

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **21.05.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **21.05.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/292660**
(33) Země priority: **US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.10.2004**
(Věstník č. 10/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/GB2002/002377**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/094826**

(21) Číslo dokumentu:

2003-3165

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :
C 07 D 471/16
C 07 D 239/00
A 61 K 31/505
A 61 K 31/435
A 61 P 25/24
A 61 P 25/20

(71) Přihlašovatel:

NEUROCRINE INC., San Diego, CA, US
SB PHARMCO PUERTO RICO INC., Hato Rey, PR,
US

(72) Původce:

Di Fabio Romano, Verona, IT
Gentile Gabriella, Verona, IT
Haddach Mustapha, San Diago, CA, US
St-Denis Yves, Verona, IT
Williams John Patrick, San Diago, CA, US

(74) Zástupce:

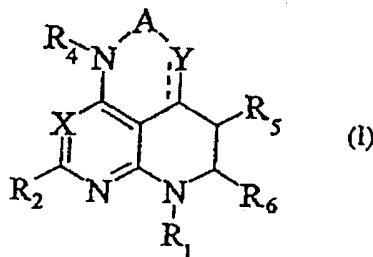
Čermák Karel jr., JUDr. Ph.D., Národní 32, Praha 1,
11000

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Tri- a tetraazaacenaftýlenové deriváty jako
antagonisté receptoru CRF**

(57) Anotace:

Antagonisté CFR receptoru, které jsou použitelné v léčbě celé řady chorobných stavů, včetně léčení chorobných stavů, při kterých se manifestuje hypersekrece CRF u teplokrevných živočichů, jako je například mozková mrtvice mají strukturu vzorce I včetně jejich stereoizomerů, proléčiv a farmaceuticky přijatelných solí. Přípravky obsahující antagonistu CRF receptoru v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem a také způsoby jejich použití.



CZ 2003-3165 A3

TRI- A . TETRAAZAACENAFTYLENOVÉ DERIVÁTY JAKO ANTAGONISTÉ
RECEPTORU, CRF

Oblast techniky

Tento vynález se týká antagonistů CRF receptoru a léčení chorobných stavů podáváním těchto antagonistů teplokrevnému živočichovi, který tuto léčbu potřebuje.

Dosavadní stav techniky

První faktor uvolňující kortikotropin (corticotropin - releasing factor - CRF) byl izolován z ovčích hypothalamů a byl identifikován jako peptid se 41 aminokyselinami (Vale et al., Science, 213: 1394-1397, 1981). Pak byly izolovány sekvence humánního CRF a CRF laboratorního potkana a bylo zjištěno, že jsou identické, ale v 7 ze 41 aminokyselinových zbytků od ovčího CRF odlišné (Rivier et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80: 4851, 1983, Shibahara et al., EMBO J., 2: 775, 1983).

Bylo zjištěno, že CRF vyvolává hluboké změny ve funkcích endokrinního, nervového a imunitního systému. CRF se považuje za hlavní fyziologický regulátor bazální hladiny a stresového uvolňování adrenokortikotropního hormonu ("ACTH"), β -endorfinu a dalších peptidů předního laloku hypofýzy pocházejících z pro-opiomelanokortinu ("POMC") (Vale et al., Science, 213: 1394-1397, 1981). Stručně, předpokládá se, že CRF zahajuje své biologické působení vazbou k receptoru v plazmatické membráně, o kterém bylo zjištěno, že se vyskytuje v mozku (DeSouza et al., Science, 224: 1449-1451, 1984), hypofýze (DeSouza et al.,

Methods Enzymol., 124: 560, 1986, Wynn et al., Biochem. Biophys. Res. Comm., 110: 602-608, 1983), nadledvinkách (Udelsman et al., Nature, 319: 147-150, 1986) a slezině (Webster, E.L. a E.B. DeSouza, Endocrinology, 122: 609-617, 1988). CRF receptor se spojuje s GTP vazebným proteinem (Perrin et al., Endocrinology, 118: 1171-1179, 1986), který zprostředkovává zvýšení intracelulární produkce cAMP stimulované CRF (Bilezikjian, L.M., a W.W Vale, Endocrinology, 113: 657-662, 1983). Nyní byl receptor pro CRF klonován z mozku laboratorního potkana (Perrin et al., Endo, 133(6): 3058-3061, 1993) a mozku člověka (Chen et al., PNAS, 90(19): 8967-8971, 1993, Vita et al., FEBS, 335(1): 1-5, 1993). Tento receptor je protein se 415 aminokyselinami obsahující sedm domén vnořených do membrány. Při srovnání identity mezi sekvencemi laboratorního potkana a člověka byl prokázán vysoký stupeň homologie (97%) na úrovni aminokyselin.

Kromě své úlohy ve stimulaci produkce ACTH a POMC, CRF je také považován za koordinátora mnoha endokrinních, autonomních a behaviorálních reakcí na stres a může být zapojen do patofyziologie afektivních poruch. Kromě toho je CRF považován za klíčového prostředníka v komunikaci mezi imunitním systémem, centrálním nervovým systémem, endokrinním a kardiovaskulárním systémem (Crofford et al., J. Clin. Invest., 90: 2555-2564, 1992, Sapojsky et al., Science, 238: 522-524, 1987, Tilders et al., Regul. Peptides, 5: 77-84, 1982). Souhrnem, ukazuje se, že CRF je jeden z rozhodujících neurotransmiterů centrálního nervového systému a má velmi důležitou úlohu při integraci celkové reakce organismu na stres.

Podávání CRF přímo do mozku vyvolává behaviorální, fyziologické a endokrinní reakce, které jsou totožné s reakcemi pozorovanými u zvířat vystavených stresujícímu

prostředí. Například intracerebroventrikulární injekce CRF má za následek behaviorální aktivaci (Sutton et al., Nature, 297: 331, 1982), trvalou aktivaci elektroencefalogramu (Ehlers et al., Brain Res., 278: 332, 1983), stimulaci sympatoadrenální dráhy (Brown et al., Endocrinology, 110: 928, 1982), zvýšení srdeční frekvence a krevního tlaku (Fisher et al., Endocrinology, 110: 2222, 1982), zvýšení spotřeby kyslíku (Brown et al., Life Sciences 30: 207, 1982), změnu gastrointestinální aktivity (Williams et al., Am.J. Physiol., 253: G582, 1987), utlumení příjmu potravin (Levine et al., Neuropharmacology, 22: 337, 1983), modifikaci sexuálního chování (Sirinathsinghji et al., Nature, 305: 232, 1983), zhoršení imunitních funkcí (Irwin et al., Am. J. Physiol., 255: 8744, 1988).

Kromě toho klinická data svědčí pro to, že CRF může být v mozku nadměrně sekretován u deprese, úzkostných stavů a anorexia nervosa. (DeSouza, Ann. Reports in Med. Chem., 25: 215-223, 1990). V souladu s tím klinická data svědčí pro to, že antagonisté CRF receptoru mohou představovat nové antidepressivní a/nebo anxiolytické léky, které mohou být použitelné v léčbě neuropsychiatrických chorobných stavů, při kterých se manifestuje hypersekrece CRF.

První antagonisté CRF receptoru byly peptidy (viz např. Rivier et al., patent Spojených Států č. 4 605 642, Rivier et al., Science, 224: 889, 1984). I když tyto peptidy prokázaly, že antagonisté CRF receptoru mohou zmírnit farmakologické reakce na CRF, peptidoví antagonisté CRF receptoru trpí obvyklými nevýhodami peptidových léčiv včetně nedostatku stability a omezené aktivity při perorálním podávání. Nověji byly publikovány články o antagonistech CRF receptoru s malými molekulami. Jako antagonisté CRF receptoru byly například popsány substituované 4-thio-5-oxo-3-pyrazolinové deriváty

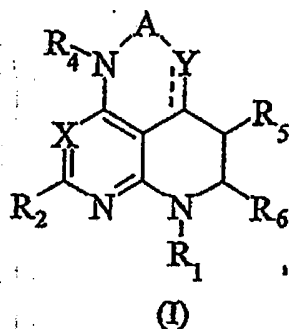
(Abreu et al., patent Spojených Států č. 5 063 245) a substituované 2-aminothiazolové deriváty (Courtemanche et al., australský patent č. AU-A-41399/93). Bylo zjištěno, že tyto konkrétní deriváty jsou účinné při inhibici vazby CRF ke svému receptoru v rozsahu 1 až 10 μM a rozsahu 0,1 až 10 μM , v daném pořadí.

Díky fyziologickému významu CRF zůstává žádoucím cílem vývoj biologicky aktivních malých molekul majících významnou vazebnou aktivitu pro CRF receptor a schopnost antagonizovat CRF receptor. Takoví antagonisté CRF receptoru by byli použitelní v léčbě endokrinních, psychiatrických a neurologických chorobných stavů nebo nemocí, včetně chorobných stavů spojených se stresem obecně.

I když byly učiněny významné kroky k dosažení CRF regulace prostřednictvím podávání antagonistů CRF receptoru, v oboru zůstává potřeba účinných antagonistů CRF receptoru s malou molekulou. Existuje také potřeba farmaceutických přípravků obsahujících takové antagonisty CRF receptoru, a také způsobů týkajících se jejich použití k léčení chorobných stavů spojených se stresem. Předkládaný vynález naplňuje tyto potřeby a poskytuje další související výhody.

Podstata vynálezu

Ve stručnosti, tento vynález se obecně týká antagonistů CRF receptoru a konkrétněji antagonistů CRF receptoru majících následující obecnou strukturu (I):



včetně jejich stereoizomerů, předléčiv a farmaceuticky přijatelných solí, kde R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R , A , X a Y jsou, jak je definováno níže.

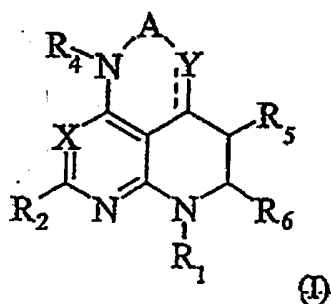
Antagonisté CRF receptoru podle tohoto vynálezu jsou použitelné v širokém rozsahu terapeutických aplikací a mohou být použity k léčení celé řady chorobných stavů nebo nemocí, včetně chorobných stavů spojených se stresem. Takové metody zahrnují podávání účinného množství antagonisty CRF receptoru podle tohoto vynálezu, výhodně ve formě farmaceutického přípravku, živočichovi, který tuto léčbu potřebuje. V souladu s tím, v dalším provedení jsou popsány farmaceutické přípravky obsahující jeden nebo více antagonistů CRF receptoru podle tohoto vynálezu v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem a/nebo ředidlem.

Tyto a další aspekty vynálezu budou zjevné po odkazu na následující podrobný popis. Za tímto účelem jsou v tomto textu uvedeny různé literární odkazy, které detailněji popisují určité postupy, sloučeniny a/nebo přípravky, a jsou tímto ve své úplnosti zahrnutý formou odkazu.

Podrobný popis vynálezu

Předkládaný vynález se obecně týká sloučenin použitelných jako antagonisté receptoru pro faktor uvolňující kortikotropin (CRF).

V prvním provedení antagonisté CRF receptoru podle tohoto vynálezu mají následující strukturu (I):



včetně jejich stereoizomerů, předléčiv a farmaceuticky přijatelných solí, kde:

A je vazba nebo skupina $C=(Z)$,

X je atom dusíku nebo skupina CR_3 ,

Y je skupina $-N=$, skupina $-N(R_7)-$, skupina $-C(R_8)=$ nebo skupina $-O-$,

Z je atom O, atom S nebo skupina NR_9 ,

R_1 je alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina nebo substituovaná heteroarylová skupina,

R_2 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, alkoxy skupina, thioalkylová skupina, atom halogenu, kyanoskupina, halogenalkylová skupina,

R_3 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, atom halogenu nebo halogenalkylová skupina,

R_4 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, skupina $C(O)R_1$, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heterocyklus nebo substituovaný heterocyklus,

R_5 je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, alkoxy skupina, thioalkylová skupina, skupina $C(O)R_1$, skupina $NR_{10}R_{11}$ nebo kyanoskupina,

R_6 je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, alkoxy skupina, thioalkylová skupina, skupina $C(O)R_1$, skupina $NR_{10}R_{11}$ nebo kyanoskupina,

R_7 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, skupina $C(O)R_1$, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina nebo substituovaná heteroarylová skupina,

R_8 je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, alkoxy skupina, thioalkylová skupina, $C(O)$ alkylová skupina, skupina $NR_{10}R_{11}$ nebo kyanoskupina,

R_9 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina nebo substituovaná heteroarylová skupina, a

R_{10} , R_{11} , jsou stejné nebo odlišné a jsou nezávisle atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina.

Jak se v tomto textu používá, výše uvedené termíny mají následující význam:

Termín "alkylová skupina" znamená necyklický nebo cyklický, nesaturovaný nebo saturovaný alifatický uhlovodík s přímým řetězcem nebo rozvětvený, obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, zatímco termín "nižší alkylová skupina" má stejný význam jako alkylová skupina, ale obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku. Příklady saturovaných alkylových skupin s přímým řetězcem jsou methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, n-butylová skupina, n-pentylová skupina, n-hexylová skupina, apod., zatímco saturované rozvětvené alkylové skupiny jsou isopropylová skupina, sek-butylová skupina, isobutylová skupina, terc-butylová skupina, isopentylová skupina, apod. Příklady saturovaných cyklických alkylových skupin jsou cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, $-\text{CH}_2$ cyklopropylová skupina, $-\text{CH}_2$ cyklobutylová skupina, $-\text{CH}_2$ cyklopentylová skupina, $-\text{CH}_2$ cyklohexylová skupina, apod., zatímco nesaturované cyklické alkylové skupiny jsou cyklopentenylová skupina a cyklohexenylová skupina, apod. Cyklické alkylové skupiny, také nazývané jako "homocyklické kruhy", zahrnují di- a polyhomocyklické kruhy, jako je například dekalín a adamantylová skupina. Nesaturované alkylové skupiny obsahují alespoň jednu dvojitou nebo trojnou vazbu mezi přilehlými atomy uhlíku (nazývané jako "alkenylová skupina" nebo "alkynylová skupina", v daném pořadí). Příklady alkenylových skupin s přímým řetězcem a rozvětvených skupin jsou ethylenylová skupina, propylenylová skupina, 1-butenylová skupina, 2-butenylová skupina, isobutylenylová skupina, 1-pentenylová skupina, 2-pentenylová skupina, 3-methyl-1-butenylová skupina, 2-methyl-2-butenylová skupina, 2,3-dimethyl-2-butenylová skupina, apod., zatímco příklady alkynylových skupin s přímým řetězcem

a rozvětvených skupin jsou acetylenylová skupina, propynylová skupina, 1-butylylová skupina, 2-butylylová skupina, 1-pentylylová skupina, 2-pentylylová skupina, 3-methyl-1-butylylová skupina, apod.

Termín „arylová skupina“ znamená aromatickou karbocyklickou skupinu, jako je například fenylová skupina nebo naftylová skupina.

Termín „arylalkylová skupina“ znamená alkylovou skupinu mající alespoň jeden atom vodíku alkylové skupiny nahrazený arylovou skupinou, jako je například benzylová skupina, skupina $-\text{CH}_2-(1-\text{nebo } 2\text{-naftyl})$, $-(\text{CH}_2)_2\text{fenylová skupina}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{fenylová skupina}$, skupina $-\text{CH}(\text{fenyl})_2$, apod.

Termín „heteroarylová skupina“ znamená aromatický heterocyklický kruh s 5 až 10 členy a mající alespoň jeden heteroatom vybraný ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry a obsahující alespoň 1 atom uhlíku, včetně jak monocyklických tak bicyklických kruhových systémů. Příklady heteroarylových skupin jsou (ale bez omezení) furylová skupina, benzofuranylová skupina, thiofenylová skupina, benzothiofenylová skupina, pyrrolylová skupina, indolylová skupina, isoindolylová skupina, azaindolylová skupina, pyridylová skupina, chinolinylová skupina, isochinolinylová skupina, oxazolylová skupina, isooxazolylová skupina, benzoxazolylová skupina, pyrazolylová skupina, imidazolylová skupina, benzimidazolylová skupina, thiazolylová skupina, benzothiazolylová skupina, isothiazolylová skupina, pyridazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina, triazinylová skupina, cinnolinylová skupina, ftalazinylová skupina a chinazolinylová skupina.

Termín „heteroarylalkylová skupina“ znamená alkylovou skupinu mající alespoň jeden atom vodíku alkylové skupiny

nahrazen heteroarylovou skupinou, jako je například $-\text{CH}_2\text{pyridinylová}$ skupina, $-\text{CH}_2\text{pyrimidinylová}$ skupina, apod.

Termín „heterocyklus“ (v tomto textu také nazýván „heterocyklický kruh“) znamená 5- až 7-členný monocyklický nebo 7- až 14-členný polycyklický, heterocyklický kruh, který je buď satureovaný, nesatureovaný nebo aromatický a který obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry a kde heteroatomy dusíku a síry mohou být volitelně oxidovány a heteroatom dusíku může být volitelně kvartérizován, včetně bicyklických kruhů, ve kterých kterýkoliv výše uvedený heterocyklus je kondenzován k benzenovému kruhu, a také tricyklickému (a mu) heterocyklickému kruhu. Heterocyklus může být připojen prostřednictvím kteréhokoliv heteroatomu nebo atomu uhlíku. Heterocykly zahrnují heteroarylové skupiny, jak byly definovány výše. Kromě aromatických heteroarylových skupin uvedených výše, heterocykly tedy také zahrnují tyto skupiny (ale bez omezení): morfolinylová skupina, pyrrolidinonylová skupina, pyrrolidinylová skupina, piperidinylová skupina, hydantoinylová skupina, valerolaktamylová skupina, oxiranylová skupina, oxetanylová skupina, tetrahydrofuracylová skupina, tetrahydropyranylová skupina, tetrahydropyridinylová skupina, tetrahydro-pyrimidinylová skupina, tetrahydrothiofenylová skupina, tetrahydrothiopyranylová skupina, tetrahydropyrimidinylová skupina, tetrahydrothiofenylová skupina, tetrahydrothiopyranylová skupina, apod.

Termín „heterocykloalkylová skupina“ znamená alkylovou skupinu mající alespoň jeden atom vodíku alkylové skupiny nahrazený heterocyklem, jako je například $-\text{CH}_2\text{morfolinylová}$ skupina, apod.

Termín „cykloalkylová skupina“ znamená saturevaný nebo nesaturevaný (ale ne aromatický) karbocyklický kruh obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, jako je například cyklopentanová skupina, cyklohexanová skupina, cykloheptanová skupina, cyklohexenová skupina apod.

Termín „cykloalkylcykloalkylová skupina“ znamená cykloalkylový kruh kondenzovaný k cykloalkylovému kruhu, jako je například dekalin.

Termín „cykloalkylarylová skupina“ znamená cykloalkylový kruh kondenzovaný k arylové skupině, jako je například tetralin.

Termín „cykloalkylheterocyklická skupina“ znamená cykloalkylový kruh kondenzovaný k heterocyklickému kruhu.

Termín "substituovaná", jak se v tomto textu používá, znamená kteroukoliv z výše uvedených skupin (jako je např. alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina, heterocyklus, heterocykloalkylová skupina, apod.), kde alespoň jeden atom vodíku je nahrazen substituentem. V případě, kde je substituentem ketoskupina (-C(=O)-) jsou nahrazeny dva atomy vodíku. Když je skupina substituovaná, termín "substituent" v kontextu tohoto vynálezu je atom halogenu, hydroxyskupina, kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina, alkylaminoskupina, dialkylaminoskupina, alkylová skupina, alkoxyskupina, alkylthioskupina, halogenalkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, arylalkylová skupina, substituovaná arylalkylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina, substituovaná heteroarylalkylová skupina, heterocyklus, substituovaný heterocyklus, heterocykloalkylová skupina, substituovaná heterocykloalkylová skupina, skupina NR_aR_b , skupina $\text{-NR}_a\text{C(=O)R}_b$, skupina $\text{-NR}_a\text{C(=O)NR}_a\text{R}_b$, skupina

-NR_aC(=O)OR_b, skupina -NR_aSO₂R_b, -OR_a, skupina -C(=O)R_a, skupina -C(=O)OR_a, skupina -C(=O)NR_aR_b, skupina -OC(=O)NR_aR_b, skupina -SH, skupina -SR_a, skupina -SOR_a, skupina -S(=O)₂R_a, skupina -OS(=O)₂R_a, skupina -S(=O)₂OR_a, kde R_a a R_b jsou stejné nebo odlišné a nezávisle jsou atom vodíku, alkylová skupina, halogenalkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, arylalkylová skupina, substituovaná arylalkylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina, substituovaná heteroarylalkylová skupina, heterocyklus, substituovaný heterocyklus, heterocykloalkylová skupina nebo substituovaná heterocykloalkylová skupina.

Termín „halogen“ znamená atom fluoru, atom chloru, atom bromu a atom jodu.

Termín „halogenalkylová skupina“ znamená alkylovou skupinu mající alespoň jeden atom vodíku nahrazen atomem halogenu, jako je například trifluormethylová skupina apod.

Termín „alkoxy skupina“ znamená alkylovou skupinu připojenou prostřednictvím kyslíkového můstku (tj. -O-alkylová skupina), jako je například methoxyskupina, ethoxyskupina, apod.

Termín „alkylthioskupina“ znamená alkylovou skupinu připojenou prostřednictvím sírového můstku (tj. -S-alkylová skupina), jako je například methylthioskupina, ethylthioskupina, apod.

Termín „alkylsulfonylová skupina“ znamená alkylovou skupinu připojenou prostřednictvím sulfonylového můstku (tj. -SO₂-alkylová skupina), jako je například methylsulfonylová skupina, ethylsulfonylová skupina, apod.

Termín „alkylaminoskupina“ a „dialkylaminoskupina“ znamenají jednu nebo dvě alkylové skupiny připojené prostřednictvím atomu dusíku (tj. N-alkylová skupina), jako je například methylaminoskupina, ethylaminoskupina, dimethylaminoskupina, diethylaminoskupina, apod.

Termín „hydroxyalkylová skupina“ znamená alkylovou skupinu substituovanou alespoň jednou hydroxylovou skupinou.

Termín „mono- nebo di(cykloalkyl)methylová skupina“ představuje methylovou skupinu substituovanou jednou nebo dvěma cykloalkylovými skupinami, jako je například cyklopropylmethylová skupina, dicyklopropylmethylová skupina, apod.

Termín „alkylkarbonylalkylová skupina“ představuje alkylovou skupinu substituovanou $-C(=O)$ alkylovou skupinou.

Termín „alkylkarbonyloxyalkylová skupina“ představuje alkylovou skupinu substituovanou $-C(=O)O$ -alkylovou skupinou nebo $-OC(=O)$ alkylovou skupinou.

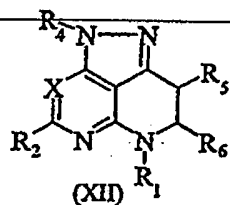
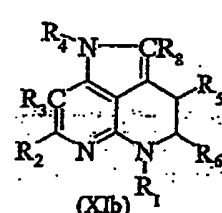
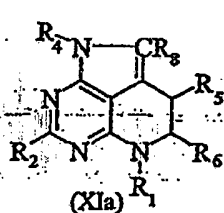
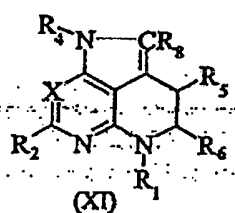
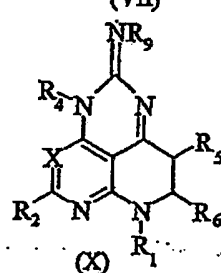
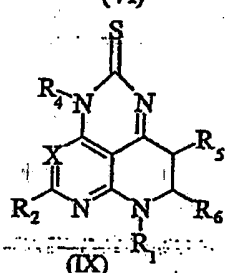
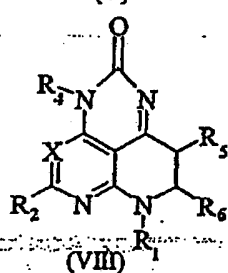
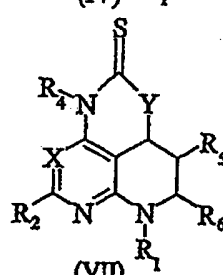
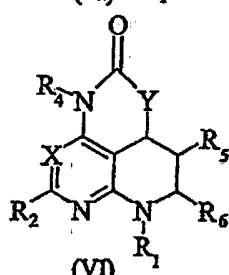
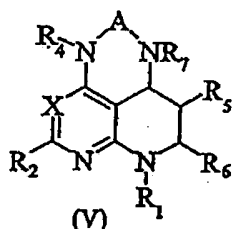
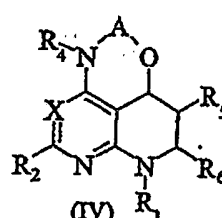
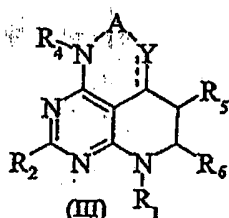
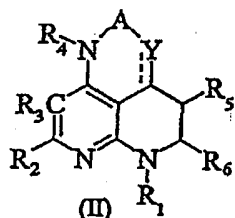
Termín „alkyloxyalkylová skupina“ představuje alkylovou skupinu substituovanou $-O$ -alkylovou skupinou.

Termín „alkylthioalkylová skupina“ představuje alkylovou skupinu substituovanou S-alkylovou skupinou.

Termín „mono- nebo di(alkyl)aminoskupina“ představuje aminoskupinu substituovanou jednou alkylovou skupinou nebo dvěma alkylovými skupinami, v daném pořadí.

Termín „mono- nebo di(alkyl)aminoalkylová skupina“ představuje alkylovou skupinu substituovanou mono- nebo di(alkyl)aminoskupinou.

V závislosti na substituentech A, X, Y, reprezentativní sloučeniny podle tohoto vynálezu zahrnují následující struktury (II) až (XII):



Ve specifických provedeních tohoto vynálezu reprezentativní R_1 skupiny podle tohoto vynálezu jsou např. (ale bez omezení) 2,4-dichlorfenylová skupina, 2,4-dimethylfenylová skupina, 2-chlor-4-methylfenylová skupina, 2-methyl-4-chlorfenylová skupina, 2,4,6-trimethylfenylová skupina,

2-chlor-4-methoxyfenylová skupina, 2-methyl-4-methoxyfenylová skupina, 2,4-dimethoxyfenylová skupina, 2-trifluormethyl-4-chlorfenylová skupina, 3-methoxy-4-chlorfenylová skupina, 2,5-dimethoxy-4-chlorfenylová skupina, 2-methoxy-4-trichlor-methylfenylová skupina, 2-methoxy-4-isopropylfenylová skupina, 2-methoxy-4-trifluormethylfenylová skupina, 2-methoxy-4-isopropylfenylová skupina, 2-methoxy-4-methylfenylová skupina, 4-methyl-6-dimethylaminopyridin-3-ylová skupina, 4-dimethyl-amino-6-methylpyridin-3-ylová skupina, 6-dimethylaminopyridin-3-ylová skupina a 4-dimethylamino-pyridin-3-ylová skupina.

Podobně, reprezentativní R_2 skupiny zahrnují atom vodíku a alkylovou skupinu, jako je například methylová skupina a ethylová skupina, zatímco reprezentativní R_3 skupiny zahrnují atom vodíku, atom halogenu, jako je například atom chloru, atom fluoru a atom bromu, alkylovou skupinu, jako je například methylová skupina a ethylová skupina, nebo halogenalkylovou skupinu, jako je například trifluormethylová skupina.

Výhodné sloučeniny podle vynálezu jsou:

7-methyl-1-(1-propylbutyl)-5-[4-(1,1,2-trifluorethyl)-2-trifluormethylfenyl]1,2,2a,3,4,5-exahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftýlen (5-1-1),

3-methyl-4-[7-methyl-1-(1-propylbutyl)-3,4-dihydro-1H-1,5,6,8-tetraazaacenaftýlen-5-yl]benzonitril (5-1-2),

4-[1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-3,4-dihydro-1H-1,5,6,8-tetraazaacenaftýlen-5-yl]-3-methylbenzonitril (5-1-3),

3-chlor-4-[7-methyl-1-(1-propylbutyl)-3,4-dihydro-1H-1,5,6,8-tetraazaacenaftýlen-5-yl]benzonitril (5-1-4),

3-chlor-4-[1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-3,4-dihydro-1H-1,5,6,8-tetraazaacenaftýlen-5-yl]benzonitril (5-1-5),

5-(2,4-bis-trifluormethylfenyl)-1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen (5-1-6),

5-(2,4-bis-trifluormethylfenyl)-7-methyl-1-(1-propylbutyl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,5,6-triaza-acenaftylen (6-1-1).

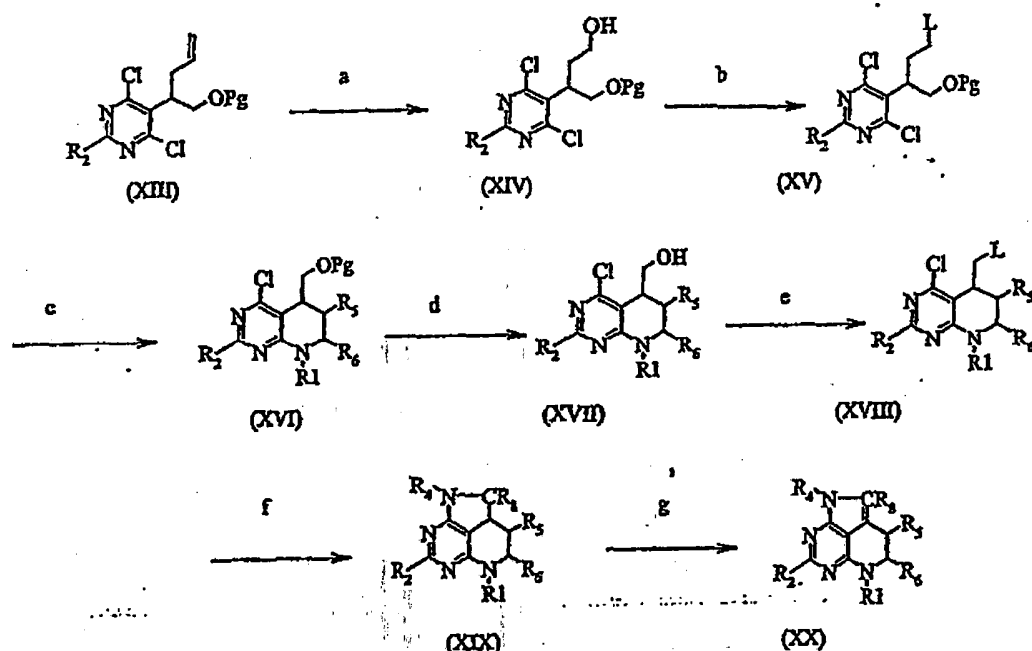
Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou obecně být použity jako volné báze. Alternativně, sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být použity ve formě kyselých adičních solí. Kyselé adiční soli aminosloučenin jako volných bází podle předkládaného vynálezu mohou být připraveny metodami v oboru dobře známými a mohou být vytvořeny z organických a anorganických kyselin.

Vhodné organické kyseliny jsou maleinová, jablečná, fumarová, benzoová, askorbová, jantarová, methansulfonová, p-toluensulfonová, octová, šťavelová, propionová, vinná, salicylová, citronová, glukonová, mléčná, mandlová, skořicová, asparagová, stearová, palmitová, glykolová, glutamová a benzensulfonová kyselina. Vhodné anorganické kyseliny jsou chlorovodíková, bromovodíková, sírová, fosforečná a dusičná kyselina. Termín "farmaceuticky přijatelná sůl" struktury (I) tedy zahrnuje kteroukoliv a všechny přijatelné formy solí.

Obecně mohou být sloučeniny struktury (I) vytvořeny podle technik organické syntézy, které jsou odborníkům v oboru známy, a také reprezentativními metodami uvedenými v příkladech.

Konkrétně, sloučeniny vzorce (XIa) mohou být připraveny podle následujícího schématu 1, počínaje sloučeninami (XIII), ve kterých je hydroxyskupina příhodně chráněna vhodnou chránicí skupinou (Pg), jejichž příprava je popsána v následujících příkladech:

Schéma 1



kde:

krok a označuje oxidační štěpení dvojné vazby například ozonizací, následované redukčním zpracováním,

krok b označuje konverzi hydroxyskupiny na odstupující skupinu, jako je například mesylát,

krok c označuje alkylaci vhodným anilínovým derivátem R_1NH_2 v silných bazických podmínkách, následovanou "in situ" intramolekulární cyklizací,

krok d označuje odstranění skupiny chránící hydroxyskupinu (např. $Et_3N - 3HF$ v DMF při teplotě místnosti přes noc),

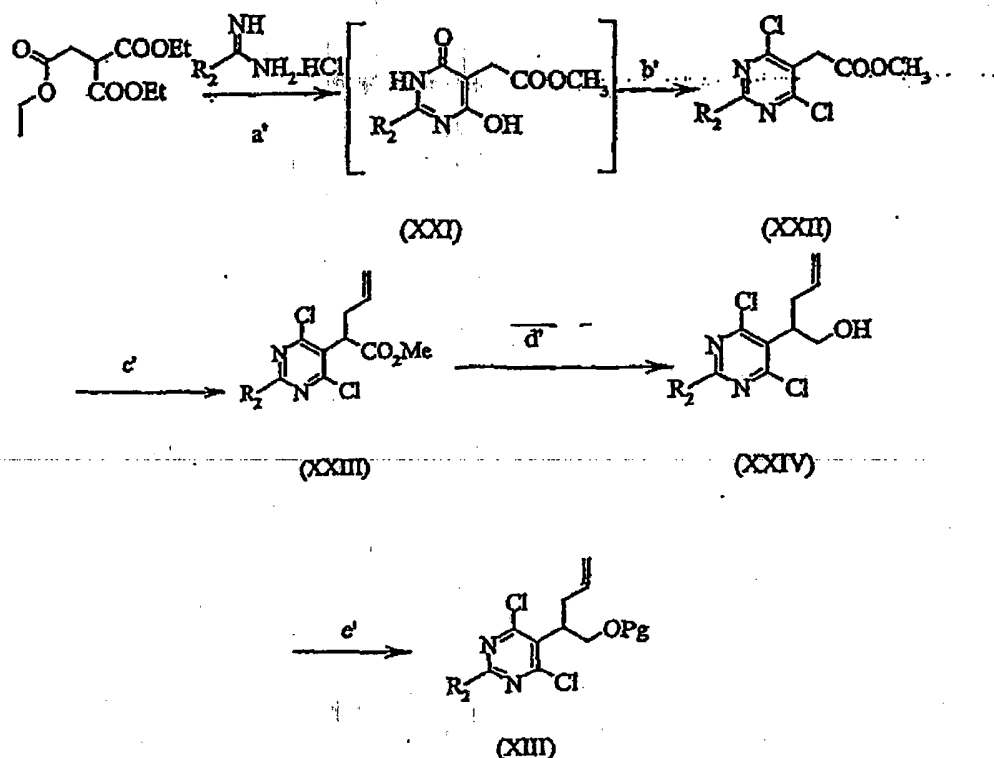
krok e označuje konverzi hydroxyskupiny na odstupující skupinu, jako je například mesylát,

krok f označuje reakci s vhodným aminem R_4NH_2 zahříváním,

krok g označuje dehydrogenaci oxidací vhodným oxidačním činidlem (např. DDQ).

Výchozí sloučeniny (XIII) mohou být vhodně připraveny podle následujícího schématu 2:

Schéma 2



kde:

krok a' označuje reakci s vhodným amidinem a intramolekulární cyklizaci v bazických podmínkách (tj. MeONa, zahřívání k varu pod zpětným chladičem v toluenu),

krok b' označuje chloraci (podobně, jak byla popsána v práci Wayne G. C. et al., J. Prakt. Chem., 342(5), 504-7, 2000),

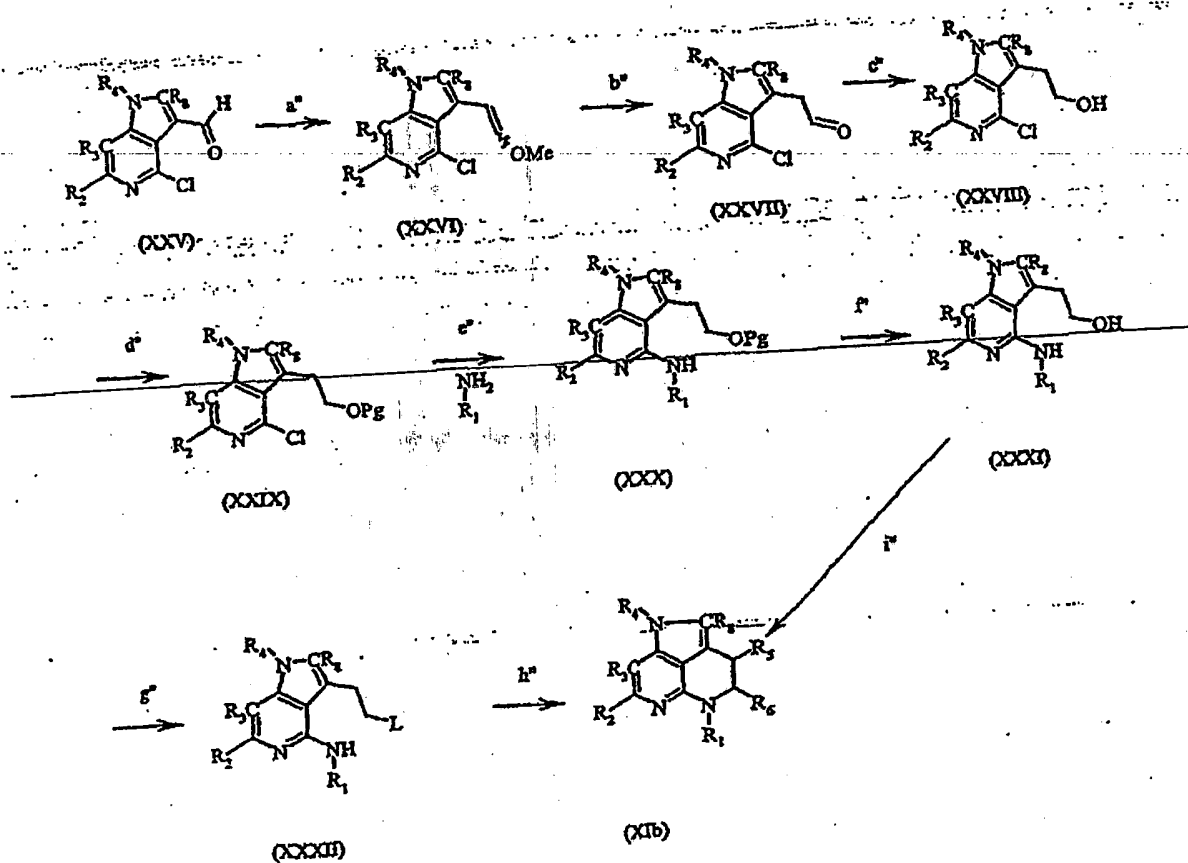
krok c' označuje allylaci allyljodidem v 0°C v bazických podmínkách (např. LiHMDS)

krok d' označuje redukci esterové skupiny vhodným redukčním činidlem, např. DIBAL-H, v obvyklých podmínkách (CH_2Cl_2 , 0°C až teplota místnosti),

krok e' označuje ochranu hydroxyskupiny, výhodně s $t\text{-BuPh}_2\text{SiCl}$ (TBP), v DMF s DMAP jako katalyzátorem (0°C až teplota místnosti).

Sloučeniny vzorce (XIb) mohou být vhodně připraveny podle následujícího schématu 3, počínaje sloučeninami vzorce (XXV):

Schéma 3



kde:

krok a" označuje homologaci atomu uhlíku Wittigovou reakcí s vhodným ylidem v přítomnosti vhodné organické báze, jako je například $n\text{-BuLi}$. Reakce byla

- prováděn v aprotickém rozpouštědle, jako je například acetonitril nebo ether, jako je například tetrahydrofuran,
- krok b" označuje obvyklou hydrolýzu v kyselých podmínkách (např. HCl v THF) enoletheru (XXVI),
- krok c" označuje redukci aldehydové skupiny vhodným redukčním činidlem (např. NaBH_4),
- krok d" označuje ochranu hydroxyskupiny, výhodně s $\text{t-BuMe}_2\text{SiCl}$ (TBS), v DMF s imidazolem a DMAP jako katalyzátorem (0°C až teplota místnosti),
- krok e" označuje Buchwaldovu reakci s vhodným anilínovým derivátem R_1NH_2 prováděnou za použití mikrovln,
- krok f" označuje odstranění skupiny chránící hydroxyskupinu (např. Et_3N - 3HF v DMF při teplotě místnosti přes noc),
- krok g" označuje konverzi hydroxyskupiny na odstupující skupinu, jako je například mesylát,
- krok h" označuje intramolekulární cyklizaci v bazických podmínkách.

Alternativně, konečné sloučeniny (XIb) mohou být získány ze sloučenin (XXXI) intramolekulární cyklizací, například mesylací hydroxyskupiny v bazických podmínkách (tj. Et_3N) následovanou *in situ* cyklizací (krok i").

Ve výhodném provedení vynálezu sloučenin (XIa) a (XIb), R_3 , R_5 , R_6 a R_8 jsou atom vodíku.

Příklady vhodných skupin chránících hydroxyskupinu zahrnují trihydrokarbylsilylethery, jako je například trimethylsilyl- nebo *t*-butyldimethylsilylether. Skupiny chránící hydroxylovou skupinu mohou být odstraněny známými

standardními postupy (jako jsou například postupy popsané v práci Protective Groups in Organic Chemistry, stránky 46-119, vydavatel J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973). Například, když Rb je t-butyldimethylsilylová skupina, může být odstraněna působením trihydrofluoridu triethylaminu.

Předkládaný vynález také zahrnuje izotopově značené sloučeniny, které jsou totožné se sloučeninami vyjmenovanými u vzorců I a následujících, ale s výjimkou, že jeden nebo více atomů je nahrazeno atomy, které mají atomovou hmotnost nebo hmotnostní číslo odlišné od atomové hmotnosti nebo hmotnostního čísla obvykle zjišťovaných v přírodě. Příklady izotopů, které mohou být zavedeny do sloučenin podle vynálezu, zahrnují izotopy vodíku, uhlíku, dusíku, kyslíku, fosforu, fluoru, jodu a chloru, jako jsou například ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I a ^{125}I .

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu a farmaceuticky přijatelné soli sloučenin, které obsahují výše uvedené izotopy a/nebo další izotopy jiných atomů, jsou v rozsahu předkládaného vynálezu. Izotopově značené sloučeniny podle předkládaného vynálezu, například sloučeniny, do kterých jsou zavedeny radioaktivní izotopy, jako je například ^3H , ^{14}C , jsou použitelné v testech tkáňové distribuce léčiva a/nebo substrátu. Izotopy značené tritiem, tj. ^3H , a uhlíkem 14, tj. ^{14}C , jsou obzvláště výhodné pro svou snadnost přípravy a schopnost detekce. Izotopy ^{11}C a ^{18}F jsou obzvláště užitečné v metodě PET (pozitronová emisní tomografie) a izotop ^{125}I je obzvláště použitelný v metodě SPECT (jednofotonová emisní počítačová tomografie), všechny použitelné při zobrazování mozku. Dále, substituce těžšími izotopy, jako je například deuterium, tj. ^2H , může umožnit určité terapeutické výhody, které jsou výsledkem větší metabolické stability, například prodlouženého poločasu in vivo nebo snížených požadavků na

dávku, a proto mohou být za určitých okolností výhodné. Izotopově značené sloučeniny vzorce I a následujících, podle tohoto vynálezu, mohou obecně být připraveny prováděním postupů popsanych ve schématech a/nebo v příkladech uvedených níže substitucí neizotopově značeného činidla snadno dostupným izotopově značeným činidlem.

Účinek sloučeniny jako antagonisty CRF receptoru může být určen různými testovacími metodami. Vhodní antagonisté CRF podle tohoto vynálezu jsou schopni inhibovat specifickou vazbu CRF ke svému receptoru a antagonizovat aktivity spojené s CRF. Sloučenina struktury (I) může být hodnocena na aktivitu jako CRF antagonistu jedním nebo více testy obecně uznávanými pro tento účel, včetně (ale bez omezení) testů popsanych autory Desouza et al. (J. Neuroscience, 7: 88, 1987) a Battaglia et al. (Synapse, 1: 572, 1987). Jak uvedeno výše, vhodní CRF antagonisté zahrnují sloučeniny, které vykazují afinitu k CRF receptoru. Afinita k CRF receptoru může být určena vazebnými studiemi, které měří schopnost sloučeniny inhibovat vazbu radioaktivně značeného CRF (např. [¹²⁵I]tyrosin-CRF) ke svému receptoru (např. receptorům připraveným z membrán buněk mozkové kůry laboratorního potkana). Vazebný test s radioligandem popsany autory DeSouza et al. (viz výše, 1987) poskytuje test pro určování afinity sloučeniny k CRF receptoru. Taková aktivita je typicky vypočítána z IC₅₀ jako koncentrace sloučeniny nutná pro odstranění 50 % radioaktivně značeného ligandu z receptoru a je uváděna jako hodnota "K_i" vypočtená následující rovnicí:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + L/K_D}$$

kde L = radioligand a K_D = afinita radioligandu pro receptor (Cheng a Prusoff, Biochem. Pharmacol., 22: 3099, 1973).

Kromě inhibice vazby k CRF receptoru, aktivita sloučeniny jako antagonisty CRF receptoru může být potvrzena schopností sloučeniny antagonizovat aktivitu spojenou s CRF. Například je známo, že CRF stimuluje různé biochemické procesy, včetně adenylátcyklázové aktivity. Sloučeniny mohou být tedy vyhodnoceny jako CRF antagonisté podle své schopnosti antagonizovat CRF stimulovanou adenylátcyklázovou aktivitu například měřením hladiny cAMP. Test adenylátcyklázové aktivity stimulované CRF popsáný autory Battaglia et al. (viz výše, 1987) poskytuje test pro určování schopnosti sloučeniny antagonizovat CRF aktivitu. V souladu s tím může být aktivita antagonisty CRF receptoru určována testovacími technikami, které obecně zahrnují počáteční vazebný test (jako je například test popsáný DeSouza (viz výše, 1987)) následovaný protokolem screeningu cAMP (jako je například popsáný Battaglia (viz výše, 1987)).

Pokud jde o vazebnou afinitu k CRF receptoru, antagonisté CRF receptoru podle tohoto vynálezu mají K_i menší než 10 μM . Ve výhodném provedení tohoto vynálezu má antagonist CRF receptoru K_i menší než 1 μM a výhodněji menší než 0,25 μM (tj. 250 nM). Jak je uvedeno detailněji níže, hodnoty K_i reprezentativních sloučenin podle tohoto vynálezu mohou být testovány metodami uvedenými v příkladu 7.

Antagonisté CRF receptoru podle předkládaného vynálezu vykazují aktivitu v místě CRF receptoru a mohou být použity jako terapeutická agens pro léčbu celé řady chorobných stavů nebo nemocí včetně endokrinních, psychiatrických a neurologických chorobných stavů nebo nemocí. Konkrétně mohou být antagonisté CRF receptoru podle předkládaného vynálezu

použitelní při léčení poruch fyziologického stavu nebo chorobách, které vznikají při hypersekreci CRF. Protože se předpokládá, že CRF je rozhodující neurotransmitter, který aktivuje a koordinuje endokrinní, behaviorální a automatické reakce na stres, antagonisté CRF receptoru podle předkládaného vynálezu mohou být použity k léčení neuropsychiatrických chorobných stavů. Neuropsychiatrické chorobné stavy, které mohou být léčitelné antagonisty CRF receptoru podle tohoto vynálezu, zahrnují afektivní poruchy, jako je například deprese, úzkostné stavy, jako je například generalizovaný úzkostný stav, panická porucha, obsedantně kompulzivní porucha, abnormální agrese, kardiovaskulární chorobné stavy, jako je například nestabilní angína a reaktivní hypertenze a poruchy příjmu potravy, jako je například anorexia nervosa, bulimie a syndrom dráždivého tračníku (IBS). Antagonisté CRF mohou také být použitelní při léčení stresem indukované suprese imunity sdružené s různými chorobnými stavy, a také mozkové mrtvice. Další použití antagonistů CRF podle tohoto vynálezu zahrnuje léčení zánětlivých stavů (jako je například revmatoidní artritida, uveitida, astma, zánětlivá střevní onemocnění (IBD) a gastrointestinální motilita), Cushingova choroba, dětské křečovitě stavy, epilepsie a další záchvatové stavy jak u dětí tak u dospělých a abusus různých látek a abstinenční syndrom (včetně alkoholismu).

V dalším provedení vynálezu jsou popsány farmaceutické přípravky obsahující jeden nebo více antagonistů CRF receptoru. Pro účely podávání mohou být sloučeniny podle předkládaného vynálezu formulovány jako farmaceutické přípravky. Farmaceutické přípravky podle předkládaného vynálezu obsahují antagonistu CRF receptoru podle předkládaného vynálezu (tj. sloučeninu struktury (I)) a farmaceuticky přijatelný nosič a/nebo ředidlo. Antagonista CRF

receptoru je přítomný v přípravku v množství, které je účinné pro léčení konkrétního chorobného stavu, což je v množství dostatečném dosáhnout aktivitu antagonisty CRF receptoru a výhodně s toxicitou pro pacienta přijatelnou. Výhodně farmaceutické přípravky podle předkládaného vynálezu mohou obsahovat antagonistu CRF receptoru v množství od 0,1 mg do 250 mg na dávku v závislosti na způsobu podávání a výhodněji od 1 mg do 60 mg. Vhodné koncentrace a dávky mohou být snadno určeny odborníky v oboru.

Farmaceuticky přijatelné nosiče a/nebo ředidla jsou odborníkům v oboru známy. Co se týče přípravků formulovaných jako tekuté roztoky, přijatelné nosiče a/nebo ředidla zahrnují fyziologický roztok a sterilní vodu a mohou volitelně zahrnovat antioxidanty, pufrý, bakteriostatika a další běžná aditiva. Přípravky mohou také být formulovány jako pilulky, tobolky, granule nebo tablety, které obsahují kromě antagonisty CRF receptoru ředidla, dispergační a povrchově aktivní látky, pojiva a lubrikanty. Odborník v tomto oboru může dále formulovat antagonistu CRF receptoru vhodným způsobem a podle zavedené praxe, jak je například popsáno v práci Remington's, Pharmaceutical Sciences, Gennaro, vyd. Mack Publishing Co., Easton, PA 1996.

Kromě toho jsou do kontextu tohoto vynálezu také zahrnuta předléčiva. Předléčiva jsou kterékoli kovalentně vázané nosiče, které uvolňují sloučeninu struktury (I) *in vivo*, když je takové předléčivo podáváno pacientovi. Předléčiva jsou obecně připravována modifikací funkčních skupin takovým způsobem, že modifikace je buď rutinní manipulací nebo *in vivo* odštěpena za vzniku základní sloučeniny.

Co se týče stereoizomerů, sloučeniny struktury (I) mohou mít chirální centra a mohou se vyskytovat jako racemáty, racemické směsi a jako individuální enantiomery nebo

diastereoizomery. Všechny takové isomerní formy jsou zahrnuty v předkládaném vynálezu včetně jejich směsí. Kromě toho některé krystalické formy sloučenin struktury (I) mohou existovat jako polymorfní formy, které jsou zahrnuty v předkládaném vynálezu. Navíc některé ze sloučenin struktury (I) mohou také tvořit solváty s vodou nebo jinými organickými rozpouštědly. Takové solváty jsou podobně zahrnuty do rozsahu tohoto vynálezu.

V dalším provedení předkládaný vynález poskytuje léčení celé řady chorobných stavů nebo nemocí, včetně endokrinních, psychiatrických a neurologických chorobných stavů nebo nemocí. Tyto způsoby zahrnují podávání sloučeniny podle předkládaného vynálezu teplokrevnému živočichovi v množství dostatečném léčit chorobný stav nebo nemoc. Takové metody zahrnují systémové podávání antagonisty CRF receptoru podle tohoto vynálezu výhodně ve formě farmaceutického přípravku. Jak se v tomto textu používá, systémové podávání zahrnuje perorální a parenterální způsoby podávání. Pro perorální podávání vhodné farmaceutické přípravky antagonistů CRF receptoru zahrnují prášky, granule, pilulky, tablety a tobolky, a také tekutiny, sirupy, suspenze a emulze. Tyto přípravky mohou také zahrnovat příchutě, konzervační činidla, suspendující činidla, zahušťovadla a emulgátory a další farmaceuticky přijatelná aditiva. Pro parentální podávání mohou být sloučeniny podle předkládaného vynálezu připraveny ve vodných injekčních roztocích, které mohou obsahovat kromě antagonisty CRF receptoru pufrů, antioxidanty, bakteriostatika a další aditiva obecně používaná v takových roztocích.

Jak bylo uvedeno výše, podávání sloučenin podle předkládaného vynálezu může být použito k léčení celé řady chorobných stavů nebo nemocí. Konkrétně, sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být podávány teplokrevnému

živočichovi pro léčbu deprese, úzkostného stavu, panické poruchy, obsedantně kompulzivní poruchy, abnormální agrese, nestabilní angíny, reaktivní hypertenze, anorexia nervosa, bulimie, syndromu dráždivého tračníku (IBS), zánětlivých střevních onemocnění (IBD), stresem indukované suprese imunity, mozkové mrtvice, zánětů, Cushingovy choroby, dětských křečovitých stavů, epilepsie a abusu omamných látek nebo abstinenčního syndromu.

Následující příklady jsou poskytnuty pro účely objasnění vynálezu, ne jeho omezení.

Příklady provedení vynálezu

Antagonisté CRF receptoru podle tohoto vynálezu mohou být připraveni metodami popsány v příkladech 1 až 6. Příklad 7 uvádí metodu určování vazebné aktivity (K_i) k receptoru a příklad 8 popisuje test pro screening sloučenin podle tohoto vynálezu na adenylátcyklázovou aktivitu stimulovanou CRF.

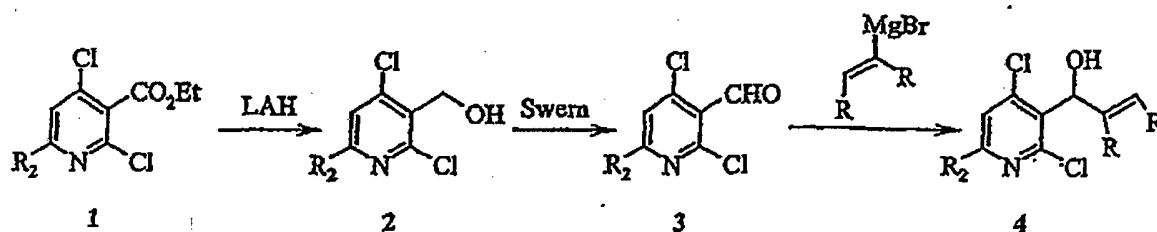
Není-li uvedeno jinak, v popisech meziproduktů a v příkladech platí:

Teploty tání (tt) byly určovány na Gallenkampově přístroji pro teplotu tání a jsou nekorigovány. Všechny teploty jsou vyjádřeny v °C. Infračervená spektra byla měřena na přístroji pro FT-IR. Spektra protonové magnetické resonance (^1H -NMR) byla zaznamenávána ve 400 MHz, chemické posuny jsou uváděny v ppm pod (d) Me_4Si , používaného jako vnitřní standard a jsou označeny jako singlety (s), dublety (d), dublety dubletů (dd), triplety (t), kvarteta (q) nebo multiplety (m). Sloupcová

chromatografie byla prováděna na silikagelu (Merck AG Darmstadt, Německo). V textu jsou použity následující zkratky: EtOAc = ethylacetát, cHex = cyklohexan, CH_2Cl_2 = dichlormethan, Et_2O = dietylexer, DDQ = 2,3-dichlor-5,6-dikyano-1,4-benzochinon, DMF = N,N-dimethylformamid, DIPEA = N,N-diisopropylethylamin, MeOH = methanol, Et_3N = triethylamin, TBS = terc-butyldimethylsilyl, TBP = terc-butyldifenylsilyl, TFA = trifluoroctová kyselina, THF = tetrahydrofuran, DIBAL-H = diisobutylaluminiumhydrid, DMAP = dimethylaminopyridin, LHMDs = hexamethyldisilazan lithný, Tlc označuje chromatografii na tenké vrstvě na destičkách s oxidem křemičitým a usušený se vztahuje k roztoku sušenému nad bezvodým sulfátem sodným, teplota místnosti (RT) se vztahuje k teplotě místnosti.

Příklad 1

Syntéza reprezentativního pyridinového meziprojektu



Sloučenina 2

Chlorpyridin **1** byl rozpuštěn v THF a přidán k míchané suspenzi LAH v THF v -78°C . Směs byla míchána po dobu 6 hodin v této teplotě a po dobu 1 hodiny v -30°C . Směs pak byla opatrně podrobena působení vody, 15% vodného NaOH a vody za důkladného míchání. Směs byla zahřáta na teplotu místnosti a

filtrována. Bílý precipitát byl promyt v hojném množství ethylacetátu. Spojené organické části byly usušeny (MgSO_4) a koncentrovány ve vakuu. Purifikace velmi rychlou chromatografií poskytla požadovaný produkt 2.

Sloučenina 3

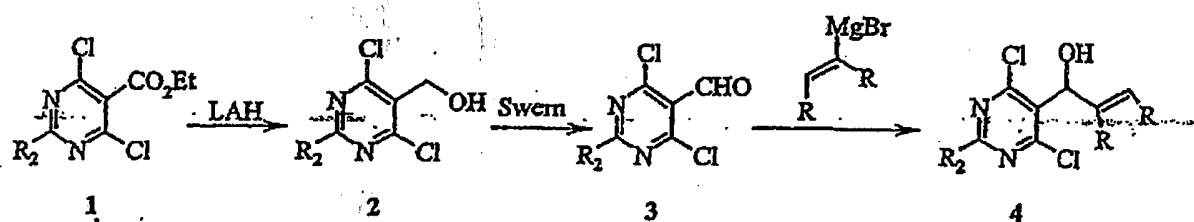
6 ekvivalentů DMSO bylo přidáno k míchanému roztoku 3 ekvivalentů oxalylchloridu v dichlormethanu v -70°C . Po 15 minutách byl přidán 1 ekvivalent alkoholu 2 v dichlormethanu, následován triethylaminem. Směs byla ponechána zahřát se na teplotu místnosti a míchána po dobu 1 hodiny. Směs byla promyta 75 ml vodného hydrouhličitanu sodného, usušena (MgSO_4) a koncentrována ve vakuu. Purifikace velmi rychlou chromatografií poskytla požadovaný produkt 3.

Sloučenina 4

1 ekvivalent alkenylmagnesiumbromidu v THF byl přidán k míchanému roztoku 1 ekvivalentu aldehydu 3 v THF v -78°C . Směs byla míchána v této teplotě po dobu 30 minut, zahřáta na teplotu místnosti a zastavena vodným hydrouhličitanem sodným. Směs pak byla extrahována ethylacetátem a spojené extrakty byly usušeny (MgSO_4) a koncentrovány ve vakuu. Purifikace velmi rychlou chromatografií poskytla požadovaný produkt 4.

Příklad 2

Syntéza reprezentativního pyrimidinového meziprojektu



Sloučenina 2

Chlorpyrimidin 1 byl rozpuštěn v THF a přidán k míchané suspenzi LAH v THF v -78°C . Směs byla míchána po dobu 6 hodin v této teplotě a po dobu 1 hodiny v -30°C . Směs pak byla opatrně podrobena působení vody, 15% vodného NaOH a vody za důkladného míchání. Směs byla zahřáta na teplotu místnosti a filtrována. Bílý precipitát byl promyt v hojném množství ethylacetátu. Spojené organické části byly usušeny (MgSO_4) a koncentrovány ve vakuu. Purifikace velmi rychlou chromatografií poskytla požadovaný produkt 2.

Sloučenina 3

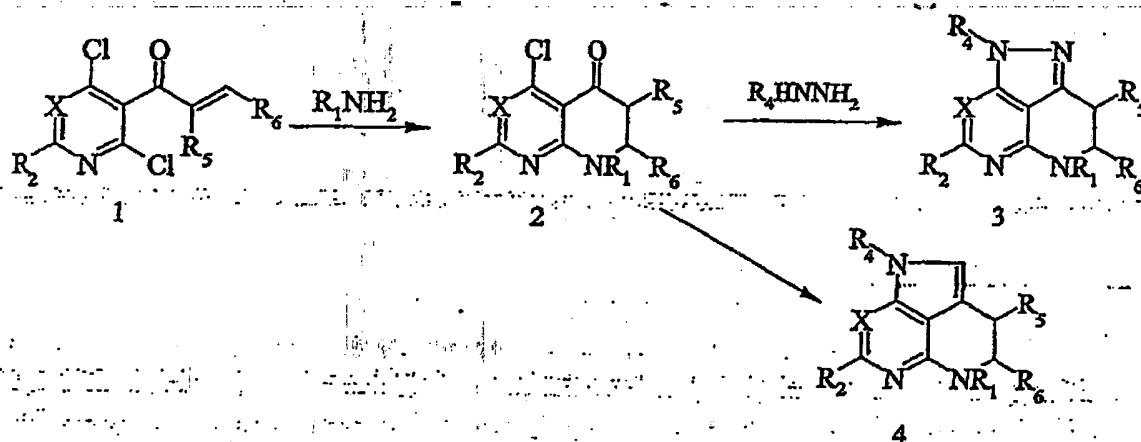
6 ekvivalentů DMSO bylo přidáno k míchanému roztoku 3 ekvivalentů oxalylchloridu v dichlormethanu v -70°C . Po 15 minutách byl přidán 1 ekvivalent alkoholu 2 v dichlormethanu, následován triethylaminem. Směs byla ponechána zahřát se na teplotu místnosti a míchána po dobu 1 hodiny. Směs byla promyta 75 ml vodného hydrouhličitany sodného, usušena (MgSO_4) a koncentrována ve vakuu. Purifikace velmi rychlou chromatografií poskytla požadovaný produkt 3.

Sloučenina 4

1 ekvivalent alkenylmagnesiumbromidu v THF byl přidán k míchanému roztoku 1 ekvivalentu aldehydu 3 v THF v -78°C . Směs byla míchána v této teplotě po dobu 30 minut, zahřáta na teplotu místnosti a zastavena vodným hydrouhličitánem sodným. Směs byla extrahována ethylacetátem a spojené extrakty byly usušeny (MgSO_4) a koncentrovány ve vakuu. Purifikace velmi rychlou chromatografií poskytla požadovaný produkt 4.

Příklad 3

Syntéza reprezentativních sloučenin struktury (I)



Sloučenina 2:

4,26 mmol enonu 1 (sloučenina 4 z příkladů 1 a 2 výše), 4,3 mmol R_1NH_2 a 4,3 mmol monohydrátu toluensulfonové kyseliny ve 20 ml ethanolu bylo zahříváno v 60°C po dobu 16 hodin. Směs byla koncentrována, nabrána do 50 ml ethylacetátu, promyta 20 ml vodného NaHCO_3 , usušena (MgSO_4) a koncentrována ve vakuu. Zbytek byl purifikován na koloně se silikagelem (eluze 25% ethylacetátem v hexanu) za vzniku sloučeniny 2.

Sloučenina 4:

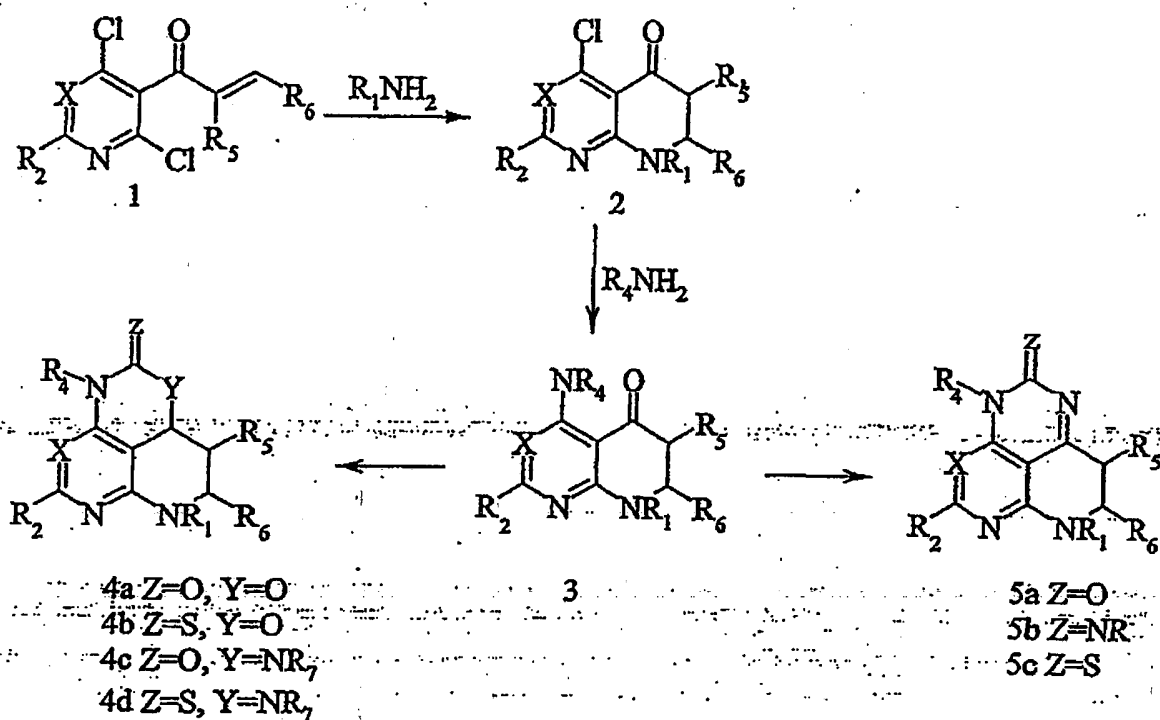
0,83 ml (0,325 M, 0,27 mmol) LDA v THF bylo přidáno k míchanému roztoku 66 mg (0,27 mmol) fosfinoxidu ve 2 ml THF v 25 °C. Po 15 minutách bylo přidáno 11 mg (0,034 mmol) sloučeniny 2 v 1 ml THF a směs byla míchána po dobu 15 minut. Bylo přidáno 30 mg NaH, směs byla zahřáta na teplotu místnosti a míchána po dobu 16 hodin. Směs byla naředěna 15 ml vody a extrahována 4 x 10 ml EtOAc. Spojené extrakty byly usušeny (MgSO_4), koncentrovány ve vakuu a zbytek byl purifikován preparativní TLC (elucí 30 % EtOAc/hexan) za vzniku oleje, který pak byl podroben působení 4,2 mg (0,022 mmol) $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ a 0,085 mmol R_4NH_2 ve 130 °C po dobu 16 hodin. Směs byla ochlazená na teplotu místnosti, naředěna 2 ml vodného NaHCO_3 a extrahována 4 x 2 ml EtOAc. Spojené extrakty byly usušeny (MgSO_4), koncentrovány ve vakuu a zbytek byl purifikován preparativní TLC za vzniku sloučeniny 4.

Sloučenina 3:

68 mg (0,23 mmol) sloučeniny 2 a 0,35 mmol R_4HNNH_2 bylo zahříváno ve 140 °C po dobu 5 hodin. Směs byla ochlazená na teplotu místnosti, naředěna 2 ml vodného NaHCO_3 a extrahována 4 x 2 ml EtOAc. Spojené extrakty byly usušeny (MgSO_4), koncentrovány ve vakuu a zbytek byl purifikován preparativní TLC (eluce 30% EtOAc/hexan) za vzniku sloučeniny 3.

Příklad 4

Syntéza reprezentativních sloučenin struktury (I)



Sloučenina 2:

4,26 mmol enonu 1 (sloučenina 4 z příkladů 1 a 2), 4,3 mmol R_1NH_2 a 4,3 mmol monohydrátu toluensulfonové kyseliny ve 20 ml ethanolu bylo zahříváno v 60 °C po dobu 16 hodin. Směs byla koncentrována, nabrána do 50 ml ethylacetátu, promyta 20 ml vodného $NaHCO_3$, usušena ($MgSO_4$) a koncentrována ve vakuu zbytek byl purifikován na koloně se silikagelem (eluze 25% ethylacetátem v hexanu) za vzniku 2.

Sloučenina 3:

0,16 mmol ketonu 2, 30 mg (0,16 mmol) monohydrátu p-toluensulfonové kyseliny a 0,18 mmol R_4NH_2 bylo rozpuštěno

v 0,5 ml ethanolu a zahříváno v 80 °C v uzavřené zkumavce po dobu 20 hodin. Směs byla ochlazena na teplotu místnosti, naředěna 2 ml vodného NaHCO₃ a extrahována 4 x 2 ml ethylacetátu. Spojené organické extrakty byly usušeny (MgSO₄), koncentrovány ve vakuu a zbytek byl purifikován preparativní TLC za vzniku 3.

Sloučenina 4a: (Z=O, Y=O)

0,095 mmol ketonu 3 bylo rozpuštěno v 1 ml methanolu a podrobeno působení 25 mg (0,66 mmol) borohydridu sodného. Směs byla míchána po dobu 4 hodin, naředěna 2 ml vodného NaHCO₃ a extrahována 4 x 2 ml ethylacetátu. Spojené organické extrakty byly usušeny (MgSO₄), koncentrovány ve vakuu a zbytek byl nabrán do 1 ml toluenu a podroben působení 0,1 ml 20% roztoku fosgenu v toluenu. Po 16 hodinách byl roztok koncentrován ve vakuu a zbytek byl purifikován preparativní TLC za vzniku 32 mg (75%) uhličitanu 4a jako žlutého oleje.

Sloučenina 4b: (Z=S, Y=O)

0,095 mmol ketonu 3 bylo rozpuštěno v 1 ml methanolu a podrobeno působení 25 mg (0,66 mmol) borohydridu sodného. Směs byla míchána po dobu 4 hodin, naředěna 2 ml vodného NaHCO₃ a extrahována 4 x 2 ml ethylacetátu. Spojené organické extrakty byly usušeny (MgSO₄), koncentrovány ve vakuu a zbytek byl nabrán do 1 ml toluenu a podroben působení 0,1 ml 20% roztoku thiofosgenu v toluenu. Po 16 hodinách byl roztok koncentrován ve vakuu a zbytek byl purifikován preparativní TLC za vzniku 25 mg (55%) sloučeniny 7b jako žlutého oleje.

Sloučenina 4c: ($Z=O$, $Y=NR_7$)

0,095 mmol keton 3 a 0,20 ml aminu bylo rozpuštěno v 1 ml acetonitrilu a bylo podrobeno působení 25 mg kyanoborohydridu sodného. Byla přidána 1 kapka kyseliny octové a směs byla míchána po dobu 4 hodin, naředěna 2 ml vodného $NaHCO_3$ a extrahována 4 x 2 ml ethylacetátu. Spojené organické extrakty byly usušeny ($MgSO_4$), koncentrovány ve vakuu a zbytek byl nabrán do 1 ml toluenu a podroben působení 0,1 ml 20% roztoku fosgenu v toluenu. Po 18 hodinách byl roztok koncentrován ve vakuu a zbytek byl purifikován preparativní TLC za vzniku urey 4c.

Sloučenina 4d: ($Z=S$, $Y=NR_7$)

0,095 mmol ketonu 3 a 0,20 ml aminu bylo rozpuštěno v 1 ml acetonitrilu a bylo podrobeno působení 25 mg kyanoborohydridu sodného. Byla přidána 1 kapka kyseliny octové a směs byla míchána po dobu 4 hodin, naředěna 2 ml vodného $NaHCO_3$ a extrahována 4 x 2 ml ethylacetátu. Spojené organické extrakty byly usušeny ($MgSO_4$), koncentrovány ve vakuu a zbytek byl nabrán do 1 ml toluenu a podroben působení 0,1 ml 20% roztoku thiofosgenu v toluenu. Po 18 hodinách byl roztok koncentrován ve vakuu a zbytek byl purifikován preparativní TLC za vzniku thiomocoviny 4d.

Sloučenina 5a: ($Z=O$)

0,16 mmol ketonu 3, 30 mg urey a 25 mg $ZnCl_2$ byly zahřívány ve 200 °C po dobu 5 hodin. Směs byla ochlazena na teplotu místnosti, naředěna 2 ml vodného $NaHCO_3$ a extrahována 4 x 2 ml ethylacetátu. Spojené organické extrakty byly usušeny ($MgSO_4$), koncentrovány ve vakuu a zbytek byl purifikován preparativní TLC za vzniku urey 5a.

Sloučenina 5b: ($Z=NR_9$)

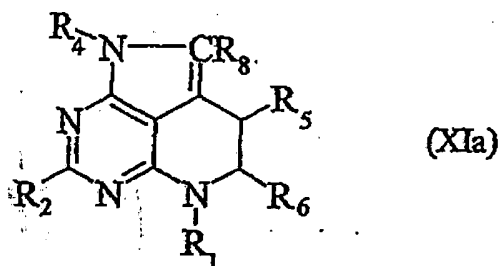
0,070 mmol urey 5a z výše uvedeného postupu a 15 mg (0,070 mmol) PCl_5 bylo zahříváno v toluenu v $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 3 hodin, během této doby vznikla bílá pevná látka. Směs byla ochlazena na teplotu místnosti a byla podrobena působení 0,10 ml aminu. Míchání pokračovalo po dobu 30 minut. Směs byla naředěna 2 ml vodného $NaHCO_3$ a extrahována 4 x 2 ml ethylacetátu. Spojené organické extrakty byly usušeny ($MgSO_4$), koncentrovány ve vakuu a zbytek byl purifikován preparativní TLC za vzniku guanidinu 5b.

Sloučenina 5c: ($Z = S$)

0,070 mmol urey 5a z výše uvedeného postupu a 50 mg P_4S_{10} bylo zahříváno v toluenu v $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 20 hodin. Směs byla ochlazena na teplotu místnosti, naředěna 2 ml vodného $NaHCO_3$ a extrahována 4 x 2 ml ethylacetátu. Spojené organické extrakty byly usušeny ($MgSO_4$), koncentrovány ve vakuu a zbytek byl purifikován preparativní TLC za vzniku thiomočoviny 5c.

Příklad 5

Syntéza reprezentativních sloučenin struktury (XIa)



Meziprodukt 1

Methylester (4,6-dichlor-2-methylpyrimidin-5-yl)octové kyseliny

1,74 g (3 ekv.) sodíku bylo přidáno po částech k 60 ml bezvodého MeOH, v 0 °C, v dusíkové atmosféře. Po spotřebování kovového sodíku bylo přidáno 7,06 g (3 ekv.) hydrochloridu acetamidinu. Po 20 minutách míchání byl odfiltrován precipitovaný NaCl. Roztok 6,04 g (24,5 mmol) diethylesteru 2-ethoxykarbonyljantarové kyseliny ve 20 ml bezvodého MeOH byl přidán k roztoku volného acetamidinu a směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 2 dnů. Reakční směs byla koncentrována do sucha ve vakuu a 8,69 g získané žluté pěny pak bylo mícháno se 70 ml POCl₃ a zahříváno k varu pod zpětným chladičem po dobu 3,5 hodiny. Výsledný roztok byl ochlazen na teplotu místnosti a nalit pomalu do 600 ml směsi ledu a vody a 50 ml NH₄OH za důkladného míchání. Produkt byl extrahován 3 x 50 ml EtOAc a 3 x 20 ml Et₂O. Spojené organické extrakty byly promyty 60 ml H₂O a 40 ml solanky, usušeny nad Na₂SO₄, filtrovány a koncentrovány ve vakuu. Surový olej byl purifikován velmi rychlou chromatografií (silikagel, cHex/AcOEt 9:1). Meziprodukt 1 byl získán jako 4,27 g (73 %) žluté pevné látky.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 5,85 (m, 1H), 5,15 (dq, 1H), 5,11 (dq, 1H), 3,61 (dt, 2H), 2,67 (s, 3H).

MS⁺ (m/z): 202 [M]⁺, 2Cl, 167 [MH-Cl]⁺, 1Cl.

Meziprodukt 2

Methylester 2-(4,6-dichlor-2-methylpyrimidin-5-yl)pent-4-enové kyseliny

K roztoku 3 g (1 ekv.) meziproduktu 1 v 60 ml bezvodého THF, v -78 °C, v dusíkové atmosféře, bylo po kapkách přidáváno

16,03 ml (1,25 ekv.) LiHMDS, 1M v THF. Reakční směs byla ochlazená v 0 °C a míchána po dobu 30 minut. Reakční směs byla ochlazená v 78 °C a 1,58 ml (1,35 ekv.) allyljodidu bylo po kapkách přidáváno během 1,5 hodiny. Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. Pak bylo přidáno 30 ml vody a reakční směs byla extrahována 3 x 60 ml EtOAc. Organické vrstvy byly spojeny a promyty 1 x 20 ml saturovaného vodného NaCl a usušeny nad bezvodým Na₂SO₄. Pevné látky byly filtrovány a rozpouštědlo bylo evaporováno za vzniku surového produktu, který byl purifikován velmi rychlou chromatografií (silikagel, 5% EtOAc/cyklohexan). Meziprodukt 2 byl získán jako 2,4 g (8,76 mmol, 68 %) bílé pevné látky.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 5,77 (m, 1H), 5,03 (m, 2H), 4,43 (dd, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,12 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,73 (s, 3H).

MS (m/z): 275 [MH]⁺

Meziprodukt 3

2-(4,6-dichlor-2-methylpyrimidin-5-yl)pent-4-en-1-ol

K roztoku 257 mg (0,937 mmol) meziproduktu 2 v 9,3 ml bezvodého CH₂Cl₂, v -78 °C, v dusíkové atmosféře, bylo přidáno 5,6 ml (6 ekv.) DIBAL-H, 1M roztok v hexanu. Po přidání DIBAL-H byla reakční směs míchána v -78 °C po dobu 1 hodiny a 2 hodiny v 0 °C. Reakční směs byla nalita do roztok 20 ml 0,5N HCl na ledu a extrahována 3 x 10 ml CH₂Cl₂. Spojené organické extrakty byly usušeny nad Na₂SO₄, filtrovány a koncentrovány ve vakuu. Bylo získáno 200 mg meziproduktu 3 jako bezbarvý olej (výtěžek 86 %).

NMR (¹H, CDCl₃): δ 5,76 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 2,8-2,6 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,50 (t, 1H).

MS (m/z): 247 [M]⁺, 2Cl

Meziprodukt 4

5-[1-(terc-butyldifenylsilanyloxymethyl)but-3-enyl]-4,6-dichlor-2-methylpyrimidin

K roztoku 152 mg (0,61 mmol) meziproduktu 3 ve 4 ml bezvodého DMF v 0°C, v dusíkové atmosféře, bylo přidáno 3,8 mg (0,05 ekv.) 4-DMAP, 420 mg (10 ekv.) imidazolu a 0,32 ml, (2 ekv.) Ph₂tBuSiCl. Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. K tomuto roztoku bylo přidáno 5 ml saturovaného vodného NH₄Cl ve vodě a směs byla extrahována 2 x 15 ml Et₂O. Spojené organické extrakty byly promyty jednou vodou, jednou solankou a usušeny nad Na₂SO₄. Pevné látky byly filtrovány, rozpouštědlo bylo evaporováno a surový žlutý olej byl purifikován velmi rychlou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 95:5). Meziprodukt 4 byl získán jako 270 mg (0,55 mmol, 90 %) bezbarvého oleje.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,65 (dd, 2H), 7,56 (dd, 2H), 7,49–7,36 (m, 6H), 5,67 (m, 1H), 5,03 (dd, 1H), 4,94 (dd, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,69 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 0,98 (s, 9H).

MS (m/z): 485 [MH]⁺, 2Cl.

Meziprodukt 5

4-(terc-butyldifenylsilanyloxy)-3-(4,6-dichlor-2-methylpyrimidin-5-yl)-1-ol

roztokem 1,52 g (3,14 mmol) meziproduktu 4 v 50 ml bezvodé směsi CH₂Cl₂ a MeOH (4/1 objem/objem), v -78 °C, O₃ byl probubláván po dobu 15 minut za míchání. Reakční směs byla naředěna 10 ml bezvodého MeOH a bylo přidáno 475 mg (4 ekv.)

NaBH_4 , v -78°C . Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 3 hodin, pak byla zastaven 15 ml saturovaného vodného NH_4Cl a produkt byl extrahován 3 x 60 ml EtOAc . Spojené organické vrstvy byly promyty 1 x 20 ml saturovaného vodného NaCl a usušeny nad bezvodým Na_2SO_4 . Pevné látky byly filtrovány a rozpouštědlo bylo evaporováno za vzniku surového produktu, který byl purifikován velmi rychlou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 8:2). Meziprodukt 5 byl získán jako 1,14 g (2,34 mmol, 74 %) žlutého oleje.

NMR (^1H , DMSO): δ 7,55–7,33 (m, 10H), 4,46 (t, 1H), 4,09, 3,97, 2,92 (m, 3H), 3,40–3,20 (m, 2H), 2,00–1,76 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 0,84 (s, 9H).

MS (m/z): 489 $[\text{MH}]^+$.

Meziprodukt 6

4-(terc-butyldifenylsilanyloxy)-3-(4,6-dichlor-2-methylpyrimidin-5-yl)butylester methansulfonové kyseliny

K roztoku 1,14 g (2,33 mmol) meziproduktu 5 v 46 ml bezvodého CH_2Cl_2 , v 0°C , bylo přidáno 1,6 ml, (5 ekv.) Et_3N a 378 μl (2,1 ekv.) MsCl . Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 30 minut. Pak bylo přidáno 15 ml vody a reakční směs byla extrahována 3 x 60 ml CH_2Cl_2 . Spojené organické vrstvy byly promyty 1 x 20 ml saturovaného vodného NaCl a usušeny nad bezvodým Na_2SO_4 . Pevné látky byly filtrovány a rozpouštědlo bylo evaporováno za vzniku surového produktu, který byl purifikován velmi rychlou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 8:2). Meziprodukt 6 byl získán jako 1,28 g (2,26 mmol, 97 %) žlutého oleje.

NMR (^1H , DMSO): δ 7,60–7,30 (m, 10H), 4,20, 4,10–3,90 (m, m, 5H), 3,07 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,34–2,06 (m, 2H), 0,84 (s, 9H).

MS (m/z): 567 [MH]⁺.

Meziprodukt 7

5-(terc-butyldifenylsilanyloxymethyl)-4-chlor-2-methyl-8-[4-(1,1,2-trifluorethyl)-2-trifluormethylfenyl]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin

K roztoku 15,6 mg (1 ekv.) 2,4-bis(trifluormethyl)anilinu v 1 ml bezvodého DMF, v 0 °C, bylo přidáno 4,5 mg (2,2 ekv.) 80% NaH v oleji. Reakční směs byla míchána v 0 °C po dobu 15 minut, pak při teplotě místnosti po dobu 15 minut. Reakční směs byla ochlazená v 0 °C a byl přidán roztok 38,7 mg (0,068 mmol) meziproduktu 6 v 0,3 ml bezvodého DMF. Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 1,5 hodiny. Pak byly přidány 2 ml vody a reakční směs byla extrahována 3 x 7 ml EtOAc. Spojené organické vrstvy byly promyty 1 x 10 ml saturovaného vodného NaCl a usušeny nad bezvodým Na₂SO₄. Pevné látky byly filtrovány a rozpouštědlo bylo evaporováno za vzniku surového produktu, který byl purifikován velmi rychlou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 9:1). Meziprodukt 7 byl získán jako 19,4 mg (0,029 mmol, 43 %) žlutého oleje.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,98, 7,94 (d, d, 1H), 7,88, 7,80 (dd, dd, 1H), 7,77-7,58, 7,44-7,32 (m, m, 3H), 7,35, 7,14 (d, d, 1H), 3,98, 3,94 (dd, dd, 1H), 3,73, 3,55 (tm, 1H), 3,63, 3,59 (m, m, 1H), 3,44-3,36 (m, 2H), 3,38-3,30 (m, 2H), 2,55, 2,40 (m, m, 1H), 2,17, 2,15 (s, s, 1H), 2,04, 1,90 (m, m, 1H), 0,98 (s, 9H).

MS (m/z): 664 [MH]⁺.

Meziprodukt 8

{4-chlor-2-methyl-8-[4-(1,1,2-trifluorethyl)-2-trifluormethyl-fenyl]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-5-yl}methanol

K roztoku 52 mg (0,078 mmol) meziproduktu 7 v 1 ml bezvodého DMF, při teplotě místnosti, v dusíkové atmosféře, bylo přidáno 102 μ l (8 ekv.) $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Pak byla naředěna 2 ml vody a extrahována 3 x 5 ml Et_2O . Spojené organické vrstvy byly promyty 1 x 7 ml saturovaného vodného NaCl a usušeny nad bezvodým Na_2SO_4 . Pevné látky byly filtrovány a rozpouštědlo bylo evaporováno. Surový produkt byl purifikován velmi rychlou chromatografií (silikagel, CHex/EtOAc 6:4). Meziprodukt 8 byl získán jako 27 mg (0,063 mmol, 81 %) čirého oleje.

NMR (^1H , DMSO): δ 8,26-8,12 (m, 2H), 7,90-7,80 (d, 1H), 5,08-4,98 (t, 1H), 3,90-3,60 (2H), 3,70-3,30 (2H), 3,24-3,10 (1H), 2,30 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,00-1,80 (m, 1H).

MS (m/z): 425 $[\text{MH}]^+$.

Meziprodukt 9

4-chlor-2-methyl-8-[4-(1,1,2-trifluorethyl)-2-trifluormethyl-fenyl]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl-ester methansulfonové kyseliny

K roztoku 130 mg (0,306 mmol) meziproduktu 8 ve 4 ml bezvodého CH_2Cl_2 , v 0 °C, bylo přidáno 213 μ l (5 ekv.) Et_3N a 50 μ l (2,1 ekv.) MsCl . Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. Pak bylo přidáno 5 ml vody a reakční směs byla extrahována 3 x 20 ml CH_2Cl_2 . Spojené organické vrstvy byly promyty 1 x 10 ml saturovaného vodného NaCl a usušeny nad bezvodým Na_2SO_4 . Pevné látky byly filtrovány a rozpouštědlo bylo evaporováno za vzniku surového produktu,

který byl purifikován velmi rychlou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 65/35). Meziprodukt 9 byl získán jako 138 mg (0,274 mmol, 90 %) čirého oleje.

NMR (^1H , DMSO): δ 8,30-8,14 (m, 2H), 7,95-7,80 (d, d, 1H), 4,56-4,20 (2H), 3,9-3,4 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,2-1,9 (m, 2H).

MS (m/z): 425 [MH] $^+$.

Meziprodukt 10

7-methyl-1-(1-propylbutyl)-5-[4-(1,1,2-trifluorethyl)-2-trifluormethylfenyl]-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetra-azaacenaftýlen

Směs 135 mg (0,27 mmol) meziproduktu 9 a 0,5 ml (12 ekv.) heptyl-4-aminu byla zahřívána ve 130 °C (lahvička se šroubovacím uzávěrem, písková lázeň) po dobu 3 hodin. Reakční směs pak byla ochlazená na teplotu místnosti a naředěna 3 ml CH_2Cl_2 . Rozpouštědlo bylo evaporováno a surový produkt byl purifikován velmi rychlou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 9:1). Meziprodukt 10 byl získán jako 29,4 mg (0,06 mmol, 23 %) žluté pevné látky.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,99 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 4,06-3,24 (bm, 5H), 2,23-2,2 (bm, 4H), 1,74-1,1 (bm, 10H), 0,97 (t, 3H), 0,91 (t, 3H).

MS (m/z): 487 [MH] $^+$.

Meziprodukt 11

4-[5-(terc-butyldifenylsilanyloxymethyl)-4-chlor-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-8-yl]-3-methylbenzonitril

K roztoku 14 mg (0,106 mmol) 4-amino-3-methylbenzonitrilu v 3,5 ml DMF, v 0 °C, v dusíkové atmosféře, bylo přidáno 4,5 mg (0,112 mmol) 80% NaH v oleji. Po 30 minutách bylo přidáno 60 mg (0,106 mmol) meziprojektu 6 a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Pak byla ochlazená na teplotu místnosti a naředěna 20 ml vody. Produkt byl extrahován 3 x 25 ml EtOAc. Spojené organické extrakty byly promyty 2 x 20 ml saturovaného vodného NaCl a usušeny nad bezvodým Na₂SO₄. Pevné látky byly filtrovány a rozpouštědlo bylo evaporováno. Surový produkt byl purifikován velmi rychlou chromatografií (silikagel, cyklohexan/EtOAc 80%). Meziprojekt 11 byl získán jako 28 mg (0,52 mmol, výtěžek = 47 %) čirého oleje.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,65 (s, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,35 (m, 6H), 7,10 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 3,5-3,3 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,61 (m, 1H), 1,10 (s, 9H).

MS (m/z): 567 [MH]⁺.

Meziprojekt 12

4-(4-chlor-5-hydroxymethyl-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-8-yl)-3-methylbenzonitril

K roztoku 28 mg (0,05 mmol) meziprojektu 11 v 2,5 ml bezvodého DMF, při teplotě místnosti, v dusíkové atmosféře, bylo přidáno 44 μl (0,290 mmol) Et₃N·3HF a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 12 hodin. Směs byla naředěna 20 ml vody a produkt byl extrahován 3 x 25 ml EtOAc. Spojené organické vrstvy byly promyty 2 x 20 ml saturovaného vodného NaCl a usušeny nad bezvodým Na₂SO₄. Pevné látky byly filtrovány a rozpouštědlo bylo evaporováno. Surový produkt byl purifikován velmi rychlou chromatografií (silikagel,

cHex/EtOAc 6:4). Meziprodukt 12 byl získán jako 22 mg (0,08 mmol, 75 %) čirého oleje.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,61–7,58 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 3,92–3,81 (m, 3H), 3,50–3,35 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,8 (m, 1H).

MS (m/z): 329 $[\text{MH}]^+$.

Meziprodukt 13

4-[1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-2,2a,3,4-tetrahydro-1H-1,5,6,8-tetraazaacenaftilen-5-yl]-3-methylbenzonitril

K roztoku 43 mg (0,131 mmol) meziproduktu 12 ve 2,5 ml bezvodého CH_2Cl_2 , v 0°C , v dusíkové atmosféře, bylo přidáno 13 μl (0,328 mmol) MsCl a 87 μl (0,655 mmol) Et_3N . reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny, a pak naředěna 20 ml vody. Reakční směs byla extrahována 3 x 25 ml EtOAc. Spojené organické vrstvy byly promyty 2 x 20 ml saturovaného vodného NaCl a usušeny nad bezvodým Na_2SO_4 . Pevné látky byly filtrovány a rozpouštědlo bylo evaporováno. Surový produkt byl rozpuštěn ve 143 μl (1,23 mmol) 3-aminopentanu a reakční směs byla zahřívána ve 100°C (lahvička se šroubovacím uzávěrem, písková lázeň) po dobu 16 hodin. Pak byla ochlazená na teplotu místnosti a reakční směs byla purifikována velmi rychlou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 75:25). Meziprodukt 13 byl získán jako 23 mg (0,074 mmol, 50 %) bílé pevné látky.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,50 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,70–3,23 (t+t, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,59–1,45 (m, 4H), 0,99–0,78 (t+t, 6H).

MS (m/z): 362 $[\text{MH}]^+$.

Meziprodukt 14

3-methyl-4-[7-methyl-1-(1-propylbutyl)-2,2a,3,4-tetrahydro-1H-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen-5-yl]benzonitril

K roztoku 14 mg (0,043 mmol) meziproduktu 12 v 1,5 ml bezvodého CH_2Cl_2 , v 0°C , v dusíkové atmosféře, byly přidány 4 μl (0,109 mmol) MgCl a 28 μl (0,216 mmol) Et_3N . Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny, a pak naředěna 20 ml vody. Produkt byl extrahován 3 x 25 ml EtOAc . Spojené organické vrstvy byly promyty 2 x 20 ml saturovaného vodného NaCl a usušeny nad bezvodým Na_2SO_4 . Pevné látky byly filtrovány a rozpouštědlo bylo evaporováno. Surový produkt byl rozpuštěn v 50 μl (0,349 mmol) 4-heptylaminu a reakční směs byla zahřívána ve 100°C (lahvička se šroubovacím uzávěrem, písková lázeň) po dobu 16 hodin. Pak byla ochlazená na teplotu místnosti a reakční směs byla purifikována velmi rychlou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 75:25). Meziprodukt 14 byl získán jako 5,0 mg (0,020 mmol, 40 %) bílé pevné látky.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,73 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,78-3,6 (m, 2H), 3,5-3,24 (t, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,55-1,40 (m, 4H), 1,38-1,10 (m, 4H), 0,95-0,88 (t+t, 6H).

MS (m/z): 389 $[\text{MH}]^+$.

Meziprodukt 15

4-[5-(terc-butyldifenylsilanyloxymethyl)-4-chlor-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-8-yl]-3-chlorbenzonitril

K roztoku 86 mg (0,566 mmol) 4-amino-3-chlorbenzonitrilu v 3,5 ml DMF v 0°C , v dusíkové atmosféře, bylo přidáno 17 mg (0,566 mmol) 80% NaH v oleji. Po 30 minutách bylo přidáno

308 mg (0,546 mmol) meziproduktu 6 a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Pak byla ochlazená na teplotu místnosti a naředěna 30 ml vody. Produkt byl extrahován 3 x 45 ml EtOAc. Spojené organické extrakty byly promyty 2 x 20 ml saturovaného vodného NaCl a usušeny nad bezvodým Na₂SO₄. Pevné látky byly filtrovány a rozpouštědlo bylo evaporováno. Surový produkt byl purifikován velmi rychlou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 8:2). Meziprodukt 15 byl získán jako 110 mg (0,184 mmol, 35 %) čirého oleje.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,65 (s, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,35 (m, 6H), 7,10 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 3,5-3,3 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,61 (m, 1H), 1,10 (s, 9H).

MS (m/z): 587 [MH]⁺.

Meziprodukt 16

3-chlor-4-(4-chlor-5-hydroxymethyl-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-8-yl)benzonitril

K roztoku 110 mg (0,19 mmol) meziproduktu 15 ve 2,5 ml bezvodého DMF, při teplotě místnosti, v dusíkové atmosféře, bylo přidáno 260 μl (1,91 mmol) Et₃N·3HF a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 12 hodin. Byla naředěna 20 ml vody a produkt byl extrahován 3 x 20 ml EtOAc. Spojené organické vrstvy byly promyty 2 x 20 ml saturovaného vodného NaCl a usušeny nad bezvodým Na₂SO₄. Pevné látky byly filtrovány a rozpouštědlo bylo evaporováno. Surový produkt byl purifikován velmi rychlou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 6:4). Meziprodukt 16 byl získán jako 53 mg (0,15 mmol, 81 %) čirého oleje.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,95–8,8 (m, 2H), 7,3 (d, 1H), 3,9 (m, 1H), 3, (m, 2H), 3,5–3,3 (m, 2H), 2,2 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,8 (m, 1H).

MS (m/z): 349 $[\text{MH}]^+$.

Meziprodukt 17

3-chlor-4-[7-methyl-1-(1-propylbutyl)-2,2a,3,4-tetrahydro-1H-1,5,6,8-tetraazaacenaftýlen-5-yl]benzonitril

K roztoku 52 mg (0,149 mmol) meziproduktu 16 v 1,5 ml bezvodého CH_2Cl_2 , v 0°C , v dusíkové atmosféře, bylo přidáno 16 μl (0,373 mmol) MsCl a 90 μl (0,745 mmol) Et_3N . Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny, a pak naředěna 20 ml vody. Produkt byl extrahován 3 x 25 ml EtOAc . Spojené organické vrstvy byly promyty 2 x 20 ml saturovaného vodného NaCl a usušeny nad bezvodým Na_2SO_4 . Pevné látky byly filtrovány a rozpouštědlo bylo evaporováno. Surový produkt byl rozpuštěn ve 188 μl (1,49 mmol) 4-heptylaminu a reakční směs byla zahřívána ve 100°C (lahvička se šroubovacím uzávěrem, písková lázeň) po dobu 16 hodin. Pak byla ochlazená na teplotu místnosti a reakční směs byla purifikována velmi rychlou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 8:2). Meziprodukt 17 byl získán jako 36,0 mg (0,084 mmol, 60 %) bílé pevné látky.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,74 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,78–3,6 (m, 2H), 3,5–3,24 (t, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,55–1,40 (m, 4H), 1,38–1,10 (m, 4H), 0,95–0,88 (t+t, 6H).

MS (m/z): 410 $[\text{MH}]^+$.

Meziprodukt 18

3-chlor-4-[1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-2,2a,3,4-tetrahydro-1H-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen-5-yl]benzonitril

K roztoku 35 mg (0,112 mmol) meziproduktu 16 v 1,5 ml bezvodého CH_2Cl_2 , v 0°C , v dusíkové atmosféře, bylo přidáno 12 μl (0,277 mmol) MsCl a 68 μl (0,560 mmol) Et_3N a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny, a pak naředěna 20 ml vody. Produkt byl extrahován 3 x 25 ml EtOAc . Spojené organické vrstvy byly promyty 2 x 20 ml saturovaného vodného NaCl a usušeny nad bezvodým Na_2SO_4 . Pevné látky byly filtrovány a rozpouštědlo bylo evaporováno. Surový produkt byl rozpuštěn ve 158 μl (1,12 mmol) 3-aminopentanu a reakční směs byla zahřívána ve 100°C (lahvička se šroubovacím uzávěrem, písková lázeň) po dobu 16 hodin. Pak byla ochlazená na teplotu místnosti a reakční směs byla purifikována velmi rychlou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 75:25). Meziprodukt 18 byl získán jako 18,0 mg (0,084 mmol, 53 %) bílé pevné látky.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,74 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,78-3,65 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,69-3,23 (t+t, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,55-1,46 (m, 4H), 0,97-0,78 (t+t, 6H).

MS (m/z): 382 $[\text{MH}]^+$.

Meziprodukt 19

5-(2,4-bis-trifluormethylfenyl)-1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen

K roztoku 45 mg (0,106 mmol) meziproduktu 8 ve 2,5 ml bezvodého CH_2Cl_2 , v 0°C , v dusíkové atmosféře, bylo přidáno 10 μl (0,265 mmol) MsCl a 70 μl (0,530 mmol) Et_3N a reakční

směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny, a pak naředěna 20 ml vody. Produkt byl extrahován 3 x 25 ml EtOAc. Spojené organické vrstvy byly promyty 2 x 20 ml saturovaného vodného NaCl a usušeny nad bezvodým Na₂SO₄. Pevné látky byly filtrovány a rozpouštědlo bylo evaporováno. Surový produkt byl rozpuštěn ve 184 μ l (0,992 mmol) 3-aminopentanu a reakční směs byla zahřívána ve 100 °C (lahvička se šroubovacím uzávěrem, písková lázeň) po dobu 16 hodin. Pak byla ochlazená na teplotu místnosti a reakční směs byla purifikována velmi rychlou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 75:25). Meziprodukt 19 byl získán jako 28,0 mg (0,064 mmol, 60 %) bílé pevné látky.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,98 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,70-3,23 (t+t, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,55-1,47 (m, 4H), 0,99-0,88 (t+t, 6H).

MS (m/z): 458 [MH]⁺.

Příklad 5-1-1

7-methyl-1-(1-propylbutyl)-5-[4-(1,1,2-trifluorethyl)-2-trifluormethylfenyl]-1,2,2a,3,4,5-exahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftalen

K roztoku 21 mg (0,043 mmol) meziproduktu 10 v 1,0 ml bezvodého CH₂Cl₂, bylo přidáno 9,7 mg (1 ekv.) DDQ. Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 3,5 hodiny. Rozpouštědlo bylo evaporováno a surový produkt byl purifikován velmi rychlou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 9:1).

Příklad 5-1-1 byl získán jako 14 mg (0,028 mmol, 67 %) čirého oleje.

Příklad 5-1-2

3-methyl-4-[7-methyl-1-(1-propylbutyl)-3,4-dihydro-1H-1,5,6,8-tetraazaacenaftýlen-5-yl]benzonitril

K roztoku 15 mg (0,038 mmol) meziproduktu 14 v 1,5 ml CH_2Cl_2 , bylo přidáno 9,6 mg (0,042 mmol) DDQ. Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. Rozpouštědlo bylo evaporováno a surový produkt byl purifikován velmi rychlou chromatografií (silikagel, cyklohexan/EtOAc 7:3). Příklad 5-1-2 byl získán jako 8 mg (0,021 mmol, 56 %) bílé pevné látky.

Příklad 5-1-3

4-[1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-3,4-dihydro-1H-1,5,6,8-tetraazaacenaftýlen-5-yl]-3-methylbenzonitril

K roztoku 18 mg (0,049 mmol) meziproduktu 13 v 1,5 ml CH_2Cl_2 , bylo přidáno 14,5 mg (0,064 mmol) DDQ. Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. Rozpouštědlo bylo evaporováno a surový produkt byl purifikován velmi rychlou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 7:3). Příklad 5-1-3 byl získán jako 10 mg (0,029 mmol, 60 %) bílé pevné látky.

Příklad 5-1-4

3-chlor-4-[7-methyl-1-(1-propylbutyl)-3,4-dihydro-1H-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen-5-yl]benzonitril

K roztoku 15 mg (0,04 mmol) meziproduktu 17 v 1,05 ml bezvodého CH_2Cl_2 , bylo přidáno 14,5 mg (0,064 mmol) DDQ. Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. Rozpouštědlo bylo evaporováno a surový produkt byl purifikován velmi rychlou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 7:3). Příklad 5-1-4 byl získán jako 8,0 mg (0,02 mmol, 56 %) bílé pevné látky.

Příklad 5-1-5

3-chlor-4-[1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-3,4-dihydro-1H-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen-5-yl]benzonitril

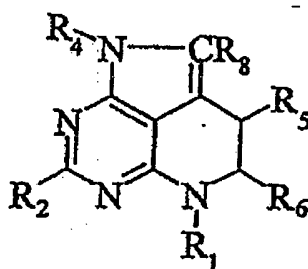
K roztoku 12 mg (0,032 mmol) meziproduktu 18 v 1,0 ml bezvodého CH_2Cl_2 , bylo přidáno 10,5 mg (0,042 mmol) DDQ. Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. Rozpouštědlo bylo evaporováno a surový produkt byl purifikován velmi rychlou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 7:3). Příklad 5-1-5 byl získán jako 8,0 mg (0,02 mmol, 60 %) bílé pevné látky.

Příklad 5-1-6

5-(2,4-bis-trifluormethylfenyl)-1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-
1,3,4,5-tetrahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftýlen

K roztoku 20 mg (0,044 mmol) meziproduktu 19 v 1,5 ml bezvodého CH_2Cl_2 , bylo přidáno 12,5 mg (0,053 mmol) DDQ. Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. Rozpouštědlo bylo evaporováno a surový produkt byl purifikován velmi rychlou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 7:3). Příklad 5-1-6 byl získán jako 11 mg (0,024 mmol, 60 %) bílé pevné látky.

Všechna analytická data jsou uvedena v následující tabulce
1.



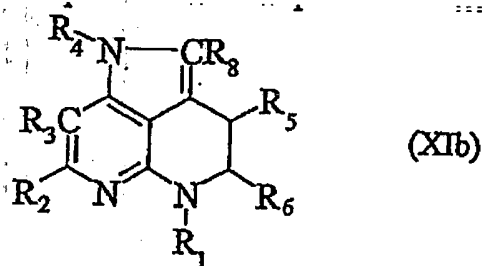
(XIIa)

Tabulka 1

Slouč. č.	R ₁	R ₂	R ₄	R ₃ , R ₅ , R ₆	Analytická data
5-1-1	2,4-bistrifluor- methylfenylová skupina	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 8.05 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.40-3.00 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.80 (m, 8H), 1.30-1.10, 0.88 (m, t, 8H). MS (m/z): 485 [MH] ⁺ .
5-1-2	2-methyl-4- kyanofenylová skupina	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.59 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.84 (t, 2H), 3.14 (t, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.79 (m, 4H), 1.25 (m, 4H), 0.84 (t, 6H). MS (m/z): 388 [MH] ⁺ .
5-1-3	2-methyl-4- kyanofenylová skupina	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.70 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.91 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.79 (m, 4H), 0.84 (t, 6H). MS (m/z): 360 [MH] ⁺ .
5-1-4	2-chlor-4- kyanofenylová skupina	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.80 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.92 (t, 2H), 3.18 (t, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.79 (m, 4H), 1.25 (m, 4H), 0.88 (t, 6H). MS (m/z): 408 [MH] ⁺ .
5-1-5	2-chlor-4- kyanofenylová skupina	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7.80 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.92 (t, 2H), 3.18 (t, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.79 (m, 4H), 0.88 (t, 6H). MS (m/z): 380 [MH] ⁺ .
5-1-6	2,4-bistrifluor- methylfenylová skupina	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 9.92 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.81 (t, 2H), 3.18 (t, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.92 (m, 4H), 0.83 (t, 6H). MS (m/z): 457 [MH] ⁺ .

Příklad 6

Syntéza reprezentativních sloučenin struktury (XIb)



Meziprodukt 20

4-chlor-3-(2-methoxyvinyl)-6-methyl-1-(1-propylbutyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin

K roztoku 70 mg (5 ekv.) (methoxymethyl)trifenylfosfoniumchloridu v 1 ml bezvodého THF, v 0 °C, v dusíkové atmosféře, bylo po kapkách přidáváno 128 μ l (5 ekv.) BuLi, 1,6M v THF. Výsledná červená reakční směs byla míchána v 0 °C po dobu 10 minut a dále 20 minut při teplotě místnosti. Pak byla reakční směs ochlazená v 0 °C a po kapkách byl přidáván roztok 20 mg (0,068 mmol) 4-chlor-6-methyl-1-(1-propylbutyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-karbaldehydu (připravený podle postupů publikovaných v J. Heterocyclic Chem., 1996, 33, 303, J. Heterocyclic Chem., 1992, 29, 359, Heterocycles, 2000, 53, 11, 2415, Tetrahedron, 1985, 41, 10, 1945, analytická data: NMR (^1H , DMSO): δ 8,49 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 2,53 (s, 3H), 4,57 (m, 1H), 1,92/1,79 (m/m, 4H), 1,70/0,90 (m/m, 4H), 0,77 (t, 6H), MS (m/z): 293 $[\text{MH}]^+$ v 1 ml bezvodého THF.

Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Pak byly přidány 3 ml vody a produkt byl extrahován 3x 5 ml EtOAc. Spojené organické vrstvy byly promyty 1 x 5 ml saturovaného vodného NaCl a usušeny nad bezvodým Na_2SO_4 . Pevné

látky byly filtrovány a rozpouštědlo bylo evaporováno za vzniku surového produktu, který byl purifikován velmi rychlou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 95:05). Meziprodukt 20 byl získán jako 15 mg (0,046 mmol, 70 %) žlutého oleje.

NMR (^1H , CDCl_3): δ (*trans*) 6,98 (s, 1H), 2,59 (s, 3H), 6,69, (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 4,21 (m, 1H), 1,82 (m, 4H), 1,53 (m, 4H), 0,85 (dt, 6H), 3,83 (s, 3H), (*cis*) 6,94 (s, 1H), 2,59 (s, 3H), 7,62 (s, 1H), 4,21 (m, 1H), 1,82 (m, 4H), 1,53 (m, 4H), 0,85 (dt, 6H), 6,19 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 3,72 (s, 3H),

MS (m/z): 321 $[\text{MH}]^+$.

Meziprodukt 21

[4-chlor-6-methyl-1-(1-propylbutyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl]acetaldehyd

K roztoku 85 mg (0,26 mmol) meziproduktu 20 ve 2 ml bezvodého THF v 0 °C, v dusíkové atmosféře, byly po kapkách přidávány 2 ml 2N HCl. Výsledná žlutá reakční směs byla míchána v 70 °C po dobu 1,5 hodiny. Pak byl přidán 1 ml saturovaného vodného NaHCO_3 a produkt byl extrahován 3 x 5 ml EtOAc. Spojené organické vrstvy byly promyty 1 x 5 ml saturovaného vodného NaCl a usušeny nad bezvodým Na_2SO_4 . Pevné látky byly filtrovány a rozpouštědlo bylo evaporováno za vzniku surového produktu, který byl purifikován velmi rychlou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 8:2). Meziprodukt 21 byl získán jako 55 mg (0,179 mmol, 70 %) žlutého oleje.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 9,85 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,01, (s, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,82 (m, 4H), 1,16 (m, 4H), 0,85 (dt, 6H).

MS (m/z): 307 $[\text{MH}]^+$.

Meziprodukt 22

[4-chlor-6-methyl-1-(1-propylbutyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl]ethanol

K roztoku 53 mg (0,173 mmol) meziproduktu 21 ve 4 ml bezvodého MeOH v 0 °C, v dusíkové atmosféře, bylo přidáno 13,1 mg (2 ekv.) NaBH₄. Reakční směs byla míchána v 0 °C po dobu 1 hodiny. Pak byl přidán 1 ml vody a produkt byl extrahován 3 x 5 ml EtOAc. Spojené organické vrstvy byly promyty 1 x 5 ml saturovaného vodného NaCl a usušeny nad bezvodým Na₂SO₄. Pevné látky byly filtrovány a rozpouštědlo bylo evaporováno za vzniku surového produktu, který byl purifikován velmi rychlou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 7:3). Meziprodukt 22 byl získán jako 49,8 mg (0,161 mmol, 93 %) žlutého oleje.

NMR (¹H, DMSO): δ 7,37 (s, 1H), 7,33, (s, 1H), 4,63 (t, 1H), 3,64 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,77 (m, 4H), 0,89-1,79 (m, 4H), 0,77 (t, 6H).

MS (m/z): 309 [MH]⁺.

Meziprodukt 23

3-[2-(terc-butyldimethylsilanyloxyethyl)-4-chlor-6-methyl-1-(1-propylbutyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin

K roztoku 49,8 mg (0,173 mmol) meziproduktu 22 ve 2 ml bezvodého DMF v 0 °C, v dusíkové atmosféře, bylo přidáno 110 mg (10 ekv.) imidazolu, 67 mg (2,8 ekv.) TBSCl, 2 mg (0,1 ekv.) DMAP. Reakční směs byla přes noc míchána při teplotě místnosti. Pak byl přidán 1 ml vody a produkt byl extrahován 3 x 5 ml Et₂O. Spojené organické vrstvy byly promyty 1 x 5 ml saturovaného vodného NaCl a usušeny nad bezvodým

Na₂SO₄. Pevné látky byly filtrovány a rozpouštědlo bylo evaporováno za vzniku surového produktu, který byl purifikován velmi rychlou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 9:1). Meziprodukt 23 byl získán jako 65 mg (0,154 mmol, 95 %) žlutého oleje.

NMR (¹H, DMSO): δ 6,95 (s/s, 1/1H), 4,17 (m, 1H), 3,91 (t, 2H), 3,16 (t, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,80 (m, 4H), 1,14-1,05 (m/m, 4H), 0,88 (s, 9H), 0,85 (t, 6H), 0,00 (s, 6H).

MS (m/z): 423 [MH]⁺.

Meziprodukt 24

(2,4-bis-trifluormethylfenyl)-[3-[2-(terc-butyl)dimethylsilanyloxyethyl]-6-methyl-1-(1-propylbutyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-yl]amin

Ke směsi 3,7 mg (0,1 ekv.) tris(dibenzyliden-aceton)palladia(0), 4,4 mg (0,3 ekv.) 2-(dicyklohexylfosfin)-2-methylbifenyly, 23 mg (2,8 ekv.) K₃PO₄ byl přidán roztok 17 mg (0,04 mmol) meziproduktu 23 a 18 mg (2 ekv.) 2,4-bis(trifluormethyl)anilinu v 1 ml bezvodého DME při teplotě místnosti, v dusíkové atmosféře (lahvička se zatlačovacím víčkem pro práci v mikrovlnách). Reakční směs byla ozářena v systému pro mikrovlnnou syntézu „CEM Focused Microwave Synthesis System“ (Model Discovery), ve 100 °C, 150 W, 413 kPa (60 psi) po dobu 20 minut (při chlazení). Pak byl přidán 1 ml vody a produkt byl extrahován 3 x 5 ml Et₂O. Spojené organické vrstvy byly promyty 1 x 5 ml saturovaného vodného NaCl a usušeny nad bezvodým Na₂SO₄. Pevné látky byly filtrovány a rozpouštědlo bylo evaporováno za vzniku surového produktu, který byl purifikován velmi rychlou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 95:05). Meziprodukt 24 byl získán jako 21,5 mg (0,035 mmol, 88 %) žlutého oleje.

NMR (^1H , DMSO): δ 7,83 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,23 (s, 1), 7,22 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 4,35 (m, 1H), 3,77 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 1,8 (m, 4H), 1,15, 0,95 (m/m, 4H), 0,79 (t, 6H), 0,68 (s, 9H), -0,31 (s, 6H).

MS (m/z): 616 [MH] $^+$.

Meziprodukt 25

2-[4-(2,4-bis-trifluormethylfenyl)-6-methyl-1-(1-propylbutyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl]ethanol

K roztoku 60 mg (0,097 mmol) meziproduktu 24 v 5 ml suchého DMF při teplotě místnosti bylo přidáno 133,6 μl (8,4 ekv.) $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$. Reakční směs byla přes noc míchána při teplotě místnosti. Pak byly přidány 2 ml vody a produkt byl extrahován 3 x 5 ml EtOAc. Spojené organické vrstvy byly promyty 1 x 5 ml saturovaného vodného NaCl a usušeny nad bezvodým Na_2SO_4 . Pevné látky byly filtrovány a rozpouštědlo bylo evaporováno za vzniku surového produktu, který byl purifikován velmi rychlou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 9:1). Meziprodukt 25 byl získán jako 24,4 mg (0,048 mmol, 50 %) bílé pevné látky.

NMR (^1H , DMSO): δ 9,01 (sa, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,19 (sa, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,85-1,65 (m, 4H), 1,20, 0,90 (m, 4H), 0,80 (m, 6H).

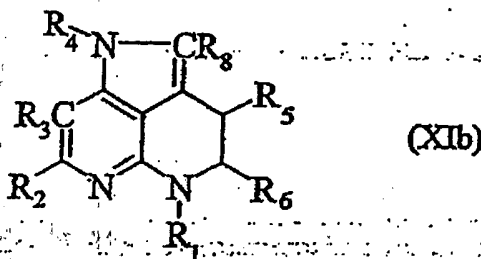
MS (m/z): 502 [MH] $^+$.

Příklad 6-1-1

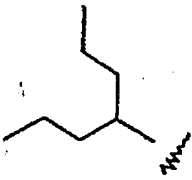
5-(2,4-bis-trifluormethylfenyl)-7-methyl-1-(1-propylbutyl)-
1,3,4,5-tetrahydro-1,5,6-triaza-acenaftylen

K roztoku 23,4 mg (0,04 mmol) meziprojektu 25 ve 2 ml suchého CH_2Cl_2 při teplotě místnosti bylo přidáno 13,5 μl (2 ekv.) Et_3N a 6,16 μl (2 ekv.) MsCl . Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Pak byly přidány 2 ml vody a produkt byl extrahován 3 x 5 ml CH_2Cl_2 . Spojené organické vrstvy byly promyty 1 x 5 ml saturovaného vodného NaCl a usušeny nad bezvodým Na_2SO_4 . Pevné látky byly ~~filtrány a rozpouštědlo bylo evaporováno za vzniku surového~~ produktu, který byl purifikován velmi rychlou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 9:1). Příklad 6-1-1 byl získán jako 6 mg (0,012 mmol, 31 %) žlutého oleje.

Všechna analytická data jsou uvedena v následující tabulce
2.



Tabulka 2

Slouč. č.	R ₁	R ₂	R ₄	R ₈ , R ₃ , R ₅ , R ₆	Analytická data
6-1-1	2,4-bistrifluor- methylofenylová skupina	CH ₃		H	NMR (¹ H, DMSO): δ 8.08 (dd, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.72 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.80-1.70 (m, 4H), 1.30-1.10 (m, 4H), 0.79 (m, 6H). MS (m/z): 483 [MH] ⁺ .

Příklad 7

Vazebná aktivita k CRF receptoru

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být hodnoceny na vazebnou aktivitu k CRF receptoru standardním vazebným test s radioligandem, jak byl obecně popsán autory DeSouza et al. (J. Neurosci, 7: 88-100, 1987). Použitím různých radioaktivně značených CRF ligandů, test může být použit pro vyhodnocení vazebné aktivity sloučenin podle předkládaného vynálezu s kterýmkoliv podtypem CRF receptoru. Ve stručnosti, vazebný test zahrnuje odstranění radioaktivně značeného CRF ligandu z CRF receptoru.

Konkrétně je vazebný test prováděn ve zkumavkách eppendorf o objemu 1,5 ml s použitím buněk trvale transfekovaných humánními CRF receptory v množství přibližně 1×10^6 buněk na zkumavku. Do každé zkumavky se přidá přibližně 0,1 ml testovacího pufru (např. Dulbeccův fyziologický roztok pufovaný fosfáty, 10 mM chlorid hořečnatý, 20 μ M bacitracin) s nezačeným sauvaginem nebo bez něj, urotensin I nebo CRF

(konečná koncentrace 1 μM) pro určení nespecifické vazby, 0,1 ml [^{125}I]tyrosin-ovčí CRF (konečná koncentrace ~ 200 pM nebo přibližně K_D , při určování Scatchardovou analýzou) a 0,1 ml suspenze membrán z buněk obsahujících CRF receptor. Směs byla inkubována po dobu 2 hodin ve 22 $^{\circ}\text{C}$, pak následovala separace navázaného a volného radioligandu centrifugací. Po dvou promytích peletů byly zkumavky odříznuty těsně nad peletem a v γ počítací byla monitorována radioaktivita s přibližně 80% účinností. Všechna data o vazbě radioligandu mohou být analyzována s použitím programu LIGAND pro nelineární regresi křivky metodou nejmenších čtverců autorů Munson a Rodbard (Anal. Biochem., 107:220, 1990).

Příklad 8

Adenylátcyklázová aktivita stimulovaná CRF

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou také být hodnoceny různými funkčními testy. Na sloučeninách podle předkládaného vynálezu může být například prováděn screening na adenylátcyklázovou aktivitu stimulovanou CRF. Test na stanovení adenylátcyklázové aktivity stimulované CRF může být prováděn tak, jak bylo obecně popsáno v článku autorů Battaglia et al. (Synapse, 1: 572, 1987), s modifikacemi pro přizpůsobení testu na preparáty z celých buněk.

Konkrétněji směs pro provádění standardního testu může obsahovat následující reagenty v konečném objemu 0,5 ml: 2 mM L-glutamin, 20 mM HEPES a 1 mM IMBX v pufru DMEM. Ve stimulačních studiích jsou celé buňky s transfekovanými CRF

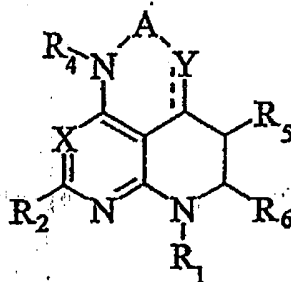
receptory nanoseny na 24 jamkové destičky a inkubovány po dobu 1 hodiny ve 37 °C s různými koncentracemi peptidů příbuzných a nepříbuzných k CRF, aby se stanovil farmakologický „rank-order“ profil konkrétního receptorového podtypu. Po inkubaci byla média odsáta, jamky byly promyty jednou jemně čerstvým médiem a médium bylo odsáto. Aby se určilo množství intracelulárního cAMP, bylo do každé jamky přidáno 300 µl roztoku 95% ethanolu a 20 mM vodné chlorovodíkové kyseliny a výsledné suspenze byly inkubovány ve 20 °C po dobu 16 až 18 hodin. Roztok byl odstraněn do eppendorfových zkumavek o objemu 1,5 ml a jamky byly promyty dalšími 200 µl směsi ethanolu a vodné chlorovodíkové kyseliny a sloučeny s první frakcí. Vzorky byly lyofilizovány a pak resuspendovány v 500 µl pufru acetátu sodného. Měření cAMP ve vzorkách bylo prováděno s použitím soupravy s jednou protilátkou od firmy Biomedical Technologies Inc. (Stoughton, MA). Pro funkční vyhodnocení sloučenin byla inkubována jedna koncentrace CRF nebo příbuzných peptidů, která způsobí 80% stimulaci produkce cAMP, spolu s různými koncentracemi kompetujících sloučenin (10^{-12} až 10^{-6} M).

Rozumí se, že i když byla v tomto textu pro účely ilustrace popsána specifická provedení vynálezu, mohou být vytvořeny různé modifikace bez odchýlení se od vynálezecké myšlenky a rozsahu předkládaného vynálezu.

V souladu s tím vynález není nijak omezen kromě připojených patentových nároků.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina mající následující strukturu:



nebo její stereoizomer, předléčivo nebo farmaceuticky přijatelná sůl,

kde:

A je vazba nebo skupina $C=Z$,

X je atom dusíku nebo skupina CR_3 ,

Y je skupina $-N=$, skupina $-N(R_7)-$, skupina $-C(R_8)=$ nebo skupina $-O-$,

Z je atom O, atom S nebo skupina NR_9 ,

R_1 je alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina nebo substituovaná heteroarylová skupina,

R_2 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, alkoxy skupina, thioalkylová skupina, atom halogenu, kyanoskupina, halogenalkylová skupina,

R_3 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, atom halogenu nebo halogenalkylová skupina,

R_4 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, skupina $C(O)R_1$, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heterocyklus nebo substituovaný heterocyklus,

R_5 je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, alkoxy skupina, thioalkylová skupina, skupina $C(O)R_1$, skupina $NR_{10}R_{11}$ nebo kyanoskupina,

R_6 je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, alkoxy skupina, thioalkylová skupina, skupina $C(O)R_1$, skupina $NR_{10}R_{11}$ nebo kyanoskupina,

R_7 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, skupina $C(O)R_1$, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina nebo substituovaná heteroarylová skupina,

R_8 je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, alkoxy skupina, thioalkylová skupina, $C(O)$ alkylová skupina, skupina $NR_{10}R_{11}$ nebo kyanoskupina,

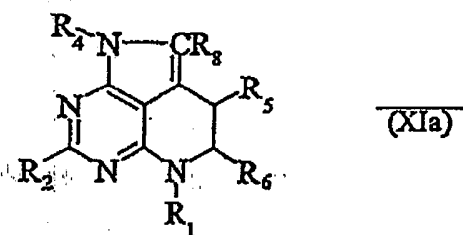
R_9 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina nebo substituovaná heteroarylová skupina, a

R_{10} , R_{11} , jsou stejné nebo odlišné a jsou nezávisle atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde X je skupina CR_3 .

3. Sloučenina podle nároku 1, kde X je atom dusíku.

4. Sloučenina podle nároku 1 mající následující strukturu:



kde

R_1 je alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina nebo substituovaná heteroarylová skupina,

R_2 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, alkoxy skupina, thioalkylová skupina, atom halogenu, kyanoskupina, halogenalkylová skupina,

R_3 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, atom halogenu nebo halogenalkylová skupina,

R_4 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, skupina $C(O)R_1$, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heterocyklus nebo substituovaný heterocyklus,

R_5 je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, alkoxy skupina, thioalkylová skupina, skupina $C(O)R_1$, skupina $NR_{10}R_{11}$ nebo kyanoskupina,

R_6 je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná

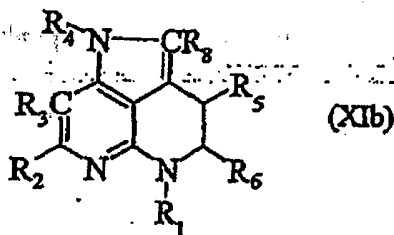
arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, alkoxy skupina, thioalkylová skupina, skupina $C(O)R_1$, skupina $NR_{10}R_{11}$ nebo kyanoskupina,

R_7 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, skupina $C(O)R_1$, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina nebo substituovaná heteroarylová skupina,

R_8 je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, alkoxy skupina, thioalkylová skupina, $C(O)$ alkylová skupina, skupina $NR_{10}R_{11}$ nebo kyanoskupina, a

R_{10} , R_{11} , jsou stejné nebo odlišné a jsou nezávisle atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina.

5. Sloučenina podle nároku 1 mající následující strukturu:



kde:

R_1 je alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina nebo substituovaná heteroarylová skupina,

R_2 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, alkoxy skupina, thioalkylová skupina, atom halogenu, kyanoskupina, halogenalkylová skupina,

R_3 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, atom halogenu nebo halogenalkylová skupina,

R_4 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, skupina $C(O)R_1$, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heterocyklus nebo substituovaný heterocyklus,

R_5 je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, alkoxy skupina, thioalkylová skupina, skupina $C(O)R_1$, skupina $NR_{10}R_{11}$ nebo kyanoskupina,

R_6 je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, alkoxy skupina, thioalkylová skupina, skupina $C(O)R_1$, skupina $NR_{10}R_{11}$ nebo kyanoskupina,

R_8 je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, alkoxy skupina, thioalkylová skupina, $C(O)$ alkylová skupina, skupina $NR_{10}R_{11}$ nebo kyanoskupina, a

R_{10} , R_{11} , jsou stejné nebo odlišné a jsou nezávisle atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina.

6. Sloučenina podle nároku 1 vybraná ze skupiny, která se skládá z:

7-methyl-1-(1-propylbutyl)-5-[4-(1,1,2-trifluorethyl)-2-trifluormethylfenyl]-1,2,2a,3,4,5-exahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftýlen,

3-methyl-4-[7-methyl-1-(1-propylbutyl)-3,4-dihydro-1H-1,5,6,8-tetraazaacenaftýlen-5-yl]-benzonitril,

4-[1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-3,4-dihydro-1H-1,5,6,8-tetraazaacenaftýlen-5-yl]-3-methylbenzonitril,

3-chlor-4-[7-methyl-1-(1-propylbutyl)-3,4-dihydro-1H-1,5,6,8-tetraazaacenaftýlen-5-yl]benzonitril,

3-chlor-4-[1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-3,4-dihydro-1H-1,5,6,8-tetraazaacenaftýlen-5-yl]benzonitril,

5-(2,4-bis-trifluormethylfenyl)-(1-ethylpropyl)-7-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftýlen,

5-(2,4-bis-trifluormethylfenyl)-7-methyl-1-(1-propylbutyl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,5,6-triaza-acenaftýlen.

7. Přípravek vyznačující se tím, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem.

8. Způsob léčení chorobného stavu, při kterém se manifestuje hypersekrece CRF u teplokrevných živočichů, vyznačující se tím, že obsahuje podávání účinného množství farmaceutického přípravku podle nároku 4 živočichovi.

9. Způsob podle nároku 5 vyznačující se tím, že chorobný stav je mozková mrtvice.

10. Způsob podle nároku 5 vyznačující se tím, že chorobný stav je deprese.

11. Způsob podle nároku 5 vyznačující se tím, že chorobný stav je úzkost.

12. Způsob podle nároku 5 vyznačující se tím, že chorobný stav je syndrom dráždivého tračníku (IBS).

13. Způsob podle nároku 5 vyznačující se tím, že chorobný stav je zánětlivé střevní onemocnění (IBD).