

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

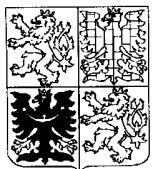
1999 - 411

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 471/04
C 07 D 498/04
C 07 D 417/02
C 07 D 413/02
C 07 D 411/02
A 61 K 31/505
A 61 K 31/44
A 61 K 31/54
A 61 P 5/02

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **23.07.1997**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **06.08.1996**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1996/023453**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.01.2000**
(Věstník č. 1/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/IB97/00918**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/05661**

(71) Přihlašovatel:

PFIZER INC., New York, NY, US;

(72) Původce:

Chen Yuhpyng Liang, Waterford, CT, US;

(74) Zástupce:

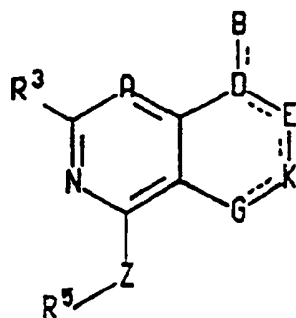
Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1,
110 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Pyrido- nebo pyrimido-6,6- nebo -6,7-
bicyklické deriváty, farmaceutická kompozice
na jejich bázi a způsob léčení chorob**

(57) Anotace:

Pyrido- nebo pyrimido-6,6- nebo -6,7-bicyklické deriváty
obecného vzorce I, kde A, B D, E, K, G, Z, R³ a R⁵ mají význam
uvedený v nárocích. Farmaceutické kompozice na bázi těchto
sloučenin a způsob léčení chorob. Tyto sloučeniny jsou
antagonisty faktoru /hormonu/ uvolňujícímu kortikotropin, CRF,
/CRH/.



(I)

01-27-99-Ho

Pyrido- nebo pyrimido-6,6- nebo -6,7-bicyklické deriváty, farmaceutická kompozice na jejich bázi a způsob léčení chorob

Oblast techniky

Vynález se týká pyrido- nebo pyrimido-6,6- nebo -6,7-bicyklických derivátů, farmaceutických kompozic na bázi těchto sloučenin a způsobů jejich podávání subjektům, které potřebují antagonizovat účinnost faktoru uvolňujícího kortikotropin.

Substituované heterocyklické deriváty podle vynálezu vykazují antagonistickou účinnost proti faktoru (hormonu) uvolňujícímu kortikotropin, CRF, (CRH).

Dosavadní stav techniky

Antagonisty CRF jsou zmiňovány v US patentech č. 4 605 642 a 5 063 245, které se týkají peptidů a pyrazolinonů. Antagonistů CRF se rovněž týkají následující dokumenty: patentová přihláška PCT/IB95/00439 podaná 6. června 1995 a zveřejněná 14. prosince 1995, kde jsou USA určeným státem; patentová přihláška PCT/IB95/00373 podaná 18. května 1995 a zveřejněná 21. prosince 1995, kde jsou USA určeným státem, US patentová přihláška 08/448 539, která byla podána podle PCT 12. listopadu 1993 a do národní fáze v USA vstoupila 14. června 1995; PCT patentová přihláška WO95/10506 podaná 12. října 1993 a zveřejněná 20. dubna 1995 a US patentová přihláška 08/481 413, která byla podána podle PCT 26. listopadu 1993 a do národní fáze v USA vstoupila 24. července 1995; US patentová přihláška 08/254 820 podaná 19. dubna 1995; prozatímní US patentová přihláška 60/008 396

podaná 8. prosince 1995; a prozatímní US patentová přihláška 60/006 333 podaná 8. listopadu 1995. Všechny tyto dokumenty jsou zde citovány náhradou za přenesení celého jejich obsahu do tohoto textu.

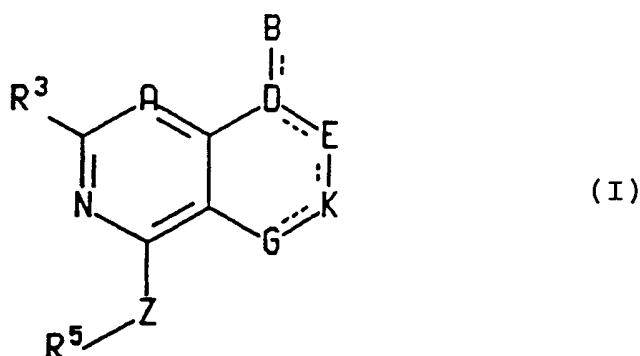
Důležitost antagonistů CRF je objasněna v literatuře, viz například P. Black, Scientific American Science & Medicine, 1995, str. 16 až 25; T. Lovenberg et al., Current Pharmaceutical Design, 1995, 1, 305 až 316 a výše uvedený US patent č. 5 063 245. Nedávný přehled různých účinností, které antagonisty CRF vykazují, je možno nalézt v publikaci M. J. Owens et al., Pharm. Rev. sv. 43, str. 425 až 473 (1991). Také celý obsah této citace je relevantní pro popis tohoto vynálezu. Na základě výzkumu popsaneho v těchto dvou a v jiných citacích jsou antagonisty CRF považovány za účinné při léčbě širokého rozsahu chorob se vztahem ke stresu, poruch nálad, jako je deprese, depresivní fáze, deprese s jedinou epizodou, rekurentní deprese, deprese u zneužitých dětí, poporodní deprese, dysthemie, bipolární poruchy a cyklothymie; syndrom chronické únavy; poruchy vztahu k jídlu, jako je anorexia nervosa a bulimia nervosa; generalizovaná úzkostná porucha; panická porucha; fobie; obsesivně-kompulsivní porucha, posttraumatická stresová porucha, percepce bolesti, jako je fibromyalgie; bolest hlavy; gastrointestinální choroby; hemorrhagický stres; vředy; psychotické epizody indukované stresem; horečka; diarrhea; pooperační ileus, přecitlivělý tračník; syndrom dráždivého střeva; Crohnova choroba; spastický tračník; zánětlivé choroby, jako rheumatoidní arthrititis a osteoarthritis; bolest; asthma; psoriasis; alergie; osteoporosa; předčasný porod; hypertenze, městnavé srdeční selhání; poruchy spánku; neurodegenerativní choroby, jako Alzheimerova choroba, senilní demence Alzheimerova typu, multiinfarktová demence, Parkinsonova choroba a Huntingtonova choroba; úraz hlavy; ischemické poškození neuronů; exci-

totoxické poškození neuronů; epilepsie; mrtvice; poranění míchy; psychosociální nanismus; euthyroidní chorobný syndrom; syndrom nevhodného antidiarrheického hormonu; obezita; závislost na chemických látkách a návyk na ně; symptomy po odnětí drog a alkoholu; neplodnost; rakovina; svalové křeče; inkontinence moči; hypoglykémie a imunitní dysfunkce, jako imunitní dysfunkce indukované stresem, potlačením imunity a infekcí virem lidské imunitní nedostatečnosti; a stresem indukované infekce u lidí a zvířat.

O sloučeninách podle vynálezu se také předpokládá, že budou působit jako inhibitory proteinu vázajícího CRH, a budou proto užitečné při léčení poruch, jejichž léčení lze provádět nebo usnadňovat inhibicí tohoto proteinu. Jako příklady takových poruch je možno uvést Alzheimerovu chorobu a obezitu.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou pyrido- nebo pyrimido-6,6- nebo -6,7-bicyklické deriváty obecného vzorce I



kde

prerušovaná čára představuje vždy případnou dvojnou vazbu;

A představuje dusík nebo skupinu CR⁷;

- B představuje skupinu $-NR^1R^2$, $-CR^1R^2R^{10}$, $-C(=CR^2R^{11})R^1$, $-NHCR^1R^2R^{10}$, $-OCR^1R^2R^{10}$, $-SCR^1R^2R^{10}$, $-CR^2R^{10}NHR^1$, $-CR^2R^{10}OR^1$, $-CR^2R^{10}SR^1$ nebo $-COR^2$ a k D je vázán jednoduchou vazbou; nebo B představuje skupinu $-CR^1R^2$ a k D je vázán dvojnou vazbou, přičemž D je uhlík;
- D představuje dusík nebo skupinu CR^4 a je vázán jednoduchou vazbou ke všem atomům, k nimž je připojen, nebo D představuje uhlík a je dvojnou vazbou vázán k E nebo je dvojnou vazbou vázán k B;
- E představuje kyslík, dusík, síru, skupinu $C=O$, $C=S$, CR^6R^{12} , NR^6 nebo CR^6 , nebo E představuje rozšiřující skupinu s dvouatomovým řetězcem, přičemž jeden ze dvou členů této rozšiřující skupiny představuje kyslík, dusík, síru, skupinu $C=O$, $C=S$, CR^6R^{12} , NR^6 nebo CR^6 a druhý představuje skupinu CR^6R^{12} nebo CR^9 ;
- K a G představuje každý nezávisle skupinu $C=O$, $C=S$, síru, kyslík, skupinu CHR^8 nebo NR^8 , když je vázán jednoduchou vazbou k oběma sousedním kruhovým atomům, nebo dusík nebo skupinu CR^8 , když je k sousednímu kruhovému atomu vázán dvojnou vazbou;
- šesti- nebo sedmičlenný kruh, který obsahuje D, E, K a G může obsahovat 1 až 3 dvojně vazby, 0 až 2 heteroatomy zvolené ze souboru sestávajícího z kyslíku, dusíku a síry a 0 až 2 skupiny $C=O$ nebo $C=S$, přičemž uhlíkové atomy těchto skupin tvoří část kruhu a kyslíkové a sírové atomy jsou substituenty na kruhu;

R^1 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovanou jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z hydroxyskupiny, fluoru, chloru, bromu, jodu, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, skupiny CF_3 , $-C(=O)$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-C(=O)$ -O-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-OC(=O)$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-OC(=O)N(alkyl)$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v první a 1 až 2 atomy uhlíku ve druhé alkylové části, $-NHCO$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-COOH$, $-COO$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-CONH$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-CON(alkyl)$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v první a 1 až 2 atomy uhlíku ve druhé alkylové části, $-S$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, $-CN$, $-NO_2$, $-SO$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, $-SO_2$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, $-SO_2NH$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku a $SO_2N(alkyl)$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v první a 1 až 2 atomy uhlíku ve druhé alkylové části, přičemž každá z alkylskupin s 1 až 4 atomy uhlíku uvedená v definici R^1 popřípadě obsahuje jednu nebo dvě dvojně nebo trojně vazby;

R^2 představuje alkylskupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, která popřípadě obsahuje jednu až tři dvojně nebo trojně vazby; arylskupinu nebo alkylenarylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části, přičemž arylskupina a arylová část uvedené alkylenarylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části jsou zvoleny ze souboru sestávajícího z fenyl-, naftyl-, thienyl-, benzothienyl-, pyridyl-, chinolyl-, pyrazinyl-, pyrimidinyl-, imidazolyl-, furyl-, benzofuryl-, benzothiazolyl-, isothiazolyl-,

pyrazolyl-, pyrrolyl-, indolyl-, pyrrolopyridyl-, oxazolyl- a benzoxazolylskupiny; cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku nebo alkylencykloalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenové a 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části, přičemž jeden nebo dva atomy uhlíku v uvedené cykloalkylskupině a pěti- až osmičlenné cykloalkylové části uvedené alkylencykloalkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenové a 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části jsou popřípadě nezávisle nahrazeny atomy kyslíku nebo síry a každá z výše uvedených skupin R^2 je popřípadě substituována jedním až třemi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z chloru, fluoru, hydroxyskupiny a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku nebo jedním substituentem zvoleným ze souboru sestávajícího z alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, skupiny $-OC(=O)-alkyl$ s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, $-OC(=O)N(alkyl)-alkyl$ s 1 až 4 atomy uhlíku v první a 1 až 2 atomy uhlíku ve druhé alkylové části, $-S-alkyl$ s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupiny, $-NH-alkyl$ s 1 až 2 atomy uhlíku, $-N(alkyl)-alkyl$ s 1 až 2 atomy uhlíku v první a 1 až 4 atomy uhlíku ve druhé alkylové části, $-N-(alkyl)-CO-(alkyl)$ s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, $-NHCO-alkyl$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-COOH$, $-COO-alkyl$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-CONH-alkyl$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-CON-(alkyl)-alkyl$ s 1 až 4 atomy uhlíku v první a 1 až 2 atomy uhlíku ve druhé alkylové části, $-SH$, $-CN$, $-NO_2$, $-SO-alkyl$ s 1 až 4 atomy uhlíku, $-SO_2-alkyl$ s 1 až 4 atomy uhlíku, $-SO_2NH-alkyl$ s 1 až 4 atomy uhlíku a $-SO_2N-(alkyl)-alkyl$ s 1 až 4 atomy uhlíku v první a 1 až 2 atomy uhlíku ve druhé alkylové části;

$-NR^1R^2$ nebo $-CR^1R^2R^{10}$ mohou tvořit nasycený tří- až osmičlenný karbocyklický kruh, přičemž takové kruhy, pokud jsou pěti- až osmičlenné, mohou popřípadě obsahovat jednu nebo dvě dvojně vazby a jeden nebo dva kruhové atomy uhlíku takových pěti- až osmičlenných kruhů jsou popřípadě nezávisle nahrazeny atomy kyslíku nebo síry nebo NZ^3 , kde Z^3 představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^3 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, -O-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, chlor, fluor, brom, jod, skupinu -S-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo $-SO_2$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^4 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, hydroxyskupinu nebo fluor;

R^6 , R^8 a R^9 , připojený k atomu uhlíku, představuje nezávisle vždy vodík, alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, fluor, chlor, brom, jod, hydroxyskupinu, hydroxymethylskupinu, formylskupinu, trifluormethylskupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, skupinu -O-alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku, -N-(alkyl)-alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, -S-alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku, -CO-alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části, -C(=O)H nebo -C(=O)O-alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž každá z alkylových částí s 1 až 2 atomy uhlíku ve výše uvedené definici R^6 , R^8 a R^9 popřípadě obsahuje jednu dvojnou nebo trojnou vazbu; a každý z R^6 , R^8 a R^9 , když je připojen k atomu dusíku, představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^5 představuje fenyl-, naftyl-, pyridyl- nebo pyrimidinylskupinu, z nichž každá je substituována dvěma až čtyřmi substituenty R^{15} , přičemž jeden až tři takové substituenty mohou být nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z chloru, alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, -O-alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a alkylen-O-alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, a jeden z takových substituentů může být zvolen ze souboru sestávajícího z bromu, jodu, formylskupiny, kyanoskupiny, trifluormethylskupiny, nitroskupiny, aminoskupiny, skupiny -NH-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, -N-(alkyl)-alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku v první a 1 až 6 atomy uhlíku ve druhé alkylové části, -C(=O)O-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, -C(=O)-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, -COOH, -SO₂NH-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, -SO₂N(alkyl)-alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku v první a 1 až 4 atomy uhlíku ve druhé alkylové části, -SO₂NH₂, -NHSO₂-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, -S-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku a SO₂-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž každá z alkylových částí s 1 až 4 atomy uhlíku a 1 až 6 atomy uhlíku ve výše uvedené definici R^5 je popřípadě substituována jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru, hydroxyskupiny, aminoskupiny, methylaminoskupiny, dimethylaminoskupiny a acetylskupiny;

R^7 představuje vodík, methylskupinu, halogen (například chlor, fluor, jod nebo brom), hydroxyskupinu, methoxyskupinu, skupinu -C(=O)-alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části, -C(=O)O-alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části, trifluormethoxysku-

pinu, hydroxymethylskupinu, trifluormethylskupinu nebo formylskupinu;

- R^{10} představuje vodík, hydroxyskupinu, methoxyskupinu nebo fluor;
- R^{11} představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;
- R^{12} představuje vodík nebo methylskupinu; a
- Z představuje skupinu NH, kyslík, síru, skupinu -N-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu $CR^{13}R^{14}$, kde R^{13} a R^{14} představuje nezávisle vždy vodík nebo methylskupinu, přičemž jeden z R^{13} a R^{14} popřípadě může představovat kyanoskupinu;

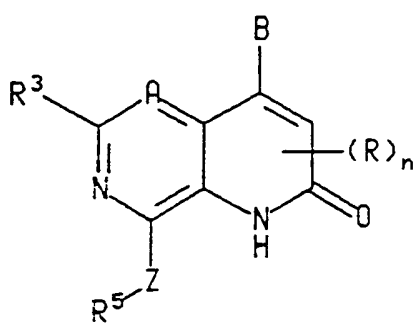
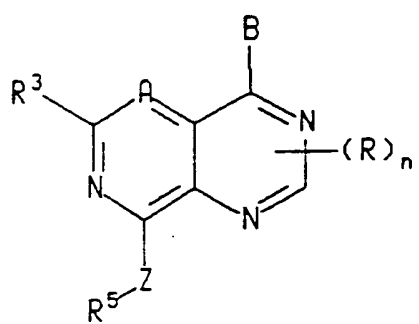
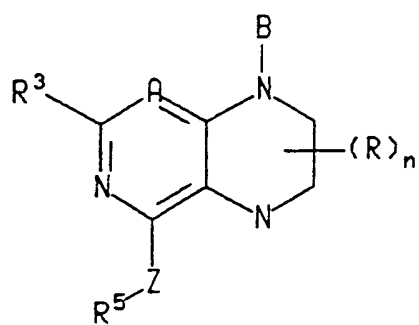
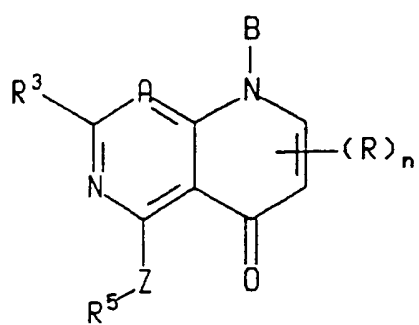
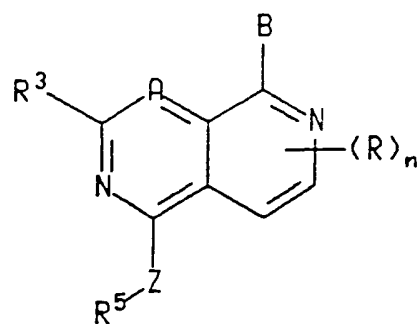
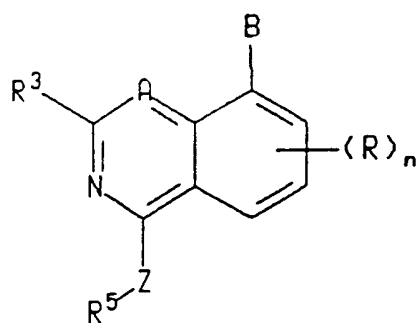
přičemž však

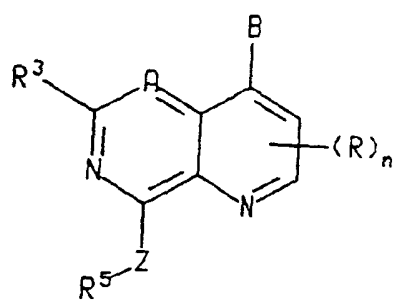
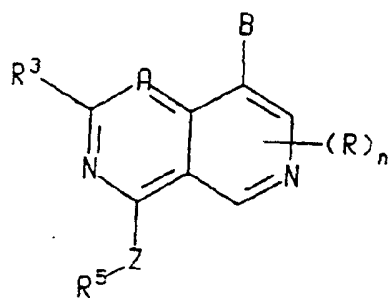
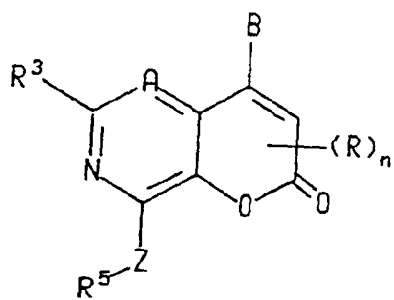
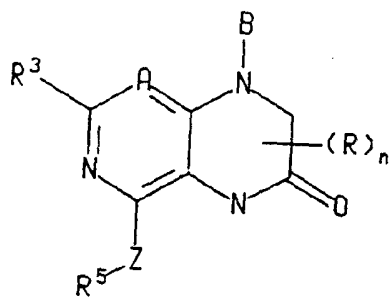
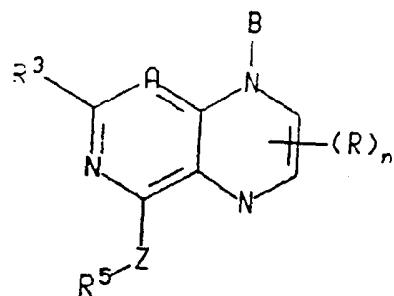
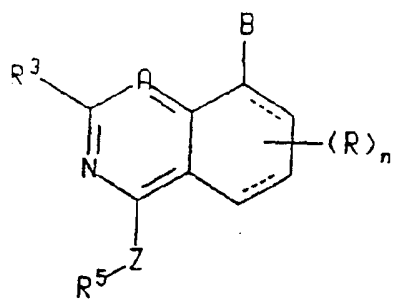
(a) v šesti- nebo sedmičlenných kruzích v obecném vzorci I se nemohou vyskytovat dvě dvojné vazby vedle sebe a

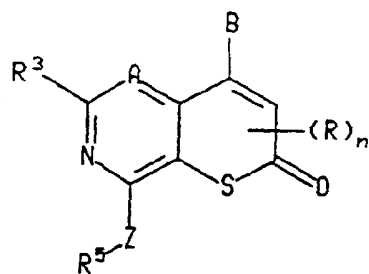
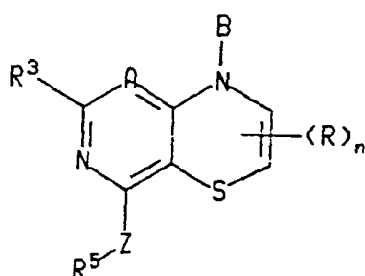
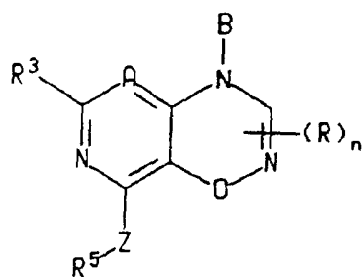
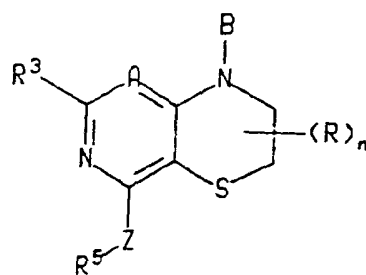
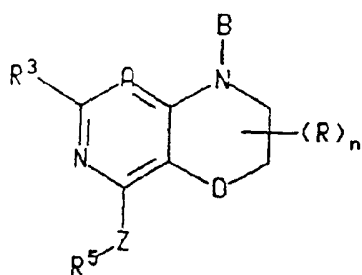
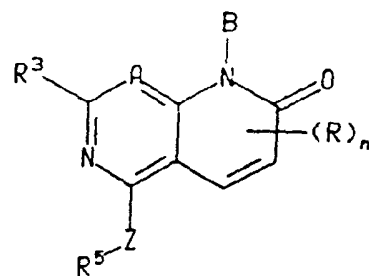
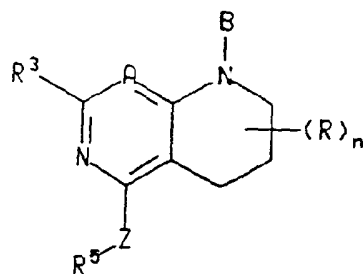
(b) když D představuje uhlík a k B je připojen dvojnou vazbou, potom B představuje skupinu CR^1R^2 ;

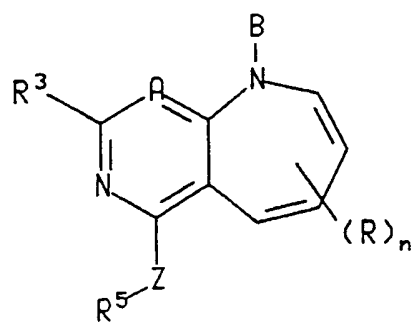
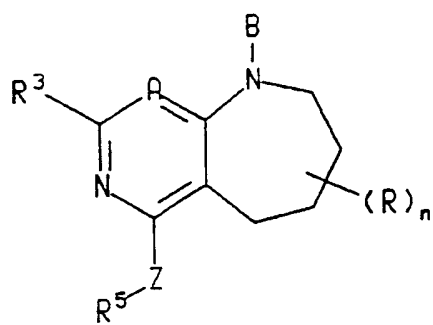
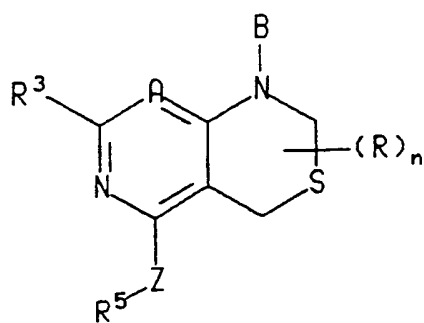
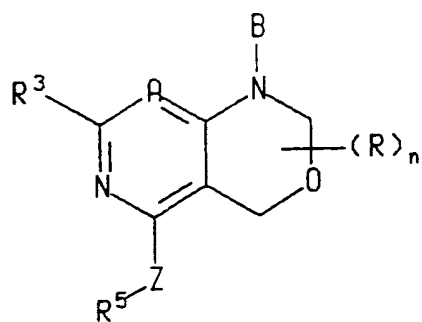
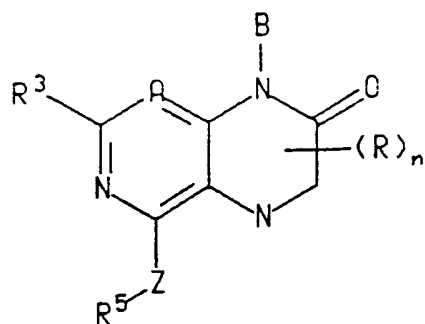
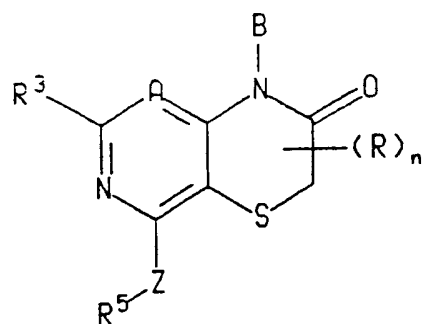
a jejich farmaceuticky vhodné soli.

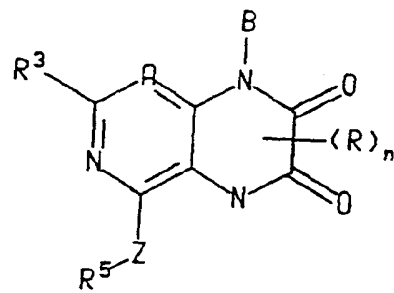
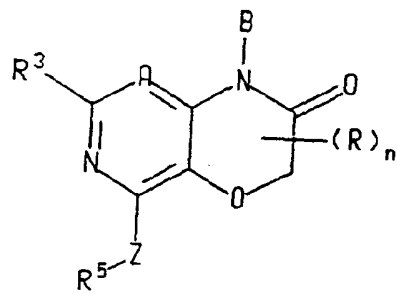
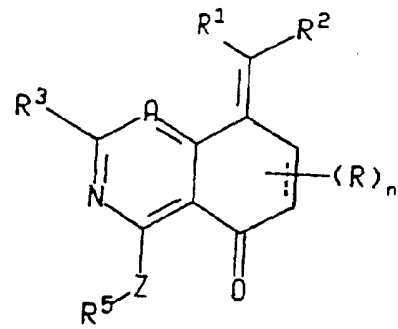
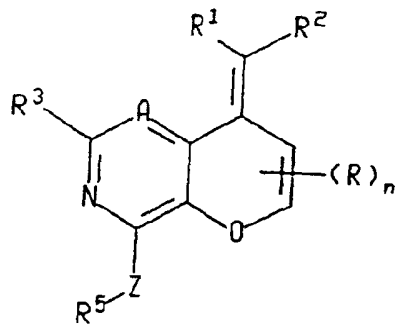
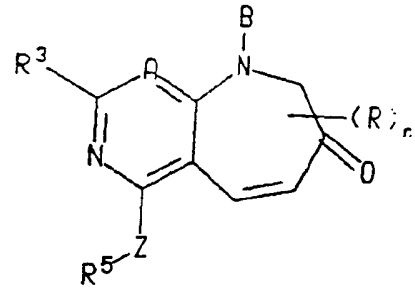
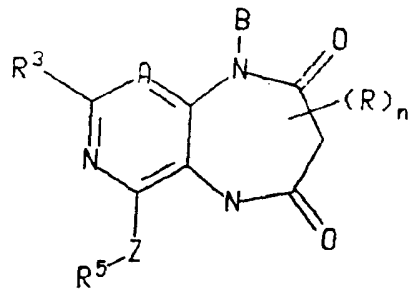
Jako příklady konkrétnějších významů sloučenin obecného vzorce I je možno uvést sloučeniny následujících obecných vzorců, kde $(R)_n$ představuje 0 až 2 substituenty definované výše u obecného vzorce I.

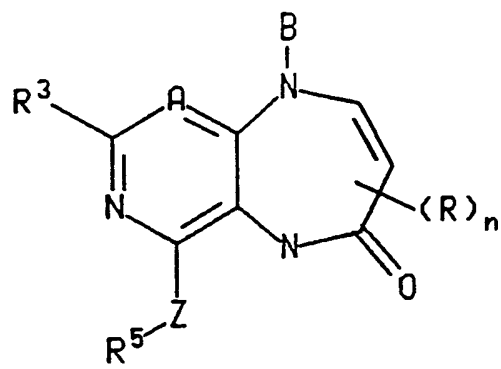
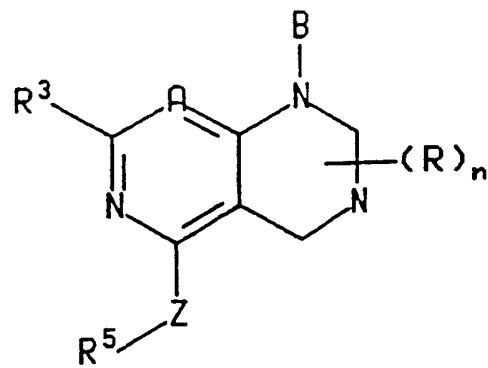




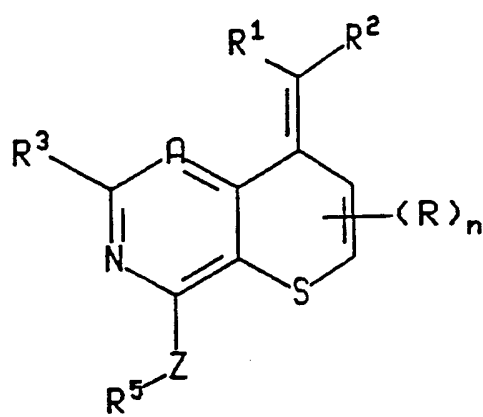








a



V konkrétnějším provedení jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde B představuje skupinu $-\text{CHR}^1\text{R}^2$ nebo $-\text{NR}^1\text{R}^2$ a R^1 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jednou hydroxyskupinou, fluorem, trifluormethylskupinou nebo alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a popřípadě obsahuje jednu dvojnou nebo trojnou vazbu; a R^2 představuje benzylskupinu nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která popřípadě obsahuje jednu dvojnou nebo trojnou vazbu, přičemž uvedená alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku a fenylová část uvedené benzylskupiny jsou popřípadě monosubstituovány fluorem, alkylskupinou s 1 až 2 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 2 atomy uhlíku nebo chlorem.

V jiném konkrétnějším provedení jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde R^3 představuje methylskupinu, ethylskupinu, chlor nebo methoxy skupinu; R^6 , R^8 a R^9 představuje každý nezávisle vodík nebo methylskupinu; R^5 představuje disubstituovanou nebo trisubstituovanou fenylyskupinu, pyridylskupinu nebo pyrimidinylskupinu, z nichž každá je substituována až třemi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, skupiny $-\text{O-alkyl}$ s 1 až 4 atomy uhlíku, a alkylen- $-\text{O-alkyl}$ s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylenové a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, a jeden ze substituentů je nezávisle zvolen ze souboru sestávajícího z trifluormethylskupiny, trifluormethoxy skupiny, skupiny CHO , alkyl-OH s 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupiny, chloru, fluoru, bromu, jodu a nitroskupiny, přičemž každá z výše uvedených alkylskupin s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě obsahuje jednu dvojnou nebo trojnou vazbu; a Z představuje kyslík nebo skupinu NH..

V jiném konkrétnějším provedení jsou předmětem vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde A představuje dusík nebo skupinu CH.

Jako příklady přednostních sloučenin obecného vzorce I je možno uvést:

1-(1-ethylpropyl)-4,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
-1,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b]pyrazin-3-on;

1-(1-ethylpropyl)-4,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
-1,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b]pyrazin-3-on;

1-(1-ethylpropyl)-4,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin;

1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin;

methylester 1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-2-oxo-5-(2,4,6-tri-
methylfenoxy)-1,2,3,4-tetrahydro[1,6]naftyridin-3-karboxy-
lové kyseliny;

isopropylester 1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-2-oxo-5-(2,4,6-
-trimethylfenoxy)-1,2,3,4-tetrahydro[1,6]naftyridin-3-kar-
boxylové kyseliny;

1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-3,4-
-dihydro-1H-[1,6]naftyridin-2-on;

1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
-1,2,3,4-tetrahydro[1,6]naftyridin;

1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1,4-
-dihydro-2H-3-oxa-1,6-diazanaftalen;

1-(1-ethylpropyl)-4,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
-1,4-dihydro-2H-3-oxa-1,6-diazanaftalen;

1-(1-ethylpropyl)-3,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
-3,4-dihydro-1H-3-oxa-[1,6]-naftyridin-2-on a

1-(1-ethylpropyl)-3,3,6-trimethyl-4-(2,4,6-trimethyl-
fenoxy)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin.

Jako příklady dalších sloučenin obecného vzorce I
je možno uvést:

1-(1-ethylpropyl)-4,7-dimethyl-5-(4-brom-2,6-dimethyl-
fenoxy)-1,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b]pyrazin-3-on;

1-(1-ethylpropyl)-4,7-dimethyl-5-(4-brom-2,6-dimethyl-
fenoxy)-1,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b]pyrazin-3-on;

1-(1-ethylpropyl)-4,7-dimethyl-5-(4-brom-2,6-dimethyl-
fenoxy)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin;

1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-5-(4-brom-2,6-dimethyl-
fenoxy)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin;

methylester 1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-2-oxo-5-(4-brom-
-2,6-dimethylfenoxy)-1,2,3,4-tetrahydro[1,6]naftyridin-
-3-karboxylové kyseliny;

isopropylester 1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-2-oxo-5-(4-brom-
-2,6-dimethylfenoxy)-1,2,3,4-tetrahydro[1,6]naftyridin-
-3-karboxylové kyseliny;

1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-5-(4-brom-2,6-dimethylfenoxy)-
-3,4-dihydro-1H-[1,6]naftyridin-2-on;

1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-5-(4-brom-2,6-dimethylfenoxy)-
-1,2,3,4-tetrahydro[1,6]naftyridin;

1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-5-(4-brom-2,6-dimethylfenoxy)-
-1,4-dihydro-2H-3-oxa-1,6-diazanaftalen;

1-(1-ethylpropyl)-4,7-dimethyl-5-(4-brom-2,6-dimethyl-
fenoxy)-1,4-dihydro-2H-3-oxa-1,6-diazanaftalen;

1-(1-ethylpropyl)-3,7-dimethyl-5-(4-brom-2,6-dimethyl-
fenoxy)-3,4-dihydro-1H-3-oxa[1,6]naftyridin-2-on;

1-(1-ethylpropyl)-3,3,6-trimethyl-4-(4-brom-2,6-dimethyl-
fenoxy)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin;

1-(1-ethylpropyl)-4,7-dimethyl-5-(4-chlor-2,6-dimethyl-
fenoxy)-1,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b]pyrazin-3-on;

1-(1-ethylpropyl)-4,7-dimethyl-5-(4-chlor-2,6-dimethyl-
fenoxy)-1,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b]pyrazin-3-on;

1-(1-ethylpropyl)-4,7-dimethyl-5-(4-chlor-2,6-dimethyl-
fenoxy)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin;

1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-5-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-
-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin;

methylester 1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-2-oxo-5-(4-chlor-
-2,6-dimethylfenoxy)-1,2,3,4-tetrahydro[1,6]naftyridin-
-3-karboxylové kyseliny;

isopropylester 1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-2-oxo-5-(4-chlor-
-2,6-dimethylfenoxy)-1,2,3,4-tetrahydro[1,6]naftyridin-
-3-karboxylové kyseliny;

1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-5-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-
-3,4-dihydro-1H-[1,6]naftyridin-2-on;

1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-5-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-
-1,2,3,4-tetrahydro-[1,6]naftyridin;

1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-5-(4-chlor-2,6-dimethylfenoxy)-
-1,4-dihydro-2H-3-oxa-1,6-diazanaftalen;

1-(1-ethylpropyl)-4,7-dimethyl-5-(4-chlor-2,6-dimethyl-
fenoxy)-1,4-dihydro-2H-3-oxa-1,6-diazanaftalen;

1-(1-ethylpropyl)-3,7-dimethyl-5-(4-chlor-2,6-dimethyl-
fenoxy)-3,4-dihydro-1H-3-oxa-[1,6]naftyridin-2-on;

1-(1-ethylpropyl)-3,3,6-trimethyl-4-(4-chlor-2,6-dimethyl-
fenoxy)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin;

1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1,4-
-dihydro-2H-pyrimido[4,5-d][1,3]oxazin;

[1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-1,4-dihydro-2H-3-oxa-1,6-di-
azanaftalen-5-yl]-(2,4,6-trimethylfenyl)amin;

[1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-1,4-dihydro-2H-pyrimido[4,5-d]-
[1,3]oxazin-5-yl]-(2,4,6-trimethylfenyl)amin;

3-[7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-4H-3-oxa-1,6-diaza-
naftalen-1-yl]pentan-1-ol;

2-[7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-4H-3-oxa-1,6-diaza-
naftalen-1-yl]butan-1-ol;

1-(1-ethylbutyl)-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1,4-
-dihydro-2H-3-oxa-1,6-diazanaftalen;

7-methyl-1-(1-propylbutyl)-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1,4-dihydro-2H-3-oxa-1,6-diazanaftalen;

1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenylamino)-1,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b]pyrazin-3-on;

8-(1-ethylpropyl)-2-methyl-4-(2,4,6-trimethylfenylamino)-7,8-dihydro-5H-pteridin-6-on;

8-(1-ethylpropyl-2-methyl-4-(2,4,6-trimethylfenoxy)-7,8-dihydro-5H-pteridin-6-on;

8-(1-ethylpropyl)-2-methyl-4-(2,4,6-trimethylfenoxy)-5,6,7,8-tetrahydropteridin;

[8-(1-ethylpropyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydropteridin-4-yl]-(2,4,6-trimethylfenyl)amin;

[1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-5-yl]-(2,4,6-trimethylfenyl)amin;

[1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-5-yl]-(2,4,6-trimethylfenyl)amin;

1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin;

8-(1-ethylpropyl)-2-methyl-4-(2,4,6-trimethylfenoxy)-5,6,7,8-tetrahydropteridin;

[8-(1-ethylpropyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydropteridin-4-yl]-(2,4,6-trimethylfenyl)amin;

[1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro[1,6]naftyridin-5-yl]-(2,4,6-trimethylfenyl)amin;

8-(1-ethylpropyl)-2-methyl-4-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin;

[8-(1-ethylpropyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]-
pyrimidin-4-yl]-(2,4,6-trimethylfenyl)amin;

1-(1-ethylpropyl)-4,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
-1,4-dihydro-2H-pyrimido[4,5-d][1,3]oxazin;

[1-(1-ethylpropyl)-4,7-dimethyl-1,4-dihydro-2H-pyrimido-
[4,5-d][1,3]oxazin-5-yl]-(2,4,6-trimethylfenyl)amin;

[1-(1-ethylpropyl)-4,7-dimethyl-1,4-dihydro-2H-3-oxa-1,6-
-diazanaftalen-5-yl]-(2,4,6-trimethylfenyl)amin;

1-(1-hydroxymethylpropyl)-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfen-
oxy)-1,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b]pyrazin-3-on;

1-(1-hydroxymethylpropyl)-4,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethylfen-
oxy)-1,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b]pyrazin-3-on;

2-[4,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-3,4-dihydro-2H-
-pyrido[3,4-b]pyrazin-1-yl]butan-1-ol;

2-[7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-3,4-dihydro-2H-pyri-
do[3,4-b]pyrazin-1-yl]butan-1-ol;

2-[7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-3,4-dihydro-2H-[1,6]-
naftyridin-1-yl]butan-1-ol;

2-[4,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-4H-3-oxa-1,6-di-
azanaftalen-1-yl]butan-1-ol;

5-(1-ethylpropyl)-3-methyl-1-(2,4,6-trimethylfenoxy)iso-
chinolin;

diethyl-[3-methyl-1-(2,4,6-trimethylfenoxy)isochinolin-5-yl]-amin;

[5-(1-ethylpropyl)-3-methylisochinolin-1-yl]-(2,4,6-trimethylfenyl)amin;

N-5-butyl-N-5-ethyl-3-methyl-N1-(2,4,6-trimethylfenyl)isochinolin-1,5-diamin;

5-(1-ethylpropyl)-3-methyl-1-(2,4,6-trimethylfenoxy)[2,6]-naftyridin;

5-(1-ethylpropyl)-3-methyl-1-(2,4,6-trimethylfenoxy)[2,7]-naftyridin;

4-(1-ethylpropyl)-6-methyl-8-(2,4,6-trimethylfenoxy)[1,7]-naftyridin;

[5-(1-ethylpropyl)-3-methyl-[2,6]naftyridin-1-yl]-(2,4,6-trimethylfenyl)amin;

1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenylamino)-1H-[1,6]naftyridin-2-on;

4-(1-ethylpropyl)-6-methyl-8-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1H-[1,7]naftyridin-2-on;

4-diethylamino-6-methyl-8-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1H-[1,7]naftyridin-2-on;

4-diethylamino-6-methyl-8-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1H-[1,7]naftyridin-2-on;

1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin;

1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-2,3-dihydro-1H-4-oxa-1,6-diazanaftalen;

1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-2,3-dihydro-1H-4-thia-1,6-diazanaftalen;

[1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,6]naftyridin-5-yl]-(2,4,6-trimethylfenyl)amin;

[1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-2,3-dihydro-1H-4-oxa-1,6-diazanaftalen-5-yl]-2,4,6-trimethylfenyl)amin;

[1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-2,3-dihydro-1H-4-thia-1,6-diazanaftalen-5-yl]-2,4,6-trimethylfenyl)amin;

[1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]-pyrazin-5-yl]-(2,4,6-trimethylfenyl)amin;

[1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]-pyrazin-5-yl]-(2,4,6-trimethylfenyl)amin;

1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1,4-dihydro-2H-3-thia-1,6-diazanaftalen;

1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin;

1-(1-ethylpropyl)-3,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin;

1-(1-ethylpropyl)-4,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1,2,3,4-tetrahydro[1,6]naftyridintetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin;

1-(1-ethylpropyl)-4,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
-1,4-dihydro-2H-3-thia-1,6-diazanaftalen;

1-(1-ethylpropyl)-4,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin;

4-(1-ethylpropyl)-6-methyl-8-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyrano-
[2,3-c]pyridin-2-on;

1-sek.butyl-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1,4-dihydro-
-2H-pyrido[3,4-b]pyrazin-3-on;

1-sek.butyl-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1,2,3,4-
-tetrahydro[1,6]-3-naftyridin;

1-sek.butyl-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1,4-dihydro-
-2H-3-oxa-1,6-diazanaftalen;

1-sek.butyl-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1,2,3,4-
-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin;

1-sek.butyl-4,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1,4-di-
hydro-2H-3-oxa-1,6-diazanaftalen;

1-sek.butyl-4,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1,2,3,4-
-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin;

7-methyl-1-(1-propylbutyl)-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
-1,2,3,4-tetrahydro[1,6]naftyridin;

5-sek.butyl-3-methyl-1-(2,4,6-trimethylfenoxy)isochinolin;

diethyl-[3-methyl-1-(2,4,6-trimethylfenoxy)isochinolin-5-yl]-
amin;

[5-sek.butyl-3-methylisochinolin-1-yl]-(2,4,6-trimethylfenyl)-amin;

N-5-butyl-N-5-ethyl-3-methyl-N1-(2,4,6-trimethylfenyl)isochinolin-1,5-diamin;

5-sek.butyl-3-methyl-1-(2,4,6-trimethylfenoxy)-[2,6]naftyridin;

5-sek.butyl-3-methyl-1-(2,4,6-trimethylfenoxy)-[2,7]naftyridin;

4-sek.butyl-6-methyl-8-(2,4,6-trimethylfenoxy)-[1,7]naftyridin;

[5-sek.butyl-3-methyl-[2,6]naftyridin-1-yl]-(2,4,6-trimethylfenyl)amin;

1-sek.butyl-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenylamino)-1H-[1,6]-naftyridin-2-on;

4-sek.butyl-6-methyl-8-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1H-[1,7]-naftyridin-2-on;

4-diethylamino-6-methyl-8-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1H-[1,7]-naftyridin-2-on;

4-diethylamino-6-methyl-8-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1H-[1,7]-naftyridin-2-on;

1-sek.butyl-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin;

1-sek.butyl-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-2,3-dihydro-1H-4-oxa-1,6-diazanaftalen;

1-sek.butyl-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-2,3-dihydro-
-1H-4-thia-1,6-diazanaftalen;

[1-sek.butyl-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,6]naftyridin-
-5-yl]-(2,4,6-trimethylfenyl)amin;

[1-sek.butyl-7-methyl-2,3-dihydro-1H-4-oxa-1,6-diazanaftalen-
-5-yl]-(2,4,6-trimethylfenyl)amin;

[1-sek.butyl-7-methyl-2,3-dihydro-1H-4-thia-1,6-diazanafta-
len-5-yl]-(2,4,6-trimethylfenyl)amin;

[1-sek.butyl-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyra-
zin-5-yl]-(2,4,6-trimethylfenyl)amin;

[1-sek.butyl-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyra-
zin-5-yl]-(2,4,6-trimethylfenyl)amin;

1-sek.butyl-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1,4-dihydro-
-2H-3-thia-1,6-diazanaftalen;

1-sek.butyl-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1,2,3,4-
-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin;

1-sek.butyl-3,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1,2,3,4-
-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin;

1-sek.butyl-4,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1,2,3,4-
-tetrahydro-[1,6]naftyridintetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin;

1-sek.butyl-4,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1,4-di-
hydro-2H-3-thia-1,6-diazanaftalen;

1-sek.butyl-4,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1,2,3,4-
-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin a

4-sek.butyl-6-methyl-8-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyrano[2,3-c]-pyridin-2-on.

Alkylskupiny, jakož i alkylové části jiných skupin uváděné v tomto textu (například v alkoxy skupině) mohou mít mohou být lineární nebo rozvětvené nebo cyklické (například cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl nebo cyklohexyl), nebo mohou být lineární nebo rozvětvené a obsahovat cyklické zbytky.

Předmětem vynálezu je dále farmaceutická kompozice pro léčbu, prevenci nebo inhibici (a) chorob, jejichž léčbu je možno provádět nebo usnadňovat antagonizací CRF, jako jsou například choroby, jejichž vznik ke vyvolán nebo usnadněn CRF, nebo (b) chorob zvolených ze souboru sestávajícího ze zánětlivých chorob, jako je rheumatoidní arthritida a osteoarthritis, bolest, asthma, psoriasis a alergie; generalizovaných úzkostných poruch; paniky; fobie; obsesivně-kompulsivní poruchy; posttraumatické stresové poruchy; poruch spánku indukovaných stresem; percepce bolesti, jako je fibromyalgie; poruch nálady, jako jsou deprese, jako depresivní fáze, deprese s jedinou epizodou, rekurentní deprese, deprese u zneužitých dětí, poruchy nálady spojené s premenstruačním syndromem a poporodní deprese; dysthémie; bipolárních poruch; cyklothymie; syndromu chronické únavy; bolesti hlavy vyvolané stresem; rakoviny; syndromu dráždivého střeva; Crohnovy choroby; spastického tračníku; pooperační neprůchodnosti střev; vředů; diarrhey; horečky vyvolané stresem; infekcí virem lidské imunitní nedostatečnosti (HIV); neurodegenerativních chorob, jako Alzheimerovy choroby, Parkinsonovy choroby a Huntingtonovy choroby; gastrointestinálních chorob; poruch vztahu k jídlu, jako anorexia a bulimia nervosa; hemorrhagického stresu; závislostí a návyků na chemických látkách (například závislosti na alkoholu, nikotinu,

kokainu, heroinu, benzodiazepinech nebo jiných látkách); symptomů po odnětí alkoholu a drog; psychotických epizod indukovaných stresem; euthyroidního chorobného syndromu; syndromu nevhodného antidiarrheického hormonu; obezity; neplodnosti; poranění hlavy; poranění míchy; ischemického poškození neuronů (například cerebrální ischemie, jako ischemie podvěsku mozkového); excitotoxického poškození neuronů; epilepsie; mrtvice; imunitních dysfunkcí, jako imunitních dysfunkcí indukovaných stresem (například stresového syndromu vepřů, kinetóz hovězího skotu, paroxysmální fibrilace u koní, dysfunkce indukované omezeným pohybem u kuřat, stresu po ostříhání u ovcí nebo stresu u psů vyvolaného interakcí člověk-zvíře); svalových křečí; inkontinence moči; senilní demence Alzheimerova typu; multiinfarktové demence; amyotrofické laterální sklerosy; hypertenze; tachykardie; městnavého srdečního selhání; osteoporosy; předčasného porodu; a hypoglykemie u savců, včetně člověka, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl v množství účinném pro léčbu takové choroby, a farmaceuticky vhodný nosič.

Předmětem vynálezu je dále také způsob léčení, prevence nebo inhibice (a) chorob, jejichž léčbu je možno provádět nebo usnadňovat antagonizací CRF, jako jsou například choroby, jejichž vznik ke vyvolání nebo usnadnění CRF, nebo (b) chorob zvolených ze souboru sestávajícího ze zánětlivých chorob, jako je rheumatoidní arthritida a osteoarthritis, bolest, asthma, psoriasis a alergie; generalizovaných úzkostných poruch; paniky; fobií; obsesivně-kompulsivní poruchy; posttraumatické stresové poruchy; poruch spánku indukovaných stresem; percepce bolesti, jako je fibromyalgie; poruch nálady, jako jsou deprese, jako depresivní fáze, deprese s jedinou epizodou, rekurentní deprese, deprese u zneužitých dětí, poruchy nálady spojené

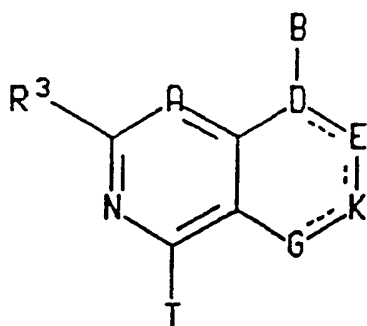
s premenstruačním syndromem a poporodní deprese; dysthemie; bipolárních poruch; cyklothymie; syndromu chronické únavy; bolesti hlavy vyvolané stresem; rakoviny; syndromu dráždivého střeva; Crohnovy choroby; spastického tračníku; pooperační neprůchodnosti střev; vředů; diarrhey; horečky vyvolané stresem; infekcí virem lidské imunitní nedostatečnosti (HIV); neurodegenerativních chorob, jako Alzheimerovy choroby, Parkinsonovy choroby a Huntingtonovy choroby; gastrointestinálních chorob; poruch vztahu k jídlu, jako anorexia a bulimia nervosa; hemorrhagického stresu; závislosti a návyků na chemických látkách (například závislosti na alkoholu, nikotinu, kokainu, heroinu, benzodiazepinech nebo jiných látkách); symptomů po odnětí alkoholu a drog; psychotických epizod indukovaných stresem; euthyroidního chorobného syndromu; syndromu nevhodného antidiarrheického hormonu; obezity; neplodnosti; poranění hlavy; poranění míchy; ischemického poškození neuronů (například cerebrální ischemie, jako ischemie podvěsku mozkového); excitotoxického poškození neuronů; epilepsie; mrtvice; imunitních dysfunkcí, jako imunitních dysfunkcí indukovaných stresem (například stresového syndromu vepřů, kinetóz hovězího skotu, paroxyzmální fibrilace u koní, dysfunkce indukované omezeným pohybem u kuřat, stresu po ostříhání u ovcí nebo stresu u psů vyvolaného interakcí člověk-zvíře); svalových křečí; inkontinence moči; senilní demence Alzheimerova typu; multiinfarktové demence; amyotrofické laterální sklerosy; hypertenze; tachykardie; městnavého srdečního selhání; osteoporosy; předčasného porodu; a hypoglykemie u savců, včetně člověka, při němž se subjektu, který takové léčení potřebuje, podává sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodná sůl v množství účinném pro léčení takové choroby.

Dále je předmětem vynálezu způsob léčení nebo prevence chorob nebo stavů u savců, včetně člověka, kdy toto

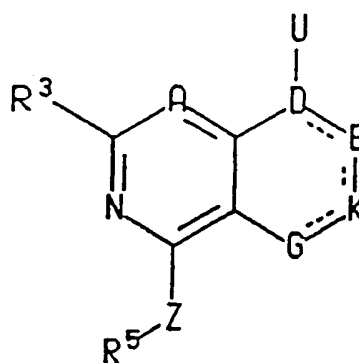
lечение nebo prevenci je možno provádět nebo usnadňovat inhibicí vazebného proteinu CRH, při němž se takovému savci podává sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodná sůl v množství inhibujícím vazebný protein CRH.

Dále je předmětem vynálezu farmaceutická kompozice pro léčbu nebo prevenci chorob nebo stavů u savců, včetně člověka, kdy toto léčení nebo prevenci je možno provádět nebo usnadňovat inhibicí vazebného proteinu CRH, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl v množství inhibujícím vazebný protein CRH, a farmaceuticky vhodný nosič.

Dále jsou předmětem vynálezu intermediární sloučeniny obecného vzorce II a III



(II)



(III)

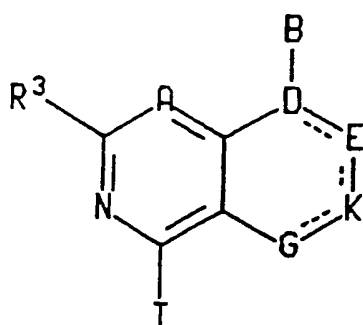
kde T představuje chlor, brom, jod nebo skupinu $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$; U představuje kyanoskupinu, skupinu $-\text{COO}$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, chlor, brom, jod, skupinu $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, hydroxyskupinu nebo aminoskupinu, když D představuje uhlík, nebo U představuje vodík, když D představuje dusík.

Do rozsahu vynálezu spadají všechny optické isomery a jiné stereoisomery sloučenin obecného vzorce I. V případě, že sloučeniny obsahují jedno nebo více center chiralit, jsou předmětem vynálezu racemické směsi, jakož i jednotlivé enantiomery a diastereomery takových sloučenin, a dále jejich směsi.

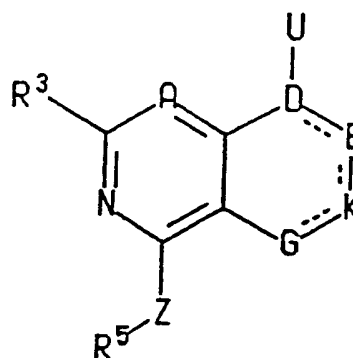
Do rozsahu vynálezu rovněž spadají sloučeniny, které jsou jinak shodné s výše popsány sloučeninami, ale jeden nebo více atomů vodíku, dusíku nebo uhlíku v nich je nahrazeno jejich izotopy (například izotopy tritia nebo uhlíku C_{14}). Takové sloučeniny jsou užitečné při jako prostředky při výzkumu a diagnostice, při metabolických farmakokinetických studiích a vazebných zkouškách.

Následuje podrobnější popis vynálezu.

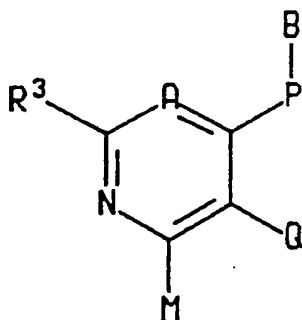
Sloučeniny obecných vzorců II, III a IV



II



III



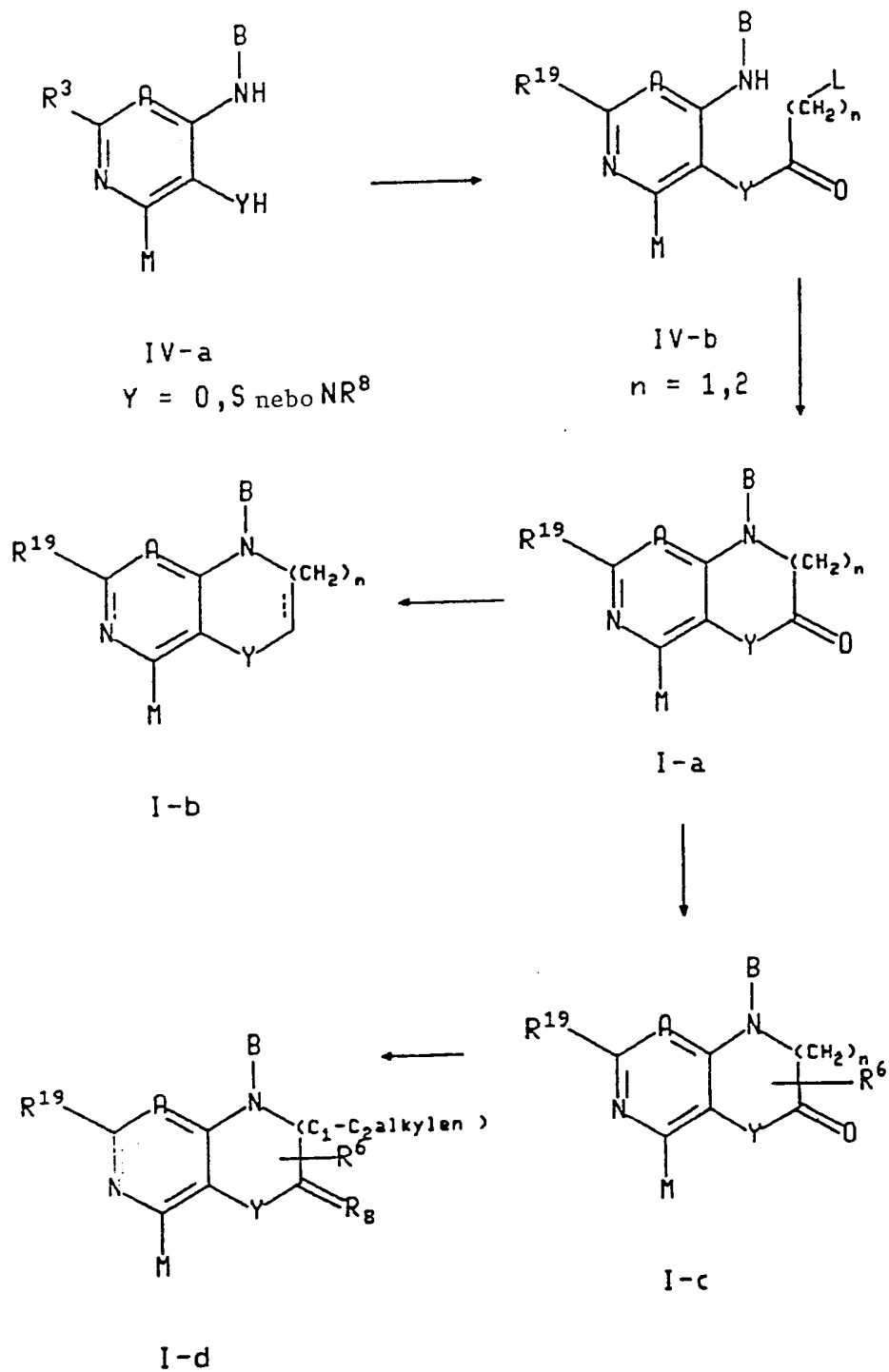
IV

kde M představuje chlor, brom, jod nebo skupinu $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ nebo ZR^5 ; P představuje skupinu NH , CHCN nebo CHCOO-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; Q představuje aminoskupinu, skupinu $(\text{alkyl})\text{CH}(\text{COO-alkyl})_2$ s 1 až 2 atomy uhlíku v první a 1 až 4 atomy uhlíku v každé další alkylové části, alkyl-CN se 2 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, hydroxyskupinu nebo merkaptoskupinu a A, B, D, E, K a G mají význam uvedený výše, jsou užitečné jako meziprodukty pro syntézu sloučenin obecného vzorce I.

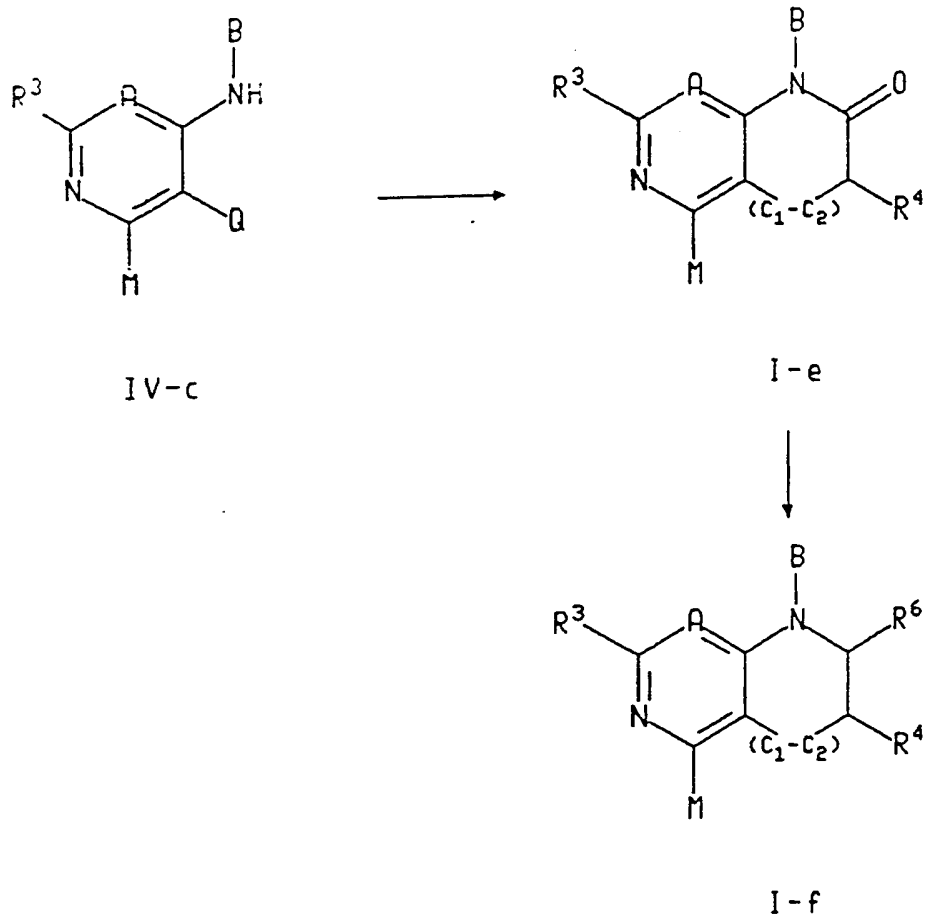
Sloučeniny a kompozice podle vynálezu je možno připravovat dále popsányými postupy. V následujících schématech a navazující diskusi mají obecné symboly R^1 až R^{14} , A, B, D, E, K, G, Z, T, M, P, Q a U, přerušovaná čára a obecné vzorce I, II, III a IV význam uvedený výše, pokud není uvedeno jinak.

14.09.99

S c h e m a 1



S c h e m a 2



Sloučeniny obecného vzorce I je možno připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce II s odpovídající sloučeninou obecného vzorce R_5ZH . Tato reakce se obvykle provádí popřípadě za použití rozpouštědla, za přítomnosti báze, při teplotě od asi 0 do asi 270°C za tlaku od asi 96,18 do asi 2061 kPa. Jako vhodná rozpouštědla je možno uvést tetrahydrofuran (THF), acetonitril, N,N-dimethylformamid (DMF), dimethylsulfoxid (DMSO), aceton, alkoholy se 2 až 15 atomy uhlíku, chloroform, dioxan, chlorbenzen, benzen, toluen, xylen, sulfolan, pyridin, chinolin, 2,4,6-trimethylpyridin, acetamid, dialkylacetamid s 1 až 2 atomy uhlíku v každé z alkylových částí a 1-methyl-2-pyrrolidinon (NMP).

Když Z představuje skupinu NH, potom sloučenina obecného vzorce R^5ZH použitá v přebytku může sloužit jako reakční činidlo i jako báze. Jako příklady dalšíchází odlišných od sloučeniny obecného vzorce R^5ZH je možno uvést uhličitan draselný, hydrid sodný, hydrid draselný, alkoxidy sodné s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxidy draselné s 1 až 4 atomy uhlíku, sodík, amid sodný, trialkylaminy s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, organické sloučeniny lithia nebo sodíku, jako n-butyllithium, sek.butyllithium, terc.butyllithium, lithiumdiisopropylamid, lithiumbis(trimethylsilyl)-amid, natriumdiisopropylamid nebo natriumbis(trimethylsilyl)amid, a organokovové báze, jako Grignardova činidla. Tato reakce se obvykle provádí ve vhodném rozpouštědle (například tetrahydrofuranu, dioxanu, sulfolanu, dimethylsulfoxidu, toluenu, dimethylformamidu nebo 1-methyl-2-pyrrolidinonu, za případné přítomnosti přídavného katalyzátoru, jako halogenidu, oxidu nebo síranu mědi (například jodidu měďného, bromidu měďného, oxidu měďného, chloridu měďného, síranu měďného, jodidu měďnatého, bromidu měďnatého, chloridu měďnatého nebo oxidu měďnatého), soli palladia v oxidačním stavu 0, jako tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0), palladnaté soli, jako octanu palladnatého ($Pd(OAc)_2$, kde OAc

představuje acetátovou skupinu) s racemickým nebo (R)- nebo (S)-2,2-bis(difenylfosfino)-1,1-binaftylem (BINAP), při asi teplotě místnosti až asi 270°C.

Když Z představuje kyslík nebo síru, je možno použít báze, která je schopna deprotonovat sloučeninu obecného vzorce R^5ZH , jako uhličitanu draselného, uhličitanu sodného, sodíku, amidu sodného, hydridu alkalického kovu, jako hydridu sodného nebo draselného, alkoxidu sodného s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxidu draselného s 1 až 4 atomy uhlíku, amidu sodného, trialkylaminu s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí nebo organokovové báze, jako je n-butyllithium, sek.butyllithium, terc.butyllithium, lithiumdiisopropylamid, lithiumbis(trimethylsilyl)amid, natriumdiisopropylamid nebo natriumbis(trimethylsilyl)amid. Tato reakce se provádí při teplotě od asi 0 do asi 180, přednostně od asi 50 do asi 140°C. Jako vhodná rozpouštědla je možno uvést dimethylsulfoxid, tetrahydrofuran, sulfolan, dioxan a 1-methyl-2-pyrrolidinon.

Když Z představuje skupinu $CHCN$ nebo $CHCOO$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíkův alkylové části, je možno použít báze, která je schopna deprotonovat sloučeninu obecného vzorce R^5ZH , jako hydridu alkalického kovu (například hydridu sodného nebo draselného), alkoxidu sodného s 1 až 4 atomy uhlíku nebo organokovové báze, jako je n-butyllithium, sek.butyllithium, terc.butyllithium, lithiumdiisopropylamid, lithiumbis(trimethylsilyl)amid, natriumdiisopropylamid nebo natriumbis(trimethylsilyl)amid, ve vhodném rozpouštědle, například tetrahydrofuranu, dimethylsulfoxidu, dioxanu, methylenchloridu, chloroformu, toluenu, xylenu, benzenu nebo alkanolu s 1 až 6 atomy uhlíku.

Když Z představuje skupinu $CR^{13}CN$, je sloučeniny obecného vzorce I možno připravovat reakcí odpovídajících

sloučenin, kde Z představuje skupinu CHCN, nejprve s bází, jako je hydrid alkalického kovu, jako hydrid sodný nebo draselný, n-butyllithium, sek.butyllithium, terc.butyllithium, lithiumdiisopropylamid, lithiumbis(trimethylsilyl)amid nebo natriumdiisopropylamid, a následnou reakcí se sloučeninou obecného vzorce $R^{13}L$, kde L představuje odstupující skupinu, jako jod, chlor, brom, methansulfonátovou skupinu (OMs) nebo toluensulfonátovou skupinu (OTs).

Sloučeniny obecného vzorce I, kde Z představuje skupinu CHR^{13} , je možno připravovat kyselou hydrolyzou (například za použití 85% kyseliny fosforečné) odpovídající sloučeniny, kde Z představuje $CR^{13}CN$, a následnou dekarboxylací za zahřívání v olejové lázni o teplotě od asi 120 do asi 180°C. Další alkylací za přítomnosti báze a sloučeniny obecného vzorce $R^{14}L$, kde L má výše uvedený význam, se získá odpovídající sloučenina obecného vzorce I, kde Z představuje skupinu $CR^{13}R^{14}$.

Když Z představuje skupinu N-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, je sloučeniny obecného vzorce I možno připravovat reakcí odpovídající sloučeniny, kde Z představuje skupinu NH, nejprve s bází a poté se sloučeninou obecného vzorce alkyl-L s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, kde L má výše uvedený význam. Jako báze je například možno použít lithiumdiisopropylamid, lithiumbis(trimethylsilyl)amid nebo natriumdiisopropylamid. Jako příklady vhodných rozpouštědel lze uvést tetrahydrofuran, methylenchlorid (CH_2Cl_2), dimethylsulfoxid, DMP, 1-methyl-2-pyrrolidinon a dioxan. Reakční teplota leží v rozmezí od asi 20 do asi 150°C, přednostně od asi teploty místnosti do asi 100°C.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde D představuje uhlík a B představuje skupinu $-NR^1R^2$, $-OCHR^1R^2$ nebo $-SCHR^1R^2$, je možno připravovat reakcí odpovídající slou-

čeniny obecného vzorce III, kde U představuje chlor, brom nebo jod, se sloučeninou obecného vzorce BH za přítomnosti báze, podobnými postupy, jaké jsou popsány výše pro převádění sloučenin obecného vzorce II na sloučeniny obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde D představuje uhlík a B představuje skupinu $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{CR}^2\text{R}^{11})\text{R}^1$, $-\text{CR}^2\text{R}^{10}\text{NHR}^1$, $-\text{CR}^2\text{R}^{10}\text{OR}^1$, $-\text{CR}^2\text{R}^{10}\text{SR}^1$ nebo $-\text{COR}^2$, je možno připravovat reakcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce III, kde U představuje kyanoskupinu, s Grignardovým činidlem obsahujícím požadovanou skupinu R^2 za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde B představuje skupinu COR^2 . Následnou reakcí s Grignardovým činidlem, které obsahuje požadovanou skupinu R^1 , se získá sloučenina obecného vzorce I, kde B představuje skupinu $-\text{CR}^1\text{R}^2(\text{OH})$.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde B představuje skupinu $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{R}^{11}$ nebo $-\text{C}(\text{C}=\text{CR}^2\text{R}^{11})\text{R}^1$, je možno připravovat za použití obvyklých postupů známých odborníkům v tomto oboru. Tak se například sloučenina obecného vzorce I, kde B představuje skupinu $-\text{C}(\text{OH})\text{R}^1\text{R}^2$, nechá reagovat s kyselinou, jako koncentrovanou kyselinou sírovou, v kyselině octové, nebo Burgessovou vnitřní solí, jako methylesterem (karboxysulfamoyl)triethylamoniumhydroxidu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde B představuje skupinu $-\text{C}(=\text{CR}^2\text{R}^{11})\text{R}^1$. Hydrogenací sloučeniny obecného vzorce I, kde B představuje skupinu $-\text{C}(=\text{CR}^2\text{R}^{11})\text{R}^1$, za použití palladia na uhlíku (Pd/C) nebo oxidu platičitého, jako katalyzátoru, postupy známými odborníkům v tomto oboru se získá sloučenina obecného vzorce I, kde B představuje skupinu $-\text{CHR}^1\text{R}^2$. Reakcí sloučeniny obecného vzorce I, kde B představuje skupinu $-\text{CR}^1\text{R}^2(\text{OH})$, s diethylaminosulfurtrifluoridem nebo trifenylfosfinem/tetrachlormethanem, se získá sloučenina obecného vzorce I, kde B představuje skupinu $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{F}$ (za použití diethylamino-

sulfurtrifluoridu) nebo $-CR^1R^2Cl$ (za použití trifenylyfosfinu/tetrachlormethanu).

Redukcí sloučeniny obecného vzorce I, kde B představuje skupinu $-COR^2$, tetrahydroboritanem sodným, ve vhodném inertním rozpouštědle, jako alkanolu s 1 až 4 atomy uhlíku, tetrahydrofuranu nebo dioxanu, přednostně methanolu, při teplotě od asi teploty místnosti do asi $100^\circ C$, přednostně při asi teplotě místnosti až asi $60^\circ C$, se získá sloučenina obecného vzorce I, kde B představuje skupinu $-CHR^2OH$. Alkylací sloučeniny obecného vzorce I, kde B představuje skupinu $-CHR^2OH$, alkylhalogenidem (jako alkyljodidem) za přítomnosti báze, jako hydridu sodného, hydridu sodného nebo draselného nebo natrium- nebo lithiumbis(trimethylsilylami)du, při asi teplotě místnosti, se získá odpovídající sloučenina obecného vzorce I, kde B představuje skupinu $-CHR^2OR^1$. Sloučeniny obecného vzorce I, kde B představuje skupinu $-CR^2R^{10}NHR^1$, je také možno připravovat obvyklými postupy, jako reduktivní aminací odpovídajících sloučenin obecného vzorce I, kde B představuje skupinu $-COR^2$, vhodným aminem a redukčním činidlem (jako natriumkyanborhydridem nebo natriumtriacetoxyborhydridem) ve vhodném inertním rozpouštědle, jako nižším alkanolu nebo kyselině octové.

Sloučeniny obecného vzorce III, kde U představuje skupinu CN, je možno připravit reakcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce III, kde U představuje chlor, brom, jod nebo skupinu $-OCOCF_3$, s kyanidem draselným nebo kyanidem měďným v dimethylsulfoxidu, tetrahydrofuranu, methylenchloridu, toluenu nebo dimethylformamidu, popřípadě za přítomnosti katalyzátoru na bázi palladia v oxidačním stavu 0 nebo dvojmocného palladia při teplotě od asi teploty místnosti do asi $180^\circ C$, přednostně při asi teplotě zpětného toku.

Sloučeniny obecného vzorce III, kde U představuje chlor, brom, jod nebo skupinu $-\text{OCOCF}_3$, je možno připravovat z odpovídajících sloučenin obecného vzorce III, kde U představuje hydroxyskupinu nebo aminoskupinu. Sloučeniny obecného vzorce III, kde U představuje halogen nebo skupinu $-\text{OCOCF}_3$, lze připravovat reakcí sloučenin obecného vzorce III, kde U představuje aminoskupinu, se sloučeninou obecného vzorce alkyl-O-N=O s 1 až 5 atomy uhlíku a halogenidem měďnatým ve vhodném rozpouštědle, jako acetonitrilu, acetonu, toluenu, methylenchloridu nebo dichlorethanu, při teplotě od asi teploty místnosti do asi teploty zpětného toku. Tato reakce se přednostně provádí v acetonitrilu při teplotě zpětného toku.

Sloučeniny obecného vzorce III, kde U představuje chlor nebo brom, je možno připravovat reakcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce III, kde U představuje hydroxyskupinu, se sloučeninou obecného vzorce POX_3 , kde X představuje chlor nebo brom, popřípadě za přítomnosti dialkylanilinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí. Tuto reakci lze provádět in substantia nebo v rozpouštědle, jako dimethylformamidu, dichlorethanu nebo methylenchloridu, při teplotě od asi 100 do asi 180°C. Sloučeniny obecného vzorce III, kde U představuje skupinu $-\text{OTf}$ (kde Tf představuje trifluormethansulfonátovou skupinu), lze vyrábět reakcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce III, kde U představuje hydroxyskupinu, se sloučeninou Tf_2O , za přítomnosti báze, jako trialkylaminu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí nebo pyridinu nebo vhodného derivátu pyridinu (například dimethylaminopyridinu) ve vhodném rozpouštědle, jako methylenchloridu, dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu, chloroformu nebo tetrahydrofuranu. Reakcí sloučeniny obecného vzorce III, kde U představuje skupinu OTf , se sloučeninou obecného vzorce KX , NaX nebo CuX (kde X

představuje chlor, brom nebo jod) ve vhodném rozpouštědle, jako dimethylformamidu, dimethylacetamidu, N-methylpyrrolidonu (NMP) nebo dimethylsulfoxidu, při teplotě od asi teploty místnosti do asi 180°C se získá sloučenina obecného vzorce III, kde U představuje chlor, brom nebo jod.

Sloučeniny obecného vzorce I, II a III, kde Z a R⁵ mají význam uvedený výše u obecného vzorce I a R³ představuje skupinu -O-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo -S-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku (dále označovanou jako R²⁰), je možno připravovat reakcí odpovídajících sloučenin obecného vzorce I, kde R³ představuje chlor, brom, skupinu OTs nebo jod, s nukleofilním činidlem obecného vzorce R²⁰H, kde R²⁰H představuje alkanol s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkanthiol s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě za přítomnosti organické nebo anorganické báze. Jako vhodné báze je možno uvést sodík, hydrid sodný, hydrid draselný, lithiumdiisopropylamid, lithiumbis(trimethylsilyl)amid a natriumdiisopropylamid. Sloučeniny obecného vzorce I, kde R³ představuje fluor, je možno připravovat reakcí odpovídající sloučeniny, kde R³ představuje chlor, brom, jod, skupinu -OCOCF₃ nebo -OSO₂CF₃, s tetrabutylamoniumfluoridem, fluoridem draselným nebo jiným vhodným fluoridovým činidlem, za použití obvyklých postupů známých odborníkům v tomto oboru.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde G představuje O, S nebo NR⁸, je možno připravovat ze sloučenin obecného vzorce IV-a, způsobem znázorněným ve schematu 1. Při postupu podle schematu 1 je sloučeniny obecného vzorce IV-b možno připravit reakcí vhodné sloučeniny obecného vzorce IV-a, kde B představuje skupinu -CR¹R²R¹⁰, -C(=CR²R¹¹)R¹, -CR¹R¹⁰OR¹, -CR²R¹⁰SR¹ nebo -COR²; Y představuje kyslík, síru nebo skupinu NR⁸; a A představuje skupinu CR⁷ nebo dusík, s acylhalogenidem, jako sloučeninou obecného vzorce L-(CH₂)_n-COX (kde X představuje chlor, brom, jod, methansulfonátovou

skupinu, toluensulfonátovou skupinu, trifluormethansulfonátovou skupinu nebo OCOCF_3 ; a L představuje chlor, brom, jod, hydroxyskupinu, methansulfonátovou skupinu, toluensulfonátovou skupinu, trifluormethansulfonátovou skupinu nebo trifluoracetátovou skupinu) nebo anhydridem (jako sloučeninou obecného vzorce $(\text{alkyl-CO})_2\text{O}$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části) za přítomnosti báze, jako trialkylaminu s 1 až 4 v každé z alkylových částí, pyridinu nebo substituovaného pyridinu, ve vhodném rozpouštědle, jako methylenchloridu, chloroformu, tetrahydrofuranu, dimethylsulfoxidu, dioxanu, etheru nebo dimethoxyethanu, při teplotě od asi 0 do asi 180°C , přednostně při asi teplotě místnosti až asi 60°C .

Sloučeniny obecného vzorce Ia je možno připravovat reakcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce IV-b s bází. Jako báze vhodné pro tuto reakci je možno uvést sodík, hydrid sodný, hydrid draselný, lithiumdiisopropylamid, butyllithium, lithiumbis(trimethylsilyl)amid, natriumdiisopropylamid a uhličitán sodný a draselný. Alkylací výsledné sloučeniny obecného vzorce Ia a následným rozložením (báze a alkylhalogenid ve vhodném rozpouštědle, jako etheru, tetrahydrofuranu, methylenchloridu, dioxanu, benzenu, toluenu nebo dimethoxyethanu, popřípadě za použití hexamethylfosforamidu, při teplotě od asi -78°C do asi teploty místnosti) se získá sloučenina obecného vzorce I-c. Jako báze vhodné pro tuto reakci lze uvést lithiumdiisopropylamid, lithiumbis(trimethylsilyl)amid, natriumdiisopropylamid a butyllithium. Redukcí sloučeniny obecného vzorce I-a nebo I-c redukčním činidlem, jako borandimethylsulfidovým komplexem ($\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$), boranem (BH_3), borantetrahydrofuranovým komplexem ($\text{BH}_3\cdot\text{THF}$), diisobutylaluminiumhydridem nebo lithiualuminiumhydridem, se získá odpovídající sloučenina obecného vzorce I-b (ze sloučeniny Ia) nebo I-d (ze sloučeniny Ic).

Sloučeniny obecného vzorce I, kde G představuje uhlík, je možno připravovat ze sloučenin obecného vzorce IV-c, způsobem znázorněným ve schematu 2. Při postupu podle schematu 2 je možno připravit sloučeniny obecného vzorce 1-e cyklizací sloučenin obecného vzorce IV-c, kde Q představuje skupinu $\text{alkyl-CR}^4\text{-(COO-alkyl)}_2$ s 1 až 2 atomy uhlíku v první a 1 až 4 atomy v každé z dalších alkylových částí, $\text{alkyl-CR}^4\text{-(COO-alkyl)}$ s 1 až 2 atomy uhlíku v první a 1 až 4 atomy uhlíku ve druhé alkylové části, $\text{alkyl-CR}^4\text{(CN)}_2$ s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části, $\text{alkyl-CR}^4\text{(CN)}$ s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části nebo $\text{alkyl-CR}^4\text{COOH}$ s 1 až 2 atomy uhlíku, za použití obvyklých postupů přípravy amidů známých z literatury. Jako příklad takových postupů lze uvést cyklizaci za kyselých podmínek, jako například (a) zahřívání v 40 až 85% kyselině fosforečné při teplotě od asi 100 do asi 150°C; (b) zahřívání ve vodné kyselině octové/ /kyselině chlorovodíkové; nebo (c) bázeckou hydrolýzu; načež následuje dekarboxylace a amidová cyklizace. Sloučeniny obecného vzorce I-f je možno získat redukcí odpovídajících sloučenin obecného vzorce I-e podobnými postupy, jaké jsou popsány výše pro konverzi sloučenin obecného vzorce I-a na sloučeniny obecného vzorce I-b.

Sloučeniny obecného vzorce IV-c, kde Q představuje skupinu $\text{alkyl-CR}^4\text{-(COO-alkyl)}_2$ s 1 až 2 atomy uhlíku v první a 1 až 4 atomy v každé z dalších alkylových částí, nebo $\text{alkyl-CR}^4\text{(CN)}_2$ s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části, lze připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce Na-, K- nebo Li- $\text{CR}^4\text{(COO-alkyl)}_2$ s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí nebo Na-, K- nebo Li- $\text{CR}^4\text{(CN)}_2$ se sloučeninou obecného vzorce IV-c, kde Q představuje skupinu CHR^8X nebo $\text{CHR}^8\text{CHR}^4\text{X}$, kde X představuje chlor, brom nebo jod, při teplotě od asi 0 do asi 150°C, přednostně při asi 10 až asi 60°C, ve vhodném rozpouštědle, jako tetrahydrofuranu, dimethylsulfoxidu, dimethylformamidu, alkanolu s 1 až 5

atomy uhlíku, acetonitrilu, acetonu, toluenu, N-methylpyrrolidinonu nebo dimethylacetamidu. Přednostním rozpouštědlem je dimethylsulfoxid. Další sloučeniny obecného vzorce IV je možno připravovat podobnými postupy, jaké jsou popsány ve WO 95/33750, kde jsou USA určeným státem, zveřejněné 18. května 1995. Tato publikace je zde citována náhradou za přenesení celého jejího obsahu do tohoto textu.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde E představuje skupinu vzorce CR^6 , G představuje skupinu CR^8 , D představuje dusík a K představuje kyslík, lze připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce IV-c, kde Q představuje skupinu CHR^8OH , s vodným formaldehydem nebo sloučeninou obecného vzorce R^6CHO ve vhodném rozpouštědle, jako benzenu, toluenu, xylenu, alkanolu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo acetonitrilu, za přítomnosti kyselého katalyzátoru, jako kyseliny p-toluen-sulfonové, kyseliny sírové nebo kyseliny chlorovodíkové, při teplotě od asi teploty místnosti do asi $160^{\circ}C$, přednostně při asi teplotě zpětného toku. Přednostními rozpouštědly jsou toluenu nebo benzen.

Sloučeniny obecného vzorce IV-c lze vyrábět postupy popsány ve WO 95/33750, kde jsou USA určeným státem, zveřejněné 18. května 1995.

Adiční soli sloučenin obecného vzorce I se vyrábějí konvenčním způsobem tak, že se na roztok nebo suspenzi volné báze sloučeniny obecného vzorce I působí jedním chemickým ekvivalentem farmaceuticky vhodné kyseliny. Při izolaci solí se používá běžných koncentračních nebo krystalizačních technik. Jako ilustrativní příklady vhodných kyselin pro tvorbu farmaceuticky vhodných solí je možno uvést kyselinu octovou, kyselinu mléčnou, kyselinu jantarovou, kyselinu maleinovou, kyselinu vinnou, kyselinu citronovou, kyselinu glukonovou, kyselinu askorbovou, kyselinu benzoovou, kysel-

linu skořicovou, kyselinu fumarovou, kyselinu sírovou, kyselinu fosforečnou, kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu bromovodíkovou, kyselinu jodovodíkovou, kyselinu amidosulfonovou, sulfonové kyseliny, jako je kyselina methansulfonová, kyselina benzensulfonová a kyselina p-toluensulfonová a podobné kyseliny.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli (tyto sloučeniny jsou dále označovány jako "účinné sloučeniny podle vynálezu") je možno podávat samotné nebo v kombinacích s farmaceuticky vhodnými nosiči buď ve formě jednorázových nebo několikanásobných dávek. Jako vhodné farmaceutické nosiče je možno uvést interní pevná ředidla nebo plniva, sterilní vodné roztoky, a různá organická rozpouštědla. Farmaceutické kompozice (prostředky) vyrobené smícháním nových sloučenin obecného vzorce I s farmaceuticky vhodnými nosiči mohou mít různou podobu, například podobu tablet, prášků, pastilek, sirupů, injekčních roztoků apod. Tyto farmaceutické prostředky mohou popřípadě obsahovat přídatné složky, jako jsou korigencia chuti a vůně, pojiva, excipienty apod. Pro orální podávání se například může použít tablet, které jako různé excipienty mohou obsahovat citran sodný, uhličitan vápenatý a fosforečnan vápenatý. Dále mohou tablety obsahovat různá rozvolňovadla, jako je škrob, methylcelulosa, kyselina alginová a některé komplexní silikáty a pojiva, jako je polyvinylpyrrolidon, sacharosa, želatina a klovatina. Výrobu tablet je možno často usnadnit také přidavkem lubrikantů, jako je stearan hořečnatý, laurylsulfát sodný a mastek. Pevných prostředků podobného typu se také může použít jako náplně tobolek z měkké a tvrdé želatiny. Pro tuto aplikaci se přednostně používá laktosy a vysokomolekulárních polyethylenglykolů. Ve vodných suspenzích nebo elixírech, které jsou určeny pro orální podávání, může být hlavní účinná sloučenina smíchána s různými sladidly nebo

ochucovadly, barvicími činidly a popřípadě emulgátory nebo suspenzními činidly a dále též ředidly, jako je voda, ethanol, propylenglykol, glycerol a jejich směsi.

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

Účinná dávka účinné sloučeniny podle vynálezu je závislá na zvolené cestě podávání a jiných faktorech, jako je věk a hmotnost pacienta. Tyto okolnosti jsou lékařům známy. Dávkování také závisí na konkrétní chorobě, která je léčena. Například pro léčbu chorob indukovaných stresem, zánětlivých chorob, Alzheimerovy choroby, gastrointestinálních chorob, anorexia nervosa, hemorrhagického stresu a symptomů po odnětí drogy a alkoholu bude denní dávka ležet v rozmezí od asi 0,1 do asi 50 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta, který má být léčen.

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

jichž je možno použít pro stanovení inhibiční aktivity sloučenin obecného vzorce I na CRF vazebný protein, jsou popsány v Brain Research, 1997, 745 (1,2), 248 až 255.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují. Teploty tání uváděné v těchto příkladech jsou nekorigovány. Spektra protonové nukleární magnetické resonance (^1H NMR) a spektra C^{13} nukleární magnetické resonance (^{13}C NMR) byla naměřena pro roztoky v deuteriochloroformu (CDCl_3) a polohy píků jsou vyjádřeny v dílech na milion dílů (ppm) směrem dolů od tetramethylsilanu (TMS). Tvary píků jsou označovány následujícími zkratkami: s - singlet, d - dublet, t - triplet, q - kvartet, m - multiplet, br - široký. HRMS označuje hmotnostní spektra s vysokým rozlišením.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

1-(1-Ethylpropyl)-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b]pyrazin-3-on

K roztoku 2-chlor-N-[4-(1-ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-3-yl]acetamidu (170 mg, 0,42 mmol) ve 2 ml suchého tetrahydrofuranu se při -78°C přidá roztok 1M lithiumbis(trimethylsilyl)amidu v tetrahydrofuranu (0,84 ml, 0,84 mmol). Reakční směs se postupně zahřeje na teplotu místnosti, při této teplotě 2 hodiny míchá, načež se k ní při -78°C přidá dalších 0,42 ml 1M lithiumbis(trimethylsilyl)amidu v tetrahydrofuranu. Výsledná směs se přes noc míchá při teplotě místnosti a rozloží vodou. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší a zkoncentruje do sucha. Získá se

160 mg žluté pevné látky, která se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití 15% ethylacetátu v hexanu, jako elučního činidla. Získá se 91 mg (59 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílých krystalů.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,84 (s, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,22 (s, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,58 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,63 (m, 4H), 0,95 (m, 6H) ppm

P ř í k l a d 2

1-(1-Ethylpropyl)-4,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
1,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b]pyrazin-3-on

K roztoku 1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b]pyrazin-3-onu (50 mg, 0,136 mmol) ve 2 ml suchého tetrahydrofuranu se při -78°C přidá 1M lithiumbis(trimethylsilyl)amid v tetrahydrofuranu (0,14 ml). Vzniklá směs se 20 minut míchá při této teplotě. Ke vzniklé směsi se při -78°C přidá přebytek methyljodidu. Reakční směs se 20 minut míchá při -78°C , postupně zahřeje na teplotu místnosti, další 2 hodiny míchá a rozloží vodou. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší a zkoncentruje. Získá se 61 mg světle žluté pevné látky, která se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití 10% ethylacetátu v hexanu, jako elučního činidla. Získá se 28 mg sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 112 až 114°C . ^1H NMR (CDCl_3): δ 6,89 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,60 (m, 4H), 0,94 (t, 6H) ppm

P ř í k l a d 3

1-(1-Ethylpropyl)-4,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin

Směs 1-(1-ethylpropyl)-4,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b]pyrazin-3-onu (21 mg, 0,055 mmol) a 2M borandimethylsulfidového komplexu (BH₃.DMS) (0,07 ml, 0,14 mmol) ve 2 ml suchého tetrahydrofuranu se 3 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na 0°C a rozloží 0,2 ml methanolu a 0,2 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Vzniklá směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti a zkoncentruje do sucha. Zbytek se rozloží vodou a vodná směs se extrahuje chloroformem. Organická vrstva se vysuší a zkoncentruje. Získá se 19 mg čirého oleje, který se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití 10% ethylacetátu v hexanu, jako elučního činidla. Získá se 11 mg sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 78 až 80°C.

¹H NMR (CDCl₃): δ 6,85 (s, 2H), 6,28 (s, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,12 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,61 (m, 4H), 0,90 (t, 6H) ppm

P ř í k l a d 4

1-(1-Ethylpropyl)-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí ve formě zlatohnědých krystalů o teplotě tání 138 až 140°C podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 3, za použití 1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b]pyrazin-3-onu, jako výchozí látky.

¹H NMR (CDCl₃): δ 6,87 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,59 (m, 4H), 0,91 (t, 6H) ppm

P ř í k l a d 5

Methylester 1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-2-oxo-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-[1,6]naftyridin-3-karboxylové kyseliny

Směs dimethylesteru 2-[4-(1-ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-3-ylmethyl]malonové kyseliny (22 mg, 0,048 mmol) a 2 ml kyseliny octové, kterou se vede proud plynného chlorovodíku, se 30 hodin zahřívá na 130°C, ochladí a zkoncentruje do sucha. Zbytek se rozloží vodou a vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší a zkoncentruje. Získá se 7 mg sloučeniny uvedené v nadpisu.

¹H NMR (CDCl₃): δ 6,89 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,4 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,6 - 3,8 (m, 1H), 3,4 - 3,6 (m, 1H), 3,1 - 3,2 (dd, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,8 - 2,2 (m, 4H), 0,92 (t, 6H) ppm

P ř í k l a d 6

Isopropylester 1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-2-oxo-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-[1,6]naftyridin-3-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí podobným postupem, jaký je popsán v příklad 5, za použití diisopropylesteru 2-[4-(1-ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-3-ylmethyl]malonové kyseliny, jako výchozí látky.

¹H NMR (CDCl₃): δ 6,88 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 5,00 (m, 1H), 3,4 - 3,6 (m, 2H), 3,15 (dd, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 2,0 - 2,3 (m, 3H), 1,75 - 1,95 (m, 2H), 1,22 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 0,94 (t, 6H) ppm

P ř í k l a d 7

1-(1-Ethylpropyl)-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-3,4-
-dihydro-1H-[1,6]naftyridin-2-on

Směs diisopropylesteru 2-[4-(1-ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-3-ylmethyl]malonové kyseliny (40 mg, 0,078 mmol) a 85% kyseliny fosforečné se přes noc zahřívá na 73°C, poté 1 hodinu na 133°C, ochladí a rozloží vodou. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem.

Organická vrstva se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší a zkoncentruje na hnědý olej. Olejovitý zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití 3% ethylacetátu v hexanu, jako elučního činidla. Získá se 28 mg (98 %) sloučeniny uvedené v nadpisu.

¹H NMR (CDCl₃): δ 6,89 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,4 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,86 (m, 4H), 0,90 (t, 6H) ppm

P ř í k l a d 8

1-(1-Ethylpropyl)-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1,2,3,4-
-tetrahydro-[1,6]naftyridin

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí ve formě bílé pevné látky podobným způsobem, jaký je popsán v příkladu 3, za použití 1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-3,4-dihydro-1H-[1,6]naftyridin-2-onu, jako výchozí látky.

¹H NMR (CDCl₃): δ 6,83 (s, 2H), 6,14 (s, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,90 (m, 2H), 1,54 (m, 4H), 0,87 (t, 6H) ppm

P ř í k l a d 9

1-(1-Ethylpropyl)-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1,4-
-dihydro-2H-3-oxa-1,6-diazanaftalen

Směs 1-(1-ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-3-yl]methanolu (42 mg, 0,122 mmol) a 37% formaldehydu (0,05 ml) a p-toluensulfonové kyseliny (p-TsOH) (35 mg) ve 3,5 ml toluenu se za použití Dean-Starkova odlučovače 15 hodin zahřívá ke zpětnému toku a poté rozloží vodou a nasyceným hydrogenuhlíčitanem sodným. Vzniklá směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší a zkoncentruje. Získá se 52 mg surového produktu ve formě světle zelené pevné látky, která se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi hexanu a chloroformu v poměru 1 : 1, jako elučního činidla. Získá se 34 mg (86 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 112 až 114°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,86 (s, 2H), 6,25 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,54 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,5 - 1,7 (m, 4H), 0,95 (t, 6H) ppm

P ř í k l a d 10

1-(1-Ethylpropyl)-4,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
-1,4-dihydro-2H-3-oxa-1,6-diazanaftalen

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí ve formě bílé pevné látky podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 9, za použití 1-[4-(1-ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-3-yl]ethanolu, jako výchozí látky.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,87 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 5,16 (q, 1H), 4,7 (Abq, 2H), 3,63 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,65 (d, 3H), 1,5 - 1,8 (m, 4H), 0,96 (m, 6H) ppm

P ř í k l a d 1 1

1-(1-Ethylpropyl)-3,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-3,4-dihydro-1H-3-oxa-[1,6]naftyridin-2-on

Směs dimethylesteru 2-[4-(1-ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-3-yl]methyl]-2-methylmalonové kyseliny (130 mg) a 85% kyseliny fosforečné (4 ml) a vody (4 ml) se 16 hodin zahřívá ke zpětnému toku a poté rozloží vodou. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodou, nasyceným hydrogenuhlíčanem sodným a vodným chloridem sodným, vysuší a zkoncentruje na 80 mg čirého oleje. Olejovitý zbytek se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití 10% ethylacetátu v hexanu, jako elučního činidla. Získá se 67 mg (64 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky. ^1H NMR (CDCl_3): δ 6,87 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,3 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,83 (m, 4H), 1,25 (d, 3H), 0,86 (t, 6H) ppm

P ř í k l a d 1 2

1-(1-Ethylpropyl)-3,3,6-trimethyl-4-(2,4,6-trimethylfenoxy)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin

Roztok 1-(1-ethylpropyl)-3,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-3,4-dihydro-1H-3-oxa-[1,6]naftyridin-2-onu (56 mg) ve 4 ml suchého tetrahydrofuranu se smísí s 2,0M boran-dimethylsulfidovým komplexem v tetrahydrofuranu (0,3 ml). Vzniklá směs se 1 hodinu zahřívá ke zpětnému toku, rozloží vodou a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší a zkoncentruje na 50 mg sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bezbarvého oleje. Olejovitý zbytek se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití 10% ethylacetátu

v hexanu, jako elučního činidla. Získá se 22 mg titulní sloučeniny ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,83 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,95 (m, 1H), 1,57 (m, 4H), 1,07 (d, 3H), 0,87 (t, 6H) ppm

P ř í k l a d 1 3

[1-(1-Ethylpropyl)-7-methyl-1,4-dihydro-2H-3-oxa-1,6-diaza-naftalen-5-yl]-(2,4,6-trimethylfenyl)amin

Směs [4-(1-ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenylamino)pyridin-3-yl]methanolu (280 mg, 0,82 mmol), 37% vodného formaldehydu (0,35 ml) a p-toluensulfonové kyseliny (78 mg, 0,41 mmol) v 10 ml toluenu se za použití Dean-Starkova odlučovače 3 hodiny zahřívá ke zpětnému toku a rozloží vodou. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší a zkoncentruje na 280 mg zeleného oleje. Olejovitý zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití ethylacetátu, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě hnědého oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,89 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,53 (m, 1H), 2,25 (s, 6H), 2,15 (s, 6H), 1,55 (m, 4H), 0,90 (t, 6H) ppm

P ř í k l a d 1 4

1-(1-Ethylpropyl)-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenylamino)-3,4-dihydro-1H-[1,6]naftyridin-2-on

Směs dimethylesteru 2-[4-(1-ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenylamino)pyridin-3-ylmethyl]-malonové kyseliny (100 mg, 0,219 mmol), 85% kyseliny fosfo-

rečné (3 ml) a vody (3 ml) se 2 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na teplotu místnosti a zředí vodou. Vodná směs se zředěným hydroxidem sodným zneutralizuje na pH 6 a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje do sucha. Získá se 61 mg žluté pěny. Olejovitý zbytek se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití 10% ethylacetátu v hexanu, jako elučního činidla. Získá se 41 mg sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě zlatohnědé pevné látky o teplotě tání 44 až 46°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,87 (s, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,64 (brs, 1H), 4,21 (m, 1H), 2,51 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 2,02 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 0,86 (t, 6H) ppm.

P ř í k l a d 1 5

1-(1-Ethylpropyl)-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-3,4-dihydro-1H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on

Ke směsi [3-aminomethyl-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]-(1-ethylpropyl)aminu (100 mg, 0,292 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se při 0°C přidá trifosgen (34 mg, 0,114 mmol). Reakční směs se nechá postupně zahřát na teplotu místnosti, 2 hodiny míchá a poté rozloží vodou. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší a zkoncentruje do sucha. Získá se 130 mg čirého oleje. Pevná látka se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití 10% ethylacetátu v hexanu, jako elučního činidla. Získá se 89 mg (82,4 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé krystalické pevné látky o teplotě tání 197 až 199°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,86 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,14 (brs, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,20 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,04 (s, 6H), 1,6 (m, 4H), 0,94 (t, 6H) ppm

P r e p a r a t i v n í p o s t u p A

2-Chlor-N-[4-(1-ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-3-yl]acetamid

Směs 2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-N4-(1-ethylpropyl)-6-methylpyridin-3,4-diaminu (250 mg, 0,76 mmol) a triethylaminu (0,11 ml, 0,76 mmol) v 5 ml suchého tetrahydrofuranu se při 0°C smísí s chloracetylchloridem (0,06 ml, 0,76 mmol). Výsledná směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a rozloží vodou. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší a zkoncentruje. Získá se 310 mg zelených krystalů, které se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití 10% ethylacetátu v hexanu, jako elučního činidla. Získá se 280 mg (90 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě zlatohnědých krystalů o teplotě tání 152 až 154°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,07 (s, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 4,75 (brs, 12H), 4,25 (s, 2H), 3,33 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,4 - 1,8 (m, 4H), 0,97 (t, 6H) ppm

P r e p a r a t i v n í p o s t u p B

Dimethylester 2-[4-(1-ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-3-yl]methyl]-2-methylmalonové kyseliny

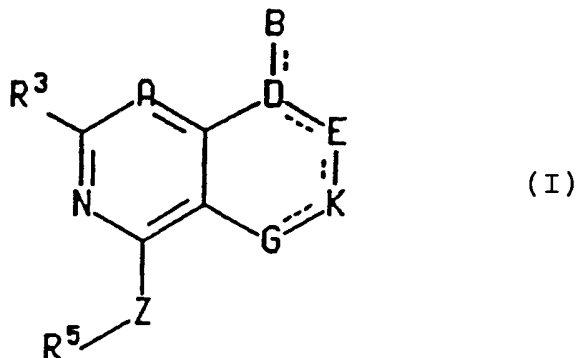
Směs methyldimethylmalonátu (260 mg) a 60% hydridu sodného v oleji (70 mg) ve 4 ml dimethylsulfoxidu se 10 minut míchá při teplotě místnosti a přidá se k ní roztok 3-chlormethyl-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]-(1-ethylpropyl)aminu (200 mg) ve 2 ml dimethylsulfoxidu. Reakční směs se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti a poté rozloží vodou. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem.

Organická vrstva se vysuší a zkoncentruje. Surový produkt se přečistí na silikagelu za použití hexanu až 10% ethylacetátu v hexanu, jako elučního činidla. Získá se 137 mg dimethyl-esteru 2-[4-(1-ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-3-yl]methyl]-2-methylmalonové kyseliny ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,83 (s, 2H), 6,01 (s, 1H), 5,00 (m, 1H), 3,70 (s, 6H), 3,40 (s, 2H), 3,25 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,5 - 1,7 (m, 4H), 1,48 (s, 3H), 0,94 (t, 6H) ppm.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Pyrido- nebo pyrimido-6,6- nebo -6,7-bicyklické deriváty obecného vzorce I



kde

přerušovaná čára představuje vždy případnou dvojnou vazbu;

- A představuje dusík nebo skupinu CR^7 ;
- B představuje skupinu $-NR^1R^2$, $-CR^1R^2R^{10}$, $-C(=CR^2R^{11})R^1$, $-NHCR^1R^2R^{10}$, $-OCR^1R^2R^{10}$, $-SCR^1R^2R^{10}$, $-CR^2R^{10}NHR^1$, $-CR^2R^{10}OR^1$, $-CR^2R^{10}SR^1$ nebo $-COR^2$ a k D je vázán jednoduchou vazbou; nebo B představuje skupinu $-CR^1R^2$ a k D je vázán dvojnou vazbou, přičemž D je uhlík;
- D představuje dusík nebo skupinu CR^4 a je vázán jednoduchou vazbou ke všem atomům, k nimž je připojen, nebo D představuje uhlík a je dvojnou vazbou vázán k E nebo je dvojnou vazbou vázán k B;
- E představuje kyslík, dusík, síru, skupinu $C=O$, $C=S$, CR^6R^{12} , NR^6 nebo CR^6 , nebo E představuje rozšiřující skupinu s dvouatomovým řetězcem, přičemž jeden ze dvou členů této rozšiřující skupiny představuje kyslík, dusík, síru, skupinu $C=O$, $C=S$, CR^6R^{12} , NR^6

nebo CR^6 a druhý představuje skupinu CR^6R^{12} nebo CR^9 ;

K a G představuje každý nezávisle skupinu $C=O$, $C=S$, síru, kyslík, skupinu CHR^8 nebo NR^8 , když je vázán jednoduchou vazbou k oběma sousedním kruhovým atomům, nebo dusík nebo skupinu CR^8 , když je k sousednímu kruhovému atomu vázán dvojnou vazbou;

šesti- nebo sedmičlenný kruh, který obsahuje D, E, K a G může obsahovat 1 až 3 dvojně vazby, 0 až 2 heteroatomy zvolené ze souboru sestávajícího z kyslíku, dusíku a síry a 0 až 2 skupiny $C=O$ nebo $C=S$, přičemž uhlíkové atomy těchto skupin tvoří část kruhu a kyslíkové a sírové atomy jsou substituenty na kruhu;

R^1 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovanou jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z hydroxyskupiny, fluoru, chloru, bromu, jodu, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, skupiny CF_3 , $-C(=O)$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-C(=O)$ -O-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-OC(=O)$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-OC(=O)N(alkyl)$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v první a 1 až 2 atomy uhlíku ve druhé alkylové části, $-NHCO$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-COOH$, $-COO$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-CONH$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-CON(alkyl)$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v první a 1 až 2 atomy uhlíku ve druhé alkylové části, $-S$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, $-CN$, $-NO_2$, $-SO$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, $-SO_2$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, $-SO_2NH$ -alkyl

s 1 až 4 atomy uhlíku a $\text{SO}_2\text{N(alkyl)-alkyl}$ s 1 až 4 atomy uhlíku v první a 1 až 2 atomy uhlíku ve druhé alkylové části, přičemž každá z alkylskupin s 1 až 4 atomy uhlíku uvedená v definici R^1 popřípadě obsahuje jednu nebo dvě dvojně nebo trojně vazby;

R^2 představuje alkylskupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, která popřípadě obsahuje jednu až tři dvojně nebo trojně vazby; arylskupinu nebo alkylenarylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části, přičemž arylskupina a arylová část uvedené alkylenarylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části jsou zvoleny ze souboru sestávajícího z fenyl-, naftyl-, thienyl-, benzothienyl-, pyridyl-, chinolyl-, pyrazinyl-, pyrimidinyl-, imidazolyl-, furyl-, benzofuryl-, benzothiazolyl-, isothiazolyl-, pyrazolyl-, pyrrolyl-, indolyl-, pyrrolopyridyl-, oxazolyl- a benzoxazolylskupiny; cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku nebo alkylencykloalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenové a 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části, přičemž jeden nebo dva atomy uhlíku v uvedené cykloalkylskupině a pěti- až osmičlenné cykloalkylové části uvedené alkylencykloalkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenové a 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části jsou popřípadě nezávisle nahrazeny atomy kyslíku nebo síry a každá z výše uvedených skupin R^2 je popřípadě substituována jedním až třemi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z chloru, fluoru, hydroxyskupiny a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku nebo jedním substituentem zvoleným ze souboru sestávajícího z alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, skupiny $-\text{OC}(=\text{O})-\text{alkyl}$ s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové

části, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{alkyl})-\text{alkyl}$ s 1 až 4 atomy uhlíku v první a 1 až 2 atomy uhlíku ve druhé alkylové části, $-\text{S}-\text{alkyl}$ s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupiny, $-\text{NH}-\text{alkyl}$ s 1 až 2 atomy uhlíku, $-\text{N}(\text{alkyl})-\text{alkyl}$ s 1 až 2 atomy uhlíku v první a 1 až 4 atomy uhlíku ve druhé alkylové části, $-\text{N}-(\text{alkyl})-\text{CO}-(\text{alkyl})$ s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, $-\text{NHCO}-\text{alkyl}$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-\text{COOH}$, $-\text{COO}-\text{alkyl}$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-\text{CONH}-\text{alkyl}$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-\text{CON}-(\text{alkyl})-\text{alkyl}$ s 1 až 4 atomy uhlíku v první a 1 až 2 atomy uhlíku ve druhé alkylové části, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}-\text{alkyl}$ s 1 až 4 atomy uhlíku, $-\text{SO}_2-\text{alkyl}$ s 1 až 4 atomy uhlíku, $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{alkyl}$ s 1 až 4 atomy uhlíku a $-\text{SO}_2\text{N}-(\text{alkyl})-\text{alkyl}$ s 1 až 4 atomy uhlíku v první a 1 až 2 atomy uhlíku ve druhé alkylové části;

$-\text{NR}^1\text{R}^2$ nebo $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{R}^{10}$ mohou tvořit nasycený tří- až osmičlenný karbocyklický kruh, přičemž takové kruhy, pokud jsou pěti- až osmičlenné, mohou popřípadě obsahovat jednu nebo dvě dvojné vazby a jeden nebo dva kruhové atomy uhlíku takových pěti- až osmičlenných kruhů jsou popřípadě nezávisle nahrazeny atomy kyslíku nebo síry nebo NZ^3 , kde Z^3 představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^3 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, $-\text{O}-\text{alkyl}$ s 1 až 4 atomy uhlíku, chlor, fluor, brom, jod, skupinu $-\text{S}-\text{alkyl}$ s 1 až 4 atomy uhlíku nebo $-\text{SO}_2-\text{alkyl}$ s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^4 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, hydroxyskupinu nebo fluor;

R^6 , R^8 a R^9 , připojený k atomu uhlíku, představuje nezávisle vždy vodík, alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, fluor, chlor, brom, jod, hydroxyskupinu, hydroxymethylskupinu, formylskupinu, trifluormethylskupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, skupinu -O-alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku, -N-(alkyl)-alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, -S-alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku, -CO-alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části, -C(=O)H nebo -C(=O)O-alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž každá z alkylových částí s 1 až 2 atomy uhlíku ve výše uvedené definici R^6 , R^8 a R^9 popřípadě obsahuje jednu dvojnou nebo trojnou vazbu; a každý z R^6 , R^8 a R^9 , když je připojen k atomu dusíku, představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^5 představuje fenyl-, naftyl-, pyridyl- nebo pyrimidinylskupinu, z nichž každá je substituována dvěma až čtyřmi substituenty R^{15} , přičemž jeden až tři takové substituenty mohou být nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z chloru, alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, -O-alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a alkylen-O-alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, a jeden z takových substituentů může být zvolen ze souboru sestávajícího z bromu, jodu, formylskupiny, kyanoskupiny, trifluormethylskupiny, nitroskupiny, aminoskupiny, skupiny -NH-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, -N-(alkyl)-alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku v první a 1 až 6 atomy uhlíku ve druhé alkylové části, -C(=O)O-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, -C(=O)-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, -COOH, -SO₂NH-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, -SO₂N(alkyl)-alkyl

s 1 až 2 atomy uhlíku v první a 1 až 4 atomy uhlíku ve druhé alkylové části, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, $-\text{S}$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku a SO_2 -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž každá z alkylových částí s 1 až 4 atomy uhlíku a 1 až 6 atomy uhlíku ve výše uvedené definici R^5 je popřípadě substituována jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru, hydroxyskupiny, aminoskupiny, methylaminoskupiny, dimethylaminoskupiny a acetyl skupiny;

R^7 představuje vodík, methylskupinu, halogen (například chlor, fluor, jod nebo brom), hydroxyskupinu, methoxyskupinu, skupinu $-\text{C}(=\text{O})$ -alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části, trifluormethoxyskupinu, hydroxymethylskupinu, trifluormethylskupinu nebo formylskupinu;

R^{10} představuje vodík, hydroxyskupinu, methoxyskupinu nebo fluor;

R^{11} představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{12} představuje vodík nebo methylskupinu; a

Z představuje skupinu NH , kyslík, síru, skupinu $-\text{N}$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu $\text{CR}^{13}\text{R}^{14}$, kde R^{13} a R^{14} představuje nezávisle vždy vodík nebo methylskupinu, přičemž jeden z R^{13} a R^{14} popřípadě může představovat kyanoskupinu;

přičemž však

(a) v šesti- nebo sedmičlenných kruzích v obecném vzorci I se nemohou vyskytovat dvě dvojné vazby vedle sebe a

(b) když D představuje uhlík a k B je připojen dvojnou vazbou, potom B představuje skupinu CR^1R^2 ;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

2. Pyrido- nebo pyrimido-6,6- nebo -6,7-bicyklické deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, kde B představuje skupinu $-CHR^1R^2$ nebo $-NR^1R^2$ a R^1 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jednou hydroxyskupinou, fluorem, trifluormethylskupinou nebo alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a popřípadě obsahuje jednu dvojnou nebo trojnou vazbu; a R^2 představuje benzylskupinu nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která popřípadě obsahuje jednu dvojnou nebo trojnou vazbu, přičemž uvedená alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku a fenylová část uvedené benzylskupiny jsou popřípadě monosubstituovány fluorem, alkylskupinou s 1 až 2 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 2 atomy uhlíku nebo chlorem; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

3. Pyrido- nebo pyrimido-6,6- nebo -6,7-bicyklické deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R^3 představuje methylskupinu, ethylskupinu, chlor nebo methoxykupinu; R^6 , R^8 a R^9 představuje každý nezávisle vodík nebo methylskupinu; R^5 představuje disubstituovanou nebo trisubstituovanou fenylskupinu, pyridylskupinu nebo pyrimidinylskupinu, z nichž každá je substituována až třemi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, skupiny -O-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, a alkylen-O-alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylenové a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, a jeden ze substituentů je nezávisle zvolen ze souboru sestávajícího

z trifluormethylskupiny, trifluormethoxyskupiny, skupiny CHO, alkyl-OH s 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupiny, chloru, fluoru, bromu, jodu a nitroskupiny, přičemž každá z výše uvedených alkylskupin s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě obsahuje jednu dvojnou nebo trojnou vazbu; a Z představuje kyslík nebo skupinu NH; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

4. Pyrido- nebo pyrimido-6,6- nebo -6,7-bicyklické deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, kde A představuje dusík nebo skupinu CH; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

5. Pyrido- nebo pyrimido-6,6- nebo -6,7-bicyklické deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, kde D představuje dusík, E---K představuje skupinu CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{-C=O}$ nebo (C=O)-CH_2 a G představuje skupinu CH_2 , CHCH_3 nebo $\text{C(CH}_3)_2$; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

6. Pyrido- nebo pyrimido-6,6- nebo -6,7-bicyklické deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, kde D představuje dusík, E---K představuje skupinu CH_2CH_2 , CH=CH , $\text{CH}_2\text{-C=O}$, (C=O)-CH_2 nebo $\text{CH}_2\text{-O}$ a G představuje skupinu NH nebo NCH_3 ; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

7. Pyrido- nebo pyrimido-6,6- nebo -6,7-bicyklické deriváty podle nároku 1, kterými jsou

1-(1-ethylpropyl)-4,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
-1,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b]pyrazin-3-on;

1-(1-ethylpropyl)-4,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
-1,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-b]pyrazin-3-on;

1-(1-ethylpropyl)-4,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin;

1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin;

methylester 1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-2-oxo-5-(2,4,6-tri-
methylfenoxy)-1,2,3,4-tetrahydro[1,6]naftyridin-3-karboxy-
lové kyseliny;

isopropylester 1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-2-oxo-5-(2,4,6-
-trimethylfenoxy)-1,2,3,4-tetrahydro[1,6]naftyridin-3-karboxy-
lové kyseliny;

1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-3,4-
-dihydro-1H-[1,6]naftyridin-2-on;

1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
-1,2,3,4-tetrahydro[1,6]naftyridin;

1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1,4-
-dihydro-2H-3-oxa-1,6-diazanaftalen;

1-(1-ethylpropyl)-4,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
-1,4-dihydro-2H-3-oxa-1,6-diazanaftalen;

1-(1-ethylpropyl)-3,7-dimethyl-5-(2,4,6-trimethylfenoxy)-
-3,4-dihydro-1H-3-oxa-[1,6]-naftyridin-2-on a

1-(1-ethylpropyl)-3,3,6-trimethyl-4-(2,4,6-trimethyl-
fenoxy)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

8. Farmaceutická kompozice pro léčbu, prevenci nebo
inhibici (a) chorob, jejichž léčbu je možno provádět nebo
usnadňovat antagonisty CRF, jako jsou choroby, jejichž
vznik je vyvolán nebo usnadněn CRF, nebo (b) chorob

zvolených ze souboru sestávajícího ze zánětlivých chorob, jako je rheumatoidní arthritida a osteoarthritis, bolest, asthma, psoriasis a alergie; generalizovaných úzkostných poruch; paniky; fobie; obsesivně-kompulsivní poruchy; posttraumatické stresové poruchy; poruch spánku indukovaných stresem; percepce bolesti, jako je fibromyalgie; poruch nálady, jako jsou deprese, jako depresivní fáze, deprese s jedinou epizodou, rekurentní deprese, deprese u zneužitých dětí, poruchy nálady spojené s premenstruačním syndromem a poporodní deprese; dystymie; bipolárních poruch; cyklothymie; syndromu chronické únavy; bolesti hlavy vyvolané stresem; rakoviny; syndromu dráždivého střeva; Crohnovy choroby; spastického tračníku; pooperační neprůchodnosti střev; vředů; diarrhey; horečky vyvolané stresem; infekcí virem lidské imunitní nedostatečnosti (HIV); neurodegenerativních chorob, jako Alzheimerovy choroby, Parkinsonovy choroby a Huntingtonovy choroby; gastrointestinálních chorob; poruch vztahu k jídlu, jako anorexia a bulimia nervosa; hemorrhagického stresu; závislosti a návyků na chemických látkách (například závislosti na alkoholu, kokainu, heroinu, benzodiazepinech nebo jiných látkách); symptomů po odnětí alkoholu a drog; psychotických epizod indukovaných stresem; euthyroidního chorobného syndromu; syndromu nevhodného antidiarrheického hormonu (ADH); obezity; neplodnosti; poranění hlavy; poranění míchy; ischemického poškození neuronů (například cerebrální ischemie, jako ischemie podvěsku mozkového); excitotoxického poškození neuronů; epilepsie; mrtvice; imunitních dysfunkcí, jako imunitních dysfunkcí indukovaných stresem (například stresového syndromu vepřů, kinetóz hovězího skotu, paroxysmální fibrilace u koní, dysfunkce indukované omezeným pohybem u kuřat, stresu po ostříhání u ovcí nebo stresu u psů vyvolaného interakcí člověk-zvíře); svalových křečí; inkontinence moči; senilní demence Alzheimerova typu; multiinfarktové demence; amyotrofické

laterální sklerosy; hypertense; tachykardie; městnavého srdečního selhání; osteoporosy; předčasného porodu; a hypoglykemie u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje pyrido- nebo pyrimido-6,6- nebo -6,7-bicyklický derivát obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl v množství účinném pro léčbu takové choroby, a farmaceuticky vhodný nosič.

9. Způsob léčení, prevence nebo inhibice (a) chorob, jejichž léčbu je možno provádět nebo usnadňovat antagonistou CRF, jako jsou například choroby, jejichž vznik ke vyvolání nebo usnadnění CRF, nebo (b) chorob zvolených ze souboru sestávajícího ze zánětlivých chorob, jako je rheumatoidní arthritida a osteoarthritis, bolest, astma, psoriasis a alergie; generalizovaných úzkostných poruch; paniky; fobie; obsesivně-kompulsivní poruchy; posttraumatické stresové poruchy; poruch spánku indukovaných stresem; percepce bolesti, jako je fibromyalgie; poruch nálady, jako jsou deprese, jako depresivní fáze, deprese s jedinou epizodou, rekurentní deprese, deprese u zneužitých dětí, poruchy nálady spojené s premenstruačním syndromem a poporodní deprese; dysthymie; bipolárních poruch; cyklothymie; syndromu chronické únavy; bolesti hlavy vyvolané stresem; rakoviny; syndromu dráždivého střeva; Crohnovy choroby; spastického tračníku; pooperační neprůchodnosti střev; vředů; diarrhey; horečky vyvolané stresem; infekcí virem lidské imunitní nedostatečnosti (HIV); neurodegenerativních chorob, jako Alzheimerovy choroby, Parkinsonovy choroby a Huntingtonovy choroby; gastrointestinálních chorob; poruch vztahu k jídlu, jako anorexia a bulimia nervosa; hemorragického stresu; závislostí a návyků na chemických látkách (například závislosti na alkoholu, nikotinu, kokainu, heroinu, benzodiazepinech nebo jiných látkách); symptomů po odnětí alkoholu a drog; psychotických epizod indukovaných stresem; euthyroidního chorobného syndromu;

syndromu nevhodného antidiarrheického hormonu; obezity; neplodnosti; poranění hlavy; poranění míchy; ischemického poškození neuronů (například cerebrální ischemie, jako ischemie podvěsku mozkového); excitotoxického poškození neuronů; epilepsie; mrtvice; imunitních dysfunkcí, jako imunitních dysfunkcí indukovaných stresem (například stresového syndromu vepřů, kinetóz hovězího skotu, paroxyzmální fibrilace u koní, dysfunkce indukované omezeným pohybem u kuřat, stresu po ostříhání u ovcí nebo stresu u psů vyvolaného interakcí člověk-zvíře); svalových křečí; inkontinence moči; senilní demence Alzheimerova typu; multiinfarktové demence; amyotrofické laterální sklerosy; hypertenze; tachykardie; městnavého srdečního selhání; osteoporosy; předčasného porodu; a hypoglykemie u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se subjektu, který takové léčení potřebuje, podává pyrido- nebo pyrimido-6,6- nebo -6,7-bicyklický derivát obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky vhodná sůl v množství účinném pro léčení takové choroby.

10. Způsob léčení nebo prevence chorob nebo stavů u savců, včetně člověka, kdy toto léčení nebo prevenci je možno provádět nebo usnadňovat inhibicí vazebného proteinu CRH, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se takovému savci podává pyrido- nebo pyrimido-6,6- nebo -6,7-bicyklický derivát obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky vhodná sůl v množství inhibujícím vazebný protein CRH.

11. Farmaceutická kompozice pro léčbu nebo prevenci chorob nebo stavů u savců, včetně člověka, kdy toto léčení nebo prevenci je možno provádět nebo usnadňovat inhibicí vazebného proteinu CRH, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje pyrido- nebo pyrimido-6,6- nebo -6,7-bicyklický derivát obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jeho

farmaceuticky vhodnou sůl v množství inhibujícím vazebný protein CRH, a farmaceuticky vhodný nosič.

12. Pyrido- nebo pyrimido-6,6- nebo -6,7-bicyklické deriváty podle nároku 2 obecného vzorce I, kde B představuje skupinu CHR^1R^2 ; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

13. Pyrido- nebo pyrimido-6,6- nebo -6,7-bicyklické deriváty podle nároku 2 obecného vzorce I, kde B představuje skupinu NR^1R^2 ; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

14. Pyrido- nebo pyrimido-6,6- nebo -6,7-bicyklické deriváty podle nároku 12 obecného vzorce I, kde R^3 představuje methylskupinu, ethylskupinu, chlor nebo methoxyskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

15. Pyrido- nebo pyrimido-6,6- nebo -6,7-bicyklické deriváty podle nároku 13 obecného vzorce I, kde R^3 představuje methylskupinu, ethylskupinu, chlor nebo methoxyskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

16. Pyrido- nebo pyrimido-6,6- nebo -6,7-bicyklické deriváty podle nároku 14 obecného vzorce I, kde A představuje dusík nebo skupinu CH; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

17. Pyrido- nebo pyrimido-6,6- nebo -6,7-bicyklické deriváty podle nároku 15 obecného vzorce I, kde A představuje dusík nebo skupinu CH; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

18. Pyrido- nebo pyrimido-6,6- nebo -6,7-bicyklické deriváty podle nároku 16 obecného vzorce I, kde D představuje dusík; E---K---G představuje skupinu $\text{CR}^6=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})$, $\text{CR}^6\text{R}^{12}\text{CHR}^8$, $\text{CR}^6=\text{CR}^8-\text{NH}$, $\text{CR}^6=\text{CR}^8-\text{NCH}_3$, $\text{CR}^6\text{R}^{12}\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$,

$\text{CR}^6\text{R}^{12}\text{C}(=\text{O})-\text{NCH}_3$, $\text{CR}^6\text{R}^{12}-\text{CHR}^8-\text{CHR}^8$, $\text{C}(=\text{O})\text{CR}^8=\text{CR}^8$,
 $\text{CR}^6\text{R}^{12}-\text{CHR}^8-\text{O}$, $\text{CR}^6\text{R}^{12}-\text{CHR}^8-\text{S}$, $\text{CR}^6=\text{CR}^8-\text{S}$, $\text{C}(=\text{O})-\text{CHR}^8-\text{S}$,
 $\text{C}(=\text{O})-\text{CHR}^8\text{NH}$, $\text{C}(=\text{O})-\text{CHR}^8-\text{NCH}_3$, $\text{CR}^6\text{R}^{12}-\text{O}-\text{CHR}^8$, $\text{CR}^6\text{R}^{12}-\text{S}-\text{CHR}^8$,
 $\text{C}(=\text{O})-\text{CHR}^8-\text{O}$, $\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$, $\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ nebo
 $\text{CR}^6\text{R}^{12}-\text{N}-\text{CHR}^8$; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

19. Pyrido- nebo pyrimido-6,6- nebo -6,7-bicyklické deriváty podle nároku 18 obecného vzorce I, kde CR^6R^{12} představuje skupinu CH_2 a CR^6 představuje skupinu CH ; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

20. Pyrido- nebo pyrimido-6,6- nebo -6,7-bicyklické deriváty podle nároku 18 obecného vzorce I, kde CHR^8 představuje skupinu CH_2 a CR^8 představuje skupinu CH ; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

21. Pyrido- nebo pyrimido-6,6- nebo -6,7-bicyklické deriváty podle nároku 18 obecného vzorce I, kde CR^6R^{12} představuje skupinu CH_2 , CR^6 představuje skupinu CH , CHR^8 představuje skupinu CH_2 a CR^8 představuje skupinu CH ; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

22. Pyrido- nebo pyrimido-6,6- nebo -6,7-bicyklické deriváty podle nároku 21 obecného vzorce I, kde R^5 představuje di- nebo trisubstituovanou fenylskupinu, pyridylskupinu nebo pyrimidinylskupinu, přičemž dva nebo tři substituenty jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, O-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylen-O-alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylenové a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, trifluormethylskupiny, trifluormethoxyskupiny, $\text{CH}(=\text{O})$, alkyl-OH s 1 až 4 atomy uhlíku, chloru, fluoru, bromu, jodu a nitroskupiny a každá z výše uvedených alkylskupin s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě obsahuje jednu dvojnou nebo trojnou vazbu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

23. Pyrido- nebo pyrimido-6,6- nebo -6,7-bicyklické deriváty podle nároku 2 obecného vzorce I, kde B představuje skupinu NR^1R^2 nebo CHR^1R^2 a kruh obsahující D, E, K a G je benzo, pyrido nebo pyrimido kruh; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

24. Pyrido- nebo pyrimido-6,6- nebo -6,7-bicyklické deriváty podle nároku 2 obecného vzorce I, kde B představuje skupinu NR^1R^2 nebo CHR^1R^2 ; a D---E---K---G představuje skupinu $\text{C}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NMe}$, kde Me představuje methylskupinu, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}$ nebo $\text{C}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{S}$; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

25. Pyrido- nebo pyrimido-6,6- nebo -6,7-bicyklické deriváty podle nároku 23 obecného vzorce I, kde R^5 představuje di- nebo trisubstituovanou fenylskupinu, v níž dva nebo tři substituenty jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, O-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylen-O-alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylenové a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, trifluormethylskupiny, trifluormethoxyskupiny, $\text{CH}(=\text{O})$, alkyl-OH s 1 až 4 atomy uhlíku, chloru, fluoru, bromu, jodu a nitroskupiny a každá z výše uvedených alkylskupin s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě obsahuje jednu dvojnou nebo trojnou vazbu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

26. Pyrido- nebo pyrimido-6,6- nebo -6,7-bicyklické deriváty podle nároku 24 obecného vzorce I, kde R^5 představuje di- nebo trisubstituovanou fenylskupinu, v níž dva nebo tři substituenty jsou nezávisle zvoleny ze souboru sestávajícího z alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, O-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylen-O-alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylenové a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, trifluormethylskupiny, trifluormethoxyskupiny, $\text{CH}(=\text{O})$, alkyl-OH s 1 až 4 atomy uhlíku, chloru, fluoru, bromu, jodu

a nitroskupiny a každá z výše uvedených alkylskupin s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě obsahuje jednu dvojnou nebo trojnou vazbu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

01-27-99-Ho