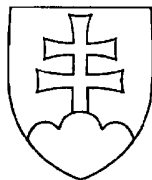


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 14. 5. 2002
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 60/290 706
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 14. 5. 2001
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: US
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 3. 11. 2004
Vestník ÚPV SR č.: 11/2004
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/US02/15493
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO02/092090

(11), (21) Číslo dokumentu:

1375-2003

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

A61K 31/00,
A61K 31/538,
C07D401/04,
C07D403/04,
C07D413/04

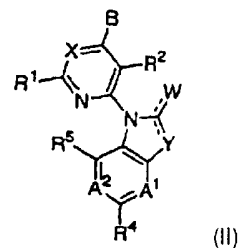
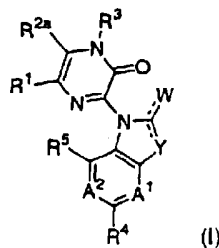
(71) Prihlasovateľ: BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY, Princeton, NJ, US;

(72) Pôvodca: Arvanitis Argyrios G., Kennett Square, PA, US;
Gilligan Paul J., Wilmington, DE, US;
Hartz Richard A., Kennett Square, PA, US;

(74) Zástupca: Tomeš Pavol, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov: Substituované pyrazinóny, pyridíny a pyrimidíny ako ligandy faktora uvoľňujúceho kortikotropín

(57) Anotácia:
Opisujú sa substituované pyrazinóny, pyridíny a pyrimidíny všeobecných vzorcov (I) a (II) a ich použitie ako ligandov CRF receptora. Uvedené zlúčeniny sú vhodné najmä na použitie na liečenie neurologických chorôb, ako je afektívna porucha, úzkosť a depresia.



SUBSTITUOVANÉ PYRAZINÓNY, PYRIDÍNY A PYRIMIDÍNY AKO LIGANDY FAKTORA UVOĽŇUJÚCEHO KORTIKOTROPÍN

Oblasť techniky

Vynález sa vzťahuje na nové zlúčeniny zahrňujúce substituované pyrazinóny, pyridíny a pyrimidíny; na farmaceutické kompozície ich obsahujúce a na použitie uvedených zlúčenín ako ligandov CRF receptora na liečenie rôznych chorôb spojených s CRF.

Doterajší stav techniky

Faktor uvoľňujúci kortikotropín (ďalej označovaný ako CRF) je peptid obsahujúci 41 aminokyselín a je primárnym fyziologickým regulátorom sekrécie peptidu odvodeného od proopiomelanokortínu (POMC) z predného laloku hypofýzy [J. Rivier a sp., Proc. Nat. Acad. Sci. (USA), 80:4851 (1983); W. Vale a sp., Science 213:1394 (1981)]. Okrem endokrinnnej úlohy v hypofýze bola imunohistochemickou lokalizáciou preukázaná rozsiahla extrahypotalamická distribúcia do centrálného nervového systému a tvorba rôznych autonómnych, elektrofyzilogických a behaviorálnych účinkov konzistentných s neurotransmisnou alebo neuromodulačnou úlohou v mozgu [W. Vale a sp., Rec. Prog. Horm. Res., 39:245 (1983); G. F. Koob, Persp. Behav. Med., 2:39 (1985); E. B. De Souza a sp., J. Neurosci., 5:3189 (1985)]. Tiež bolo preukázané, že CRF má významnú úlohu v integrácii odozvy imunitného systému na fyziologické, psychologické a imunologické stresové faktory [J. E. Blalock, Physiological Reviews, 69:1 (1989); J. E. Morley, Life Sci., 41:527 (1987)].

Klinickými výsledkami bolo preukázané, že CRF má úlohu v psychiatrických chorobách a neurologických chorobách zahrňujúcich depresiu, choroby spojené s úzkosťou a choroby s poruchami prijímania potravy. Predpokladá sa taktiež nutná úloha CRF v etiológii a patofyziológii Alzheimerovej choroby, Parkinsonovej choroby, Huntingtonovej choroby, progresívnej supranukleárnej obrny a amytrfickej laterálnej sklerózy pretože uvedené choroby súvisia s dysfunkciou CRF neurónov [pozri prehľad E. B. De Souza, Hosp. Practice 23:59 (1988)].

Pri afektívnej poruche alebo ťažkej depresii koncentrácie CRF v mozgovomiechovom moku (CSF) nemedikovaných jedincov je významne zvýšená [C. B. Nemeroff a sp., *Science*, 226:1342 (1984); C. M. Banki a sp., *Am. J. Psychiatry*, 144:873 (1987); R. D. France a sp., *Biol. Psychiatry*, 28:86 (1988); M. Arato a sp., *Biol. Psychiatry*, 25:355 (1989)]. Okrem toho, u obetí samovraždy je hustota CRF receptorov v čelnej kôre mozgovej významne znížená čo je konzistentné s hypersekréciou CRF [C. B. Nemeroff a sp., *Arch. Gen. Psychiatry*, 45:577 (1988)]. Okrem toho bola u depresívnych pacientov zistená stlmená adrenokortikotropná (ACTH) odozva na CRF (po i.v. podaní) [P. W. Gold a sp., *Am. J. Psychiatry* 141:619 (1984); F. Holsboer a sp., *Psychoneuroendocrinology* 9:147 (1984); P. W. Gold a sp., *New Eng. J. Med.* 314:1129 (1986)]. Preklinické štúdie na potkanoch a na primátoch iných, ako je človek podporili hypotézu, že pri symptómoch depresie u ľudí môže dochádzať k hypersekrécii CRF [R. M. Sapolsky, *Arch. Gen. Psychiatry* 46:1047 (1989)]. Existujú predbežné dôkazy, že tricyklické antidepresíva môžu meniť hladiny CRF a tým modulovať počet CRF receptorov v mozgu [Grigoriadis a sp., *Neuropsychopharmacology* 2:53 (1989)]

Taktiež bolo zistené, že CRF má svoju úlohu v etiológii chorôb spojených s úzkosťou. CRF produkuje anxiogénne účinky v rôznych modeloch úzkosti pri pokusoch na zvieratách a taktiež boli preukázané interakcie medzi benzodiazepínovými/nebenzodiazepínovými anxiolytikami a CRF na rôznych modeloch úzkostných správaní [D. R. Britton a sp., *Life Sci.* 31:363 (1982); C. W. Berridge a A. J. Dunn, *Regul. Peptides* 16:83 (1986)]. V predbežných štúdiách s použitím predpokladaného antagonistového CRF receptora, α -helikálneho ovčieho CRF (9-41) v rôznych modeloch chovania bolo preukázané, že uvedený antagonista poskytuje "anxiolyticky-podobné účinky" ktoré sú kvantitatívne podobné účinkom benzodiazepínov [C. W. Berridge a A. J. Dunn, *Horm. Behav.* 21:393 (1987), *Brain Research Reviews* 15:71 (1990)].

Neurochemické a endokrinné štúdie a štúdie väzby na receptor preukázali vo všetkých prípadoch interakcie medzi CRF a benzodiazepínovými anxiolytikami, čo poskytuje ďalší dôkaz, že CRF je v uvedených chorobách zahrnutý. Chlórdiazepoxid zoslabuje "anxiogénne" účinky ako v konfliktnom teste (K. T. Britton a sp.,

Psychopharmacology 86:170 (1985); K. T. Britton a sp., Psychopharmacology 94:306 (1988), tak v teste akusticky vyvolávaného plašenia [N. R. Swerdlow a sp., Psychopharmacology 88:147 (1986)] na potkanoch. Antagonista benzodiazepínového receptora (Ro15-1788), ktorý samotný nemá v konfliktnom teste behaviorálnu aktivitu, vyvoláva dávkovo závislú reverziu účinkov CRF, zatiaľ čo benzodiazepínový inverzný agonista (FG7142) zvyšuje účinky CRF [K. T. Britton a sp., Psychopharmacology 94:306 (1988)].

Mechanizmus a miesta účinkov prostredníctvom, ktorých štandardné anxiolytiká a antidepresíva produkujú terapeutické účinky je ešte potrebné objasniť. Je však známa hypotéza, že uvedené prostriedky sú zahrnuté v supresii hypersekrécie CRF, ktorá býva u týchto chorôb pozorovaná. Najmä zaujímavé je, že v predbežných štúdiách hodnotenia účinkov antagonistov CRF receptora (α -helikálne CRF9-41) v rôznych modeloch chovania, bolo preukázané, že CRF antagonista poskytuje "účinky podobné anxiolytickým" kvalitatívne podobné účinkom benzodiazepínov [prehľad pozri G. F. Koob a K. T. Britton v práci: Corticotropin-Releasing Factor: Basic and Clinical Studies of a Neuropeptide, editori E. B. De Souza a C. B. Nemeroff, CRC Press str. 221 (1990)].

Ďalej sa predpokladá, že CRF má úlohu v kardiovaskulárnych chorobách alebo chorobách spojených s činnosťou srdca, rovnako tak ako v gastrointestinálnych chorobách majúcich pôvod v strese ako je hypertenzia, tachykardia a kongestívne srdcové zlyhanie, mŕtvica, syndróm dráždivého tračníka, postoperačný ileus a hypersenzitivita hrubého čreva v spojení s psychopatologickou poruchou a stresom [prehľad pozri E. D. De Souza, C. B. Nemeroff, editori: Corticotropin-Releasing Factor: Basic and Clinical Studies of a Neuropeptide, editori E. B. De Souza a C. B. Nemeroff, CRC Press str. 221 (1990), a Maillot, M. Million, J. Y. Wei, A. Gauthier, Y. Tache, Gastroenterology, 119, 1569-1579 (2000)].

Nadmerná alebo nedostatočná expresia CRF sa taktiež pokladá za prvotnú príčinu niekoľkých ochorení. Uvedené liečiteľné ochorenia zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na ne, napríklad: afektívnu poruchu, úzkosť, depresiu, bolenie hlavy, syndróm dráždivého tračníka, posttraumatický stresový syndróm, supranukleárnu

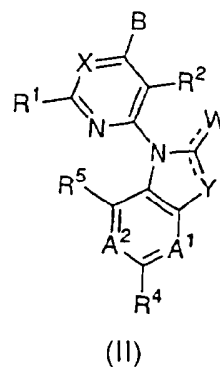
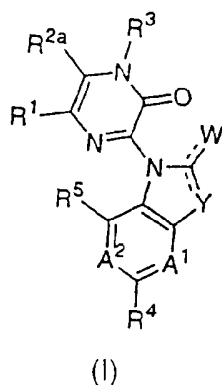
obrnú, potlačenie imunity, Alzheimerovu chorobu, gastrointestinálne choroby, anorexia nervosa a ďalšie poruchy prijímania potravy, návyk na drogy, abstinenčné príznaky po vynechaní drogy alebo alkoholu, zápalové ochorenia, kardiovaskulárne choroby alebo choroby spojené s činnosťou srdca, problémy s otehotnením, infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie, hemoragický stres, obezitu, neplodnosť, traumy hlavy a miechy, epilepsiu, mŕtvicu, vredy, amyotrofickú laterálnu sklerózu, hypoglykémiu, hypertenziu, tachykardiu a kongestívne srdcové zlyhanie, mŕtvicu, osteoporózu, predčasný pôrod, psychosociálnu zaostalosť, horúčku indukovanú stresom, vredy, diareu, postoperačný ileus a hypersenzitivitu hrubého čreva v spojení s psychopatologickou poruchou a stresom [prehľad pozri J. R. McCarthy, S. C. Heinrichs a D. E. Grigoriadis, *Curr. Pharm. Res.*, 5, 289-315 (1999); P. J. Gilligan, D. W. Robertson a R. Zaczek, *J. Medicinal Chem.*, 43, 1641-1660 (2000), G. P. Chrousos, *Int. J. Obesity*, 24, Suppl. 2, S50-S55 (2000); E. Webster, D. J. Torpy, I. J. Elenkov, G. P. Chrousos, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 840, 21-32 (1988); D. J. Newport a C. B. Nemeroff, *Curr. Opin. Neurobiology*, 10, 211-218 (2000); G. Nestorakos a I. Ilias, *Ann. Acad. Sci.*, 900, 95-106 (2000); M. J. Owens a C. B. Nemeroff, *Expert Opin. Invest. Drugs*, 8, 1849-1858 (1999); G. F. Koob, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 909., 170-185 (2000)].

Na záver možno uviesť, že boli uskutočnené štúdie preukazujúce, že antagonisty CRF-1 môžu byť vhodnými stimulátormi rastu vlasov. V PCT publikácii WO2002/19975 sú opísané testy na bunkových kultúrach pri použití antagonistov CRF na stimuláciu tvorby KMB-2 buniek. Antagonisty CRF môžu teda byť vhodnými prostriedkami na stimuláciu rastu vlasov.

V každej z nižšie uvedených publikácií sú opísané zlúčeniny pôsobiace ako antagonisty CRF; v žiadnej z uvedených publikácií nie sú opísané zlúčeniny podľa predloženej prihlášky vynálezu: WO95/10506; WO99/51608; WO97/35539; WO99/01439; WO97/44308; WO97/35846; WO98/03510; WO99/11643; PCT/US99/18707; WO99/01454; a WO00/01675. Aj keď sa na vývoji antagonistov CRF stále pracuje, vývoj ďalších ligandov CRF receptora vhodných na liečenie rôznych chorôb spojených s CRF je stále žiaduce.

Podstata vynálezu

Vynález zahŕňa triedu nových zlúčenín, ktoré sú ligandami CRF receptora a ktoré je možné znázorniť všeobecnými vzorcami (I) a (II):



alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, kde:

X znamená N alebo CR^1 ;

s výhradou, že keď X znamená N, R^1 nemôže znamenať ani $-NR^9R^{10}$ ani $-NR^9COR^9$;

W znamená =O, =S, -H alebo (-H, -H);

Y znamená $-C(=O)-$, $-C(R^Y)_2$, $-C(R^Y)_2CH_2-$, $-OCH_2$, $-SO_nCH_2$, $-N=$, $-NR^Y-$, $-O-$ alebo $-CH=$;

R^Y nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, metyl, etyl a halogén C_1 - C_2 alkyl;

B znamená R^3 , NHR^3 , NR^3R^1 , OR^3 alebo SO_nR^3 ;

R^1 nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, halogén, $-CN$, halogén C_1 - C_4 alkyl, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^9$, $-COR^{10}$, $-OR^{10}$, SH , $-S(O)_nR^{12}$, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl a C_4 - C_8 cykloalkylalkyl;

kde každá zo skupín zahrňujúcich C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkinyl, C_3 -

C₆cykloalkyl alebo C₄-C₈cykloalkylalkyl je prípadne substituovaná skupinou zo skupiny zahrňujúcej halogén, CN, halogénC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR⁹, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH alebo -S(O)_nR¹²;

R² znamená skupinu zvolenú so skupiny zahrňujúcej H, halogén, CN, halogénC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR⁹, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH alebo -S(O)_nR¹², C₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl alebo C₄-C₈cykloalkylalkyl; kde každá zo skupín zahrňujúcich C₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl alebo C₄-C₈cykloalkylalkyl je prípadne substituovaná skupinou zo skupiny zahrňujúcej halogén, CN, halogénC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR⁹, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH alebo -S(O)_nR¹²;

R^{2a} znamená H, F, Cl, Br, -CN, -OH, metyl, etyl, propyl, cyklopropyl, cyklobutyl, metoxy, etoxy, propoxy, C₁-C₃alkoxy, cyklopropyloxy-, -OCF₃, -CF₃, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)N(H)CH₃, -C(O)N(H)CH₂CH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)N(CH₃)CH₂CH₃, -C(O)N(CH₂CH₃)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -S(O)₂N(CH₃)CH₂CH₃, -S(O)₂N(CH₂CH₃)₂, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂CH₂CH₃, -NH₂, -N(H)CH₃, -N(H)CH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₂CH₃)₂ alebo -N(H)CF₃;

R³ znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₁₀alkyl, C₃-C₁₀alkenyl, C₃-C₁₀alkinyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₁₀cykloalkenyl alebo C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl;

kde jeden atóm uhlíka v každom z cykloalkylových kruhov môže byť nahradený O, S alebo NR⁹; a kde každá zo skupín zahrňujúcich C₁-C₁₀alkyl, C₃-C₁₀alkenyl, C₃-C₈alkinyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₁₀cykloalkenyl alebo C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl je prípadne substituovaná 1, 2 alebo 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₁₀alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, halogén, halogénC₁-C₄alkyl, kyano, -OR⁷, SH, -S(O)_nR¹¹, -COR⁶, -NHR⁶SO₂R⁸, -OC(O)NR⁶R⁷, -N₃, -OC(O)OR⁷, -CO₂R⁸, -OC(O)R⁶, -NR⁷COR⁶, -N(COR⁶)₂, -NR⁷CONR⁶R⁷, -NR⁷CO₂R⁸, -NR⁶R⁷, -CONR⁶R⁷, -CO₂H, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

alternatívne R³ znamená -OR^{3a}, -NR^{3a}R^{3b}, -NHR^{3a}, -SO_nR^{3a}, -SO₂NHR^{3a},

$-\text{SO}_2\text{NR}^{3a}\text{R}^{3b}$, $-\text{COR}^{3a}$, $-\text{CONHR}^{3a}$ alebo $-\text{CONR}^{3a}\text{R}^{3b}$;

R^{3a} a R^{3b} nezávisle znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkinyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, C_2 - C_{10} alkoxyalkyl, C_5 - C_{10} cykloalkenyl a C_6 - C_{10} cykloalkenylalkyl;

kde jeden atóm uhlíka v každom z cykloalkylových kruhov môže byť nahradený O, S alebo NR^9 ; a kde každá zo skupín zahrňujúcich C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkinyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, C_2 - C_{10} alkoxyalkyl, C_5 - C_{10} cykloalkenyl a C_6 - C_{10} cykloalkenylalkyl je prípadne substituovaná 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_{10} alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, halogén, halogén C_1 - C_4 alkyl, kyano, $-\text{OR}^7$, SH, $-\text{S(O)}_n\text{R}^{11}$, $-\text{COR}^6$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{OC(O)}\text{R}^6$, $-\text{NR}^7\text{COR}^6$, $-\text{N}(\text{COR}^6)_2$, $-\text{NR}^7\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NHR}^6\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{N}_3$, $-\text{OC(O)}\text{OR}^7$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{CO}_2\text{H}$, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

R^4 znamená skupinu pri každom výskyte nezávisle zvolenú zo skupiny zahrňujúcej $-\text{H}$, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{COR}^9$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S(O)}_n\text{R}^{12}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NO}_2$, halogén, C_1 - C_6 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_6 alkoxy, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkinyl, aryl a heteroaryl;

kde skupiny zahrňujúce C_1 - C_6 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl a C_2 - C_6 alkinyl sú prípadne substituované $-\text{OR}^{10}$, $-\text{COR}^9$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S(O)}_n\text{R}^{12}$ alebo halogénom;

A^1 znamená CR^5 alebo N;

A^2 znamená CR^5 alebo N;

R^5 znamená skupinu pri každom výskyte nezávisle zvolenú zo skupiny zahrňujúcej $-\text{H}$, C_1 - C_{10} alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkoxy, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, $-\text{NO}_2$, halogén, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{COR}^7$, $-\text{NR}^6\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{COR}^6$, $-\text{OR}^7$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{CO}(\text{NOR}^9)\text{R}^{11}$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ a $-\text{S(O)}_n\text{R}^{11}$;

kde skupiny zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₁₀alkyl, C₂-C₁₀alkenyl, C₂-C₁₀alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl a C₄-C₁₂cykloalkylalkyl sú prípadne substituované 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₄alkyl, C₂-C₄alkenyl, C₂-C₄alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₈cykloalkylalkyl, halogénC₁-C₄alkyl, -NO₂, halogén, CN, -NR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -NR⁶CO₂R⁸, -COR⁶, -OR⁷, -CONR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -CO(NOR⁹)R⁷ a -S(O)_nR¹¹;

alternatívne môžu dve skupiny R⁵ umiestnené na susediacich atómoch tvoriť 5-7 členný kondenzovaný kruh, čiastočne nasýtený alebo nenasýtený, prípadne obsahujúci 1-2 -O- alebo -SO_n- alebo 1-3 atómy N ako heteroatómy s tou výhradou, že kruh neobsahuje žiadne väzby S-S, O-O, S-O alebo N-S;

kde uvedený 5-7 členný kondenzovaný kruh je prípadne substituovaný skupinou zvolenou zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₄alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₈cykloalkylalkyl, halogénC₁-C₄alkyl, -NO₂, halogén, -CN, -NR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -NR⁶CO₂R⁸, -COR⁶, -OR⁷, -CONR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -CO(NOR⁹)R⁷ a -S(O)_nR¹¹;

R⁶ a R⁷ nezávisle od seba pri každom výskyte každý znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, C₁-C₆alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₂-C₈alkoxyalkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, C₅-C₁₂bis(alkoxy)alkyl, aryl, aryl(C₁-C₄alkyl)-, heteroaryl alebo heteroaryl(C₁-C₄alkyl);

alternatívne NR⁶R⁷ tvorí piperidín, pyrrolidín, piperazín, N-metylpiperazín, morfolín alebo tiomorfolín;

R⁸ znamená nezávisle pri každom výskyte skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, aryl, aryl(C₁-C₄alkyl)-, heteroaryl alebo heteroaryl(C₁-C₄alkyl);

R⁹ a R¹⁰ každý nezávisle a pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₂-C₆alkoxyalkyl a C₄-C₇cykloalkylalkyl;

R^{11} nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, aryl, aryl(C_1 - C_4 alkyl)-, heteroaryl, heteroaryl(C_1 - C_4 alkyl) alebo $-NR^6R^7$;

R^{12} nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, alebo C_4 - C_7 cykloalkylalkyl;

aryl znamená fenylovú alebo naftylovú skupinu, kde každá z uvedených skupín môže byť prípadne substituovaná 1 až 5 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkinyl, halogén, halogén C_1 - C_4 alkyl, kyano, $-OR^{30}$, $-SH$, $-S(O)_nR^{32}$, $-COR^{32}$, $-CO_2R^{28}$, $-OC(O)R^{32}$, $-NR^{29}COR^{29}$, $-N(COR^{32})_2$, $-NR^{29}CONR^{29}R^{30}$, $-NR^{29}CO_2R^{28}$, $-NR^{29}R^{30}$ a $-CONR^{29}R^{30}$;

heteroaryl znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, chinolyl, izochinolyl, tienyl, imidazolyl, tiazolyl, indolyl, pyrolyl, oxazolyl, benzofuranlyl, benzotienyl, benzotiazolyl, izoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl alebo indazolyl, kde každá z uvedených skupín môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkinyl, halogén, halogén C_1 - C_4 alkyl, kyano, $-OR^{30}$, $-SH$, $-S(O)_nR^{32}$, $-COR^{32}$, $-CO_2R^{28}$, $-OC(O)R^{32}$, $-NR^{29}COR^{29}$, $-N(COR^{32})_2$, $-NR^{29}CONR^{29}R^{30}$, $-NR^{29}CO_2R^{28}$, $-NR^{29}R^{30}$ a $-CONR^{29}R^{30}$;

heterocyklyl znamená nasýtenú alebo čiastočne nasýtenú heteroarylovú skupinu prípadne substituovanú 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkinyl, halogén, halogén C_1 - C_4 alkyl, kyano, $-OR^{30}$, $-SH$, $-S(O)_nR^{32}$, $-COR^{32}$, $-CO_2R^{32}$, $-OC(O)R^{32}$, $-NR^{29}COR^{29}$, $-N(COR^{32})_2$, $-NR^{29}CONR^{29}R^{30}$, $-NR^{29}CO_2R^{32}$, $-NR^{29}R^{30}$ a $-CONR^{29}R^{30}$;

R^{28} znamená skupinu nezávisle pri každom výskyte zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl,

fenyl alebo fenyl(C₁-C₄)alkyl-;

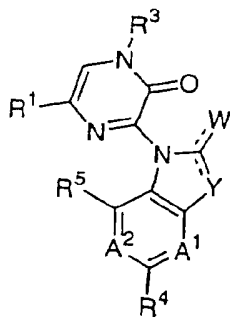
R²⁹ a R³⁰ každý znamená skupinu nezávisle pri každom výskyte zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₂-C₆alkoxyalkyl, C₄-C₇cykloalkylalkyl;

R³² znamená skupinu nezávisle pri každom výskyte zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl alebo C₄-C₇cykloalkylalkyl; a

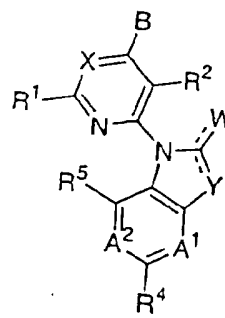
n znamená 0, 1 alebo 2.

Podrobný opis vynálezu

Vynález sa vzťahuje na triedu nových zlúčenín, ktoré sú ligandami CRF receptora a ktoré je možné znázorniť všeobecnými vzorcami (I-a) a (II):



(I-a)



(II)

alebo na ich farmaceuticky prijateľné soli, kde:

X znamená N alebo CR¹;

s výhradou, že keď X znamená N, R¹ nemôže znamenať ani -NR⁹R¹⁰ ani -NR⁹COR⁹;

W znamená O, S, H alebo (-H, -H);

Y znamená CO, CH₂, CH₂CH₂, OCH₂, SO_nCH₂, N, NH, NCH₃, O alebo CH;

B znamená R³, NHR³, NR³R¹, OR³ alebo SO_nR³;

R¹ nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, halogén, -CN, halogénC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR⁹, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH, -S(O)_nR¹², C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl a C₄-C₈cykloalkylalkyl;

kde každá zo skupín zahrňujúcich C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl alebo C₄-C₈cykloalkylalkyl je prípadne substituovaná skupinou zo skupiny zahrňujúcej halogén, CN, halogénC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR⁹, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH alebo -S(O)_nR¹²;

R² znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, halogén, CN, halogénC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR⁹, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH, -S(O)_nR¹², C₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl alebo C₄-C₈cykloalkylalkyl; kde každá zo skupín zahrňujúcich C₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl alebo C₄-C₈cykloalkylalkyl je prípadne substituovaná skupinou zo skupiny zahrňujúcej halogén, CN, halogénC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR⁹, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH alebo -S(O)_nR¹²;

R³ znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₁₀alkyl, C₃-C₁₀alkenyl, C₃-C₁₀alkinyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₁₀cykloalkenyl alebo C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl;

kde jeden atóm uhlíka v každom z cykloalkylových kruhov môže byť nahradený O, S alebo NR⁹; a kde každá zo skupín zahrňujúcich C₁-C₁₀alkyl, C₃-C₁₀alkenyl, C₃-C₈alkinyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₁₀cykloalkenyl alebo C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl je prípadne substituovaná 1, 2 alebo 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₁₀alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, halogén, halogénC₁-C₄alkyl, kyano, -OR⁷, SH, -S(O)_nR¹¹, -COR⁶, -NHR⁶SO₂R⁸, -OC(O)NR⁶R⁷, -N₃, -OC(O)OR⁷, -CO₂R⁸, -OC(O)R⁶, -NR⁷COR⁶, -N(COR⁶)₂, -NR⁷CONR⁶R⁷, -NR⁷CO₂R⁸, -NR⁶R⁷, -CONR⁶R⁷, -CO₂H, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

alternatívne R^3 znamená $-OR^{3a}$, $-NR^{3a}R^{3b}$, $-NHR^{3a}$, $-SO_nR^{3a}$, $-SO_2NHR^{3a}$, $-SO_2NR^{3a}R^{3b}$, $-COR^{3a}$, $-CONHR^{3a}$ alebo $-CONR^{3a}R^{3b}$;

R^{3a} a R^{3b} každý nezávisle znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkinyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, C_2 - C_{10} alkoxyalkyl, C_5 - C_{10} cykloalkenyl a C_6 - C_{10} cykloalkenylalkyl;

kde jeden atóm uhlíka v každom z cykloalkylových kruhov môže byť nahradený O, S alebo NR^9 ; a kde každá zo skupín zahrňujúcich C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkinyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, C_2 - C_{10} alkoxyalkyl, C_5 - C_{10} cykloalkenyl a C_6 - C_{10} cykloalkenylalkyl je prípadne substituovaná 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_{10} alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, halogén, halogén C_1 - C_4 alkyl, kyano, $-OR^7$, SH, $-S(O)_nR^{11}$, $-COR^6$, $-CO_2R^8$, $-OC(O)R^6$, $-NR^7COR^6$, $-N(COR^6)_2$, $-NR^7CONR^6R^7$, $-NR^7CO_2R^8$, $-NR^6R^7$, $-NHR^6SO_2R^8$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-N_3$, $-OC(O)R^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO_2H$, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

R^4 znamená skupinu pri každom výskyte nezávisle zvolenú zo skupiny zahrňujúcej -H, OR^{10} , $-COR^9$, $-CO_2R^8$, $-CONR^9R^{10}$, -CN, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_nR^{12}$, halogén, C_1 - C_6 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_6 alkoxy, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkinyl, aryl a heteroaryl;

kde skupiny zahrňujúce C_1 - C_6 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl a C_2 - C_6 alkinyl sú prípadne substituované $-OR^{10}$, $-COR^9$, $-CO_2R^8$, $-CONR^9R^{10}$, -CN, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_nR^{12}$ alebo halogénom;

A^1 znamená CR^5 alebo N;

A^2 znamená CR^5 alebo N;

R^5 znamená skupinu pri každom výskyte nezávisle zvolenú zo skupiny zahrňujúcej -H, C_1 - C_{10} alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkoxy, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, $-NO_2$, halogén, -CN, $-NR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CO_2R^8$, $-COR^6$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO(NOR^9)R^{11}$, $-CO_2R^8$ alebo

$-S(O)_nR^{11}$;

a kde skupiny zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl a C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl sú prípadne substituované 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_4 alkenyl, C_2 - C_4 alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_8 cykloalkylalkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, $-NO_2$, halogén, CN, $-NR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CO_2R^8$, $-COR^6$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO_2R^8$, $-CO(NOR^9)R^7$ a $-S(O)_nR^{11}$;

alternatívne môžu dve skupiny R^5 umiestnené na susediacich atónoch tvoriť 5-7 členný kondenzovaný kruh, čiastočne nasýtený alebo nenasýtený, prípadne obsahujúci 1-2 -O- alebo $-SO_n-$ alebo 1-3 atómy N ako heteroatómy s tou výhradou, že kruh neobsahuje žiadne väzby S-S, O-O, S-O alebo N-S;

kde uvedený 5-7 členný kondenzovaný kruh je prípadne substituovaný skupinou zvolenou zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl a C_4 - C_8 cykloalkylalkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, $-NO_2$, halogén, CN, $-NR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CO_2R^8$, $-COR^6$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO_2R^8$, $-CO(NOR^9)R^7$ a $-S(O)_nR^{11}$;

R^6 a R^7 nezávisle od seba a pri každom výskyte každý znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, C_1 - C_6 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_8 alkoxyalkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, C_5 - C_{12} bis(alkoxy)alkyl, aryl, aryl(C_1 - C_4 alkyl)-, heteroaryl alebo heteroaryl(C_1 - C_4 alkyl);

alternatívne NR^6R^7 tvorí piperidín, pyrrolidín, piperazín, N-metylpiperazín, morfolín alebo tiomorfolín;

R^8 znamená nezávisle pri každom výskyte skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, aryl, aryl(C_1 - C_4 alkyl)-, heteroaryl alebo heteroaryl(C_1 - C_4 alkyl);

R^9 a R^{10} každý nezávisle a pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkinyl, C_3 -

C₆cykloalkyl, C₂-C₆alkoxyalkyl a C₄-C₇cykloalkylalkyl;

R¹¹ nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, aryl, aryl(C₁-C₄alkyl)-, heteroaryl, heteroaryl(C₁-C₄alkyl) alebo -NR⁶R⁷;

R¹² nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl alebo C₄-C₇cykloalkylalkyl;

aryl znamená fenylovú alebo naftylovú skupinu, kde každá z uvedených skupín môže byť prípadne substituovaná 1 až 5 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₇cykloalkylalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, halogén, halogénC₁-C₄alkyl, kyano, -OR³⁰, -SH, -S(O)_nR³², -COR³², -CO₂R²⁸, -OC(O)R³², -NR²⁹COR²⁹, -N(COR³²)₂, -NR²⁹CONR²⁹R³⁰, -NR²⁹CO₂R²⁸, -NR²⁹R³⁰ a -CONR²⁹R³⁰;

heteroaryl znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, chinolyl, izochinolyl, tienyl, imidazolyl, tiazolyl, indolyl, pyrolyl, oxazolyl, benzofuranyl, benzotienyl, benzotiazolyl, izoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl alebo indazolyl, kde každá z uvedených skupín môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₇cykloalkylalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, halogén, halogénC₁-C₄alkyl, kyano, -OR³⁰, -SH, -S(O)_nR³², -COR³², -CO₂R²⁸, -OC(O)R³², -NR²⁹COR²⁹, -N(COR³²)₂, -NR²⁹CONR²⁹R³⁰, -NR²⁹CO₂R²⁸, -NR²⁹R³⁰ a -CONR²⁹R³⁰;

heterocyklyl znamená nasýtenú alebo čiastočne nasýtenú heteroarylovú skupinu prípadne substituovanú 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₇cykloalkylalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, halogén, halogénC₁-C₄alkyl, kyano, -OR³⁰, -SH, -S(O)_nR³², -COR³², -CO₂R³², -OC(O)R³², -NR²⁹COR²⁹, -N(COR³²)₂, -NR²⁹CONR²⁹R³⁰, -NR²⁹CO₂R³², -NR²⁹R³⁰ a -CONR²⁹R³⁰;

R^{28} znamená skupinu nezávisle pri každom výskyte zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, fenyl alebo fenyl(C_1 - C_4)alkyl-;

R^{29} a R^{30} každý znamená skupinu nezávisle pri každom výskyte zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_6 alkoxyalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl;

R^{32} znamená skupinu nezávisle pri každom výskyte zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl alebo C_4 - C_7 cykloalkylalkyl; a

n znamená 0, 1 alebo 2.

Výhodné zlúčeniny podľa vynálezu zahŕňajú zlúčeniny všeobecného vzorca (I-a) a ich farmaceuticky prijateľné soli a ich proliečivá, kde:

W znamená (-H, -H);

Y znamená CH_2 ;

R^1 nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, halogén, -CN, halogén C_1 - C_4 alkyl, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^9$, $-COR^{10}$, $-OR^{10}$, SH, $-S(O)_nR^{12}$, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl a C_4 - C_8 cykloalkylalkyl;

kde každá zo skupín zahrňujúcich C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl alebo C_4 - C_8 cykloalkylalkyl je prípadne substituovaná skupinou zo skupiny zahrňujúcej halogén, CN, halogén C_1 - C_4 alkyl, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^9$, $-COR^{10}$, $-OR^{10}$, SH alebo $-S(O)_nR^{12}$;

R^2 znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, halogén, CN, halogén C_1 - C_4 alkyl, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^9$, $-COR^{10}$, $-OR^{10}$, SH, $-S(O)_nR^{12}$, C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl alebo C_4 - C_8 cykloalkylalkyl; kde každá zo skupín zahrňujúcich C_1 -

C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl alebo C₄-C₈cykloalkylalkyl je prípadne substituovaná skupinou zo skupiny zahrňujúcej halogén, CN, halogénC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR⁹, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH alebo -S(O)_nR¹²;

R³ znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₁₀alkyl, C₃-C₁₀alkenyl, C₃-C₁₀alkinyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₁₀cykloalkenyl alebo C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl;

kde jeden atóm uhlíka v každom z cykloalkylových kruhov môže byť nahradený O, S alebo NR⁹; a kde každá zo skupín zahrňujúcich C₁-C₁₀alkyl, C₃-C₁₀alkenyl, C₃-C₈alkinyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₁₀cykloalkenyl alebo C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl je prípadne substituovaná 1, 2 alebo 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₁₀alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, halogén, halogénC₁-C₄alkyl, kyano, -OR⁷, SH, -S(O)_nR¹¹, -COR⁶, -NHR⁶SO₂R⁸, -OC(O)NR⁶R⁷, -N₃, -OC(O)OR⁷, -CO₂R⁸, -OC(O)R⁶, -NR⁷COR⁶, -N(COR⁶)₂, -NR⁷CONR⁶R⁷, -NR⁷CO₂R⁸, -NR⁶R⁷, -CONR⁶R⁷, -CO₂H, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

alternatívne R³ znamená -OR^{3a}, -NR^{3a}R^{3b}, -NHR^{3a}, -SO_nR^{3a}, -SO₂NHR^{3a}, -SO₂NR^{3a}R^{3b}, -COR^{3a}, -CONHR^{3a} alebo -CONR^{3a}R^{3b};

R^{3a} a R^{3b} každý nezávisle znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₁₀alkyl, C₂-C₁₀alkenyl, C₂-C₁₀alkinyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₁₀cykloalkenyl a C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl;

kde jeden atóm uhlíka v každom z cykloalkylových kruhov môže byť nahradený O, S alebo NR⁹; a kde každá zo skupín zahrňujúcich C₁-C₁₀alkyl, C₂-C₁₀alkenyl, C₂-C₁₀alkinyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₁₀cykloalkenyl a C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl je prípadne substituovaná 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₁₀alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, halogén, halogénC₁-C₄alkyl, kyano, -OR⁷, SH, -S(O)_nR¹¹, -COR⁶, -CO₂R⁸, -OC(O)R⁶, -NR⁷COR⁶, -N(COR⁶)₂, -NR⁷CONR⁶R⁷, -NR⁷CO₂R⁸, -NR⁶R⁷, -NHR⁶SO₂R⁸, -OC(O)NR⁶R⁷, -N₃, -OC(O)OR⁷, -CONR⁶R⁷, -CO₂H, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

R^4 znamená skupinu pri každom výskyte nezávisle zvolenú zo skupiny zahrňujúcej $-H$, $-OR^{10}$, $-COR^9$, $-CO_2R^8$, $-CONR^9R^{10}$, $-CN$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_nR^{12}$, halogén, C_1 - C_6 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_6 alkoxy, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkinyl, aryl a heteroaryl;

kde skupiny zahrňujúce C_1 - C_6 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl a C_2 - C_6 alkinyl sú prípadne substituované $-OR^{10}$, $-COR^9$, $-CO_2R^8$, $-CONR^9R^{10}$, $-CN$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_nR^{12}$ alebo halogénom;

A^1 znamená CH ;

A^2 znamená CH ;

R^5 znamená skupinu pri každom výskyte nezávisle zvolenú zo skupiny zahrňujúcej $-H$, C_1 - C_{10} alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkoxy, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, $-NO_2$, halogén, $-CN$, $-NR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CO_2R^8$, $-COR^6$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO(NOR^9)R^{11}$, $-CO_2R^8$ alebo $-S(O)_nR^{11}$;

a kde skupiny zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl a C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl sú prípadne substituované 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_4 alkenyl, C_2 - C_4 alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_8 cykloalkylalkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, $-NO_2$, halogén, CN , $-NR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CO_2R^8$, $-COR^6$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO_2R^8$, $-CO(NOR^9)R^7$ a $-S(O)_nR^{11}$;

alternatívne môžu dve skupiny R^5 umiestnené na susediacich atónoch tvoriť 5-7 členný kondenzovaný kruh, čiastočne nasýtený alebo nenasýtený, prípadne obsahujúci 1-2 $-O-$ alebo $-SO_n-$ alebo 1-3 atómy N ako heteroatómy s tou výhradou, že kruh neobsahuje žiadne väzby $S-S$, $O-O$, $S-O$ alebo $N-S$;

kde uvedený 5-7 členný kondenzovaný kruh je prípadne substituovaný skupinou zvolenou zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_8 cykloalkylalkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, $-NO_2$, halogén, CN , $-NR^6R^7$,

$-\text{NR}^6\text{COR}^7$, $-\text{NR}^6\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{COR}^6$, $-\text{OR}^7$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{CO}(\text{NOR}^9)\text{R}^7$ a $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11}$;

R^6 a R^7 nezávisle od seba a pri každom výskyte každý znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, C_1 - C_6 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_8 alkoxyalkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, C_5 - C_{12} bis(alkoxy)alkyl, aryl, aryl(C_1 - C_4 alkyl)-, heteroaryl alebo heteroaryl(C_1 - C_4 alkyl);

Alternatívne NR^6R^7 tvorí piperidín, pyrrolidín, piperazín, N-metylpiperazín, morfolín alebo tiomorfolín;

R^8 znamená nezávisle pri každom výskyte skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, aryl, aryl(C_1 - C_4 alkyl)-, heteroaryl alebo heteroaryl(C_1 - C_4 alkyl);

R^9 a R^{10} každý nezávisle a pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_6 alkoxyalkyl a C_4 - C_7 cykloalkylalkyl;

R^{11} nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, aryl, aryl(C_1 - C_4 alkyl)-, heteroaryl, heteroaryl(C_1 - C_4 alkyl) alebo $-\text{NR}^6\text{R}^7$;

R^{12} nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl alebo C_4 - C_7 cykloalkylalkyl;

aryl znamená fenylovú alebo naftylovú skupinu, kde každá z uvedených skupín môže byť prípadne substituovaná 1 až 5 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkinyl, halogén, halogén C_1 - C_4 alkyl, kyano, $-\text{OR}^{30}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{32}$, $-\text{COR}^{32}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{28}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{32}$, $-\text{NR}^{29}\text{COR}^{29}$, $-\text{N}(\text{COR}^{32})_2$, $-\text{NR}^{29}\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$, $-\text{NR}^{29}\text{CO}_2\text{R}^{28}$, $-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$ a $-\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$;

heteroaryl znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, chinolyl, izochinolyl, tienyl, imidazolyl, tiazolyl, indolyl, pyrolyl, oxazolyl, benzofuranyl, benzotienyl, benzotiazolyl, izoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl alebo indazolyl, kde každá z uvedených skupín môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₇cykloalkylalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, halogén, halogénC₁-C₄alkyl, kyano, -OR³⁰, -SH, -S(O)_nR³², -COR³², -CO₂R²⁸, -OC(O)R³², -NR²⁹COR²⁹, -N(COR³²)₂, -NR²⁹CONR²⁹R³⁰, -NR²⁹CO₂R²⁸, -NR²⁹R³⁰ a -CONR²⁹R³⁰;

heterocyklyl znamená nasýtenú alebo čiastočne nasýtenú heteroarylovú skupinu prípadne substituovanú 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₇cykloalkylalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, halogén, halogénC₁-C₄alkyl, kyano, -OR³⁰, -SH, -S(O)_nR³², -COR³², -CO₂R³², -OC(O)R³², -NR²⁹COR²⁹, -N(COR³²)₂, -NR²⁹CONR²⁹R³⁰, -NR²⁹CO₂R³², -NR²⁹R³⁰ a -CONR²⁹R³⁰;

R²⁸ znamená skupinu nezávisle pri každom výskyte zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, fenyl alebo fenyl(C₁-C₄)alkyl;

R²⁹ a R³⁰ každý znamená skupinu nezávisle pri každom výskyte zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₂-C₆alkoxyalkyl, C₄-C₇cykloalkylalkyl;

R³² znamená skupinu nezávisle pri každom výskyte zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl alebo C₄-C₇cykloalkylalkyl; a

n znamená 0, 1 alebo 2.

Výhodnejšie zlúčeniny podľa vynálezu zahŕňajú tie zlúčeniny všeobecného vzorca (I-a) a ich farmaceuticky prijateľné soli a ich proliečivá, kde:

W znamená (-H, -H);

Y znamená CH₂;

R¹ znamená halogén;

R³ znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₁₀alkyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl a C₂-C₁₀alkoxyalkyl; kde jeden atóm uhlíka v ktoromkoľvek z cykloalkylových kruhov môže byť nahradený O, S alebo NR⁹;

R⁴ a R⁵ každý nezávisle a pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej -OR¹⁰, halogén, C₁-C₆alkyl a halogénC₁-C₆alkoxy;

A¹ znamená CH;

A² znamená CH;

R⁹ a R¹⁰ každý nezávisle a pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₂-C₆alkoxyalkyl a C₄-C₇cykloalkylalkyl.

Ďalšie taktiež výhodnejšie zlúčeniny podľa vynálezu sú tie zlúčeniny všeobecného vzorca (I-a) a ich farmaceuticky prijateľné soli a ich proliečivá, kde:

W znamená (-H, -H);

Y znamená CH₂;

R¹ znamená halogén;

R³ znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₁₀alkyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl a C₂-C₁₀alkoxyalkyl;

R⁴ a R⁵ každý nezávisle a pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo

skupiny zahŕňajúcej -OR¹⁰, halogén, C₁-C₆alkyl a halogénC₁-C₆alkoxy;

A¹ znamená CH;

A² znamená CH;

R¹⁰ nezávisle a pri každom výskyte znamená C₁-C₄alkylovú skupinu.

Špecifické výhodné zlúčeniny podľa vynálezu zahŕňajú zlúčeniny všeobecného vzorca (I-a), ich farmaceuticky prijateľné soli a ich proliečivá zo skupiny zahrňujúcej;

5-chlór-1-(1-cyklopropylpropyl)-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[1-(metoxymetyl)propyl]-2-(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[1-(metoxymetyl)propyl]-2-(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-etyl-3-metoxypropyl)-2-(1H)-pyrazinón;

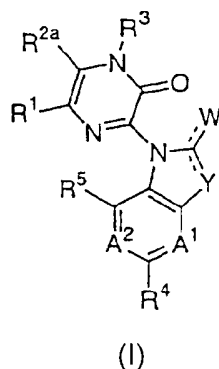
5-chlór-3-(5-metoxy-7-metyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[1-(metoxymetyl)propyl]-2-(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(7-bróm-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[1-(metoxymetyl)propyl]-2-(1H)-pyrazinón; a

5-chlór-3-(7-bróm-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-etyl-3-metoxypropyl)-2-(1H)-pyrazinón.

Ďalšie uskutočnenie výhodných zlúčenín podľa vynálezu zahŕňa zlúčeniny

všeobecného vzorca (I):



alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, kde:

W znamená (-H, -H);

Y znamená -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂- alebo -OCH₂-;

R¹ znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahŕňajúcej H, halogén, -CN, halogénC₁-C₂alkyl, -OR¹⁰, C₁-C₄alkyl, C₂-C₄alkenyl, C₂-C₄alkinyl, C₃-C₄cykloalkyl a C₄-C₆cykloalkylalkyl;

kde každá zo skupín zahŕňajúcich C₁-C₄alkyl, C₂-C₄alkenyl a C₂-C₄alkinyl je prípadne substituovaná skupinou zo skupiny zahrňujúcej F, Cl, Br, CN, -OH, -OCH₃, -CF₃ alebo -OCF₃;

R^{2a} znamená H, F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, -OCH₃, -CF₃ alebo -OCF₃;

R³ znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₈alkyl, C₃-C₈alkenyl, C₃-C₈alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₀cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₆cykloalkenyl alebo C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl;

kde každá zo skupín zahrňujúcich C₁-C₈alkyl, C₃-C₈alkenyl, C₃-C₈alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₀cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₁₀cykloalkenyl alebo C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl je prípadne substituovaná 1, 2 alebo 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej metyl, etyl, cyklopropyl, cyklobutyl, F, Cl, Br, -CF₃, kyano, -OR⁷, -S(O)_nR¹¹, -COR⁵, -NHR⁶SO₂R⁸,

$-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{N}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NR}^7\text{COR}^6$, $-\text{N}(\text{COR}^6)_2$,
 $-\text{NR}^7\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ a $-\text{CO}_2\text{H}$;

alternatívne R^3 znamená $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{3a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{3a}$, $-\text{COR}^{3a}$, $-\text{CONHR}^{3a}$ alebo $-\text{CONR}^{3a}\text{R}^{3b}$;

R^{3a} a R^{3b} každý nezávisle znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_8 alkyl, C_3 - C_8 alkenyl, C_3 - C_8 alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{10} cykloalkylalkyl, C_2 - C_{10} alkoxyalkyl, C_5 - C_6 cykloalkenyl a C_6 - C_{10} cykloalkenylalkyl;

kde každá zo skupín zahrňujúcich C_1 - C_8 alkyl, C_3 - C_8 alkenyl, C_3 - C_8 alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{10} cykloalkylalkyl, C_2 - C_{10} alkoxyalkyl, C_5 - C_6 cykloalkenyl a C_6 - C_{10} cykloalkenylalkyl je prípadne substituovaná 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej metyl, etyl, metoxy, etoxy, metyl-S-, etyl-S-, cyklopropyl, cyklobutyl, F, Cl, $-\text{CF}_3$ a $-\text{OCF}_3$;

R^4 znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej $-\text{H}$, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{COR}^9$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NO}_2$, halogén, C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkoxy, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_4 alkenyl alebo C_2 - C_4 alkinyl;

kde skupiny zahrňujúce C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_4 alkenyl a C_2 - C_4 alkinyl sú prípadne substituované $-\text{OR}^{10}$, $-\text{COR}^9$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$ alebo halogénom;

A^1 znamená CR^5 ;

A^2 znamená CR^5 ;

R^5 znamená skupinu pri každom výskyte nezávisle zvolenú zo skupiny zahrňujúcej $-\text{H}$, C_1 - C_6 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkoxy, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{10} cykloalkylalkyl, $-\text{NO}_2$, halogén, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{COR}^7$, $-\text{NR}^6\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{COR}^6$, $-\text{OR}^7$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{CO}(\text{NOR}^9)\text{R}^{11}$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ a $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11}$;

a kde skupiny zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl a C₄-C₁₀cykloalkylalkyl sú prípadne substituované 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₄alkyl, C₂-C₄alkenyl, C₂-C₄alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₈cykloalkylalkyl, halogén(C₁-C₄)alkyl, -NO₂, halogén, CN, -NR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -NR⁶CO₂R⁸, -COR⁶, -OR⁷, -CONR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -CO(NOR⁹)R⁷ a -S(O)_nR¹¹;

R⁶ a R⁷ nezávisle pri každom výskyte znamenajú skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, metyl, etyl, propyl a butyl;

R⁸ nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej metyl, etyl, propyl a butyl.

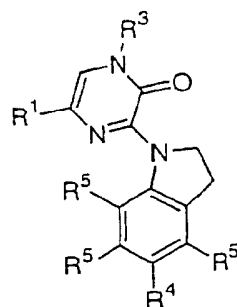
R⁹ a R¹⁰ nezávisle pri každom výskyte znamenajú skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, metyl, etyl, propyl a butyl;

R¹¹ nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, metyl, etyl, propyl, butyl alebo -NR⁶R⁷;

R¹² nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej metyl, etyl, propyl a butyl; a

n znamená 0, 1 alebo 2.

Výhodné zlúčeniny podľa vynálezu zahŕňajú zlúčeniny všeobecného vzorca (I-b):



(I-b)

alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, kde:

R^1 znamená H, halogén, -CN, halogén C_1 - C_2 alkyl, -OR¹⁰ alebo C_1 - C_3 alkyl;

R^3 znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl, C_2 - C_6 alkoxyalkyl, C_5 - C_6 cykloalkenyl alebo C_6 - C_7 cykloalkenylalkyl;

kde každá zo skupín zahrňujúcich C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl, C_2 - C_6 alkoxyalkyl, C_5 - C_6 cykloalkenyl alebo C_6 - C_7 cykloalkenylalkyl je prípadne substituovaná 1 alebo 2 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej metyl, etyl, metoxy, etoxy, metyl-S-, etyl-S-, cyklopropyl, cyklobutyl, F, Cl, -CF₃ a -OCF₃;

R^4 znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej -H, -OR¹⁰, -CN, -NR⁹R¹⁰, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -NO₂, halogén, C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkoxy, C_2 - C_4 alkenyl, C_2 - C_4 alkinyl, -SR¹², -S(O)R¹² a -S(O)₂R¹²;

R^5 znamená skupinu pri každom výskyte nezávisle zvolenú zo skupiny zahrňujúcej -H, C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkoxy, C_2 - C_4 alkenyl, C_2 - C_4 alkinyl, C_3 - C_4 cykloalkyl, C_4 - C_5 cykloalkylalkyl, -NO₂, halogén, -CN, -NR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -NR⁶CO₂R⁸, -COR⁶, -OR⁷, -CONR⁶R⁷, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -CO₂R⁸, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -S(O)R¹¹ alebo -S(O)₂R¹¹;

R^6 a R^7 nezávisle pri každom výskyte znamenajú skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, metyl a etyl;

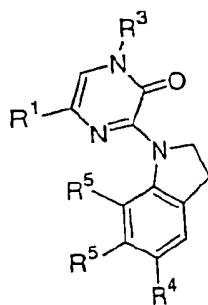
R^8 nezávisle pri každom výskyte znamená metylovú alebo etylovú skupinu;

R^9 a R^{10} nezávisle pri každom výskyte znamenajú skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, metyl a etyl.

R^{11} nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej metyl, etyl a -NR⁶R⁷; a

R^{12} nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej metyl a etyl.

Výhodnejšie zlúčeniny podľa vynálezu zahŕňajú zlúčeniny všeobecného vzorca (I-c):



(I-c)

alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, kde:

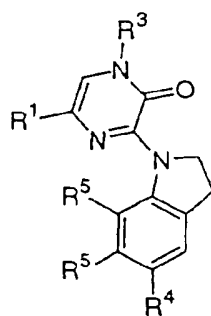
R^1 znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, F, Cl, Br, -CN, metyl, etyl, metoxy a halogénC₁-C₂alkyl;

R^3 znamená C₁-C₆alkylovú skupinu prípadne substituovanú 1 alebo 2 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte skupinou zvolenou zo skupiny zahrňujúcej metyl, etyl, metoxy, etoxy, metyl-S-, etyl-S-, cyklopropyl, cyklobutyl a -CF₃;

R^4 znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej -H, F, Cl, Br, -CN, metyl, etyl, propyl, butyl, metoxy, etoxy, propoxy, halogénC₁-C₂alkyl alebo halogénC₁-C₂alkoxy; a

R^5 nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej -H, F, Cl, Br, -CN, metyl, etyl, propyl, butyl, metoxy, etoxy, propoxy, halogénC₁-C₂alkyl alebo halogénC₁-C₂alkoxy.

Ďalšie taktiež výhodnejšie zlúčeniny podľa vynálezu zahŕňajú zlúčeniny všeobecného vzorca (I-c):



(I-c)

alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, kde:

R¹ znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, F, Cl, Br, metyl, etyl, -CN alebo -CF₃;

R³ znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej butyl, pentyl, hexyl, heptyl, metoxyetyl, metoxypropyl, metoxybutyl, metoxypentyl, metoxyhexyl, metyltioetyl, metyltiopropyl, metyltiobutyl, metyltiopentyl, metyltiohexyl, 1-cyklopropylpropyl, 1-cyklopropylbutyl, 1-cyklopropylpentyl, 1-cyklobutylpropyl, 1-cyklobutylbutyl, 1-cyklobutylpentyl, 1-cyklopropyl-1-(CF₃)-metyl, 1-cyklopropyl-2-(CF₃)-etyl, 1-cyklopropyl-3-(CF₃)-propyl, 1-cyklobutyl-1-(CF₃)-metyl, 1-cyklobutyl-2-(CF₃)-etyl a 1-cyklobutyl-3-(CF₃)-propyl;

R⁴ znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, metyl, etyl, metoxy, etoxy, izopropoxy, propoxy, F, Cl, Br, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -CN; a

R⁵ nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, metyl, etyl, metoxy, etoxy, F, Cl, Br a -CF₃.

Špecifické výhodné zlúčeniny podľa vynálezu zahŕňajú zlúčeniny všeobecného vzorca (I) zvolené zo skupiny nižšie uvedených zlúčenín a ich farmaceuticky prijateľných solí:

5-chlór-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-etylpropyl)-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-etyl-3-metoxypropyl)-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-1-(1-etylpropyl)-3-(5-metoxi-7-metyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinón;

3-(7-bróm-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlór-1-(1-etylpropyl)-2(1H)-pyrazinón;

3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-etylpropyl)-5-metyl-2(1H)-pyrazinón;

3-(5-metoxi-7-metyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-etylpropyl)-5-metyl-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(7-chlór-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-metylpropyl)-2(1H)-pyrazinón;

3-(7-bróm-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlór-1-(1-metylpropyl)-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(5-metoxi-7-metyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-metylpropyl)-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-metylpropyl)-2(1H)-pyrazinón;

5-bróm-3-(7-bróm-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-etylpropyl)-2(1H)-pyrazinón;

5-bróm-1-(1-etylpropyl)-3-(5-metoxi-7-metyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinón;

5-bróm-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-etylpropyl)-2(1H)-

pyrazinón;

5-chlór-3-(7-chlór-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinón;

3-(7-bróm-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlór-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-3-(5-metoxi-7-metyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-3-(5,7-dibróm-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(7-chlór-6-fluór-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(7-chlór-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinón;

3-(7-bróm-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlór-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-3-(5-metoxi-7-metyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-3-(5,7-dibróm-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-

2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(7-chlór-6-fluór-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-2-metoxi-1-metyletyl]-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(5,7-dibrom-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-2-metoxi-1-metyletyl]-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(7-chlór-6-fluór-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón;

3-(7-brom-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlór-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón;

5-brom-3-(7-brom-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón;

5-brom-3-(5-metoxi-7-metyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón;

5-brom-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón;

5-brom-3-(7-chlór-6-fluór-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón;

3-(7-brom-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlór-1-[(1S)-1-(metoxi-

metyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1S)-1-(metoxymetyl)-propyl]-2(1H)-pyrazinón;

5-bróm-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1S)-1-(metoxymetyl)-propyl]-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(5-metoxi-7-metyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[2-metyl-1-(1-metyletyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón;

3-(7-bróm-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlór-1-[2-(metyltio)etyl]-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(5-metoxi-7-metyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[2-(metyltio)etyl]-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[2-(metyltio)etyl]-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(7-chlór-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-etylpropyl)-6-metyl-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(7-chlór-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-cyklobutylpropyl)-6-metyl-2(1H)-pyrazinón;

3-(5-bróm-7-chlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlór-1-metylpropyl-2(1H)-pyrazinón;

3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-etyl-1-(1-etylpropyl)-2(1H)-pyrazinón;

3-(5-bróm-7-chlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlór-1-(1-etylpropyl)-2(1H)-

pyrazinón;

6-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-4-(1-etylpropyl)-4,5-dihydro-5-oxo-2-pyrazínkarbonitril;

3-(5-bróm-7-chlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlór-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinón;

3-(5-bróm-7-chlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlór-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(7-chlór-5-metoxý-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(5-metoxý-7-metyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón;

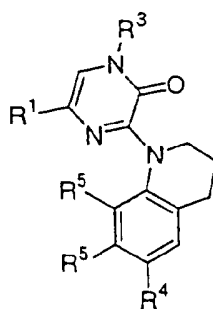
1-[6-chlór-4-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-3,4-dihydro-3-oxopyrazinyl]-5-metoxý-2,3-dihydro-1H-indol-7-karbonitril;

5-bróm-3-(5-bróm-7-chlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón;

3-(5-bróm-7-chlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlór-1-[(1S)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón; a

5-chlór-3-(7-chlór-5-metoxý-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-cyklobutylpropyl)-2(1H)-pyrazinón.

Ešte výhodnejšie zlúčeniny podľa vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I-d):



(I-d)

alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, kde

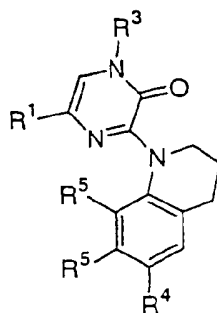
R^1 znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, F, Cl, Br, -CN, metyl, etyl, metoxy a halogén C_1 - C_2 alkyl;

R^3 znamená C_1 - C_6 alkylovú skupinu prípadne substituovanú 1 alebo 2 substitučnými skupinami zvolenými nezávisle pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej metyl, etyl, metoxy, etoxy, metyl-S-, etyl-S-, cyklopropyl, cyklobutyl a $-CF_3$;

R^4 znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, F, Cl, Br, -CN, metyl, etyl, propyl, butyl, metoxy, etoxy, propoxy, halogén C_1 - C_2 alkyl alebo halogén C_1 - C_2 alkoxy; a

R^5 nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, F, Cl, Br, -CN, metyl, etyl, propyl, butyl, metoxy, etoxy, propoxy, halogén C_1 - C_2 alkyl alebo halogén C_1 - C_2 alkoxy.

Ďalšie, taktiež ešte výhodnejšie zlúčeniny podľa vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I-d):



(I-d)

alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, kde:

R^1 znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, F, Cl, Br, metyl, etyl, -CN alebo CF_3 ;

R^3 znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej butyl, pentyl, hexyl, heptyl, metoxyetyl, metoxypropyl, metoxybutyl, metoxypentyl, metoxyhexyl, metyltioetyl, metyltiopropyl, metyltiobutyl, metyltiopentyl, metyltiohexyl, 1-cyklopropylpropyl, 1-cyklopropylbutyl, 1-cyklopropylpentyl, 1-cyklobutylpropyl, 1-cyklobutylbutyl, 1-cyklobutylpentyl, 1-cyklopropyl-1-(CF_3)-metyl, 1-cyklopropyl-2-(CF_3)-etyl, 1-cyklopropyl-3-(CF_3)-propyl, 1-cyklobutyl-1-(CF_3)-metyl, 1-cyklobutyl-2-(CF_3)-etyl a 1-cyklobutyl-3-(CF_3)-propyl;

R^4 znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, metyl, etyl, metoxy, etoxy, izopropoxy, propoxy, F, Cl, Br, - CF_3 , - OCF_3 , - $OCHF_2$, -CN; a

R^5 nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, metyl, etyl, metoxy, etoxy, F, Cl, Br a - CF_3 .

Špecifické výhodné zlúčeniny podľa vynálezu zahŕňajú zlúčeniny všeobecného vzorca (I) zvolené zo skupiny nižšie uvedených zlúčenín a ich farmaceuticky prijateľných soli:

3-(8-bróm-6-metoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolín)-5-chlór-1-(1-etylpropyl)-2(1H)-pyrazinón;

3-(8-bróm-6-metoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolín)-5-chlór-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinón;

3-(8-bróm-6-metoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolín)-5-chlór-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinón;

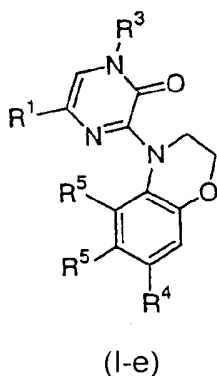
3-(8-bróm-6-metoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolín)-5-chlór-1-[(1R)-2-metoxy-1-

metyletyl]-2(1H)-pyrazinón;

5-bróm-3-(8-bróm-6-metoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolín)-1-[(1R)-1-(metoxy-metyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón; a

3-(8-bróm-6-metoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolín)-5-chlór-1-[(1S)-1-(metoxy-metyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón.

Ešte výhodnejšie zlúčeniny podľa vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I-e):



alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, kde:

R^1 znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, F, Cl, Br, -CN, metyl, etyl, metoxy a halogén C_1 - C_2 alkyl;

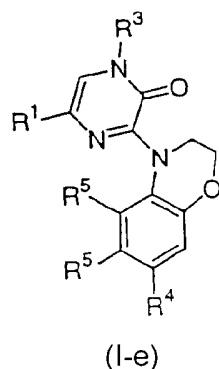
R^3 znamená C_1 - C_6 alkylovú skupinu prípadne substituovanú 1 alebo 2 substitučnými skupinami zvolenými nezávisle pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej metyl, etyl, metoxy, etoxy, metyl-S-, etyl-S-, cyklopropyl, cyklobutyl a $-CF_3$;

R^4 znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, F, Cl, Br, -CN, metyl, etyl, propyl, butyl, metoxy, etoxy, propoxy, halogén C_1 - C_2 alkyl alebo halogén C_1 - C_2 alkoxy; a

R^5 nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny

zahrňujúcej H, F, Cl, Br, -CN, metyl, etyl, propyl, butyl, metoxy, etoxy, propoxy, halogénC₁-C₂alkyl alebo halogénC₁-C₂alkoxy.

Ďalšie rovnakým spôsobom ešte výhodnejšie zlúčeniny sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I-e):



alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, kde:

R¹ znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, F, Cl, Br, metyl, etyl, -CN alebo CF₃;

R³ znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej butyl, pentyl, hexyl, heptyl, metoxyetyl, metoxypropyl, metoxybutyl, metoxypentyl, metoxyhexyl, metyltioetyl, metyltiopropyl, metyltiobutyl, metyltiopentyl, metyltiohexyl, 1-cyklopropylpropyl, 1-cyklopropylbutyl, 1-cyklopropylpentyl, 1-cyklobutylpropyl, 1-cyklobutylbutyl, 1-cyklobutylpentyl, 1-cyklopropyl-1-(CF₃)-metyl, 1-cyklopropyl-2-(CF₃)-etyl, 1-cyklopropyl-3-(CF₃)-propyl, 1-cyklobutyl-1-(CF₃)-metyl, 1-cyklobutyl-2-(CF₃)-etyl a 1-cyklobutyl-3-(CF₃)-propyl;

R⁴ znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, metyl, etyl, metoxy, etoxy, izopropoxy, propoxy, F, Cl, Br, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -CN; a

R⁵ nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, metyl, etyl, metoxy, etoxy, F, Cl, Br a -CF₃.

Špecifické výhodné zlúčeniny podľa vynálezu zahŕňajú zlúčeniny všeobecného vzorca (I) zvolené zo skupiny nižšie uvedených zlúčenín a ich farmaceuticky

prijateľných solí:

3-(5-bróm-7-metoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazín-4-yl)-5-chlór-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinón;

3-(5-bróm-7-metoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazín-4-yl)-5-chlór-1-(1-cyklobutylpropyl)-2(1H)-pyrazinón;

3-(5-bróm-7-metoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazín-4-yl)-5-chlór-1-(1-cyklobutylpropyl)-2(1H)-pyrazinón;

3-(5-bróm-7-metoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazín-4-yl)-5-chlór-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinón;

3-(5-bróm-7-metoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazín-4-yl)-5-chlór-1-[(1R)-(1-metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón;

3-(5-bróm-7-metoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazín-4-yl)-5-chlór-1-[(1S)-(1-metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón;

3-(5-bróm-7-metoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazín-4-yl)-5-chlór-1-[(1S)-2-metoxy-1-metyletyl]-2(1H)-pyrazinón;

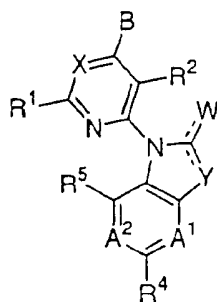
5-chlór-1-(1-cyklobutylpropyl)-3-(7-metoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazín-4-yl)-2(1H)pyrazinón;

5-chlór-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-3-(7-metoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazín-4-yl)-2(1H)pyrazinón; a

3-(5-bróm-7-metoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazín-4-yl)-5-chlór-1-[(1R)-(1-metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón.

Druhé uskutočnenie výhodných zlúčenín podľa vynálezu zahŕňa zlúčeniny

všeobecného vzorca (II);



(II)

alebo ich farmaceuticky prijateľné soli alebo ich proliečivá, kde:

X znamená N;

W znamená (-H, -H);

Y znamená CH₂;

B znamená NHR³;

R¹ nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, halogén, -CN, halogénC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR⁹, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH, -S(O)_nR¹², C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl a C₄-C₈cykloalkylalkyl;

kde každá zo skupín zahrňujúcich C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl alebo C₄-C₈cykloalkylalkyl je prípadne substituovaná skupinou zo skupiny zahrňujúcej halogén, CN, halogénC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR⁹, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH alebo -S(O)_nR¹²;

R² znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, halogén, CN, halogénC₁-C₄alkyl, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH, -S(O)_nR¹², C₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl alebo C₄-C₇cykloalkylalkyl; kde každá zo skupín zahrňujúcich C₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl alebo C₄-C₇cykloalkylalkyl je prípadne substituovaná skupinou zo skupiny zahrňujúcej halogén, CN, halogénC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR⁹, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH alebo

$-S(O)_nR^{12}$;

R^3 znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_{10} alkyl, C_3 - C_{10} alkenyl, C_3 - C_{10} alkinyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, C_2 - C_{10} alkoxyalkyl, C_5 - C_{10} cykloalkenyl alebo C_6 - C_{10} cykloalkenylalkyl;

kde jeden atóm uhlíka v každom z cykloalkylových kruhov môže byť nahradený O, S alebo NR^9 ; a kde každá zo skupín zahrňujúcich C_1 - C_{10} alkyl, C_3 - C_{10} alkenyl, C_3 - C_8 alkinyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, C_2 - C_{10} alkoxyalkyl, C_5 - C_{10} cykloalkenyl alebo C_6 - C_{10} cykloalkenylalkyl je prípadne substituovaná 1, 2 alebo 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_{10} alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, halogén, halogén C_1 - C_4 alkyl, kyano, OR^7 , SH, $-S(O)_nR^{11}$, $-COR^6$, $-NHR^6SO_2R^8$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-N_3$, $-OC(O)OR^7$, $-CO_2R^8$, $-OC(O)R^6$, $-NR^7COR^6$, $-N(COR^6)_2$, $-NR^7CONR^6R^7$, $-NR^7CO_2R^8$, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO_2H$, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

R^4 znamená skupinu pri každom výskyte nezávisle zvolenú zo skupiny zahrňujúcej $-H$, $-OR^{10}$, $-COR^9$, $-CO_2R^8$, $-CONR^9R^{10}$, $-CN$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_nR^{12}$, halogén, C_1 - C_6 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_6 alkoxy, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkinyl, aryl a heteroaryl;

kde skupiny zahrňujúce C_1 - C_6 alkyl, halogén(C_1 - C_4)alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl a C_2 - C_6 alkinyl sú prípadne substituované $-OR^{10}$, $-COR^9$, $-CO_2R^8$, $-CONR^9R^{10}$, $-CN$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_nR^{12}$ alebo halogénom;

A^1 znamená CH;

A^2 znamená CH;

R^5 znamená skupinu pri každom výskyte nezávisle zvolenú zo skupiny zahrňujúcej $-H$, C_1 - C_{10} alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkoxy, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, $-NO_2$, halogén, $-CN$, $-NR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CO_2R^8$, $-COR^6$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO(NOR^9)R^{11}$, $-CO_2R^8$ alebo $-S(O)_nR^{11}$;

a kde skupiny zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl a C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl sú prípadne substituované 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_4 alkenyl, C_2 - C_4 alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_8 cykloalkylalkyl, halogén(C_1 - C_4)alkyl, $-NO_2$, halogén, CN, $-NR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CO_2R^8$, $-COR^6$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO_2R^8$, $-CO(NOR^9)R^7$ a $-S(O)_nR^{11}$;

alternatívne môžu dve skupiny R^5 umiestnené na susediacich atómoch tvoriť 5-7 členný kondenzovaný kruh, čiastočne nasýtený alebo nenasýtený, prípadne obsahujúci 1-2 -O- alebo $-SO_n-$ alebo 1-3 atómy N ako heteroatómy s tou výhradou, že kruh neobsahuje žiadne väzby S-S, O-O, S-O alebo N-S;

kde uvedený 5-7 členný kondenzovaný kruh je prípadne substituovaný skupinou zvolenou zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_8 cykloalkylalkyl, halogén(C_1 - C_4)alkyl, $-NO_2$, halogén, CN, $-NR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CO_2R^8$, $-COR^6$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO_2R^8$, $-CO(NOR^9)R^7$ a $-S(O)_nR^{11}$;

R^6 a R^7 nezávisle od seba a pri každom výskyte každý znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, C_1 - C_6 alkyl, halogén(C_1 - C_4)alkyl, C_2 - C_8 alkoxyalkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, C_5 - C_{12} bis(alkoxy)alkyl, aryl, aryl(C_1 - C_4 alkyl)-, heteroaryl alebo heteroaryl(C_1 - C_4 alkyl);

alternatívne NR^6R^7 tvorí piperidín, pyrrolidín, piperazín, N-metylpiperazín, morfolín alebo tiomorfolín;

R^8 znamená nezávisle pri každom výskyte skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_4 alkyl, halogén(C_1 - C_4)alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, aryl, aryl(C_1 - C_4 alkyl)-, heteroaryl alebo heteroaryl(C_1 - C_4 alkyl);

R^9 a R^{10} každý nezávisle a pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, C_1 - C_4 alkyl, halogén(C_1 - C_4)alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_6 alkoxyalkyl a C_4 - C_7 cykloalkylalkyl;

R^{11} nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, aryl, aryl(C_1 - C_4 alkyl)-, heteroaryl, heteroaryl(C_1 - C_4 alkyl) alebo $-NR^6R^7$;

R^{12} nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl alebo C_4 - C_7 cykloalkylalkyl;

aryl znamená fenylovú alebo naftylovú skupinu, kde každá z uvedených skupín môže byť prípadne substituovaná 1 až 5 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkinyl, halogén, halogén C_1 - C_4 alkyl, kyano, $-OR^{30}$, $-SH$, $-S(O)_nR^{32}$, $-COR^{32}$, $-CO_2R^{28}$, $-OC(O)R^{32}$, $-NR^{29}COR^{29}$, $-N(COR^{32})_2$, $-NR^{29}CONR^{29}R^{30}$, $-NR^{29}CO_2R^{28}$, $-NR^{29}R^{30}$ a $-CONR^{29}R^{30}$;

heteroaryl znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, chinolyl, izochinolyl, tienyl, imidazolyl, tiazolyl, indolyl, pyrolyl, oxazolyl, benzofuranyl, benzotienyl, benzotiazolyl, izoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl alebo indazolyl, kde každá z uvedených skupín môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkinyl, halogén, halogén C_1 - C_4 alkyl, kyano, $-OR^{30}$, $-SH$, $-S(O)_nR^{32}$, $-COR^{32}$, $-CO_2R^{28}$, $-OC(O)R^{32}$, $-NR^{29}COR^{29}$, $-N(COR^{32})_2$, $-NR^{29}CONR^{29}R^{30}$, $-NR^{29}CO_2R^{28}$, $-NR^{29}R^{30}$ a $-CONR^{29}R^{30}$;

heterocyklyl znamená nasýtenú alebo čiastočne nasýtenú heteroarylovú skupinu prípadne substituovanú 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkinyl, halogén, halogén C_1 - C_4 alkyl, kyano, $-OR^{30}$, $-SH$, $-S(O)_nR^{32}$, $-COR^{32}$, $-CO_2R^{32}$, $-OC(O)R^{32}$, $-NR^{29}COR^{29}$, $-N(COR^{32})_2$, $-NR^{29}CONR^{29}R^{30}$, $-NR^{29}CO_2R^{32}$, $-NR^{29}R^{30}$ a $-CONR^{29}R^{30}$;

R^{28} znamená skupinu nezávisle pri každom výskyte zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl,

fenyl alebo fenyl(C₁-C₄alkyl)-;

R²⁹ a R³⁰ každý znamená skupinu nezávisle pri každom výskyte zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₂-C₆alkoxyalkyl, C₄-C₇cykloalkylalkyl;

R³² znamená skupinu nezávisle pri každom výskyte zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl alebo C₄-C₇cykloalkylalkyl; a

n znamená 0, 1 alebo 2.

Ešte výhodnejšie zlúčeniny druhého uskutočnenia podľa vynálezu zahŕňajú zlúčeniny všeobecného vzorca (II) a ich farmaceuticky prijateľné soli a ich proliečivá, kde:

X znamená N;

W znamená (-H, -H);

Y znamená CH₂;

B znamená NHR³;

R¹ znamená C₁-C₆alkylovú skupinu;

R² znamená H, halogén, CN alebo -COR¹⁰;

R⁴ a R⁵ znamenajú nezávisle pri každom výskyte skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej -OR¹⁰, halogén a halogénC₁-C₆alkoxy;

A¹ a A² znamenajú CH; a

R¹⁰ znamená H.

Špecifické výhodné zlúčeniny podľa vynálezu zahŕňajú zlúčeniny všeobecného vzorca (I) zvolené zo skupiny nižšie uvedených zlúčenín a ich farmaceuticky prijateľných solí a proliečiv:

4-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-etylpropylamino)-2-metylpyrimidín;

5-chlór-4-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-etylpropylamino)-2-metylpyrimidín;

5-bróm-4-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-etylpropylamino)-2-metylpyrimidín;

4-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-etylpropylamino)-5-jód-2-metylpyrimidín;

5-kyano-4-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-etylpropylamino)-2-metylpyrimidín;

4-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-etylpropylamino)-5-formyl-2-metylpyrimidín;

4-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-etylpropylamino)-5-hydroxymetyl-2-metylpyrimidín;

4-(7-chlór-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-etylpropylamino)-2-metylpyrimidín;

4-(7-chlór-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-kyano-6-(1-etylpropylamino)-2-metylpyrimidín;

4-(7-chlór-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-etylpropylamino)-5-formyl-2-metylpyrimidín;

4-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-[1-(1-etyl-3-metoxy)propyl-amino]-2-metylpyrimidín;

4-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-[1-(1-etyl-3-metoxy)propyl-amino]-5-jód-2-metylpyrimidín;

4-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-kyano-6-[1-(1-etyl-3-metoxy)-propylamino]-2-metylpyrimidín;

4-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-[1-(1-metoxymetyl)propyl-amino]-2-metylpyrimidín;

4-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-jód-6-[1-(1-metoxymetyl)-propylamino]-2-metylpyrimidín;

4-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-kyano-6-[1-(1-metoxymetyl)-propylamino]-2-metylpyrimidín;

4-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-formyl-6-[1-(1-metoxymetyl)-propylamino]-2-metylpyrimidín;

4-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-metylbutylamino)-2-metylpyrimidín;

4-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-metylpropylamino)-2-metylpyrimidín; a

4-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-[1-(1-cyklobutyl)etylamino]-2-metylpyrimidín.

Tretie uskutočnenie výhodných zlúčenín podľa vynálezu zahŕňa zlúčeniny všeobecného vzorca (II) a ich farmaceuticky prijateľné soli a ich proliečivá, kde:

X znamená CR^1 ;

W znamená (-H, -H);

Y znamená CH_2 ;

B znamená NHR^3 ;

R^1 nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, halogén, $-\text{CN}$, halogén C_1 - C_4 alkyl, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{COR}^9$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{OR}^{10}$, SH , $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl a C_4 - C_8 cykloalkylalkyl;

kde každá zo skupín zahrňujúcich C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl alebo C_4 - C_8 cykloalkylalkyl je prípadne substituovaná skupinou zo skupiny zahrňujúcej halogén, CN , halogén C_1 - C_4 alkyl, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{COR}^9$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{OR}^{10}$, SH alebo $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$;

R^2 znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, halogén, CN , halogén C_1 - C_4 alkyl, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{OR}^{10}$, SH , $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$, C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl alebo C_4 - C_7 cykloalkylalkyl;

kde každá zo skupín zahrňujúcich C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl alebo C_4 - C_7 cykloalkylalkyl je prípadne substituovaná skupinou zo skupiny zahrňujúcej halogén, CN , halogén C_1 - C_4 alkyl, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{COR}^9$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{OR}^{10}$, SH alebo $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$;

R^3 znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_{10} alkyl, C_3 - C_{10} alkenyl, C_3 - C_{10} alkinyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, C_2 - C_{10} alkoxyalkyl, C_5 - C_{10} cykloalkenyl alebo C_6 - C_{10} cykloalkenylalkyl;

kde jeden atóm uhlíka v každom z cykloalkylových kruhov môže byť nahradený O, S alebo NR^9 ; a kde každá zo skupín zahrňujúcich C_1 - C_{10} alkyl, C_3 - C_{10} alkenyl, C_3 - C_8 alkinyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, C_2 - C_{10} alkoxyalkyl, C_5 - C_{10} cykloalkenyl alebo C_6 - C_{10} cykloalkenylalkyl je prípadne substituovaná 1, 2 alebo 3 substitučnými

skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₁₀alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, halogén, halogénC₁-C₄alkyl, kyano, -OR⁷, SH, -S(O)_nR¹¹, -COR⁶, -NHR⁶SO₂R⁸, -OC(O)NR⁶R⁷, -N₃, -OC(O)OR⁷, -CO₂R⁸, -OC(O)R⁶, -NR⁷COR⁶, -N(COR⁶)₂, -NR⁷CONR⁶R⁷, -NR⁷CO₂R⁸, -NR⁶R⁷, -CONR⁶R⁷, -CO₂H, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

R⁴ znamená skupinu pri každom výskyte nezávisle zvolenú zo skupiny zahrňujúcej -H, -OR¹⁰, -COR⁹, -CO₂R⁸, -CONR⁹R¹⁰, -CN, -NR⁹R¹⁰, -S(O)_nR¹², halogén, C₁-C₆alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₆alkoxy, C₃-C₆cykloalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, aryl a heteroaryl;

kde skupiny zahrňujúce C₁-C₆alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₂-C₆alkenyl a C₂-C₆alkinyl sú prípadne substituované -OR¹⁰, -COR⁹, -CO₂R⁸, -CONR⁹R¹⁰, -CN, -NR⁹R¹⁰, -S(O)_nR¹² alebo halogénom;

A¹ znamená CH;

A² znamená CH;

R⁵ znamená skupinu pri každom výskyte nezávisle zvolenú zo skupiny zahrňujúcej -H, C₁-C₁₀alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkoxy, C₂-C₁₀alkenyl, C₂-C₁₀alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, -NO₂, halogén, -CN, -NR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -NR⁶CO₂R⁸, -COR⁶, -OR⁷, -CONR⁶R⁷, -CO(NOR⁹)R¹¹, -CO₂R⁸ alebo -S(O)_nR¹¹;

a kde skupiny zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₁₀alkyl, C₂-C₁₀alkenyl, C₂-C₁₀alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl a C₄-C₁₂cykloalkylalkyl sú prípadne substituované 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₄alkyl, C₂-C₄alkenyl, C₂-C₄alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₈cykloalkylalkyl, halogénC₁-C₄alkyl, -NO₂, halogén, CN, -NR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -NR⁶CO₂R⁸, -COR⁶, -OR⁷, -CONR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -CO(NOR⁹)R⁷ a -S(O)_nR¹¹;

alternatívne môžu dve skupiny R⁵ umiestnené na susediacich atónoch tvoriť 5-7 členný kondenzovaný kruh, čiastočne nasýtený alebo nenasýtený, prípadne

obsahujúci 1-2 -O- alebo -SO_n- alebo 1-3 atómy N ako heteroatómy s tou výhradou, že kruh neobsahuje žiadne väzby S-S, O-O, S-O alebo N-S;

kde uvedený 5-7 členný kondenzovaný kruh je prípadne substituovaný skupinou zvolenou zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₄alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₈cykloalkylalkyl, halogénC₁-C₄alkyl, -NO₂, halogén, CN, -NR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -NR⁶CO₂R⁸, -COR⁶, -OR⁷, -CONR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -CO(NOR⁹)R⁷ a -S(O)_nR¹¹;

R⁶ a R⁷ nezávisle od seba pri každom výskyte každý znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, C₁-C₆alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₂-C₈alkoxyalkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, C₅-C₁₂bis(alkoxy)alkyl, aryl, aryl(C₁-C₄alkyl)-, heteroaryl alebo heteroaryl(C₁-C₄alkyl);

alternatívne NR⁶R⁷ tvorí piperidín, pyrrolidín, piperazín, N-metylpiperazín, morfolín alebo tiomorfolín;

R⁸ znamená nezávisle pri každom výskyte skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, aryl, aryl(C₁-C₄alkyl)-, heteroaryl alebo heteroaryl(C₁-C₄alkyl);

R⁹ a R¹⁰ každý nezávisle a pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₂-C₆alkoxyalkyl a C₄-C₇cykloalkylalkyl;

R¹¹ nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, aryl, aryl(C₁-C₄alkyl)-, heteroaryl, heteroaryl(C₁-C₄alkyl) alebo -NR⁶R⁷;

R¹² nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl alebo C₄-C₇cykloalkylalkyl;

aryl znamená fenylovú alebo naftylovú skupinu, kde každá z uvedených skupín

môže byť prípadne substituovaná 1 až 5 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₇cykloalkylalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, halogén, halogénC₁-C₄alkyl, kyano, -OR³⁰, -SH, -S(O)_nR³², -COR³², -CO₂R²⁸, -OC(O)R³², -NR²⁹COR²⁹, -N(COR³²)₂, -NR²⁹CONR²⁹R³⁰, -NR²⁹CO₂R²⁸, -NR²⁹R³⁰ a -CONR²⁹R³⁰;

heteroaryl znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, chinolyl, izochinolyl, tienyl, imidazolyl, tiazolyl, indolyl, pyrolyl, oxazolyl, benzofuranyl, benzotienyl, benzotiazolyl, izoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl alebo indazolyl, kde každá z uvedených skupín môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₇cykloalkylalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, halogén, halogénC₁-C₄alkyl, kyano, -OR³⁰, -SH, -S(O)_nR³², -COR³², -CO₂R²⁸, -OC(O)R³², -NR²⁹COR²⁹, -N(COR³²)₂, -NR²⁹CONR²⁹R³⁰, -NR²⁹CO₂R²⁸, -NR²⁹R³⁰ a -CONR²⁹R³⁰;

heterocyklyl znamená nasýtenú alebo čiastočne nasýtenú heteroarylovú skupinu prípadne substituovanú 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₇cykloalkylalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, halogén, halogénC₁-C₄alkyl, kyano, -OR³⁰, -SH, -S(O)_nR³², -COR³², -CO₂R²⁸, -OC(O)R³², -NR²⁹COR²⁹, -N(COR³²)₂, -NR²⁹CONR²⁹R³⁰, -NR²⁹CO₂R²⁸, -NR²⁹R³⁰ a -CONR²⁹R³⁰;

R²⁸ znamená skupinu nezávisle pri každom výskyte zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, fenyl alebo fenyl(C₁-C₄)alkyl-;

R²⁹ a R³⁰ každý znamená skupinu nezávisle pri každom výskyte zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₂-C₆alkoxyalkyl, C₄-C₇cykloalkylalkyl;

R³² znamená skupinu nezávisle pri každom výskyte zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl alebo C₄-C₇cykloalkylalkyl; a

n znamená 0, 1 alebo 2.

V štvrtom uskutočnení vynálezu vynález poskytuje farmaceutickú kompozíciu obsahujúcu zlúčeninu všeobecného vzorca (I), (I-a), (I-b) alebo (I-c) a farmaceuticky prijateľný nosič.

Vynález taktiež poskytuje farmaceutickú kompozíciu obsahujúcu zlúčeninu všeobecného vzorca (II) a farmaceuticky prijateľný nosič.

Podľa piateho uskutočnenia vynálezu vynález poskytuje spôsob liečenia cicavca postihnutého chorobou zo skupiny zahrňujúcej afektívnu poruchu, úzkosť, depresiu, bolesti hlavy, syndróm dráždivého tračníka, posttraumatický stresový syndróm, supranukleárnu obrnu, potlačenú imunitu, Alzheimerovu chorobu, gastrointestinálne choroby, anorexia nervosa a ďalšie poruchy prijímania potravy, návyk na drogy, abstinenčné príznaky po vynechaní drogy alebo alkoholu, zápalové ochorenia, kardiovaskulárne choroby alebo choroby spojené s činnosťou srdca, problémy s otehotnením, infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie, hemoragický stres, obezitu, neplodnosť, traumy hlavy a miechy, epilepsiu, mŕtvicu, vredy, amyotrofickú laterálnu sklerózu alebo hypoglykémiu, kde uvedený spôsob zahŕňa podávanie terapeuticky účinného množstva kompozície podľa vynálezu danému cicavcovi.

Vo výhodnom uskutočnení vynález poskytuje spôsob liečenia cicavca postihnutého úzkosťou alebo depresiou.

V ešte výhodnejšom uskutočnení vynález poskytuje spôsob liečenia úzkosti u cicavca.

V ešte výhodnejšom uskutočnení vynález poskytuje spôsob liečenia cicavca postihnutého depresiou.

Podľa piateho uskutočnenia vynálezu vynález poskytuje zlúčeninu všeobecného vzorca (I), (I-a), (I-b), (I-c) alebo (II) na liečebné použitie.

Vo výhodnom uskutočnení vynálezu vynález poskytuje zlúčeninu všeobecného vzorca (I), (I-a), (I-b), (I-c) alebo (II) na použitie pri liečení úzkosti alebo depresie.

V šiestom uskutočnení vynálezu vynález poskytuje použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I), (I-a), (I-b), (I-c) alebo (II) na prípravu liečiva na liečenie úzkosti alebo depresie.

Definície

Viacero zlúčenín podľa vynálezu obsahuje jedno alebo viacej asymetrických centier alebo rovín. Pokiaľ nie je uvedené inak, vynález zahŕňa všetky chirálne (enantioméne a diastereoméne) a racemické formy zlúčenín podľa vynálezu. Zlúčeniny podľa vynálezu môžu tvoriť viac geometrických izomérov na olefinických väzbách, na väzbách C=N a podobne a predpokladá sa, že vynález všetky takéto izoméry zahŕňa. Zlúčeniny podľa vynálezu je možné izolovať v opticky aktívnych formách alebo vo forme racemátu. Spôsob prípravy opticky aktívnych foriem je v odbore všeobecne známy a zahŕňa spôsoby, ako je štiepenie racemátov alebo syntéza z opticky aktívnych východiskových zložiek. Všetky chirálne (enantioméne a diastereoméne) a racemické formy a všetky geometrické izoméne formy alebo štruktúry vynález zahŕňa pokiaľ nie je špecifická stereochemická alebo izoména forma špecifikovaná inak.

Výraz "substituovaný" použitý v tomto texte znamená, že ktorýkoľvek jeden alebo viacero vodíkov na vyznačenom atóme je nahradených skupinou zvolenou z uvedeného výberu za predpokladu, že nedôjde k prekročeniu zvyčajného mocenstva atómu, a že substitúcia vedie ku stabilnej zlúčenine. Ak substituent je ketoskupina (t.j. =O), potom sa na atóme nahradia dva atómy vodíka. Nesubstituované atómy majú naviazané v závislosti od ich mocenstva iba atómy vodíka. Sú možné iba také kombinácie substituentov a/alebo premenných, ktoré vedú k stabilným zlúčeninám; Výraz "stabilná zlúčenina" alebo "stabilná štruktúra" znamená zlúčeninu, ktorá je dostatočne robustná na to, aby vydržala izoláciu z reakčnej zmesi vedúcu k vhodnému stupňu čistoty a spracovanie do formy účinného terapeutického prostriedku.

Pokiaľ ktorákoľvek z premenných (napr. R^5) môže byť prípadne substituovaná viac ako jedným substituentom (napr. 1 až 3), výber daného substituenta je v každom prípade nezávislý od každého ďalšieho prípadu. Napríklad, ak má premenná R^5 byť prípadne substituovaná 1 až 3 definovanými substituentami, tak uvedená premenná R^5 môže byť substituovaná 0, 1, 2 alebo 3 substituentami z definovaného súboru, ktoré sa nezávisle zvolia z definovanej Markušovej skupiny dostupných substituentov. Opäť sú možné iba také kombinácie substituentov a/alebo premenných, ktoré vedú k stabilným zlúčeninám.

Podobne je tomu aj v prípade, keď skupina substituentov (napr. alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl a cykloalkylalkyl) môže byť prípadne substituovaná viac ako jedným substituentom (napr. 1 až 3), keď každý substituent zo špecifikovanej skupiny môže byť substituovaný opísaným spôsobom. Napríklad teda v tomto opise platí: ak skupiny zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkinyl a/alebo C_4 - C_7 cykloalkylalkyl môžu byť prípadne substituované 1 až 3 definovanými substituentami, tak to znamená že C_1 - C_6 alkyl môže byť prípadne substituovaný opísaným spôsobom, C_2 - C_6 alkenyl môže byť prípadne substituovaný opísaným spôsobom, C_2 - C_6 alkinyl môže byť prípadne substituovaný opísaným spôsobom atď. Opäť sú možné iba také kombinácie substituentov a/alebo premenných, ktoré vedú k stabilným zlúčeninám.

Ak väzba k substituentu je priečna väzba k väzbe spájajúcej dva atómy v kruhu, potom uvedený substituent môže byť pripojený na ktorýkoľvek atóm v kruhu. Ak substituent je opísaný bez indikácie atómu, cez ktorý má byť substituent pripojený ku zvyšku zlúčeniny, tak uvedený substituent môže byť naviazaný cez ktorýkoľvek atóm substituenta. Opäť sú možné iba také kombinácie substituentov a/alebo premenných, ktoré vedú k stabilným zlúčeninám.

Výraz "alkyl" použitý v tomto texte znamená nasýtené alifatické uhlíkovodíkové skupiny ako s priamym, tak s rozvetveným reťazcom, ktoré majú špecifikovaný počet atómov uhlíka; napríklad výraz " C_1 - C_6 alkyl" znamená alkylovú skupinu majúcu 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 atómov uhlíka. Príklady alkylových skupín zahŕňajú, ale bez obmedzenia len na uvedené skupiny, metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, sek-butyl, terc-butyl, pentyl a hexyl. Výhodná "alkylová" skupina znamená, pokiaľ nie je uvedené

inak "C₁-C₄alkyl". Pokiaľ nie je uvedené inak, "propyl" znamená propyl alebo izopropyl; "butyl" znamená butyl, izobutyl, sek-butyl alebo terc-butyl.

Výraz "alkenyl" použitý v tomto texte znamená uhľovodíkové reťazce s priamym alebo rozvetveným reťazcom obsahujúce jednu alebo viacej nenasýtených väzieb uhlík-uhlík, ktoré môžu byť v ktorejkoľvek stabilnej polohe v reťazci. Príklady "C₂-C₆alkenylových" skupín zahŕňajú, ale bez obmedzenia len na uvedené skupiny, etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 3-metyl-2-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, hexenyl a podobne.

Výraz "alkinyl" použitý v tomto texte znamená uhľovodíkové reťazce s priamym alebo s rozvetveným reťazcom obsahujúce jednu alebo viacej trojitých väzieb uhlík-uhlík, ktoré môžu byť v ktorejkoľvek stabilnej polohe v reťazci, ako sú skupiny zo skupiny zahrňujúcej etinyl, 1-propinyl, 2-propinyl, 1-butinyl, 2-butinyl, 3-butinyl a podobne.

Výraz "alkoxy" a "alkyloxy" znamená alkylovú skupinu opísanú vyššie s vyznačeným počtom atómov uhlíka pripojenú cez mostík tvorený atómom kyslíka. Príklady alkoxy-skupín zahŕňajú, ale bez obmedzenia iba na uvedené skupiny, metoxy, etoxy, propoxy, izopropoxy, butoxy, sek-butoxy, terc-butoxy, pentoxy a sek-pentoxy. Výhodné alkoxy-skupiny sú metoxy, etoxy, propoxy, izopropoxy, butoxy, sek-butoxy, terc-butoxy. Výraz "alkoxyalkyl" znamená alkoxylovú skupinu opísanú vyššie pripojenú cez alkylovú skupinu opísanú vyššie, s indikovaným počtom atómov uhlíka. Napríklad "C₂-C₆alkoxyalkyl" zahŕňa (C₁-C₅alkoxy)metyl, (C₁-C₄alkoxy)etyl, (C₁-C₃alkoxy)propyl, (C₁-C₂alkoxy)butyl a (C₁alkoxy)pentyl. Výraz "C₂-C₆alkoxyalkyl" zahŕňa napríklad skupiny ako sú metoxymetyl, metoxyetyl, metoxypropyl, metoxybutyl, metoxypentyl, etoxymetyl, etoxyetyl, etoxypropyl, etoxybutyl, propoxymetyl, propoxyetyl a podobne.

Výraz "halo" alebo "halogén" použitý v tomto texte znamená skupinu zo skupiny zahrňujúcej fluór, chlór, bróm a jód. Pokiaľ nie je uvedené inak, výhodný "halogén" znamená fluór, chlór a bróm.

Výraz "halogénalkyl" znamená nasýtené alifatické uhľovodíkové skupiny tak s

priamym, ako aj s rozvetveným reťazcom so špecifikovaným počtom atómov uhlíka, ktoré sú substituované jedným alebo viacerými atómami uhlíka halogénu (napríklad $-C_vF_w$, kde $v = 1$ až 3 a $w = 1$ až $(2v+1)$). Príklady halogénalkylových skupín zahŕňajú, ale bez obmedzenia len na uvedené skupiny, trifluórmetyl, trichlórmetyl, pentafluóretyl, pentachlóretyl, 2,2,2-trifluóretyl, 2,2-difluóretyl, heptafluórpropyl a heptachlórpropyl. Výraz "halogénalkoxy" znamená halogénalkylovú skupinu opísanú vyššie s vyznačeným počtom atómov uhlíka pripojenú cez kyslíkový mostík; príklady uvedených skupín zahŕňajú trifluórmetoxy, pentafluóretoxy, 2,2,2-trifluóretoxy a podobne.

Výraz "cykloalkyl" zahŕňa nasýtené kruhové skupiny so špecifikovaným počtom atómov uhlíka. Napríklad výraz " C_3 - C_6 cykloalkyl" zahŕňa skupiny zo skupiny zahrňujúcej cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl a cyklohexyl. Výraz "cykloalkylalkyl" znamená cykloalkylovú skupinu opísanú vyššie pripojenú cez alkylovú skupinu opísanú vyššie s vyznačeným počtom atómov uhlíka. Napríklad výraz " C_4 - C_8 cykloalkylalkyl" zahŕňa, ale bez obmedzenia len na uvedené skupiny, (C_3 - C_6 cykloalkyl)metyl, (C_3 - C_6 cykloalkyl)etyl, (C_3 - C_5)cykloalkylpropyl a (C_3 - C_4 cykloalkyl)butyl. Napríklad výraz " C_4 - C_8 cykloalkylalkyl" zahŕňa, ale bez obmedzenia na uvedené skupiny, cyklopropylmetyl, cyklopropyletyl, cyklopropylpropyl, cyklopropylbutyl, cyklopropylpentyl, cyklobutylmetyl, cyklobutyletyl, cyklobutylpropyl, cyklopentylmetyl, cyklopentyletyl, cyklopentylpropyl, cyklohexylmetyl a podobne.

Výraz "cykloalkenyl" zahŕňa čiastočne nenasýtené kruhové skupiny so špecifikovaným počtom atómov uhlíka. Napríklad výraz " C_5 - C_{10} cykloalkenyl" zahŕňa, ale bez obmedzenia len na uvedené skupiny, cyklopentenyl, cyklohexenyl, cyklohexa-1,3-dienyl, cykloheptenyl a podobne. Výraz "cykloalkenylalkyl" znamená cykloalkenyllovú skupinu opísanú vyššie pripojenú cez alkylovú skupinu opísanú vyššie, s vyznačeným počtom atómov uhlíka.

Výraz "aryl" alebo " C_6 - C_{10} aryl" použitý v tomto texte znamená buď benzénový kruh so 6 atómami uhlíka alebo kondenzované kruhy vzniknuté kondenzáciou kruhov so šiestimi atómami uhlíka alebo ďalšie aromatické deriváty obsahujúce špecifikovaný počet atómov uhlíka (pozri napr. "Hawley's Condensed Chemical Dictionary" (13. vydanie), editor R. J. Lewis, J. Wiley & Sons, Inc., New York (1997)).

Arylové skupiny sú napríklad skupiny zo skupiny zahrňujúcej, ale bez obmedzenia len na ne, fenyly, naftyl, indanyl a indenyl. Výhodná arylová skupina je fenyly. Pokiaľ nie je uvedené inak, arylová skupina môže byť nesubstituovaná alebo môže byť substituovaná 0 až 3 skupinami zvolenými zo skupiny zahrňujúcej H, metyl, etyl, propyl, butyl, metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, amino, hydroxy, Cl, F, Br, I, CF₃, SCH₃, S(O)CH₃, SO₂CH₃, -N(CH₃)₂, N(CH₃)H, CN, NO₂, OCF₃, C(=O)CH₃, CO₂H a CO₂CH₃.

Výraz "heterocyklus" alebo "heterocyklyl" použitý v tomto texte znamená stabilný 5 členný až 7 členný monocyklický kruh alebo 7 členný až 14 členný bicyklický kruhový systém, ktorý je nasýtený alebo čiastočne nasýtený (čiastočne nenasýtený), kde uvedené kruhy obsahujú atómy uhlíka a 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy nezávisle zvolené zo skupiny zahrňujúcej N, O a S. Bicyklické heterocykly zahŕňajú nasýtené alebo čiastočne nasýtené monocyklické heterocyklické kruhy kondenzované na benzénový kruh. Heteroatómy zahrňujúce dusík a síru môžu byť prípadne oxidované. Heterocyklický kruh môže byť pripojený k zvyšku molekuly cez ľubovoľný heteroatóm alebo atóm uhlíka s tým, že dôjde k vzniku stabilnej štruktúry. Heterocyklické kruhy môžu byť substituované na atóme uhlíka alebo na atóme dusíka pokiaľ výsledná zlúčenina bude stabilná. Pokiaľ nie je špecificky uvedené inak, atóm dusíka heterocyklu môže byť v kvartérnej forme. Výhodné je, keď v prípade že celkový počet atómov S a O v heterocykle je väčší ako 1, tak keď uvedené heteroatómy, t.j. S a O, spolu vzájomne nesusedia; t.j. heterocyklus neobsahuje väzby S-S, S-O alebo O-O. Výhodné teda je, keď celkový počet atómov S a O v heterocykle nie je vyšší ako 1.

Výraz "heteroaryl" použitý v tomto texte znamená stabilný 5 členný až 6 členný monocyklický kruh alebo 9 členný až 10 členný bicyklický kruhový systém ktorý, pokiaľ nie je v pripojených patentových nárokoch uvedené inak, je úplne nenasýtený (aromatický) a ktorý obsahuje atómy uhlíka a 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy nezávisle zvolené zo skupiny zahrňujúcej N, O a S. Heteroatómy zahrňujúce dusík a síru môžu byť prípadne oxidované. Heteroarylový kruh môže byť pripojený k zvyšku molekuly cez ľubovoľný heteroatóm alebo atóm uhlíka s tým, že dôjde k vzniku stabilnej štruktúry. Heteroarylové kruhy môžu byť substituované na atóme uhlíka alebo na atóme dusíka pokiaľ výsledná zlúčenina bude stabilná. Pokiaľ nie je špecificky uvedené inak, atóm dusíka heterocyklu môže byť v kvartérnej forme. Výhodné je, keď

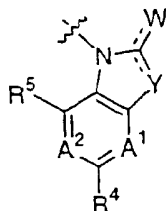
v prípade že celkový počet atómov S a O v heterocykle je väčší ako 1, tak keď uvedené heteroatómy, t.j. S a O, spolu vzájomne nesusedia; t.j. heterocyklus neobsahuje väzby S-S, S-O alebo O-O. Výhodné teda je, keď celkový počet atómov S a O v heterocykle nie je vyšší ako 1.

Príklady heterocyklov (heterocyklylových skupín) a heteroarylov zahŕňajú, ale bez obmedzenia len na uvedené skupiny, 1H-indazol, 2-pyrolidonyl, 2H,6H-1,5,2-ditiazinyl, 2H-pyrol, 3H-indol, 4-piperidonyl, 4aH-karbazol, 4H-chinoliziny, 6H-1,2,5-tiadiazinyl, akridinyl, azocinyl, benzoimidazolyl, benzofuranyl, benzotiofuranyl, benzotienyl, benzoxazolyl, benzotiazolyl, benzotriazolyl, benzotetrazolyl, benzoizoxazolyl, benzoizotiazolyl, benzoimidazolonyl, karbazolyl, 4aH-karbazolyl, b-karbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinoliny, dekahydrochinolyl, 2H,6H-1,5,2-ditiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]tetrahydrofurán, furyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolenyl, indoliny, indoliziny, indolyl, izobenzofuranyl, izochromanyl, izoindazolyl, izoindoliny, izoindolyl, izochinolyl, izotiazolyl, izoxazolyl, morfolinyl, naftyridinyl, oktahydroizochinolyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, oxazolidínpyrimidinyl, fenantridinyl, fenantrolinyl, fenarsazinyl, fenazinyl, fenotiazinyl, fenoxatiinyl, fenoxazinyl, ftalazinyl, piperazinyl, piperidyl, pteridinyl, piperidonyl, 4-piperidonyl, pteridinyl, purinyl, pyran, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridoxazol, pyridoimidazol, pyridotiazol, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrolidinyl, pyrolinyl, pyrol, chinazolyl, chinolyl, 4H-chinoliziny, chinoxaliny, chinuklidinyl, karbolinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroizochinolyl, tetrahydrochinolyl, 6H-1,2,5-tiadiazinyl, 1,2,3-tiadiazolyl, 1,2,4-tiadiazolyl, 1,2,5-tiadiazolyl, 1,3,4-tiadiazolyl, tiantrenyl, tiazolyl, tienyl, tienotiazolyl, tienoxazolyl, tienoimidazolyl, tiofenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl a xantenyl.

Výhodné heteroaryly zahŕňajú, ale bez obmedzenia len na uvedené skupiny: pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, chinolyl, izochinolyl, tienyl, imidazolyl, tiazolyl, indolyl, pyrol, oxazolyl, benzofuranyl, benzotienyl, benzotiazolyl, izoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl a indazolyl.

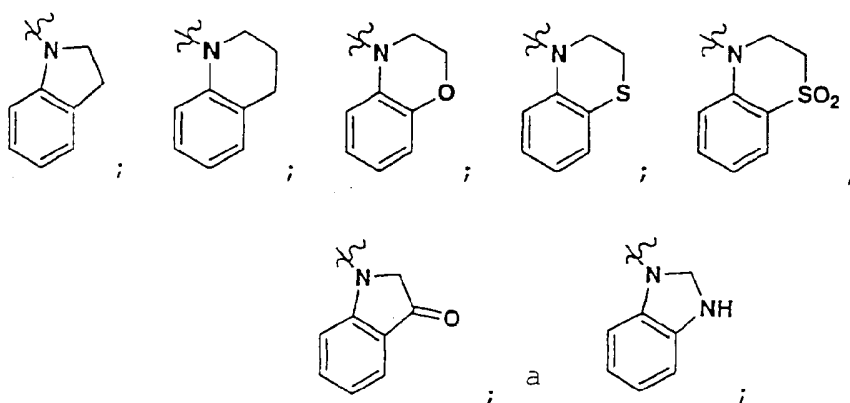
Ako je uvedené v tomto opise, zlúčeniny všeobecného vzorca (I-a), (I) alebo

(II) obsahujú bicycklickú skupinu všeobecného vzorca:



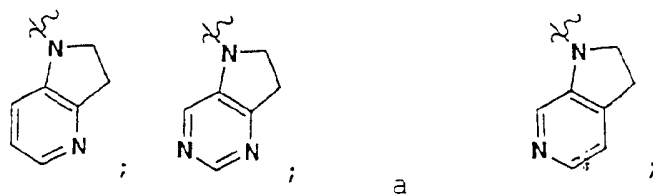
kde W, ako je uvedené v pripojených patentových nárokoch, znamená =O, =S, -H alebo (H, H); a Y, ako je uvedené v pripojených patentových nárokoch, znamená -C(=O)-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -OCH₂-, -SO_nCH₂-, -N=, -NR^Y, -O- alebo -CH=. Pracovníkom v odbore bude zrejmé, že prerušovaná línia v bicycklickej skupine nemôže mať význam, pri ktorom by vznikli dve dvojité väzby. Napríklad ak W znamená =O alebo =S (za tvorby väzby C=O alebo C=S s bicycklickým kruhom) potom Y neznamená -N= alebo -CH=. Ak W znamená -H (za tvorby väzby C-H s bicycklickým) potom Y znamená -N= alebo -CH=. A nakoniec, ak W znamená (H,H), keď W tvorí dve väzby C-H s bicycklickým kruhom, t.j. skupinu -CH₂-, W neznamená -N= alebo -CH=. Predpokladá sa, že sú možné iba také kombinácie substituentov a/alebo premenných, ktoré vedú k stabilným zlúčeninám.

Príklady vyššie uvedených skupín kde W znamená (H,H) zahŕňajú, ale bez obmedzenia na uvedené skupiny, nasledujúce skupiny:



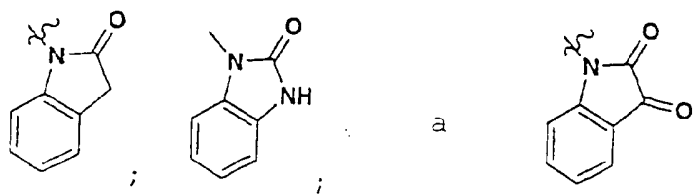
kde každá zo skupín je substituovaná substituentami R^Y, R⁴ a R⁵.

Príklady skupín, kde W znamená (H,H) a A¹ a/alebo A² znamená N zahŕňajú nižšie uvedené skupiny, ale bez obmedzenia iba na uvedené skupiny:



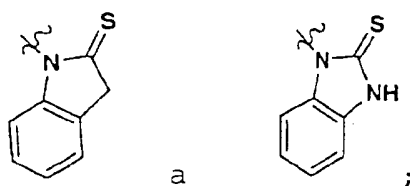
kde každá zo skupín je substituovaná substituentami R^Y , R^4 a R^5 .

Príklady skupín, kde W znamená C=O zahŕňajú nižšie uvedené skupiny, ale bez obmedzenia iba na uvedené skupiny:



kde každá zo skupín je substituovaná substituentami R^Y , R^4 a R^5 .

Príklady skupín, kde W znamená C=S zahŕňajú nižšie uvedené skupiny, ale bez obmedzenia iba na uvedené skupiny:



kde každá zo skupín je substituovaná substituentami R^Y , R^4 a R^5 .

Príklady skupín, kde W znamená -H zahŕňajú nižšie uvedené skupiny, ale bez obmedzenia iba na uvedené skupiny:



kde každá zo skupín je substituovaná substituentami R^4 a R^5 .

Výraz "farmaceuticky prijateľné soli" sa vzťahuje na deriváty opísaných zlúčenín podľa vynálezu pripravených prevedením materskej zlúčeniny na jej soľ s kyselinou alebo s bázou. Príklady farmaceuticky prijateľných solí zahŕňajú, ale nie sú obmedzené len na ne, soli vzniknuté na bázičných zvyškoch, ako sú amíny s minerálnymi alebo s organickými kyselinami alebo soli na kyslých zvyškoch, ako sú karboxylové kyseliny s alkalickými alebo organickými zložkami.

Farmaceuticky prijateľné soli zahŕňajú zvyčajné netoxické soli alebo kvartérne amóniové soli materskej zlúčeniny pripravené napríklad s použitím netoxických anorganických alebo organických kyselín. Medzi uvedené zvyčajné netoxické soli patria soli odvodené z anorganických kyselín, ako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, amidosírová, fosforečná, dusičná a podobne; a soli pripravené s organickými kyselinami, ako je kyselina octová, propiónová, jantárová, glykolová, steárová, mliečna, jablčná, vinná, citrónová, askorbová, pamoová, maleínová, hydroxymaleínová, fenylactová, glutámová, benzoová, salicylová, sulfanilová, 2-acetoxybenzoová, fumarová, toluénsulfónová, metánsulfónová, etándisulfónová, šťavelová, izetionová a podobne. Farmaceuticky prijateľné soli zahŕňajú také formy zlúčenín podľa vynálezu, ktoré sú vhodné pre styk s tkanivami človeka a zvierat a nevykazujú zvýšenú toxicitu, dráždivosť, alergickú odozvu alebo iný problém alebo komplikáciu so zdôvodneným pomerom prospech/riziko.

Farmaceuticky prijateľné soli zlúčeniny podľa vynálezu sa pripravujú z materskej zlúčeniny obsahujúcej bázičnú alebo kyslú skupinu zvyčajnými spôsobmi chemickej prípravy. Všeobecne sa uvedené soli pripravujú reakciou zlúčeniny vo forme voľnej kyseliny alebo bázy so stechiometrickým množstvom vhodnej bázy alebo kyseliny vo vode alebo v organickom rozpúšťadle alebo v ich zmesi; všeobecne výhodné sú nevodné média, ako je éter, etylacetát, etanol, izopropanol alebo acetonitril. Zoznam vhodných solí je možné nájsť v práci "Remington's Pharmaceutical Sciences" 17. vydanie, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, str. 1418, ktorá je včlenená do tohto opisu ako odkaz.

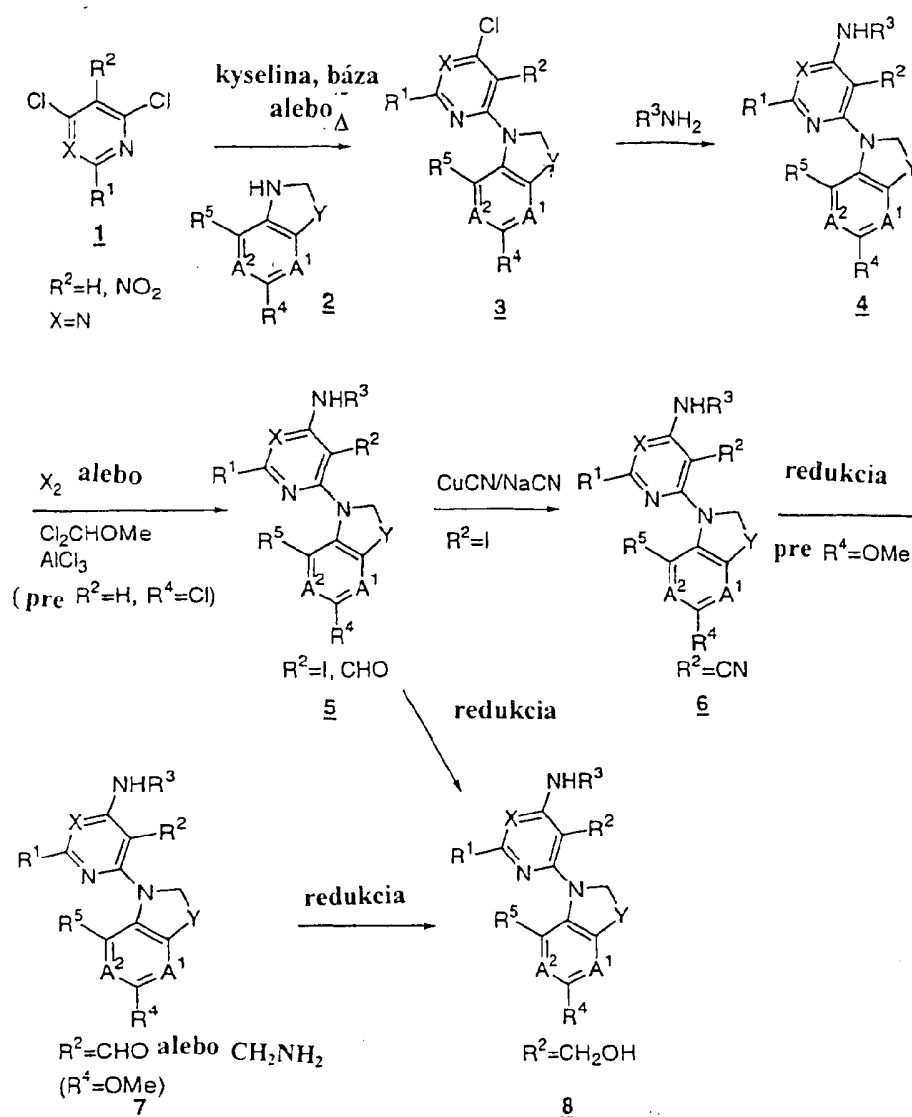
Za "proliečivá" sa považujú prostriedky s kovalentne naviazanými nosičmi.

ktoré ak sú podané cicavcom uvoľňujú *in vivo* aktívnu materskú zlúčeninu všeobecného vzorca (I-a) a (II). Proliečivá zlúčenín všeobecného vzorca (I-a) a (II) sa pripravia modifikáciou funkčných skupín prítomných v zlúčeninách podľa vynálezu uskutočnenou takým spôsobom, aby sa modifikovaná zložka odštiepila buď pri podaní alebo *in vivo* materskej zlúčeniny. Proliečivá zahŕňajú zlúčeniny, v ktorých hydroxylová skupina, aminoskupina alebo tiolová skupina je naviazaná na ľubovoľnú skupinu a po podaní cicavcovi sa zlúčenina štiepi za tvorby voľnej hydroxylovej skupiny, aminoskupiny alebo tiolovej skupiny. Príklady proliečiv zahŕňajú, ale bez obmedzenia iba na uvedené proliečivá, acetátové, formiátové a benzoátové deriváty vzniknuté s alkoholovou a amínovou funkčnou skupinou zlúčenín všeobecného vzorca (I-a) a (II) a podobne.

Výraz "terapeuticky účinné množstvo" zlúčeniny podľa vynálezu znamená množstvo zlúčeniny, ktoré je účinné pri antagonizácii abnormálnej hladiny CRF alebo je účinné pri liečbe symptómov afektívnej poruchy, úzkosti alebo depresie hostiteľa.

Zlúčeniny podľa vynálezu je možné napríklad pripraviť, ale bez obmedzenia iba na uvedené spôsoby, spôsobmi znázornenými nižšie (schéma 1-3):

Schéma 1



Kondenzáciou 4,6-dichlórpyrimidínu **1** s heterocyklickým aminom **2** sa pripraví zodpovedajúci adukt **3**, kde sa reakcia uskutoční za tepla, účinky bázy ako je hydrid sodný, hexametyldisilazid sodný, draselný alebo lítny, kovový sodík alebo draslík, lítiumdiizopropylamid alebo podobná báza, v rozpúšťadle, ako je THF, dimetoxetán, éter, DMF alebo DMSO; alebo pôsobením kyseliny, ako je HCl alebo kyselina p-toluénsulfónová. Prídavkom sekundárneho amínu k aduktu **3** sa pripraví aminopyrimidín **4**. 5-nesubstituované analógy pyrimidínu ($R^2 = H$) je možné v polohe 5-halogenovať a pripraviť tak zlúčeniny **5** ($R^2 = \text{halogén}$), pričom uvedená halogenácia sa uskutoční pomocou halogenačného prostriedku, ako je Cl_2 , Br_2 , I_2 , N-chlór-, N-

bróm- alebo N-jódsukcínimid. Získanú 5-jódpyrimidínovú zlúčeninu 5 ($R^2=I$) je možné ďalej transformovať na zlúčeninu 6 ($R^2=CN$) pôsobením CuCN alebo CuCN/NaCN. Kyanovú skupinu je možné redukovať a pripraviť tak 5-formyl- alebo 5-aminometyl-deriváty zlúčeniny 7 ($R^2=CHO$, $R^4=OMe$).

5-pyrimidínovú polohu zlúčeniny 4 ($R^2=H$, $R^4=Cl$) je možné formylovať priamo pôsobením dichlórmetyl(metyl)éteru v prítomnosti Lewisovej kyseliny, ako je $AlCl_3$, $TiCl_4$, $SnCl_4$ atď. a pripraviť tak zlúčeninu 5 ($R^2=CHO$, $R^3=Cl$). 5-formylpyrimidínové zlúčeniny 5 a 9 je potom možné ďalej previesť pomocou redukčného prostriedku, ako je $NaBH_4$ na zodpovedajúce 5-hydroxymetylované deriváty.

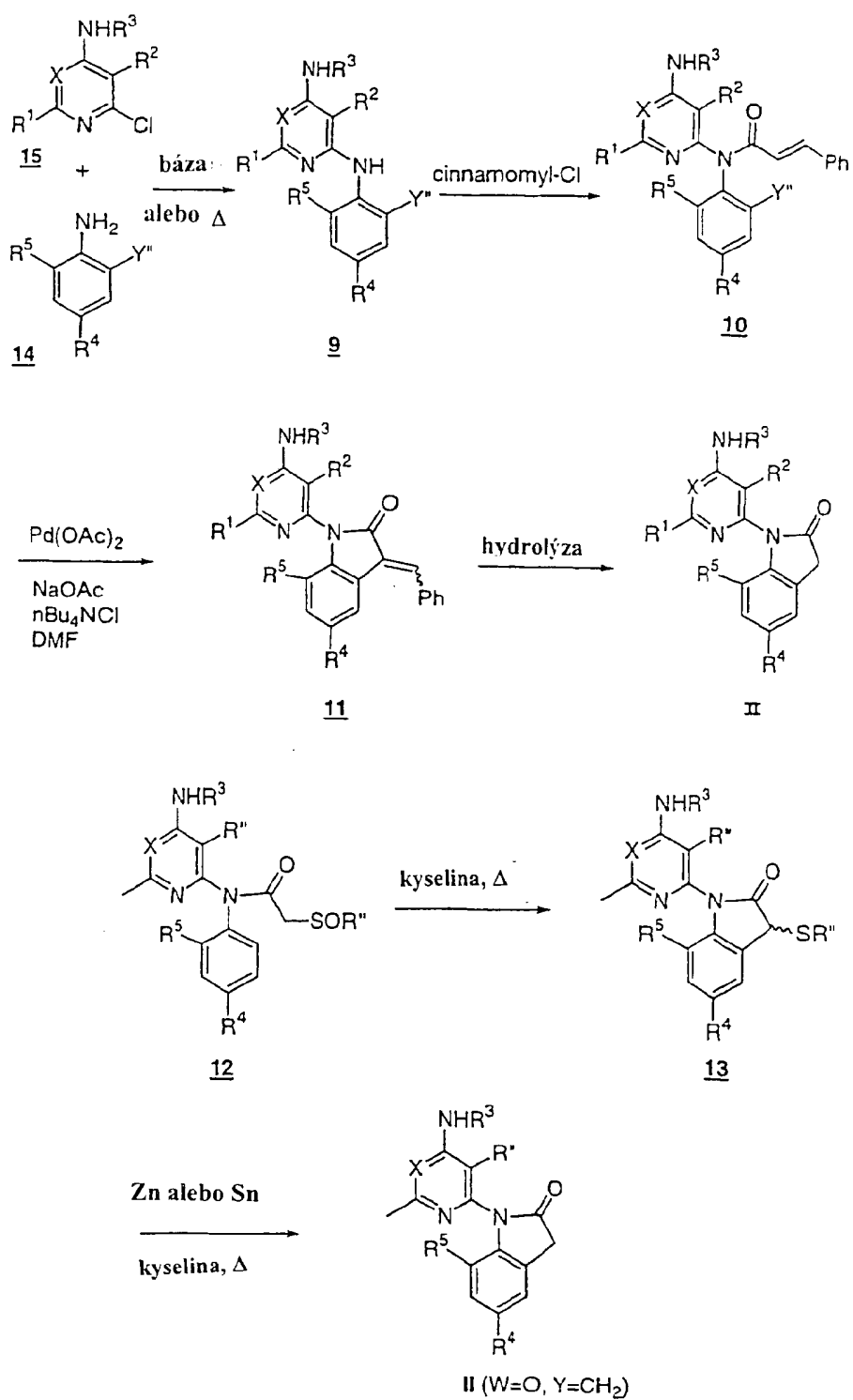
Zlúčeniny všeobecného vzorca (II) je možné pripraviť spôsobom znázorneným v schéme 2.

Kondenzáciou vhodne substituovaného anilínu majúceho v polohe orto-skupinu Br, I alebo $-OSO_2CF_3$ s pyrimidínovou zlúčeninou 1 za katalýzy bázou, kyselinou alebo teplom sa pripraví kondenzovaný produkt, zlúčenina 9. Reakciou pripravenej zlúčeniny 9 na centrálnom dusíku s cinamoylhalogenidom v prítomnosti aminovej bázy, ako je trietylamín alebo pyridín v aprotickom rozpúšťadle sa pripraví zlúčenina 10.

Vyššie uvedenú zlúčeninu možno následne podrobiť paládiom katalyzovanej reakcii vedúcej k uzavretiu kruhu (pozri: Larock R. C. a sp., *Tetrahedron Let.*, **1987**, 44, 5291) a pripraviť tak zlúčeninu 11, z ktorej sa hydrolýzou získajú zlúčeniny všeobecného vzorca (II) ($W=O$, $Y=CH_2$).

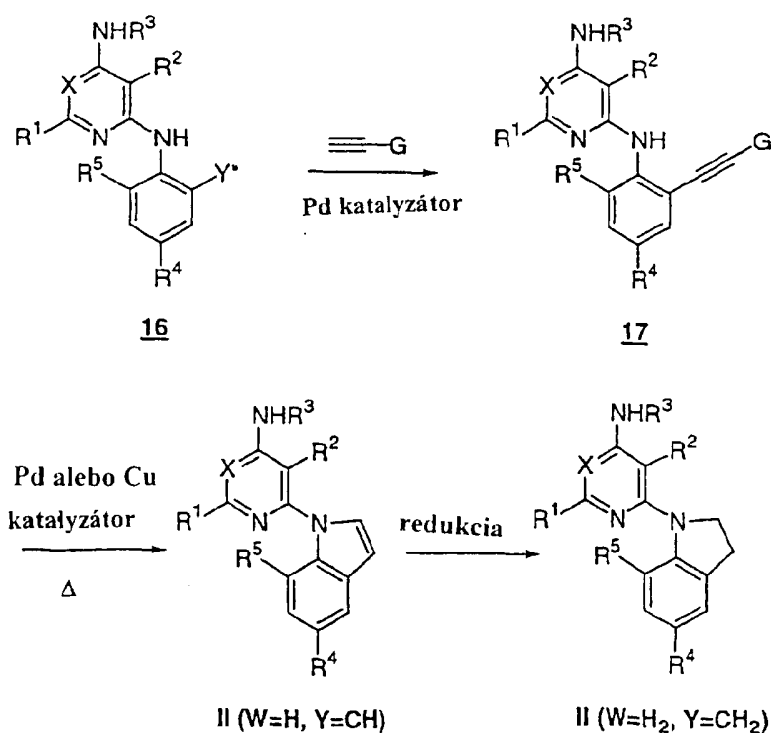
Alternatívne je možné rovnaké analógy pripraviť z medziproduktu 12 podľa Tamura Y. a sp., *Synthesis*, **1981**, 534, ktorý sa prevedie na zlúčeninu 13, z ktorej sa desulfuráciou (pozri Tamura Y. a sp., *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, 32, 1995) pripraví zlúčeniny všeobecného vzorca (II).

Schéma 2



Analóg zlúčeniny všeobecného vzorca (II) je možné pripraviť transformačnými reakciami znázornenými v schéme 3.

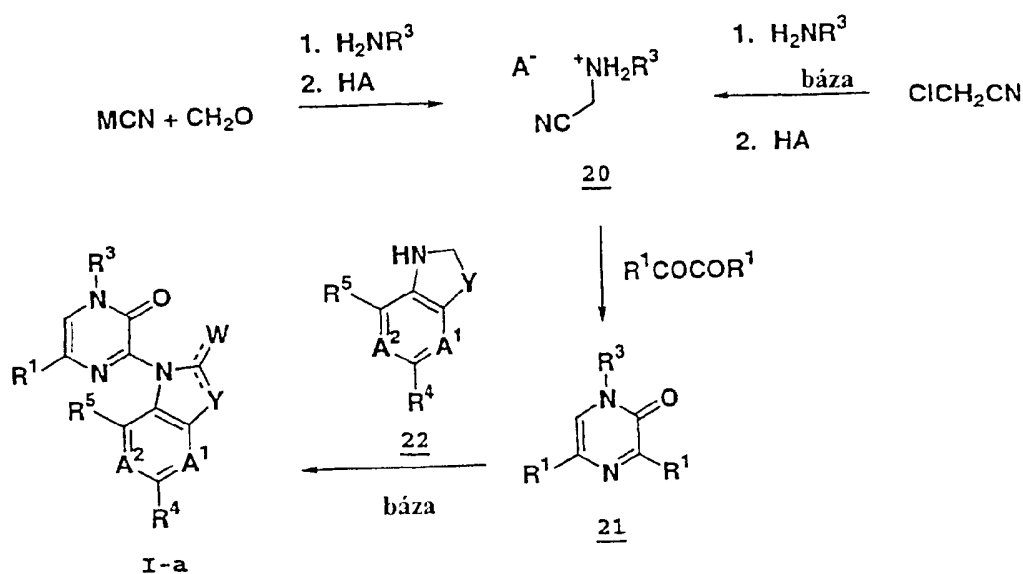
Schéma 3



Reakciou zlúčeniny **16** s vhodne substituovaným acetylénom s použitím vhodného paládiového katalyzátora, ako je, ale bez obmedzenia len na uvedené katalyzátory, $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Br}_2$, $\text{Pd(PPh}_3)_4$, atď. (pozri: Heck R. F. a sp., Acc. Chem. Res., **1979**, 12, 146) je možné pripraviť zodpovedajúce acetylénované arily **17**. V závislosti od pôvodnej substitúcie acetylénu je potom možné zlúčeninu **17** previesť na jej 2-alkylindolové analógy (zlúčenina všeobecného vzorca (II) kde W=H , Y=CH) alebo na indolinónové analógy (zlúčenina všeobecného vzorca (II) kde W=H , Y=CH).

Pyrazinónové zlúčeniny podľa vynálezu je možné pripraviť niektorým zo spôsobov znázornených v schémach 4-10.

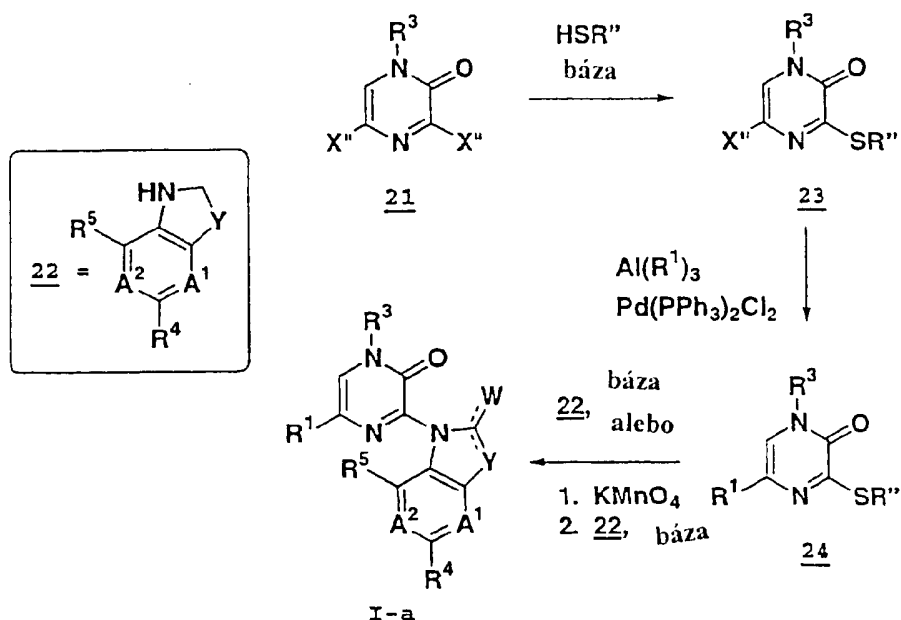
Schéma 4



kde $\text{R}^1 = \text{halogén}$ a $\text{W} = \text{H}_2$

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I-a), v ktorých $\text{R}^1 = \text{halogén}$, je možné pripraviť spôsobom znázorneným v schéme 4. Reakciou kyanidovej soli s formaldehydom a s vhodne substituovaným aminorom sa pripraví zodpovedajúci aminoacetonitril, ktorý sa prečistí prevedením na svoju hydrochloridovú soľ 20. Alternatívne je možné rovnaké zlúčeniny 20 pripraviť reakciou aminu H_2NR^3 s halogénacetonitrilom, ako je chlóracetonitril v prítomnosti bázy, ako je terciárny amín alebo anorganická báza, ako je K_2CO_3 v organickom rozpúšťadle, kde izolácia pripravenej zlúčeniny sa uskutoční vo forme jej soli s organickou kyselinou spracovaním s uvedenou kyselinou. Aminová soľ zlúčeniny 20 sa potom spracuje s oxalylhalogenidom R^1COCOR^1 , ako je oxalylchlorid alebo bromid a pripraví sa tak dihalogenovaná zlúčenina 21, kde uvedený spôsob je opísaný v práci Vekemans J., Pollers-Wieers C., Hoornaert G., J. Heterocyclic Chem., 20, 919 (1982). Zlúčeninu 21 je potom možné spracovať kondenzáciou so sekundárnym aminorom vzorca 22 v prítomnosti silnej bázy, ako je NaH , $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$, $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ alebo $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ v aprotickom rozpúšťadle alebo za podmienok kyslej katalýzy, čím sa pripraví zlúčeniny všeobecného vzorca (I-a).

Schéma 5



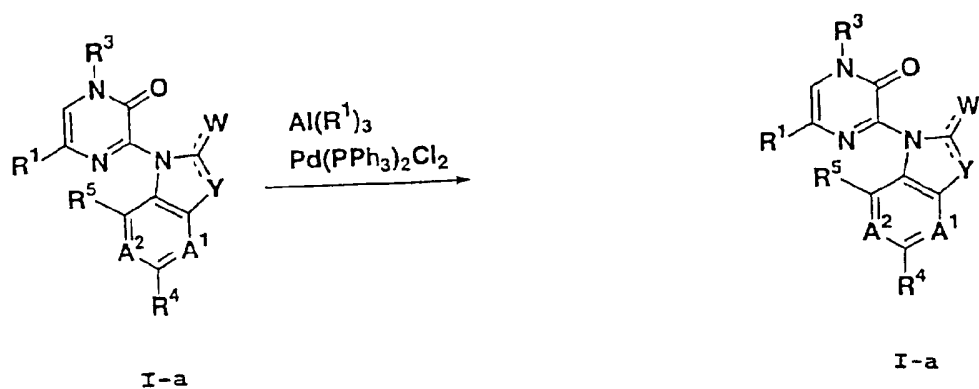
kde R^1 = alkyl alebo substituovaný alkyl,

$W = H_2$

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I-a), v ktorých R^1 = alkyl alebo substituovaný alkyl, je možné pripraviť spôsobom znázorneným v schéme 5. Reakciou medziproduktovej zlúčeniny 21 podľa schémy 4, kde $R^1 = X''$ = halogén v schéme 5, s alkyltiolom alebo s aryltiolom HSR'' v prítomnosti bázy, ako je NaH sa pripraví adukt 23, ktorý je potom možné spracovať spôsobom opísaným v práci Hirota K., Kitade Y., Kanbe Y., Maki Y., J. Org. Chem., 57, 5268, (1992) s trialkylalumiňom, v prítomnosti paládiového katalyzátora, ako je $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ a pripraviť tak zlúčeninu 24. Kondenzáciou zlúčeniny 24 so sekundárnym amínom vzorca 22 za podmienok tepelnej, bázikkej alebo kyslej katalýzy sa pripravujú zlúčeniny všeobecného vzorca (I-a). Alternatívne je možné medziprodukty 24 oxidovať oxidačným prostriedkom, ako je $KMnO_4$ a potom kondenzáciou so sekundárnym amínom 22 pripraviť zlúčeninu všeobecného vzorca (I-a). Použitím vhodne substituovaných alkylalumiňových zlúčenín alebo jednoduchou transformáciou substituovaných alkylov možno pripraviť zlúčeniny všeobecného vzorca (I-a), v ktorých R^1 znamená substituovaný alkyl; pozri Ratovelomanana V., Linstrumelle G., Tet. Letters 52, 6001 (1984) a práce tam

citované. Alternatívne je možné zlúčeniny všeobecného vzorca (I-a), v ktorých R^1 = alkyl alebo substituovaný alkyl, pripraviť priamo zo zlúčenín všeobecného vzorca (I-a), kde R^1 = halogén, spôsobom znázorneným v schéme 6 s použitím rovnakých spôsobov aké sú opísané pre konverziu zlúčeniny 23 na 24 podľa schémy 5.

Schéma 6



kde R^1 = halogén

$W = H_2$

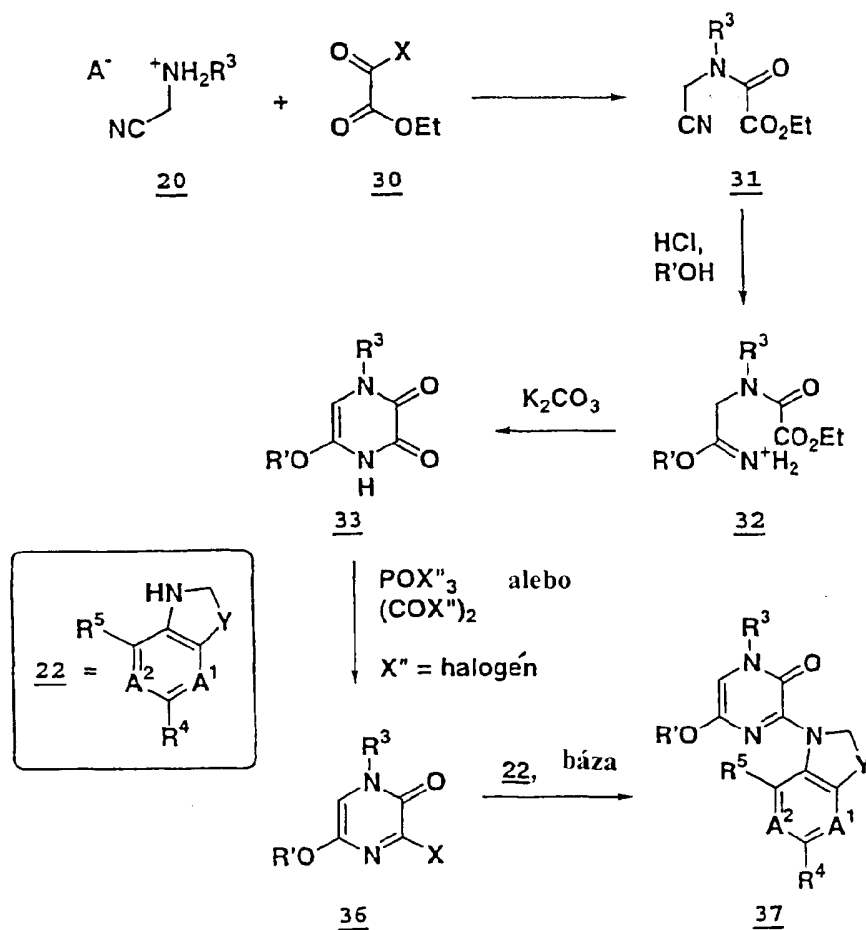
$W = H_2$

kde R^1 = alkyl alebo

substituovaný alkyl,

Podľa schémy 7 sa reakciou soli aminoacetonitrilu 20 opísanej v schéme 4 s halogenid-esterom kyseliny šťavelovej 30 pripraví zodpovedajúci amid 31, ktorý je potom možné previesť na zodpovedajúcu imidátovú soľ 32. Získanú imidátovú soľ je potom možné cyklizovať spracovaním s bázou, ako je K_2CO_3 alebo Et_3N a získať pyrazíndiónovú zlúčeninu 33. Získanú zlúčeninu je potom možné previesť na zodpovedajúci halogenid s použitím halogenačného prostriedku, ako je POX''_3 , oxalylhalogenid alebo SOX''_2 . Alternatívne je možné zlúčeninu 33 previesť na zodpovedajúci mesylát, tosylát alebo triflát spracovaním so zodpovedajúcim mesyl- alebo tosylanhydridom alebo anhydridom kyseliny trifluórmétánsulfónovej. Následne je možné zlúčeninu 36 kondenzovať so sekundárnym amínom 22 a získať tak za podmienok opísaných v schéme 4 vo forme zodpovedajúceho aduktu zlúčeninu 37.

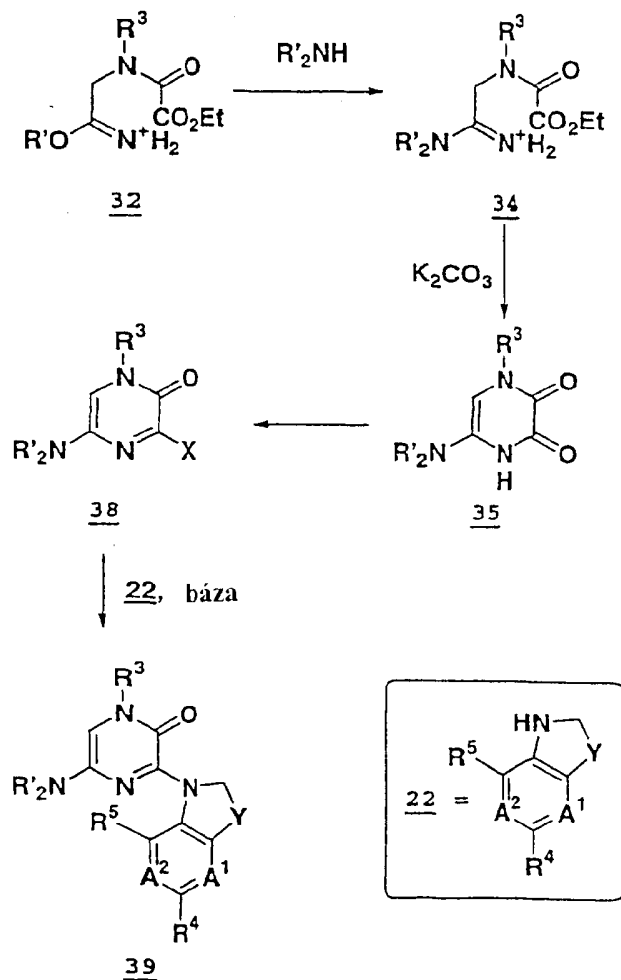
Schéma 7



Zlúčeniny všeobecného vzorca (I-a), v ktorých $\text{R}^1 = \text{COR}^{10}$ alebo CO_2R^{10} , je možné pripraviť zo zlúčenín vzorca **23** kondenzáciou s vhodným vinylaluminiovým činidlom alebo činidlom na báze bóru v prítomnosti paládiového katalyzátora, ako je $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ s ďalšími transformáciami vinylovej skupiny spôsobmi známymi v odbore.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I-a), v ktorých $\text{R}^1 = \text{substituovaný N}$, je možné pripraviť spôsobom, v ktorom sa uvedená skupina zavedie do zlúčeniny **32** reakciou s aminom za tvorby zodpovedajúceho amidátu **34** podľa schémy 8. Následne je možné zlúčeninu **34** cyklizovať, halogenovať a substituovať vhodným sekundárnym amínom **22**, ako je znázornené vo vyššie uvedenej schéme 7.

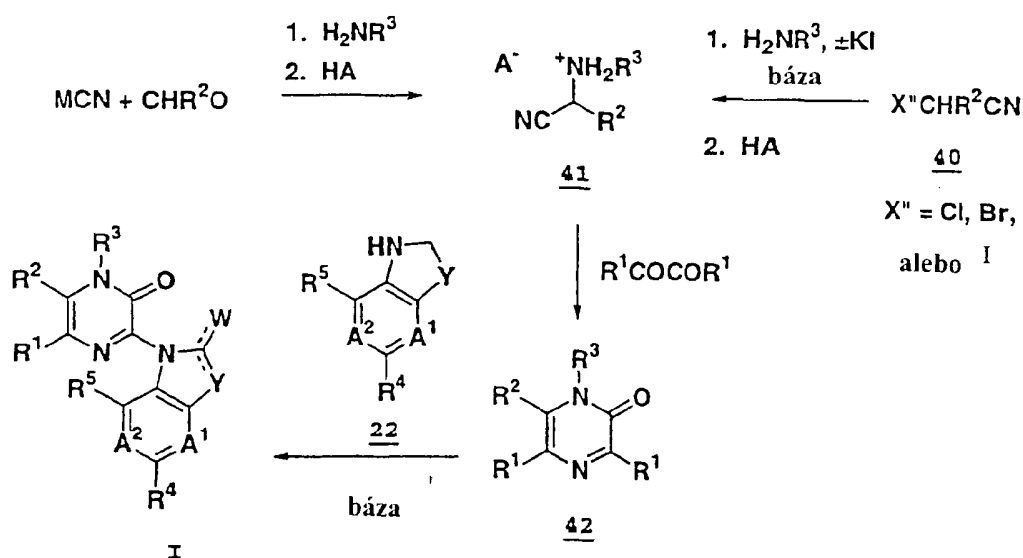
Schéma 8



Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých R^1 = halogén, je možné pripraviť spôsobom znázorneným na schéme 9. Reakciou kyanidovej soli s aldehydom a s vhodne substituovaným amínom sa pripraví zodpovedajúci aminoacetonitril, ktorý je možné prečistiť prevedením na jeho hydrochloridovú soľ, zlúčeninu **41**. Alternatívne je možné totožnú zlúčeninu **41** pripraviť reakciou amínu H_2NR^3 s vhodne substituovaným halogénacetonitrilom, ako je 2-brómpropionitril, v prítomnosti bázy, ako je terciárny amín alebo anorganická báza, ako je K_2CO_3 , v organickom rozpúšťadle, kde je možné pripravenú zlúčeninu izolovať vo forme jej soli s anorganickou kyselinou po spracovaní s uvedenou kyselinou. Aminová soľ zlúčeniny **41** sa potom spracuje s oxalylhalogenidom R^1COCOR^1 , ako je oxalylchlorid alebo bromid a získa sa tak dihalogenovaná zlúčenina **42**, ako je opísané v práci Vekemans J., Pollers-Wieers C., Hoornaert G., J. Heterocyclic Chem. 20, 919 (1982).

Zlúčeninu **42** je potom možné tepelne kondenzovať so sekundárnym aminorom vzorca **22** v prítomnosti silnej bázy, ako je NaH, KN(SiMe₃)₂, LiN(SiMe₃)₂ alebo NaN(SiMe₃)₂ v aprotickom organickom rozpúšťadle alebo za podmienok kyslej katalýzy a získať tak zlúčeniny všeobecného vzorca (I).

Schéma 9



kde

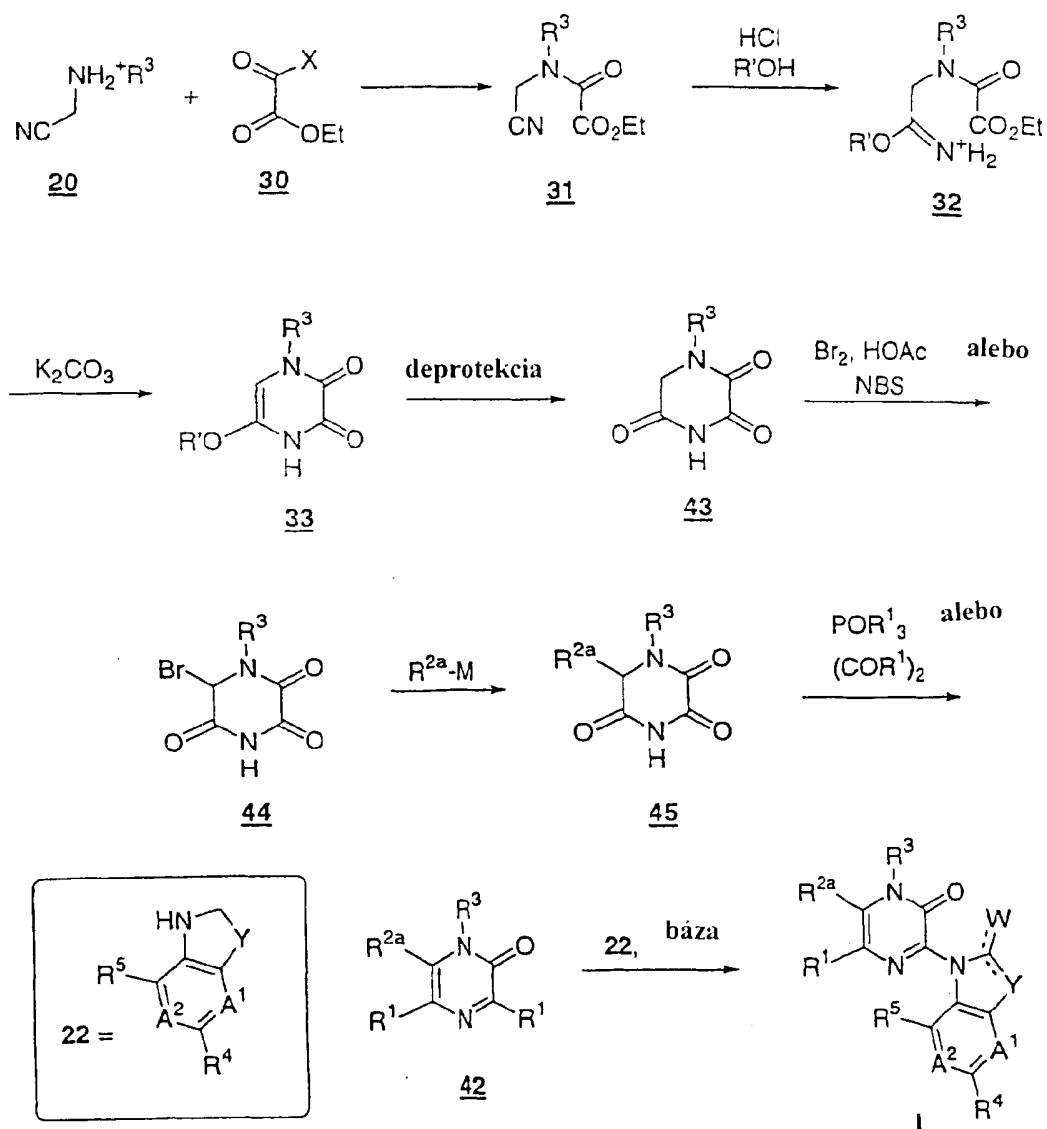
$\text{R}^1 = \text{halogén}$ a $\text{W} = \text{H}_2$

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I-a) a (I), kde R^1 , R^2 alebo R^3 znamená funkčnú skupinu, ktorá nie je kompatibilná so spôsobmi podľa schém 4-9, je možné pripraviť z prekursorov, kde skupiny R^1 , R^2 alebo R^3 sú chránené spôsobmi všeobecne známymi v odbore (pozri T. W. Green a P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1991); alebo z prekursorov obsahujúcich R^1 , R^2 alebo R^3 skupiny vo forme umožňujúcej ich následnú konverziu na požadované formy funkčných skupín s použitím štandardných spôsobov (pozri J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, New York, 1992).

Alternatívne je možné zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých $\text{R}^1 = \text{halogén}$, pripraviť spôsobom znázorneným na schéme 10. Reakciou soli

aminoacetonitrilu **20** opísanej v schéme 4 s ester-halogenidom kyseliny šťavelovej sa pripraví zodpovedajúci amid **31**, ktorý je potom možné previesť v prítomnosti kyseliny, ako je HCl a alkoholu, kde R' znamená chrániacu skupinu, ktorú je možné následne odstrániť spôsobom, pri ktorom nedôjde k porušeniu štrukturálnej integrity molekuly, na zodpovedajúcu imidátovú soľ **32**. Pridklady chrániacich skupín, ktoré je možné použiť zahŕňajú, ale nie sú obmedzené iba na ne, metyl, alyl, benzyl, p-metoxybenzyl a metoxymetyl. Imidátovú soľ **32** je potom možné cyklizovať spracovaním s bázou, ako je K₂CO₃ alebo Et₃N a pripraviť tak pyrazindión vzorca **33**. R' je potom možné odstrániť za podmienok vhodných pre zvolenú chrániacu skupinu, ktoré sú v odbore známe (pozri T. W. Greene a P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1991). Bromáciou medziproduktu **43** s použitím Br₂/HOAc alebo NBS je potom možné pripraviť zlúčeninu všeobecného vzorca **44**. Bróm ako substituent v zlúčeninách vzorca **44** je možné ponechať alebo je možné ho nahradiť. Ak je žiaduce uvedenú skupinu refunkcionalizovať, je možné uvedenú zlúčeninu spracovať s ďalšími halogenidmi vo forme činidiel, ako je NaF, KF, LiF, NaCl, KCl, LiCl, NaI, KI alebo LiI. Alternatívne je možné bromid nahradiť ďalšími nukleofilmi, ako je -OR^a kde R^a = C₁-C₃alkyl, NR^aR^b, kde R^a a R^b nezávisle znamenajú H alebo C₁-C₃alkylovú skupinu alebo -SR^a, kde R^a = C₁-C₃alkyl. Ak je bróm ako substituent nahradený -SR^a, vzniknutý sulfid je možné oxidovať buď na sulfoxid alebo na sulfón. Okrem toho môže byť bróm nahradený H₂S. Vzniknutý tiol je potom možné následne oxidovať na sulfónovú kyselinu, ktorú je možné taktiež previesť spôsobmi známymi v odbore organickej syntézy na sulfónamid. Uvedený brómovaný derivát je možné taktiež previesť na nitril, a to spracovaním s rôznymi reagenčnými prostriedkami, ako je, ale bez obmedzenia iba na uvedené prostriedky, KCN, NaCN a ZnCN/PdL₄. Pripravený produkt **45** je potom možné spracovať s halogenačným činidlom, ako je, ale bez obmedzenia iba na uvedené činidlá, POCl₃, POBr₃, (COCl)₂, (COBr)₂, SOCl₂ alebo SOBr₂ a získať tak zlúčeniny vzorca **42**, ako je opísané v schéme 7. Potom je možné zlúčeninu **42** kondenzovať za podmienok opísaných v schéme 4 so sekundárnym amínom vzorca **22** a získať tak zodpovedajúci adukt vzorca (I). Substituent R¹ v zlúčenine všeobecného vzorca (I) je možné následne previesť na alkylovú skupinu spôsobom opísaným v schéme 5 alebo v schéme 6 s tou výhradou, že skupina R^{2a} má iný význam alebo bróm alebo jód.

Schéma 10



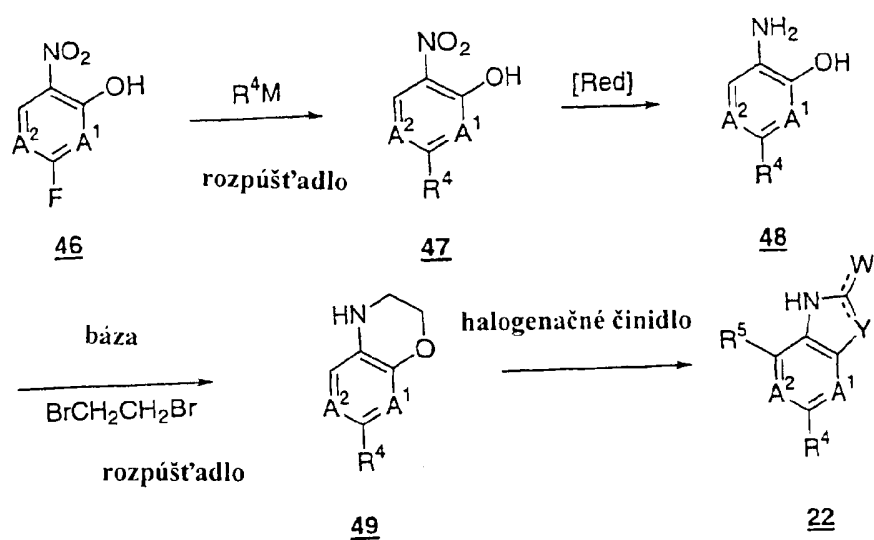
kde

 R^1 = halogén alebo alkyl a $\text{W} = \text{H}_2$

Medziprodukty 22, tvorené indolínom alebo substituovaným indolínom sú v odbore známe a/alebo je možné pripraviť ich spôsobmi známymi v odbore. Pozri napr. U.S. 6,245,769 vydaný 6/12/2001, ktorý je odkazom na tento textu, uvádza príklady substituovaných indolínov a spôsoby ich prípravy.

Medziprodukty 22, kde $Y = -OCH_2-$, je možné pripraviť spôsobom znázorneným v schéme 11. Vhodnú východiskovú zložku, ako je 4-fluór-2-nitrofenol možno spracovať s nukleofilnými prostriedkami, ako sú alkoxidy alkalických kovov ako metoxid sodný, draselný alebo lítový, kyanid sodný alebo draselný, alkylsulfidy, halogenidové soli alebo hydroxidy alkalických kovov, v organickom rozpúšťadle a získať tak produkt 47. Redukciou nitroskupiny v zlúčenine 47 uskutočnenú prostriedkami, ako sú, ale bez obmedzenia iba na uvedené prostriedky, $H_2/Pd/C$, $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ alebo katalyzátory na báze železa (výhodne $H_2/Pd/C$), v organickom rozpúšťadle vhodnom pre zvolené reakčné podmienky, je možné pripraviť aminofenol 48. Pripravený produkt 48 je potom možné spracovať s bázami, ako sú, ale bez obmedzenia iba na uvedené prostriedky, uhličitany alkalických kovov, alkoxidy alkalických kovov alebo hexametyldisilazidové bázy alkalických kovov (výhodne sa použije K_2CO_3) a s dibrometánom v organickom rozpúšťadle, ako je acetón, acetonitril, tetrahydrofurán, dioxán alebo DMF a získať tak zlúčeniny vzorca 49. Takto pripravené produkty je potom možné spracovať s halogenačnými prostriedkami, ako je, ale bez obmedzenia iba na uvedené prostriedky, pyridinium-tribromid, N-brómsukcínimid, bróm, N-chlórsukcínimid, jód alebo jódmonobromid a získať tak zodpovedajúce halogénované produkty zlúčeniny vzorca 22. Pokiaľ je to žiaduce, halogén v polohe R^5 je možné refunkcionalizovať spracovaním s činidlami zahrňujúcimi, ale bez obmedzenia iba na uvedené prostriedky, $ZnCN/PdL_4$ na prípravu arylkyanidu alebo ROH a $Pd(OAc)_2/L$ alebo $Ni(COD)_2L$ na prípravu aryléteru. Skupinu v polohe R^5 je taktiež možné previesť na alkylovú skupinu spôsobom, keď sa na anilínový dusík zavedie chrániaca Boc skupina, produkt so zavedenou chrániacou Boc skupinou sa spracuje s n-BuLi alebo podobnou bázou a potom sa pridá alkylačný prostriedok, ako je metyljodid a po odstránení Boc skupiny sa tak pripravujú zlúčeniny všeobecného vzorca 22.

Schéma 11

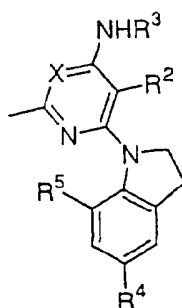


kde

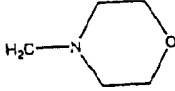
 $W = H_2, Y = -OCH_2-$

V nižšie uvedených tabuľkách sú uvedené rôzne analogické zlúčeniny pripravené spôsobmi podľa schém 1-11; a taktiež zlúčeniny pokladané za zahrnuté vo vynáleze.

Tabuľka 1



Pr. č.	X	R ³	R ²	R ⁴	R ⁵	t.t.°C
1	N	CHEt ₂	H	Cl	Cl	116-117
2	N	CHEt ₂	Cl	Cl	Cl	132-134
3	N	CHEt ₂	Br	Cl	Cl	136-138
4	N	CHEt ₂	I	Cl	Cl	
5	N	CHEt ₂	CN	Cl	Cl	163-165
6	N	CHEt ₂	CHO	Cl	Cl	182-184
7	N	CHEt ₂	CH ₂ OH	Cl	Cl	150-152
8	N	CHEt ₂	CH ₂ OMe	Cl	Cl	
9	N	CHEt ₂	COMe	Cl	Cl	
10	N	CHEt ₂	CHNOMe	Cl	Cl	
11	N	CHEt ₂	OMe	Cl	Cl	
12	N	CHEt ₂	SMe	Cl	Cl	
13	N	CHEt ₂	SOMe	Cl	Cl	
14	N	CHEt ₂	SO ₂ Me	Cl	Cl	
15	N	CHEt ₂	CO ₂ Me	Cl	Cl	
16	N	CHEt ₂	CONHMe	Cl	Cl	
17	N	CHEt ₂	CONMe ₂	Cl	Cl	
17a	N	CHEt ₂	NO ₂	Cl	Cl	
17b	N	CHEt ₂		Cl	Cl	
17c	N	CHEt ₂		Cl	Cl	

17d	N	CH ₂ Et ₂		Cl	Cl	
18	N	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	H	Cl	Cl	
19	N	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	Cl	Cl	Cl	
20	N	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	Br	Cl	Cl	
21	N	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	I	Cl	Cl	
22	N	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	CN	Cl	Cl	
23	N	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	CHO	Cl	Cl	
24	N	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	CH ₂ OH	Cl	Cl	
25	N	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	CH ₂ OMe	Cl	Cl	
26	N	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	OMe	Cl	Cl	
27	N	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	COMe	Cl	Cl	
28	N	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	CHNOMe	Cl	Cl	
29	N	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	SMe	Cl	Cl	
30	N	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	SOMe	Cl	Cl	
31	N	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	SO ₂ Me	Cl	Cl	
32	N	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	CO ₂ Me	Cl	Cl	
33	N	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	CONHMe	Cl	Cl	
34	N	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	CONMe ₂	Cl	Cl	
35	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	H	Cl	Cl	
36	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	COMe	Cl	Cl	
37	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	CHNOMe	Cl	Cl	
38	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	Cl	Cl	Cl	
39	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	Br	Cl	Cl	
40	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	I	Cl	Cl	
41	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	CN	Cl	Cl	
42	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	CHO	Cl	Cl	
43	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	CH ₂ OH	Cl	Cl	
44	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	CH ₂ OMe	Cl	Cl	
45	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	C(Me)NOMe	Cl	Cl	
46	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	OMe	Cl	Cl	

47	N	CHEt(C ₂ H ₄ OMe)	SMe	Cl	Cl	
48	N	CHEt(C ₂ H ₄ OMe)	SOMe	Cl	Cl	
49	N	CHEt(C ₂ H ₄ OMe)	SO ₂ Me	Cl	Cl	
50	N	CHEt(C ₂ H ₄ OMe)	CO ₂ Me	Cl	Cl	
51	N	CHEt(C ₂ H ₄ OMe)	CONHMe	Cl	Cl	
52	N	CHEt(C ₂ H ₄ OMe)	CONMe ₂	Cl	Cl	
53	N	CHEt ₂	H	OMe	Cl	
54	N	CHEt ₂	COMe	OMe	Cl	
55	N	CHEt ₂	CHNOMe	OMe	Cl	
56	N	CHEt ₂	Cl	OMe	Cl	
57	N	CHEt ₂	Br	OMe	Cl	
58	N	CHEt ₂	I	OMe	Cl	
59	N	CHEt ₂	CN	OMe	Cl	189-190
60	N	CHEt ₂	CHO	OMe	Cl	178-179
61	N	CHEt ₂	CH ₂ OH	OMe	Cl	
62	N	CHEt ₂	CH ₂ OMe	OMe	Cl	
63	N	CHEt ₂	OMe	OMe	Cl	
64	N	CHEt ₂	SMe	OMe	Cl	
65	N	CHEt ₂	SOMe	OMe	Cl	
66	N	CHEt ₂	SO ₂ Me	OMe	Cl	
67	N	CHEt ₂	CO ₂ Me	OMe	Cl	
68	N	CHEt ₂	CONHMe	OMe	Cl	
69	N	CHEt ₂	CONMe ₂	OMe	Cl	
70	N	CHEt(CH ₂ OMe)	H	OMe	Cl	
71	N	CHEt(CH ₂ OMe)	COMe	OMe	Cl	
72	N	CHEt(CH ₂ OMe)	Cl	OMe	Cl	
73	N	CHEt(CH ₂ OMe)	Br	OMe	Cl	
74	N	CHEt(CH ₂ OMe)	I	OMe	Cl	150-152
75	N	CHEt(CH ₂ OMe)	CN	OMe	Cl	182-183
76	N	CHEt(CH ₂ OMe)	CHO	OMe	Cl	150-153
77	N	CHEt(CH ₂ OMe)	CH ₂ OH	OMe	Cl	148-150
78	N	CHEt(CH ₂ OMe)	CH ₂ OMe	OMe	Cl	

79	N	CH ₂ Et(OMe)	OMe	OMe	Cl	
80	N	CH ₂ Et(OMe)	SMe	OMe	Cl	
81	N	CH ₂ Et(OMe)	SOMe	OMe	Cl	
82	N	CH ₂ Et(OMe)	SO ₂ Me	OMe	Cl	
83	N	CH ₂ Et(OMe)	CO ₂ Me	OMe	Cl	
84	N	CH ₂ Et(OMe)	CONHMe	OMe	Cl	
85	N	CH ₂ Et(OMe)	CONMe ₂	OMe	Cl	
86	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	H	OMe	Cl	
87	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	COMe	OMe	Cl	
88	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	CHNOMe	OMe	Cl	
89	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	Cl	OMe	Cl	
90	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	Br	OMe	Cl	
91	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	I	OMe	Cl	127-129
92	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	CN	OMe	Cl	137-139
93	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	CHO	OMe	Cl	125-128
94	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	CH ₂ OH	OMe	Cl	110-113
95	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	CH ₂ OMe	OMe	Cl	
96	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	OMe	OMe	Cl	
97	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	SMe	OMe	Cl	
98	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	SOMe	OMe	Cl	
99	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	SO ₂ Me	OMe	Cl	
100	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	CO ₂ Me	OMe	Cl	
101	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	CONHMe	OMe	Cl	
102	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	CONMe ₂	OMe	Cl	
103	N	CH ₂ Et ₂	H	Me	Cl	
104	N	CH ₂ Et ₂	COMe	Me	Cl	
105	N	CH ₂ Et ₂	CHNOMe	Me	Cl	
106	N	CH ₂ Et ₂	Cl	Me	Cl	
107	N	CH ₂ Et ₂	Br	Me	Cl	
108	N	CH ₂ Et ₂	I	Me	Cl	115-116
109	N	CH ₂ Et ₂	CN	Me	Cl	155-157
110	N	CH ₂ Et ₂	CHO	Me	Cl	155-156

111	N	CHEt ₂	CH ₂ OH	Me	Cl	
112	N	CHEt ₂	CH ₂ OMe	Me	Cl	
113	N	CHEt ₂	OMe	Me	Cl	
114	N	CHEt ₂	SMe	Me	Cl	
115	N	CHEt ₂	SOMe	Me	Cl	
116	N	CHEt ₂	SO ₂ Me	Me	Cl	
117	N	CHEt ₂	CO ₂ Me	Me	Cl	
118	N	CHEt ₂	CONHMe	Me	Cl	
119	N	CHEt ₂	CONMe ₂	Me	Cl	
120	N	CHEt(CH ₂ OMe)	H	Me	Cl	
121	N	CHEt(CH ₂ OMe)	COMe	Me	Cl	
122	N	CHEt(CH ₂ OMe)	CHNOMe	Me	Cl	
123	N	CHEt(CH ₂ OMe)	Cl	Me	Cl	
124	N	CHEt(CH ₂ OMe)	Br	Me	Cl	
125	N	CHEt(CH ₂ OMe)	I	Me	Cl	135-138
126	N	CHEt(CH ₂ OMe)	CN	Me	Cl	135-138
127	N	CHEt(CH ₂ OMe)	CHO	Me	Cl	134-136
128	N	CHEt(CH ₂ OMe)	CH ₂ OH	Me	Cl	
129	N	CHEt(CH ₂ OMe)	CH ₂ OMe	Me	Cl	
130	N	CHEt(CH ₂ OMe)	OMe	Me	Cl	
131	N	CHEt(CH ₂ OMe)	SMe	Me	Cl	
132	N	CHEt(CH ₂ OMe)	SOMe	Me	Cl	
133	N	CHEt(CH ₂ OMe)	SO ₂ Me	Me	Cl	
134	N	CHEt(CH ₂ OMe)	CO ₂ Me	Me	Cl	
135	N	CHEt(CH ₂ OMe)	CONHMe	Me	Cl	
136	N	CHEt(CH ₂ OMe)	CONMe ₂	Me	Cl	
137	N	CHEt(C ₂ H ₄ OMe)	H	Me	Cl	
138	N	CHEt(C ₂ H ₄ OMe)	COMe	Me	Cl	
139	N	CHEt(C ₂ H ₄ OMe)	CHNOMe	Me	Cl	
140	N	CHEt(C ₂ H ₄ OMe)	Cl	Me	Cl	
141	N	CHEt(C ₂ H ₄ OMe)	Br	Me	Cl	
142	N	CHEt(C ₂ H ₄ OMe)	I	Me	Cl	99-100

143	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	CN	Me	Cl	amorfný
144	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	CHO	Me	Cl	amorfný
145	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	CH ₂ OH	Me	Cl	
146	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	C(Me)NOMe	Me	Cl	
147	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	CH ₂ OMe	Me	Cl	
148	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	OMe	Me	Cl	
149	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	SMe	Me	Cl	
150	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	SOMe	Me	Cl	
151	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	SO ₂ Me	Me	Cl	
152	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	CO ₂ Me	Me	Cl	
153	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	CONHMe	Me	Cl	
154	N	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	CONMe ₂	Me	Cl	
155	CH	CH ₂ Et ₂	H	Cl	Cl	
156	CH	CH ₂ Et ₂	COMe	Cl	Cl	
157	CH	CH ₂ Et ₂	CHNOMe	Cl	Cl	
158	CH	CH ₂ Et ₂	Cl	Cl	Cl	
159	CH	CH ₂ Et ₂	Br	Cl	Cl	
160	CH	CH ₂ Et ₂	I	Cl	Cl	
161	CH	CH ₂ Et ₂	CN	Cl	Cl	
162	CH	CH ₂ Et ₂	CHO	Cl	Cl	
163	CH	CH ₂ Et ₂	CH ₂ OH	Cl	Cl	
164	CH	CH ₂ Et ₂	CH ₂ OMe	Cl	Cl	
165	CH	CH ₂ Et ₂	OMe	Cl	Cl	
166	CH	CH ₂ Et ₂	SMe	Cl	Cl	
167	CH	CH ₂ Et ₂	SOMe	Cl	Cl	
168	CH	CH ₂ Et ₂	SO ₂ Me	Cl	Cl	
169	CH	CH ₂ Et ₂	CO ₂ Me	Cl	Cl	
170	CH	CH ₂ Et ₂	CONHMe	Cl	Cl	
171	CH	CH ₂ Et ₂	CONMe ₂	Cl	Cl	
172	CH	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	H	Cl	Cl	
173	CH	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	COMe	Cl	Cl	
174	CH	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	CHNOMe	Cl	Cl	

175	CH	CH ₂ OMe	Cl	Cl	Cl	
176	CH	CH ₂ OMe	Br	Cl	Cl	
177	CH	CH ₂ OMe	I	Cl	Cl	
178	CH	CH ₂ OMe	CN	Cl	Cl	
179	CH	CH ₂ OMe	CHO	Cl	Cl	
180	CH	CH ₂ OMe	CH ₂ OH	Cl	Cl	
181	CH	CH ₂ OMe	CH ₂ OMe	Cl	Cl	
182	CH	CH ₂ OMe	OMe	Cl	Cl	
183	CH	CH ₂ OMe	SMe	Cl	Cl	
184	CH	CH ₂ OMe	SOMe	Cl	Cl	
185	CH	CH ₂ OMe	SO ₂ Me	Cl	Cl	
186	CH	CH ₂ OMe	CO ₂ Me	Cl	Cl	
187	CH	CH ₂ OMe	CONHMe	Cl	Cl	
188	CH	CH ₂ OMe	CONMe ₂	Cl	Cl	
189	CH	C ₂ H ₄ OMe	H	Cl	Cl	
190	CH	C ₂ H ₄ OMe	COMe	Cl	Cl	
191	CH	C ₂ H ₄ OMe	CHNOMe	Cl	Cl	
192	CH	C ₂ H ₄ OMe	Cl	Cl	Cl	
193	CH	C ₂ H ₄ OMe	Br	Cl	Cl	
194	CH	C ₂ H ₄ OMe	I	Cl	Cl	
195	CH	C ₂ H ₄ OMe	CN	Cl	Cl	
196	CH	C ₂ H ₄ OMe	CHO	Cl	Cl	
197	CH	C ₂ H ₄ OMe	CH ₂ OH	Cl	Cl	
198	CH	C ₂ H ₄ OMe	C(Me)NOMe	Cl	Cl	
199	CH	C ₂ H ₄ OMe	CH ₂ OMe	Cl	Cl	
200	CH	C ₂ H ₄ OMe	OMe	Cl	Cl	
201	CH	C ₂ H ₄ OMe	SMe	Cl	Cl	
202	CH	C ₂ H ₄ OMe	SOMe	Cl	Cl	
203	CH	C ₂ H ₄ OMe	SO ₂ Me	Cl	Cl	
204	CH	C ₂ H ₄ OMe	CO ₂ Me	Cl	Cl	
205	CH	C ₂ H ₄ OMe	CONHMe	Cl	Cl	
206	CH	C ₂ H ₄ OMe	CONMe ₂	Cl	Cl	

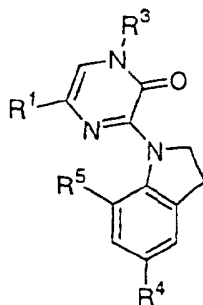
207	CH	CH ₂ OMe	COMe	OMe	Cl	
208	CH	CH ₂ OMe	CHNOMe	OMe	Cl	
209	CH	CH ₂ OMe	Cl	OMe	Cl	
210	CH	CH ₂ OMe	Br	OMe	Cl	
211	CH	CH ₂ OMe	I	OMe	Cl	
212	CH	CH ₂ OMe	CN	OMe	Cl	
213	CH	CH ₂ OMe	CHO	OMe	Cl	
214	CH	CH ₂ OMe	CH ₂ OH	OMe	Cl	
215	CH	CH ₂ OMe	CH ₂ OMe	OMe	Cl	
216	CH	CH ₂ OMe	OMe	OMe	Cl	
217	CH	CH ₂ OMe	SMe	OMe	Cl	
218	CH	CH ₂ OMe	SOMe	OMe	Cl	
219	CH	CH ₂ OMe	SO ₂ Me	OMe	Cl	
220	CH	CH ₂ OMe	CO ₂ Me	OMe	Cl	
221	CH	CH ₂ OMe	CONHMe	OMe	Cl	
222	CH	CH ₂ OMe	CONMe ₂	OMe	Cl	
223	CH	C ₂ H ₄ OMe	H	OMe	Cl	
224	CH	C ₂ H ₄ OMe	COMe	OMe	Cl	
225	CH	C ₂ H ₄ OMe	CHNOMe	OMe	Cl	
226	CH	C ₂ H ₄ OMe	Cl	OMe	Cl	
227	CH	C ₂ H ₄ OMe	Br	OMe	Cl	
228	CH	C ₂ H ₄ OMe	I	OMe	Cl	
229	CH	C ₂ H ₄ OMe	CN	OMe	Cl	
230	CH	C ₂ H ₄ OMe	CHO	OMe	Cl	
231	CH	C ₂ H ₄ OMe	CH ₂ OH	OMe	Cl	
232	CH	C ₂ H ₄ OMe	CH ₂ OMe	OMe	Cl	
233	CH	C ₂ H ₄ OMe	OMe	OMe	Cl	
234	CH	C ₂ H ₄ OMe	SMe	OMe	Cl	
235	CH	C ₂ H ₄ OMe	SOMe	OMe	Cl	
236	CH	C ₂ H ₄ OMe	SO ₂ Me	OMe	Cl	
237	CH	C ₂ H ₄ OMe	CO ₂ Me	OMe	Cl	
238	CH	C ₂ H ₄ OMe	CONHMe	OMe	Cl	

239	CH	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	CONMe ₂	OMe	Cl	
240	CH	CH ₂ Et ₂	H	OMe	Cl	
241	CH	CH ₂ Et ₂	COMe	OMe	Cl	
242	CH	CH ₂ Et ₂	CHNOMe	OMe	Cl	
243	CH	CH ₂ Et ₂	Cl	OMe	Cl	
244	CH	CH ₂ Et ₂	Br	OMe	Cl	
245	CH	CH ₂ Et ₂	I	OMe	Cl	
246	CH	CH ₂ Et ₂	CN	OMe	Cl	
247	CH	CH ₂ Et ₂	CHO	OMe	Cl	
248	CH	CH ₂ Et ₂	CH ₂ OH	OMe	Cl	
249	CH	CH ₂ Et ₂	CH ₂ OMe	OMe	Cl	
250	CH	CH ₂ Et ₂	OMe	OMe	Cl	
251	CH	CH ₂ Et ₂	SMe	OMe	Cl	
252	CH	CH ₂ Et ₂	SOMe	OMe	Cl	
253	CH	CH ₂ Et ₂	SO ₂ Me	OMe	Cl	
254	CH	CH ₂ Et ₂	CO ₂ Me	OMe	Cl	
255	CH	CH ₂ Et ₂	CONHMe	OMe	Cl	
256	CH	CH ₂ Et ₂	CONMe ₂	OMe	Cl	
256a	CH	CH ₂ Et ₂	NO ₂	OMe	Cl	
256b	CH	CH ₂ Et ₂	NCO ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	OMe	Cl	
256c	CH	CH ₂ Et ₂	NO ₂ CH ₃	OMe	Cl	
257	CH	CH ₂ Et ₂	H	Me	Cl	
258	CH	CH ₂ Et ₂	COMe	Me	Cl	
259	CH	CH ₂ Et ₂	CHNOMe	Me	Cl	
260	CH	CH ₂ Et ₂	Cl	Me	Cl	
261	CH	CH ₂ Et ₂	Br	Me	Cl	
262	CH	CH ₂ Et ₂	I	Me	Cl	
263	CH	CH ₂ Et ₂	CN	Me	Cl	
264	CH	CH ₂ Et ₂	CHO	Me	Cl	
265	CH	CH ₂ Et ₂	CH ₂ OH	Me	Cl	
266	CH	CH ₂ Et ₂	CH ₂ OMe	Me	Cl	
267	CH	CH ₂ Et ₂	OMe	Me	Cl	

268	CH	CH ₂ Et	SMe	Me	Cl	
269	CH	CH ₂ Et	SOMe	Me	Cl	
270	CH	CH ₂ Et	SO ₂ Me	Me	Cl	
271	CH	CH ₂ Et	CO ₂ Me	Me	Cl	
272	CH	CH ₂ Et	CONHMe	Me	Cl	
273	CH	CH ₂ Et	CONMe ₂	Me	Cl	
274	CH	CH ₂ Et(OMe)	H	Me	Cl	
275	CH	CH ₂ Et(OMe)	COMe	Me	Cl	
276	CH	CH ₂ Et(OMe)	CHNOMe	Me	Cl	
277	CH	CH ₂ Et(OMe)	Cl	Me	Cl	
278	CH	CH ₂ Et(OMe)	Br	Me	Cl	
279	CH	CH ₂ Et(OMe)	I	Me	Cl	
280	CH	CH ₂ Et(OMe)	CN	Me	Cl	
281	CH	CH ₂ Et(OMe)	CHO	Me	Cl	
282	CH	CH ₂ Et(OMe)	CH ₂ OH	Me	Cl	
283	CH	CH ₂ Et(OMe)	CH ₂ OMe	Me	Cl	
284	CH	CH ₂ Et(OMe)	OMe	Me	Cl	
285	CH	CH ₂ Et(OMe)	SMe	Me	Cl	
286	CH	CH ₂ Et(OMe)	SOMe	Me	Cl	
287	CH	CH ₂ Et(OMe)	SO ₂ Me	Me	Cl	
288	CH	CH ₂ Et(OMe)	CO ₂ Me	Me	Cl	
289	CH	CH ₂ Et(OMe)	CONHMe	Me	Cl	
290	CH	CH ₂ Et(OMe)	CONMe ₂	Me	Cl	
291	CH	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	H	Me	Cl	
292	CH	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	COMe	Me	Cl	
293	CH	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	CHNOMe	Me	Cl	
294	CH	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	Cl	Me	Cl	
295	CH	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	Br	Me	Cl	
296	CH	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	I	Me	Cl	
297	CH	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	CN	Me	Cl	
298	CH	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	CHO	Me	Cl	
299	CH	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	CH ₂ OH	Me	Cl	

300	CH	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	C(Me)NOMe	Me	Cl	
301	CH	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	CH ₂ OMe	Me	Cl	
302	CH	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	OMe	Me	Cl	
303	CH	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	SMe	Me	Cl	
304	CH	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	SOMe	Me	Cl	
305	CH	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	SO ₂ Me	Me	Cl	
306	CH	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	CO ₂ Me	Me	Cl	
307	CH	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	CONHMe	Me	Cl	
308	CH	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	CONMe ₂	Me	Cl	
309	N	CH(nPr)Me	H	OMe	Cl	
310	N	CH(Et)Me	H	OMe	Cl	
311	N	CH(cBu)Me	H	OMe	Cl	

Tabuľka 2



Pr.č.	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	MS spektrum (M+H) Teplota topenia °C
401	Cl	CHEt ₂	Cl	Cl	386 168-170°C
402	Cl	CH(cPr)Et	Cl	Cl	398
403	Cl	CH(cPr)Me	Cl	Cl	
404	Cl	CH(Et)CH ₂ OMe	Cl	Cl	402
405	Cl	CH(cPr)CH ₂ OMe	Cl	Cl	
406	Cl	CH(cBu)CH ₂ OMe	Cl	Cl	
407	Cl	CH(nPr)CH ₂ OMe	Cl	Cl	
408	Cl	CH(cPr)C ₂ H ₄ OMe	Cl	Cl	
409	Cl	CH(cBu)C ₂ H ₄ OMe	Cl	Cl	
410	Cl	CH(Et)C ₂ H ₄ OMe	Cl	Cl	416 95-97°C
411	Cl	CHEt ₂	OMe	Cl	
412	Cl	CH(cPr)Et	OMe	Cl	
413	Cl	CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	Cl	398
414	Cl	CH(cPr)Me	OMe	Cl	
415	Cl	CH(cPr)CH ₂ OMe	OMe	Cl	
416	Cl	CH(cBu)CH ₂ OMe	OMe	Cl	
417	Cl	CH(nPr)CH ₂ OMe	OMe	Cl	
418	Cl	CH(cPr)C ₂ H ₄ OMe	OMe	Cl	
419	Cl	CH(cBu)C ₂ H ₄ OMe	OMe	Cl	
420	Cl	CH(Et)C ₂ H ₄ OMe	OMe	Cl	412
421	Cl	CHEt ₂	Me	Cl	

422	Cl	CH(cPr)Et	Me	Cl	
423	Cl	CH(Et)CH ₂ OMe	Me	Cl	
424	Cl	CH(cPr)Me	Me	Cl	
425	Cl	CH(cPr)CH ₂ OMe	Me	Cl	
426	Cl	CH(cBu)CH ₂ OMe	Me	Cl	
427	Cl	CH(nPr)CH ₂ OMe	Me	Cl	
428	Cl	CH(cPr)C ₂ H ₄ OMe	Me	Cl	
429	Cl	CH(cBu)C ₂ H ₄ OMe	Me	Cl	
430	Cl	CH(Et)C ₂ H ₄ OMe	Me	Cl	
431	Cl	CHEt ₂	OMe	Me	362 164-165 °C
432	Cl	CH(cPr)Et	OMe	Me	
433	Cl	CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	Me	378
434	Cl	CH(cPr)Me	OMe	Me	
435	Cl	CH(cPr)CH ₂ OMe	OMe	Me	
436	Cl	CH(cBu)CH ₂ OMe	OMe	Me	
437	Cl	CH(nPr)CH ₂ OMe	OMe	Me	
438	Cl	CH(cPr)C ₂ H ₄ OMe	OMe	Me	
439	Cl	CH(cBu)C ₂ H ₄ OMe	OMe	Me	
440	Cl	CH(Et)C ₂ H ₄ OMe	OMe	Me	392
441	Cl	CHEt ₂	OMe	Br	426 130-132 °C
442	Cl	CH(cPr)Et	OMe	Br	
443	Cl	CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	Br	442
444	Cl	CH(cPr)Me	OMe	Br	
445	Cl	CH(cPr)CH ₂ OMe	OMe	Br	
446	Cl	CH(cBu)CH ₂ OMe	OMe	Br	
447	Cl	CH(nPr)CH ₂ OMe	OMe	Br	
448	Cl	CH(cPr)C ₂ H ₄ OMe	OMe	Br	
449	Cl	CH(cBu)C ₂ H ₄ OMe	OMe	Br	
450	Cl	CH(Et)C ₂ H ₄ OMe	OMe	Br	454

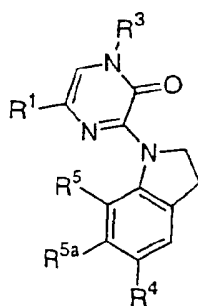
451	Me	CH ₂ Et ₂	Cl	Cl	366 137-139 °C
452	Me	CH(cPr)Et	Cl	Cl	
453	Me	CH(Et)CH ₂ OMe	Cl	Cl	
454	Me	CH(cPr)Me	Cl	Cl	
455	Me	CH(cPr)CH ₂ OMe	Cl	Cl	
456	Me	CH(cBu)CH ₂ OMe	Cl	Cl	
457	Me	CH(nPr)CH ₂ OMe	Cl	Cl	
458	Me	CH(cPr)C ₂ H ₄ OMe	Cl	Cl	
459	Me	CH(cBu)C ₂ H ₄ OMe	Cl	Cl	
460	Me	CH(Et)C ₂ H ₄ OMe	Cl	Cl	
461	Me	CH ₂ Et ₂	OMe	Cl	
462	Me	CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	Cl	
463	Me	CH(cPr)Et	OMe	Cl	
464	Me	CH(cPr)Me	OMe	Cl	
465	Me	CH(cPr)CH ₂ OMe	OMe	Cl	
466	Me	CH(cBu)CH ₂ OMe	OMe	Cl	
467	Me	CH(nPr)CH ₂ OMe	OMe	Cl	
468	Me	CH(cPr)C ₂ H ₄ OMe	OMe	Cl	
469	Me	CH(cBu)C ₂ H ₄ OMe	OMe	Cl	
470	Me	CH(Et)C ₂ H ₄ OMe	OMe	Cl	
471	Me	CH ₂ Et ₂	Me	Cl	
472	Me	CH(Et)CH ₂ OMe	Me	Cl	
473	Me	CH(cPr)Et	Me	Cl	
474	Me	CH(cPr)Me	Me	Cl	
475	Me	CH(cPr)CH ₂ OMe	Me	Cl	
476	Me	CH(cBu)CH ₂ OMe	Me	Cl	
477	Me	CH(nPr)CH ₂ OMe	Me	Cl	
478	Me	CH(cPr)C ₂ H ₄ OMe	Me	Cl	
479	Me	CH(cBu)C ₂ H ₄ OMe	Me	Cl	
480	Me	CH(Et)C ₂ H ₄ OMe	Me	Cl	

481	Me	CH ₂ Et ₂	OMe	Me	342 138-140 °C
482	Me	CH(cPr)Et	OMe	Me	
483	Me	CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	Me	
484	Me	CH(cPr)Me	OMe	Me	
485	Me	CH(cPr)CH ₂ OMe	OMe	Me	
486	Me	CH(cBu)CH ₂ OMe	OMe	Me	
487	Me	CH(nPr)CH ₂ OMe	OMe	Me	
488	Me	CH(cPr)C ₂ H ₄ OMe	OMe	Me	
489	Me	CH(cBu)C ₂ H ₄ OMe	OMe	Me	
490	Me	CH(Et)C ₂ H ₄ OMe	OMe	Me	
491	Me	CH ₂ Et ₂	OMe	Br	
492	Me	CH(cPr)Et	OMe	Br	
493	Me	CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	Br	
494	Me	CH(cPr)Me	OMe	Br	
495	Me	CH(cPr)CH ₂ OMe	OMe	Br	
496	Me	CH(cBu)CH ₂ OMe	OMe	Br	
497	Me	CH(nPr)CH ₂ OMe	OMe	Br	
498	Me	CH(cPr)C ₂ H ₄ OMe	OMe	Br	
499	Me	CH(cBu)C ₂ H ₄ OMe	OMe	Br	
500	Me	CH(Et)C ₂ H ₄ OMe	OMe	Br	
501	Cl	CH(Et)Me	OMe	Cl	368.0927
502	Cl	CH(Et)Me	OMe	Br	412.0448
503	Cl	CH(Et)Me	OMe	Me	348.1490
504	Cl	CH(Et)Me	Cl	Cl	372.0428
505	Br	CH(Et)Me	OMe	Br	470.0084
506	Br	CH ₂ Et ₂	OMe	Me	406.1125
507	Br	CH ₂ Et ₂	Cl	Cl	430.0109
508	Cl	CH(cPr)Et	OMe	Cl	394.1099
509	Cl	CH(cPr)Et	OMe	Br	438.0570
510	Cl	CH(cPr)Et	OMe	Me	374.1617
511	Cl	CH(cPr)Et	Cl	Cl	398.0575

512	Cl	CH(cPr)Et	Br	Br	485.9592
514	Cl	CH(cPr)Et	OMe	Cl	394.1088
515	Cl	CH(cPr)Et	OMe	Br	438.0605
516	Cl	CH(cPr)Et	OMe	Me	374.1634
517	Cl	CH(cPr)Et	Cl	Cl	398.0602
518	Cl	CH(cPr)Et	Br	Br	485.9604
520	Cl	CH(Me)CH ₂ OMe	Cl	Cl	388.0358
521	Cl	CH(Me)CH ₂ OMe	Br	Br	474.9285
523	Cl	CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	Br	442.0532
524	Cl	CH(Et)CH ₂ OMe	Cl	Cl	402.0568
525	Br	CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	Br	486.0018
526	Br	CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	Me	422.1097
527	Br	CH(Et)CH ₂ OMe	Cl	Cl	446.0008
529	Cl	CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	Br	442.0516
530	Cl	CH(Et)CH ₂ OMe	Cl	Cl	402.0520
531	Br	CH(Et)CH ₂ OMe	Cl	Cl	446.0050
532	Cl	CH(CH(Me)CH ₃) ₂	OMe	Me	390.1958
533	Cl	CH ₂ (CH ₂ CH ₂ SMe)	OMe	Br	428.9899
534	Cl	CH ₂ (CH ₂ CH ₂ SMe)	OMe	Me	365.0967
535	Cl	CH ₂ (CH ₂ CH ₂ SMe)	Cl	Cl	388.9920
538	Cl	CH(Et)Me	Br	Cl	415.9943
539	Et	CHEt ₂	Cl	Cl	380.1280
540	Cl	CHEt ₂	Br	Cl	430.0106
541	-CN	CHEt ₂	Cl	Cl	377.0910
542	Cl	(1R)-CH(cPr)Et	Br	Cl	442.0102
543	Cl	(1S)-CH(cPr)Et	Br	Cl	442.0093
544	Cl	CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	Cl	398.1064
545	Cl	CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	Me	378.1604
546	Cl	CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	CN	388.1298
547	Br	(1R)-CH(Et)CH ₂ OMe	Br	Cl	489.9534
548	Cl	(1S)-CH(Et)CH ₂ OMe	Br	Cl	446.0048
549	Br	CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	Me	422.1096

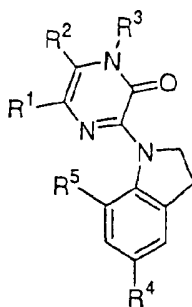
557	Cl	CH(cBu)Et	OMe	Cl	480.1270
-----	----	-----------	-----	----	----------

Tabuľka 2A



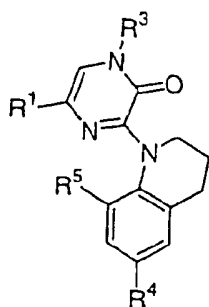
Pr. č.	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ^{5a}	MS spektrum (M+H)
513	Cl	(1R)-CH(cPr)Et	OMe	Cl	F	412.1019
519	Cl	(1S)-CH(cPr)Et	OMe	Cl	F	412.1001
522	Cl	CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	Cl	F	416.0955
528	Br	CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	Cl	F	460.0460

Tabuľka 2B



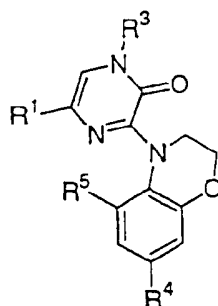
Pr. č.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MS spektrum (M+H)
536	Cl	Me	CH(Et) ₂	OMe	Cl	396.1259
537	Cl	Me	CH(cBu)Et	OMe	Cl	422.1420

Tabuľka 3



Pr.č.	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	MS spektrum (M+H)
550	Cl	CH(Et) ₂	OMe	Br	440.0750
551	Cl	(1R)-CH(cPr)Et	OMe	Br	452.0766
552	Cl	(1S)-CH(cPr)Et	OMe	Br	452.0734
553	Cl	CH(Me)CH ₂ OMe	OMe	Br	442.0557
554	Br	CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	Br	500.0205
555	Cl	CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	Br	456.0670

Tabuľka 4



Pr. č.	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	MS spektrum
556	Cl	(1R)-CH(cPr)Et	OMe	Br	453.0459
558	Cl	CH(cBu)Et	OMe	Br	468.0665
559	Cl	CH(cBu)Et	OMe	Cl	424.1199
560	Cl	(1S)-CH(cPr)Et	OMe	Br	454.0518
561	Cl	(1R)-CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	Br	457.0410
562	Cl	(1S)-CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	Br	458.0457
563	Cl	(1S)-CH(Me)CH ₂ OMe	OMe	Br	444.0339

564	Cl	CH(cBu)Et	OMe	H	390.1595
565	Cl	(1R)-CH(cPr)Et	OMe	H	376.1452
566	Br	(1R)-CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	Br	501.9992

Vynález taktiež poskytuje farmaceutické kompozície obsahujúce zlúčeniny podľa vynálezu a farmaceuticky prijateľný nosič zo skupiny médií všeobecne uznávaných v odbore ako pomocné prostriedky na podanie biologicky aktívnych zložiek živočíchom, najmä cicavcom. Farmaceuticky prijateľné nosiče sa zvolia v závislosti od viacerých faktorov, ktoré sú príslušným pracovníkom v odbore zodpovedným za zloženie a prípravu kompozície známe. Uvedené faktory zahŕňajú, ale bez obmedzenia iba na uvedené faktory, nasledujúce: druh a podstatu účinnej zložky určenej do spracovania do kompozície; subjekt, pre ktorý je pripravovaná kompozícia obsahujúca účinnú zložku určená na podávanie; zvolený spôsob podania kompozície; a cielenú terapeutickú indikáciu kompozície. Farmaceuticky prijateľné nosiče zahŕňajú ako vodné, tak nevodné tekuté média, taktiež rôzne tuhé a polotuhé zložky vhodné na podávanie. Uvedené nosiče môžu obsahovať okrem účinnej zložky rôzne prísady a aditíva, kde tieto uvedené ďalšie prísady môžu byť zaradené do zloženia prípravku z rôznych dôvodov, ako je napr. stabilizácia účinnej zložky a ďalšie dôvody pracovníkom v odbore dobre známe. Opis vhodných farmaceuticky prijateľných nosičov a faktorov podporujúcich ich voľbu je možné nájsť v rôznych zdrojoch, ako je napr. v práci "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17.vydanie, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, ktorá je do tohto textu včlenená odkazom.

Vynález ďalej poskytuje spôsob liečenia subjektu postihnutého chorobou charakterizovanou nadmernou expresiou CRF, ako sú choroby opísané vyššie, ktorý zahŕňa podávanie farmaceutickej kompozície podľa vynálezu postihnutému subjektu. Podávané kompozície všeobecne obsahujú terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa vynálezu, t.j. množstvo účinné na zlepšenie, zmiernenie alebo na inhibíciu stavu vyvolaného chorobami charakterizovanými nadmernou expresiou CRF. Takéto množstvá sú typicky v rozmedzí od asi 0,1 do asi 1000 mg zlúčeniny podľa vynálezu na 1 kg telesnej hmotnosti subjektu, ktorému sa kompozícia podáva. Terapeuticky účinné množstvá je možné podávať v ľubovoľnom podávacom režime známom bežne skúseným pracovníkom v odbore.

Liečivo je možné podávať napríklad parenterálnymi spôsobmi. Farmaceutické kompozície vhodné na parenterálne podanie zahŕňajú vodné média ako vodný roztok dextrózy a soľné roztoky; vhodnými nosičmi sú taktiež roztoky glykolu, kde uvedené média výhodne obsahujú vo vode rozpustnú soľ účinnej zložky, vhodné stabilizátory a ak je to potrebné, tlmiace prísady. Vhodnými stabilizačnými prostriedkami sú antioxidačné prostriedky, ako je hydrogensiričitan sodný, siričitan sodný alebo kyselina askorbová, ktoré sa použijú buď samostatne alebo sa použije ich kombinácia; taktiež sa používa kyselina citrónová a jej soli a EDTA. Okrem toho parenterálne roztoky môžu obsahovať konzervačné prísady, ako je benzalkóniumchlorid, metyl- alebo propylparabén a chlórbutanol.

Alternatívne môžu byť kompozície podľa vynálezu určené na orálne podanie, v tuhých liekových formách ako sú kapsuly, tablety a prášky; alebo v tekutých liekových formách ako sú tinktúry, sirupy a/alebo suspenzie. Želatínové kapsuly možno použiť na zapuzdrenie účinnej zložky a vhodného nosiča ako je, ale bez obmedzenia len na uvedené nosiče, laktóza, škrob, magnézium-stearát, kyselina steárová alebo deriváty celulózy. Podobné riedidlá je možné použiť pri príprave lisovaných tabliet. Tak tablety, ako aj kapsuly je možné pripraviť ako prostriedky s riadeným uvoľňovaním na zaistenie kontinuálneho uvoľňovania liečiva po stanovený čas. Lisované tablety je možné opatriť povlakom z cukru alebo filmovým povlakom na zamaskovanie nepríjemnej chuti alebo na chránenie účinných zložiek pred vplyvmi prostredia alebo na dosiahnutie selektívneho rozpadu tablety v gastrointestinálnom trakte.

Vynález je ďalej opísaný nižšie uvedenými príkladmi, ktoré ako bude pracovníkom v odbore zjavné, rozsah vynálezu vymedzený ďalej pripojenými patentovými nárokmi nijako neobmedzujú.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

4-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-etylpropylamino)-2-metylpyrimidín

Časť A: Roztok 4,6-dichlór-2-metylpyrimidínu (5 g, 30,70 mmol), 3-pentylamínu

(5,5 ml, 46,90 mmol) a diizopropyletylamínu (5,5 ml, 31,60 mmol) sa zahrieva v etanole (40 ml) 7 h pri teplote spätného toku. Potom sa reakčná zmes rozdelí medzi EtOAc (250 ml) a vodu (30 ml), EtOAc vrstva sa potom premyje vodou, soľným roztokom, vysuší a odparením za zníženého tlaku sa získa 7 g surového produktu, ktorý sa použije v ďalšom stupni bez ďalšieho čistenia.

Časť B: Roztok 4-chlór-6-(1-etylpropylamino)-2-metylpyrimidínu (2,1 g, 10 mmol) a 5,7-dichlórindolínu (2 g, 10,6 mmol) sa zahrieva v etylénglykole (16 ml) 4 h pri 190 °C. Reakčná zmes sa potom rozdelí medzi EtOAc (100 ml) a NaOH 0,5 mol/l (50 ml) a vodná vrstva sa extrahuje EtOAc (100 ml), potom sa spojené organické extrakty premyjú vodou, soľným roztokom, vysušia sa a prchavé zložky sa odstránia za zníženého tlaku. Prečistením zvyšku chromatografiou na silikagéli (30 % EtOAc/hexány a potom 50 % EtOAc/hexány ako mobilná fáza) sa získa produkt, ktorý sa spracuje kryštalizáciou z éteru/hexánov (2,1 g, 57 % výťažok).

Príklad 2

5-chlór-4-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-etylpropylamino)-2-metylpyrimidín

4-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-etylpropylamino)-2-metylpyrimidín (140 mg, 0,38 mmol) a N-chlórsukcínimid (60 mg, 0,45 mmol) sa mieša 20 h v suchom acetonitrile (5 ml) pri 20 °C. Potom sa z reakčnej zmesi odstránia prchavé zložky za zníženého tlaku a prečistením zvyšku chromatografiou na silikagéli s použitím 20 % EtOAc/hexány sa získa produkt 5-chlór-4-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-etylpropylamino)-2-metylpyrimidín (150 mg, 99 % výťažok).

Príklad 3

5-bróm-4-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-etylpropylamino)-2-metylpyrimidín

4-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-etylpropylamino)-2-metylpyrimidín (1,15 g, 3,14 mmol) a pyridínium-tribromid (1,16 g, 3,63 mmol) sa mieša 16 h v

suchom dichlórmétáne (20 ml) pri 20 °C. Potom sa reakcia preruší zaliatím zmesi nasýteným vodným $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (6 ml) a zriedeným EtOAc (200 ml). Vrstva EtOAc sa premyje vodou, soľným roztokom, prchavé zložky sa odstránia za zníženého tlaku. Prečistením zvyšku chromatografiou na silikagéli s použitím zmesi rozpúšťadiel 20 % EtOAc/hexány sa získa produkt, 5-bróm-4-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-etylpropylamino)-2-metylpyrimidín (1,30 g, 93 % výťažok).

Príklad 4

4-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-etylpropylamino)-5-jód-2-metylpyrimidín

4-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-etylpropylamino)-2-metylpyrimidín (365 mg, 1 mmol) sa mieša v dvojfázovej zmesi obsahujúcej vodu (20 ml) a CH_2Cl_2 (2 ml) s NaHCO_3 (110 mg, 1,3 mmol) a I_2 (304 mg, 1,2 mmol) 16 h pri 20 °C. Potom sa reakčná zmes zaleje nasýteným $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (5 ml) a extrahuje sa EtOAc (100 ml). Vrstva EtOAc sa premyje soľným roztokom, vysuší sa (MgSO_4) a odstránením prchavých zložiek za zníženého tlaku sa získa titulózná zlúčenina. Surový produkt sa použije v ďalšom reakčnom stupni bez ďalšieho čistenia.

Príklad 5

5-kyano-4-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-etylpropylamino)-2-metylpyrimidín

4-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-etylpropylamino)-5-jód-2-metylpyrimidín (450 mg, 0,92 mmol) sa zahrieva v 5 ml DMF pri 140 °C s CuCN (111 mg, 1,23 mmol) a NaCN (84 mg, 1,70 mmol) 6 h. Potom sa reakčná zmes vleje do 20 ml zmesi $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ v pomere 9:1 a mieša sa 20 min. Produkt sa extrahuje EtOAc (100 ml) a vrstva EtOAc sa premyje vodou (20 ml), soľným roztokom, vysuší sa (MgSO_4) a prchavé zložky sa odstránia za zníženého tlaku. Prečistením zvyšku chromatografiou na silikagéli s použitím 20 % EtOAc/hexánov ako mobilnej fázy sa získa 80 mg titúlnej zlúčeniny s t.t. 163-165 °C.

Príklad 6

4-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-etylpropylamino)-5-formyl-2-metylpyrimidín

K suspenzii AlCl_3 (736 mg, 5,44 mmol) v CHCl_3 (5 ml) sa pri 0 °C pridá roztok 4-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-etylpropylamino)-2-metylpyrimidínu (1,46 g, 4 mmol) v CHCl_3 a potom sa pridá Cl_2CHOMe (0,4 ml, 4,4 mmol). Reakčná zmes sa potom mieša 2 h pri 0 °C a potom 16 h pri 20 °C. Potom sa pridá ďalší podiel Cl_2CHOMe (0,2 ml, 2,2 mmol) a reakcia sa nechá prebiehať ďalších 26 h. Potom sa reakčná zmes vleje do zmesi ľad/voda (50 ml) a po ukončení reakcie sa zmes zalkalizuje NaOH 1 mol/l, extrahuje sa EtOAc (2 x 100 ml) a spojené organické extrakty sa premyjú vodou, soľným roztokom, vysušia sa (MgSO_4) a prchavé zložky sa odstránia za zníženého tlaku. Chromatografiou zvyšku na silikagéli s použitím mobilnej fázy obsahujúcej 10 % EtOAc /hexány sa získa produkt, 4-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-etylpropylamino)-5-formyl-2-metylpyrimidín (470 mg, 30 % výťažok).

Príklad 7

4-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-etylpropylamino)-5-hydroxymetyl-2-metylpyrimidín

4-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-etylpropylamino)-5-formyl-2-metylpyrimidín (50 mg, 0,13 mmol) sa mieša s NaBH_4 (7 mg, 0,2 mmol) v suchom etanole (2 ml) 2 h pri 0 °C. Potom sa reakčná zmes rozdelí medzi EtOAc (100 ml) a vodu (20 ml), vrstva EtOAc sa potom premyje soľným roztokom, vysuší sa (MgSO_4) a prchavé zložky sa odstránia za zníženého tlaku. Chromatografiou zvyšku na silikagéli s použitím 40 % EtOAc /hexány sa získa požadovaný produkt, 4-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-etylpropylamino)-5-hydroxymetyl-2-metylpyrimidín (40 mg, 80 % výťažok).

Príklad 53

4-(7-chlór-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-etylpropylamino)-2-metylpyrimidín

Časť A: Zmes 7-chlór-5-metoxyindolín-hydrochloridu (4,45 g, 20,2 mmol) a bezvodého tetrahydrofuránu (168 ml) sa ochladí na 0 °C za prídavku bis(trimetylsilyl)amidu sodného v tetrahydrofuráne (1,0 mol/l) (39,0 ml, 39,0 mmol) pridávaného injekčnou striekačkou. Potom sa po častiach pridá 4,6-dichlór-2-metylpyrimidín (3,00 g, 18,4 mmol). Reakčná zmes sa potom udržiava 1 h pri teplote 0 °C. Potom sa kúpeľ odstráni a reakčná zmes sa nechá ohriať na teplotu miestnosti cez noc. Potom sa pridá ďalší podiel bis(trimetylsilyl)amidu sodného v tetrahydrofuráne (9,2 ml, 9,2 mmol) a v miešaní sa pokračuje ďalšiu 1,5 h. Pridá sa ešte jeden podiel bis(trimetylsilyl)amidu sodného v tetrahydrofuráne (4,6 ml, 4,6 mmol) a reakčná zmes sa mieša 2 h pri teplote miestnosti. Potom sa reakčná zmes zaleje H₂O a extrahuje sa etyl-acetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú soľným roztokom, vysušia sa MgSO₄, prefiltrujú sa a zahustia sa. Chromatografiou surového produktu na silikagéli s použitím zmesi obsahujúcej 20 % etyl-acetátu/hexánu ako mobilnej fázy sa získa žltý tuhý produkt (6,82 g). APCI-MS vypočítané pre C₁₉H₂₅ClN₄O (360,17): (M+H)⁺ = 361,4 100 %; 363,5, 32 %.

Časť B: Produkt pripravený v časti A (200 mg, 0,64 mmol) a 1-etylpropylamín (0,60 ml, 5,12 mmol) sa miešajú v olejovom kúpeli s teplotou 80 °C 7 dní. Chromatografiou na silikagéli gradientovou elúciou mobilnej fázy obsahujúcej 40-50 % etylacetátu/hexánu sa získa titulná zlúčenina (137 mg). Elementárna analýza: pre C₁₉H₂₅ClN₄O vypočítané C 63,24; H 6,98; N 15,52; nájdené: C 63,39; H 7,06; N 15,44.

Príklad 59

4-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-kyano-6-(1-etylpropylamino)-2-metylpyrimidín

Časť A: Zmes 4,6-dichlór-2-metylpyrimidínu (6,16 g, 37,8 mmol), 1-etylpropylamínu (6,6 ml, 56,7 mmol), N,N'-diizopropylamínu (6,8 ml, 38,9 mmol) a etanolu (50 ml) sa zahrieva 7 hodín pri teplote spätného toku. Potom sa pridá voda (80 ml) a reakčná zmes sa extrahuje etyl-acetátom (400 ml). Organické extrakty sa spoja a premyjú sa so soľným roztokom, vysušia sa MgSO₄ a zahustením sa získa biela tuhá hmota (8,24 g).

Časť B: Produkt pripravený v časti A (4,1 g, 19,2 mmol), 5-metoxy-7-chlórindolín (3,7 g, 20,2 mmol) a etylénglykol (20 ml) sa spoločne zahrievajú 11 hodín pri 190 °C. Potom sa pridá vodný roztok NaOH 0,5 mol/l (100 ml) a reakčná zmes sa extrahuje etyl-acetátom. Organické podiely sa spoja, premyjú sa soľným roztokom, vysušia sa MgSO₄, prefiltrujú sa a zahustia sa. Prečistením surového produktu vo forme oleja na silikagéli s použitím gradientovej elúcie mobilnej fázy obsahujúcej 30-50 % etyl-acetátu/hexány sa získa tmavozelená pena. Získaný produkt sa podrobí ďalšej chromatografii s použitím mobilnej fázy hexány/etylacetát/dichlórmetán (5:3:2 až 4:5:1) sa získa tmavozelená pena. APCI-MS vypočítané pre C₁₉H₂₅ClN₄O (360,17): (M+H)⁺ = 361,4, 100 %; 363,1, 39 %.

Časť C: Produkt pripravený v časti B (3,60 g, 9,98 mmol) sa rozpustí v CH₂Cl₂ (4,0 ml) a vode (14,0 ml). Potom sa pridá NaHCO₃ (1,09 g, 12,97 mmol) a potom jód (2,56 g, 10,08 mmol) pri teplote 10-15 °C. Reakčná zmes sa potom nechá cez noc ohriať na teplotu miestnosti. Potom sa pridá nasýtený roztok Na₂S₂O₅ (125 ml) a reakčná zmes sa extrahuje etyl-acetátom. Organické podiely sa spoja, premyjú sa soľným roztokom, vysušia sa MgSO₄, prefiltrujú sa a zahustia sa. Prečistením surového produktu chromatografiou na silikagéli s použitím gradientovej elúcie mobilnej fázy obsahujúcej 10-20 % etyl-acetátu/hexány sa získa biela tuhá hmota (2,53 g).

Časť D: Produkt pripravený v časti C (2,53 g, 5,20 mmol), CuCN (0,61 g, 6,76 mmol), NaCN (0,46 g, 9,36 mmol) a bezvodý N,N-dimetylformamid (25,0 ml) sa spoločne zahrievajú cez noc v olejovom kúpeli s teplotou 140 °C. Pridá sa voda a reakčná zmes sa extrahuje etyl-acetátom. Organické podiely sa spoja, premyjú sa soľným roztokom, vysušia sa MgSO₄, prefiltrujú sa a zahustia sa. Prečistením surového produktu chromatografiou na silikagéli s použitím mobilnej fázy 20 % etyl-acetátu/hexány sa získa titulná zlúčenina (1,91 g) s t.t. 192-194 °C. Elementárna analýza pre C₂₀H₂₄ClN₅O vypočítané C 62,25; H 6,278; N 18,15; nájdené: C 61,88; H 6,18; N 17,88.

Příklad 60

4-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-etylpropylamino)-5-formyl-2-

metylpyrimidín

Časť A: Produkt pripravený v časti D príkladu 59 (100 mg, 0,26 mmol) sa rozpustí v bezvodom dietyléteri (3,0 ml) a ochladí sa na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Potom sa pomaly k reakčnej zmesi pridá injekčnou striekačkou roztok diizobutylalumíniumhydridu 1,0 mol/l v hexánoch (0,52 ml, 0,52 mmol). Potom sa roztok v priebehu 1,5 hodiny ohreje na teplotu miestnosti. Potom sa pridá roztok HCl 1,0 mol/l (3 ml). Reakčná zmes sa mieša 30 minút. Vodná vrstva sa zalkalizuje roztokom NaOH 1,0 mol/l a extrahuje sa dietyléterom. Organické podiely sa spoja, premyjú sa soľným roztokom, vysušia sa MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa. Prečistením surového produktu chromatografiou na silikagéli s použitím 20 % etyl-acetátu ako mobilnej fázy sa získa žltá tuhá hmota (70 mg). Rekryštalizáciou získaných tuhých podielov z éteru/dichlórmétanu/hexánov sa získa žltá tuhá hmota (21 mg). Produkt sa spracuje ďalšou chromatografiou na silikagéli s použitím mobilnej fázy 30 % dietyléteru/hexány a získa sa tak titulná zlúčenina. T.t. $178\text{--}179\text{ }^{\circ}\text{C}$. ESI-HRMS vypočítané pre $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$: 389,1745. Nájdené: 389,1759.

Príklad 70

4-(7-chlór-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-[1-(1-metoxymetyl)propylamino]-2-metylpyrimidín

Titulná zlúčenina sa pripraví podobnými spôsobmi, ako sú spôsoby opísané v časti A a B príkladu 59. APCI-MS vypočítané pre $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_2$ (376,17): ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$ = 377,2, 75 %, 379,2, 29 %.

Príklad 74

4-(7-chlór-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-jód-6-[1-(1-metoxymetyl)propylamino]-2-metylpyrimidín

Titulná zlúčenina sa pripraví podobnými spôsobmi ako sú spôsoby opísané v časti A, B a C príkladu 59. T.t. $150\text{--}152\text{ }^{\circ}\text{C}$. APCI-MS vypočítané pre $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClIN}_4\text{O}_2$

(502,06): $(M+H)^+ = 503,0$, 100,0 %; 505,1, 35 %.

Príklad 75

4-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-kyano-6-[1-(1-metoxymetyl)propyl-amino]-2-metylpyrimidín

Titulná zlúčenina sa pripraví podobným spôsobom ako je spôsob opísaný v príklade 59. T.t. 182-183 °C. Elementárna analýza: pre $C_{20}H_{24}ClN_5O_2$ vypočítané C 59,77; H 6,029; N 17,43; nájdené: C 59,40; H 6,00; N 17,13.

Príklad 76

4-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-formyl-6-[1-(1-metoxymetyl)propyl-amino]-2-metylpyrimidín

Titulná zlúčenina sa pripraví podobným spôsobom, ako je spôsob opísaný v príklade 60. T.t. 150-153 °C. Elementárna analýza: pre $C_{20}H_{25}ClN_4O_3$ vypočítané C 59,33; H 6,22; N 13,84; nájdené: C 59,34; H 6,35; N 13,59.

Príklad 86

4-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-[1-(1-etyl-3-metoxy)propylamino]-2-metylpyrimidín

Titulná zlúčenina sa pripraví podobnými spôsobmi, ako sú spôsoby opísané v časti A a B príkladu 59. APCI-MS vypočítané pre $C_{20}H_{27}ClN_4O_2$ (390,18): $(M+H)^+ = 391,2$, 100 %, 393,2, 33 %.

Príklad 91

4-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-[1-(1-etyl-3-metoxy)propylamino]-5-jód-2-metylpyrimidín

Produkt pripravený podľa príkladu 86 (1,97 g, 5,04 mmol), hydrogenuhličitan sodný (0,55 g, 6,55 mmol), voda (7 ml) a dichlórmétán (2 ml) sa premieša a ochladí sa na 10-15 °C. Potom sa pomaly po častiach pridá jód (1,29 g, 5,09 mmol). Potom sa reakčná zmes pomaly nechá ohriať na teplotu miestnosti. Reakčná zmes sa potom mieša dva dni. Pridá sa roztok pyrosiričitanu sodného a etylacetát. Reakčná zmes sa mieša 10 minút. Vrstvy sa oddelia a vodná vrstva sa extrahuje etyl-acetátom (2x). Organické vrstvy sa spoja, premyjú sa soľným roztokom, vysušia sa MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa. Chromatografiou surového produktu na silikagéli s použitím zmesi obsahujúcej 10 % etylacetát/hexány ako mobilnej fázy sa získa titulná zlúčenina (939 mg). T.t. 127-128 °C. Elementárna analýza: pre $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClIN}_4\text{O}_3$ vypočítané C 46,48; H 5,07; N 10,84; nájdené: C 46,56; H 5,02; N 10,66.

Príklad 92

4-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-kyano-6-[1-(1-etyl-3-metoxy)propyl-amino]-2-metylpyrimidín

Produkt pripravený podľa časti A príkladu 91 (912 mg, 1,76 mmol), kyanid meďný (205 g, 2,29 mmol), kyanid sodný (155 mg, 3,17 mmol) a bezvodý dimetylformamid sa mieša cez noc v olejovom kúpeli s teplotou 140 °C. Potom sa reakčná zmes rozdelí medzi etylacetát a vodu. Vodná vrstva sa extrahuje etyl-acetátom (2x). Organické vrstvy sa spoja, premyjú sa soľným roztokom, vysušia sa MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa. Chromatografiou surového produktu na silikagéli s použitím zmesi obsahujúcej 30 % etyl-acetátu/hexány ako mobilnej fázy sa získa titulná zlúčenina (156 mg). T.t. 137-139 °C. Elementárna analýza. pre $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClIN}_5\text{O}_2$ vypočítané C 60,64; H 6,30; N 16,84; nájdené: C 60,85; H 6,30; N 16,71.

Enantioméry zlúčeniny podľa príkladu 92 sa izolujú za nasledujúcich podmienok: AD @ 27 °C, mobilná fáza dietylamín/izopropanol/hexány (1/100/900), 1,5 ml/min, 260 nm. Frakcia č.1: 39,2 mg, EE = > 99 % a frakcia č.2: 36,8 mg, EE = > 99 % obsahujú čisté enantioméry: $[\alpha]^{23}_{\text{D}} -10,8^\circ$ (c = 0,196, CHCl_3); $[\alpha]^{23}_{\text{D}} +9,8^\circ$ (c = 0,190, CHCl_3).

Příklad 309

4-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-metylbutylamino)-2-metylpyrimidín

Časť A: Produkt pripravený podľa časti A príkladu 53 (200 mg, 0,64 mmol) a 2-aminopentán (0,45 g, 5,12 mmol) sa mieša cez noc v olejovom kúpeli s teplotou 80 °C. Chromatografiou surového produktu na silikagéli gradientovou elúciou mobilnej fázy obsahujúcej 40-50 % etyl-acetátu/hexány sa získa titulná zlúčenina (187 mg). Elementárna analýza: pre $C_{19}H_{25}ClN_4O$ vypočítané C 63,24; H 6,98; N 15,52; nájdené: C 62,92; H 7,03; N 15,54.

Příklad 310

4-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-metylpropylamino)-2-metylpyrimidín

Časť A: Produkt pripravený podľa časti A príkladu 53 (400 mg, 1,29 mmol), 2-butylamin (0,13 ml, 1,29 mmol) a etanol (3 ml) sa spoločne zahrievajú asi 7 hodín pri teplote spätného toku. Potom sa reakčná zmes zahustí. Chromatografiou surového produktu na silikagéli gradientovou elúciou mobilnej fázy obsahujúcej 40-50 % etyl-acetátu/hexány sa získa titulná zlúčenina (309 mg). T.t. 102-105 °C. Elementárna analýza: pre $C_{18}H_{23}ClN_4O$ vypočítané C 62,33; H 6,68; N 16,15; nájdené: C 62,50; H 6,77; N 16,04.

Příklad 311

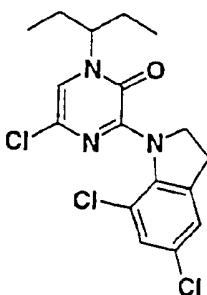
4-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-[1-(1-cyklobutyl)etylamino]-2-metylpyrimidín

Časť A: Produkt pripravený podľa časti A príkladu 53 (200 mg, 0,64 mmol), 2-amino-(1-metyl)cyklopropán-hydrochlorid (0,34 g, 2,56 mmol), N,N'-diizopropyletylamin (0,83 ml, 4,76 mmol) a bezvodý CH_3CN (0,5 ml) sa mieša 7 dní v olejovom kúpeli s teplotou 80 °C. Potom sa pridá voda a reakčná zmes sa extrahuje etyl-

acetátom. Organické podiely sa spoja a vysušia sa MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa. Chromatografiou surového produktu na silikagéli sa získa titulná zlúčenina (0,47 mg). T.t. 125-128 °C.

Príklad 401

5-chlór-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-etylpropyl)-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dichlór-1-(1-etylpropyl)-2(1H)pyrazinónu a 5,7-dichlórindolínu ako východiskových zložiek. T.t. 168-170 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,18 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,82-4,78 (m, 1H), 4,35 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 3,14 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 0,88 (t, $J = 7,5$ Hz, 6H); HRMS (ESI) vypočítané pre $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OCl}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 386,0594; nájdené m/z 386,0614.

Príklad 402

5-chlór-1-(1-cyklopropyl)-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinón

Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413. ^1H -NMR (CDCl_3): δ 0,32 (1H, m), 0,51 (2H, m), 0,78 (1H, m), 0,94 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,05 (1H, m), 1,86 (2H, m), 3,13 (2H, t, $J = 7,9$ Hz), 4,06 (1H, m), 4,33 (2H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,00 (1H, s), 7,10 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 1,8$ Hz). MS (APCI+) m/z 398 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

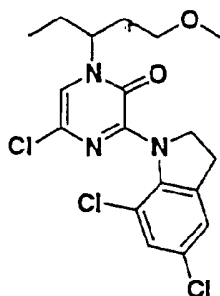
Príklad 404

5-chlór-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón

Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,93 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,83 (2H, m), 3,12 (2H, t, $J = 8,1$ Hz), 3,35 (3H, s), 3,56 (1H, dd), 3,67 (1H, dd), 4,34 (2H, t, $J = 7,9$ Hz), 4,93 (1H, m), 7,05 (1H, s), 7,10 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 1,8$ Hz). MS (APCI+) m/z 402 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Príklad 410

5-chlór-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-etyl-3-metoxypropyl)-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dichlór-1-(1-etyl-3-metoxypropyl)-2(1H)pyrazinónu a 5,7-dichlórinidolu ako východiskových zložiek. T.t. 95-97 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,16 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,89-4,82 (m, 1H), 4,32 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 3,39-3,27 (m, 2H), 3,25 (s, 3H) 3,11 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 2H), 0,86 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); HRMS (ESI) vypočítané pre $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 416,0699; nájdené m/z 416,0717.

Príklad 413

5-chlór-3-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón

K 3,5-dichlór-1-[1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)pyrazinónu (1,0 g) pripraveného

spôsobom opísaným v schéme 4 a 7-chlór-5-metoxyindolín-hydrochloridu (0,92 g) pripraveného spôsobom opísaným v U.S. 6,245,769 v bezvodom tetrahydrofuráne (25 ml, 0 °C) sa za miešania pridá bis(trimetylsilyl)amid sodný (1,0 mol/l v THF, 11,9 ml, po kvapkách). Potom sa reakčná zmes nechá ohriať na teplotu miestnosti a mieša sa 18 hodín. Pridá sa voda a zmes sa extrahuje tromi dávkami etyl-acetátu. Spojené etyl-acetátové extrakty sa premyjú sol'ným roztokom, vysušia sa MgSO_4 a zahustia sa. Chromatografiou surového produktu na silikagéli s použitím mobilnej fázy etylacetát/hexán (1:4) sa získa titulná zlúčenina (329 mg). T.t 131-133 °C. ^1H -NMR (CDCl_3): δ 0,93 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,83 (2H, m), 3,09 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,35 (3H, s), 3,56 (1H, dd), 3,67 (1H, dd), 3,78 (3H, s), 4,34 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 4,94 (1H, m), 6,74 (2H, s), 6,99 (1H, s). MS (APCI+) m/z 398 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

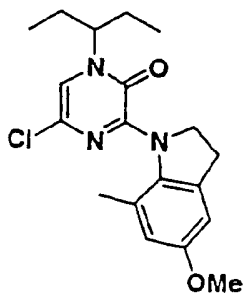
Príklad 420

5-chlór-3-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-etyl-3-metoxypropyl)-2(1H)-pyrazinón

Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413. ^1H -NMR (CDCl_3): δ 0,89 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,80 (2H, m), 2,00 (2H, m), 3,10 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 3,28 (3H, s), 3,34 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,35 (2H, t, $J = 7,9$ Hz), 4,85 (1H, br), 6,74 (3H, s). MS (APCI+) m/z 412 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Príklad 431

5-chlór-1-(1-etylpropyl)-3-(5-metoxy-7-metyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinón



Pripraví sa spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s tým, že ako východiskové zložky sa použijú 3,5-dichlór-1-(1-etylpropyl)-2(1H)-pyrazinón a 5-metoxy-7-metylindolín-hydrochlorid. T.t. 164-165 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,67 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,59 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,82-4,80 (m, 1H), 4,39 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,05 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,06 (s, 3H) 1,84-1,73 (m, 2H), 1,70-1,59 (m, 2H), 0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H); HRMS (ESI), vypočítané pre $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 362,1635; nájdené m/z 362,1648.

Príklad 433

5-chlór-3-(5-metoxy-7-metyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón

Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,94 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,82 (2H, m), 2,06 (2H, s), 3,04 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 3,36 (3H, s), 3,56 (1H, dd), 3,66 (1H, dd), 3,79 (3H, s), 4,38 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 4,97 (1H, m), 6,59 (1H, s), 6,67 (1H, s), 6,92 (1H, s). MS (APCI+) m/z 378 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Príklad 440

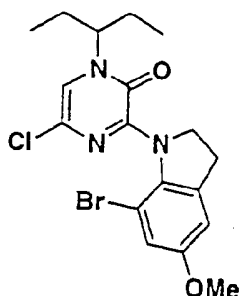
5-chlór-3-(5-metoxy-7-metyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-etyl-3-metoxypropyl)-2(1H)-pyrazinón

Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,89 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,80 (2H, m), 1,98 (2H, m), 2,06 (3H, s), 3,04 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 3,29 (3H, s), 3,35 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,38 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 4,89 (1H, br), 6,48 (1H, s), 6,60 (1H, s), 6,63 (1H, s). MS (APCI+) m/z 392 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Príklad 441

3-(7-bróm-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlór-1-(1-etylpropyl)-2(1H)-

pyrazinón



Pripraví sa spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s tým, že ako východiskové zložky sa použijú 3,5-dichlór-1-(1-etylpropyl)-2(1H)-pyrazinón a 7-bróm-5-metoxýindolín-hydrochlorid. T.t. 130-132 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,92 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,81 (brs, 1H), 4,35 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,11 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,87-1,73 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 0,89 (s, 6H); HRMS (ESI), vypočítané pre $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{BrCl}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 426,0584; nájdené m/z 462,0606.

Príklad 443

5-chlór-3-(7-bróm-5-metoxý-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón

Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanom v príklade 413. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,94 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,82 (2H, m), 3,10 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,35 (3H, s), 3,56 (1H, dd), 3,67 (1H, dd), 3,78 (3H, s), 4,35 (2H, t, $J = 7,9$ Hz), 4,95 (1H, m), 6,78 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 6,92 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 7,00 (1H, s). MS (APCI+) m/z 442 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Príklad 450

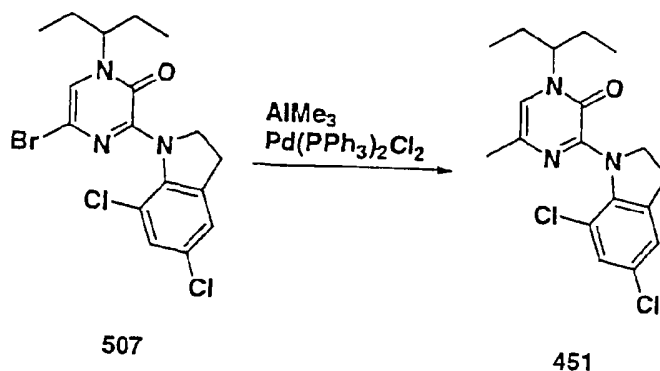
5-chlór-3-(7-bróm-5-metoxý-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-etyl-3-metoxýpropyl)-2(1H)-pyrazinón

Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v

příklade 413. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,89 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,80 (2H, m), 2,00 (2H, m), 3,11 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 3,28 (3H, s), 3,34 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,35 (2H, t, $J = 7,9$ Hz), 4,85 (1H, br), 6,75 (1H, s), 6,78 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 6,92 (1H, d, $J = 2,2$ Hz). MS (ESI+) m/z 454 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad 451

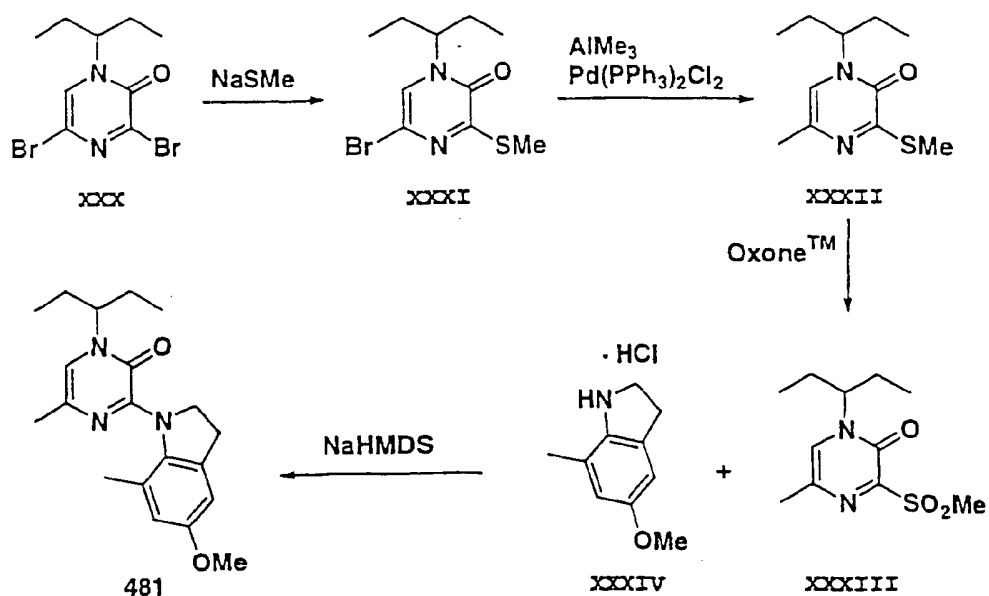
3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-etylpropyl)-5-metyl-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví podobným spôsobom, ako je spôsob opísaný na prípravu zlúčeniny (XXXII) (příklad 481 časť B) s použitím 5-bróm-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-etylpropyl)-2(1H)-pyrazinónu (příklad 507) ako východiskovej zložky. T.t. 137-139 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,14 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,82 (brs, 1H), 4,31 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 3,14 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,68-1,60 (m, 2H), 0,86 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H); HRMS (ESI), vypočítané pre $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{OCl}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 366,1140; nájdené m/z 366,1156.

Příklad 481

3-(5-metoxi-7-metyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-etylpropyl)-5-metyl-2(1H)-pyrazinón



Časť A: Priprava 5-bróm-1-(1-etylpropyl)-3-(metyltio)-2(1H)-pyrazinónu (XXXI).

Roztok 3,5-dibróm-1-(1-etylpropyl)-2-(1H)-pyrazinónu (XXX) (3,23 g, 10 mmol), pripravený spôsobom opísaným v U.S. 6159980 (Príklad 84, časť A), kde uvedený patent je včlenený do tohto textu odkazom a tiometoxid sodný (701 mg, 10 mmol) v THF (50 ml) sa mieša 72 hodín pri 25 °C. Potom sa reakčná zmes zriedi vodou (75 ml) a etyl-acetátom (75 ml). Organická fáza sa vysuší (MgSO_4), prefiltruje sa a zahustením za zníženého tlaku sa získa surový zvyšok. Prečistením rýchlou chromatografiou na stĺpci (oxid kremičitý, etyl-acetát:hexán 1:4) sa vo forme bielej tuhej hmoty získa produkt, zlúčenina (XXXI) (2,30 g, 82 %).

Časť B: Priprava 1-(1-etylpropyl)-5-metyl-3-(metyltio)-2(1H)-pyrazinón (XXXII).

Roztok zlúčeniny (XXXI) (2,0 g, 6,9 mmol) a dichlórbis(trifenylfosfín)paládia (II) (484 mg, 0,7 mmol) v THF (40 ml) sa po kvapkách pri 0 °C spracuje s roztokom trimetylalumínia (6,2 ml, 12,4 mmol, 2 mol/l v toluéne). Reakčná zmes sa potom zahrieva 4 hodiny pri teplote spätného toku, potom sa ochladí na 0 °C a zaleje sa vodou (50 ml) a extrahuje sa etyl-acetátom (100 ml). Organická fáza sa vysuší (MgSO_4), prefiltruje sa a zahustením za zníženého tlaku sa získa surový zvyšok. Prečistením rýchlou chromatografiou na stĺpci (oxid kremičitý, etyl-acetát:hexán 1:1)

sa vo forme bledožltej tuhej hmoty získa produkt, zlúčenina (XXXII) (1,14 g, 73 %).

Časť C: Príprava 1-(1-etylpropyl)-5-metyl-3-(metylsulfonyl)-2(1H)-pyrazinón (XXXIII).

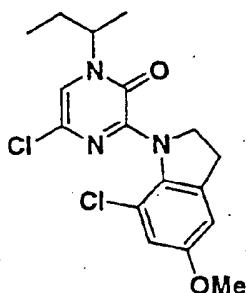
Roztok zlúčeniny (XXXII) (200 mg, 0,9 mmol) v THF (25 ml) sa spracuje po častiach pri 25 °C s oxónomTM v tuhej forme. Reakčná zmes sa mieša 16 h pri 25 °C a potom sa zriedi vodou (20 ml) a etyl-acetátom (25 ml). Organická fáza sa vysuší (MgSO₄), prefiltruje sa a zahustením za zníženého tlaku sa získa vo forme žltého oleja požadovaný produkt (XXXIII) (153 mg, 67 %).

Časť D: Príprava 3-(5-metoxi-7-metyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-etylpropyl)-5-metyl-2(1H)-pyrazinónu (481).

Titulná zlúčenina príkladu 481 sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím zlúčeniny (XXXIII) a 5-metoxi-7-metylindolín-hydrochloridu ako východiskových zložiek. T.t. 138-140 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,90-4,79 (brs, 1H), 4,34 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,05 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,82-1,71 (m, 2H), 1,67-1,60 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 6H); HRMS (ESI), vypočítané pre C₂₀H₂₈N₃O₂ (M+H)⁺. 342,2182; nájdené m/z 342,2196.

Príklad 501

5-chlór-3-(7-chlór-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-metoxypropyl)-2(1H)-pyrazinón

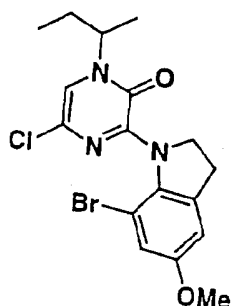


Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 1-sek-butyl-3,5-dichlór-2(1H)-pyrazinónu a 7-chlór-5-

metoxyindolín-hydrochloridu ako východiskových zložiek. T.t. 143-145 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,89 (s, 1H), 6,77-6,72 (m, 2H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,34 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,07 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,89 (t, J = 7,6 Hz, 3H). HRMS (ESI), vypočítané pre $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 368,093; nájdené m/z 368,0927.

Príklad 502

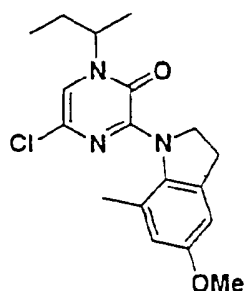
3-(7-bróm-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlór-1-(1-metylpropyl)-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 1-sek-butyl-3,5-dichlór-2(1H)-pyrazinónu a 7-bróm-5-metoxyindolín-hydrochloridu ako východiskových zložiek. T.t. 155-157 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,90 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,99-4,87 (m, 1H), 4,34 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,08 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,74-1,65 (m, 2H), 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,89 (t, J = 7,5 Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočítané pre $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{BrCl}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 412,0427; nájdené m/z 412,0448.

Príklad 503

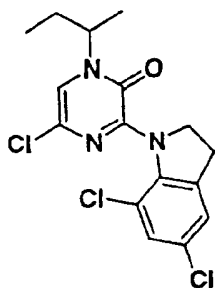
5-chlór-3-(5-metoxy-7-metyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-metylpropyl)-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 1-sek-butyl-3,5-dichlór-2(1H)-pyrazinónu a 5-metoxylindolín-hydrochloridu ako východiskových zložiek. T.t. 176-178 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,70 (s, 1H), 6,66 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,98-4,91 (m, 1H), 4,38 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,02 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,33 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,90 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočítané pre $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 348,1479; nájdené m/z 348,1490.

Príklad 504

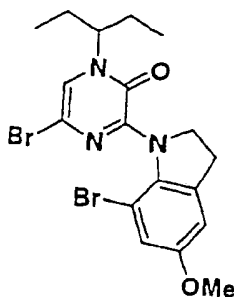
5-chlór-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-1-(1-metylpropyl)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 1-sek-butyl-3,5-dichlór-2(1H)-pyrazinónu a 5,7-dichlórindolínu ako východiskových zložiek. T.t. 177-178 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,16 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,98-4,86 (m, 1H), 4,33 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 3,11 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,34 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,59 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočítané pre $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OCl}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 372,0437; nájdené m/z 372,0428.

Príklad 505

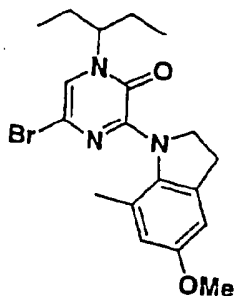
5-bróm-3-(7-bróm-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-etylpropyl)-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dibróm-1-(1-etylpropyl)-2(1H)-pyrazinónu a 7-bróm-5-metoxyindolín-hydrochloridu ako východiskových zložiek. T.t. 133-135 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,92 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,78 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,81-4,78 (m, 1H), 4,35 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,11 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,87-1,73 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H); HRMS (ESI), vypočítané pre $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{Br}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 470,0079; nájdené m/z 470,0084.

Príklad 506

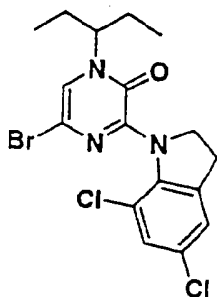
5-bróm-1-(1-etylpropyl)-3-(5-metoxy-7-metyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dibróm-1-(1-etylpropyl)-2(1H)-pyrazinónu a 5-metoxy-7-metylindolín-hydrochloridu ako východiskových zložiek. T.t. 152-154 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,73 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,59 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,84-4,76 (m, 1H), 4,38 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,05 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,87-1,73 (m, 2H), 1,70-1,59 (m, 2H), 0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H); HRMS (ESI), vypočítané pre $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{Br}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 406,1130; nájdené m/z 406,1125.

Príklad 507

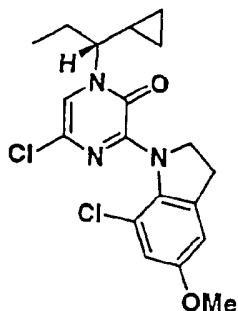
5-bróm-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-etylpropyl)-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dibróm-1-(1-etylpropyl)-2(1H)-pyrazinónu a 5,7-dichlórindolínu ako východiskových zložiek. T.t. 158-160 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,18 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,80-4,75 (m, 1H), 4,34 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 3,13 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 0,88 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H); HRMS (ESI), vypočítané pre $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OBrCl}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 430,0089; nájdené m/z 430,0109.

Príklad 508

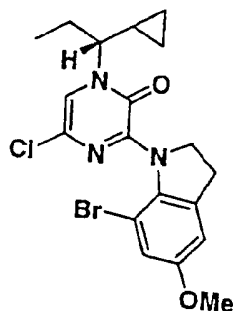
5-chlór-3-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dichlór-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinónu a 7-chlór-5-metoxyindolín-hydrochloridu ako východiskových zložiek. T.t. 118-120 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,93 (s, 1H), 6,71 (s, 2H), 4,34-4,24 (m, 2H), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,08 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,93-1,74 (m, 2H), 1,06-0,98 (m, 1H), 0,95-0,81 (m, 3H), 0,79-0,72 (m, 1H), 0,54-0,44 (m, 2H), 0,34-0,22 (m, 1H); HRMS (ESI), vypočítané pre $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 394,1089; nájdené m/z 394,1099.

Príklad 509

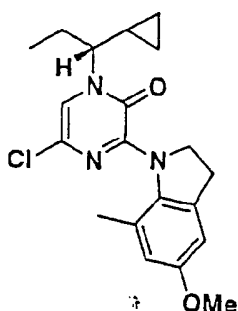
3-(7-bróm-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlór-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dichlór-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinónu a 7-bróm-5-metoxyindolín-hydrochloridu ako východiskových zložiek. T.t. 138-140 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,94 (s, 1H), 6,89 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,34-4,24 (m, 2H), 4,10-4,01 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,09 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,09 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 1,91-1,74 (m, 2H), 1,06-0,98 (m, 1H), 0,95-0,86 (m, 3H), 0,79-0,72 (m, 1H), 0,53-0,44 (m, 2H), 0,35-0,24 (m, 1H); HRMS (CI), vypočítané pre $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{BrCl}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 438,0584; nájdené m/z 438,0570.

Príklad 510

5-chlór-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-3-(5-metoxy-7-metyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinón

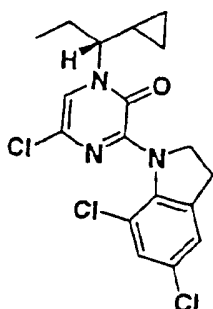


Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dichlór-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinónu a 5-metoxy-7-metylindolín-hydrochloridu ako východiskových zložiek. T.t. 160-162 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,89 (s, 1H), 6,67 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,37 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 4,29-4,04 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,04 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,95-1,75 (m, 2H), 1,08-1,00 (m, 1H), 0,95 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 0,82-

0,75 (m, 1H), 0,57-0,47 (m, 2H), 0,36-0,29 (m, 1H); HRMS (ESI), vypočítané pre $C_{20}H_{25}N_3O_2Cl$ ($M+H$)⁺: 374,1635; nájdené m/z 374,1617.

Príklad 511

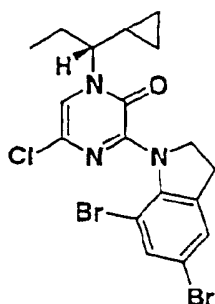
5-chlór-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dichlór-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinónu a 5,7-dichlórindolínu ako východiskových zložiek. T.t. 166-168 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,15 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,34-4,24 (m, 2H), 4,08-3,99 (m, 1H), 3,11 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,92-1,76 (m, 1H), 1,05-1,00 (m, 1H), 0,94-0,86 (m, 3H), 0,80-0,71 (m, 1H), 0,53-0,46 (m, 2H), 0,33-0,21 (m, 1H); HRMS (ESI), vypočítané pre $C_{18}H_{19}N_3OCl_3$ ($M+H$)⁺: 398,0594; nájdené m/z 398,0575.

Príklad 512

5-chlór-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-3-(5,7-dibróm-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinón

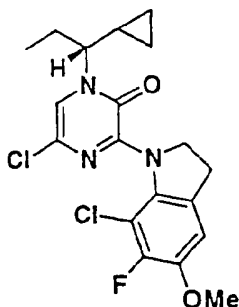


Časť A: Indolín (2,2 g, 18,04 mmol) sa po rozpustení v dichlórmetáne (160 ml) mieša 16 hodín pri 25 °C s pyridinium-tribromidom (12 g, 37,6 mmol). Potom sa reakčná zmes zaleje nasýteným NaHSO₃ (50 ml) a vodou (50 ml). Dichlórmetánová vrstva sa oddelí, vysuší sa (MgSO₄) a prchavé zložky sa odstránia za zníženého tlaku. Prečistením zvyšku chromatografiou na silikagéli s použitím mobilnej fázy obsahujúcej 20 % etyl-acetátu/hexány sa získa 5,7-dibrómindolín (4,2 g, 84 % výťažok). ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,28 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 3,96 (s br, 1H), 3,63 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,13 (t, J = 9 Hz, 2H).

Časť B: Použije sa spôsob opísaný v príklade 413 s použitím 3,5-dichlór-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinónu a 5,7-dibrómindolínu ako východiskových zložiek. T.t. 164-165 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,42 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,26 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 3,99 (app. q, J = 8,3 Hz, 1H), 3,08 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 1,94-1,69 (m, 2H), 1,02-0,92 (m, 1H), 0,87 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,78-0,68 (m, 1H), 0,50-0,39 (m, 2H), 0,29-0,22 (m, 1H); HRMS (ESI), vypočítané pre C₁₈H₁₉N₃OBr₂Cl (M+H)⁺: 485,9583; nájdené m/z 485,9592.

Príklad 513

5-chlór-3-(7-chlór-6-fluór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinón

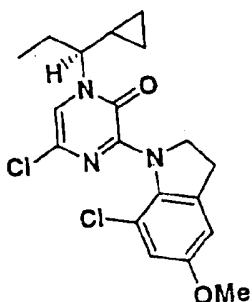


Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dichlór-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinónu a 7-chlór-6-fluór-5-metoxyindolínu ako východiskových zložiek. T.t. 128-130 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,96 (s, 1H), 6,79 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 4,08-4,00 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,08 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,94-1,74 (m, 2H), 1,07-

0,97 (m, 1H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,80-0,73 (m, 1H), 0,55-0,44 (m, 2H), 0,34-0,27 (m, 1H); HRMS (ESI), vypočítané pre $C_{19}H_{21}N_3O_2Cl_2F$ (M+H)⁺: 412,0995; nájdené m/z 412,1019.

Príklad 514

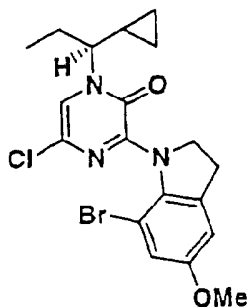
5-chlór-3-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dichlór-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinónu a 7-chlór-5-metoxindolín-hydrochloridu ako východiskových zložiek. T.t. 128-130 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,93 (s, 1H), 6,71 (s, 2H), 4,34-4,24 (m, 2H), 4,11-3,99 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,08 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 1,93-1,73 (m, 2H), 1,06-0,99 (m, 1H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,79-0,72 (m, 1H), 0,54-0,43 (m, 2H), 0,34-0,24 (m, 1H); HRMS (ESI), vypočítané pre $C_{19}H_{22}N_3O_2Cl_2$ (M+H)⁺: 394,1089; nájdené m/z 394,1088.

Príklad 515

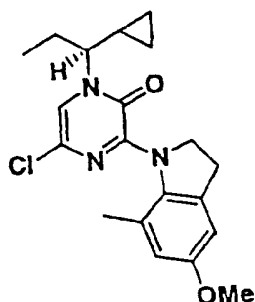
3-(7-bróm-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlór-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dichlór-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinónu a 7-bróm-5-metoxyindolín-hydrochloridu ako východiskových zložiek. T.t. 138-140 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,94 (s, 1H), 6,89 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,34-4,24 (m, 2H), 4,10-4,01 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,09 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 1,94-1,74 (m, 2H), 1,06-0,98 (m, 1H), 0,95-0,86 (m, 3H), 0,79-0,72 (m, 1H), 0,54-0,44 (m, 2H), 0,35-0,22 (m, 1H); HRMS (ESI), vypočítané pre $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{BrCl}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 438,0584; nájdené m/z 438,0605.

Príklad 516

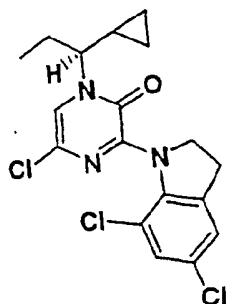
5-chlór-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-3-(5-metoxy-7-metyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dichlór-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinónu a 5-metoxy-7-metylindolín-hydrochloridu ako východiskových zložiek. T.t. 156-158 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,87 (s, 1H), 6,65 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,35 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 4,10-4,02 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,02 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,93-1,73 (m, 2H), 1,06-0,99 (m, 1H), 0,95-0,87 (m, 3H), 0,80-0,73 (m, 1H), 0,55-0,44 (m, 2H), 0,34-0,23 (m, 1H); HRMS (ESI), vypočítané pre $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 374,1635; nájdené m/z 374,1634.

Príklad 517

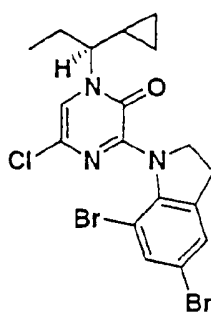
5-chlór-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dichlór-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinónu a 5,7-dichlórindolínu ako východiskových zložiek. T.t. 157-159 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,15 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,34-4,24 (m, 2H), 4,08-3,99 (m, 0,5H), 3,11 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,42-2,36 (m, 0,5H), 2,16-2,00 (m, 1H), 1,94-1,74 (m, 1H), 1,07-0,99 (m, 1H), 0,94-0,86 (m, 3H), 0,80-0,71 (m, 1H), 0,53-0,42 (m, 2H), 0,36-0,20 (m, 1H); HRMS (ESI), vypočítané pre $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OCl}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 398,0594; nájdené 398,0602.

Príklad 518

5-chlór-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-3-(5,7-dibróm-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinón

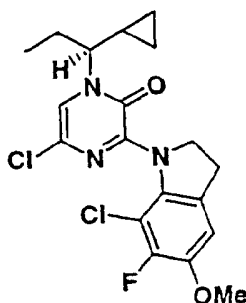


Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dichlór-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinónu a 5,7-dibrómindolínu ako východiskových zložiek. T.t. 165 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,49 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,32 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 4,06 (app. q, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,15 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 1,99-1,74 (m, 2H), 1,11-0,99 (m, 1H), 0,94 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 0,88-0,73 (m, 1H), 0,57-0,46 (m, 2H),

0,39-0,27 (m, 1H); HRMS (CI), vypočítané pre $C_{18}H_{19}N_3OBrCl_3$ ($M+H$)⁺: 485,9583; nájdené m/z 485,9604.

Príklad 519

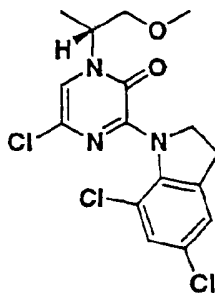
5-chlór-3-(7-chlór-6-fluór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dichlór-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinónu a 7-chlór-6-fluór-5-metoxyindolinu ako východiskových zložiek. T.t. 127-129 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,96 (s, 1H), 6,79 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 4,11-4,00 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,08 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,94-1,74 (m, 2H), 1,07-0,97 (m, 1H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,80-0,73 (m, 1H), 0,55-0,44 (m, 2H), 0,34-0,25 (m, 1H); HRMS (ESI), vypočítané pre $C_{19}H_{21}N_3O_2Cl_2F$ ($M+H$)⁺: 412,0995; nájdené m/z 412,1001.

Príklad 520

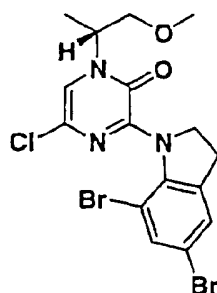
5-chlór-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-2-metoxy-1-metyletyl]-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dichlór-1-[(1R)-2-metoxi-1-metyletyl]-2(1H)-pyrazinónu a 5,7-dichlórindolínu ako východiskových zložiek. T.t. 93-95 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,18 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,45 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 3,62-3,56 (m, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,12 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 0,90-0,86 (m, 3H); HRMS (ESI), vypočítané pre $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 388,0386; nájdené m/z 388,0358.

Príklad 521

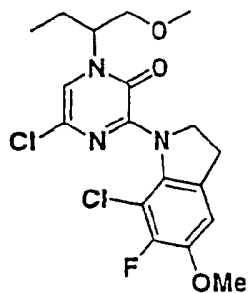
5-chlór-3-(5,7-dibróm-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-2-metoxi-1-metyletyl]-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dichlór-1-[(1R)-2-metoxi-1-metyletyl]-2(1H)-pyrazinónu a 5,7-dibrómindolínu ako východiskových zložiek. T.t. 119-120 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,47 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,14-5,09 (m, 1H), 4,32 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 3,62-3,52 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,11 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 1,40 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočítané pre $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{Br}_2\text{Cl}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 474,9298 ; nájdené m/z 474,9285.

Príklad 522

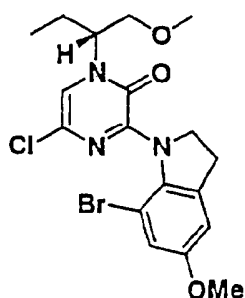
5-chlór-3-(7-chlór-6-fluór-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[1-(metoxymetyl)-propyl]-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dichlór-1-[1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinónu a 7-chlór-6-fluór-5-metoxyindolínu ako východiskových zložiek. T.t. 140-142 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,00 (s, 1H), 6,79 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,97-4,85 (m, 1H), 4,34 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,65 (dd, J = 10,6, 5,8 Hz, 1H), 3,54 (dd, J = 10,6, 3,7 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,07 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,90-1,72 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočítané pre $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}_2\text{F}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 416,0944; nájdené m/z 416,0995.

Príklad 523

3-(7-bróm-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlór-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón

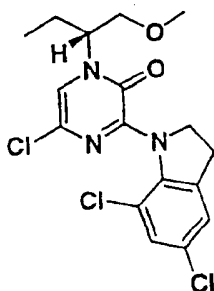


Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dichlór-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinónu a 7-bróm-5-metoxyindolín-hydrochloridu ako východiskových zložiek. T.t. 102-104 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,00 (s, 1H), 6,92 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,99-4,90 (m, 1H), 4,35 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,67 (dd, J = 10,6, 5,5 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 10,6, 3,7 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,10 (t, J = 7,9 Hz, 2H).

1,92-1,72 (m, 2H), 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočítané pre $C_{18}H_{22}N_3O_3BrCl$ ($M+H$)⁺: 442,0533; nájdené m/z 442,0532.

Príklad 524

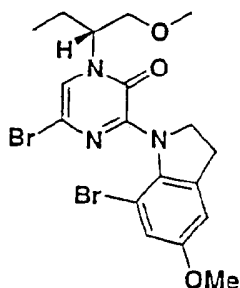
5-chlór-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dichlór-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinónu a 5,7-dichlórindolínu ako východiskových zložiek. T.t. 143-146 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,15 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,32 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 3,65 (dd, $J = 10,6, 5,5$ Hz, 1H), 3,54 (dd, $J = 10,7, 3,3$ Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,10 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 1,88-1,70 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočítané pre $C_{17}H_{19}N_3O_2Cl_3$ ($M+H$)⁺: 402,0543; nájdené m/z 402,0568.

Príklad 525

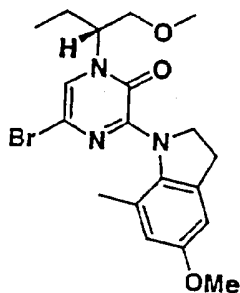
5-bróm-3-(7-bróm-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dibróm-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinónu a 7-bróm-5-metoxyindolín-hydrochloridu ako východiskových zložiek. T.t. 122-123 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,07 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,95-4,80 (m, 1H), 4,34 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,66 (dd, $J = 10,7, 5,5$ Hz, 1H), 3,56 (dd, $J = 10,3, 3,3$ Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,10 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,87-1,74 (m, 2H), 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočítané pre $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{Br}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 486,0028; nájdené m/z 486,0018.

Príklad 526

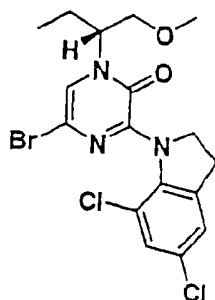
5-bróm-3-(5-metoxy-7-metyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dibróm-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinónu a 5-metoxy-7-metylindolín-hydrochloridu ako východiskových zložiek. T.t. 116-118 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,98 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,58 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,97-4,95 (m, 1H), 4,38 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,66 (dd, $J = 10,6, 5,9$ Hz, 1H), 3,56 (dd, $J = 10,6, 3,6$ Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,04 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,92-1,72 (m, 2H), 0,94 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočítané pre $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{Br}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 422,1079; nájdené m/z 422,1097.

Príklad 527

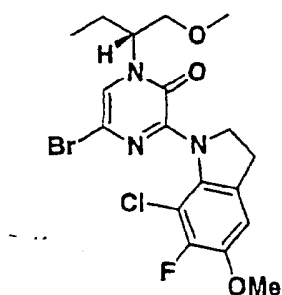
5-bróm-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dibróm-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinónu a 5,7-dichlórindolínu ako východiskových zložiek. T.t. 150-152 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,10 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,95-4,90 (m, 1H), 4,34 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 3,67 (dd, J = 10,6, 5,8 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 10,6, 3,5 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,12 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 1,92-1,72 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočítané pre $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{BrCl}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 446,0038; nájdené m/z 446,0008.

Príklad 528

5-bróm-3-(7-chlór-6-fluór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón

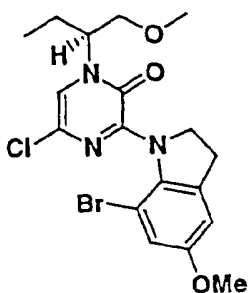


Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dibróm-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinónu a 7-chlór-6-fluór-5-metoxyindolínu ako východiskových zložiek. T.t. 150-152 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,09 (s, 1H), 6,81 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,95-4,90 (m, 1H), 4,35 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,67 (dd, J = 10,6, 5,8 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 10,6, 3,5 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,09 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 1,96-1,772 (m, 2H), 0,94 (t, J

= 7,5 Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočítané pre $C_{18}H_{21}N_3O_3BrClF$ $(M+H)^+$: 460,0439; nájdené m/z 460,0460.

Příklad 529

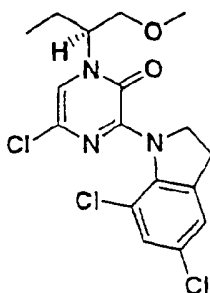
3-(7-bróm-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlór-1-[(1S)-1-(metoxymetyl)-propyl]-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dichlór-1-[(1S)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinónu a 7-bróm-5-metoxindolín-hydrochloridu ako východiskových zložiek. T.t. 100-102 °C; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,00 (s, 1H), 6,92 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,99-4,90 (m, 1H), 4,35 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,67 (dd, J = 10,6, 5,7 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 10,6, 3,5 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,10 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,92-1,72 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočítané pre $C_{18}H_{22}N_3O_3BrCl$ $(M+H)^+$: 442,0533; nájdené m/z 442,0516.

Příklad 530

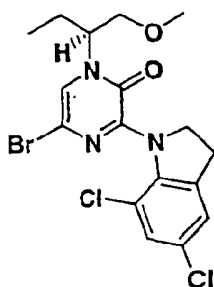
5-chlór-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1S)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dichlór-1-[(1S)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinónu a 5,7-dichlórindolínu ako východiskových zložiek. T.t. 143-146 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,16 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,93-4,88 (m, 1H), 4,32 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 3,65 (dd, $J = 10,6, 5,5$ Hz, 1H), 3,54 (dd, $J = 10,6, 3,5$ Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,11 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 1,90-1,70 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočítané pre $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 402,0543; nájdené m/z 402,0520.

Príklad 531

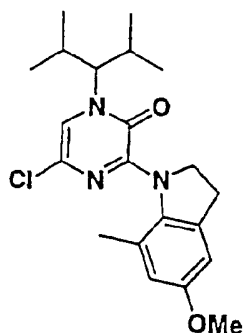
5-bróm-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1S)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dibróm-1-[(1S)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinónu a 5,7-dichlórindolínu ako východiskových zložiek. T.t. 152-154 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,18 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,93-4,89 (m, 1H), 4,33 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 3,67 (dd, $J = 10,6, 5,7$ Hz, 1H), 3,55 (dd, $J = 10,6, 3,3$ Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,12 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 1,92-1,72 (m, 2H), 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočítané pre $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{BrCl}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 446,0038; nájdené m/z 446,0050.

Príklad 532

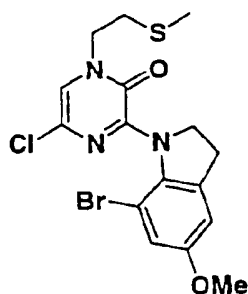
5-chlór-3-(5-metoxy-7-metyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[2-metyl-1-(1-metyletyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dichlór-1-(1-izopropyl-2-metylpropyl)-2(1H)-pyrazinónu a 5-metoxi-7-metylindolín-hydrochloridu ako východiskových zložiek. T.t. 94-96 °C. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,70 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,59 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,73 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,35 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,05 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,00 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H), 0,90 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H); HRMS (ESI), vypočítané pre $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 390,1948; nájdené m/z 390,1958.

Príklad 533

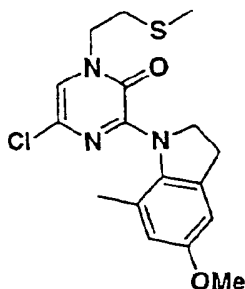
3-(7-bróm-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlór-1-[2-(metyltio)etyl]-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dichlór-1-[2-(metyltio)etyl]-2(1H)-pyrazinónu a 7-bróm-5-metoxiindolín-hydrochloridu ako východiskových zložiek. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,93 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,79 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,36 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 4,05 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,10 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,90 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,17 (s, 3H); HRMS (CI), vypočítané pre $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{SBrCl}$ ($\text{M}+$): 428,9913; nájdené m/z 428,9899.

Príklad 534

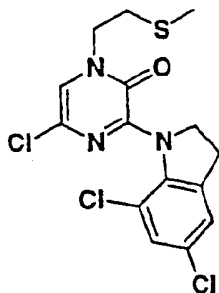
5-chlór-3-(5-metoxy-7-metyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[2-(metyltio)etyl]-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dichlór-1-[2-(metyltio)etyl]-2(1H)-pyrazinónu a 5-metoxy-7-metylidolín-hydrochloridu ako východiskových zložiek. T.t. 111-113 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,80 (s, 1H), 6,68 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,40 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 4,04 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,04 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); HRMS (CI), vypočítané pre $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{SCl}$ (M^+): 365,0965; nájdené m/z 365,0967.

Príklad 535

5-chlór-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[2-(metyltio)etyl]-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dichlór-1-[2-(metyltio)etyl]-2(1H)-pyrazinónu a 5,7-dichlórindolínu ako východiskových zložiek. T.t. 127-128 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,19 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,36 (t, $J =$

8,1 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H); HRMS (CI), vypočítané pre $C_{15}H_{14}N_3OSCl_3$ (M⁺): 388,9923; nájdené m/z 388,9920.

Príklad 536

5-chlór-3-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-etylpropyl)-6-metyl-2(1H)-pyrazinón



Časť A: Roztok 1-etylpropylamínu (1,97 g, 22,6 mmol) v acetonitrile (50 ml) sa spracuje s K_2CO_3 (9,3 g, 67,7 mmol) a s 2-brómpropionitrilom (3,0 g, 22,6 mmol) a s KI (4,13 g, 24,9 mmol). Zmes sa zahrieva 20 h pri 55 °C. Potom sa zmes ochladí na teplotu miestnosti a prefiltruje sa cez vrstvu Celitu. Potom sa filtrát zahustí a prečistením zvyšku chromatografiou na stĺpci silikagélu (2 % MeOH v CH_2Cl_2) sa vo forme žltého oleja získa 2-(1-etylpropylamino)propionitril (1,04 g, 36 % výťažok).

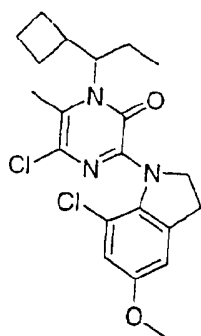
Časť B: Roztok 2-(1-etylpropylamino)propionitrilu (1,0 g, 7,92 mmol) z časti A v toluéne (36 ml) sa spracuje s oxalylchloridom (4,1 ml, 47,5 mmol) a reakčná zmes sa zahrieva 20 h pri 50 °C. Potom sa reakčná zmes ochladí na teplotu miestnosti a zahustí sa. Prečistením zvyšku chromatografiou na stĺpci silikagélu (10 % EtOAc v hexánoch až 20 % EtOAc v hexánoch) sa vo forme amorfnej žltej tuhej hmoty získa 3,5-dichlór-1-(1-etylpropyl)-6-metyl-2(1H)-pyrazinón (696 mg, 35 % výťažok). 1H -NMR ($CDCl_3$) 4,11-4,01 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,45-2,35 (m, 2H), 1,98-1,82 (m, 2H), 0,84 (t, J = 7,5 Hz, 6H); LRMS (APCI) m/z 248,9 [M+H]⁺, pre $C_9H_{13}N_2OCl_2$ 248,1.

Časť C: Roztok 3,5-dichlór-1-(1-etylpropyl)-6-metyl-2(1H)pyrazinónu pripraveného v časti B (80 mg, 0,321 mmol) a 7-chlór-5-metoxyindolín (61,9 mg, 0,337 mmol) v THF (1,6 ml) sa ochladí na 0 °C a potom sa spracuje s roztokom

hexametyldisilazidu sodného (535 μ l, 0,353 mmol, 1 mol/l v THF). Reakčná zmes sa potom nechá ohriať na teplotu miestnosti a mieša sa cez noc. Potom sa zmes prevedie do oddeľovacieho lievika obsahujúceho nasýtený NaHCO_3 a vodná vrstva sa extrahuje EtOAc (3 x 20 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú solným roztokom, vysušia sa MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa. Prečistením zvyšku chromatografiou na stĺpci silikagél (10 % EtOAc v hexánoch až 40 % EtOAc v hexánoch) sa získa požadovaná zlúčenina (22 mg, 17 % výťažok) vo forme hnedého oleja. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,72 (s, 2H), 4,27 (t, $J = 7,88$ Hz, 2H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,09 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,48-2,38 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,95-1,81 (m, 2H), 0,87 (t, $J = 7,5$ Hz, 6H); HRMS (ESI) m/z 396,1259 $[(M+H)^+]$, vypočítané pre $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2$ 396,1246].

Príklad 537

5-chlór-3-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-cyklobutylpropyl)-6-metyl-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví vo forme žltej amorfnej tuhej hmoty spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 536 s použitím 1-(1-cyklobutylpropyl)-3,5-dichlór-6-metyl-2(1H)-pyrazinónu a 5-metoxy-7-metylindolínu ako východiskových zložiek; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,73 (s, 2H), 4,28 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,04-3,97 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,10 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,42-2,35 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 1H), 1,90-1,50 (m, 5H), 1,58-1,50 (m, 1H), 0,86 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); HRMS (ESI) m/z 422,1420 $[(M+H)^+]$ vypočítané pre $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2$ 422,1402].

Príklad 538

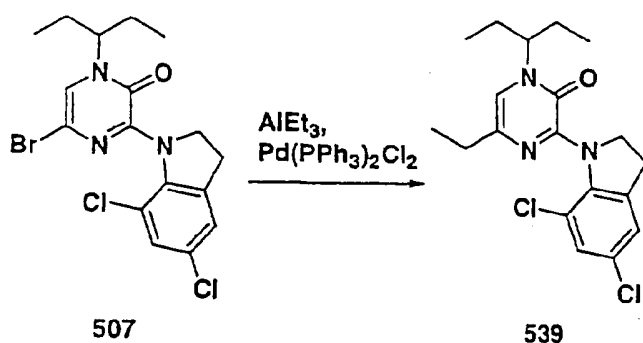
3-(5-bróm-7-chlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlór-1-metylpropyl-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dichlór-1-metylpropyl-2(1H)-pyrazinónu a 5-bróm-7-chlórindolínu ako východiskových zložiek. T.t. 150 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,32 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,97-4,90 (m, 1H), 4,34 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 3,13 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 1,77-1,70 (m, 2H), 1,36 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,91 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočítané pre $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OBrCl}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 415,9932; nájdené m/z 415,9943.

Príklad 539

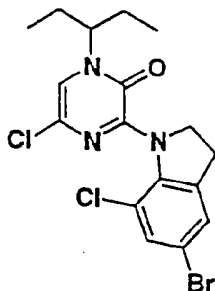
3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-etyl-1-(1-etylpropyl)-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom opísaným na prípravu zlúčeniny (XXXII) (príklad 481 časť B) s použitím 5-bróm-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-etylpropyl)-2(1H)-pyrazinónu (príklad 507) ako východiskovej zložky a trietylalumínia namiesto trimetylalumínia. T.t. 136-137 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,14 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,90-4,79 (m, 1H), 4,30 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 3,14 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 2,44 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,84-1,69 (m, 2H), 1,67-1,61 (m, 2H), 1,18 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 0,86 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H); HRMS (ESI), vypočítané pre $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{OCl}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 380,1296; nájdené m/z 380,1280.

Príklad 540

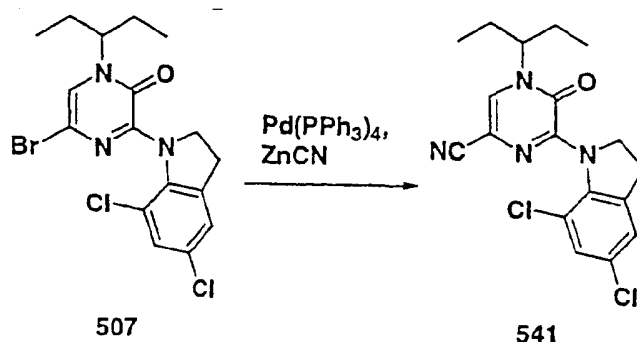
3-(5-bróm-7-chlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlór-1-(1-etylpropyl)-2-(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dichlór-1-(1-etylpropyl)-2(1H)pyrazinónu a 5-bróm-7-chlórindolínu ako východiskových zložiek. T.t. 156-157 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,25 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,75-4,69 (m, 1H), 4,27 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 3,07 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 1,78-1,51 (m, 4H), 0,81 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H); HRMS (ESI), vypočítané pre $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OBrCl}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 430,0089; nájdené m/z 430,0106.

Príklad 541

6-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-4-(1-etylpropyl)-4,5-dihydro-5-oxo-2-pyrazín-karbonitril

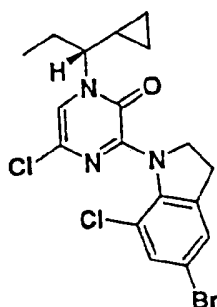


Roztok obsahujúci 5-bróm-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-etylpropyl)-2(1H)-pyrazinón (zlúčenina podľa príkladu 507) (100 mg, 0,23 mmol), kyanid zinočnatý (32 mg, 0,28 mmol) a tetrakis(trifenyľfosfín)paládium (0) (32 mg, 25 μmol) v dimetylformamide (3 ml) sa odplyní dusíkom a zahrieva sa 5 min v mikrovlnnej peci pri 175 °C. Potom sa reakčná zmes zriedi vodou (5 ml) a extrahuje

sa etyl-acetátom (2 x 5 ml). Spojené organické extrakty sa vysušia (MgSO_4), prefiltrujú sa a zahustia sa za zníženého tlaku na surový zvyšok. Prečistením HPLC (reverzná fáza C18, 95 % vody v acetonitrile s obsahom 0,1 % kyseliny trifluóroctovej až 5 % vody v acetonitrile s obsahom 0,1 % kyseliny trifluóroctovej, prietoková rýchlosť 18 ml/min, retenčný čas 38,4 min) sa vo forme žltej tuhej hmoty získa požadovaný produkt (18 mg, 21 %). T.t. 197-199 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,27 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,82-4,77 (m, 1H), 4,33 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 3,15 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 2H), 0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H); HRMS (ESI), vypočítané pre $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{OCl}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 377,0936; nájdené m/z 377,0910.

Príklad 542

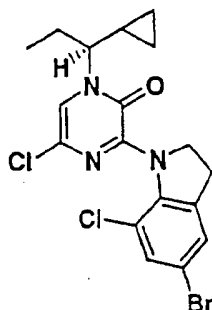
3-(5-bróm-7-chlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlór-1-[(1R)-1-cyklopropyl]-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-3,5-dichlór-2(1H)-pyrazinónu a 5-bróm-7-chlórindolínu ako východiskových zložiek. T.t. 154-156 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,31 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,32 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,05 (app. q, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,14 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 1,96-1,83 (m, 2H), 1,07-1,00 (m, 1H), 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,81-0,75 (m, 1H), 0,55-0,48 (m, 2H), 0,35-0,28 (m, 1H); HRMS (ESI), vypočítané pre $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OBrCl}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 442,0089; nájdené m/z 442,0102.

Príklad 543

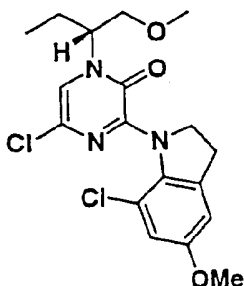
3-(5-bróm-7-chlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlór-1-[(1S)-1-cyklopropyl]propyl]-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 1-[(1S)-1-cyklopropyl]propyl]-3,5-dichlór-2(1H)-pyrazinónu a 5-bróm-7-chlórindolínu ako východiskových zložiek. T.t. 126-127 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,31 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,32 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,14 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 1,94-1,78 (m, 2H), 1,05-1,00 (m, 1H), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,81-0,77 (m, 1H), 0,54-0,48 (m, 2H), 0,34-0,30 (m, 1H); HRMS (ESI), vypočítané pre C₁₈H₁₉N₃OBrCl₂ (M+H)⁺: 442,0089; nájdené m/z 442,0093.

Príklad 544

5-chlór-3-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón

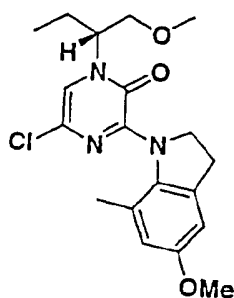


Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dichlór-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinónu a 7-chlór-5-metoxyindolín-hydrochloridu ako východiskových zložiek. T.t. 126-128 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,99 (s, 1H), 6,74 (s, 2H), 5,04-4,90 (m, 1H), 4,35 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,67 (dd, J = 10,6, 5,5 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 10,6, 3,7 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,09 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,92-1,72 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočítané pre $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 398,1033; nájdené m/z 398,1064.

Príklad 545

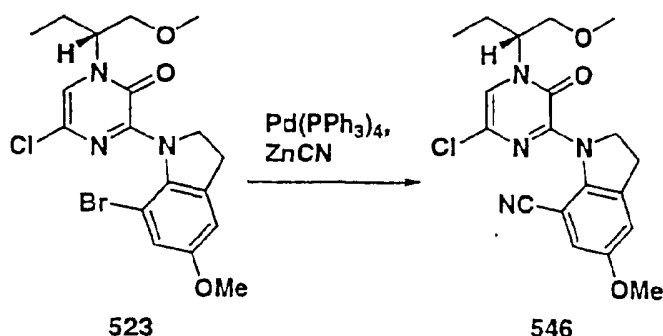
5-chlór-3-(5-metoxy-7-metyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)-propyl]-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dichlór-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinónu a 5-metoxy-7-metylindolín-hydrochloridu ako východiskových zložiek. T.t. 62-64 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,92 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,02-4,92 (m, 1H), 4,38 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,66 (dd, J = 10,3, 5,5 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 10,6, 3,6 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,04 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,90-1,70 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočítané pre $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 378,1584; nájdené m/z 378,1604.

Príklad 546

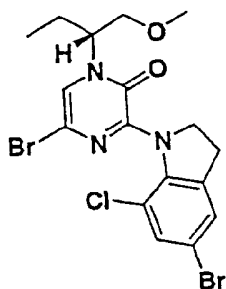
1-[6-chlór-4-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-3,4-dihydro-3-oxopyrazinyl]-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-7-karbonitril



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu podľa príkladu 541 s použitím 3-(7-bróm-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlór-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinónu (zlúčenina podľa príkladu 523) ako východiskovej zložky. T.t. 141-142 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,11 (s, 1H), 6,99 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 5,00-4,90 (m, 1H), 4,41 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,68 (dd, $J = 10,7, 5,2$ Hz, 1H), 3,59 (dd, $J = 10,6, 3,3$ Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,11 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 1,95-1,75 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); HRMS (CI), vypočítané pre $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3\text{Cl}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 388,1302; nájdené m/z 388,1298.

Príklad 547

5-bróm-3-(5-bróm-7-chlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón

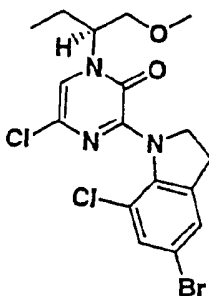


Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dibróm-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinónu a 5-bróm-7-chlórindolínu ako východiskových zložiek. T.t. 118 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,31 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,98-4,90 (m, 1H), 4,32 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 3,66 (dd, $J = 10,7, 5,9$ Hz, 1H), 3,55 (dd, $J = 10,6, 3,3$ Hz, 1H), 3,35 (s, 3H),

3,13 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 1,85-1,74 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočítané pre $C_{17}H_{19}N_3O_2Br_2Cl$ (M+H)⁺: 489,0543; nájdené m/z 489,9534.

Príklad 548

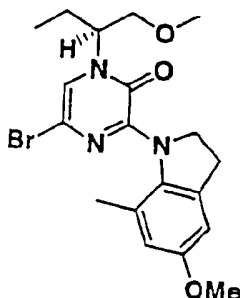
3-(5-bróm-7-chlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlór-1-[(1S)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dichlór-1-[(1S)-1-(metoxymetyl)propyl]-2-(1H)-pyrazinónu a 5-bróm-7-chlórindolínu ako východiskových zložiek. T.t. 121-122 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,24 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,90-4,80 (m, 1H), 4,26 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 3,60 (dd, J = 10,2, 5,5 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 10,6, 3,3 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,06 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 1,83-1,65 (m, 2H), 0,86 (t, J = 7,4 Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočítané pre $C_{17}H_{19}N_3O_2BrCl$ (M+H)⁺: 446,0038; nájdené m/z 446,0048.

Príklad 549

5-bróm-3-(5-metoxy-7-metyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1S)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón

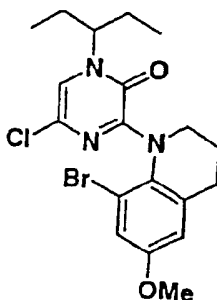


Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dibróm-1-[(1S)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinónu

a 5-metoxy-7-metylindolín-hydrochloridu ako východiskových zložiek. T.t. 115-117 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,98 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,58 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,00-4,90 (m, 1H), 4,38 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,66 (dd, $J = 10,2, 5,5$ Hz, 1H), 3,56 (dd, $J = 10,6, 3,7$ Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,04 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,92-1,70 (m, 2H), 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočítané pre $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{Br}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 422,1079; nájdené m/z 422,1096.

Příklad 550

3-(8-bróm-6-metoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolín)-5-chlór-1-(1-etylpropyl)-2(1H)-pyrazinón

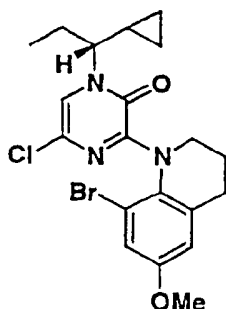


Časť A: Roztok 6-metoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolínu (6,19 g, 37,9 mmol) v CH_2Cl_2 (76 ml) sa spracuje s pyridínium-tribromidom (25,42 g, 79,7 mmol). Potom sa reakčná zmes mieša pri teplote miestnosti 2 h. Potom sa reakčná zmes zaleje nasýteným NaHSO_3 (50 ml) a vodou (50 ml). Dichlórmetánová vrstva sa oddelí, vysuší sa (Na_2SO_4) a zahustí sa. Prečistením zvyšku chromatografiou na silikagéli s použitím mobilnej fázy obsahujúcej 20 % etyl-acetátu/hexány sa získa 8-bróm-6-metoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolín (2,93 g, 32 % výťažok): $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,88 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,37-3,33 (t, $J = 6,6, 2\text{H}$), 2,78-2,74 (t, 2H), 1,97-1,89 (m, 2H); LRMS (AP^+), pre ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: pre $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NOBr}$ vypočítané 241,1; nájdené 241,0.

Časť B: Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dichlór-1-(1-etylpropyl)-2(1H)pyrazinónu a 8-bróm-6-metoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolínu ako východiskových zložiek. T.t. 125-126 °C; HRMS (ESI), vypočítané pre $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2\text{BrCl}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 440,0740; nájdené m/z 440,0750.

Príklad 551

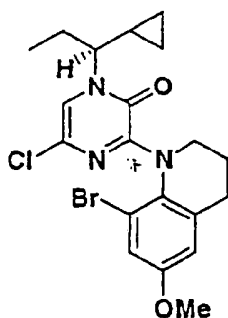
3-(8-bróm-6-metoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolín)-5-chlór-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dichlór-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinónu a 8-bróm-6-metoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolínu ako východiskových zložiek. T.t. 127-129 °C; HRMS (ESI), vypočítané pre $C_{20}H_{24}N_3O_2BrCl$ ($M+H$)⁺: 452,0740; nájdené m/z 452,0766.

Príklad 552

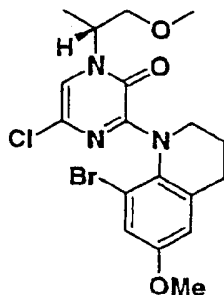
3-(8-bróm-6-metoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolín)-5-chlór-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dichlór-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinónu a 8-bróm-6-metoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolínu ako východiskových zložiek. T.t. 118-119 °C; HRMS (ESI), vypočítané pre $C_{20}H_{24}N_3O_2BrCl$ ($M+H$)⁺: 452,0740; nájdené m/z 452,0734.

Príklad 553

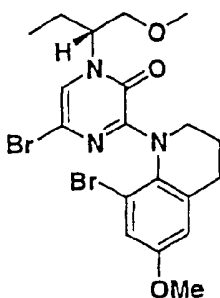
3-(8-bróm-6-metoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolín)-5-chlór-1-[(1R)-2-metoxy-1-metyl-etyl]-2-(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dichlór-1-[(1R)-2-metoxy-1-metyletyl]-2(1H)-pyrazinónu a 8-bróm-6-metoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolínu ako východiskových zložiek. T.t. 146 °C; HRMS (ESI), vypočítané pre $C_{18}H_{22}N_3O_3BrCl$ $(M+H)^+$: 442,0533; nájdené m/z 442,0557.

Príklad 554

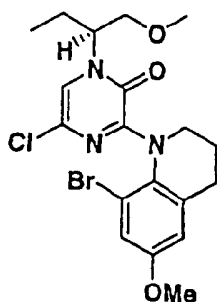
5-bróm-3-(8-bróm-6-metoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolín)-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)-propyl]-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dibróm-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinónu a 8-bróm-6-metoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolínu ako východiskových zložiek. T.t. 102-103 °C; HRMS (ESI), vypočítané pre $C_{19}H_{24}N_3O_3Br_2$ $(M+H)^+$: 500,0185; nájdené m/z 500,0205.

Príklad 555

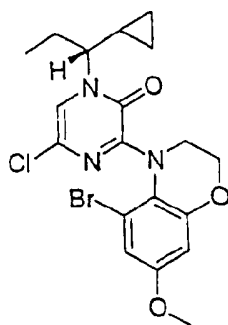
3-(8-bróm-6-metoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolín)-5-chlór-1-[(1S)-1-(metoxymetyl)-propyl]-2(1H)-pyrazinón



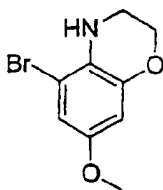
Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dichlór-1-[(1S)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinónu a 8-bróm-6-metoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolínu ako východiskových zložiek. T.t. 93-94 °C; HRMS (ESI), vypočítané pre $C_{19}H_{24}N_3O_3BrCl$ ($M+H$)⁺: 456,0690; nájdené m/z 456,0670.

Príklad 556

3-(5-bróm-7-metoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazín-4-yl)-5-chlór-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinón



Príprava medziproduktu, 5-bróm-7-metoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazínu:



Časť A: 5-fluór-2-nitrofenol (5,00 g, 31,8 mmol) sa spojí s metanolom (120 ml)

a zmes sa spracuje s metoxidom sodným (4,6 ml, 190,8 mmol, 25 % (hmotn./hmotn.) roztok v MeOH). Reakčná zmes sa potom zahrieva 40 h pri 60 °C. Potom sa zmes prevedie do oddeľovacieho lievika obsahujúceho chladnú HCl 1 mol/l a vodná vrstva sa extrahuje EtOAc (3x). Spojené organické vrstvy sa premyjú solným roztokom, vysušia sa MgSO₄, prefiltrujú sa a zahustením sa získa vo forme žltej tuhej hmoty 5-metoxy-2-nitrofenol (5,0 g, 93 % výťažok); t.t. 93,0-94,0 °C, ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 11,05 (s, 1H), 8,03 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 6,55-6,51 (m, 2H), 3,89 (s, 3H).

Časť B: Produkt pripravený v časti A (3,0 g, 17,7 mmol) sa rozpustí v metanole (120 ml). Potom sa reakčná nádobka evakuuje a prepláchne sa dusíkom a potom sa vnesie 10 % Pd/C (600 mg). Potom sa zmes umiestni do Paarovej trepačky na 1 h v atmosfére H₂. Potom sa katalyzátor odfiltruje cez vrstvu Celitu a zahustením filtrátu sa vo forme hnedej tuhej hmoty získa 2-amino-5-metoxyfenol (2,52 g, 100 % výťažok), ktorý sa použije priamo v ďalšom stupni bez ďalšieho čistenia; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 8,4, 2,9 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H).

Časť C: K intenzívne miešanému roztoku produktu pripraveného v časti B (12,34 g, 88,69 mmol) v suchom acetóne (355 ml) sa pridá K₂CO₃ (9,00 g, 68,70 mmol) a potom 1,2-dibrómetán (2,50 ml, 28,75 mmol). Potom sa v intervaloch 30 minút pridajú ďalšie tri podiely K₂CO₃ (9,00 g, 68,70 mmol) a 1,2-dibrómetánu (2,50 ml, 28,75 mmol). Potom sa reakčná zmes zahrieva cez noc pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa potom ochladí na teplotu miestnosti a prefiltruje sa cez vrstvu Celitu. Filtrát sa potom zahustí a prečistením chromatografiou na silikagéli (10 % EtOAc . 40 % EtOAc v hexánoch) sa získa vo forme žltého oleja 7-metoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin (4,60 g, 31 % výťažok) a východiskový materiál (2,5 g, 20 % východiskovej zložky); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,42-6,35 (m, 2H), 4,25-4,21 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,38-3,35 (m, 2H); LRMS (APCI) m/z 166,0 [(M+H)⁺ vypočítané pre C₉H₁₂NO₂ 166,2].

Časť D: Zmes produktu pripraveného v časti C (4,60 g, 27,85 mmol) a pyridínium-tribromidu (9,80 g, 30,63 mmol) v CH₂Cl₂ (280 ml) sa mieša 6,5 h pri teplote miestnosti. Potom sa reakčná zmes zaleje nasýteným vodným Na₂SO₃.

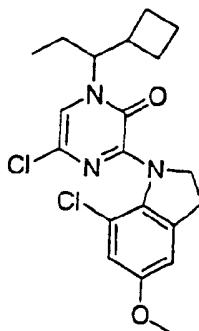
Vodná vrstva sa potom extrahuje CH_2Cl_2 (3x). Spojené organické vrstvy sa premyjú H_2O , soľným roztokom, vysušia sa MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa. Prečistením zvyšku chromatografiou na stĺpci silikagélu (10 % EtOAc . 30 % EtOAc v hexánoch) sa získa vo forme bleďožltého oleja 5-bróm-7-metoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazínu (1,34 g, 20 % výťažok); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,65 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 4,25-4,22 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,46-3,42 (m, 2H).

Príprava titulnej zlúčeniny podľa príkladu 556:

3,5-dichlór-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinón (67,9 mg, 0,275 mmol) a 5-bróm-7-metoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazín sa spojí v THF (1,4 ml). Zmes sa potom ochladí na 0°C a spracuje sa s NaHMDS (302 μl , 0,302 mmol, 1 mol/l v THF). Potom sa chladiaci kúpeľ odstráni a reakčná zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti. Potom sa reakčná zmes vleje do oddeľovacieho lievika obsahujúceho nasýtený NaHCO_3 a vodná vrstva sa extrahuje EtOAc (3x20 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú soľným roztokom, vysušia sa MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa. Prečistením surového produktu chromatografiou na stĺpci silikagélu (10 % EtOAc až 30 % EtOAc v hexánoch) sa získa hnedý olej. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,73 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,45 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 4,31-4,00 (m, 5H), 3,75 (s, 3H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,05-1,02 (m, 1H), 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,90-0,75 (m, 1H), 0,52-0,49 (m, 2H), 0,35-0,25 (m, 1H); HRMS (ESI), m/z 453,0459 [M^+ , vypočítané pre $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{BrCl}$ 453,0455].

Príklad 557

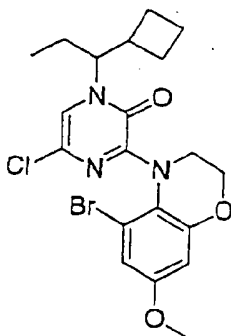
5-chlór-3-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-cyklobutylpropyl)-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví vo forme žltého oleja spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 413 s použitím 3,5-dichlór-1-(1-cyklobutylpropyl)-2(1H)-pyrazinónu a 7-chlór-5-metoxyindolín-hydrochloridu ako východiskových zložiek. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,74 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,90-4,80 (m, 1H), 4,34 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,10 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,18-2,12 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 6H), 1,55-1,43 (m, 1H), 0,84 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); HRMS (ESI) m/z 408,1270 $[(M+H)^+]$, vypočítané pre $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2$ 408,1246].

Príklad 558

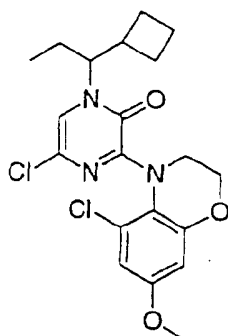
3-(5-bróm-7-metoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazín-4-yl)-5-chlór-1-(1-cyklobutylpropyl)-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví vo forme hnedého oleja spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 556 s použitím 3,5-dichlór-1-(1-cyklobutylpropyl)-2(1H)-pyrazinónu a 5-bróm-7-metoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazínu ako východiskových zložiek. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,73 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,45 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 4,90-4,85 (m, 1H), 4,50-3,88 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 2,58-2,50 (m, 1H), 2,18-2,13 (m, 1H), 1,85-1,65 (m, 6H), 1,50-1,40 (m, 1H), 0,83 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); HRMS (ESI) m/z 468,0665 $[M^+]$, vypočítané pre $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{BrCl}$ 468,0690].

Príklad 559

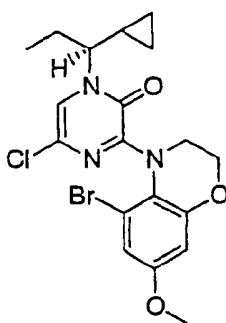
3-(5-bróm-7-metoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazín-4-yl)-5-chlór-1-(1-cyklobutylpropyl)-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví vo forme žltého oleja spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 556 s použitím 3,5-dichlór-1-(1-cyklobutylpropyl)-2(1H)-pyrazinónu a 5-chlór-7-metoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazínu ako východiskových zložiek. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,70 (s, 1H), 6,55 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 4,88 (s br, 1H), 4,40-4,00 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 2,60-2,45 (m, 1H), 2,18-2,12 (m, 1H), 1,96-1,60 (m, 6H), 1,56-1,36 (m, 1H), 0,83 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); HRMS (ESI) m/z 424,1199 $[(M+H)^+]$, vypočítané pre $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{Br}_2$ 424,1195].

Príklad 560

3-(5-bróm-7-metoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazín-4-yl)-5-chlór-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinón

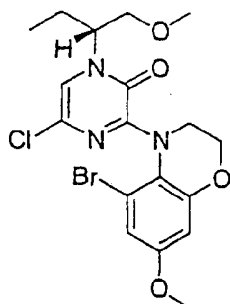


Titulná zlúčenina sa pripraví vo forme oleja spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 556 s použitím 3,5-dichlór-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinónu a 5-bróm-7-metoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazínu ako východiskových zložiek. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,03 (s, 1H), 6,73 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 4,44-3,89 (m, 5H), 3,75 (s, 3H), 1,96-1,70 (m, 2H), 1,12-1,00 (m, 1H), 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,84-0,72 (m, 1H), 0,56-0,44 (m, 2H),

0,35-0,25 (m, 1H); HRMS (ESI) m/z 454,0518 $[(M+H)^+]$, vypočítané pre $C_{19}H_{22}N_3O_3BrCl$ 454,0533].

Príklad 561

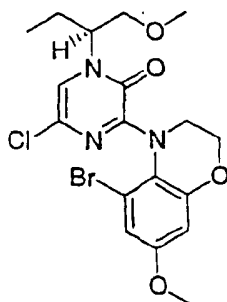
3-(5-bróm-7-metoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazín-4-yl)-5-chlór-1-[(1R)-(1-metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví vo forme oleja spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 556 s použitím 3,5-dichlór-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinónu a 5-bróm-7-metoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazínu ako východiskových zložiek. 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,05 (s, 1H), 6,73 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,09-4,86 (m, 1H), 4,50-3,84 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,70-3,52 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,92-0,76 (m, 5H); HRMS (ESI) m/z 457,0410 $[M^+]$, vypočítané pre $C_{18}H_{21}N_3O_4BrCl$ 457,0404].

Príklad 562

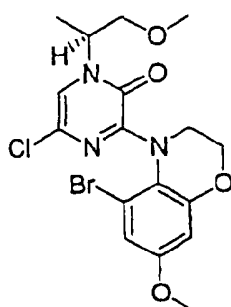
3-(5-bróm-7-metoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazín-4-yl)-5-chlór-1-[(1S)-(1-metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví vo forme oleja spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 556 s použitím 3,5-dichlór-1-[(1S)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinónu a 5-bróm-7-metoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazínu ako východiskových zložiek. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,05 (s, 1H), 6,73 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 5,08-4,86 (m, 1H), 4,52-3,84 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,68-3,52 (m, 2H), 3,34 (m, 3H), 2,00-0,80 (m, 5H); HRMS (ESI) m/z 458,0457 $[(M+H)^+]$, vypočítané pre $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{BrCl}$ 458,0482].

Príklad 563

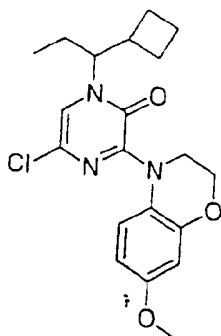
3-(5-bróm-7-metoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazín-4-yl)-5-chlór-1-[(1S)-2-metoxy-1-metyletyl]-2-(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví vo forme oleja spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 556 s použitím 3,5-dichlór-1-[(1S)-2-metoxy-1-metyletyl]-2(1H)-pyrazinónu a 5-bróm-7-metoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazínu ako východiskových zložiek. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,06 (s, 1H), 6,74 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,24-5,10 (m, 1H), 4,52-3,86 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,57 (d, $J = 3,7$ Hz, 2H), 3,35 (m, 3H), 1,41 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); HRMS (ESI) m/z 444,0339 $[(M+H)^+]$, vypočítané pre $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4\text{BrCl}$ 444,0326].

Príklad 564

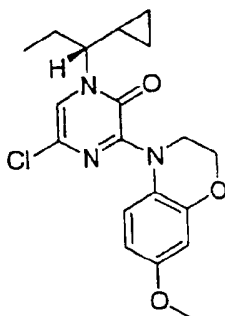
5-chlór-1-(1-cyklobutylpropyl)-3-(7-metoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazín-4-yl)-2(1H)pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví vo forme oleja spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade aaa s použitím 3,5-dichlór-1-(1-cyklobutylpropyl)-2(1H)-pyrazinónu a 7-metoxi-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazínu ako východiskových zložiek. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,91 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,46-6,41 (m, 2H), 4,92-4,82 (m, 1H), 4,34-4,31 (m, 2H), 4,20-4,16 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,64-2,50 (m, 1H), 2,24-2,12 (m, 1H), 1,96-1,40 (m, 7H), 0,84 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); HRMS (ESI) m/z 390,1595 $[(M+H)^+]$, vypočítané pre $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$ 390,1584].

Príklad 565

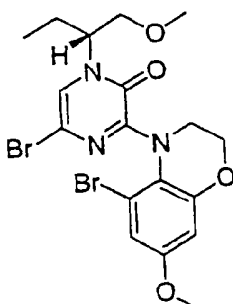
5-chlór-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-3-(7-metoxi-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazín-4-yl)-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví vo forme oleja spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 556 s použitím 3,5-dichlór-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinónu a 7-metoxi-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazínu ako východiskových zložiek. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,98 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,44 -6,41 (m, 2H), 4,33-4,30 (m, 2H), 4,18-4,08 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,10-1,00 (m, 1H), 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,81-0,77 (m, 1H), 0,60-0,48 (m, 2H), 0,38-0,20 (m, 1H); HRMS (ESI) m/z 376,1452 $[(M+H)^+]$, vypočítané pre $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$ 376,1428].

Príklad 566

3-(5-bróm-7-metoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazín-4-yl)-5-bróm-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón



Titulná zlúčenina sa pripraví vo forme oleja spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 556 s použitím 3,5-dibróm-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinónu a 5-bróm-7-metoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazínu ako východiskových zložiek. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,14 (s, 1H), 6,75 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,08-4,86 (m, 1H), 4,50-3,88 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,70-3,52 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,92-1,70 (m 2H), 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H); HRMS (ESI) m/z 501,9992 $[(M+H)^+]$, vypočítané pre $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{Br}_2$ 501,9977].

Využitie

Hodnotenie biologickej aktivity stanovením väzby na CRF-R1 receptor

Nižšie je opísaný spôsob izolácie bunkových membrán obsahujúcich klonované CRF-R1 ľudské receptory na použitie v štandardnom stanovení väzby a taktiež spôsob vlastného stanovenia.

Potrebná mRNA sa izoluje z ľudského hipokampu. Získaná mRNA sa reverzne transkribuje s použitím oligo (dt) 12-18 a kódujúci región sa amplifikuje metódou PCR od štart kodónu do stop kodónu. Získaný PCR fragment sa klonuje do EcoRV miesta pGEMV odkiaľ sa vyberie s použitím XhoI + XbaI a klonuje sa do XhoI + XbaI miest vektora pm3ar (ktorý obsahuje CMV promótor, SV40 't' miesto pre zostrih a skoré poly-A signály, sekvenciu rozpoznávajúcu počiatok replikácie vírusu

Epsteina-Barrovej a selektovateľný hygromycínový marker). Získaný expresný vektor nazvaný phchCRFR sa transfektuje do buniek 293EBNA a bunky, ktoré si zachovávajú epizóm sa selektujú v prítomnosti 400 μM hygromycínu. Bunky, ktoré prežijú selekciu počas 4 týždňov sa spoja, vytvoria sa im podmienky na kultiváciu v suspenzii a použijú sa na získanie membrán na stanovenie väzby opísanej nižšie. Podiely obsahujúce asi 1×10^8 suspendovaných buniek sa odstredia a získané pelety sa zmrazia.

Pri stanovení väzby sa zmrazená peleta opísaná vyššie obsahujúca bunky 293EBNA transfekované hCRFR1 receptormi homogenizuje v 10 ml ľadovo chladného tkanivového pufru (obsahuje 50 mM HEPES pufru pH 7,0, 10 mM MgCl_2 , 2 mM EGTA, 1 $\mu\text{g/l}$ aprotinínu, 1 $\mu\text{g/ml}$ leupeptínu a 1 $\mu\text{g/ml}$ pepstatínu). Homogenizát sa odstreďuje 12 minút pri 40 000xg a po odstredení sa vzniknutá peleta rehomogenizuje v 10 ml tkanivového pufru. Po ďalšom odstredení pri 40 000xg počas 12 minút sa peleta resuspenduje na použitie v stanovení na koncentráciu proteínu 360 $\mu\text{g/ml}$.

Stanovenie väzby sa uskutoční v 96 jamkových doštičkách; každá jamka má kapacitu 300 μl . Do každej jamky sa vnesie 50 μl príslušného riedenia testovaného liečiva (konečná koncentrácia liečiv je v rozmedzí 10^{-10} - 10^{-5} M), 100 μl ^{125}I -ovčieho-CRF (^{125}I -o-CRF) (konečná koncentrácia 150 pM) a 150 μl bunkového homogenátu opísaného vyššie. Doštičky sa potom inkubujú 2 hodiny pri teplote miestnosti a potom sa inkubát prefiltruje cez filtre GF/F (vopred nasýtené 0,3 % polyetylénimínom) s použitím vhodného systému na zber buniek. Filtre sa potom dvakrát premyjú ľadovo chladným pufrom na stanovenie, potom sa vyberú a na počítači gama častíc sa stanoví rádioaktivita jednotlivých filtrov.

Krivky inhibície väzby ^{125}I -o-CRF na bunkové membrány pri rôznych riedeniach hodnoteného liečiva sa hodnotia iteračným programom na vyhodnocovanie kriviek LIGAND (P. J. Munson a D. Rodbard, *Anla. Biochem.* 107:220 (1980), kde s použitím uvedeného programu sa získajú hodnoty K_i inhibície, ktoré sa potom použijú na vyhodnotenie biologickej aktivity.

Zlúčenina sa považuje za aktívnu, pokiaľ má hodnotu K_i pre inhibíciu CRF menšiu ako asi 10 000 nM. Výhodné zlúčeniny majú hodnotu K_i pre inhibíciu CRF menšiu ako asi 1000 nM. Ešte výhodnejšie zlúčeniny majú hodnotu K_i pre inhibíciu CRF menšiu ako asi 100 nM.

Bolo preukázané, že v stanovení väzby na CRF-R1 receptor v teste stanovenia biologickej aktivity majú zlúčeniny podľa vynálezu hodnoty K_i pre inhibíciu CRF menšiu ako asi 10 000 nM.

Alternatívny test hodnotenia biologickej aktivity metódou stanovenia väzby na CRF-R1 receptor.

Nižšie je opísaný spôsob izolácie bunkových membrán obsahujúcich klonované CRF-R1 ľudské receptory na použitie v štandardnom stanovení väzby a taktiež spôsob vlastného stanovenia.

Potrebná mRNA sa izoluje z ľudského hippocampu. Získaná mRNA sa reverzne transkribuje s použitím oligo (dt) 12-18 a kódujúci región sa amplifikuje metódou PCR od štart kodónu do stop kodónu. Získaný PCR fragment sa klonuje do EcoRV miesta pGEMV odkiaľ sa vyberie s použitím XhoI + XbaI a klonuje sa do XhoI + XbaI miest vektora pm3ar (ktorý obsahuje CMV promótor, SV40 't' miesto pre zostrih a skoré poly-A signály, sekvenciu rozpoznávajúcu počiatok replikácie vírusu Epsteina-Barrovej a selektovateľný hygromycínový marker). Získaný expresný vektor nazvaný phchCRFR sa transfektuje do buniek 293EBNA a bunky, ktoré si zachovávajú epizóm sa selektujú v prítomnosti 400 μ M hygromycínu. Bunky, ktoré prežijú selekciu počas 4 týždňov sa spoja, vytvoria sa im podmienky na kultiváciu v suspenzii a použijú sa na získanie membrán na stanovenie väzby opísanej nižšie. Bunky HEK 293 EBNA-1 (HEK 293E, Invitrogen, CA) sa transfektujú vektorom kódujúcim ľudský CRF-R1 gén štandardným spôsobom s použitím kalcium-fosfátu. Sekvencia vektora zahŕňa časť rozpoznávajúcu oriP počiatok replikácie, umožňujúcu zachovanie epizómu v bunkách exprimujúcich gén EBNA-1 a gén rezistencie na hygromycín. Po transfekcii sa bunky zozbierajú a vnesú sa do média obsahujúceho hygromycín na selekciu buniek exprimujúcich CRF-R1. Po izolácii sa bunkový pool CL0138 vyhodnotí testom s použitím rádioligandu a funkčným testom. Bunky sa

potom uchovávať v Dulbecco-modifikovanom Eagle médiu (DMEM) obsahujúcom 10 % obj./obj. fetálneho hovädzieho séra, 2 mM L-glutamínu a 400 µg/ml hygromycínu. Pelety obsahujúce bunky vyššie uvedenej bunkovej línie sa použijú v CRF₁ kompetitívnom stanovení väzby. Alikvótne podiely obsahujúce asi 1×10^8 suspendovaných buniek sa potom odstredia a získané pelety sa potom zmrazia a uchovávať sa pri -80 °C.

Ako zdroj membrán exprimujúcich receptory CRF₁ receptory sa v stanovení väzby použije zmrazená peleta opísaná vyššie obsahujúca bunky 293EBNA transfektované hCRF₁ receptormi alebo tkanivo prednej mozgovej kôry krysy vybrané zo zmrazených mozgov krýs. Tkanivo alebo pelety alebo celé bunky sa nechajú roztopiť na ľade a homogenizujú sa v tkanivovom pufri (obsahuje 50 mM HEPES, 10 mM MgCl₂, 2 mM EGTA a po 1 µg/l aprotinínu, leupeptínu a pepstatínu, pH 7 pri 23 °C) s použitím Brinkmanovho Polytrónu (PT-10, nastavenie 6 na 10 sekúnd). Homogenát sa potom odstreďuje 12 minút pri 48 000xg a získaná peleta sa premyje s použitím ďalšieho stupňa zahrňujúceho resuspendáciu a odstredenie. Membrány z prednej mozgovej kôry krysy sa spracujú podobne s tým rozdielom, že postup zahŕňa ešte jeden stupeň zahrňujúci premývanie/odstredenie. Finálna peleta sa suspenduje v tkanivovom pufri a koncentrácia proteínu sa stanoví stanovením s kyselinou bicínchónínovou (BCA) (Pierce, Rockford, IL) s použitím hovädzieho sérového albumínu ako štandardu. Rovnovážne kompetitívne stanovenie väzby na zistenie väzbových afínit zlúčenín na CRF₁ receptory sa uskutoční modifikáciou spôsobu opísaného vyššie (Arvantis a sp., 1999; Romiger a sp., 1998). Všetky ligandy majúce malú veľkosť molekuly sa najskôr uvedú do roztoku do 100 % DMS v koncentrácii 10^{-2} mol/l a potom sa riedia do pufru na stanovenia, ktorý má rovnaké zloženie ako tkanivový pufor s tým rozdielom, že obsahuje 0,15 mM bacitracínu a 0,1 % hmotn./obj. ovalbumínu. Kompetičné stanovenia sa uskutočnia na 96 jamkových doštičkách na jedno použitie v celkovom objeme 300 µl. Reakcia sa zahájí prídavkom 50 µl zlúčenín zúčastňujúcich sa kompetičnej reakcie v 12 koncentráciách (konečné koncentrácie sú v rozmedzí od 10^{-11} do 10^{-5} M), 100 µl pufru na stanovenie obsahujúceho rádioligand, [¹²⁵I] ovčie CRF (konečná koncentrácia 150 pM) a 150 µl membránového homogenizátu (obsahujúceho 5-10 µg proteínu). Reakčné zmesi sa potom inkubujú do rovnováhy 2 h pri 23 °C. Špecifická väzba sa stanoví pomocou 10

μM DMP 696 alebo SC241 pre CRF_1 receptory. Kompetičné stanovenie väzby sa ukončí rýchlou filtráciou cez filtre zo sklenených vlákien GF/C (vopred napustené roztokom 0,3 % obj./obj. polyetylénimínu) s použitím zariadenia na zber buniek z 96 jamkových doštičiek s následným dvojnásobným až trojnásobným premytím filtrov 0,3 ml chladného premývacieho pufru (PBS, pH 7,0 s obsahom 0,01 % Tritonu X-100). Filtre sa potom vysušia a vyhodnotia sa na počítači gama častíc alebo na prístroji Packard Top Counter pre 96 jamkové doštičky s 80 % účinnosťou. Kompetičné stanovenie väzby s použitím prednej mozgovej kôry krýs sa uskutoční podobne s tým rozdielom, že sa použije odlišná koncentrácia rádioligandu [^{125}I]-ovčieho CRF (konečná koncentrácia asi 200 pM) a membránového proteínu (40-65 μg /jamka).

Inhibícia väzby [^{125}I]-ovčieho CRF na bunky membrány v závislosti od zvyšujúcich sa koncentrácií hodnotených liečiv sa analyzuje vyhodnotením získaných dát v kompetičnej rovnici pomocou programu pre iteračnú nelineárnu regresiu Prism (GraphPad Prism, San Diego, CA) na získanie väzbových afínít (hodnoty IC_{50} alebo K_i) ligandov pre CRF_1 receptory. Zlúčenina sa považuje za aktívnu ak má hodnotu K_i pre inhibíciu väzby [^{125}I]-ovčieho CRF menšiu ako asi 10 000 nM.

Inhibícia aktivity adenylátcyklázy stimulovaná CRF

Stanovenie inhibície aktivity adenylátcyklázy stimulovanej CRF je možné uskutočniť spôsobom opísaným autormi Battaglia a sp., Synapse 1:572 (1987). Stručne opísané, stanovenie sa uskutoční pri 37 °C v priebehu 10 minút v 200 ml pufru obsahujúceho 100 mM Tris-HCl (pH 7,4 pri 37 °C), 10 mM MgCl_2 , 0,4 mM EGTA, 0,1 % BSA, 1 mM izobutylmetyl xantínu (IBMX), 250 j/ml fosfokreatínkinázy, 5 mM kreatín-fosfátu, 100 mM guanozín-5'-trifosfátu, 100 nM oCRF, antagonistické peptidy (koncentrácia v rozmedzí 10^{-9} až 10^{-6}m) a 0,8 mg (vlhká hmotnosť) originálneho tkaniva. Reakcia sa začne prídavkom 1 mM ATP [^{32}P]ATP (asi 2-4 mCi/skúmavka) a ukončí sa prídavkom 100 ml 50 mM Tris-HCl, 45 mM ATP a 2 % natrium-dodecylsulfátu. Na monitorovanie výťažku cAMP sa do každej skúmavky pred separáciou vnesie 1 μl [^3H]cAMP (asi 40 000 dpm). Separácia [^{32}P]cAMP od [^{32}P]ATP sa uskutoční na stĺpcoch Dowexu a oxidu hlinitého sekvenčnou elúciou.

Biologické stanovenie *in vivo*

Aktivitu zlúčenín podľa vynálezu *in vivo* je možné stanoviť niektorým z dostupných a v odbore uznávaných biologických stanovení. Medzi takéto typické testy patria šokový akustický test, schodiskový test a test chronického podávania. Vyššie uvedené a ďalšie modelové skúšky vhodné na hodnotenie zlúčenín podľa vynálezu sú opísané v práci C. W. Berridge a A. J. Dunn, *BrainResearch Reviews* 15:71 (1990).

Na hodnotenie zlúčenín je možné zvoliť ľubovoľné druhy hlodavcov alebo malých cicavcov.

Zlúčeniny podľa vynálezu je možné využiť pri liečení nerovnováh spojených s abnormálnymi hladinami faktora uvoľňujúceho kortikotropín u pacientov trpiacich depresiou, afektívnymi poruchami a/alebo úzkosťou.

Zlúčeniny podľa vynálezu je na liečenie uvedených porúch možné podávať spôsobmi, pri ktorých dochádza k styku účinnej zložky s miestom pôsobenia účinnej zložky v tele cicavca. Zlúčeniny podľa vynálezu je možné podávať každým spôsobom vhodným na použitie v spojení s farmaceutickými prostriedkami, a to ako jednotlivé liečivo alebo v spojení s ďalšími terapeutickými prostriedkami. Zlúčeniny podľa vynálezu je možné podávať samotné, ale zvyčajne sa podávajú s farmaceuticky prijateľným nosičom vybraným na základe zvoleného spôsobu podania a štandardnej farmaceutickej praxe.

Veľkosť podanej dávky sa bude líšiť v závislosti od použitia a od známych faktorov ako je farmakodynamický charakter daného prostriedku a spôsob a cesta podania; vek príjemcu, jeho hmotnosť a zdravotný stav; podstata a závažnosť symptómov; druh súčasne prebiehajúcej terapie; a požadovaný účinok. Pri liečení vyššie uvedených chorôb a stavov sa zlúčeniny podľa vynálezu podávajú orálne v dennej dávke účinnej zložky od 0,002 do 200 mg/kg telesnej hmotnosti. Zvyčajne je na dosiahnutie požadovaného farmakologického účinku účinná dávka 0,01 až 10 mg/kg podaná denne v jednej až v štyroch rozdelených dávkach.

Liekové formy (kompozície) vhodné na podávanie obsahujú od asi 1 mg do asi 100 mg účinnej zložky v jednotkovej dávke liečiva. V týchto farmaceutických kompozíciách je obsah účinnej zložky zvyčajne v rozmedzí od asi 0,5 do 95 % hmotnostných vzťahnutých na celkovú hmotnosť kompozície.

Účinnú zložku je možné podávať v tuhých liekových formách, ako sú kapsuly, tablety a prášky; alebo v tekutých liekových formách ako sú tinktúry, sirupy a/alebo suspenzie. Zlúčeniny podľa vynálezu je možné taktiež podávať parenterálne v sterilných tekutých liekových formách.

Na použitie v želatínových kapsulách je možné použiť kompozíciu obsahujúcu účinnú zložku a vhodný nosič, ako je, ale bez obmedzenia na uvedené prostriedky, laktóza, škrob, magnézium-stearát, kyselina steárová alebo deriváty celulózy. Podobné riedidlá je možné použiť na prípravu lisovaných tabliet. Tak tablety, ako aj kapsuly je možné pripraviť vo forme s riadeným uvoľňovaním umožňujúcim kontinuálne uvoľňovanie liečiva v závislosti od času. Lisované tablety môžu byť opatrené povlakovou cukrovou vrstvou alebo filmovým povlakom na zamaskovanie nepríjemnej chuti alebo na ochranu účinnej zložky pred vonkajšími atmosférickými vplyvmi alebo na dosiahnutie selektívneho rozpadu tablety v gastrointestinálnom trakte.

Tekuté liekové formy na orálne podanie môžu obsahovať farbivá a aromatizujúce prísady na dosiahnutie lepšej prijateľnosti liečiva pre pacienta.

Vhodné nosiče na parenterálne podanie všeobecne zahŕňajú vodu, farmaceuticky prijateľné oleje, soľný roztok, vodnú dextrózu (glukózu) a príbuzné roztoky cukrov a glykoly, ako je propylénglykol alebo polyetylénglykol. Roztoky na parenterálne podanie výhodne obsahujú vo vode rozpustnú soľ účinnej zložky, vhodné stabilizátory a ak je to potrebné, tlmivé prostriedky. Vhodnými stabilizačnými prostriedkami sú antioxidačné prostriedky, ako je hydrogensiričitan sodný, siričitan sodný alebo kyselina askorbová, buď jednotlivito alebo kombinovane. Taktiež je možné použiť kyselinu citrónovú a jej soli a EDTA. Okrem toho môžu parenterálne roztoky obsahovať konzervačné prostriedky, ako je benzalkónium-chlorid, metylparabén alebo propylparabén a chlórbutanol.

Vhodné farmaceuticky prijateľné nosiče sú opísané v práci "Remington's Pharmaceutical Sciences", A. Osol, štandardná práca z tohto odboru.

Ako vhodné liekové formy na podanie zlúčenín podľa vynálezu je možné uviesť nasledujúce liekové formy:

Kapsuly

Kapsuly vo veľkom počte sa pripravujú naplnením tvrdých želatínových kapsúl zložených z dvoch častí zmesi obsahujúcej 100 mg práškovej účinnej zložky, 150 mg laktózy, 50 mg celulózy a 6 mg magnézium-stearátu.

Mäkké želatínové kapsuly

Pripraví sa zmes účinnej zložky v jedlom oleji, ako je sójový olej, olej z bavlníkových semien alebo olivový olej a vstrekuje sa spôsobmi pozitívneho vnesenia do želatíny na prípravu mäkkých želatínových kapsúl obsahujúcich 100 mg účinnej zložky. Kapsuly sa potom premyjú a vysušia.

Tablety

Tablety vo veľkom počte sa pripravujú všeobecne známymi spôsobmi tak, aby dávková jednotka, t.j. jedna tableta, obsahovala 100 mg účinnej zložky, 0,2 mg koloidného oxidu kremičitého, 5 mg magnézium-stearátu, 275 mg mikrokryštalickej celulózy, 11 mg škrobu a 98,8 mg laktózy. Na korekciu chuti alebo vône alebo na oddialenie adsorpcie je možné aplikovať vhodné povlaky.

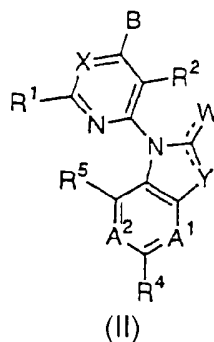
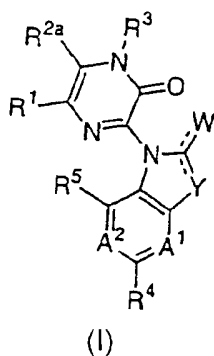
Zlúčeniny podľa vynálezu je možné taktiež použiť ako reagenčné prostriedky alebo štandardy v biochemických štúdiách neurologických funkcií, dysfunkcií a chorôb.

Aj keď vynález je opísaný pomocou niektorých výhodných uskutočnení a príkladov, pracovníkom v odbore bude zrejmé, že sú možné aj ďalšie uskutočnenia. Vynález teda nie je obmedzený na konkrétne opísané uskutočnenia a príklady, ale

umožňuje ich modifikácie alebo variácie bez toho, aby došlo k odchýleniu od podstaty vynálezu, ktorého plný rozsah je vymedzený v pripojených patentových nárokoch.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) alebo (II):



alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ, kde:

X znamená N alebo CR^1 ;

s výhradou, že keď X znamená N, R^1 nemôže znamenať ani $-NR^9R^{10}$ ani $-NR^9COR^9$;

W znamená $=O$, $=S$, $-H$ alebo $(-H, -H)$;

Y znamená $-C(=O)-$, $-C(R^Y)_2-$, $-C(R^Y)_2CH_2-$, $-OCH_2-$, $-SO_nCH_2-$, $-N=$, $-NR^Y-$, $-O-$ alebo $-CH=$;

R^Y nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, metyl, etyl a halogén C_1 - C_2 alkyl;

B znamená R^3 , NHR^3 , NR^3R^1 , OR^3 alebo SO_nR^3 ;

R^1 nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, halogén, $-CN$, halogén C_1 - C_4 alkyl, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^9$, $-COR^{10}$, $-OR^{10}$, SH , $-S(O)_nR^{12}$, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl a C_4 - C_8 cykloalkylalkyl;

kde každá zo skupín zahrňujúcich C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkinyl, C_3 -

C₆cykloalkyl alebo C₄-C₈cykloalkylalkyl je prípadne substituovaná skupinou zo skupiny zahrňujúcej halogén, CN, halogénC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR⁹, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH alebo -S(O)_nR¹²;

R² znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, halogén, CN, halogénC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR⁹, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH, -S(O)_nR¹², C₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl alebo C₄-C₈cykloalkylalkyl; kde každá zo skupín zahrňujúcich C₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl alebo C₄-C₈cykloalkylalkyl je prípadne substituovaná skupinou zo skupiny zahrňujúcej halogén, CN, halogénC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR⁹, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH alebo -S(O)_nR¹²;

R^{2a} znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, F, Cl, Br, -CN, -OH, metyl, etyl, propyl, cyklopropyl, cyklobutyl, metoxy, etoxy, propoxy, C₁-C₃alkoxy, cyklopropyloxy-, -OCF₃, -CF₃-, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)N(H)CH₃, -C(O)N(H)CH₂CH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)N(CH₃)CH₂CH₃, -C(O)N(CH₂CH₃)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -S(O)₂N(CH₃)CH₂CH₃, -S(O)₂N(CH₂CH₃)₂, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂CH₂CH₃, -NH₂, -N(H)CH₃, -N(H)CH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₂CH₃)₂ alebo N(H)CF₃;

R³ znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₁₀alkyl, C₃-C₁₀alkenyl, C₃-C₁₀alkinyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₁₀cykloalkenyl alebo C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl;

kde jeden atóm uhlíka v každom z cykloalkylových kruhov môže byť nahradený O, S alebo NR⁹; a kde každá zo skupín zahrňujúcich C₁-C₁₀alkyl, C₃-C₁₀alkenyl, C₃-C₈alkinyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₁₀cykloalkenyl alebo C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl je prípadne substituovaná 1, 2 alebo 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₁₀alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, halogén, halogénC₁-C₄alkyl, kyano, -OR⁷, SH, S(O)_nR¹¹, -COR⁶, -NHR⁶SO₂R⁸, -OC(O)NR⁶R⁷, -N³, -OC(O)OR⁷, -CO₂R⁸, -OC(O)R⁶, -NR⁷COR⁶, -N(COR⁶)₂, -NR⁷CONR⁶R⁷, -NR⁷CO₂R⁸, -NR⁶R⁷, -CONR⁶R⁷, -CO₂H, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

alternatívne R^3 znamená $-OR^{3a}$, $-NR^{3a}R^{3b}$, $-NHR^{3a}$, $-SO_nR^{3a}$, $-SO_2NHR^{3a}$, $-SO_2NR^{3a}R^{3b}$, $-COR^{3a}$, $-CONHR^{3a}$ alebo $-CONR^{3a}R^{3b}$;

R^{3a} a R^{3b} každý nezávisle znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkinyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, C_2 - C_{10} alkoxyalkyl, C_5 - C_{10} cykloalkenyl a C_6 - C_{10} cykloalkenylalkyl;

kde jeden atóm uhlíka v každom z cykloalkylových kruhov môže byť nahradený O, S alebo NR^9 ; a kde každá zo skupín zahrňujúcich C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkinyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, C_2 - C_{10} alkoxyalkyl, C_5 - C_{10} cykloalkenyl a C_6 - C_{10} cykloalkenylalkyl je prípadne substituovaná 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_{10} alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, halogén, halogén C_1 - C_4 alkyl, kyano, $-OR^7$, SH, $-S(O)_nR^{11}$, $-COR^6$, $-CO_2R^8$, $-OC(O)R^6$, $-NR^7COR^6$, $-N(COR^6)_2$, $-NR^7CONR^6R^7$, $-NR^7CO_2R^8$, $-NR^6R^7$, $-NHR^6SO_2R^8$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-N_3$, $-OC(O)OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO_2H$, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

R^4 znamená skupinu pri každom výskyte nezávisle zvolenú zo skupiny zahrňujúcej $-H$, $-OR^{10}$, $-COR^9$, $-CO_2R^8$, $-CONR^9R^{10}$, $-CN$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_nR^{12}$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-NO_2$, halogén, C_1 - C_6 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_6 alkoxy, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkinyl, aryl a heteroaryl;

kde skupiny zahrňujúce C_1 - C_6 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl a C_2 - C_6 alkinyl sú prípadne substituované $-OR^{10}$, $-COR^9$, $-CO_2R^8$, $-CONR^9R^{10}$, $-CN$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_nR^{12}$ alebo halogénom;

A^1 znamená CR^5 alebo N;

A^2 znamená CR^5 alebo N;

R^5 znamená skupinu pri každom výskyte nezávisle zvolenú zo skupiny zahrňujúcej $-H$, C_1 - C_{10} alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkoxy, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, $-NO_2$, halogén, $-CN$, $-NR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CO_2R^8$, $-COR^6$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO(NOR^9)R^{11}$, $-CO_2R^8$,

$-S(O)_2NR^9R^{10}$ a $-S(O)_nR^{11}$;

kde skupiny zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl a C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl sú prípadne substituované 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_4 alkenyl, C_2 - C_4 alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_8 cykloalkylalkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, $-NO_2$, halogén, CN, $-NR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CO_2R^8$, $-COR^6$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO_2R^8$, $-CO(NOR^9)R^7$ a $-S(O)_nR^{11}$;

alternatívne môžu dve skupiny R^5 umiestnené na susediacich atónoch tvoriť 5-7 členný kondenzovaný kruh, čiastočne nasýtený alebo nenasýtený, prípadne obsahujúci 1-2 -O- alebo $-SO_n-$ alebo 1-3 atómy N ako heteroatómy s tou výhradou, že kruh neobsahuje žiadne väzby S-S, O-O, S-O alebo N-S;

kde uvedený 5-7 členný kondenzovaný kruh je prípadne substituovaný skupinou zvolenou zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_8 cykloalkylalkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, $-NO_2$, halogén, CN, $-NR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CO_2R^8$, $-COR^6$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO_2R^8$, $-CO(NOR^9)R^7$ a $-S(O)_nR^{11}$;

R^6 a R^7 nezávisle od seba a pri každom výskyte každý znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, C_1 - C_6 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_8 alkoxyalkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, C_5 - C_{12} bis(alkoxy)alkyl, aryl, aryl(C_1 - C_4 alkyl)-, heteroaryl alebo heteroaryl(C_1 - C_4 alkyl);

alternatívne NR^6R^7 tvoria piperidín, pyrrolidín, piperazín, N-metylpiperazín, morfolín alebo tiomorfolín;

R^8 znamená nezávisle pri každom výskyte skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, aryl, aryl(C_1 - C_4 alkyl)-, heteroaryl alebo heteroaryl(C_1 - C_4 alkyl);

R^9 a R^{10} každý nezávisle a pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_5 alkenyl, C_3 - C_6 alkinyl, C_3 -

C₆cykloalkyl, C₂-C₆alkoxyalkyl a C₄-C₇cykloalkylalkyl;

R¹¹ nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, aryl, aryl(C₁-C₄alkyl)-, heteroaryl, heteroaryl(C₁-C₄alkyl) alebo -NR⁶R⁷;

R¹² nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl alebo C₄-C₇cykloalkylalkyl;

aryl znamená fenylovú alebo naftylovú skupinu, kde každá z uvedených skupín môže byť prípadne substituovaná 1 až 5 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₇cykloalkylalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, halogén, halogénC₁-C₄alkyl, kyano, -OR³⁰, -SH, -S(O)_nR³², -COR³², -CO₂R²⁸, -OC(O)R³², -NR²⁹COR²⁹, -N(COR³²)₂, -NR²⁹CONR²⁹R³⁰, -NR²⁹CO₂R²⁸, -NR²⁹R³⁰ a -CONR²⁹R³⁰;

heteroaryl znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, chinolyl, izochinolyl, tienyl, imidazolyl, tiazolyl, indolyl, pyrolyl, oxazolyl, benzofuranyl, benzotienyl, benzotiazolyl, izoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl alebo indazolyl, kde každá z uvedených skupín môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₇cykloalkylalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, halogén, halogénC₁-C₄alkyl, kyano, -OR³⁰, -SH, -S(O)_nR³², -COR³², -CO₂R²⁸, -OC(O)R³², -NR²⁹COR²⁹, -N(COR³²)₂, -NR²⁹CONR²⁹R³⁰, -NR²⁹CO₂R²⁸, -NR²⁹R³⁰ a -CONR²⁹R³⁰;

heterocyklyl znamená nasýtenú alebo čiastočne nasýtenú heteroarylovú skupinu prípadne substituovanú 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₇cykloalkylalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, halogén, halogénC₁-C₄alkyl, kyano, -OR³⁰, -SH, -S(O)_nR³², -COR³², -CO₂R³², -OC(O)R³², -NR²⁹COR²⁹, -N(COR³²)₂, -NR²⁹CONR²⁹R³⁰, -NR²⁹CO₂R³², -NR²⁹R³⁰ a -CONR²⁹R³⁰;

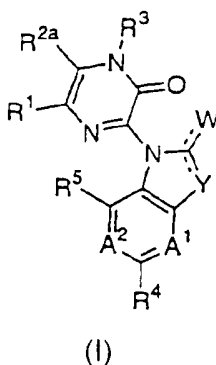
R^{28} znamená skupinu nezávisle při každém výskytu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, fenyl alebo fenyl(C_1 - C_4)alkyl-;

R^{29} a R^{30} každý znamená skupinu nezávisle při každém výskytu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_6 alkoxyalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl;

R^{32} znamená skupinu nezávisle při každém výskytu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl alebo C_4 - C_7 cykloalkylalkyl; a

n znamená 0, 1 alebo 2.

2. Zlúčenina podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I):



alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ, kde:

W znamená (-H, -H);

Y znamená $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2-$ alebo $-OCH_2$;

R^1 znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, halogén, $-CN$, halogén C_1 - C_2 alkyl, $-OR^{10}$, C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_4 alkenyl, C_2 - C_4 alkinyl, C_3 - C_4 cykloalkyl a C_4 - C_6 cykloalkylalkyl;

kde každá zo skupín zahrňujúcich C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_4 alkenyl a C_2 - C_4 alkinyl je

prípadne substituovaná skupinou zo skupiny zahrňujúcej F, Cl, Br, CN, -OH, -CH₃, -OCH₃, -CF₃ alebo -OCF₃;

R^{2a} znamená H, F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, -OCH₃, -CF₃ alebo -OCF₃;

R³ znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₈alkyl, C₃-C₈alkenyl, C₃-C₈alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₀cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₆cykloalkenyl alebo C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl;

kde každá zo skupín zahrňujúcich C₁-C₈alkyl, C₃-C₈alkenyl, C₃-C₈alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₀cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₆cykloalkenyl alebo C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl je prípadne substituovaná 1, 2 alebo 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej metyl, etyl, cyklopropyl, cyklobutyl, F, Cl, Br, -CF₃, kyano, -OR⁷, -S(O)_nR¹¹, -COR⁶, -NHR⁶SO₂R⁸, -OC(O)NR⁶R⁷, -N₃, -OC(O)OR⁷, -CO₂R⁸, -OC(O)R⁶, -NR⁷COR⁶, -N(COR⁶)₂, -NR⁷CONR⁶R⁷, -NR⁷CO₂R⁸, -NR⁶R⁷, -CONR⁶R⁷ a -CO₂H;

alternatívne R³ znamená -S(O)R^{3a}, -S(O)₂R^{3a}, -COR^{3a}, -CONHR^{3a} alebo -CONR^{3a}R^{3b};

R^{3a} a R^{3b} každý nezávisle znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₈alkyl, C₃-C₈alkenyl, C₃-C₈alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₀cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₆cykloalkenyl a C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl;

kde každá zo skupín zahrňujúcich C₁-C₈alkyl, C₃-C₈alkenyl, C₃-C₈alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₀cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₆cykloalkenyl a C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl je prípadne substituovaná 1, 2 alebo 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej metyl, etyl, metoxy, etoxy, metyl-S-, etyl-S-, cyklopropyl, cyklobutyl, F, Cl, -CF₃ a -OCF₃;

R⁴ znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej -H, -OR¹⁰, -COR⁹, -CO₂R⁸, -CONR⁹R¹⁰, -CN, -NR⁹R¹⁰, -S(O)_nR¹², -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -NO₂, halogén, C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkoxy, C₃-C₆cykloalkyl, C₂-C₄alkenyl, C₂-C₄alkinyl;

kde skupiny zahrňujúce C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₂-C₄alkenyl a C₂-C₄alkinyl sú prípadne substituované -OR¹⁰, -COR⁹, -CO₂R⁸, -CONR⁹R¹⁰, -CN, -NR⁹R¹⁰, -S(O)_nR¹² alebo halogénom;

A¹ znamená CR⁵;

A² znamená CR⁵;

R⁵ znamená skupinu pri každom výskyte nezávisle zvolenú zo skupiny zahrňujúcej -H, C₁-C₆alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkoxy, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₀cykloalkylalkyl, -NO₂, halogén, -CN, -NR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -NR⁶CO₂R⁸, -COR⁶, -OR⁷, -CONR⁶R⁷, -CO(NOR⁹)R¹¹, -CO₂R⁸, -S(O)₂NR⁹R¹⁰ a -S(O)_nR¹¹;

kde skupiny zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl a C₄-C₁₀cykloalkylalkyl sú prípadne substituované 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₄alkyl, C₂-C₄alkenyl, C₂-C₄alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₈cykloalkylalkyl, halogénC₁-C₄alkyl, -NO₂, halogén, CN, -NR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -NR⁶CO₂R⁸, -COR⁶, -OR⁷, -CONR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -CO(NOR⁹)R⁷ a -S(O)_nR¹¹;

R⁶ a R⁷ nezávisle pri každom výskyte znamenajú skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, metyl, etyl, propyl a butyl;

R⁸ nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej metyl, etyl, propyl a butyl;

R⁹ a R¹⁰ nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, metyl, etyl, propyl a butyl;

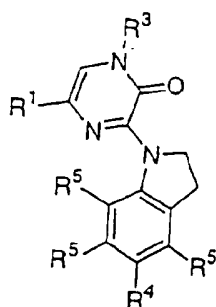
R¹¹ nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, metyl, etyl, propyl, butyl alebo -NR⁶R⁷;

R¹² nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny

zahrňujúcej metyl, etyl, propyl a butyl; a

n znamená 0, 1 alebo 2.

3. Zlúčenina podľa nároku 2 všeobecného vzorca (I-b):



(I-b)

alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ, kde:

R¹ znamená H, halogén, -CN, halogénC₁-C₂alkyl, -OR¹⁰ alebo C₁-C₃alkyl;

R³ znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₆alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₇cykloalkylalkyl, C₂-C₆alkoxyalkyl, C₅-C₆cykloalkenyl alebo C₆-C₇cykloalkenylalkyl;

kde každá zo skupín zahrňujúcich C₁-C₆alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₇cykloalkylalkyl, C₂-C₆alkoxyalkyl, C₅-C₆cykloalkenyl alebo C₆-C₇cykloalkenylalkyl je prípadne substituovaná 1 alebo 2 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej metyl, etyl, metoxy, etoxy, metyl-S-, etyl-S-, cyklopropyl, cyklobutyl, F, Cl, -CF₃ a -OCF₃;

R⁴ znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej -H, OR¹⁰, -CN, -NR⁹R¹⁰, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -NO₂, halogén, C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkoxy, C₂-C₄alkenyl, C₂-C₄alkinyl, -SR¹², -S(O)R¹² a -S(O)₂R¹²;

R⁵ znamená skupinu pri každom výskyte nezávisle zvolenú zo skupiny zahrňujúcej -H, C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkoxy, C₂-C₄alkenyl,

C₂-C₄alkynyl, C₃-C₄cykloalkyl, C₄-C₅cykloalkylalkyl, -NO₂, halogén, -CN, -NR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -NR⁶CO₂R⁸, -COR⁶, -OR⁷, -CONR⁶R⁷, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -CO₂R⁸, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -S(O)R¹¹ alebo -S(O)₂R¹¹;

R⁶ a R⁷ nezávisle pri každom výskyte znamenajú skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, metyl a etyl;

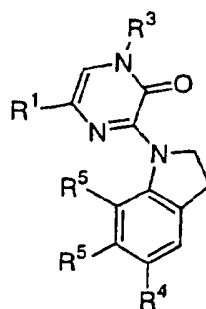
R⁸ nezávisle pri každom výskyte znamená metylovú alebo etylovú skupinu;

R⁹ a R¹⁰ nezávisle pri každom výskyte znamenajú skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, metyl a etyl;

R¹¹ nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej metyl, etyl a -NR⁶R⁷; a

R¹² nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej metyl a etyl.

4. Zlúčenina podľa nároku 3 všeobecného vzorca (I-c):



(I-c)

alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ, kde:

R¹ znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, F, Cl, Br, -CN, metyl, etyl, metoxy a halogénC₁-C₂alkyl;

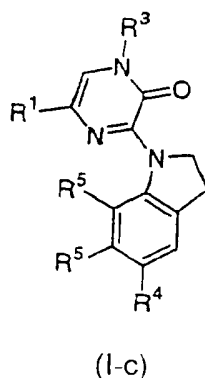
R³ znamená C₁-C₆alkylovú skupinu prípadne substituovanú 1 alebo 2

substitučnými skupinami nezávisle pri každom výskyte zvolenými zo skupiny zahrňujúcej metyl, etyl, metoxy, etoxy, metyl-S-, etyl-S-, cyklopropyl, cyklobutyl a $-\text{CF}_3$;

R^4 znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej -H, F, Cl, Br, -CN, metyl, etyl, propyl, butyl, metoxy, etoxy, propoxy, halogén C_1 - C_2 alkyl alebo halogén C_1 - C_2 alkoxy; a

R^5 nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej -H, F, Cl, Br, -CN, metyl, etyl, propyl, butyl, metoxy, etoxy, propoxy, halogén C_1 - C_2 alkyl alebo halogén C_1 - C_2 alkoxy.

5. Zlúčenina podľa nároku 4 všeobecného vzorca (I-c):



alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ, kde:

R^1 znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, F, Cl, Br, metyl, etyl, -CN alebo $-\text{CF}_3$;

R^3 znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej butyl, pentyl, hexyl, heptyl, metoxyetyl, metoxypropyl, metoxybutyl, metoxypentyl, metoxyhexyl, metyltioetyl, metyltiopropyl, metyltiobutyl, metyltiopentyl, metyltiohexyl, 1-cyklopropylpropyl, 1-cyklopropylbutyl, 1-cyklopropylpentyl, 1-cyklobutylpropyl, 1-cyklobutylbutyl, 1-cyklobutylpentyl, 1-cyklopropyl-1-(CF_3)-metyl, 1-cyklopropyl-2-(CF_3)-etyl, 1-cyklopropyl-3-(CF_3)-propyl, 1-cyklobutyl-1-(CF_3)-metyl, 1-cyklobutyl-2-(CF_3)-etyl a 1-cyklobutyl-3-(CF_3)-propyl;

R⁴ znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, metyl, etyl, metoxy, etoxy, izopropoxy, propoxy, F, Cl, Br, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -CN; a

R⁵ nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, metyl, etyl, metoxy, etoxy, F, Cl, Br a -CF₃.

6. Zlúčenina podľa nároku 2 ktorou je:

5-chlór-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-etylpropyl)-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-etyl-3-metoxypropyl)-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-1-(1-etylpropyl)-3-(5-metoxy-7-metyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinón;

3-(7-bróm-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlór-1-(1-etylpropyl)-2(1H)-pyrazinón;

3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-etylpropyl)-5-metyl-2(1H)-pyrazinón;

3-(5-metoxy-7-metyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-etylpropyl)-5-metyl-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-metylpropyl)-2(1H)-pyrazinón;

3-(7-bróm-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlór-1-(1-metylpropyl)-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(5-metoxy-7-metyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-metylpropyl)-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-metylpropyl)-2(1H)-pyrazinón;

5-bróm-3-(7-bróm-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-etylpropyl)-2(1H)-pyrazinón;

5-bróm-1-(1-etylpropyl)-3-(5-metoxi-7-metyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinón;

5-bróm-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-etylpropyl)-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(7-chlór-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinón;

3-(7-bróm-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlór-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-3-(5-metoxi-7-metyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-3-(5,7-dibróm-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(7-chlór-6-fluór-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(7-chlór-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinón;

3-(7-bróm-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlór-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-3-(5-metoxi-7-metyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-3-(5,7-dibróm-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(7-chlór-6-fluór-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-2-metoxi-1-metyletyl]-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(5,7-dibróm-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-2-metoxi-1-metyletyl]-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(7-chlór-6-fluór-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón;

3-(7-bróm-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlór-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón;

5-bróm-3-(7-bróm-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón;

5-bróm-3-(5-metoxi-7-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-(metoxymetil)propil]-2(1H)-pirazinón;

5-bróm-3-(5,7-dichlór-2,3-dihidro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-(metoxymetil)propil]-2(1H)-pirazinón;

5-bróm-3-(7-chlór-6-fluór-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-(metoxymetil)propil]-2(1H)-pirazinón;

3-(7-bróm-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-1-yl)-5-chlór-1-[(1S)-1-(metoxymetil)propil]-2(1H)-pirazinón;

5-chlór-3-(5,7-dichlór-2,3-dihidro-1H-indol-1-yl)-1-[(1S)-1-(metoxymetil)propil]-2(1H)-pirazinón;

5-bróm-3-(5,7-dichlór-2,3-dihidro-1H-indol-1-yl)-1-[(1S)-1-(metoxymetil)propil]-2(1H)-pirazinón;

5-chlór-3-(5-metoxi-7-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-yl)-1-[2-metil-1-(1-metyletil)propil]-2(1H)-pirazinón;

3-(7-bróm-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-1-yl)-5-chlór-1-[2-(metiltio)etil]-2(1H)-pirazinón;

5-chlór-3-(5-metoxi-7-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-yl)-1-[2-(metiltio)etil]-2(1H)-pirazinón;

5-chlór-3-(5,7-dichlór-2,3-dihidro-1H-indol-1-yl)-1-[2-(metiltio)etil]-2(1H)-pirazinón;

5-chlór-3-(7-chlór-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-1-yl)-1-(1-etilpropil)-6-metil-2(1H)-pirazinón;

5-chlór-3-(7-chlór-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-cyklobutylpropyl)-6-metyl-2(1H)-pyrazinón;

3-(5-bróm-7-chlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlór-1-metylpropyl-2-(1H)-pyrazinón;

3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-etyl-1-(1-etylpropyl)-2(1H)-pyrazinón;

3-(5-bróm-7-chlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlór-1-(1-etylpropyl)-2(1H)-pyrazinón;

6-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-4-(1-etylpropyl)-4,5-dihydro-5-oxo-2-pyrazínkarbonitril;

3-(5-bróm-7-chlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlór-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinón;

3-(5-bróm-7-chlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlór-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(7-chlór-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(5-metoxi-7-metyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón;

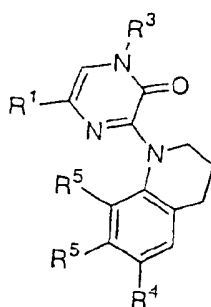
1-[(6-chlór-4-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-3,4-dihydro-3-oxopyrazinyl]-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-7-karbonitril;

5-bróm-3-(5-bróm-7-chlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón;

3-(5-bróm-7-chlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlór-1-[(1S)-1-(metoxymetyl)-propyl]-2(1H)-pyrazinón; a

5-chlór-3-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-cyklobutylpropyl)-2(1H)-pyrazinón.

7. Zlúčenina podľa nároku 2 všeobecného vzorca (I-d):



(I-d)

alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ, kde

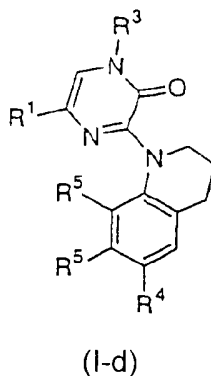
R^1 znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, F, Cl, Br, -CN, metyl, etyl, metoxy a halogén C_1 - C_2 alkyl;

R^3 znamená C_1 - C_6 alkylovú skupinu prípadne substituovanú 1 alebo 2 substitučnými skupinami zvolenými nezávisle pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej metyl, etyl, metoxy, etoxy, metyl-S-, etyl-S-, cyklopropyl, cyklobutyl a - CF_3 ;

R^4 znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej -H, F, Cl, Br, -CN, metyl, etyl, propyl, butyl, metoxy, etoxy, propoxy, halogén C_1 - C_2 alkyl alebo halogén C_1 - C_2 alkoxy; a

R^5 nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej -H, F, Cl, Br, -CN, metyl, etyl, propyl, butyl, metoxy, etoxy, propoxy, halogén C_1 - C_2 alkyl alebo halogén C_1 - C_2 alkoxy.

8. Zlúčenina podľa nároku 7 všeobecného vzorca (I-d):



alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ, kde:

R^1 znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, F, Cl, Br, metyl, etyl, -CN, alebo CF_3 ;

R^3 znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej butyl, pentyl, hexyl, heptyl, metoxyetyl, metoxypropyl, metoxybutyl, metoxypentyl, metoxyhexyl, metyltioetyl, metyltiopropyl, metyltiobutyl, metyltiopentyl, metyltiohexyl, 1-cyklopropylpropyl, 1-cyklopropylbutyl, 1-cyklopropylpentyl, 1-cyklobutylpropyl, 1-cyklobutylbutyl, 1-cyklobutylpentyl, 1-cyklopropyl-1-(CF_3)-metyl, 1-cyklopropyl-2-(CF_3)-etyl, 1-cyklopropyl-3-(CF_3)-propyl, 1-cyklobutyl-1-(CF_3)-metyl, 1-cyklobutyl-2-(CF_3)-etyl a 1-cyklobutyl-3-(CF_3)-propyl;

R^4 znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, metyl, etyl, metoxy, etoxy, izopropoxy, propoxy, F, Cl, Br, - CF_3 , - OCF_3 , - $OCHF_2$, -CN; a

R^5 nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, metyl, etyl, metoxy, etoxy, F, Cl, Br a - CF_3 .

9. Zlúčenina podľa nároku 7 zvolená zo skupiny zahrňujúcej:

3-(8-bróm-6-metoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolín)-5-chlór-1-(1-etylpropyl)-2(1H)-pyrazinón;

3-(8-bróm-6-metoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolín)-5-chlór-1-[(1R)-1-cyklopropyl-propyl]-2(1H)-pyrazinón;

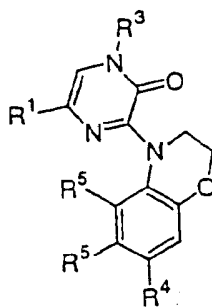
3-(8-bróm-6-metoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolín)-5-chlór-1-[(1S)-1-cyklopropyl-propyl]-2(1H)-pyrazinón;

3-(8-bróm-6-metoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolín)-5-chlór-1-[(1R)-2-metoxy-1-metyletyl]-2(1H)-pyrazinón;

5-bróm-3-(8-bróm-6-metoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolín)-1-[(1R)-1-(metoxy-metyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón; a

3-(8-bróm-6-metoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolín)-5-chlór-1-[(1S)-1-(metoxy-metyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón.

10. Zlúčenina podľa nároku 2 všeobecného vzorca (I-e):



(I-e)

alebo jej farmaceuticky prijatel'ná soľ, kde:

R¹ znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, F, Cl, Br, -CN, metyl, etyl, metoxy a halogénC₁-C₂alkyl;

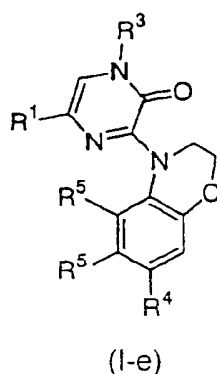
R³ znamená C₁-C₆alkylovú skupinu prípadne substituovanú 1 alebo 2 substitučnými skupinami zvolenými nezávisle pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej metyl, etyl, metoxy, etoxy, metyl-S-, etyl-S-, cyklopropyl, cyklobutyl a

-CF₃;

R⁴ znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, F, Cl, Br, -CN, metyl, etyl, propyl, butyl, metoxy, etoxy, propoxy, halogénC₁-C₂alkyl alebo halogénC₁-C₂alkoxy; a

R⁵ nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, F, Cl, Br, -CN, metyl, etyl, propyl, butyl, metoxy, etoxy, propoxy, halogénC₁-C₂alkyl alebo halogénC₁-C₂alkoxy.

11. Zlúčenina podľa nároku 10 všeobecného vzorca (I-e):



alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ, kde:

R¹ znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, F, Cl, Br, metyl, etyl, -CN alebo -CF₃;

R³ znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej butyl, pentyl, hexyl, heptyl, metoxyetyl, metoxypropyl, metoxybutyl, metoxypentyl, metoxyhexyl, metyltioetyl, metyltiopropyl, metyltiobutyl, metyltiopentyl, metyltiohexyl, 1-cyklopropylpropyl, 1-cyklopropylbutyl, 1-cyklopropylpentyl, 1-cyklobutylpropyl, 1-cyklobutylbutyl, 1-cyklobutylpentyl, 1-cyklopropyl-1-(CF₃)-metyl, 1-cyklopropyl-2-(CF₃)-etyl, 1-cyklopropyl-3-(CF₃)-propyl, 1-cyklobutyl-1-(CF₃)-metyl, 1-cyklobutyl-2-(CF₃)-etyl a 1-cyklobutyl-3-(CF₃)-propyl;

R⁴ znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, metyl, etyl, metoxy,

etoxy, izopropoxy, propoxy, F, Cl, Br, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -CN; a

R⁵ nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, metyl, etyl, metoxy, etoxy, F, Cl, Br a -CF₃.

12. Zlúčenina podľa nároku 10, ktorou je zlúčenina zvolená zo skupiny zahrňujúcej:

3-(5-bróm-7-metoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazín-4-yl)-5-chlór-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinón;

3-(5-bróm-7-metoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazín-4-yl)-5-chlór-1-(1-cyklobutylpropyl)-2(1H)-pyrazinón;

3-(5-bróm-7-metoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazín-4-yl)-5-chlór-1-(1-cyklobutylpropyl)-2(1H)-pyrazinón;

3-(5-bróm-7-metoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazín-4-yl)-5-chlór-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinón;

3-(5-bróm-7-metoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazín-4-yl)-5-chlór-1-[(1R)-(1-metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón;

3-(5-bróm-7-metoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazín-4-yl)-5-chlór-1-[(1S)-1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón;

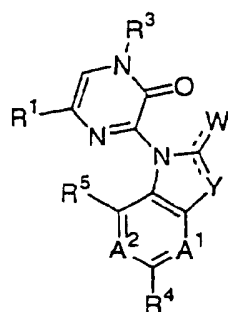
3-(5-bróm-7-metoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazín-4-yl)-5-chlór-1-[(1S)-2-metoxy-1-metyletyl]-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-1-(1-cyklobutylpropyl)-3-(7-metoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazín-4-yl)-2(1H)pyrazinón;

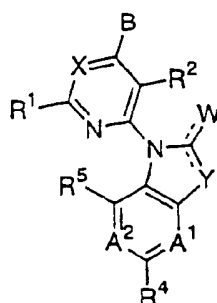
5-chlór-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-3-(7-metoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazín-4-yl)-2(1H)pyrazinón; a

3-(5-bróm-7-metoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazín-4-yl)-5-chlór-1-[(1R)-(1-metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón;

13. Zlúčenina podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I-a) alebo (II):



(I-a)



(II)

alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ, kde:

X znamená N alebo CR¹;

s výhradou, že keď X znamená N, R¹ nemôže znamenať ani -NR⁹R¹⁰ ani -NR⁹COR⁹;

W znamená O, S, H alebo (-H, -H);

Y znamená CO, CH₂, CH₂CH₂, OCH₂, SO_nCH₂, N, NH, NCH₃, O alebo CH;

B znamená R³, NHR³, NR³R¹, OR³ alebo SO_nR³;

R¹ nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, halogén, -CN, halogénC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR⁹, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH, -S(O)_nR¹¹, C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl a C₄-C₈cykloalkylalkyl;

kde každá zo skupín zahrňujúcich C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl alebo C₄-C₈cykloalkylalkyl je prípadne substituovaná skupinou zo skupiny zahrňujúcej halogén, CN, halogénC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR⁹, -COR¹⁰,

$-\text{OR}^{10}$, SH alebo $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$;

R^2 znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H , halogén, CN , halogén C_1 - C_4 alkyl, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{COR}^9$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{OR}^{10}$, SH , $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$, C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl alebo C_4 - C_8 cykloalkylalkyl; kde každá zo skupín zahrňujúcich C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl alebo C_4 - C_8 cykloalkylalkyl je prípadne substituovaná skupinou zo skupiny zahrňujúcej halogén, CN , halogén C_1 - C_4 alkyl, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{COR}^9$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{OR}^{10}$, SH alebo $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$;

R^3 znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_{10} alkyl, C_3 - C_{10} alkenyl, C_3 - C_{10} alkinyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, C_2 - C_{10} alkoxyalkyl, C_5 - C_{10} cykloalkenyl alebo C_6 - C_{10} cykloalkenylalkyl;

kde je atóm uhlíka v ktoromkoľvek z cykloalkylových kruhov môže byť nahradený O , S alebo NR^9 ; a kde každá zo skupín zahrňujúcich C_1 - C_{10} alkyl, C_3 - C_{10} alkenyl, C_3 - C_8 alkinyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, C_2 - C_{10} alkoxyalkyl, C_5 - C_{10} cykloalkenyl alebo C_6 - C_{10} cykloalkenylalkyl je prípadne substituovaná 1, 2, alebo 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_{10} alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, halogén, halogén C_1 - C_4 alkyl, kyano, $-\text{OR}^7$, SH , $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11}$, $-\text{COR}^6$, $-\text{NHR}^6\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{N}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NR}^7\text{COR}^6$, $-\text{N}(\text{COR}^6)_2$, $-\text{NR}^7\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{CO}_2\text{H}$, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

alternatívne R^3 znamená $-\text{OR}^{3a}$, $-\text{NR}^{3a}\text{R}^{3b}$, $-\text{NHR}^{3a}$, $-\text{SO}_n\text{R}^{3a}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^{3a}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{3a}\text{R}^{3b}$, $-\text{COR}^{3a}$, $-\text{CONHR}^{3a}$ alebo $-\text{CONR}^{3a}\text{R}^{3b}$;

R^{3a} a R^{3b} každý nezávisle znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkinyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, C_2 - C_{10} alkoxyalkyl, C_5 - C_{10} cykloalkenyl a C_6 - C_{10} cykloalkenylalkyl;

kde jeden atóm uhlíka v ktoromkoľvek z cykloalkylových kruhov môže byť nahradený O , S alebo NR^9 ; a kde každá zo skupín zahrňujúcich C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkinyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, C_2 - C_{10} alkoxyalkyl,

C₅-C₁₀cykloalkenyl a C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl je prípadne substituovaná 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₁₀alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, halogén, halogénC₁-C₄alkyl, kyano, -OR⁷, SH, -S(O)_nR¹¹, -COR⁶, -CO₂R⁸, -OC(O)R⁶, -NR⁷COR⁶, -N(COR⁶)₂, -NR⁷CONR⁶R⁷, -NR⁷CO₂R⁸, -NR⁶R⁷, -NHR⁶SO₂R⁸, -OC(O)NR⁶R⁷, -N₃, -OC(O)OR⁷, -CONR⁶R⁷, -CO₂H, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

R⁴ znamená skupinu pri každom výskyte nezávisle zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, -OR¹⁰, -COR⁹, -CO₂R⁸, -CONR⁹R¹⁰, -CN, -NR⁹R¹⁰, -S(O)_nR¹², halogén, C₁-C₆alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₆alkoxy, C₃-C₆cykloalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, aryl a heteroaryl;

kde skupiny zahrňujúce C₁-C₆alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₂-C₆alkenyl a C₂-C₆alkinyl sú prípadne substituované -OR¹⁰, -COR⁹, -CO₂R⁸, -CONR⁹R¹⁰, -CN, -NR⁹R¹⁰, -S(O)_nR¹² alebo halogénom;

A¹ znamená CR⁵ alebo N;

A² znamená CR⁵ alebo N;

R⁵ znamená skupinu pri každom výskyte nezávisle zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, C₁-C₁₀alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkoxy, C₂-C₁₀alkenyl, C₂-C₁₀alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, -NO₂, halogén, -CN, -NR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -NR⁶CO₂R⁸, -COR⁶, -OR⁷, -CONR⁶R⁷, -CO(NOR⁹)R¹¹, -CO₂R⁸ alebo -S(O)_nR¹¹;

a kde skupiny zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₁₀alkyl, C₂-C₁₀alkenyl, C₂-C₁₀alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl a C₄-C₁₂cykloalkylalkyl sú prípadne substituované 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₄alkyl, C₂-C₄alkenyl, C₂-C₄alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₈cykloalkylalkyl, halogénC₁-C₄alkyl, -NO₂, halogén, CN, -NR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -NR⁶CO₂R⁸, -COR⁶, -OR⁷, -CONR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -CO(NOR⁹)R⁷ a -S(O)_nR¹¹;

alternatívne môžu dve skupiny R⁵ umiestnené na susediacich atónoch tvoriť

5-7 členný kondenzovaný kruh, čiastočne nasýtený alebo nenasýtený, prípadne obsahujúci 1-2 -O- alebo -SO_n- alebo 1-3 atómy N ako heteroatómy s tou výhradou, že kruh neobsahuje žiadne väzby S-S, O-O, S-O alebo N-S;

kde uvedený 5-7 členný kondenzovaný kruh je prípadne substituovaný skupinou zvolenou zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₄alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₈cykloalkylalkyl, halogénC₁-C₄alkyl, -NO₂, halogén, CN, -NR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -NR⁶CO₂R⁸, -COR⁶, -OR⁷, -CONR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -CO(NOR⁹)R⁷ a -S(O)_nR¹¹;

R⁶ a R⁷ nezávisle od seba a pri každom výskyte každý znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, C₁-C₆alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₂-C₈alkoxyalkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, C₅-C₁₂bis(alkoxy)alkyl, aryl, aryl(C₁-C₄alkyl)-, heteroaryl alebo heteroaryl(C₁-C₄alkyl);

alternatívne NR⁶R⁷ tvorí piperidín, pyrrolidín, piperazín, N-metylpiperazín, morfolín alebo tiomorfolín;

R⁸ znamená nezávisle pri každom výskyte skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, aryl, aryl(C₁-C₄alkyl)-, heteroaryl alebo heteroaryl(C₁-C₄alkyl);

R⁹ a R¹⁰ každý nezávisle a pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₂-C₆alkoxyalkyl a C₄-C₇cykloalkylalkyl;

R¹¹ nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, aryl, aryl(C₁-C₄alkyl)-, heteroaryl, heteroaryl(C₁-C₄alkyl) alebo -NR⁶R⁷;

R¹² nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl alebo C₄-C₇cykloalkylalkyl;

aryl znamená fenylovú alebo naftylovú skupinu, kde každá z uvedených skupín môže byť prípadne substituovaná 1 až 5 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₇cykloalkylalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, halogén, halogénC₁-C₄alkyl, kyano, -OR³⁰, -SH, -S(O)_nR³², -COR³², -CO₂R²⁸, -OC(O)R³², -NR²⁹COR²⁹, -N(COR³²)₂, -NR²⁹CONR²⁹R³⁰, -NR²⁹CO₂R²⁸, -NR²⁹R³⁰ a -CONR²⁹R³⁰;

heteroaryl znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, chinolyl, izochinolyl, tienyl, imidazolyl, tiazolyl, indolyl, pyrolyl, oxazolyl, benzofuranyl, benzotienyl, benzotiazolyl, izoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl alebo indazolyl, kde každá z uvedených skupín môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₇cykloalkylalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, halogén, halogénC₁-C₄alkyl, kyano, -OR³⁰, -SH, -S(O)_nR³², -COR³², -CO₂R²⁸, -OC(O)R³², -NR²⁹COR²⁹, -N(COR³²)₂, -NR²⁹CONR²⁹R³⁰, -NR²⁹CO₂R²⁸, -NR²⁹R³⁰ a -CONR²⁹R³⁰;

heterocyklyl znamená nasýtenú alebo čiastočne nasýtenú heteroarylovú skupinu prípadne substituovanú 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₇cykloalkylalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, halogén, halogénC₁-C₄alkyl, kyano, -OR³⁰, -SH, -S(O)_nR³², -COR³², -CO₂R³², -OC(O)R³², -NR²⁹COR²⁹, -N(COR³²)₂, -NR²⁹CONR²⁹R³⁰, -NR²⁹CO₂R³², -NR²⁹R³⁰ a -CONR²⁹R³⁰;

R²⁸ znamená skupinu nezávisle pri každom výskyte zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, fenyl alebo fenyl(C₁-C₄)alkyl-;

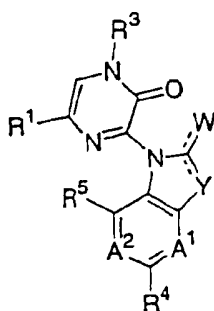
R²⁹ a R³⁰ každý znamená skupinu nezávisle pri každom výskyte zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₂-C₆alkoxyalkyl, C₄-C₇cykloalkylalkyl;

R³² znamená skupinu nezávisle pri každom výskyte zvolenú zo skupiny

zahrňujúcej C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl alebo C₄-C₇cykloalkylalkyl; a

n znamená 0, 1 alebo 2.

14. Zlúčenina podľa nároku 13 všeobecného vzorca (I-a):



(I-a)

kde:

W znamená (-H, -H);

Y znamená CH₂;

R¹ nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, halogén, CN, halogénC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR⁹, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH, -S(O)_nR¹², C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl a C₄-C₈cykloalkylalkyl;

kde každá zo skupín zahrňujúcich C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl alebo C₄-C₈cykloalkylalkyl je prípadne substituovaná skupinou zo skupiny zahrňujúcej halogén, CN, halogénC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR⁹, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH alebo -S(O)_nR¹²;

R² znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, halogén, CN, halogénC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR⁹, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH, -S(O)_nR¹², C₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl alebo C₄-C₈cykloalkylalkyl; kde každá zo skupín zahrňujúcich C₁-

C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl alebo C₄-C₈cykloalkylalkyl je prípadne substituovaná skupinou zo skupiny zahrňujúcej halogén, CN, halogénC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR⁹, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH alebo -S(O)_nR¹²;

R³ znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₁₀alkyl, C₃-C₁₀alkenyl, C₃-C₁₀alkinyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₁₀cykloalkenyl alebo C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl;

kde jeden atóm uhlíka v každom z cykloalkylových kruhov môže byť nahradený O, S alebo NR⁹; a kde každá zo skupín zahrňujúcich C₁-C₁₀alkyl, C₃-C₁₀alkenyl, C₃-C₈alkinyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₁₀cykloalkenyl alebo C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl je prípadne substituovaná 1, 2 alebo 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₁₀alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, halogén, halogénC₁-C₄alkyl, kyano, -OR⁷, SH, -S(O)_nR¹¹, -COR⁶, -NHR⁶SO₂R⁸, -OC(O)NR⁶R⁷, -N₃, -OC(O)OR⁷, -CO₂R⁸, -OC(O)R⁶, -NR⁷COR⁶, -N(COR⁶)₂, -NR⁷CONR⁶R⁷, -NR⁷CO₂R⁸, -NR⁶R⁷, -CONR⁶R⁷, -CO₂H, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

alternatívne R³ znamená -OR^{3a}, -NR^{3a}R^{3b}, -NHR^{3a}, -SO_nR^{3a}, -SO₂NHR^{3a}, -SO₂NR^{3a}R^{3b}, -COR^{3a}, -CONHR^{3a} alebo -CONR^{3a}R^{3b};

R^{3a} a R^{3b} každý nezávisle znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₁₀alkyl, C₂-C₁₀alkenyl, C₂-C₁₀alkinyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₁₀cykloalkenyl a C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl;

kde jeden atóm uhlíka v každom z cykloalkylových kruhov môže byť nahradený O, S alebo NR⁹; a kde každá zo skupín zahrňujúcich C₁-C₁₀alkyl, C₂-C₁₀alkenyl, C₂-C₁₀alkinyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₁₀cykloalkenyl a C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl je prípadne substituovaná 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₁₀alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, halogén, halogénC₁-C₄alkyl, kyano, -OR⁷, SH, -S(O)_nR¹¹, -COR⁶, -CO₂R⁸, -OC(O)R⁶, -NR⁷COR⁶, -N(COR⁶)₂, -NR⁷CONR⁶R⁷, -NR⁷CO₂R⁸, -NR⁶R⁷, -NHR⁶SO₂R⁸,

$-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{N}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{CO}_2\text{H}$, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

R^4 znamená skupinu pri každom výskyte nezávisle zvolenú zo skupiny zahrňujúcej $-\text{H}$, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{COR}^9$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$, halogén, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, halogén $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, halogén $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkoxy}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkinyl}$, aryl a heteroaryl;

kde skupiny zahrňujúce $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, halogén $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkinyl}$ sú prípadne substituované $-\text{OR}^{10}$, $-\text{COR}^9$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$ alebo halogénom;

A^1 znamená CH ;

A^2 znamená CH ;

R^5 znamená skupinu pri každom výskyte nezávisle zvolenú zo skupiny zahrňujúcej $-\text{H}$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{alkyl}$, halogén $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, halogén $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkoxy}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{alkinyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$, $\text{C}_4\text{-C}_{12}\text{cykloalkylalkyl}$, $-\text{NO}_2$, halogén, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{COR}^7$, $-\text{NR}^6\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{COR}^6$, $-\text{OR}^7$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{CO}(\text{NOR}^9)\text{R}^{11}$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$ alebo $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11}$;

a kde skupiny zo skupiny zahrňujúcej $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{alkinyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$ a $\text{C}_4\text{-C}_{12}\text{cykloalkylalkyl}$ sú prípadne substituované 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_4\text{alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_4\text{alkinyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$, $\text{C}_4\text{-C}_8\text{cykloalkylalkyl}$, halogén $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $-\text{NO}_2$, halogén, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{COR}^7$, $-\text{NR}^6\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{COR}^6$, $-\text{OR}^7$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{CO}(\text{NOR}^9)\text{R}^7$ a $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11}$;

alternatívne môžu dve skupiny R^5 umiestnené na susediacich atóмоch tvoriť 5-7 členný kondenzovaný kruh, čiastočne nasýtený alebo nenasýtený, prípadne obsahujúci 1-2 $-\text{O}-$ alebo $-\text{SO}_n-$ alebo 1-3 atóмы N ako heteroatóмы s tou výhradou, že kruh neobsahuje žiadne väzby S-S, O-O, S-O alebo N-S;

kde uvedený 5-7 členný kondenzovaný kruh je prípadne substituovaný

skupinou zvolenou zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_8 cykloalkylalkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, $-NO_2$, halogén, CN, $-NR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CO_2R^8$, $-COR^6$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO_2R^8$, $-CO(NOR^9)R^7$ a $-S(O)_nR^{11}$;

R^6 a R^7 nezávisle od seba a pri každom výskyte každý znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, C_1 - C_6 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_8 alkoxyalkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, C_5 - C_{12} bis(alkoxy)alkyl, aryl, aryl(C_1 - C_4 alkyl)-, heteroaryl alebo heteroaryl(C_1 - C_4 alkyl);

alternatívne NR^6R^7 tvorí piperidín, pyrrolidín, piperazín, N-metyl Piperazín, morfolín alebo tiomorfolín;

R^8 znamená nezávisle pri každom výskyte skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, aryl, aryl(C_1 - C_4 alkyl)-, heteroaryl alebo heteroaryl(C_1 - C_4 alkyl);

R^9 a R^{10} každý nezávisle a pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_6 alkoxyalkyl a C_4 - C_7 cykloalkylalkyl;

R^{11} nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, aryl, aryl(C_1 - C_4 alkyl)-, heteroaryl, heteroaryl(C_1 - C_4 alkyl) alebo $-NR^6R^7$;

R^{12} nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl alebo C_4 - C_7 cykloalkylalkyl;

aryl znamená fenylovú alebo naftylovú skupinu, kde každá z uvedených skupín môže byť prípadne substituovaná 1 až 5 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkinyl, halogén, halogén C_1 - C_4 alkyl, kyano, $-OR^{30}$, $-SH$, $-S(O)_nR^{32}$, $-COR^{32}$, $-CO_2R^{28}$, $-OC(O)R^{32}$, $-NR^{29}COR^{29}$,

$-\text{N}(\text{COR}^{32})_2$, $-\text{NR}^{29}\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$, $-\text{NR}^{29}\text{CO}_2\text{R}^{28}$, $-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$ a $-\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$;

heteroaryl znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, chinolyl, izochinolyl, tienyl, imidazolyl, tiazolyl, indolyl, pyrolyl, oxazolyl, benzofuranyl, benzotienyl, benzotiazolyl, izoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl alebo indazolyl, kde každá z uvedených skupín môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkinyl, halogén, halogén C_1 - C_4 alkyl, kyano, $-\text{OR}^{30}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{32}$, $-\text{COR}^{32}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{28}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{32}$, $-\text{NR}^{29}\text{COR}^{29}$, $-\text{N}(\text{COR}^{32})_2$, $-\text{NR}^{29}\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$, $-\text{NR}^{29}\text{CO}_2\text{R}^{28}$, $-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$ a $-\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$;

heterocyklyl znamená nasýtenú alebo čiastočne nasýtenú heteroarylovú skupinu prípadne substituovanú 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkinyl, halogén, halogén C_1 - C_4 alkyl, kyano, $-\text{OR}^{30}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{32}$, $-\text{COR}^{32}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{32}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{32}$, $-\text{NR}^{29}\text{COR}^{29}$, $-\text{N}(\text{COR}^{32})_2$, $-\text{NR}^{29}\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$, $-\text{NR}^{29}\text{CO}_2\text{R}^{32}$, $-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$ a $-\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$;

R^{28} znamená skupinu nezávisle pri každom výskyte zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, fenyl alebo fenyl(C_1 - C_4 alkyl)-;

R^{29} a R^{30} každý znamená skupinu nezávisle pri každom výskyte zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_6 alkoxyalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl;

R^{32} znamená skupinu nezávisle pri každom výskyte zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl alebo C_4 - C_7 cykloalkylalkyl; a

n znamená 0, 1 alebo 2.

15. Zlúčenina podľa nároku 14 všeobecného vzorca (I-a), kde:

W znamená (-H, -H);

Y znamená CH₂;

R¹ znamená halogén;

R³ znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₁₀alkyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl a C₂-C₁₀alkoxyalkyl; kde jeden atóm uhlíka v ktoromkoľvek z cykloalkylových kruhov môže byť nahradený O, S alebo NR⁹;

R⁴ a R⁵ každý nezávisle a pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej -OR¹⁰, halogén, C₁-C₆alkyl a halogénC₁-C₆alkoxy;

A¹ znamená CH;

A² znamená CH;

R⁹ a R¹⁰ každý nezávisle a pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₂-C₆alkoxyalkyl a C₄-C₇cykloalkylalkyl.

16. Zlúčenina podľa nároku 15 všeobecného vzorca (I-a), kde:

W znamená (-H, -H);

Y znamená CH₂;

R¹ znamená halogén;

R³ znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₁₀alkyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl a C₂-C₁₀alkoxyalkyl;

R^4 a R^5 každý nezávisle a při každém výskytu znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej $-OR^{10}$, halogén, C_1-C_6 alkyl a halogén C_1-C_6 alkoxy;

A^1 znamená CH;

A^2 znamená CH;

R^{10} nezávisle a při každém výskytu znamená C_1-C_4 alkylovú skupinu.

17. Zlúčenina podľa nároku 16 zvolená zo skupiny zlúčenín zahrňujúcej:

5-chlór-1-(1-cyklopropylpropyl)-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón;

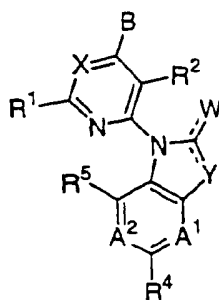
5-chlór-3-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-etyl-3-metoxypropyl)-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(5-metoxy-7-metyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón;

5-chlór-3-(7-bróm-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[1-(metoxymetyl)propyl]-2(1H)-pyrazinón; a

5-chlór-3-(7-bróm-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-etyl-3-metoxypropyl)-2-(1H)-pyrazinón.

18. Zlúčenina podľa nároku 13 všeobecného vzorca (II),



(II)

kde:

X znamená N;

W znamená (-H, -H);

Y znamená CH₂;

B znamená NHR³;

R¹ nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, halogén, -CN, halogénC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR⁹, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH, -S(O)_nR¹², C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl a C₄-C₈cykloalkylalkyl;

kde každá zo skupín zahrňujúcich C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl alebo C₄-C₈cykloalkylalkyl je prípadne substituovaná skupinou zo skupiny zahrňujúcej halogén, CN, halogénC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR⁹, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH alebo -S(O)_nR¹²;

R² znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, halogén, CN, halogénC₁-C₄alkyl, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH alebo -S(O)_nR¹², C₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl alebo C₄-C₇cykloalkylalkyl; kde každá zo skupín zahrňujúcich C₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl alebo C₄-C₇cykloalkylalkyl je prípadne substituovaná skupinou zo skupiny zahrňujúcej halogén, CN, halogénC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR⁹, -COR¹⁰,

$-\text{OR}^{10}$, SH alebo $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$;

R^3 znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{alkenyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{alkinyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{cykloalkyl}$, $\text{C}_4\text{-C}_{12}\text{cykloalkylalkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{alkoxyalkyl}$, $\text{C}_5\text{-C}_{10}\text{cykloalkenyl}$ alebo $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{cykloalkenylalkyl}$;

kde jeden atóm uhlíka v každom z cykloalkylových kruhov môže byť nahradený O, S alebo NR^9 ; a kde každá zo skupín zahrňujúcich $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{alkenyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{alkinyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{cykloalkyl}$, $\text{C}_4\text{-C}_{12}\text{cykloalkylalkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{alkoxyalkyl}$, $\text{C}_5\text{-C}_{10}\text{cykloalkenyl}$ alebo $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{cykloalkenylalkyl}$ je prípadne substituovaná 1, 2 alebo 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{alkinyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{cykloalkyl}$, halogén, halogén $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, kyano, $-\text{OR}^7$, SH, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11}$, $-\text{COR}^6$, $-\text{NHR}^6\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{N}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NR}^7\text{COR}^6$, $-\text{N}(\text{COR}^6)_2$, $-\text{NR}^7\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{CO}_2\text{H}$, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

R^4 znamená skupinu pri každom výskyte nezávisle zvolenú zo skupiny zahrňujúcej $-\text{H}$, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{COR}^9$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$, halogén, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, halogén $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, halogén $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkoxy}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkinyl}$, aryl a heteroaryl;

kde skupiny zahrňujúce $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, halogén $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkenyl}$ a $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkinyl}$ sú prípadne substituované $-\text{OR}^{10}$, $-\text{COR}^9$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$ alebo halogénom;

A^1 znamená CH;

A^2 znamená CH;

R^5 znamená skupinu pri každom výskyte nezávisle zvolenú zo skupiny zahrňujúcej $-\text{H}$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{alkyl}$, halogén $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, halogén $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkoxy}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{alkinyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$, $\text{C}_4\text{-C}_{12}\text{cykloalkylalkyl}$, $-\text{NO}_2$, halogén, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{COR}^7$, $-\text{NR}^6\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{COR}^6$, $-\text{OR}^7$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{CO}(\text{NOR}^9)\text{R}^{11}$,

$-\text{CO}_2\text{R}^8$ alebo $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11}$;

a kde skupiny zo skupiny zahrňujúcej $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{alkinyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$ a $\text{C}_4\text{-C}_{12}\text{cykloalkylalkyl}$ sú prípadne substituované 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_4\text{alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_4\text{alkinyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$, $\text{C}_4\text{-C}_8\text{cykloalkylalkyl}$, halogén $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $-\text{NO}_2$, halogén, CN, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{COR}^7$, $-\text{NR}^6\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{COR}^6$, $-\text{OR}^7$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{CO}(\text{NOR}^9)\text{R}^7$ a $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11}$;

alternatívne môžu dve skupiny R^5 umiestnené na susediacich atómoch tvoriť 5-7 členný kondenzovaný kruh, čiastočne nasýtený alebo nenasýtený, prípadne obsahujúci 1-2 $-\text{O}-$ alebo $-\text{SO}_n-$ alebo 1-3 atómy N ako heteroatómy s tou výhradou, že kruh neobsahuje žiadne väzby S-S, O-O, S-O alebo N-S;

kde uvedený 5-7 členný kondenzovaný kruh je prípadne substituovaný skupinou zvolenou zo skupiny zahrňujúcej $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkinyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$, $\text{C}_4\text{-C}_8\text{cykloalkylalkyl}$, halogén $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $-\text{NO}_2$, halogén, CN, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{COR}^7$, $-\text{NR}^6\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{COR}^6$, $-\text{OR}^7$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{CO}(\text{NOR}^9)\text{R}^7$ a $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11}$;

R^6 a R^7 nezávisle od seba a pri každom výskyte každý znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, halogén $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_8\text{alkoxyalkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$, $\text{C}_4\text{-C}_{12}\text{cykloalkylalkyl}$, $\text{C}_5\text{-C}_{12}\text{bis(alkoxy)alkyl}$, aryl, aryl($\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$)-, heteroaryl alebo heteroaryl($\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$);

alternatívne NR^6R^7 tvorí piperidín, pyrrolidín, piperazín, N-metylpirerazín, morfolín alebo tiomorfolín;

R^8 znamená nezávisle pri každom výskyte skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, halogén $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$, $\text{C}_4\text{-C}_{12}\text{cykloalkylalkyl}$, aryl, aryl($\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$)-, heteroaryl alebo heteroaryl($\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$);

R^9 a R^{10} každý nezávisle a pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, halogén $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{alkenyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{alkinyl}$.

C₃-C₆cykloalkyl, C₂-C₆alkoxyalkyl a C₄-C₇cykloalkylalkyl;

R¹¹ nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, aryl, aryl(C₁-C₄alkyl)-, heteroaryl, heteroaryl(C₁-C₄alkyl) alebo -NR⁶R⁷;

R¹² nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl alebo C₄-C₇cykloalkylalkyl;

aryl znamená fenylovú alebo naftylovú skupinu, kde každá z uvedených skupín môže byť prípadne substituovaná 1 až 5 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₇cykloalkylalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, halogén, halogénC₁-C₄alkyl, kyano, -OR³⁰, -SH, -S(O)_nR³², -COR³², -CO₂R²⁸, -OC(O)R³², -NR²⁹COR²⁹, -N(COR³²)₂, -NR²⁹CONR²⁹R³⁰, -NR²⁹CO₂R²⁸, -NR²⁹R³⁰ a -CONR²⁹R³⁰;

heteroaryl znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, chinolyl, izochinolyl, tienyl, imidazolyl, tiazolyl, indolyl, pyrolyl, oxazolyl, benzofuranyl, benzotienyl, benzotiazolyl, izoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl alebo indazolyl, kde každá z uvedených skupín môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₇cykloalkylalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, halogén, halogénC₁-C₄alkyl, kyano, -OR³⁰, -SH, -S(O)_nR³², -COR³², -CO₂R²⁸, -OC(O)R³², -NR²⁹COR²⁹, -N(COR³²)₂, -NR²⁹CONR²⁹R³⁰, -NR²⁹CO₂R²⁸, -NR²⁹R³⁰ a -CONR²⁹R³⁰;

heterocyklyl znamená nasýtenú alebo čiastočne nasýtenú heteroarylovú skupinu prípadne substituovanú 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₇cykloalkylalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, halogén, halogénC₁-C₄alkyl, kyano, -OR³⁰, -SH, -S(O)_nR³², -COR³², -CO₂R³², -OC(O)R³², -NR²⁹COR²⁹, -N(COR³²)₂, -NR²⁹CONR²⁹R³⁰, -NR²⁹CO₂R³², -NR²⁹R³⁰ a -CONR²⁹R³⁰;

R^{28} znamená skupinu nezávisle pri každom výskyte zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, fenyl alebo fenyl(C_1 - C_4)alkyl-;

R^{29} a R^{30} každý znamená skupinu nezávisle pri každom výskyte zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_6 alkoxyalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl;

R^{32} znamená skupinu nezávisle pri každom výskyte zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl alebo C_4 - C_7 cykloalkylalkyl; a

n znamená 0, 1 alebo 2.

19. Zlúčenina podľa nároku 18, kde:

X znamená N;

W znamená (-H, -H);

Y znamená CH_2 ;

B znamená NHR^3 ;

R^1 znamená C_1 - C_6 alkylovú skupinu;

R^2 znamená H, halogén, CN alebo $-COR^{10}$;

R^4 a R^5 znamenajú nezávisle pri každom výskyte skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej $-OR^{10}$, halogén a halogén C_1 - C_6 alkoxy;

A^1 a A^2 znamenajú CH ; a

R^{10} znamená H.

20. Zlúčenina podľa nároku 19 zvolená zo skupiny zlúčenín zahrňujúcich:

4-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-etylpropylamino)-2-metylpyrimidín;

5-chlór-4-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-etylpropylamino)-2-metylpyrimidín;

5-bróm-4-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-etylpropylamino)-2-metylpyrimidín;

4-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-etylpropylamino)-5-jód-2-metylpyrimidín;

5-kyano-4-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-etylpropylamino)-2-metylpyrimidín;

4-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-etylpropylamino)-5-formyl-2-metylpyrimidín;

4-(5,7-dichlór-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-etylpropylamino)-5-hydroxymetyl-2-metylpyrimidín;

4-(7-chlór-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-etylpropylamino)-2-metylpyrimidín;

4-(7-chlór-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-kyano-6-(1-etylpropylamino)-2-metylpyrimidín;

4-(7-chlór-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-etylpropylamino)-5-formyl-2-metylpyrimidín;

4-(7-chlór-5-metoxi-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-[1-(1-etyl-3-metoxi)propylamino]-2-metylpyrimidín;

4-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-[1-(1-etyl-3-metoxy)propyl-amino]-5-jód-2-metylpyrimidín;

4-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-kyano-6-[1-(1-etyl-3-metoxy)-propylamino]-2-metylpyrimidín;

4-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-[1-(1-metoxymetyl)propyl-amino]-2-metylpyrimidín;

4-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-jód-6-[1-(1-metoxymetyl)-propylamino]-2-metylpyrimidín;

4-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-kyano-6-[1-(1-metoxymetyl)-propylamino]-2-metylpyrimidín;

4-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-formyl-6-[1-(1-metoxymetyl)-propylamino]-2-metylpyrimidín;

4-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-metylbutylamino)-2-metylpyrimidín;

4-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-metylpropylamino)-2-metylpyrimidín; a

4-(7-chlór-5-metoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-[1-(1-cyklobutyl)etylamino]-2-metylpyrimidín.

21. Zlúčenina podľa nároku 13, kde:

X znamená CR¹;

W znamená (-H, -H);

Y znamená CH_2 ;

B znamená NHR^3 ;

R^1 nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, halogén, $-\text{CN}$, halogén $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{COR}^9$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{OR}^{10}$, SH , $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkinyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$ a $\text{C}_4\text{-C}_8\text{cykloalkylalkyl}$;

kde každá zo skupín zahrňujúcich $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkinyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$ alebo $\text{C}_4\text{-C}_8\text{cykloalkylalkyl}$ je prípadne substituovaná skupinou zo skupiny zahrňujúcej halogén, CN , halogén $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{COR}^9$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{OR}^{10}$, SH alebo $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$;

R^2 znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, halogén, CN , halogén $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{OR}^{10}$, SH , $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$ alebo $\text{C}_4\text{-C}_7\text{cykloalkylalkyl}$;

kde každá zo skupín zahrňujúcich $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$ alebo $\text{C}_4\text{-C}_7\text{cykloalkylalkyl}$ je prípadne substituovaná skupinou zo skupiny zahrňujúcej halogén, CN , halogén $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{COR}^9$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{OR}^{10}$, SH alebo $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$;

R^3 znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{alkenyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{alkinyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{cykloalkyl}$, $\text{C}_4\text{-C}_{12}\text{cykloalkylalkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{alkoxyalkyl}$, $\text{C}_5\text{-C}_{10}\text{cykloalkenyl}$ alebo $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{cykloalkenylalkyl}$;

kde jeden atóm uhlíka v každom z cykloalkylových kruhov môže byť nahradený O, S alebo NR^9 ; a kde každá zo skupín zahrňujúcich $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{alkenyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{alkinyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{cykloalkyl}$, $\text{C}_4\text{-C}_{12}\text{cykloalkylalkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{alkoxyalkyl}$, $\text{C}_5\text{-C}_{10}\text{cykloalkenyl}$ alebo $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{cykloalkenylalkyl}$ je prípadne substituovaná 1, 2 alebo 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{alkinyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$, halogén, halogén $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, kyano, $-\text{OR}^7$, SH , $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11}$, $-\text{COR}^6$, $-\text{NHR}^6\text{SO}_2\text{R}^8$,

-OC(O)NR⁶R⁷, -N₃, -OC(O)OR⁷, -CO₂R⁸, -OC(O)R⁶, -NR⁷COR⁶, -N(COR⁶)₂,
-NR⁷CONR⁶R⁷, -NR⁷CO₂R⁸, -NR⁶R⁷, -CONR⁶R⁷, -CO₂H, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

R⁴ znamená skupinu pri každom výskyte nezávisle zvolenú zo skupiny zahrňujúcej -H, -OR¹⁰, -COR⁹, -CO₂R⁸, -CONR⁹R¹⁰, -CN, -NR⁹R¹⁰, -S(O)_nR¹², halogén, C₁-C₆alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₆alkoxy, C₃-C₆cykloalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, aryl a heteroaryl;

kde skupiny zahrňujúce C₁-C₆alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₂-C₆alkenyl a C₂-C₆alkinyl sú prípadne substituované -OR¹⁰, -COR⁹, -CO₂R⁸, -CONR⁹R¹⁰, -CN, -NR⁹R¹⁰, -S(O)_nR¹² alebo halogénom;

A¹ znamená CH;

A² znamená CH;

R⁵ znamená skupinu pri každom výskyte nezávisle zvolenú zo skupiny zahrňujúcej -H, C₁-C₁₀alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkoxy, C₂-C₁₀alkenyl, C₂-C₁₀alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, -NO₂, halogén, -CN, -NR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -NR⁶CO₂R⁸, -COR⁶, -OR⁷, -CONR⁶R⁷, -CO(NOR⁹)R¹¹, -CO₂R⁸ alebo -S(O)_nR¹¹;

a kde skupiny zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₁₀alkyl, C₂-C₁₀alkenyl, C₂-C₁₀alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl a C₄-C₁₂cykloalkylalkyl sú prípadne substituované 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₄alkyl, C₂-C₄alkenyl, C₂-C₄alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₈cykloalkylalkyl, halogénC₁-C₄alkyl, -NO₂, halogén, CN, -NR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -NR⁶CO₂R⁸, -COR⁶, -OR⁷, -CONR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -CO(NOR⁹)R⁷ a -S(O)_nR¹¹;

alternatívne môžu dve skupiny R⁵ umiestnené na susediacich atónoch tvoriť 5-7 členný kondenzovaný kruh, čiastočne nasýtený alebo nenasýtený, prípadne obsahujúci 1-2 -O- alebo -SO_n- alebo 1-3 atómy N ako heteroatómy s tou výhradou, že kruh neobsahuje žiadne väzby S-S, O-O, S-O alebo N-S;

kde uvedený 5-7 členný kondenzovaný kruh je prípadne substituovaný skupinou zvolenou zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₄alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₈cykloalkylalkyl, halogénC₁-C₄alkyl, -NO₂, halogén, CN, -NR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -NR⁶CO₂R⁸, -COR⁶, -OR⁷, -CONR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -CO(NOR⁹)R⁷ a -S(O)_nR¹¹;

R⁶ a R⁷ nezávisle od seba a pri každom výskyte každý znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, C₁-C₆alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₂-C₈alkoxyalkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, C₅-C₁₂bis(alkoxy)alkyl, aryl, aryl(C₁-C₄alkyl)-, heteroaryl alebo heteroaryl(C₁-C₄alkyl);

alternatívne NR⁶R⁷ tvorí piperidín, pyrrolidín, piperazín, N-metylpiperazín, morfolín alebo tiomorfolín;

R⁸ znamená nezávisle pri každom výskyte skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, aryl, aryl(C₁-C₄alkyl)-, heteroaryl alebo heteroaryl(C₁-C₄alkyl);

R⁹ a R¹⁰ každý nezávisle a pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₂-C₆alkoxyalkyl a C₄-C₇cykloalkylalkyl;

R¹¹ nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, aryl, aryl(C₁-C₄alkyl)-, heteroaryl, heteroaryl(C₁-C₄alkyl) alebo -NR⁶R⁷;

R¹² nezávisle pri každom výskyte znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₄alkyl, halogénC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkinyl, C₃-C₆cykloalkyl alebo C₄-C₇cykloalkylalkyl;

aryl znamená fenylovú alebo naftylovú skupinu, kde každá z uvedených skupín môže byť prípadne substituovaná 1 až 5 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₇cykloalkylalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkinyl, halogén, halogénC₁-C₄alkyl,

kyano, $-OR^{30}$, SH, $-S(O)_nR^{32}$, $-COR^{32}$, $-CO_2R^{28}$, $-OC(O)R^{32}$, $-NR^{29}COR^{29}$, $-N(COR^{32})_2$, $-NR^{29}CONR^{29}R^{30}$, $-NR^{29}CO_2R^{28}$, $-NR^{29}R^{30}$ a $-CONR^{29}R^{30}$;

heteroaryl znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, chinolyl, izochinolyl, tienyl, imidazolyl, tiazolyl, indolyl, pyrolyl, oxazolyl, benzofuranyl, benzotienyl, benzotiazolyl, izoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl alebo indazolyl, kde každá z uvedených skupín môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkinyl, halogén, halogén C_1 - C_4 alkyl, kyano, $-OR^{30}$, $-SH$, $-S(O)_nR^{32}$, $-COR^{32}$, $-CO_2R^{28}$, $-OC(O)R^{32}$, $-NR^{29}COR^{29}$, $-N(COR^{32})_2$, $-NR^{29}CONR^{29}R^{30}$, $-NR^{29}CO_2R^{28}$, $-NR^{29}R^{30}$ a $-CONR^{29}R^{30}$;

heterocyklyl znamená nasýtenú alebo čiastočne nasýtenú heteroarylovú skupinu prípadne substituovanú 1 až 3 substitučnými skupinami nezávisle zvolenými pri každom výskyte zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkinyl, halogén, halogén C_1 - C_4 alkyl, kyano, $-OR^{30}$, SH, $-S(O)_nR^{32}$, $-COR^{32}$, $-CO_2R^{32}$, $-OC(O)R^{32}$, $-NR^{29}COR^{29}$, $-N(COR^{32})_2$, $-NR^{29}CONR^{29}R^{30}$, $-NR^{29}CO_2R^{32}$, $-NR^{29}R^{30}$ a $-CONR^{29}R^{30}$;

R^{28} znamená skupinu nezávisle pri každom výskyte zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, fenyľ alebo fenyľ(C_1 - C_4)alkyl-;

R^{29} a R^{30} každý znamená skupinu nezávisle pri každom výskyte zvolenú zo skupiny zahrňujúcej H, C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_6 alkoxyalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl;

R^{32} znamená skupinu nezávisle pri každom výskyte zvolenú zo skupiny zahrňujúcej C_1 - C_4 alkyl, halogén C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkinyl, C_3 - C_6 cykloalkyl alebo C_4 - C_7 cykloalkylalkyl; a

n znamená 0, 1 alebo 2.

22. Farmaceutická kompozícia **vyznačujúca sa tým**, že obsahuje zlúčeninu podľa nároku 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 alebo 21 a farmaceuticky prijateľný nosič.
23. Spôsob liečenia cicavca postihnutého chorobou zo skupiny zahrňujúcej afektívnu poruchu, úzkosť, depresiu, bolenie hlavy, syndróm dráždivého tračníka, posttraumatický stresový syndróm, supranukleárnu obrnu, potlačenú imunitu, Alzheimerovu chorobu, gastrointestinálne choroby, anorexia nervosa a ďalšie poruchy prijímania potravy, návyk na drogy, abstinenčné príznaky po vynechaní drogy alebo alkoholu, zápalové ochorenia, kardiovaskulárne choroby alebo choroby spojené s činnosťou srdca, problémy s otehotnením, infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie, hemoragický stres, obezitu, neplodnosť, traumy hlavy a miechy, epilepsiu, mŕtvicu, vredy, amyotrofickú laterálnu sklerózu alebo hypoglykémiu, kde sa uvedený spôsob **vyznačuje tým**, že zahŕňa podávanie dávky kompozície podľa nároku 22 danému cicavcovi.
24. Spôsob liečenia podľa nároku 23, **vyznačujúci sa tým**, že uvedený cicavec je postihnutý afektívnou poruchou, úzkosťou alebo depresiou.