgyűrűt képez.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben R₃ jelentése metilcsoport.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben R₄ metil- vagy etilcsoportot jelent.

9. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben (i) R₃ jelentése metilcsoport; (ii) R₄ metil- vagy etilcsoportot jelent; és (iii) R₅ jelentése olyan fenilcsoport, amely 2 vagy 3, egymástól függetlenül megválasztott szubsztituenssel, és pedig 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal helyettesített.

10. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben R₅ jelentése olyan fenilcsoport, amely 2 vagy 3, egymástól függetlenül megválasztott szubsztituenssel, és pedig 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal helyettesített.

11. Az 1. igénypont szerinti vegyületek közül a következőkben felsoroltak és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik:

butil-[3,6-dimetil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]-etil-amin,

3,6-dimetil-4-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin,

[3,6-dimetil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]-(1-metoxi-metil-propil)-amin,

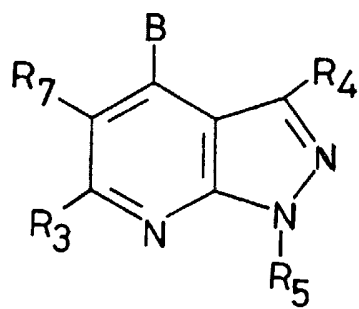
4-(1-metoxi-metil-propoxi)-3,6-dimetil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin és

(1-etil-propil)-[3,5,6-trimetil-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]-amin.

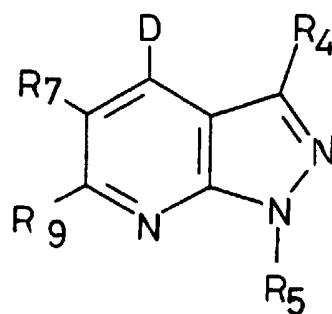
12. Gyógyászati készítmény, előnyösen (a) olyan rendellenességek kezelésére, amelyek esetében a CRF antagonistáz hatása hatékony vagy elősegíti a kezelést, vagy (b) olyan rendellenességek kezelésére, mint a gyulladásos rendellenességek; generalizált szorongásos álla-

potok; pánik; fóbiák; rögeszmés-kényszeres rendellenességek; műtét utáni stresszes állapotok; stressz által kiváltott alvászavarok; fájdalomérzékelési problémák; kedélyállapotbeli zavarok; depresszió; thymus működési zavarok; bipoláris rendellenességek; ciklikus elmeállapot; fáradtsági szindróma; stressz által kiváltott fejfájás; rák; irritábilis bélszindróma; Crohn-betegség; görcsös vastagbél; immundiszfunkció; humán immunhiányos vírus (HIV) okozta fertőzések; neurodegeneratív megbetegedések; Alzheimer-kór; Parkinson-kór; Huntington-kór; a gyomor és bélrendszer megbetegedései; evési rendellenességek; vérzéses stresszállapotok; stresszindukált pszichotikus tünetek; a pajzsmirigyműködés zavarai; az antidiuretikus hormon (ADH) nem megfelelő működéséből adódó szindróma; elhízás; meddőség; fejsérülések; a gerincvelő sérülései; ischaemiás neuronális károsodások; ingerlési neuronális károsodások; epilepszia; szélütés; izomgörcsök; vizelet-visszatartási rendellenességek; Alzheimer típusú öregkori elmebaj; multiinfarktusos elmebaj; izomsorvadásos laterális szklerózis; kémiai függőségek és rázkódások; drog- és alkoholmegvonási tünetek; és alacsony vércukorszint emlősknél, amely hatóanyagként valamely 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet – a képletben a helyettesítők jelentése az 1. igénypontban megadott – vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját tartalmazza a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal.

13. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek – a képletben a helyettesítők jelentése az 1. igénypontban megadott – és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik alkalmazása gyógyászati készítmények előállítására, amelyek előnyösen (a) olyan rendellenességek kezelésére alkalmasak, amelyek esetében a CRF antagonistáz hatása hatékony vagy elősegíti a kezelést, vagy (b) olyan rendellenességek kezelésére, mint a gyulladásos rendellenességek; generalizált szorongásos állapotok; pánik; fóbiák; rögeszmés-kényszeres rendellenességek; műtét utáni stresszes állapotok; stressz által kiváltott alvászavarok; fájdalomérzékelési problémák; kedélyállapotbeli zavarok; depresszió; thymus működési zavarok; bipoláris rendellenességek; ciklikus elmeállapot; fáradtsági szindróma; stressz által kiváltott fejfájás; rák; irritábilis bélszindróma; Crohn-betegség; görcsös vastagbél; immundiszfunkció; humán immunhiányos vírus (HIV) okozta fertőzések; neurodegeneratív megbetegedések; Alzheimer-kór; Parkinson-kór; Huntington-kór; a gyomor és bélrendszer megbetegedései; evési rendellenességek; vérzéses stresszállapotok; stresszindukált pszichotikus tünetek; a pajzsmirigyműködés zavarai; az antidiuretikus hormon (ADH) nem megfelelő működéséből adódó szindróma; elhízás; meddőség; fejsérülések; a gerincvelő sérülései; ischaemiás neuronális károsodások; ingerlési neuronális károsodások; epilepszia; szélütés; izomgörcsök; vizelet-visszatartási rendellenességek; Alzheimer típusú öregkori elmebaj; multiinfarktusos elmebaj; izomsorvadásos laterális szklerózis; kémiai függőségek és rázkódások; drog- és alkoholmegvonási tünetek; és alacsony vércukorszint emlősknél.

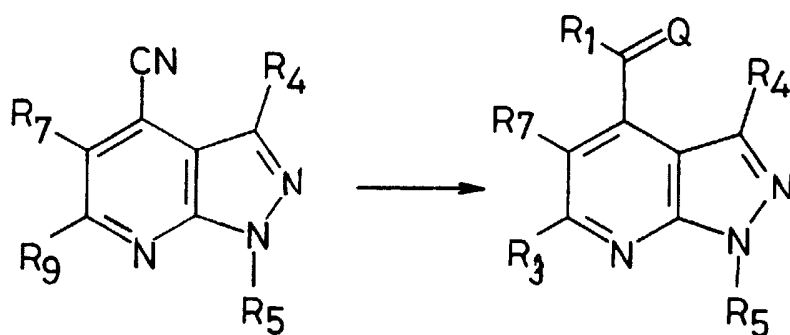


(I)



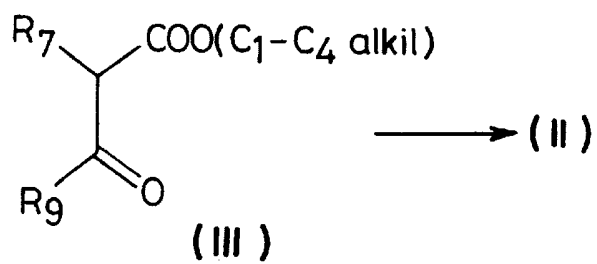
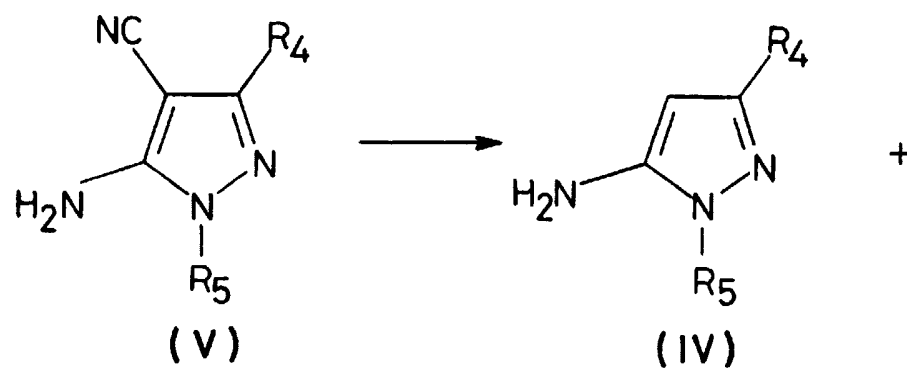
(II)

1. reakcióvázlat



(II A)

(I A)



3. reakcióvázlat

