

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2003-3053

(13) Druh dokumentu: **A3**

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **14.05.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **14.05.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/290706**
(33) Země priority: **US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č: 5/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/US2002/015493**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/092090**

(51) Int. Cl. ⁷ :
C 07 D 401/04
C 07 D 403/04
C 07 D 413/04
A 61 K 31/404
A 61 K 31/536
A 61 K 31/497
A 61 P 25/00

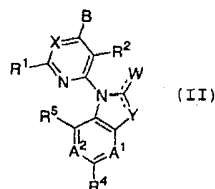
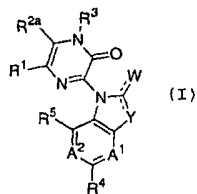
(71) Přihlašovatel:
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY,
Princeton, NJ, US

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

(74) Zástupce:
Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Substituované pyrazinony, pyridiny a
pyrimidiny jako ligandy faktoru uvolňujícího
kortikotropin**

(57) Anotace:
Sloučeniny popsané v řešení zahrnují nové substituované pyrazinony, pyridiny a pyrimidiny obecných vzorců I a II. Uvedené sloučeniny jsou zejména vhodné jako ligandy CRF receptoru a tím jsou vhodné pro léčení neurologických chorob jako je afektivní porucha úzkost a deprese.



CZ 2003 - 3053 A3

Substituované pyrazinony, pyridiny a pyrimidiny jako ligandy faktoru uvolňujícího kortikotropin

Oblast techniky

Vynález se vztahuje na nové sloučeniny zahrnující substituované pyrazinony, pyridiny a pyrimidiny; na farmaceutické kompozice je obsahující a na použití uvedených sloučenin jako ligandů CRF receptoru pro léčení různých chorob spojených s CRF.

Dosavadní stav techniky

Faktor uvolňující kortikotropin (dále označovaný jako CRF) je peptid obsahující 41 aminokyselin a je primárním fyziologickým regulátorem sekrece peptidu odvozeného od proopiomelanokortinu (POMC) z předního laloku hypofýzy [J.Rivier a sp., Proc.Nat.Acad.Sci.(USA), 80:4851 (1983); W.Vale a sp., Science 213:1394 (1981)]. Kromě endokrinní úlohy v hypofýze byla imunohistochemickou lokalizací prokázána rozsáhlá extrahypothalamická distribuce do centrálního nervového systému a tvorba různých autonomních, elektrofyziologických a behaviorálních účinků konzistentních s neurotransmisní nebo neuromodulační úlohou v mozku [W.Vale a sp., Rec.Prog.Horm.Res., 39:245 (1983); G.F.Koob, Persp.Behav.Med., 2:39 (1985); E.B. De Souza a sp., J.Neurosci., 5:3189 (1985)]. Také bylo prokázáno, že CRF má významnou úlohu v integraci odezvy imunitního systému na fyziologické, psychologické a imunologické stresové faktory [J.E.Blalock, Physiological Reviews, 69:1 (1989); J.E.Morley, Life Sci., 41:527 (1987)]

Klinickými výsledky bylo prokázáno, že CRF má úlohu v

psychiatrických chorobách a neurologických chorobách zahrnujících depresi, choroby spojené s úzkostí a choroby s poruchami přijímání potravy. Předpokládá se rovněž nutná úloha CRF v etiologii a patofyziologii Alzheimerovy choroby, Parkinsonovy choroby, Huntingtonovy choroby, progresivní supranukleární obrny a amyotrofické laterální sklerózy protože uvedené choroby souvisí s dysfunkcí CRF neuronů [viz přehled E.B. De Souza, Hosp.Practice 23:59 (1988)].

Při afektivní poruše nebo těžké depresi koncentrace CRF v mozkomíšním moku (CSF) nemedikovaných jedinců je významně zvýšená [C.B.Nemeroff a sp., Science, 226:1342 (1984); C.M.Banki a sp., Am.J.Psychiatry, 144:873 (1987); R.D.France a sp., Biol.Psychiatry, 28:86 (1988); M.Arato a sp., Biol.Psychiatry, 25:355 (1989)]. Kromě toho, u obětí sebevraždy je hustota CRF receptorů v čelní kůře mozkové významně snižena což je konzistentní s hypersekrecí CRF [C.B.Nemeroff a sp., Arch.Gen.Psychiatry, 45:577 (1988)]. Kromě toho byla u depresivních pacientů zjištěná ztlumená adrenokortikotropní (ACTH) odezva na CRF (po i.v. podání) [P.W.Gold a sp., Am.J.Psychiatry 141:619 (1984); F.Holsboer a sp., Psychoneuroendocrinology 9:147 (1984); P.W.Gold a sp., New Eng.J.Med. 314:1129 (1986)]. Preklinické studie na potkanech a na primátech jiných než je člověk podpořily hypotézu, že při symptomech deprese u lidí může docházet k hypersekreci CRF [R.M.Sapolsky, Arch.Gen.Psychiatry 46:1047 (1989)]. Existují předběžné důkazy, že tricyklická antidepresiva mohou měnit hladiny CRF a tím modulovat počet CRF receptorů v mozku [Grigoriadis a sp., Neuropsychopharmacology 2:53 (1989)].

Rovněž bylo zjištěno, že CRF má svoji úlohu v etiologii chorob spojených s úzkostí. CRF produkuje anxiogenní účinky v

různých modelech úzkosti při pokusech na zvířatech a rovněž byly prokázány interakce mezi benzodiazepinovými/nebenzodiazepinovými anxiolytiky a CRF na různých modelech úzkostných chování [D.R.Britton a sp., Life Sci. 31:363 (1982); C.W.Berridge a A.J.Dunn, Regul.Peptides 16:83 (1986)]. V předběžných studiích s použitím předpokládaného antagonisty CRF receptoru, -helikálního ovčího CRF (9-41) v různých modelech chování bylo prokázáno, že uvedený antagonist poskytuje "anxiolyticky-podobné účinky" které jsou kvantitativně podobné účinkům benzodiazepinů [C.W.Berridge a A.J.Dunn, Horm.Behav. 21:393 (1987), Brain Research Reviews 15:71 (1990)].

Neurochemické a endokrinní studie a studie vazby na receptor prokázaly ve všech případech interakce mezi CRF a benzodiazepinovými anxiolytiky, což poskytuje další důkaz, že CRF je v uvedených chorobách zahrnutý. Chlordiazepoxid zeslabuje "anxiogenní" účinky jak v konfliktním testu (K.T.Britton a sp., Psychopharmacology 86:170 (1985); K.T.Britton a sp., Psychopharmacology 94:306 (1988)] tak v testu akusticky vyvolávaného plašení [N.R.Swerdlow a sp., Psychopharmacology 88:147 (1986)] na potkanech. Antagonista benzodiazepinového receptoru (Ro15-1788), který samotný nemá v konfliktním testu behaviorální aktivitu, vyvolává dávkově závislou reverzi účinků CRF zatímco benzodiazepinový inverzní agonista (FG7142) zvyšuje účinky CRF [K.T.Britton a sp., Psychopharmacology 94:306 (1988)].

Mechanismus a místa účinků prostřednictvím kterých standardní anxiolytika a antidepresiva produkují terapeutické účinky je ještě potřebné objasnit. Je však známá hypotéza, že uvedené prostředky jsou zahrnuté v supresi hypersekrece CRF která bývá u těchto chorob pozorovaná. Zvláště zajímavé je, že

v předběžných studiích hodnocení účinků antagonisty CRF receptoru (-helikální CRF9-41) v různých modelech chování bylo prokázáno, že CRF antagonista poskytuje "účinky podobné anxiolytickým" kvalitativně podobné účinkům benzodiazepinů [přehled viz G.F.Koob a K.T.Britton v práci: Corticotropin-Releasing Factor: Basic and Clinical Studies of a Neuropeptide, editoři E.B. De Souza a C.B.Nemeroff, CRC Press str.221 (1990)].

Dále bylo postulováno, že CRF má úlohu v kardiovaskulárních chorobách nebo chorobách spojených s činností srdce stejně tak jako v gastrointestinálních chorobách majících původ ve stresu jako je hypertenze, tachykardie a kongestivní srdeční selhání, mrtvice, syndrom dráždivého tračníku, postoperační ileus a hypersenzitivita tlustého střeva ve spojení s psychopatologickou poruchou a stresem [přehled viz E.D.DeSouza, C.B.Nemeroff, editoři: Corticotropin-Releasing Factor: Basic and Clinical Studies of a Neuropeptide, editoři E.B. De Souza a C.B.Nemeroff, CRC Press str.221 (1990), a C.Mailliot, M.Million, J.Y.Wei, A.Gauthier, Y.Tache, Gastroenterology, 119, 1569-1579 (2000)].

Nadměrná nebo nedostatečná exprese CRF se rovněž pokládá za prvotní příčinu několika onemocnění. Uvedená léčitelná onemocnění zahrnují, ale nejsou omezená je na ně, například: afektivní poruchu, úzkost, depresi, bolení hlavy, syndrom dráždivého tračníku, posttraumatický stresový syndrom, supranukleární obrnu, potlačení imunity, Alzheimerovu chorobu, gastrointestinální choroby, anorexia nervosa a další poruchy přijímání potravy, návyk na drogy, abstinenční příznaky po vynechání drogy nebo alkoholu, zánětlivá onemocnění, kardiovaskulární choroby nebo choroby spojené s činností srdce, problémy s otěhotněním, infekce virem lidské

imunodeficiencie, hemoragický stres, obezitu, neplodnost, traumata hlavy a míchy, epilepsii, mrtvici, vředy, amyotrofickou laterální sklerózu, hypoglykémii, hypertenzi, tachykardii a kongestivní srdeční selhání, mrtvici, osteoporózu, předčasný porod, psychosociální zaostalost, horečku indukovanou stresem, vředy, diareu, postoperační ileus a hypersenzitivitu tlustého střeva ve spojení s psychopatologickou poruchou a stresem [přehled viz J.R.McCarthy, S.C.Heinrichs a D.E.Grigoriadis, Cuur.Pharm.Res., 5, 289-315 (1999); P.J.Gilligan, D.W.Robertson a R.Zaczek, J.Medicinal Chem., 43, 1641-1660 (2000), G.P.Chrousos, Int.J.Obesity, 24, Suppl.2, S50-S55 (2000); E.Webster, D.J.Torpy, I.J.Elenkov, G.P.Chrousos, Ann.N.Y.Acad.Sci., 840, 21-32 (1988); D.J.Newport a C.B.Nemeroff, Curr.Opin.Neurobiology, 10, 211-218 (2000); G.Nastorakos a I.Ilias, Ann.N.Y.Acad.Sci., 900, 95-106 (2000); M.J.Owens a C.B.Nemeroff, Expert Opin.Invest.Drugs, 8, 1849-1858 (1999); G.F.Koob, Ann.N.Y.Acad.Sci., 909., 170-185 (2000)].

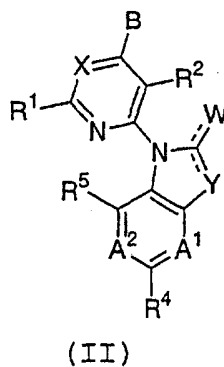
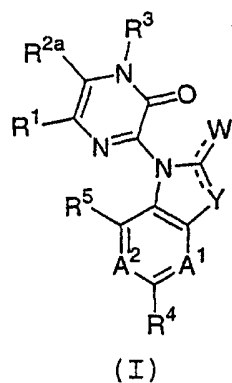
Závěrem lze uvést, že byly provedené studie prokazující že antagonisté CRF-1 mohou být vhodnými stimulatory růstu vlasů. V PCT publikaci WO2002/19975 jsou popsána stanovení na buněčných kulturách při použití antagonistů CRF pro stimulaci tvorby KMB-2 buněk. Antagonisté CRF mohou tedy být vhodnými prostředky pro stimulaci růstu vlasů.

V každé z níže uvedených publikací jsou popsány sloučeniny působící jako antagonisté CRF; v žádné z uvedených publikací nejsou popsány sloučeniny podle předložené přihlášky vynálezu: WO95/10506; WO99/51608; WO97/35539; WO99/01439; WO97/44308; WO97/35846; WO98/03510; WO99/11643; PCT/US99/18707; WO99/01454; a WO00/01675. Přestože že na

vývoji antagonistů CRF se stále pracuje, vývoj dalších ligandů CRF receptoru vhodných pro léčení různých chorob spojených s CRF je stále žádoucí.

Podstata vynálezu

Vynález zahrnuje třídu nových sloučenin které jsou ligandy CRF receptoru a které je možné znázornit obecnými vzorci (I) a (II):



nebo na jejich farmaceuticky přijatelné sole, kde:

X znamená N nebo CR^1 ;

s výhradou, že když X znamená N, R^1 nemůže znamenat ani $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ani $-\text{NR}^9\text{COR}^9$;

W znamená $=\text{O}$, $=\text{S}$, $-\text{H}$ nebo $(-\text{H}, -\text{H})$;

Y znamená $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(\text{R}^Y)_2-$, $-\text{C}(\text{R}^Y)_2\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{SO}_n\text{CH}_2-$, $-\text{N}=$, $-\text{NR}^Y-$, $-\text{O}-$, nebo $-\text{CH}=$;

R^Y nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, methyl, ethyl a halogen C_1 - C_2 alkyl;

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

R^1 nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, halogen, $-CN$, halogen C_1 - C_4 alkyl, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^9$, $-COR^{10}$, $-OR^{10}$, SH , $-S(O)_nR^{12}$, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, a C_4 - C_8 cykloalkylalkyl;

kde každá ze skupin zahrnujících C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl nebo C_4 - C_8 cykloalkylalkyl je případně substituovaná skupinou ze skupiny zahrnující halogen, CN , halogen C_1 - C_4 alkyl, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^9$, $-COR^{10}$, $-OR^{10}$, SH nebo $-S(O)_nR^{12}$;

R^2 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, halogen, CN , halogen C_1 - C_4 alkyl, $-NR^9R^{10}$, NR^9COR^9 , $-COR^{10}$, $-OR^{10}$, SH , $-S(O)_nR^{12}$, C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl nebo C_4 - C_8 cykloalkylalkyl; kde každá ze skupin zahrnujících C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl nebo C_4 - C_8 cykloalkylalkyl je případně substituovaná skupinou ze skupiny zahrnující halogen, CN , halogen C_1 - C_4 alkyl, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^9$, $-COR^{10}$, $-OR^{10}$, SH nebo $-S(O)_nR^{12}$;

R^{2a} znamená H, F, Cl, Br, $-CN$, $-OH$, methyl, ethyl, propyl, cyklopropyl, cyklobutyl, methoxy, ethoxy, propoxy, C_1 - C_3 alkoxy, cyklopropyloxy-, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(H)CH_3$, $-C(O)N(H)CH_2CH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)N(CH_3)CH_2CH_3$, $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-S(O)_2N(CH_3)CH_2CH_3$, $-S(O)_2N(CH_2CH_3)_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_2CH_3$, $-NH_2$, $-N(H)CH_3$, $-N(H)CH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$ nebo $N(H)CF_3$;

R^3 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_{10} alkyl, C_3 - C_{10} alkenyl, C_3 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, C_2 - C_{10} alkoxyalkyl, C_5 - C_{10} cykloalkenyl nebo C_6 - C_{10} cykloalkenylalkyl;

kde jeden atom uhlíku v každém z cykloalkylových kruhů může být nahrazený O, S nebo NR^9 ; a kde každá ze skupin zahrnujících C_1 - C_{10} alkyl, C_3 - C_{10} alkenyl, C_3 - C_8 alkynyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, C_2 - C_{10} alkoxyalkyl, C_5 - C_{10} cykloalkenyl nebo C_6 - C_{10} cykloalkenylalkyl je případně substituovaná 1, 2 nebo 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, halogen, halogen C_1 - C_4 alkyl, kyan, $-OR^7$, SH, $-S(O)_nR^{11}$, $-COR^6$, $-NHR^6SO_2R^8$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-N_3$, $-OC(O)OR^7$, $-CO_2R^8$, $-OC(O)R^6$, $-NR^7COR^6$, $-N(COR^6)_2$, $-NR^7CONR^6R^7$, $-NR^7CO_2R^8$, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO_2H$, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

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

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

kde jeden atom uhlíku v každém z cykloalkylových kruhů může být nahrazený O, S nebo NR^9 ; a kde každá ze skupin zahrnujících C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, C_2 - C_{10} alkoxyalkyl, C_5 - C_{10} cykloalkenyl a C_6 - C_{10} cykloalkenylalkyl je případně substituovaná 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle

zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₁₀alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, halogen, halogenC₁-C₄alkyl, kyan, -OR⁷, SH, -S(O)_nR¹¹, -COR⁶, -CO₂R⁸, -OC(O)R⁶, -NR⁷COR⁶, -N(COR⁶)₂, -NR⁷CONR⁶R⁷, -NR⁷CO₂R⁸, -NR⁶R⁷, -NHR⁶SO₂R⁸, -OC(O)NR⁶R⁷, -N₃, -OC(O)OR⁷, -CONR⁶R⁷, -CO₂H, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

R⁴ znamená skupinu při každém výskytu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující -H, -OR¹⁰, -COR⁹, -CO₂R⁸, -CONR⁹R¹⁰, -CN, -NR⁹R¹⁰, -S(O)_nR¹², -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -NO₂, halogen, C₁-C₆alkyl, halogenC₁-C₄alkyl, halogenC₁-C₆alkoxy, C₃-C₆cykloalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, aryl a heteroaryl;

kde skupiny zahrnující C₁-C₆alkyl, halogenC₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₂-C₆alkenyl a C₂-C₆alkynyl jsou případně substituované -OR¹⁰, -COR⁹, -CO₂R⁸, -CONR⁹R¹⁰, -CN, -NR⁹R¹⁰, -S(O)_nR¹² nebo halogenem;

A¹ znamená CR⁵ nebo N;

A² znamená CR⁵ nebo N;

R⁵ znamená skupinu při každém výskytu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující -H, C₁-C₁₀alkyl, halogenC₁-C₄alkyl, halogenC₁-C₄alkoxy, C₂-C₁₀alkenyl, C₂-C₁₀alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, -NO₂, halogen, -CN, -NR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -NR⁶CO₂R⁸, -COR⁶, -OR⁷, -CONR⁶R⁷, -CO(NOR⁹)R¹¹, -CO₂R⁸, -S(O)₂NR⁹R¹⁰ a -S(O)_nR¹¹;

kde skupiny ze skupiny zahrnující C₁-C₁₀alkyl, C₂-C₁₀alkenyl, C₂-C₁₀alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl a C₄-C₁₂cykloalkylalkyl jsou případně substituované 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu

ze skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_4 alkenyl, C_2 - C_4 alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_8 cykloalkylalkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, $-NO_2$, halogen, CN, $-NR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CO_2R^8$, $-COR^6$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO_2R^8$, $-CO(NOR^9)R^7$ a $-S(O)_nR^{11}$;

alternativně mohou dvě skupiny R^5 umístěné na sousedících atomech tvořit 5-7členný kondenzovaný kruh, částečně nasycený nebo nenasycený, případně obsahující 1-2 $-O-$ nebo $-SO_n-$ nebo 1-3 atomy N jako heteroatomy s tou výhradou, že kruh neobsahuje žádné vazby S-S, O-O, S-O nebo N-S;

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

R^6 a R^7 nezávisle na sobě a při každém výskytu každý znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, C_1 - C_6 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_8 alkoxyalkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, C_5 - C_{12} bis(alkoxy)alkyl, aryl, aryl(C_1 - C_4 alkyl)-, heteroaryl nebo heteroaryl(C_1 - C_4 alkyl);

alternativně NR^6R^7 tvoří piperidin, pyrrolidin, piperazin, N-methylpiperazin, morfolin nebo thiomorfolin;

R^8 znamená nezávisle při každém výskytu skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, aryl, aryl(C_1 - C_4 alkyl)-, heteroaryl nebo heteroaryl(C_1 - C_4 alkyl);

R^9 a R^{10} každý nezávisle a při každém výskytu znamená

skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, C₁-C₄alkyl, halogenC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₂-C₆alkoxyalkyl a C₄-C₇cykloalkylalkyl;

R¹¹ nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C₁-C₄alkyl, halogenC₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, aryl, aryl(C₁-C₄alkyl)-, heteroaryl, heteroaryl(C₁-C₄alkyl) nebo -NR⁶R⁷;

R¹² nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C₁-C₄alkyl, halogenC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, nebo C₄-C₇cykloalkylalkyl;

aryl znamená fenylovou nebo naftylovou skupinu, kde každá z uvedených skupin může být případně substituovaná 1 až 5 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₇cykloalkylalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, halogen, halogenC₁-C₄alkyl, kyan, -OR³⁰, -SH, -S(O)_nR³², -COR³², -CO₂R²⁸, -OC(O)R³², -NR²⁹COR²⁹, -N(COR³²)₂, -NR²⁹CONR²⁹R³⁰, -NR²⁹CO₂R²⁸, -NR²⁹R³⁰ a -CONR²⁹R³⁰;

heteroaryl znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, chinolyl, isochinolyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, indolyl, pyrrolyl, oxazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzothiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl nebo indazolyl, kde každá z uvedených skupin může být případně substituovaná 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₇cykloalkylalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, halogen, halogenC₁-C₄alkyl, kyan, -OR³⁰, -SH,

$-S(O)_nR^{32}$, $-COR^{32}$, $-CO_2R^{28}$, $-OC(O)R^{32}$, $-NR^{29}COR^{29}$, $-N(COR^{32})_2$,
 $-NR^{29}CONR^{29}R^{30}$, $-NR^{29}CO_2R^{28}$, $-NR^{29}R^{30}$ a $-CONR^{29}R^{30}$;

heterocyklyl znamená nasycenou nebo částečně nasycenou heteroarylovou skupinu případně substituovanou 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, halogen, halogen C_1 - C_4 alkyl, kyan, $-OR^{30}$, $-SH$, $-S(O)_nR^{32}$, $-COR^{32}$, $-CO_2R^{32}$, $-OC(O)R^{32}$, $-NR^{29}COR^{29}$, $-N(COR^{32})_2$, $-NR^{29}CONR^{29}R^{30}$, $-NR^{29}CO_2R^{32}$, $-NR^{29}R^{30}$ a $-CONR^{29}R^{30}$;

R^{28} znamená skupinu nezávisle při každém výskytu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, fenyl nebo fenyl(C_1 - C_4)alkyl-;

R^{29} a R^{30} každý znamená skupinu nezávisle při každém výskytu zvolenou ze skupiny zahrnující H, C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_6 alkoxyalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl;

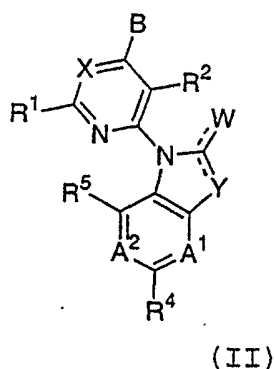
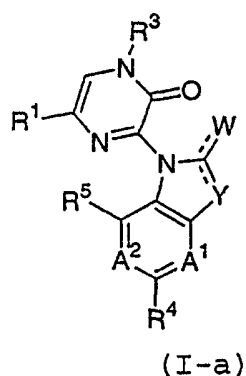
R^{32} znamená skupinu nezávisle při každém výskytu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl nebo C_4 - C_7 cykloalkylalkyl; a

n znamená 0, 1 nebo 2.

Podrobný popis vynálezu

Vynález se vztahuje na třídu nových sloučenin které jsou ligandy CRF receptoru a které je možné znázornit obecnými

vzorci (I-a) a (II):



nebo na jejich farmaceuticky přijatelné sole, kde:

X znamená N nebo CR¹;

s výhradou, že když X znamená N, R¹ nemůže znamenat ani -NR⁹R¹⁰ ani -NR⁹COR⁹;

W znamená O, S, H nebo (-H, -H);

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

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

R¹ nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, halogen, -CN, halogenC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR⁹, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH, -S(O)_nR¹², C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, a C₄-C₈cykloalkylalkyl;

kde každá ze skupin zahrnujících C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl nebo C₄-C₈cykloalkylalkyl je

případně substituovaná skupinou ze skupiny zahrnující halogen, CN, halogenC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR⁹, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH nebo -S(O)_nR¹²;

R² znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, halogen, CN, halogenC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, NR⁹COR⁹, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH, -S(O)_nR¹², C₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl nebo C₄-C₈cykloalkylalkyl; kde každá ze skupin zahrnujících C₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl nebo C₄-C₈cykloalkylalkyl je případně substituovaná skupinou ze skupiny zahrnující halogen, CN, halogenC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR⁹, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH nebo -S(O)_nR¹²;

R³ znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C₁-C₁₀alkyl, C₃-C₁₀alkenyl, C₃-C₁₀alkynyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₁₀cykloalkenyl nebo C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl;

kde jeden atom uhlíku v každém z cykloalkylových kruhů může být nahrazený O, S nebo NR⁹; a kde každá ze skupin zahrnujících C₁-C₁₀alkyl, C₃-C₁₀alkenyl, C₃-C₈alkynyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₁₀cykloalkenyl nebo C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl je případně substituovaná 1, 2 nebo 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₁₀alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, halogen, halogenC₁-C₄alkyl, kyan, -OR⁷, SH, -S(O)_nR¹¹, -COR⁶, -NHR⁶SO₂R⁸, -OC(O)NR⁶R⁷, -N₃, -OC(O)OR⁷, -CO₂R⁸, -OC(O)R⁶, -NR⁷COR⁶, -N(COR⁶)₂, -NR⁷CONR⁶R⁷, -NR⁷CO₂R⁸, -NR⁶R⁷, -CONR⁶R⁷, -CO₂H, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

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

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

kde jeden atom uhlíku v každém z cykloalkylových kruhů může být nahrazený O, S nebo NR^9 ; a kde každá ze skupin zahrnujících C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, C_2 - C_{10} alkoxyalkyl, C_5 - C_{10} cykloalkenyl a C_6 - C_{10} cykloalkenylalkyl je případně substituovaná 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, halogen, halogen C_1 - C_4 alkyl, kyan, $-OR^7$, SH, $-S(O)_nR^{11}$, $-COR^6$, $-CO_2R^8$, $-OC(O)R^6$, $-NR^7COR^6$, $-N(COR^6)_2$, $-NR^7CONR^6R^7$, $-NR^7CO_2R^8$, $-NR^6R^7$, $-NHR^6SO_2R^8$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-N_3$, $-OC(O)OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO_2H$, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

R^4 znamená skupinu při každém výskytu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující $-H$, $-OR^{10}$, $-COR^9$, $-CO_2R^8$, $-CONR^9R^{10}$, $-CN$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_nR^{12}$, halogen, C_1 - C_6 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_6 alkoxy, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, aryl a heteroaryl;

kde skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl a C_2 - C_6 alkynyl jsou případně substituované $-OR^{10}$, $-COR^9$, $-CO_2R^8$, $-CONR^9R^{10}$, $-CN$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_nR^{12}$ nebo halogenem;

A^1 znamená CR^5 nebo N;

A^2 znamená CR^5 nebo N;

R^5 znamená skupinu při každém výskytu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující $-H$, C_1-C_{10} alkyl, halogen C_1-C_4 alkyl, halogen C_1-C_4 alkoxy, C_2-C_{10} alkenyl, C_2-C_{10} alkynyl, C_3-C_6 cykloalkyl, C_4-C_{12} cykloalkylalkyl, $-NO_2$, halogen, $-CN$, $-NR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CO_2R^8$, $-COR^6$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO(NOR^9)R^{11}$, $-CO_2R^8$, nebo $-S(O)_nR^{11}$;

a kde skupiny ze skupiny zahrnující C_1-C_{10} alkyl, C_2-C_{10} alkenyl, C_2-C_{10} alkynyl, C_3-C_6 cykloalkyl a C_4-C_{12} cykloalkylalkyl jsou případně substituované 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C_1-C_4 alkyl, C_2-C_4 alkenyl, C_2-C_4 alkynyl, C_3-C_6 cykloalkyl, C_4-C_8 cykloalkylalkyl, halogen C_1-C_4 alkyl, $-NO_2$, halogen, CN , $-NR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CO_2R^8$, $-COR^6$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO_2R^8$, $-CO(NOR^9)R^7$ a $-S(O)_nR^{11}$;

alternativně mohou dvě skupiny R^5 umístěné na sousedících atomech tvořit 5-7členný kondenzovaný kruh, částečně nasycený nebo nenasycený, případně obsahující 1-2 $-O-$ nebo $-SO_n-$ nebo 1-3 atomy N jako heteroatomy s tou výhradou, že kruh neobsahuje žádné vazby $S-S$, $O-O$, $S-O$ nebo $N-S$;

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

R^6 a R^7 nezávisle na sobě a při každém výskytu každý znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H , C_1-C_6 alkyl, halogen C_1-C_4 alkyl, C_2-C_8 alkoxyalkyl, C_3-C_6 cykloalkyl,

C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, C₅-C₁₂bis(alkoxy)alkyl, aryl, aryl(C₁-C₄alkyl)-, heteroaryl nebo heteroaryl(C₁-C₄alkyl);

alternativně NR⁶R⁷ tvoří piperidin, pyrrolidin, piperazin, N-methylpiperazin, morfolin nebo thiomorfolin;

R⁸ znamená nezávisle při každém výskytu skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C₁-C₄alkyl, halogenC₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, aryl, aryl(C₁-C₄alkyl)-, heteroaryl nebo heteroaryl(C₁-C₄alkyl);

R⁹ a R¹⁰ každý nezávisle a při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, C₁-C₄alkyl, halogenC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₂-C₆alkoxyalkyl a C₄-C₇cykloalkylalkyl;

R¹¹ nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C₁-C₄alkyl, halogenC₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, aryl, aryl(C₁-C₄alkyl)-, heteroaryl, heteroaryl(C₁-C₄alkyl) nebo -NR⁶R⁷;

R¹² nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C₁-C₄alkyl, halogenC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, nebo C₄-C₇cykloalkylalkyl;

aryl znamená fenylovou nebo naftylovou skupinu, kde každá z uvedených skupin může být případně substituovaná 1 až 5 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₇cykloalkylalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, halogen, halogenC₁-C₄alkyl, kyan, -OR³⁰, -SH, -S(O)_nR³², -COR³², -CO₂R²⁸, -OC(O)R³², -NR²⁹COR²⁹, -N(COR³²)₂, -NR²⁹CONR²⁹R³⁰, -NR²⁹CO₂R²⁸,

$-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$ a $-\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$;

heteroaryl znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, chinolyl, isochinolyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, indolyl, pyrrolyl, oxazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzothiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl nebo indazolyl, kde každá z uvedených skupin může být případně substituovaná 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$, $\text{C}_4\text{-C}_7\text{cykloalkylalkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkynyl}$, halogen, $\text{halogenC}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, kyan, $-\text{OR}^{30}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{32}$, $-\text{COR}^{32}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{28}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{32}$, $-\text{NR}^{29}\text{COR}^{29}$, $-\text{N}(\text{COR}^{32})_2$, $-\text{NR}^{29}\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$, $-\text{NR}^{29}\text{CO}_2\text{R}^{28}$, $-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$ a $-\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$;

heterocyklyl znamená nasycenou nebo částečně nasycenou heteroarylovou skupinu případně substituovanou 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$, $\text{C}_4\text{-C}_7\text{cykloalkylalkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkynyl}$, halogen, $\text{halogenC}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, kyan, $-\text{OR}^{30}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{32}$, $-\text{COR}^{32}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{32}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{32}$, $-\text{NR}^{29}\text{COR}^{29}$, $-\text{N}(\text{COR}^{32})_2$, $-\text{NR}^{29}\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$, $-\text{NR}^{29}\text{CO}_2\text{R}^{32}$, $-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$ a $-\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$;

R^{28} znamená skupinu nezávisle při každém výskytu zvolenou ze skupiny zahrnující $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{halogenC}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$, $\text{C}_4\text{-C}_{12}\text{cykloalkylalkyl}$, fenyl nebo $\text{fenyl}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl-}$;

R^{29} a R^{30} každý znamená skupinu nezávisle při každém výskytu zvolenou ze skupiny zahrnující H , $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{halogenC}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{alkenyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{alkynyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkoxyalkyl}$, $\text{C}_4\text{-C}_7\text{cykloalkylalkyl}$;

R^{32} znamená skupinu nezávisle při každém výskytu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl nebo C_4 - C_7 cykloalkylalkyl; a

n znamená 0, 1 nebo 2.

Výhodné sloučeniny podle vynálezu zahrnují sloučeniny obecného vzorce (I-a) a jejich farmaceuticky přijatelné sole a jejich proléčiva, kde:

W znamená (-H, -H);

Y znamená CH_2 ;

R^1 nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, halogen, -CN, halogen C_1 - C_4 alkyl, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^9$, $-COR^{10}$, $-OR^{10}$, SH, $-S(O)_nR^{12}$, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, a C_4 - C_8 cykloalkylalkyl;

kde každá ze skupin zahrnujících C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl nebo C_4 - C_8 cykloalkylalkyl je případně substituovaná skupinou ze skupiny zahrnující halogen, CN, halogen C_1 - C_4 alkyl, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^9$, $-COR^{10}$, $-OR^{10}$, SH nebo $-S(O)_nR^{12}$;

R^2 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, halogen, CN, halogen C_1 - C_4 alkyl, $-NR^9R^{10}$, NR^9COR^9 , $-COR^{10}$, $-OR^{10}$, SH, $-S(O)_nR^{12}$, C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl nebo C_4 - C_8 cykloalkylalkyl; kde každá ze skupin zahrnujících C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl nebo C_4 - C_8 cykloalkylalkyl

je případně substituovaná skupinou ze skupiny zahrnující halogen, CN, halogenC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR⁹, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH nebo -S(O)_nR¹²;

R³ znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C₁-C₁₀alkyl, C₃-C₁₀alkenyl, C₃-C₁₀alkynyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₁₀cykloalkenyl nebo C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl;

kde jeden atom uhlíku v každém z cykloalkylových kruhů může být nahrazený O, S nebo NR⁹; a kde každá ze skupin zahrnujících C₁-C₁₀alkyl, C₃-C₁₀alkenyl, C₃-C₈alkynyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₁₀cykloalkenyl nebo C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl je případně substituovaná 1, 2 nebo 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₁₀alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, halogen, halogenC₁-C₄alkyl, kyan, -OR⁷, SH, -S(O)_nR¹¹, -COR⁶, -NHR⁶SO₂R⁸, -OC(O)NR⁶R⁷, -N₃, -OC(O)OR⁷, -CO₂R⁸, -OC(O)R⁶, -NR⁷COR⁶, -N(COR⁶)₂, -NR⁷CONR⁶R⁷, -NR⁷CO₂R⁸, -NR⁶R⁷, -CONR⁶R⁷, -CO₂H, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

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

R^{3a} a R^{3b} každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C₁-C₁₀alkyl, C₂-C₁₀alkenyl, C₂-C₁₀alkynyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₁₀cykloalkenyl a C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl;

kde jeden atom uhlíku v každém z cykloalkylových kruhů může být nahrazený O, S nebo NR⁹; a kde každá ze skupin zahrnujících C₁-C₁₀alkyl, C₂-C₁₀alkenyl, C₂-C₁₀alkynyl,

C_3 - C_8 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, C_2 - C_{10} alkoxyalkyl, C_5 - C_{10} cykloalkenyl a C_6 - C_{10} cykloalkenylalkyl je případně substituovaná 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, halogen, halogen C_1 - C_4 alkyl, kyan, $-OR^7$, SH, $-S(O)_nR^{11}$, $-COR^6$, $-CO_2R^8$, $-OC(O)R^6$, $-NR^7COR^6$, $-N(COR^6)_2$, $-NR^7CONR^6R^7$, $-NR^7CO_2R^8$, $-NR^6R^7$, $-NHR^6SO_2R^8$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-N_3$, $-OC(O)OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO_2H$, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

R^4 znamená skupinu při každém výskytu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující $-H$, $-OR^{10}$, $-COR^9$, $-CO_2R^8$, $-CONR^9R^{10}$, $-CN$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_nR^{12}$, halogen, C_1 - C_6 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_6 alkoxy, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, aryl a heteroaryl;

kde skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl a C_2 - C_6 alkynyl jsou případně substituované $-OR^{10}$, $-COR^9$, $-CO_2R^8$, $-CONR^9R^{10}$, $-CN$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_nR^{12}$ nebo halogenem;

A^1 znamená CH;

A^2 znamená CH;

R^5 znamená skupinu při každém výskytu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující $-H$, C_1 - C_{10} alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkoxy, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, $-NO_2$, halogen, $-CN$, $-NR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CO_2R^8$, $-COR^6$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO(NOR^9)R^{11}$, $-CO_2R^8$, nebo $-S(O)_nR^{11}$;

a kde skupiny ze skupiny zahrnující C_1 - C_{10} alkyl,

C_2-C_{10} alkenyl, C_2-C_{10} alkynyl, C_3-C_6 cykloalkyl a C_4-C_{12} cykloalkylalkyl jsou případně substituované 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C_1-C_4 alkyl, C_2-C_4 alkenyl, C_2-C_4 alkynyl, C_3-C_6 cykloalkyl, C_4-C_8 cykloalkylalkyl, halogen C_1-C_4 alkyl, $-NO_2$, halogen, CN, $-NR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CO_2R^8$, $-COR^6$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO_2R^8$, $-CO(NOR^9)R^7$ a $-S(O)_nR^{11}$;

alternativně mohou dvě skupiny R^5 umístěné na sousedících atomech tvořit 5-7členný kondenzovaný kruh, částečně nasycený nebo nenasycený, případně obsahující 1-2 $-O-$ nebo $-SO_n-$ nebo 1-3 atomy N jako heteroatomy s tou výhradou, že kruh neobsahuje žádné vazby S-S, O-O, S-O nebo N-S;

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

R^6 a R^7 nezávisle na sobě a při každém výskytu každý znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, C_1-C_6 alkyl, halogen C_1-C_4 alkyl, C_2-C_8 alkoxyalkyl, C_3-C_6 cykloalkyl, C_4-C_{12} cykloalkylalkyl, C_5-C_{12} bis(alkoxy)alkyl, aryl, aryl(C_1-C_4 alkyl)-, heteroaryl nebo heteroaryl(C_1-C_4 alkyl);

Alternativně NR^6R^7 tvoří piperidin, pyrrolidin, piperazin, N-methylpiperazin, morfolin nebo thiomorfolin;

R^8 znamená nezávisle při každém výskytu skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1-C_4 alkyl, halogen C_1-C_4 alkyl, C_3-C_6 cykloalkyl, C_4-C_{12} cykloalkylalkyl, aryl, aryl(C_1-C_4 alkyl)-,

heteroaryl nebo heteroaryl(C₁-C₄alkyl);

R⁹ a R¹⁰ každý nezávisle a při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, C₁-C₄alkyl, halogenC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₂-C₆alkoxyalkyl a C₄-C₇cykloalkylalkyl;

R¹¹ nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C₁-C₄alkyl, halogenC₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, aryl, aryl(C₁-C₄alkyl)-, heteroaryl, heteroaryl(C₁-C₄alkyl) nebo -NR⁶R⁷;

R¹² nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C₁-C₄alkyl, halogenC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, nebo C₄-C₇cykloalkylalkyl;

aryl znamená fenylovou nebo naftylovou skupinu, kde každá z uvedených skupin může být případně substituovaná 1 až 5 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₇cykloalkylalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, halogen, halogenC₁-C₄alkyl, kyan, -OR³⁰, -SH, -S(O)_nR³², -COR³², -CO₂R²⁸, -OC(O)R³², -NR²⁹COR²⁹, -N(COR³²)₂, -NR²⁹CONR²⁹R³⁰, -NR²⁹CO₂R²⁸, -NR²⁹R³⁰ a -CONR²⁹R³⁰;

heteroaryl znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, chinolyl, isochinolyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, indolyl, pyrrolyl, oxazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzothiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl nebo indazolyl, kde každá z uvedených skupin může být případně substituovaná 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle

zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₇cykloalkylalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, halogen, halogenC₁-C₄alkyl, kyan, -OR³⁰, -SH, -S(O)_nR³², -COR³², -CO₂R²⁸, -OC(O)R³², -NR²⁹COR²⁹, -N(COR³²)₂, -NR²⁹CONR²⁹R³⁰, -NR²⁹CO₂R²⁸, -NR²⁹R³⁰ a -CONR²⁹R³⁰;

heterocyklyl znamená nasycenou nebo částečně nasycenou heteroarylovou skupinu případně substituovanou 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₇cykloalkylalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, halogen, halogenC₁-C₄alkyl, kyan, -OR³⁰, -SH, -S(O)_nR³², -COR³², -CO₂R³², -OC(O)R³², -NR²⁹COR²⁹, -N(COR³²)₂, -NR²⁹CONR²⁹R³⁰, -NR²⁹CO₂R³², -NR²⁹R³⁰ a -CONR²⁹R³⁰;

R²⁸ znamená skupinu nezávisle při každém výskytu zvolenou ze skupiny zahrnující C₁-C₄alkyl, halogenC₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, fenyl nebo fenyl(C₁-C₄)alkyl-;

R²⁹ a R³⁰ každý znamená skupinu nezávisle při každém výskytu zvolenou ze skupiny zahrnující H, C₁-C₄alkyl, halogenC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₂-C₆alkoxyalkyl, C₄-C₇cykloalkylalkyl;

R³² znamená skupinu nezávisle při každém výskytu zvolenou ze skupiny zahrnující C₁-C₄alkyl, halogenC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl nebo C₄-C₇cykloalkylalkyl; a

n znamená 0, 1 nebo 2.

Výhodnější sloučeniny podle vynálezu zahrnují ty

sloučeniny obecného vzorce (I-a) a jejich farmaceuticky přijatelné sole a jejich proléčiva, kde:

W znamená (-H, -H);

Y znamená CH₂;

R¹ znamená halogen;

R³ znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C₁-C₁₀alkyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl a C₂-C₁₀alkoxyalkyl; kde jeden atom uhlíku v kterémkoli z cykloalkylových kruhů může být nahrazený O, S nebo NR⁹;

R⁴ a R⁵ každý nezávisle a při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující -OR¹⁰, halogen, C₁-C₆alkyl a halogenC₁-C₆alkoxy;

A¹ znamená CH;

A² znamená CH;

R⁹ a R¹⁰ každý nezávisle a při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, C₁-C₄alkyl, halogenC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₂-C₆alkoxyalkyl, a C₄-C₇cykloalkylalkyl.

Další rovněž výhodnější sloučeniny podle vynálezu jsou ty sloučeniny obecného vzorce (I-a) a jejich farmaceuticky přijatelné sole a jejich proléčiva, kde:

W znamená (-H, -H);

Y znamená CH_2 ;

R^1 znamená halogen;

R^3 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_{10} alkyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl a C_2 - C_{10} alkoxyalkyl;

R^4 a R^5 každý nezávisle a při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující $-\text{OR}^{10}$, halogen, C_1 - C_6 alkyl a halogen C_1 - C_6 alkoxy;

A^1 znamená CH ;

A^2 znamená CH ;

R^{10} nezávisle a při každém výskytu znamená C_1 - C_4 alkylovou skupinu.

Specifické výhodné sloučeniny podle vynálezu zahrnují sloučeniny obecného vzorce (I-a), jejich farmaceuticky přijatelné sole a jejich proléčiva ze skupiny zahrnující:

5-chlor-1-(1-cyklopropylpropyl)-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[-(1-methoxymethyl)propyl]-2-(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[1-(methoxymethyl)propyl]-2-(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-

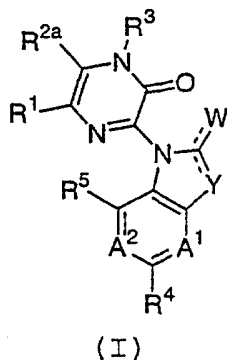
-1-(1-ethyl-3-methoxypropyl)-2-(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(5-methoxy-7-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-1-[1-(methoxymethyl)propyl]-2-(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(7-brom-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-1-[1-(methoxymethyl)propyl]-2-(1H)-pyrazinon; a

5-chlor-3-(7-brom-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-1-(1-ethyl-3-methoxypropyl)-2-(1H)-pyrazinon.

Další provedení výhodných sloučenin podle vynálezu
zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (I):



nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, kde:

W znamená (-H, -H);

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

R¹ znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, halogen, -CN, halogenC₁-C₂alkyl, -OR¹⁰, C₁-C₄alkyl, C₂-C₄alkenyl, C₂-C₄alkynyl, C₃-C₄cykloalkyl, a C₄-C₆cykloalkylalkyl;

kde každá ze skupin zahrnujících C₁-C₄alkyl, C₂-C₄alkenyl a

C₂-C₄alkynyl je případně substituovaná skupinou ze skupiny zahrnující F, Cl, Br, CN, -OH, -OCH₃, -CF₃ nebo -OCF₃;

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

R³ znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C₁-C₈alkyl, C₃-C₈alkenyl, C₃-C₈alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₀cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₆cykloalkenyl, nebo C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl;

kde každá ze skupin zahrnujících C₁-C₈alkyl, C₃-C₈alkenyl, C₃-C₈alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₀cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₁₀cykloalkenyl nebo C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl je případně substituovaná 1, 2 nebo 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující methyl, ethyl, cyklopropyl, cyklobutyl, F, Cl, Br, -CF₃, kyan, -OR⁷, -S(O)_nR¹¹, -COR⁶, -NHR⁶SO₂R⁸, -OC(O)NR⁶R⁷, -N₃, -OC(O)OR⁷, -CO₂R⁸, -OC(O)R⁶, -NR⁷COR⁶, -N(COR⁶)₂, -NR⁷CONR⁶R⁷, -NR⁷CO₂R⁸, -NR⁶R⁷, -CONR⁶R⁷ a -CO₂H;

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

R^{3a} a R^{3b} každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C₁-C₈alkyl, C₃-C₈alkenyl, C₃-C₈alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₀cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₆cykloalkenyl a C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl;

kde každá ze skupin zahrnujících C₁-C₈alkyl, C₃-C₈alkenyl, C₃-C₈alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₀cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₆cykloalkenyl a C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl je případně substituovaná 1 až 3 substitučními skupinami

nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, methyl-S-, ethyl-S-, cyklopropyl, cyklobutyl, F, Cl, $-\text{CF}_3$ a $-\text{OCF}_3$;

R^4 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující $-\text{H}$, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{COR}^9$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NO}_2$, halogen, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{halogenC}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{halogenC}_1\text{-C}_4\text{alkoxy}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_4\text{alkenyl}$, nebo $\text{C}_2\text{-C}_4\text{alkynyl}$;

kde skupiny zahrnující $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{halogenC}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_4\text{alkenyl}$ a $\text{C}_2\text{-C}_4\text{alkynyl}$ jsou případně substituované $-\text{OR}^{10}$, $-\text{COR}^9$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$ nebo halogenem;

A^1 znamená CR^5 ;

A^2 znamená CR^5 ;

R^5 znamená skupinu při každém výskytu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující $-\text{H}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, $\text{halogenC}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{halogenC}_1\text{-C}_4\text{alkoxy}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkynyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$, $\text{C}_4\text{-C}_{10}\text{cykloalkylalkyl}$, $-\text{NO}_2$, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{COR}^7$, $-\text{NR}^6\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{COR}^6$, $-\text{OR}^7$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{CO}(\text{NOR}^9)\text{R}^{11}$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ a $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11}$;

a kde skupiny ze skupiny zahrnující $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkynyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$ a $\text{C}_4\text{-C}_{10}\text{cykloalkylalkyl}$ jsou případně substituované 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_4\text{alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_4\text{alkynyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$, $\text{C}_4\text{-C}_8\text{cykloalkylalkyl}$, $\text{halogen}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$, $-\text{NO}_2$, halogen, CN , $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{COR}^7$, $-\text{NR}^6\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{COR}^6$, $-\text{OR}^7$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$,

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

R^6 a R^7 nezávisle při každém výskytu znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, methyl, ethyl, propyl a butyl;

R^8 nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující methyl, ethyl, propyl a butyl.

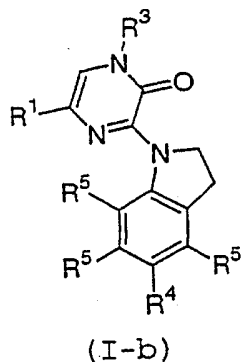
R^9 a R^{10} nezávisle při každém výskytu znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, methyl, ethyl, propyl a butyl;

R^{11} nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, methyl, ethyl, propyl, butyl, nebo $-\text{NR}^6\text{R}^7$;

R^{12} nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující methyl, ethyl, propyl a butyl; a

n znamená 0, 1 nebo 2.

Výhodné sloučeniny podle vynálezu zahrnují sloučeniny obecného vzorce (I-b):



nebo jejich farmaceuticky přijatelné sole, kde:

R^1 znamená H, halogen, -CN, halogen C_1 - C_2 alkyl, -OR¹⁰ nebo C_1 - C_3 alkyl;

R^3 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl, C_2 - C_6 alkoxyalkyl, C_5 - C_6 cykloalkenyl, nebo C_6 - C_7 cykloalkenylalkyl;

kde každá ze skupin zahrnujících C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl, C_2 - C_6 alkoxyalkyl, C_5 - C_6 cykloalkenyl nebo C_6 - C_7 cykloalkenylalkyl je případně substituovaná 1 nebo 2 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, methyl-S-, ethyl-S-, cyklopropyl, cyklobutyl, F, Cl, -CF₃ a -OCF₃;

R^4 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující -H, -OR¹⁰, -CN, -NR⁹R¹⁰, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -NO₂, halogen, C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkoxy, C_2 - C_4 alkenyl, C_2 - C_4 alkynyl, -SR¹², -S(O)R¹², a -S(O)₂R¹²;

R^5 znamená skupinu při každém výskytu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující -H, C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkoxy, C_2 - C_4 alkenyl, C_2 - C_4 alkynyl, C_3 - C_4 cykloalkyl, C_4 - C_5 cykloalkylalkyl, -NO₂, halogen, -CN, -NR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -NR⁶CO₂R⁸, -COR⁶, -OR⁷, -CONR⁶R⁷, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -CO₂R⁸, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -S(O)R¹¹ nebo -S(O)₂R¹¹;

R^6 a R^7 nezávisle při každém výskytu znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, methyl a ethyl;

R^8 nezávisle při každém výskytu znamená methylovou nebo

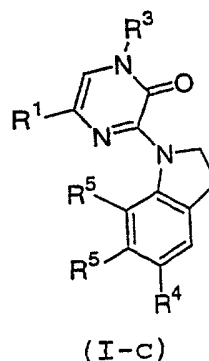
ethylovou skupinu;

R^9 a R^{10} nezávisle při každém výskytu znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, methyl a ethyl.

R^{11} nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující methyl, ethyl, a $-NR^6R^7$; a

R^{12} nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující methyl a ethyl.

Výhodnější sloučeniny podle vynálezu zahrnují sloučeniny obecného vzorce (I-c):



nebo jejich farmaceuticky přijatelné sole, kde:

R^1 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, F, Cl, Br, $-CN$, methyl, ethyl, methoxy a halogen C_1 - C_2 alkyl;

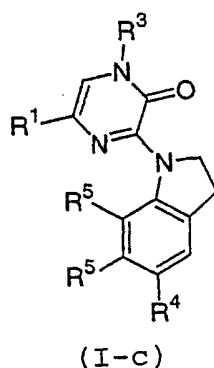
R^3 znamená C_1 - C_6 alkylovou skupinu případně substituovanou 1 nebo 2 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu skupinou zvolenou ze skupiny zahrnující methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, methyl-S-, ethyl-S-, cyklopropyl, cyklobutyl a $-CF_3$;

R^4 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující -H, F,

Cl, Br, -CN, methyl, ethyl, propyl, butyl, methoxy, ethoxy, propoxy, halogenC₁-C₂alkyl nebo halogenC₁-C₂alkoxy; a

R⁵ nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující -H, F, Cl, Br, -CN, methyl, ethyl, propyl, butyl, methoxy, ethoxy, propoxy, halogenC₁-C₂alkyl a halogenC₁-C₂alkoxy.

Další rovněž výhodnější sloučeniny podle vynálezu zahrnují sloučeniny obecného vzorce (I-c):



nebo jejich farmaceuticky přijatelné sole, kde:

R¹ znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, F, Cl, Br, methyl, ethyl, -CN nebo -CF₃;

R³ znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující butyl, pentyl, hexyl, heptyl, methoxyethyl, methoxypropyl, methoxybutyl, methoxypentyl, methoxyhexyl, methylthioethyl, methylthiopropyl, methylthiobutyl, methylthiopentyl, methylthiohexyl, 1-cyklopropylpropyl, 1-cyklopropylbutyl, 1-cyklopropylpentyl, 1-cyklobutylpropyl, 1-cyklobutylbutyl, 1-cyklobutylpentyl, 1-cyklopropyl-1-(CF₃)-methyl, 1-cyklopropyl-2-(CF₃)-ethyl, 1-cyklopropyl-3-(CF₃)-propyl, 1-cyklobutyl-1-(CF₃)-methyl, 1-cyklobutyl-2-(CF₃)-ethyl, a 1-cyklobutyl-3-(CF₃)-propyl;

R⁴ znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, isopropoxy, propoxy, F, Cl, Br, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -CN; a

R⁵ nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, F, Cl, Br, a -CF₃.

Specifické výhodné sloučeniny podle vynálezu zahrnují sloučeniny obecného vzorce (I) zvolené ze skupiny níže uvedených sloučenin a jejich farmaceuticky přijatelných solí:

5-chlor-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-ethylpropyl)-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-ethyl-3-methoxypropyl)-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-1-(1-ethylpropyl)-3-(5-methoxy-7-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinon;

3-(7-brom-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlor-1-(1-ethylpropyl)-2(1H)-pyrazinon;

3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-ethylpropyl)-5-methyl-2(1H)-pyrazinon;

3-(5-methoxy-7-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-ethylpropyl)-5-methyl-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-methylpropyl)-2(1H)-pyrazinon;

3-(7-brom-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlor-
-1-(1-methylpropyl)-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(5-methoxy-7-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-1-(1-methylpropyl)-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-1-(1-methylpropyl)-2(1H)-pyrazinon;

5-brom-3-(7-brom-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-1-(1-ethylpropyl)-2(1H)-pyrazinon;

5-brom-1-(1-ethylpropyl)-3-(5-methoxy-7-methyl-2,3-
-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinon;

5-brom-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-
-(1-ethylpropyl)-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinon;

3-(7-brom-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlor-
-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-3-(5-methoxy-7-
-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-3-(5,7-dichlor-
-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-3-(5,7-dibrom-
-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(7-chlor-6-fluor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinon;

3-(7-brom-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlor-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-3-(5-methoxy-7-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-3-(5,7-dibrom-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(7-chlor-6-fluor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-2-methoxy-1-methylethyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(5,7-dibrom-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-2-methoxy-1-methylethyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(7-chlor-6-fluor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon;

3-(7-brom-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlor-1-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-1-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-brom-3-(7-brom-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-1-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-brom-3-(5-methoxy-7-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-1-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-brom-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-1-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-brom-3-(7-chlor-6-fluor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-
-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon;

3-(7-brom-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlor-
-1-[(1S)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-1-[(1S)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-brom-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-1-[(1S)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(5-methoxy-7-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-1-[2-methyl-1-(1-methylethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon;

3-(7-brom-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlor-
-1-[2-(methylthio)ethyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(5-methoxy-7-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-1-[2-(methylthio)ethyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-1-[2-(methylthio)ethyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-1-(1-ethylpropyl)-6-methyl-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-1-(1-cyklobutylpropyl)-6-methyl-2(1H)-pyrazinon;

3-(5-brom-7-chlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlor-
-1-methylpropyl-2(1H)-pyrazinon;

3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-ethyl-
-1-(1-ethylpropyl)-2(1H)-pyrazinon;

3-(5-brom-7-chlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlor-
-1-(1-ethylpropyl)-2(1H)-pyrazinon;

6-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-4-(1-ethyl-
propyl)-4,5-dihydro-5-oxo-2-pyrazinkarbonitril;

3-(5-brom-7-chlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlor-
-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinon;

3-(5-brom-7-chlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlor-
-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-1-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(5-methoxy-7-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-1-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon;

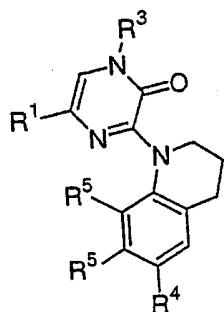
1-[6-chlor-4-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-3,4-dihydro-
-3-oxopyrazinyl]-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-7-karbonitril;

5-brom-3-(5-brom-7-chlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-1-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon;

3-(5-brom-7-chlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlor-
-1-[(1S)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon; a

5-chlor-3-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-1-(1-cyklobutylpropyl)-2(1H)-pyrazinon.

Ještě výhodnější sloučeniny podle vynálezu jsou
sloučeniny obecného vzorce (I-d):



(I-d)

nebo jejich farmaceuticky přijatelné sole, kde

R¹ znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, F, Cl, Br, -CN, methyl, ethyl, methoxy a halogenC₁-C₂alkyl;

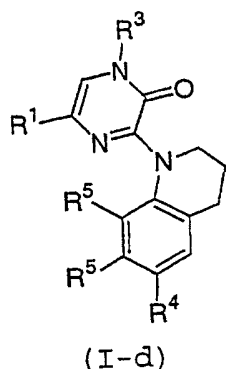
R³ znamená C₁-C₆alkylovou skupinu případně substituovanou 1 nebo 2 substitučními skupinami zvolenými nezávisle při každém výskytu ze skupiny zahrnující methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, methyl-S-, ethyl-S-, cyklopropyl, cyklobutyl, a -CF₃;

R⁴ znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, F, Cl, Br, -CN, methyl, ethyl, propyl, butyl, methoxy, ethoxy,

propoxy, halogenC₁-C₂alkyl nebo halogenC₁-C₂alkoxy; a

R⁵ nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, F, Cl, Br, -CN, methyl, ethyl, propyl, butyl, methoxy, ethoxy, propoxy, halogenC₁-C₂alkyl nebo halogenC₁-C₂alkoxy.

Další, rovněž ještě výhodnější sloučeniny podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce (I-d):



nebo jejich farmaceuticky přijatelné sole, kde:

R¹ znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, F, Cl, Br, methyl, ethyl, -CN, nebo CF₃;

R³ znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující butyl, pentyl, hexyl, heptyl, methoxyethyl, methoxypropyl, methoxybutyl, methoxypentyl, methoxyhexyl, methylthioethyl, methylthiopropyl, methylthiobutyl, methylthiopentyl, methylthiohexyl, 1-cyklopropylpropyl, 1-cyklopropylbutyl, 1-cyklopropylpentyl, 1-cyklobutylpropyl, 1-cyklobutylbutyl, 1-cyklobutylpentyl, 1-cyklopropyl-1-(CF₃)-methyl, 1-cyklopropyl-2-(CF₃)-ethyl, 1-cyklopropyl-3-(CF₃)-propyl, 1-cyklobutyl-1-(CF₃)-methyl, 1-cyklobutyl-2-(CF₃)-ethyl, a 1-cyklobutyl-3-(CF₃)-propyl;

R⁴ znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, isopropoxy, propoxy, F, Cl, Br, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -CN; a

R⁵ nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, F, Cl, Br, a -CF₃.

Specifické výhodné sloučeniny podle vynálezu zahrnují sloučeniny obecného vzorce (I) zvolené ze skupiny níže uvedených sloučenin a jejich farmaceuticky přijatelných solí:

3-(8-brom-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin)-5-chlor-1-(1-ethylpropyl)-2(1H)-pyrazinon;

3-(8-brom-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin)-5-chlor-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinon;

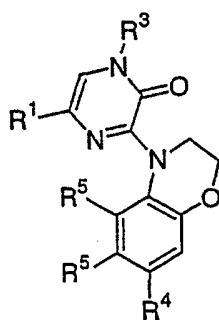
3-(8-brom-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin)-5-chlor-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinon;

3-(8-brom-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin)-5-chlor-1-[(1R)-2-methoxy-1-methylethyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-brom-3-(8-brom-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin)-1-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon; a

3-(8-brom-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin)-5-chlor-1-[(1S)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon.

Ještě výhodnější sloučeniny podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce (I-e):



(I-e)

nebo jejich farmaceuticky přijatelné sole, kde:

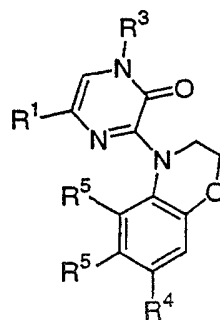
R^1 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, F, Cl, Br, -CN, methyl, ethyl, methoxy a halogen C_1 - C_2 alkyl;

R^3 znamená C_1 - C_6 alkylovou skupinu případně substituovanou 1 nebo 2 substitučními skupinami zvolenými nezávisle při každém výskytu ze skupiny zahrnující methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, methyl-S-, ethyl-S-, cyklopropyl, cyklobutyl, a - CF_3 ;

R^4 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, F, Cl, Br, -CN, methyl, ethyl, propyl, butyl, methoxy, ethoxy, propoxy, halogen C_1 - C_2 alkyl nebo halogen C_1 - C_2 alkoxy; a

R^5 nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, F, Cl, Br, -CN, methyl, ethyl, propyl, butyl, methoxy, ethoxy, propoxy, halogen C_1 - C_2 alkyl nebo halogen C_1 - C_2 alkoxy.

Další stejným způsobem ještě výhodnější sloučeniny jsou sloučeniny obecného vzorce (I-e):



(I-e)

nebo jejich farmaceuticky přijatelné sole, kde:

R^1 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, F, Cl, Br, methyl, ethyl, -CN, nebo CF_3 ;

R^3 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující butyl, pentyl, hexyl, heptyl, methoxyethyl, methoxypropyl, methoxybutyl, methoxypentyl, methoxyhexyl, methylthioethyl, methylthiopropyl, methylthiobutyl, methylthiopentyl, methylthiohexyl, 1-cyklopropylpropyl, 1-cyklopropylbutyl, 1-cyklopropylpentyl, 1-cyklobutylpropyl, 1-cyklobutylbutyl, 1-cyklobutylpentyl, 1-cyklopropyl-1-(CF_3)-methyl, 1-cyklopropyl-2-(CF_3)-ethyl, 1-cyklopropyl-3-(CF_3)-propyl, 1-cyklobutyl-1-(CF_3)-methyl, 1-cyklobutyl-2-(CF_3)-ethyl, a 1-cyklobutyl-3-(CF_3)-propyl;

R^4 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, isopropoxy, propoxy, F, Cl, Br, - CF_3 , - OCF_3 , - $OCHF_2$, -CN; a

R^5 nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, F, Cl, Br, a - CF_3 .

Specifické výhodné sloučeniny podle vynálezu zahrnují sloučeniny obecného vzorce (I) zvolené ze skupiny níže uvedených sloučenin a jejich farmaceuticky přijatelných solí:

3-(5-brom-7-methoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-
-5-chlor-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinon;

3-(5-brom-7-methoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-

-5-chlor-1-(1-cyklobutylpropyl)-2(1H)-pyrazinon;

3-(5-brom-7-methoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-
-5-chlor-1-(1-cyklobutylpropyl)-2(1H)-pyrazinon;

3-(5-brom-7-methoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-
-5-chlor-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinon;

3-(5-brom-7-methoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-
-5-chlor-1-[(1R)-(1-methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon;

3-(5-brom-7-methoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-
-5-chlor-1-[(1S)-(1-methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon;

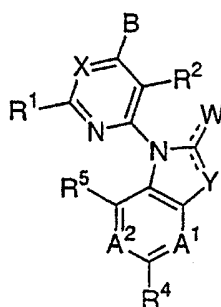
3-(5-brom-7-methoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-
-5-chlor-1-[(1S)-2-methoxy-1-methylethyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-1-(1-cyklobutylpropyl)-3-(7-methoxy-2,3-
-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-2(1H)pyrazinon;

5-chlor-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-3-(7-methoxy-2,3-
-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-2(1H)pyrazinon; a

3-(5-brom-7-methoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-
-5-chlor-1-[(1R)-(1-methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon;

Druhé provedení výhodných sloučenin podle vynálezu
zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (II):



(II)

nebo jejich farmaceuticky přijatelné nebo jejich
proléčiva, kde:

X znamená N;

W znamená (-H, -H);

Y znamená CH₂;

B znamená NHR³;

R¹ nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, halogen, -CN, halogenC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR⁹, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH, -S(O)_nR¹², C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, a C₄-C₈cykloalkylalkyl;

kde každá ze skupin zahrnujících C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl nebo C₄-C₈cykloalkylalkyl je případně substituovaná skupinou ze skupiny zahrnující halogen, CN, halogenC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR⁹, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH nebo -S(O)_nR¹²;

R² znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, halogen, CN, halogenC₁-C₄alkyl, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH, -S(O)_nR¹², C₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl nebo C₄-C₇cykloalkylalkyl; kde každá ze skupin zahrnujících C₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl nebo C₄-C₇cykloalkylalkyl je případně substituovaná skupinou ze skupiny zahrnující halogen, CN, halogenC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR⁹, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH nebo -S(O)_nR¹²;

R³ znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující

C_1 - C_{10} alkyl, C_3 - C_{10} alkenyl, C_3 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_8 cykloalkyl,
 C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, C_2 - C_{10} alkoxyalkyl,
 C_5 - C_{10} cykloalkenyl nebo C_6 - C_{10} cykloalkenylalkyl;

kde jeden atom uhlíku v každém z cykloalkylových kruhů může být nahrazený O, S nebo NR^9 ; a kde každá ze skupin zahrnujících C_1 - C_{10} alkyl, C_3 - C_{10} alkenyl, C_3 - C_8 alkynyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, C_2 - C_{10} alkoxyalkyl, C_5 - C_{10} cykloalkenyl nebo C_6 - C_{10} cykloalkenylalkyl je případně substituovaná 1, 2 nebo 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, halogen, halogen C_1 - C_4 alkyl, kyan, $-OR^7$, SH, $-S(O)_nR^{11}$, $-COR^6$, $-NHR^6SO_2R^8$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-N_3$, $-OC(O)OR^7$, $-CO_2R^8$, $-OC(O)R^6$, $-NR^7COR^6$, $-N(COR^6)_2$, $-NR^7CONR^6R^7$, $-NR^7CO_2R^8$, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO_2H$, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

R^4 znamená skupinu při každém výskytu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující $-H$, $-OR^{10}$, $-COR^9$, $-CO_2R^8$, $-CONR^9R^{10}$, $-CN$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_nR^{12}$, halogen, C_1 - C_6 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_6 alkoxy, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, aryl a heteroaryl;

kde skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkyl, halogen(C_1 - C_4)alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl a C_2 - C_6 alkynyl jsou případně substituované $-OR^{10}$, $-COR^9$, $-CO_2R^8$, $-CONR^9R^{10}$, $-CN$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_nR^{12}$ nebo halogenem;

A^1 znamená CH;

A^2 znamená CH;

R^5 znamená skupinu při každém výskytu nezávisle zvolenou

ze skupiny zahrnující $-H$, C_1-C_{10} alkyl, halogen C_1-C_4 alkyl, halogen C_1-C_4 alkoxy, C_2-C_{10} alkenyl, C_2-C_{10} alkynyl, C_3-C_6 cykloalkyl, C_4-C_{12} cykloalkylalkyl, $-NO_2$, halogen, $-CN$, $-NR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CO_2R^8$, $-COR^6$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO(NOR^9)R^{11}$, $-CO_2R^8$, nebo $-S(O)_nR^{11}$;

a kde skupiny ze skupiny zahrnující C_1-C_{10} alkyl, C_2-C_{10} alkenyl, C_2-C_{10} alkynyl, C_3-C_6 cykloalkyl a C_4-C_{12} cykloalkylalkyl jsou případně substituované 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C_1-C_4 alkyl, C_2-C_4 alkenyl, C_2-C_4 alkynyl, C_3-C_6 cykloalkyl, C_4-C_8 cykloalkylalkyl, halogen(C_1-C_4)alkyl, $-NO_2$, halogen, CN , $-NR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CO_2R^8$, $-COR^6$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO_2R^8$, $-CO(NOR^9)R^7$ a $-S(O)_nR^{11}$;

alternativně mohou dvě skupiny R^5 umístěné na sousedících atomech tvořit 5-7členný kondenzovaný kruh, částečně nasycený nebo nenasyčený, případně obsahující 1-2 $-O-$ nebo $-SO_n-$ nebo 1-3 atomy N jako heteroatomy s tou výhradou, že kruh neobsahuje žádné vazby $S-S$, $O-O$, $S-O$ nebo $N-S$;

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

R^6 a R^7 nezávisle na sobě a při každém výskytu každý znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H , C_1-C_6 alkyl, halogen C_1-C_4 alkyl, C_2-C_8 alkoxyalkyl, C_3-C_6 cykloalkyl, C_4-C_{12} cykloalkylalkyl, C_5-C_{12} bis(alkoxy)alkyl, aryl, aryl(C_1-C_4 alkyl)-, heteroaryl nebo heteroaryl(C_1-C_4 alkyl);

alternativně NR^6R^7 tvoří piperidin, pyrrolidin, piperazin, N-methylpiperazin, morfolin nebo thiomorfolin;

R^8 znamená nezávisle při každém výskytu skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{halogenC}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$, $\text{C}_4\text{-C}_{12}\text{cykloalkylalkyl}$, aryl, $\text{aryl(C}_1\text{-C}_4\text{alkyl)-}$, heteroaryl nebo heteroaryl($\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$);

R^9 a R^{10} každý nezávisle a při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{halogenC}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{alkenyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{alkynyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkoxyalkyl}$ a $\text{C}_4\text{-C}_7\text{cykloalkylalkyl}$;

R^{11} nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{halogenC}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$, $\text{C}_4\text{-C}_{12}\text{cykloalkylalkyl}$, aryl, $\text{aryl(C}_1\text{-C}_4\text{alkyl)-}$, heteroaryl, heteroaryl($\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$) nebo $\text{-NR}^6\text{R}^7$;

R^{12} nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{halogenC}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{alkenyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{alkynyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$, nebo $\text{C}_4\text{-C}_7\text{cykloalkylalkyl}$;

aryl znamená fenylovou nebo naftylovou skupinu, kde každá z uvedených skupin může být případně substituovaná 1 až 5 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$, $\text{C}_4\text{-C}_7\text{cykloalkylalkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkynyl}$, halogen, $\text{halogenC}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, kyan, -OR^{30} , -SH , $\text{-S(O)}_n\text{R}^{32}$, -COR^{32} , $\text{-CO}_2\text{R}^{28}$, -OC(O)R^{32} , $\text{-NR}^{29}\text{COR}^{29}$, $\text{-N(COR}^{32})_2$, $\text{-NR}^{29}\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$, $\text{-NR}^{29}\text{CO}_2\text{R}^{28}$, $\text{-NR}^{29}\text{R}^{30}$ a $\text{-CONR}^{29}\text{R}^{30}$;

heteroaryl znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, chinolyl, isochinolyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, indolyl, pyrrolyl, oxazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzothiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl nebo indazolyl, kde každá z uvedených skupin může být případně substituovaná 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, halogen, halogen C_1 - C_4 alkyl, kyan, $-OR^{30}$, $-SH$, $-S(O)_nR^{32}$, $-COR^{32}$, $-CO_2R^{28}$, $-OC(O)R^{32}$, $-NR^{29}COR^{29}$, $-N(COR^{32})_2$, $-NR^{29}CONR^{29}R^{30}$, $-NR^{29}CO_2R^{28}$, $-NR^{29}R^{30}$ a $-CONR^{29}R^{30}$;

heterocyklyl znamená nasycenou nebo částečně nasycenou heteroarylovou skupinu případně substituovanou 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, halogen, halogen C_1 - C_4 alkyl, kyan, $-OR^{30}$, $-SH$, $-S(O)_nR^{32}$, $-COR^{32}$, $-CO_2R^{32}$, $-OC(O)R^{32}$, $-NR^{29}COR^{29}$, $-N(COR^{32})_2$, $-NR^{29}CONR^{29}R^{30}$, $-NR^{29}CO_2R^{32}$, $-NR^{29}R^{30}$ a $-CONR^{29}R^{30}$;

R^{28} znamená skupinu nezávisle při každém výskytu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, fenyl nebo fenyl(C_1 - C_4 alkyl)-;

R^{29} a R^{30} každý znamená skupinu nezávisle při každém výskytu zvolenou ze skupiny zahrnující H, C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_6 alkoxyalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl;

R^{32} znamená skupinu nezávisle při každém výskytu zvolenou

ze skupiny zahrnující C₁-C₄alkyl, halogenC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl nebo C₄-C₇cykloalkylalkyl; a

n znamená 0, 1 nebo 2.

Ještě výhodnější sloučeniny druhého provedení podle vynálezu zahrnují sloučeniny obecného vzorce (II) a jejich farmaceuticky přijatelné sole a jejich proléčiva, kde:

X znamená N;

W znamená (-H, -H);

Y znamená CH₂;

B znamená NHR³;

R¹ znamená C₁-C₆alkylovou skupinu;

R² znamená H, halogen, CN, nebo -COR¹⁰;

R⁴ a R⁵ znamenají nezávisle při každém výskytu skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující -OR¹⁰, halogen, a halogenC₁-C₆alkoxy;

A¹ a A² znamenají CH; a

R¹⁰ znamená H.

Specifické výhodné sloučeniny podle vynálezu zahrnují sloučeniny obecného vzorce (I) zvolené ze skupiny níže uvedených sloučenin a jejich farmaceuticky přijatelných solí a

proléčiv:

4-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-ethylpropylamino)-2-methylpyrimidin;

5-chlor-4-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-ethylpropylamino)-2-methylpyrimidin;

5-brom-4-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-ethylpropylamino)-2-methylpyrimidin;

4-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-ethylpropylamino)-5-jod-2-methylpyrimidin;

5-kyan-4-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-ethylpropylamino)-2-methylpyrimidin;

4-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-ethylpropylamino)-5-formyl-2-methylpyrimidin;

4-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-ethylpropylamino)-5-hydroxymethyl-2-methylpyrimidin;

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-ethylpropylamino)-2-methylpyrimidin;

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-kyan-6-(1-ethylpropylamino)-2-methylpyrimidin;

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-ethylpropylamino)-5-formyl-2-methylpyrimidin;

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-

-[1-(1-ethyl-3-methoxy)propylamino]-2-methylpyrimidin;

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-
-[1-(1-ethyl-3-methoxy)propylamino]-5-jod-2-methylpyrimidin;

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-
kyan-6-[1-(1-ethyl-3-methoxy)propylamino]-
-2-methylpyrimidin;

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-
-[1-(1-methoxymethyl)propylamino]-2-methylpyrimidin;

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-
jod-6-[1-(1-methoxymethyl)propylamino]-2-methylpyrimidin;

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-
kyan-6-[1-(1-methoxymethyl)propylamino]-2-methylpyrimidin;

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-
formyl-6-[1-(1-methoxymethyl)propylamino]-2-methylpyrimidin;

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-
-(1-methylbutylamino)-2-methylpyrimidin;

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-
-(1-methylpropylamino)-2-methylpyrimidin; a

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-
-[1-(1-cyklobutyl)ethylamino]-2-methylpyrimidin.

Třetí provedení výhodných sloučenin podle vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (II) a jejich farmaceuticky přijatelné a jejich proléčiva, kde:

X znamená CR^1 ;

W znamená $(-\text{H}, -\text{H})$;

Y znamená CH_2 ;

B znamená NHR^3 ;

R^1 nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H , halogen, $-\text{CN}$, halogen C_1 - C_4 alkyl, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{COR}^9$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{OR}^{10}$, SH , $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, a C_4 - C_8 cykloalkylalkyl;

kde každá ze skupin zahrnujících C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl nebo C_4 - C_8 cykloalkylalkyl je případně substituovaná skupinou ze skupiny zahrnující halogen, CN , halogen C_1 - C_4 alkyl, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{COR}^9$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{OR}^{10}$, SH nebo $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$;

R^2 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H , halogen, CN , halogen C_1 - C_4 alkyl, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{OR}^{10}$, SH , $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$, C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl nebo C_4 - C_7 cykloalkylalkyl;

kde každá ze skupin zahrnujících C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl nebo C_4 - C_7 cykloalkylalkyl je případně substituovaná skupinou ze skupiny zahrnující halogen, CN , halogen C_1 - C_4 alkyl, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{COR}^9$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{OR}^{10}$, SH nebo $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$;

R^3 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_{10} alkyl, C_3 - C_{10} alkenyl, C_3 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_8 cykloalkyl,

C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₁₀cykloalkenyl nebo C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl;

kde jeden atom uhlíku v každém z cykloalkylových kruhů může být nahrazený O, S nebo NR⁹; a kde každá ze skupin zahrnujících C₁-C₁₀alkyl, C₃-C₁₀alkenyl, C₃-C₈alkynyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₁₀cykloalkenyl nebo C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl je případně substituovaná 1, 2 nebo 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₁₀alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, halogen, halogenC₁-C₄alkyl, kyan, -OR⁷, SH, -S(O)_nR¹¹, -COR⁶, -NHR⁶SO₂R⁸, -OC(O)NR⁶R⁷, -N₃, -OC(O)OR⁷, -CO₂R⁸, -OC(O)R⁶, -NR⁷COR⁶, -N(COR⁶)₂, -NR⁷CONR⁶R⁷, -NR⁷CO₂R⁸, -NR⁶R⁷, -CONR⁶R⁷, -CO₂H, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

R⁴ znamená skupinu při každém výskytu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující -H, -OR¹⁰, -COR⁹, -CO₂R⁸, -CONR⁹R¹⁰, -CN, -NR⁹R¹⁰, -S(O)_nR¹², halogen, C₁-C₆alkyl, halogenC₁-C₄alkyl, halogenC₁-C₆alkoxy, C₃-C₆cykloalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, aryl a heteroaryl;

kde skupiny zahrnující C₁-C₆alkyl, halogenC₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₂-C₆alkenyl a C₂-C₆alkynyl jsou případně substituované -OR¹⁰, -COR⁹, -CO₂R⁸, -CONR⁹R¹⁰, -CN, -NR⁹R¹⁰, -S(O)_nR¹² nebo halogenem;

A¹ znamená CH;

A² znamená CH;

R⁵ znamená skupinu při každém výskytu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující -H, C₁-C₁₀alkyl, halogenC₁-C₄alkyl,

halogenC₁-C₄alkoxy, C₂-C₁₀alkenyl, C₂-C₁₀alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, -NO₂, halogen, -CN, -NR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -NR⁶CO₂R⁸, -COR⁶, -OR⁷, -CONR⁶R⁷, -CO(NOR⁹)R¹¹, -CO₂R⁸, nebo -S(O)_nR¹¹;

a kde skupiny ze skupiny zahrnující C₁-C₁₀alkyl, C₂-C₁₀alkenyl, C₂-C₁₀alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl a C₄-C₁₂cykloalkylalkyl jsou případně substituované 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C₁-C₄alkyl, C₂-C₄alkenyl, C₂-C₄alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₈cykloalkylalkyl, halogenC₁-C₄alkyl, -NO₂, halogen, CN, -NR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -NR⁶CO₂R⁸, -COR⁶, -OR⁷, -CONR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -CO(NOR⁹)R⁷ a -S(O)_nR¹¹;

alternativně mohou dvě skupiny R⁵ umístěné na sousedících atomech tvořit 5-7členný kondenzovaný kruh, částečně nasycený nebo nenasycený, případně obsahující 1-2 -O- nebo -SO_n- nebo 1-3 atomy N jako heteroatomy s tou výhradou, že kruh neobsahuje žádné vazby S-S, O-O, S-O nebo N-S;

kde uvedený 5-7členný kondenzovaný kruh je případně substituovaný skupinou zvolenou ze skupiny zahrnující C₁-C₄alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₈cykloalkylalkyl, halogenC₁-C₄alkyl, -NO₂, halogen, CN, -NR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -NR⁶CO₂R⁸, -COR⁶, -OR⁷, -CONR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -CO(NOR⁹)R⁷ a -S(O)_nR¹¹;

R⁶ a R⁷ nezávisle na sobě a při každém výskytu každý znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, C₁-C₆alkyl, halogenC₁-C₄alkyl, C₂-C₈alkoxyalkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, C₅-C₁₂bis(alkoxy)alkyl, aryl, aryl(C₁-C₄alkyl)-, heteroaryl nebo heteroaryl(C₁-C₄alkyl);

alternativně NR^6R^7 tvoří piperidin, pyrrolidin, piperazin, N-methylpiperazin, morfolin nebo thiomorfolin;

R^8 znamená nezávisle při každém výskytu skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, halogen $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cykloalkyl, $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ cykloalkylalkyl, aryl, aryl($\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl)-, heteroaryl nebo heteroaryl($\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl);

R^9 a R^{10} každý nezávisle a při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, halogen $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ alkenyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ alkynyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cykloalkyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkoxyalkyl a $\text{C}_4\text{-C}_7$ cykloalkylalkyl;

R^{11} nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, halogen $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cykloalkyl, $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ cykloalkylalkyl, aryl, aryl($\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl)-, heteroaryl, heteroaryl($\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl) nebo $-\text{NR}^6\text{R}^7$;

R^{12} nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, halogen $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ alkenyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ alkynyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cykloalkyl, nebo $\text{C}_4\text{-C}_7$ cykloalkylalkyl;

aryl znamená fenylovou nebo naftylovou skupinu, kde každá z uvedených skupin může být případně substituovaná 1 až 5 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cykloalkyl, $\text{C}_4\text{-C}_7$ cykloalkylalkyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkenyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkynyl, halogen, halogen $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, kyan, $-\text{OR}^{30}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{32}$, $-\text{COR}^{32}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{28}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{32}$, $-\text{NR}^{29}\text{COR}^{29}$, $-\text{N}(\text{COR}^{32})_2$, $-\text{NR}^{29}\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$, $-\text{NR}^{29}\text{CO}_2\text{R}^{28}$, $-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$ a $-\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$;

heteroaryl znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující

pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, chinolyl, isochinolyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, indolyl, pyrrolyl, oxazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzothiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl nebo indazolyl, kde každá z uvedených skupin může být případně substituovaná 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, halogen, halogen C_1 - C_4 alkyl, kyan, $-OR^{30}$, $-SH$, $-S(O)_nR^{32}$, $-COR^{32}$, $-CO_2R^{28}$, $-OC(O)R^{32}$, $-NR^{29}COR^{29}$, $-N(COR^{32})_2$, $-NR^{29}CONR^{29}R^{30}$, $-NR^{29}CO_2R^{28}$, $-NR^{29}R^{30}$ a $-CONR^{29}R^{30}$;

heterocyklyl znamená nasycenou nebo částečně nasycenou heteroarylovou skupinu případně substituovanou 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, halogen, halogen C_1 - C_4 alkyl, kyan, $-OR^{30}$, $-SH$, $-S(O)_nR^{32}$, $-COR^{32}$, $-CO_2R^{32}$, $-OC(O)R^{32}$, $-NR^{29}COR^{29}$, $-N(COR^{32})_2$, $-NR^{29}CONR^{29}R^{30}$, $-NR^{29}CO_2R^{32}$, $-NR^{29}R^{30}$ a $-CONR^{29}R^{30}$;

R^{28} znamená skupinu nezávisle při každém výskytu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, fenyl nebo fenyl(C_1 - C_4)alkyl-;

R^{29} a R^{30} každý znamená skupinu nezávisle při každém výskytu zvolenou ze skupiny zahrnující H, C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_6 alkoxyalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl;

R^{32} znamená skupinu nezávisle při každém výskytu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl,

C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl nebo
C₄-C₇cykloalkylalkyl; a

n znamená 0, 1 nebo 2.

Ve čtvrtém provedení vynálezu vynález poskytuje farmaceutickou kompozici obsahující sloučeninu obecného vzorce (I), (I-a), (I-b) nebo (I-c) a farmaceuticky přijatelný nosič.

Vynález rovněž poskytuje farmaceutickou kompozici obsahující sloučeninu obecného vzorce (II) a farmaceuticky přijatelný nosič.

Podle pátého provedení vynálezu vynález poskytuje způsob léčení savce postiženého chorobou ze skupiny zahrnující afektivní poruchu, úzkost, depresi, bolení hlavy, syndrom dráždivého tračníku, posttraumatický stresový syndrom, supranukleární obrnu, potlačenou imunitu, Alzheimerovu chorobu, gastrointestinální choroby, anorexia nervosa a další poruchy přijímání potravy, návyk na drogy, abstinenční příznaky po vynechání drogy nebo alkoholu, zánětlivá onemocnění, kardiovaskulární choroby nebo choroby spojené s činností srdce, problémy s otěhotněním, infekce virem lidské imunodeficiencie, hemoragický stres, obezitu, neplodnost, traumata hlavy a míchy, epilepsii, mrtvici, vředy, amyotrofickou laterální sklerózu, nebo hypoglykémii, kde uvedený způsob zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství kompozice podle vynálezu danému savci.

Ve výhodném provedení vynález poskytuje způsob léčení savce postiženého úzkostí nebo depresí.

V ještě výhodnějším provedení vynález poskytuje způsob

léčení úzkosti u savce.

V ještě výhodnějším provedení vynález poskytuje způsob léčení savce postiženého depresí.

Podle pátého provedení vynálezu vynález poskytuje sloučeninu obecného vzorce (I), (I-a), (I-b), (I-c), nebo (II) pro léčebné použití.

Ve výhodném provedení vynálezu vynález poskytuje sloučeninu obecného vzorce (I), (I-a), (I-b), (I-c) nebo (II) pro použití při léčení úzkosti nebo deprese.

V šestém provedení vynálezu vynález poskytuje použití sloučeniny obecného vzorce (I), (I-a), (I-b), (I-c) nebo (II) pro přípravu léčiva léčení úzkosti nebo deprese.

Definice

Více sloučenin podle vynálezu obsahuje jednu nebo více asymetrických center nebo rovin. Pokud není uvedeno jinak, vynález zahrnuje všechny chirální (enantiomerní a diastereomerní) a racemické formy sloučenin podle vynálezu. Sloučeniny podle vynálezu mohou tvořit více geometrických isomerů na olefinických vazbách, na vazbách C=N a podobně a předpokládá se, že vynález všechny takové isomery zahrnuje. Sloučeniny podle vynálezu je možné izolovat v opticky aktivních formách nebo ve formě racemátu. Způsob přípravy opticky aktivních forem je v oboru obecně známý a zahrnuje způsoby jako je štěpení racemátů nebo syntéza z opticky aktivních výchozích složek. Všechny chirální (enantiomerní a diastereomerní) a racemické formy a všechny geometrické izomerní formy nebo struktury vynález zahrnuje pokud není

specifická stereochemická nebo isomerní forma specifikovaná jinak.

Výraz "substituovaný" použitý v tomto textu znamená, že kterýkoli jeden nebo více vodíků na vyznačeném atomu je nahrazeno skupinou zvolenou z uvedeného výběru za předpokladu, že nedojde k překročení obvyklého mocenství atomu a že substituce vede ke stabilní sloučenině. Jestliže substituent je ketoskupina (tj. $=O$) pak se na atomu nahradí dva atomy vodíku. Nesubstituované atomy mají navázané v závislosti na jejich mocenství pouze atomy vodíku. Jsou možné pouze takové kombinace substituentů a/nebo proměnných, které vedou ke stabilním sloučeninám; Výraz "stabilní sloučenina" nebo "stabilní struktura" znamená sloučeninu která je dostatečně robustní k tomu aby vydržela izolaci z reakční směsi vedoucí k vhodnému stupni čistoty a zpracování do formy účinného terapeutického prostředku.

Pokud kterákoli z proměnných (např. R^5) může být případně substituovaná více než jedním substituentem (např. 1 až 3), výběr daného substituentu je v každém případě nezávislý na každém dalším případě. Například má-li proměnná R^5 být případně substituovaná 1 až 3 definovanými substituenty, tak uvedená proměnná R^5 může být substituovaná 0, 1, 2, nebo 3 substituenty z definovaného souboru které se nezávisle zvolí z definované Markušovy skupiny dostupných substituentů. Opět jsou možné pouze takové kombinace substituentů a/nebo proměnných, které vedou ke stabilním sloučeninám.

Podobně je tomu i v případě, kdy skupina substituentů (např. alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl a cykloalkylalkyl) může být případně substituovaná více než jedním substituentem (např. 1 až 3), kdy každý substituent ze specifikované skupiny

může být substituovaný popsáním způsobem. Například tedy v tomto popisu platí: jestliže skupiny ze skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl a/nebo C_4 - C_7 cykloalkylalkyl mohou být případně substituované 1 až 3 definovanými substituenty, tak to znamená že C_1 - C_6 alkyl může být případně substituovaný popsáním způsobem, C_2 - C_6 alkenyl může být případně substituovaný popsáním způsobem, C_2 - C_6 alkynyl může být případně substituovaný popsáním způsobem atd. Opět jsou možné pouze takové kombinace substituentů a/nebo proměnných, které vedou ke stabilním sloučeninám.

Jestliže vazba k substituentu je příčná vazba k vazbě spojující dva atomy v kruhu, pak uvedený substituent může být připojený na kterýkoli atom v kruhu. Jestliže substituent je popsán bez indikace atomu přes který má být substituent připojený ke zbytku sloučeniny, tak uvedený substituent může být navázaný přes kterýkoli atom substituentu. Opět jsou možné pouze takové kombinace substituentů a/nebo proměnných, které vedou ke stabilním sloučeninám.

Výraz "alkyl" použitý v tomto textu znamená nasycené alifatické uhlovodíkové skupiny jak s přímým tak s rozvětveným řetězcem které mají specifikovaný počet atomů uhlíku; například výraz " C_1 - C_6 alkyl" znamená alkylovou skupinu mající 1, 2, 3, 4, 5, nebo 6 atomů uhlíku. Příklady alkylových skupin zahrnují, ale bez omezení jen an uvedené skupiny, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek-butyl, terc-butyl, pentyl a hexyl. Výhodná "alkylová" skupina znamená, pokud není uvedeno jinak " C_1 - C_4 alkyl". Pokud není uvedeno jinak, "propyl" znamená propyl nebo isopropyl; "butyl" znamená butyl, isobutyl, sek-butyl nebo terc-butyl.

Výraz "alkenyl" použitý v tomto textu znamená uhlovodíkové řetězce s přímým nebo s rozvětveným řetězcem obsahující jednu nebo více nenasycených vazeb uhlík-uhlík, které mohou být v kterékoli stabilní poloze v řetězci. Příklady "C₂-C₆alkenylových" skupin zahrnují, ale bez omezení jen na uvedené skupiny, ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 3-methyl-2-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, hexenyl a podobně.

Výraz "alkynyl" použitý v tomto textu znamená uhlovodíkové řetězce s přímým nebo s rozvětveným řetězcem obsahující jednu nebo více trojných vazeb uhlík-uhlík, které mohou být v kterékoli stabilní poloze v řetězci, jako jsou skupiny ze skupiny zahrnující ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butylnyl, 2-butylnyl, 3-butylnyl a podobně. Výraz "alkoxy" a "alkyloxy" znamená alkylovou skupinu popsanou výše o vyznačeném počtu atomů uhlíku připojenou přes můstek tvořený atomem kyslíku. Příklady alkoxy-skupin zahrnují, ale bez omezení pouze na uvedené skupiny, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, sek-butoxy, terc-butoxy, pentoxy a sek-pentoxy. Vhodné alkoxy-skupiny jsou methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, sek-butoxy, terc-butoxy. Výraz "alkoxyalkyl" znamená alkoxylovou skupinu popsanou výše připojenou přes alkylovou skupinu popsanou výše, s indikovaným počtem atomů uhlíku. Například "C₂-C₆alkoxyalkyl" zahrnuje (C₁-C₅alkoxy)methyl, (C₁-C₄alkoxy)ethyl, (C₁-C₃alkoxy)propyl, (C₁-C₂alkoxy)butyl a (C₁alkoxy)pentyl. Výraz "C₂-C₆alkoxyalkyl" zahrnuje například skupiny jako jsou methoxymethyl, methoxyethyl, methoxypropyl, methoxybutyl, methoxypentyl, ethoxymethyl, ethoxyethyl, ethoxypropyl, ethoxybutyl, propoxymethyl, propoxyethyl a podobně.

Výraz "halo" nebo "halogen" použitý v tomto textu znamená

skupinu ze skupiny zahrnující fluor, chlor, brom a jod. Pokud není uvedeno jinak, výhodný "halogen" znamená fluor, chlor a brom.

Výraz "halogenalkyl" znamená nasycené alifatické uhlovodíkové skupiny jak s přímým tak s rozvětveným řetězcem o specifikovaném počtu atomů uhlíku, které jsou substituované jedním nebo více atomy halogenu (například $-C_vF_w$, kde $v = 1$ až 3 a $w = 1$ až $(2v+1)$). Příklady halogenalkylových skupin zahrnují, ale bez omezení jen na uvedené skupiny, trifluormethyl, trichlormethyl, pentafluorethyl, pentachlorethyl, 2,2,2-trifluorethyl, 2,2-difluorethyl, heptafluorpropyl, a heptachlorpropyl. Výraz "halogenalkoxy" znamená halogenalkylovou skupinu popsanou výše s vyznačeným počtem atomů uhlíku připojenou přes kyslíkový můstek; příklady uvedených skupin zahrnují trifluormethoxy, pentafluorethoxy, 2,2,2-trifluorethoxy a podobně.

Výraz "cykloalkyl" zahrnuje nasycené kruhové skupiny o specifikovaném počtu atomů uhlíku. Například výraz " C_3 - C_6 cykloalkyl" zahrnuje skupiny ze skupiny zahrnující cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl a cyklohexyl. Výraz "cykloalkylalkyl" znamená cykloalkylovou skupinu popsanou výše připojenou přes alkylovou skupinu popsanou výše s vyznačeným počtem atomů uhlíku. Například výraz " C_4 - C_8 cykloalkylalkyl" zahrnuje, ale bez omezení jen na uvedené skupiny, (C_3 - C_6 cykloalkyl)methyl, (C_3 - C_6 cykloalkyl)ethyl, (C_3 - C_5)cykloalkylpropyl a (C_3 - C_4 cykloalkyl)butyl. Například výraz " C_4 - C_8 cykloalkylalkyl" zahrnuje, ale bez omezení na uvedené skupiny, cyklopropylmethyl, cyklopropylethyl, cyklopropylpropyl, cyklopropylbutyl, cyklorpopylpentyl, cyklobutylmethyl, cyklobutylethyl, cyklobutylpropyl, cyklopentylmethyl, cyklopentylethyl, cyklopentylpropyl,

cyklohexylmethyl a podobně.

Výraz "cykloalkenyl" zahrnuje částečně nenasycené kruhové skupiny o specifikovaném počtu atomů uhlíku. Například výraz "C₅-C₁₀cykloalkenyl" zahrnuje, ale bez omezení jen na uvedené skupiny, cyklopentenyl, cyklohexenyl, cyklohexa-1,3-dienyl, cykloheptenyl a podobně. Výraz "cykloalkenylalkyl" znamená cykloalkenylovou skupinu popsanou výše připojenou přes alkylovou skupinu popsanou výše, s vyznačeným počtem atomů uhlíku.

Výraz "aryl" nebo "C₆-C₁₀aryl" použitý v tomto textu znamená buď benzenový kruh o 6 atomech uhlíku nebo kondenzované kruhy vzniklé kondenzací kruhů o šesti atomech uhlíku nebo další aromatické deriváty obsahující specifikovaný počet atomů uhlíku (viz např. "Hawley's Condensed Chemical Dictionary" (13.vydání), editor R.J.Lewis, J.Wiley & Sons, Inc., New York (1997)). Arylové skupiny jsou například skupiny ze skupiny zahrnující, ale bez omezení jen na ně, fenyl, naftyl, indanyl a indenyl. Výhodná arylová skupina je fenyl. Pokud není uvedeno jinak, arylová skupina může být nesubstituovaná nebo může být substituovaná 0 až 3 skupinami zvolenými ze skupiny zahrnující H, methyl, ethyl, propyl, butyl, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, amino, hydroxy, Cl, F, Br, I, CF₃, SCH₃, S(O)CH₃, SO₂CH₃, -N(CH₃)₂, N(CH₃)H, CN, NO₂, OCF₃, C(=O)CH₃, CO₂H a CO₂CH₃.

Výraz "heterocyklus" nebo "heterocyklyl" použitý v tomto textu znamená stabilní 5členný až 7členný monocyklický kruh nebo 7členný až 14členný bicyklický kruhový systém který je nasycený nebo částečně nasycený (částečně nenasycený), kde uvedené kruhy obsahují atomy uhlíku a 1, 2, 3 nebo 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující N, O a S.

Bicyklické heterocykly zahrnují nasycené nebo částečně nasycené monocyklické heterocyklické kruhy kondenzované na benzenový kruh. Heteroatomy zahrnující dusík a síru mohou být případně oxidované. Heterocyklický kruh může být připojený ke zbytku molekuly přes libovolný heteroatom nebo atom uhlíku s tím že dojde ke vzniku stabilní struktury. Heterocyklické kruhy mohou být substituované na atomu uhlíku nebo na atomu dusíku pokud výsledná sloučenina bude stabilní. Pokud není specificky uvedeno jinak, atom dusíku heterocyklu může být v kvarterní formě. Výhodné je, když v případě že celkový počet atomů S a O v heterocyklu je větší než 1, tak když uvedené heteroatomy, tj. S a O, spolu vzájemně nesousedí; tj. heterocyklus neobsahuje vazby S-S, S-O nebo O-O. Výhodné tedy je, když celkový počet atomů S a O v heterocyklu není vyšší než 1.

Výraz "heteroaryl" použitý v tomto textu znamená stabilní 5členný až 6členný monocyklický kruh nebo 9členný až 10členný bicyklický kruhový systém který, pokud není v připojených patentových nárocích uvedeno jinak, je plně nenasycený (aromatický), a který obsahuje atomy uhlíku a 1, 2, 3 nebo 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující N, O a S. Heteroatomy zahrnující dusík a síru mohou být případně oxidované. Heteroarylový kruh může být připojený ke zbytku molekuly přes libovolný heteroatom nebo atom uhlíku s tím že dojde ke vzniku stabilní struktury. Heteroarylové kruhy mohou být substituované na atomu uhlíku nebo na atomu dusíku pokud výsledná sloučenina bude stabilní. Pokud není specificky uvedeno jinak, atom dusíku heterocyklu může být v kvarterní formě. Výhodné je, když v případě že celkový počet atomů S a O v heterocyklu je větší než 1, tak když uvedené heteroatomy, tj. S a O, spolu vzájemně nesousedí; tj. heterocyklus neobsahuje vazby S-S, S-O nebo O-O. Výhodné tedy

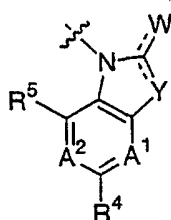
je, když celkový počet atomů S a O v heterocyklu není vyšší než 1.

Příklady heterocyklů (heterocyklylových skupin) a heteroarylů zahrnují, ale bez omezení jen na uvedené skupiny, 1H-indazol, 2-pyrrolidonyl, 2H,6H-1,5,2-dithiazinyl, 2H-pyrrolyl, 3H-indolyl, 4-piperidonyl, 4aH-karbazol, 4H-chinoliziny, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, akridinyl, azocinyl, benzoimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzotriazolyl, benztetrazolyl, benzoisoxazolyl, benzoisothiazolyl, benzoimidazolonyl, karbazolyl, 4aH-karbazolyl, b-karbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, dekahydrochinolyl, 2H,6H-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]tetrahydrofuran, furyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolenyl, indolinyl, indoliziny, indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isochinolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, morfolinyl, naftyridinyl, oktahydroisochinolyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, oxazolidinpyrimidinyl, fenanthridinyl, fenanthrolinyl, fenarsazinyl, fenazinyl, fenothiazinyl, fenoxathiinyl, fenoxazinyl, ftalazinyl, piperazinyl, piperidyl, pteridinyl, piperidonyl, 4-piperidonyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridoxazol, pyridoimidazol, pyridothiazol, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolyl, chinazolyl, chinolyl, 4H-chinoliziny, chinoxaliny, chinuklidinyl, karbolinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisochinolyl, tetrahydrochinolyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl,

thienyl, thienothiazolyl, thienoxazolyl, thienoimidazolyl, thiofenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl a xanthenyl.

Výhodné heteroaryly zahrnují, ale bez omezení jen na uvedené skupiny: pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, chinolyl, isochinolyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, indolyl, pyrrolyl, oxazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzothiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl a indazolyl.

Jak je uvedeno v tomto popisu, sloučeniny obecného vzorce (I-a), (I) nebo (II) obsahují bicyklickou skupinu obecného vzorce:

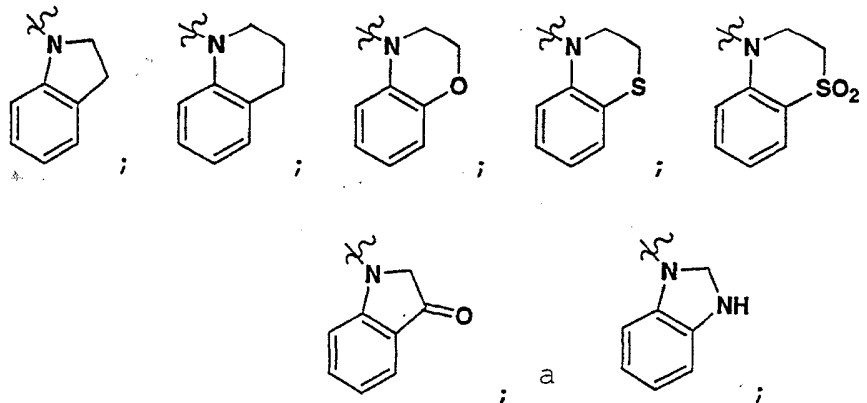


kde W, jak je uvedeno v připojených patentových nárocích, znamená =O, =S, -H nebo (H,H); a Y, jak je uvedeno v připojených patentových nárocích, znamená -C(=O)-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -OCH₂-, -SO_nCH₂-, -N=, -NR^Y-, -O- nebo -CH=.

Pracovníkům v oboru bude zřejmé, že přerušovaná linie v bicyklické skupině nemůže mít význam při kterém by vznikly dvě dvojné vazby. Například jestliže W znamená =O nebo =S (za tvorby vazby C=O nebo C=S s bicyklickým kruhem) pak Y neznámá -N= nebo -CH=. Jestliže W znamená -H (za tvorby vazby C-H s bicyklickým) pak Y znamená -N= nebo -CH=. A konečně, jestliže W znamená (H,H), kdy W tvoří dvě vazby C-H s bicyklickým kruhem, tj. skupinu -CH₂-, W neznámá -N= nebo

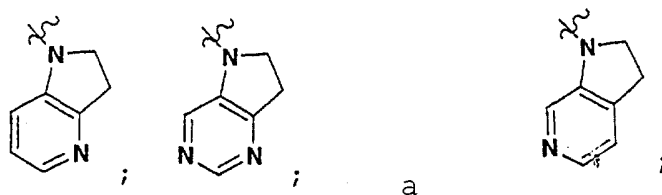
-CH=. Předpokládá se, že jsou možné pouze takové kombinace substituentů a/nebo proměnných, které vedou ke stabilním sloučeninám.

Příklady výše uvedených skupin kde W znamená (H,H) zahrnují, ale bez omezení na uvedené skupiny, následující skupiny:



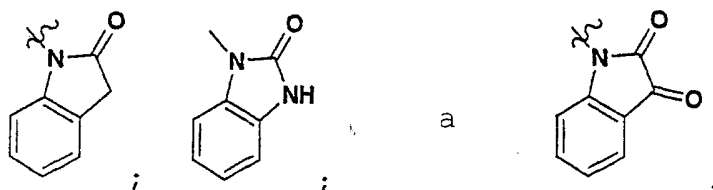
kde každá ze skupin je substituovaná substituenty R^x , R^4 a R^5 .

Příklady skupin, kde W znamená (H,H) a A^1 a/nebo A^2 znamená N zahrnují níže uvedené skupiny ale bez omezení pouze na uvedené skupiny:



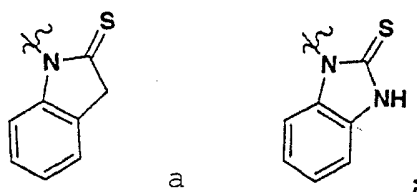
kde každá ze skupin je substituovaná substituenty R^x , R^4 a R^5 .

Příklady skupin, kde W znamená C=O zahrnují níže uvedené skupiny ale bez omezení pouze na uvedené skupiny:



kde každá ze skupin je substituovaná substituenty R^Y , R^4 a R^5 .

Příklady skupin, kde W znamená C=S zahrnují níže uvedené skupiny ale bez omezení pouze na uvedené skupiny:



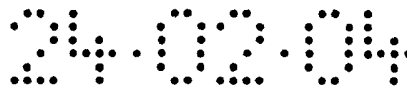
kde každá ze skupin je substituovaná substituenty R^Y , R^4 a R^5 .

Příklady skupin, kde W znamená -H zahrnují níže uvedené skupiny ale bez omezení pouze na uvedené skupiny:



kde každá ze skupin je substituovaná substituenty R^4 a R^5 .

Výraz "farmaceuticky přijatelné sole" se vztahuje na deriváty popsaných sloučenin podle vynálezu připravených převedením mateřské sloučeniny na její sůl s kyselinou nebo s bazí. Příklady farmaceuticky přijatelných solí zahrnují, ale nejsou omezené jen na ně, soli vzniklé na bazických zbytcích



jako jsou aminy s minerálními nebo s organickými kyselinami nebo soli na kyselých zbytcích jako jsou karboxylové kyseliny s alkalickými nebo organickými složkami.

Farmaceuticky přijatelné soli zahrnují obvyklé netoxické soli nebo kvarterní amoniové sole mateřské sloučeniny připravené například s použitím netoxických anorganických nebo organických kyselin. Mezi uvedené obvyklé netoxické sole patří sole odvozené z anorganických kyselin jako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, amidosírová, fosforečná, fosforečná, dusičná a podobně; a sole připravené s organickými kyselinami jako je kyselina octová, propionová, jantarová, glykolová, stearová, mléčná, jablečná, vinná, citronová, askorbová, pamoová, maleinová, hydroxymaleinová, fenylactová, glutamová, benzoová, salicylová, sulfanilová, 2-acetoxybenzoová, fumarová, toluensulfonová, methansulfonová, ethandisulfonová, šťavelová, isethionová a podobně. Farmaceuticky přijatelné sole zahrnují takové formy sloučenin podle vynálezu, které jsou vhodné pro styk s tkáněmi člověka a zvířat a nevykazují zvýšenou toxicitu, dráždivost, alergickou odezvu nebo jiný problém nebo komplikaci se zdůvodněným poměrem prospěch/riziko.

Farmaceuticky přijatelné soli sloučeniny podle vynálezu se připraví z mateřské sloučeniny obsahující bazickou nebo kyselou skupinu obvyklými způsoby chemické přípravy. Obecně se uvedené soli připraví reakcí sloučeniny ve formě volné kyseliny nebo báze se stechiometrickým množstvím vhodné báze nebo kyseliny ve vodě nebo v organickém rozpouštědle nebo v jejich směsi; všeobecně výhodná jsou nevodná média jako je ether, ethyl-acetát, ethanol, isopropanol nebo acetonitril. Seznam vhodných solí je možné nalézt v práci "Remington's Pharmaceutical Sciences" 17.vydání, Mack Publishing Company,

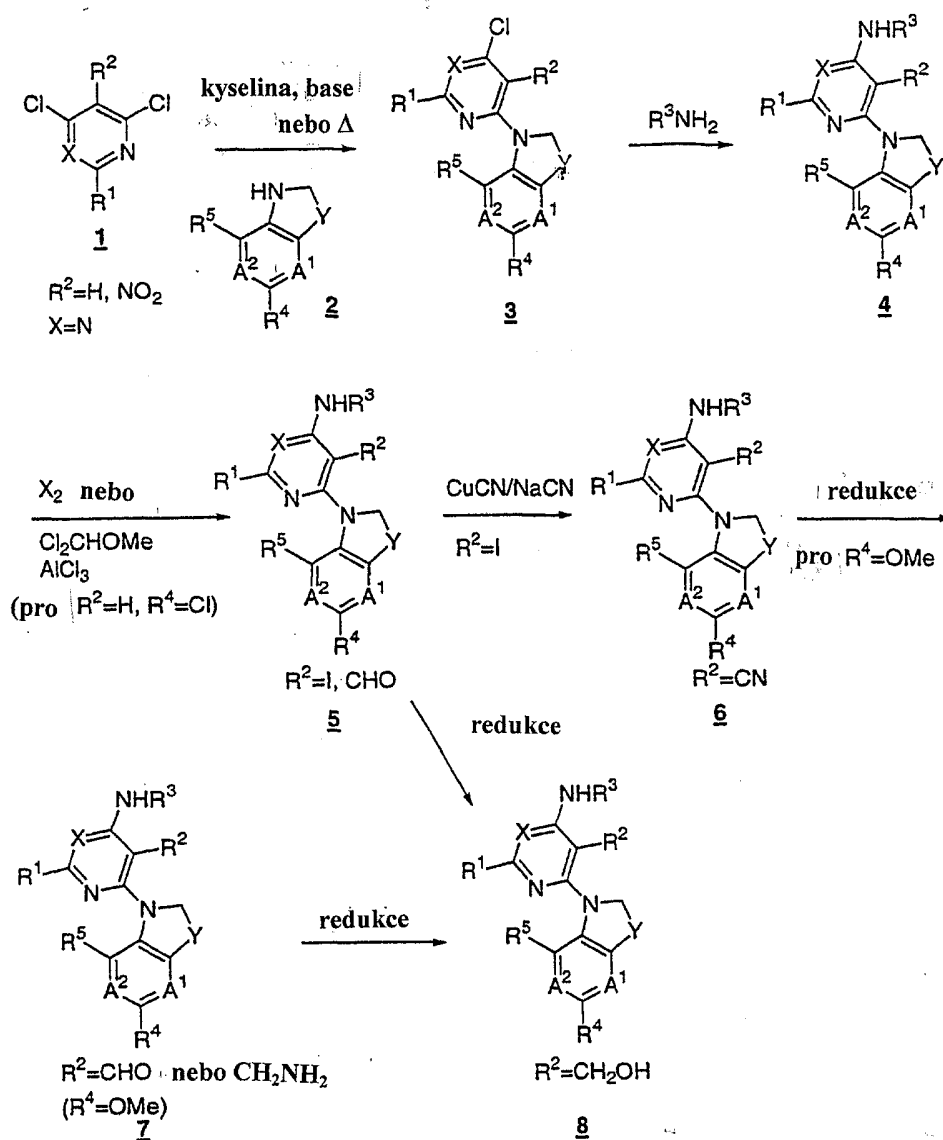
Easton, PA, 1985, str. 1418, která je včleněná do tohoto popisu odkazem.

Za "proléčiva" se považují prostředky s kovalentně navázanými nosiči, které jsou-li podané savcům uvolňují in vivo aktivní mateřskou sloučeninu obecného vzorce (I-a) a (II). Proléčiva sloučenin obecného vzorce (I-a) a (II) se připraví modifikací funkčních skupin přítomných ve sloučeninách podle vynálezu provedenou takovým způsobem, aby modifikovaná složka odštěpila buď při podání nebo in vivo mateřské sloučeniny. Proléčiva zahrnují sloučeniny ve kterých hydroxylová skupina, aminoskupina nebo thiolová skupina je navázaná na libovolnou skupinu a kdy po podání savci se se sloučenina štěpí za tvorby volné hydroxylové skupiny, aminoskupiny nebo thiolové skupiny. Příklady proléčiv zahrnují, ale bez omezení pouze na uvedená proléčiva, acetátové, formiátové a benzoátové deriváty vzniklé s alkoholovou a aminovou funkční skupinou sloučenin obecného vzorce (I-a) a (II) a podobně.

Výraz "terapeuticky účinné množství" sloučeniny podle vynálezu znamená množství sloučeniny které je účinné k antagonizaci abnormální hladiny CRF nebo je účinné k léčbě symptomů afektivní poruchy, úzkosti nebo deprese hostitele.

Sloučeniny podle vynálezu je možné například připravit, ale bez omezení pouze na uvedené způsoby, způsoby znázorněnými níže (schémata 1-3):

Schéma 1



Kondenzací 4,6-dichlorpyrimidinu **1** s heterocyklickým aminem **2** se připraví odpovídající adukt **3**, kde reakce se provede za tepla, účinky base jako je hydrid sodný, hexamethyldisilazid sodný, draselný nebo lithný, kovový sodík nebo draslík, lithiumdiisopropylamid nebo podobná base, v rozpouštědle jako je THF, dimethoxyethan, ether, DMF nebo

DMSO; nebo působením kyseliny jako je HCl nebo kyselina p-toluensulfonová. Přidavkem sekundárního aminu k aduktu 3 se připraví aminopyrimidin 4. 5-nesubstituované analogy pyrimidinu ($R^2=H$) je možné v poloze 5- halogenovat a připravit tak sloučeniny 5 ($R^2=\text{halogen}$), přičemž uvedená halogenace se provede pomocí halogenačního prostředku jako je Cl_2 , Br_2 , I_2 , N-chlor-, N-brom- nebo N-jodsukcinimid. Získanou 5-jodpyrimidinovou sloučeninu 5 ($R^2=I$) je možné dále transformovat na sloučeninu 6 ($R^2=\text{CN}$) působením CuCN nebo CuCN/NaCN. Kyanovou skupinu je možné redukovat a připravit tak 5-formyl- nebo 5-aminomethyl-deriváty sloučeniny 7 ($R^2=\text{CHO}$, $R^4=\text{OMe}$).

5-pyrimidinovou polohu sloučeniny 4 ($R^2=H$, $R^4=\text{Cl}$) je možné formylovat přímo působením dichlormethyl(methyl)etheru v přítomnosti Lewisovy kyseliny jako je AlCl_3 , TiCl_4 , SnCl_4 atd., a připravit tak sloučeninu 5 ($R^2=\text{CHO}$, $R^3=\text{Cl}$). 5-formylpyrimidinové sloučeniny 5 a 9 je pak možné dále převést pomocí redukčního prostředku jako je NaBH_4 na odpovídající 5-hydroxymethylované deriváty.

Sloučeniny obecného vzorce (II) je možné připravit způsobem znázorněným ve schématu 2.

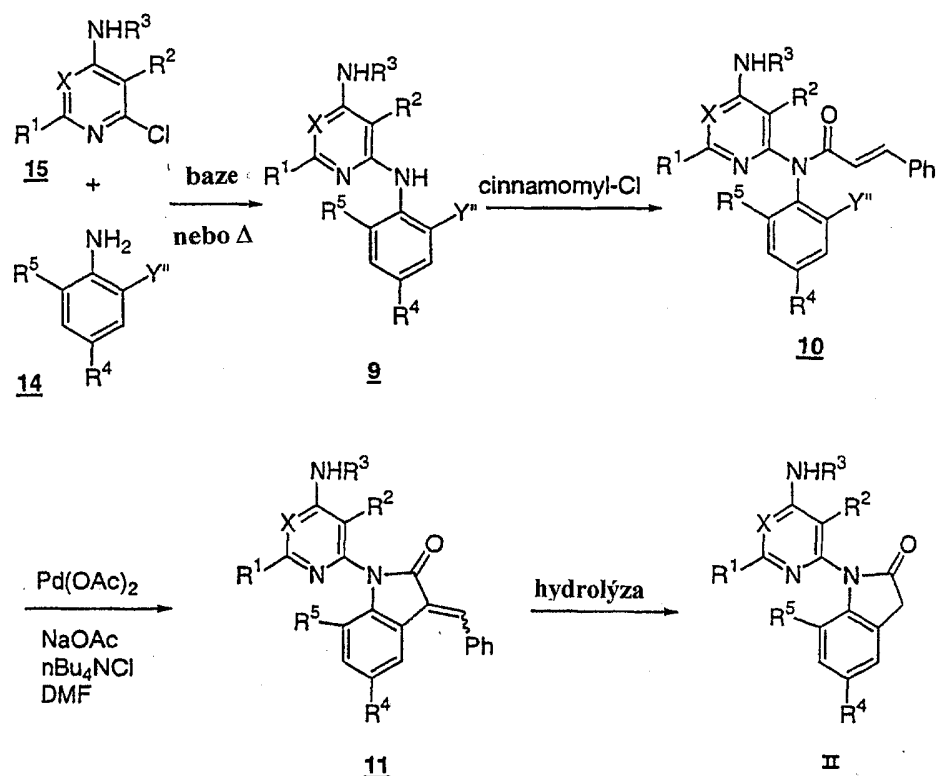
Kondenzací vhodně substituovaného anilinu majícího v poloze orto- skupinu Br, I nebo $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ s pyrimidinovou sloučeninou 1 za katalýzy bazí, kyselinou nebo teplem se připraví kondenzovaný produkt, sloučenina 9. Reakcí připravené sloučeniny 9 na centrálním dusíku s cinnamoylhalogenidem v přítomnosti aminové baze jako je triethylamin nebo pyridin v aprotickém rozpouštědle se připraví sloučenina 10.

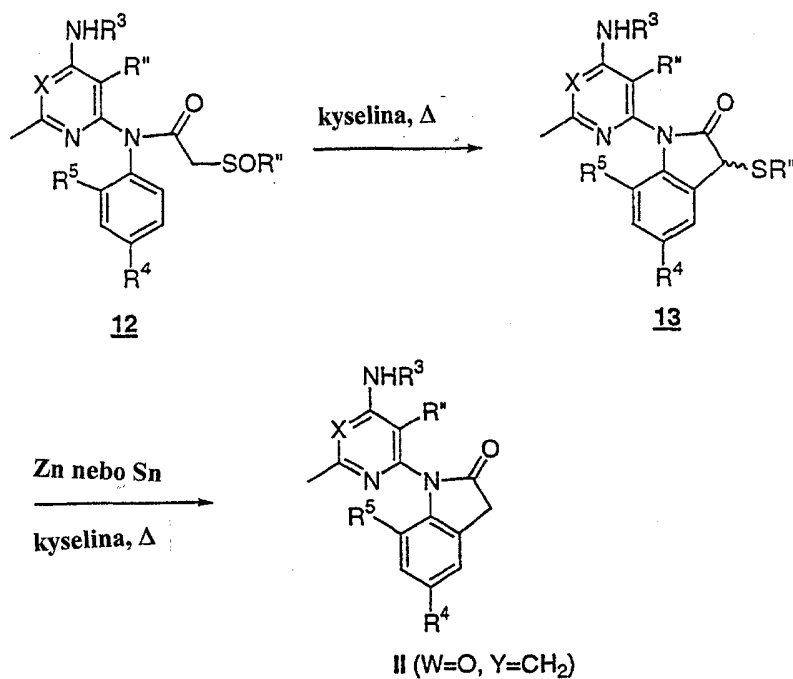
Výše uvedenou sloučeninu lze následně podrobit palladiem

katalyzované reakci vedoucí k uzavření kruhu (viz: Larock R.C. a sp., Tetrahedron Let., **1987**, 44, 5291) a připravit tak sloučeninu **11** ze které se hydrolýzou získají sloučeniny obecného vzorce (II) ($W=O$, $Y=CH_2$).

Alternativně je možné stejné analogy připravit z meziproduktu **12** podle Tamura Y. a sp., Synthesis, **1981**, 534, který se převede na sloučeninu **13** ze které se desulfurací (viz Tamura Y. a sp., Chem.Pharm.Bull., **1984**, 32, 1995) připraví sloučeniny obecného vzorce (II).

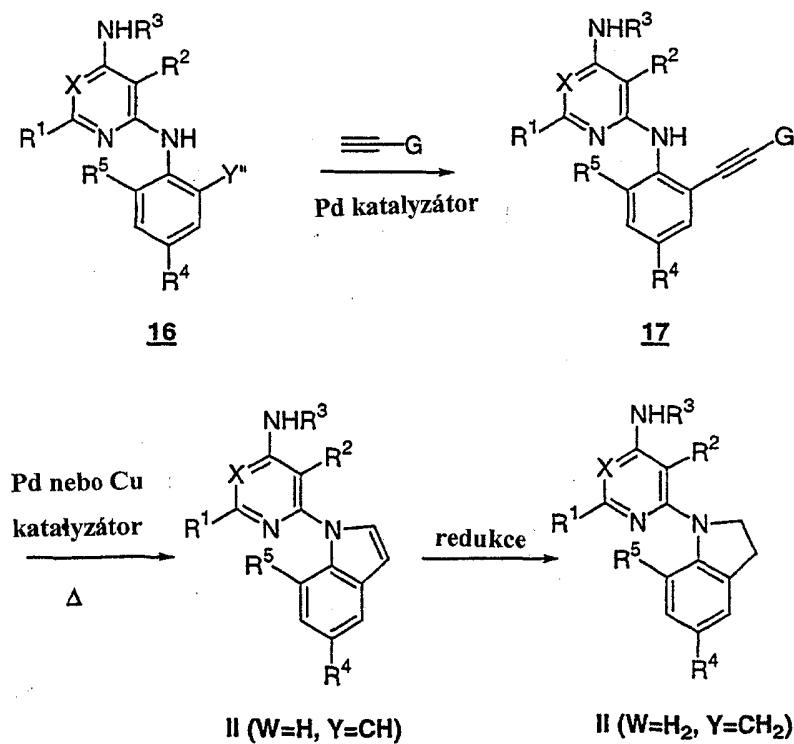
Schéma 2





Analoga sloučeniny obecného vzorce (II) je možné připravit transformačními reakcemi znázorněnými ve schématu 3.

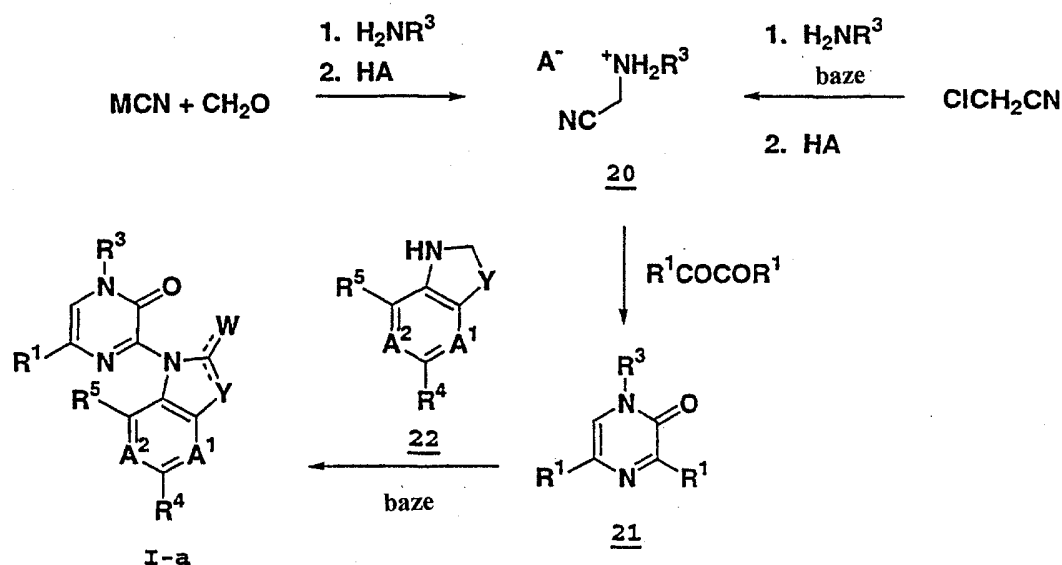
Schéma 3



Reakcí sloučeniny **16** s vhodně substituovaným acetylenem s použitím vhodného palladiového katalyzátoru jako je, ale bez omezení jen na uvedené katalyzátory, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Br}_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, atd. (viz: Heck R.F. a sp., Acc.Chem.Res., **1979**, 12, 146) je možné připravit odpovídající acetylenované aryly **17**. V závislosti na původní substituci acetylenu je pak možné sloučeninu **17** převést na její 2-alkylindolová analoga (sloučenina obecného vzorce (II) kde $\text{W}=\text{H}$, $\text{Y}=\text{CH}$) nebo na indolinonová analoga (sloučenina obecného vzorce (II) kde $\text{W}=\text{H}$, $\text{Y}=\text{CH}$).

Pyrazinonové sloučeniny podle vynálezu je možné připravit některým ze způsobů znázorněných ve schématech 4-10.

Schéma 4

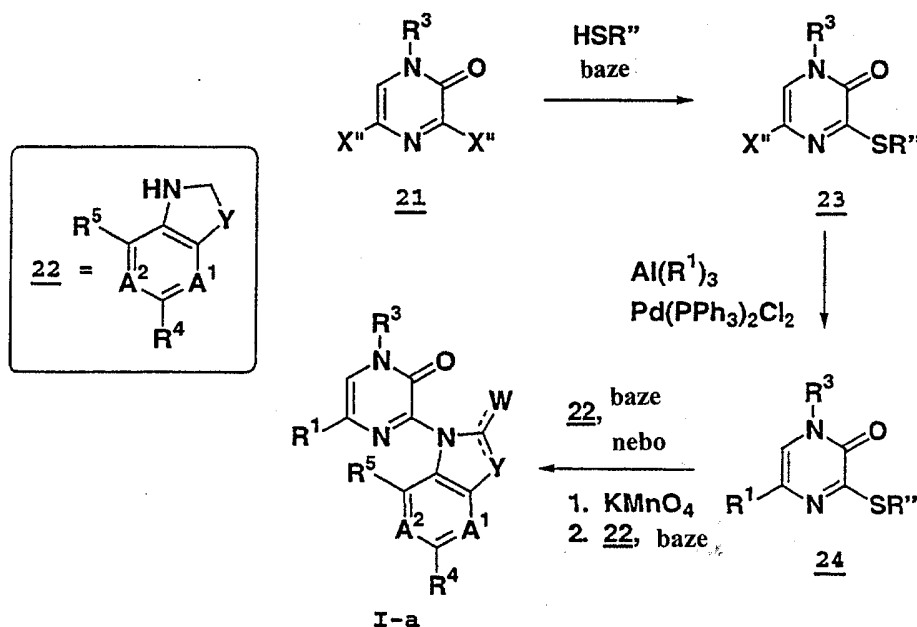


kde $\text{R}^1 = \text{halogen}$ a $\text{W} = \text{H}_2$

Sloučeniny obecného vzorce (I-a) ve kterých $\text{R}^1 = \text{halogen}$ je možné připravit způsobem znázorněným ve schématu 4. Reakcí kyanidové soli s formaldehydem a s vhodně substituovaným aminem se připraví odpovídající aminoacetonitril, který se

přečistí převedením na svoji hydrochloridovou sůl 20. Alternativně je možné stejné sloučeniny 20 připravit reakcí aminu H_2NR^3 s halogenacetonitrilem jako je chloracetonitril v přítomnosti base jako je terciární amin nebo anorganická base jako je K_2CO_3 v organickém rozpouštědle, kde izolace připravené sloučeniny se provede ve formě její soli s organickou kyselinou zpracováním s uvedenou kyselinou. Aminová sůl sloučeniny 20 se pak zpracuje s oxalylhalogenidem R^1COCOR^1 jako je oxalylchlorid nebo bromid a připraví se tak dihalogenovaná sloučenina 21 kde uvedený způsob je popsán v práci Vekemans J., Pollers-Wieers C., Hoornaert G., J.Heterocyklic Chem., 20, 919 (1982). Sloučeninu 21 je pak možné zpracovat kondenzací se sekundárním aminem vzorce 22 v přítomnosti silné base jako je NaH, $KN(SiMe_3)_2$, $LiN(SiMe_3)_2$ nebo $NaN(SiMe_3)_2$ v aprotickém rozpouštědle nebo za podmínek kyselé katalýzy čímž se připraví sloučeniny obecného vzorce (I-a).

Schéma 5

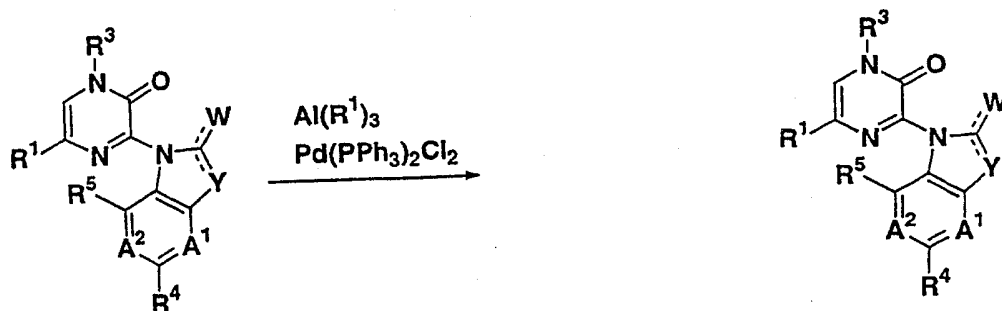


kde R^1 = alkyl nebo substituovaný alkyl,

W = H_2

Sloučeniny obecného vzorce (I-a) ve kterých R^1 = alkyl nebo substituovaný alkyl je možné připravit způsobem znázorněným ve schématu 5. Reakcí meziproductové sloučeniny 21 podle schématu 4 kde $R^1 = X''$ = halogen ve schématu 5, s alkylthiolem nebo s arylthiolem HSR'' v přítomnosti baze jako je NaH se připraví adukt 23 který je pak možné zpracovat způsobem popsaným v práci Hirota K., Kitade Y., Kanbe Y., Maki Y., J.Org.Chem., 57, 5268, (1992) s trialkylalumiinem, v přítomnosti palladiového katalyzátoru jako je $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ a připravit tak sloučeninu 24. Kondenzací sloučeniny 24 se sekundárním aminem vzorce 22 za podmínek tepelné, bazické nebo kyselé katalýzy se připraví sloučeniny obecného vzorce (I-a). Alternativně je možné meziproducty 24 oxidovat oxidačním prostředkem jako je $KMnO_4$ a pak kondenzací se sekundárním aminem 22 připravit sloučeninu obecného vzorce (I-a). Použití vhodně substituovaných alkylaluminiových sloučenin nebo jednoduchou transformací substituovaných alkylů lze připravit sloučeniny obecného vzorce (I-a) ve kterých R^1 znamená substituovaný alkyl; viz Ratovelomanana V., Linstrumelle G., Tet.Letters 52, 6001 (1984) a práce tam citované. Alternativně je možné sloučeniny obecného vzorce (I-a) ve kterých R^1 = alkyl nebo substituovaný alkyl připravit přímo ze sloučenin obecného vzorce (I-a) kde R^1 = halogen způsobem znázorněným ve schématu 6 s použitím stejných způsobů jaké jsou popsány pro konverzi sloučeniny 23 na 24 podle schématu 5.

Schéma 6



kde $R^1 = \text{halogen}$

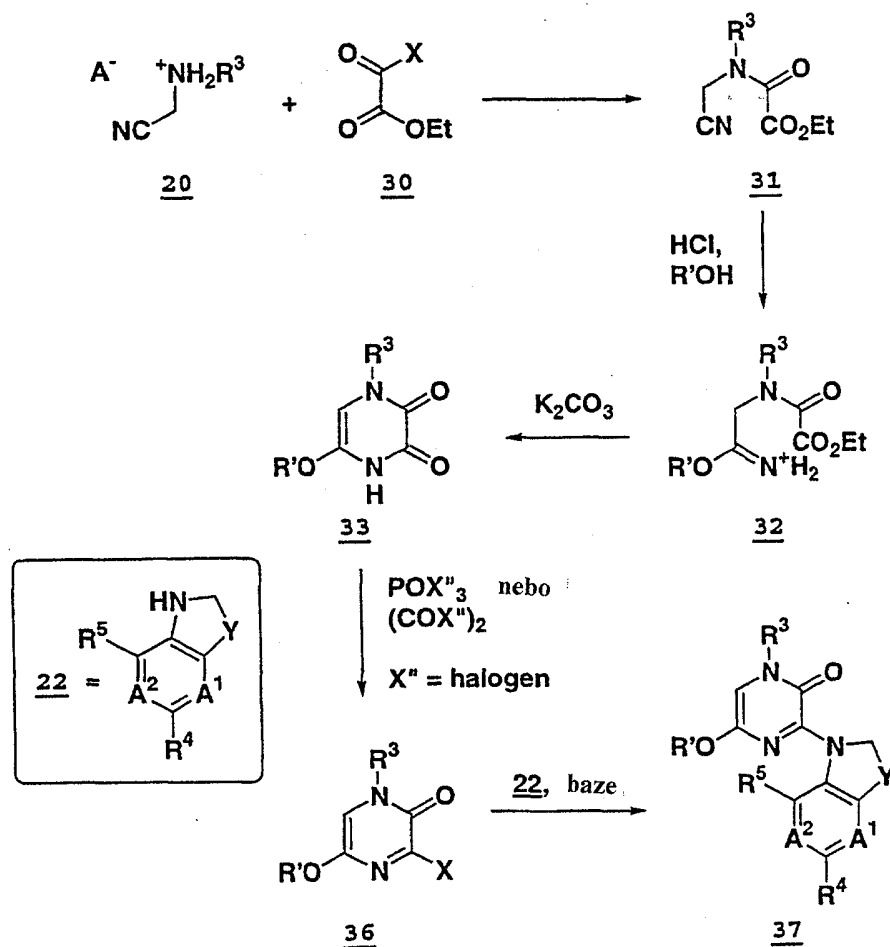
$W = H_2$

$W = H_2$

kde $R^1 = \text{alkyl nebo}$
substituovaný alkyl,

Podle schématu 7 se reakcí sole aminoacetonitrilu 20 popsané ve schématu 4 s halogenidem-esterem kyseliny šťavelové 30 připraví odpovídající amid 31 který je pak možné převést na odpovídající imidátovou sůl 32. Získanou imidátovou sůl je pak možné cyklizovat zpracováním s bazí jako je K_2CO_3 nebo Et_3N a získat pyrazindionovou sloučeninu 33. Získanou sloučeninu je pak možné převést na odpovídající halogenid s použitím halogenačního prostředku jako je POX'^3 , oxalylhalogenid nebo SOX''_2 . Alternativně je možné sloučeninu 33 převést na odpovídající mesylát, tosylát nebo triflát zpracováním s odpovídajícím mesyl- nebo tosyldanhydridem nebo anhydridem kyseliny trifluormethansulfonové. Následně je možné sloučeninu 36 kondenzovat se sekundárním aminem 22 a získat tak za podmínek popsaných ve schématu 4 ve formě odpovídajícího aduktu sloučeninu 37.

Schéma 7

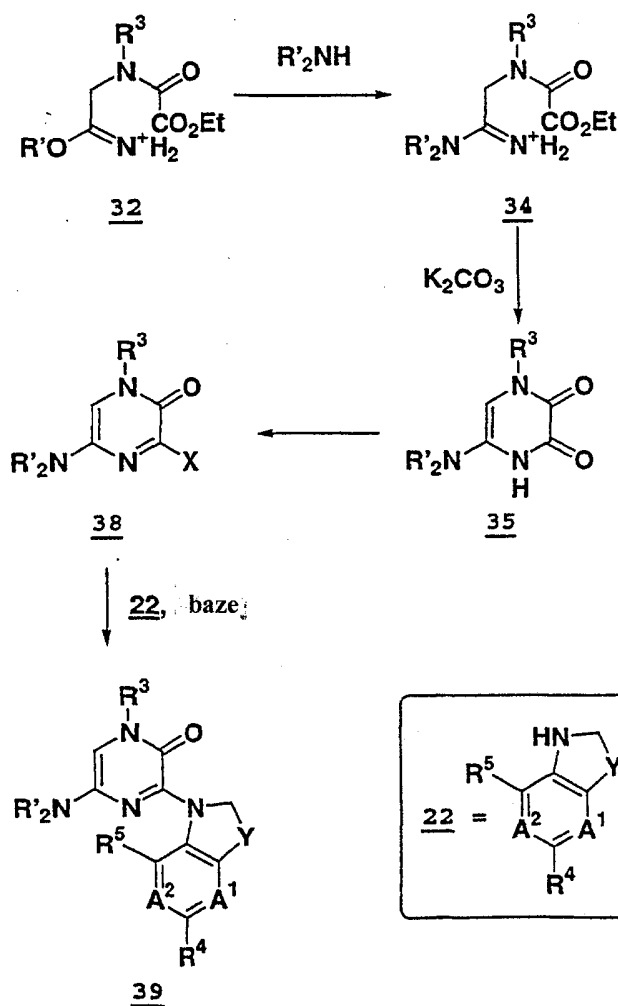


Sloučeniny obecného vzorce (I-a) ve kterých $\text{R}^1 = \text{COR}^{10}$ nebo CO_2R^{10} je možné připravit ze sloučenin vzorce 23 kondenzací s vhodným vinylaluminiovým činidlem nebo činidlem na bázi boru v přítomnosti palladiového katalyzátoru jako je $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ s dalšími transformacemi vinylové skupiny způsoby známými v oboru.

Sloučeniny obecného vzorce (I-a) ve kterých $\text{R}^1 =$ substituovaný N, je možné připravit způsobem, ve kterém se uvedená skupina zavede do sloučeniny 32 reakcí s aminem za tvorby odpovídajícího amidátu 34 podle schématu 8. Následně je možné sloučeninu 34 cyklizovat, halogenovat a

substituovat vhodným sekundárním aminem 22 jak je znázorněné ve výše uvedeném schématu 7.

Schéma 8

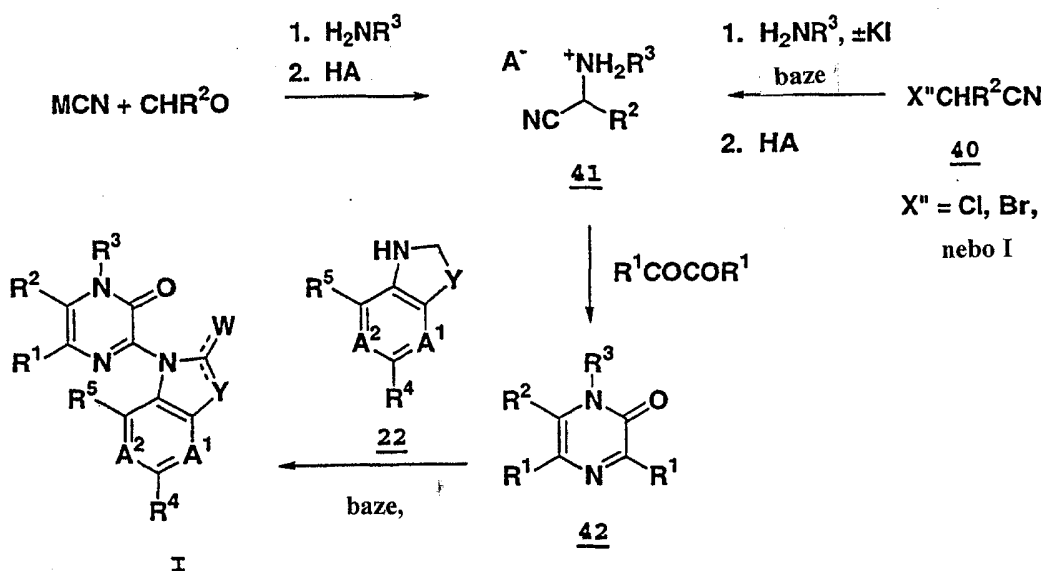


Sloučeniny obecného vzorce (I) ve kterých $R^1 = \text{halogen}$, je možné připravit způsobem znázorněným na schématu 9. Reakcí kyanidové sole s aldehydem a s vhodně substituovaným aminem se připraví odpovídající aminoacetonitril, který je možné přečistit převedením na jeho hydrochloridovou sůl, sloučeninu 41.

Alternativně je možné totožnou sloučeninu 41 připravit reakcí aminu H_2NR^3 s vhodně substituovaným halogenacetonitrilem jako je 2-brompropionitril, v přítomnosti base jako je terciární

amin nebo anorganické baze jako je K_2CO_3 , v organickém rozpouštědle kde připravenou sloučeninu je možné izolovat ve formě její soli s anorganickou kyselinou po zpracování s uvedenou kyselinou. Aminová sůl sloučeniny **41** se pak zpracuje s oxalylhalogenidem R^1COCOR^1 jako je oxalylchlorid nebo bromid a získá se tak dihalogenovaná sloučenina **42**, jak je popsáno v práci Vekemans J., Pollers-Wieers C., Hoornaert G., J.Heterocyclic Chem. 20, 919 (1982). Sloučeninu **42** je pak možné tepelně kondenzovat se sekundárním aminem vzorce **22** v přítomnosti silné baze jako je NaH, $KN(SiMe_3)_2$, $LiN(SiMe_3)_2$ nebo $NaN(SiMe_3)_2$ v aprotickém organickém rozpouštědle, nebo za podmínek kyselé katalýzy, a získat tak sloučeniny obecného vzorce (I).

Schéma 9



kde

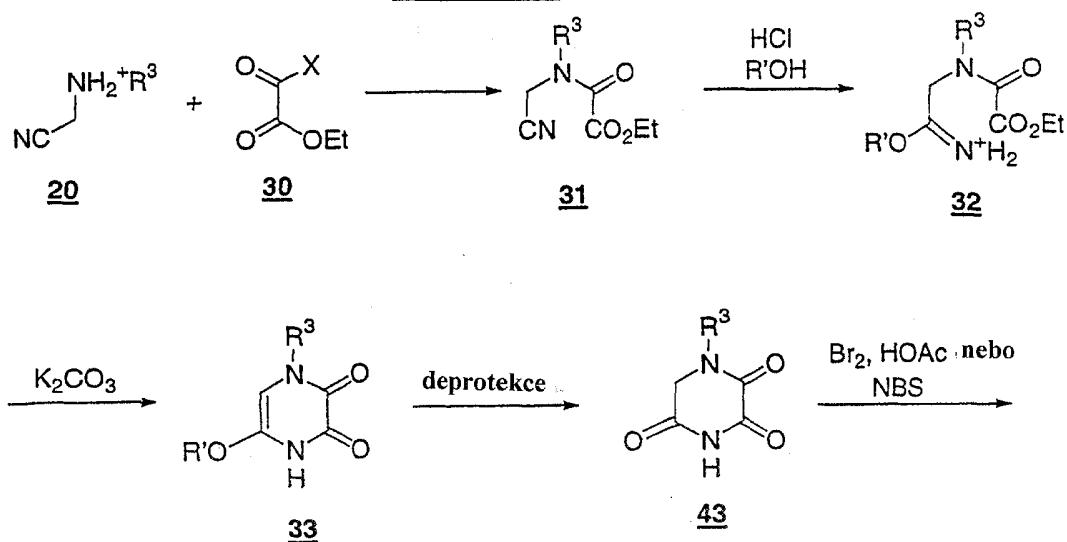
$R^1 = \text{halogen}$ a $W = H_2$

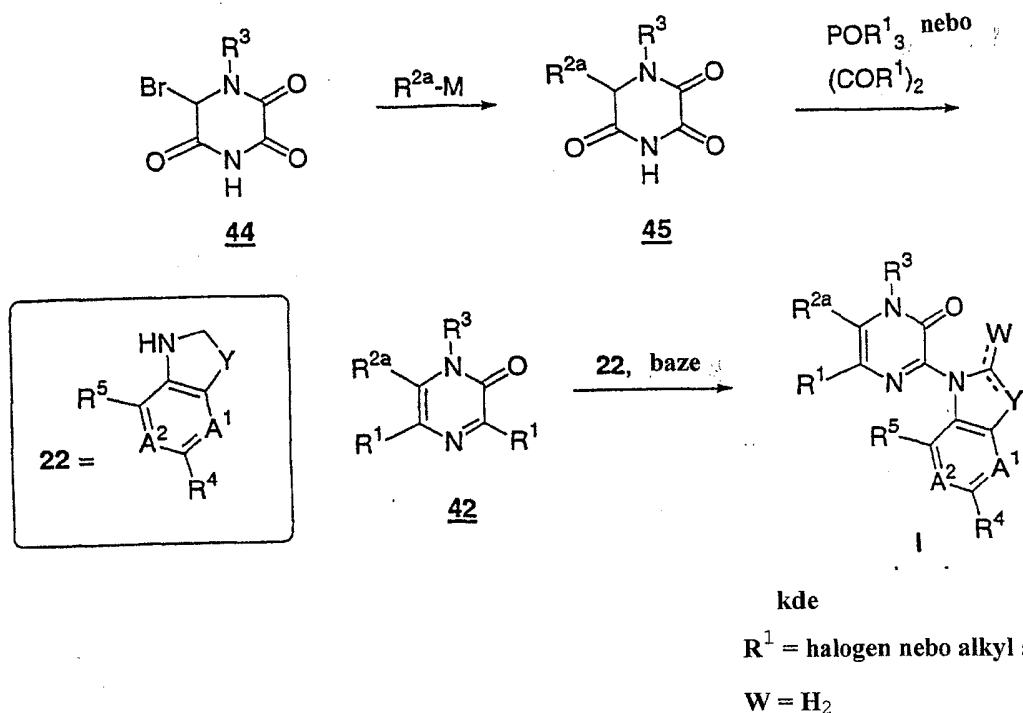
Sloučeniny obecného vzorce (I-a) a (I), kde R^1 , R^2 nebo R^3 znamená funkční skupinu která není kompatibilní se způsoby podle schémat 4-9, je možné připravit z prekurzorů kde skupiny R^1 , R^2 nebo R^3 jsou chráněné způsoby obecně známými v oboru (viz T.W.Green a P.G.M.Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1991); nebo z prekurzorů obsahujících R^1 , R^2 nebo R^3 skupiny ve formě umožňující jejich jejich následnou konverzi na požadované formy funkčních skupin s použitím standardních způsobů (viz J.March, Advanced Organic Chemistry, Wiley, New York, 1992).

Alternativně je možné sloučeniny obecného vzorce (I) ve kterých R^1 = halogen připravit způsobem znázorněným na schématu 10. Reakcí soli aminoacetonitrilu 20 popsané ve schématu 4 s esterem-halogenidem kyseliny šťavelové se připraví odpovídající amid 31, který je pak možné převést v přítomnosti kyseliny jako je HCl a alkoholu, kde R' znamená chránící skupinu kterou je možné následně sejmut způsobem při kterém nedojde k porušení strukturální integrity molekuly, na odpovídající imidátovou sůl 32. Příklady chránících skupin které je možné použít zahrnují, ale nejsou omezené pouze na ně, methyl, allyl, benzyl, p-methoxybenzyl a methoxymethyl. Imidátovou sůl 32 pak je možné cyklizovat zpracováním s bazí jako je K_2CO_3 nebo Et_3N a připravit tak pyrazindion vzorce 33. R' je pak možné sejmut za podmínek vhodných pro zvolenou chránící skupinu které jsou v oboru známé (viz T.W.Greene a P.G.M.Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1991). Bromací meziprojektu 43 s použitím $Br_2/HOAc$ nebo NBS je pak možné připravit sloučeninu obecného vzorce 44. Brom jako substituent ve sloučeninách vzorce 44 je možné ponechat nebo je možné ho nahradit. Je-li žádoucí uvedenou skupinu refunkcionalizovat, je možné uvedenou sloučeninu zpracovat s

dalšími halogenidy ve formě činidel jako je NaF, KF, LiF, NaCl, KCl, LiCl, NaI, KI nebo LiI. Alternativně je možné bromid nahradit dalšími nukleofily jako je $-OR^a$ kde $R^a = C_1-C_3$ alkyl, $-NR^aR^b$, kde R^a a R^b nezávisle znamenají H nebo C_1-C_3 alkylovou skupinu nebo $-SR^a$, kde $R^a = C_1-C_3$ alkyl. Je-li brom jako substituent nahrazený $-SR^a$, vzniklý sulfid je možné oxidovat buď na sulfoxid nebo na sulfon. Kromě toho může být brom nahrazený H_2S . Vzniklý thiol je pak možné následně oxidovat na sulfonovou kyselinu, kterou je možné rovněž převést způsoby známými v oboru organické syntézy na sulfonamid. Uvedený bromovaný derivát je možné rovněž převést na nitril, a to zpracováním s různými reagenčními prostředky jako je, ale bez omezení pouze na uvedené prostředky, KCN, NaCN, a $ZnCN/PdL_4$. Připravený produkt **45** je pak možné zpracovat s halogenačním činidlem jako je, ale bez omezení pouze na uvedená činidla, $POCl_3$, $POBr_3$, $(COCl)_2$, $(COBr)_2$, $SOCl_2$ nebo $SOBr_2$ a získat tak sloučeniny vzorce **42** jak je popsáno ve schématu 7. Potom je možné sloučeninu **42** kondenzovat za podmínek popsaných ve schématu 4 se sekundárním aminem vzorce **22** a získat tak odpovídající adukt vzorce (I). Substituent R^1 ve sloučenině obecného vzorce (I) je možné následně převést na alkylovou skupinu způsobem popsaným ve schématu 5 nebo ve schématu 6 s tou výhradou, že skupina R^{2a} má jiný význam nebo brom nebo jod.

Schéma 10

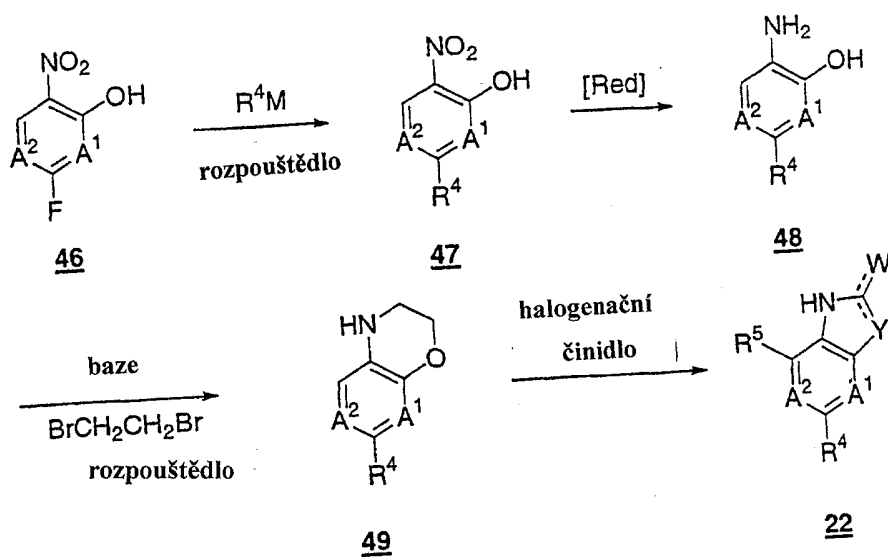




Meziprodukty 22, tvořené indolinem nebo substituovaným indolinem jsou v oboru známy a/nebo je možné připravit způsoby známými v oboru. Viz např. U.S.6,245,769 vydaný 6/12/2001, který je tohoto textu odkazem, uvádí příklady substituovaných indolinů a způsoby jejich přípravy.

Meziprodukty 22, kde $\text{Y} = -\text{OCH}_2-$, je možné připravit způsobem znázorněným ve schématu 11. Vhodnou výchozí složku jako je 4-fluor-2-nitrofenol lze zpracovat s nukleofilními prostředky jako jsou alkoxidy alkalických kovů jako methoxid sodný, draselný nebo lithný, kyanid sodný nebo draselný, alkylsulfidy, halogenidové soli nebo hydroxidy alkalických

kovů, v organickém rozpouštědle a získat tak produkt 47. Redukcí nitroskupiny ve sloučenině 47 provedenou prostředky jako jsou, ale bez omezení pouze na uvedené prostředky, $H_2/Pd/C$, $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ nebo katalyzátory na bázi železa (výhodně $H_2/Pd/C$), v organickém rozpouštědle vhodném pro zvolené reakční podmínky, je možné připravit aminofenol 48. Připravený produkt 48 je pak možné zpracovat s bazemi jako jsou, ale bez omezení pouze na uvedené prostředky, uhličitany alkalických kovů, alkoxidy alkalických kovů nebo hexamethyldisilazidové baze alkalických kovů (výhodně se použije K_2CO_3) a s dibromethanem v organickém rozpouštědle jako je aceton, acetonitril, tetrahydrofuran, dioxan nebo DMF a získat tak sloučeniny vzorce 49. Takto připravené produkty je pak možné zpracovat s halogenačními prostředky jako je, ale bez omezení pouze na uvedené prostředky, pyridinium-tribromid, N-bromsukcinimid, brom, N-chlorsukcinimid, jod nebo jodmonobromid a získat tak odpovídající halogenované produkty sloučeniny vzorce 22. Pokud je to žádoucí, halogen v poloze R^5 je možné refunkcionalizovat zpracováním s činidly zahrnujícími, ale bez omezení pouze na uvedené prostředky, $ZnCN/PdL_4$ k přípravě arylkyanidu nebo ROH a $Pd(OAc)_2/L$ nebo $Ni(COD)_2L$ k přípravě aryetheru. Skupinu v poloze R^5 je rovněž možné převést na alkylovou skupinu způsobem, kdy na anilinový dusík se zavede chránicí Boc skupina, produkt se zavedenou chránicí Boc skupinou se pracuje s $n-BuLi$ nebo podobnou bazí a potom se přidá alkylační prostředek jako je methyljodid a po sejmutí Boc skupiny se tak připraví sloučeniny obecného vzorce 22.

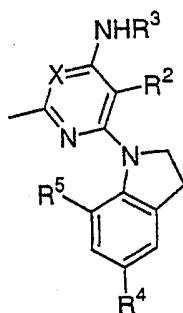
Schéma 11

kde

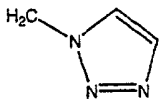
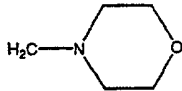
 $W = H_2, Y = -OCH_2-$

V níže uvedených tabulkách jsou uvedené různé analogické sloučeniny připravené způsoby podle schémat 1-11; a rovněž sloučeniny pokládáné za zahrnuté ve vynálezu.

Tabulka 1

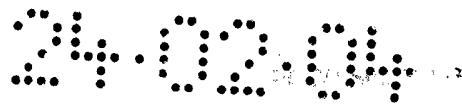


Pr.č.	X	R ³	R ²	R ⁴	R ⁵	tt. °C
1	N	CHEt ₂	H	Cl	Cl	116-117
2	N	CHEt ₂	Cl	Cl	Cl	132-134
3	N	CHEt ₂	Br	Cl	Cl	136-138
4	N	CHEt ₂	I	Cl	Cl	
5	N	CHEt ₂	CN	Cl	Cl	163-165
6	N	CHEt ₂	CHO	Cl	Cl	182-184
7	N	CHEt ₂	CH ₂ OH	Cl	Cl	150-152
8	N	CHEt ₂	CH ₂ OMe	Cl	Cl	
9	N	CHEt ₂	COMe	Cl	Cl	
10	N	CHEt ₂	CHNOMe	Cl	Cl	
11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

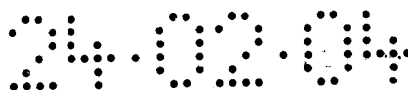
17c	N	CHEt ₂		Cl	Cl	
17d	N	CHEt ₂		Cl	Cl	
18	N	CHEt(CH ₂ OMe)	H	Cl	Cl	
19	N	CHEt(CH ₂ OMe)	Cl	Cl	Cl	
20	N	CHEt(CH ₂ OMe)	Br	Cl	Cl	
21	N	CHEt(CH ₂ OMe)	I	Cl	Cl	
22	N	CHEt(CH ₂ OMe)	CN	Cl	Cl	
23	N	CHEt(CH ₂ OMe)	CHO	Cl	Cl	
24	N	CHEt(CH ₂ OMe)	CH ₂ OH	Cl	Cl	
25	N	CHEt(CH ₂ OMe)	CH ₂ OMe	Cl	Cl	
26	N	CHEt(CH ₂ OMe)	OMe	Cl	Cl	
27	N	CHEt(CH ₂ OMe)	COMe	Cl	Cl	
28	N	CHEt(CH ₂ OMe)	CHNOMe	Cl	Cl	
29	N	CHEt(CH ₂ OMe)	SMe	Cl	Cl	
30	N	CHEt(CH ₂ OMe)	SOMe	Cl	Cl	
31	N	CHEt(CH ₂ OMe)	SO ₂ Me	Cl	Cl	
32	N	CHEt(CH ₂ OMe)	CO ₂ Me	Cl	Cl	
33	N	CHEt(CH ₂ OMe)	CONHMe	Cl	Cl	
34	N	CHEt(CH ₂ OMe)	CONMe ₂	Cl	Cl	
35	N	CHEt(C ₂ H ₄ OMe)	H	Cl	Cl	
36	N	CHEt(C ₂ H ₄ OMe)	COMe	Cl	Cl	
37	N	CHEt(C ₂ H ₄ OMe)	CHNOMe	Cl	Cl	
38	N	CHEt(C ₂ H ₄ OMe)	Cl	Cl	Cl	
30	N	CHEt(C ₂ H ₄ OMe)	Br	Cl	Cl	

40	N	CH ₂ Et (C ₂ H ₄ Ome)	I	Cl	Cl	
41	N	CH ₂ Et (C ₂ H ₄ Ome)	CN	Cl	Cl	
42	N	CH ₂ Et (C ₂ H ₄ Ome)	CHO	Cl	Cl	
43	N	CH ₂ Et (C ₂ H ₄ Ome)	CH ₂ OH	Cl	Cl	
44	N	CH ₂ Et (C ₂ H ₄ Ome)	CH ₂ OMe	Cl	Cl	
45	N	CH ₂ Et (C ₂ H ₄ Ome)	C (Me) NOME	Cl	Cl	
46	N	CH ₂ Et (C ₂ H ₄ Ome)	OMe	Cl	Cl	
47	N	CH ₂ Et (C ₂ H ₄ Ome)	SMe	Cl	Cl	
48	N	CH ₂ Et (C ₂ H ₄ Ome)	SOME	Cl	Cl	
49	N	CH ₂ Et (C ₂ H ₄ Ome)	SO ₂ Me	Cl	Cl	
50	N	CH ₂ Et (C ₂ H ₄ Ome)	CO ₂ Me	Cl	Cl	
51	N	CH ₂ Et (C ₂ H ₄ Ome)	CONHMe	Cl	Cl	
52	N	CH ₂ Et (C ₂ H ₄ Ome)	CONMe ₂	Cl	Cl	
53	N	CH ₂ Et ₂	H	OMe	Cl	
54	N	CH ₂ Et ₂	COMe	OMe	Cl	
55	N	CH ₂ Et ₂	CHNOME	OMe	Cl	
56	N	CH ₂ Et ₂	Cl	OMe	Cl	
57	N	CH ₂ Et ₂	Br	OMe	Cl	
58	N	CH ₂ Et ₂	I	OMe	Cl	
59	N	CH ₂ Et ₂	CN	OMe	Cl	189-190
60	N	CH ₂ Et ₂	CHO	OMe	Cl	178-179
61	N	CH ₂ Et ₂	CH ₂ OH	OMe	Cl	
62	N	CH ₂ Et ₂	CH ₂ OMe	OMe	Cl	
63	N	CH ₂ Et ₂	OMe	OMe	Cl	
64	N	CH ₂ Et ₂	SMe	OMe	Cl	
65	N	CH ₂ Et ₂	SOME	OMe	Cl	
66	N	CH ₂ Et ₂	SO ₂ Me	OMe	Cl	
67	N	CH ₂ Et ₂	CO ₂ Me	OMe	Cl	
68	N	CH ₂ Et ₂	CONHMe	OMe	Cl	
69	N	CH ₂ Et ₂	CONMe ₂	OMe	Cl	

70	N	CH ₂ OMe	H	OMe	Cl	
71	N	CH ₂ OMe	COMe	OMe	Cl	
72	N	CH ₂ OMe	Cl	OMe	Cl	
73	N	CH ₂ OMe	Br	OMe	Cl	
74	N	CH ₂ OMe	I	OMe	Cl	150-152
75	N	CH ₂ OMe	CN	OMe	Cl	182-183
76	N	CH ₂ OMe	CHO	OMe	Cl	150-153
77	N	CH ₂ OMe	CH ₂ OH	OMe	Cl	148-150
78	N	CH ₂ OMe	CH ₂ OMe	OMe	Cl	
79	N	CH ₂ OMe	OMe	OMe	Cl	
80	N	CH ₂ OMe	SMe	OMe	Cl	
81	N	CH ₂ OMe	SOMe	OMe	Cl	
82	N	CH ₂ OMe	SO ₂ Me	OMe	Cl	
83	N	CH ₂ OMe	CO ₂ Me	OMe	Cl	
84	N	CH ₂ OMe	CONHMe	OMe	Cl	
85	N	CH ₂ OMe	CONMe ₂	OMe	Cl	
86	N	C ₂ H ₄ OMe	H	OMe	Cl	
87	N	C ₂ H ₄ OMe	COMe	OMe	Cl	
88	N	C ₂ H ₄ OMe	CHNOMe	OMe	Cl	
89	N	C ₂ H ₄ OMe	Cl	OMe	Cl	
90	N	C ₂ H ₄ OMe	Br	OMe	Cl	
91	N	C ₂ H ₄ OMe	I	OMe	Cl	127-129
92	N	C ₂ H ₄ OMe	CN	OMe	Cl	137-139
93	N	C ₂ H ₄ OMe	CHO	OMe	Cl	125-128
94	N	C ₂ H ₄ OMe	CH ₂ OH	OMe	Cl	110-113
95	N	C ₂ H ₄ OMe	CH ₂ OMe	OMe	Cl	
96	N	C ₂ H ₄ OMe	OMe	OMe	Cl	
97	N	C ₂ H ₄ OMe	SMe	OMe	Cl	
98	N	C ₂ H ₄ OMe	SOMe	OMe	Cl	
99	N	C ₂ H ₄ OMe	SO ₂ Me	OMe	Cl	



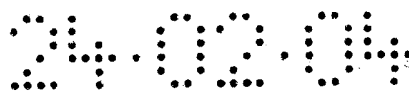
100	N	CH ₂ Et (C ₂ H ₄ OMe)	CO ₂ Me	OMe	Cl	
101	N	CH ₂ Et (C ₂ H ₄ OMe)	CONHMe	OMe	Cl	
102	N	CH ₂ Et (C ₂ H ₄ OMe)	CONMe ₂	OMe	Cl	
103	N	CH ₂ Et ₂	H	Me	Cl	
104	N	CH ₂ Et ₂	COMe	Me	Cl	
105	N	CH ₂ Et ₂	CHNOMe	Me	Cl	
106	N	CH ₂ Et ₂	Cl	Me	Cl	
107	N	CH ₂ Et ₂	Br	Me	Cl	
108	N	CH ₂ Et ₂	I	Me	Cl	115-116
109	N	CH ₂ Et ₂	CN	Me	Cl	155-157
110	N	CH ₂ Et ₂	CHO	Me	Cl	155-156
111	N	CH ₂ Et ₂	CH ₂ OH	Me	Cl	
112	N	CH ₂ Et ₂	CH ₂ OMe	Me	Cl	
113	N	CH ₂ Et ₂	OMe	Me	Cl	
114	N	CH ₂ Et ₂	SMe	Me	Cl	
115	N	CH ₂ Et ₂	SOMe	Me	Cl	
116	N	CH ₂ Et ₂	SO ₂ Me	Me	Cl	
117	N	CH ₂ Et ₂	CO ₂ Me	Me	Cl	
118	N	CH ₂ Et ₂	CONHMe	Me	Cl	
119	N	CH ₂ Et ₂	CONMe ₂	Me	Cl	
120	N	CH ₂ Et (CH ₂ OMe)	H	Me	Cl	
121	N	CH ₂ Et (CH ₂ OMe)	COMe	Me	Cl	
122	N	CH ₂ Et (CH ₂ OMe)	CHNOMe	Me	Cl	
123	N	CH ₂ Et (CH ₂ OMe)	Cl	Me	Cl	
124	N	CH ₂ Et (CH ₂ OMe)	Br	Me	Cl	
125	N	CH ₂ Et (CH ₂ OMe)	I	Me	Cl	135-138
126	N	CH ₂ Et (CH ₂ OMe)	CN	Me	Cl	135-138
127	N	CH ₂ Et (CH ₂ OMe)	CHO	Me	Cl	134-136
128	N	CH ₂ Et (CH ₂ OMe)	CH ₂ OH	Me	Cl	
129	N	CH ₂ Et (CH ₂ OMe)	CH ₂ OMe	Me	Cl	



130	N	CH ₂ OMe	OMe	Me	Cl	
131	N	CH ₂ OMe	SMe	Me	Cl	
132	N	CH ₂ OMe	SOMe	Me	Cl	
133	N	CH ₂ OMe	SO ₂ Me	Me	Cl	
134	N	CH ₂ OMe	CO ₂ Me	Me	Cl	
135	N	CH ₂ OMe	CONHMe	Me	Cl	
136	N	CH ₂ OMe	CONMe ₂	Me	Cl	
137	N	C ₂ H ₄ OMe	H	Me	Cl	
138	N	C ₂ H ₄ OMe	COMe	Me	Cl	
139	N	C ₂ H ₄ OMe	CHNOMe	Me	Cl	
140	N	C ₂ H ₄ OMe	Cl	Me	Cl	
141	N	C ₂ H ₄ OMe	Br	Me	Cl	
142	N	C ₂ H ₄ OMe	I	Me	Cl	99-100
143	N	C ₂ H ₄ OMe	CN	Me	Cl	amorfní
144	N	C ₂ H ₄ OMe	CHO	Me	Cl	amorfní
145	N	C ₂ H ₄ OMe	CH ₂ OH	Me	Cl	
146	N	C ₂ H ₄ OMe	C(Me)NOMe	Me	Cl	
147	N	C ₂ H ₄ OMe	CH ₂ OMe	Me	Cl	
148	N	C ₂ H ₄ OMe	OMe	Me	Cl	
149	N	C ₂ H ₄ OMe	SMe	Me	Cl	
150	N	C ₂ H ₄ OMe	SOMe	Me	Cl	
151	N	C ₂ H ₄ OMe	SO ₂ Me	Me	Cl	
152	N	C ₂ H ₄ OMe	CO ₂ Me	Me	Cl	
153	N	C ₂ H ₄ OMe	CONHMe	Me	Cl	
154	N	C ₂ H ₄ OMe	CONMe ₂	Me	Cl	
155	CH	CH ₂	H	Cl	Cl	
156	CH	CH ₂	COMe	Cl	Cl	
157	CH	CH ₂	CHNOMe	Cl	Cl	
158	CH	CH ₂	Cl	Cl	Cl	
159	CH	CH ₂	Br	Cl	Cl	

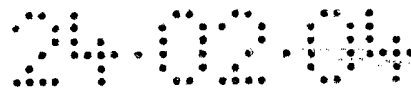
160	CH	CH ₂ Et ₂	I	Cl	Cl	
161	CH	CH ₂ Et ₂	CN	Cl	Cl	
162	CH	CH ₂ Et ₂	CHO	Cl	Cl	
163	CH	CH ₂ Et ₂	CH ₂ OH	Cl	Cl	
164	CH	CH ₂ Et ₂	CH ₂ OMe	Cl	Cl	
165	CH	CH ₂ Et ₂	OMe	Cl	Cl	
166	CH	CH ₂ Et ₂	SMe	Cl	Cl	
167	CH	CH ₂ Et ₂	SOMe	Cl	Cl	
168	CH	CH ₂ Et ₂	SO ₂ Me	Cl	Cl	
169	CH	CH ₂ Et ₂	CO ₂ Me	Cl	Cl	
170	CH	CH ₂ Et ₂	CONHMe	Cl	Cl	
171	CH	CH ₂ Et ₂	CONMe ₂	Cl	Cl	
172	CH	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	H	Cl	Cl	
173	CH	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	COMe	Cl	Cl	
174	CH	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	CHNOMe	Cl	Cl	
175	CH	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	Cl	Cl	Cl	
176	CH	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	Br	Cl	Cl	
177	CH	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	I	Cl	Cl	
178	CH	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	CN	Cl	Cl	
179	CH	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	CHO	Cl	Cl	
180	CH	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	CH ₂ OH	Cl	Cl	
181	CH	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	CH ₂ OMe	Cl	Cl	
182	CH	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	OMe	Cl	Cl	
183	CH	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	SMe	Cl	Cl	
184	CH	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	SOMe	Cl	Cl	
185	CH	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	SO ₂ Me	Cl	Cl	
186	CH	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	CO ₂ Me	Cl	Cl	
187	CH	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	CONHMe	Cl	Cl	
188	CH	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	CONMe ₂	Cl	Cl	
189	CH	CH ₂ Et(C ₂ H ₄ OMe)	H	Cl	Cl	

190	CH	CH ₂ Et (C ₂ H ₄ OMe)	COMe	Cl	Cl	
191	CH	CH ₂ Et (C ₂ H ₄ OMe)	CHNOMe	Cl	Cl	
192	CH	CH ₂ Et (C ₂ H ₄ OMe)	Cl	Cl	Cl	
193	CH	CH ₂ Et (C ₂ H ₄ OMe)	Br	Cl	Cl	
194	CH	CH ₂ Et (C ₂ H ₄ OMe)	I	Cl	Cl	
195	CH	CH ₂ Et (C ₂ H ₄ OMe)	CN	Cl	Cl	
196	CH	CH ₂ Et (C ₂ H ₄ OMe)	CHO	Cl	Cl	
197	CH	CH ₂ Et (C ₂ H ₄ OMe)	CH ₂ OH	Cl	Cl	
198	CH	CH ₂ Et (C ₂ H ₄ OMe)	C(Me)NOMe	Cl	Cl	
199	CH	CH ₂ Et (C ₂ H ₄ OMe)	CH ₂ OMe	Cl	Cl	
200	CH	CH ₂ Et (C ₂ H ₄ OMe)	OMe	Cl	Cl	
201	CH	CH ₂ Et (C ₂ H ₄ OMe)	SMe	Cl	Cl	
202	CH	CH ₂ Et (C ₂ H ₄ OMe)	SOMe	Cl	Cl	
203	CH	CH ₂ Et (C ₂ H ₄ OMe)	SO ₂ Me	Cl	Cl	
204	CH	CH ₂ Et (C ₂ H ₄ OMe)	CO ₂ Me	Cl	Cl	
205	CH	CH ₂ Et (C ₂ H ₄ OMe)	CONHMe	Cl	Cl	
206	CH	CH ₂ Et (C ₂ H ₄ OMe)	CONMe ₂	Cl	Cl	
207	CH	CH ₂ Et (CH ₂ OMe)	COMe	OMe	Cl	
208	CH	CH ₂ Et (CH ₂ OMe)	CHNOMe	OMe	Cl	
209	CH	CH ₂ Et (CH ₂ OMe)	Cl	OMe	Cl	
210	CH	CH ₂ Et (CH ₂ OMe)	Br	OMe	Cl	
211	CH	CH ₂ Et (CH ₂ OMe)	I	OMe	Cl	
212	CH	CH ₂ Et (CH ₂ OMe)	CN	OMe	Cl	
213	CH	CH ₂ Et (CH ₂ OMe)	CHO	OMe	Cl	
214	CH	CH ₂ Et (CH ₂ OMe)	CH ₂ OH	OMe	Cl	
215	CH	CH ₂ Et (CH ₂ OMe)	CH ₂ OMe	OMe	Cl	
216	CH	CH ₂ Et (CH ₂ OMe)	OMe	OMe	Cl	
217	CH	CH ₂ Et (CH ₂ OMe)	SMe	OMe	Cl	
218	CH	CH ₂ Et (CH ₂ OMe)	SOMe	OMe	Cl	
219	CH	CH ₂ Et (CH ₂ OMe)	SO ₂ Me	OMe	Cl	



220	CH	CH ₂ OMe	CO ₂ Me	OMe	Cl	
221	CH	CH ₂ OMe	CONHMe	OMe	Cl	
222	CH	CH ₂ OMe	CONMe ₂	OMe	Cl	
223	CH	C ₂ H ₄ OMe	H	OMe	Cl	
224	CH	C ₂ H ₄ OMe	COMe	OMe	Cl	
225	CH	C ₂ H ₄ OMe	CHNOMe	OMe	Cl	
226	CH	C ₂ H ₄ OMe	Cl	OMe	Cl	
227	CH	C ₂ H ₄ OMe	Br	OMe	Cl	
228	CH	C ₂ H ₄ OMe	I	OMe	Cl	
229	CH	C ₂ H ₄ OMe	CN	OMe	Cl	
230	CH	C ₂ H ₄ OMe	CHO	OMe	Cl	
231	CH	C ₂ H ₄ OMe	CH ₂ OH	OMe	Cl	
232	CH	C ₂ H ₄ OMe	CH ₂ OMe	OMe	Cl	
233	CH	C ₂ H ₄ OMe	OMe	OMe	Cl	
234	CH	C ₂ H ₄ OMe	SMe	OMe	Cl	
235	CH	C ₂ H ₄ OMe	SOMe	OMe	Cl	
236	CH	C ₂ H ₄ OMe	SO ₂ Me	OMe	Cl	
237	CH	C ₂ H ₄ OMe	CO ₂ Me	OMe	Cl	
238	CH	C ₂ H ₄ OMe	CONHMe	OMe	Cl	
239	CH	C ₂ H ₄ OMe	CONMe ₂	OMe	Cl	
240	CH	CH ₂	H	OMe	Cl	
241	CH	CH ₂	COMe	OMe	Cl	
242	CH	CH ₂	CHNOMe	OMe	Cl	
243	CH	CH ₂	Cl	OMe	Cl	
244	CH	CH ₂	Br	OMe	Cl	
245	CH	CH ₂	I	OMe	Cl	
246	CH	CH ₂	CN	OMe	Cl	
247	CH	CH ₂	CHO	OMe	Cl	
248	CH	CH ₂	CH ₂ OH	OMe	Cl	
249	CH	CH ₂	CH ₂ OMe	OMe	Cl	

250	CH	CH ₂ Et ₂	OMe	OMe	Cl	
251	CH	CH ₂ Et ₂	SMe	OMe	Cl	
252	CH	CH ₂ Et ₂	SOMe	OMe	Cl	
253	CH	CH ₂ Et ₂	SO ₂ Me	OMe	Cl	
254	CH	CH ₂ Et ₂	CO ₂ Me	OMe	Cl	
255	CH	CH ₂ Et ₂	CONHMe	OMe	Cl	
256	CH	CH ₂ Et ₂	CONMe ₂	OMe	Cl	
256a	CH	CH ₂ Et ₂	NO ₂	OMe	Cl	
256b	CH	CH ₂ Et ₂	NCO ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	OMe	Cl	
256c	CH	CH ₂ Et ₂	NO ₂ CH ₃	OMe	Cl	
257	CH	CH ₂ Et ₂	H	Me	Cl	
258	CH	CH ₂ Et ₂	COMe	Me	Cl	
259	CH	CH ₂ Et ₂	CHNOMe	Me	Cl	
260	CH	CH ₂ Et ₂	Cl	Me	Cl	
261	CH	CH ₂ Et ₂	Br	Me	Cl	
262	CH	CH ₂ Et ₂	I	Me	Cl	
263	CH	CH ₂ Et ₂	CN	Me	Cl	
264	CH	CH ₂ Et ₂	CHO	Me	Cl	
265	CH	CH ₂ Et ₂	CH ₂ OH	Me	Cl	
266	CH	CH ₂ Et ₂	CH ₂ OMe	Me	Cl	
267	CH	CH ₂ Et ₂	OMe	Me	Cl	
268	CH	CH ₂ Et ₂	SMe	Me	Cl	
269	CH	CH ₂ Et ₂	SOMe	Me	Cl	
270	CH	CH ₂ Et ₂	SO ₂ Me	Me	Cl	
271	CH	CH ₂ Et ₂	CO ₂ Me	Me	Cl	
272	CH	CH ₂ Et ₂	CONHMe	Me	Cl	
273	CH	CH ₂ Et ₂	CONMe ₂	Me	Cl	
274	CH	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	H	Me	Cl	
275	CH	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	COMe	Me	Cl	
276	CH	CH ₂ Et(CH ₂ OMe)	CHNOMe	Me	Cl	

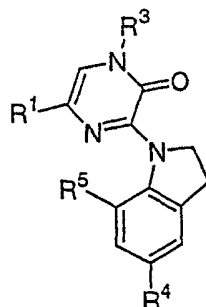


277	CH	CH ₂ OMe	Cl	Me	Cl	
278	CH	CH ₂ OMe	Br	Me	Cl	
279	CH	CH ₂ OMe	I	Me	Cl	
280	CH	CH ₂ OMe	CN	Me	Cl	
281	CH	CH ₂ OMe	CHO	Me	Cl	
282	CH	CH ₂ OMe	CH ₂ OH	Me	Cl	
283	CH	CH ₂ OMe	CH ₂ OMe	Me	Cl	
284	CH	CH ₂ OMe	OMe	Me	Cl	
285	CH	CH ₂ OMe	SMe	Me	Cl	
286	CH	CH ₂ OMe	SOMe	Me	Cl	
287	CH	CH ₂ OMe	SO ₂ Me	Me	Cl	
288	CH	CH ₂ OMe	CO ₂ Me	Me	Cl	
289	CH	CH ₂ OMe	CONHMe	Me	Cl	
290	CH	CH ₂ OMe	CONMe ₂	Me	Cl	
291	CH	C ₂ H ₄ OMe	H	Me	Cl	
292	CH	C ₂ H ₄ OMe	COMe	Me	Cl	
293	CH	C ₂ H ₄ OMe	CHNOMe	Me	Cl	
294	CH	C ₂ H ₄ OMe	Cl	Me	Cl	
295	CH	C ₂ H ₄ OMe	Br	Me	Cl	
296	CH	C ₂ H ₄ OMe	I	Me	Cl	
297	CH	C ₂ H ₄ OMe	CN	Me	Cl	
298	CH	C ₂ H ₄ OMe	CHO	Me	Cl	
299	CH	C ₂ H ₄ OMe	CH ₂ OH	Me	Cl	
300	CH	C ₂ H ₄ OMe	C(Me)NOMe	Me	Cl	
301	CH	C ₂ H ₄ OMe	CH ₂ OMe	Me	Cl	
302	CH	C ₂ H ₄ OMe	OMe	Me	Cl	
303	CH	C ₂ H ₄ OMe	SMe	Me	Cl	
304	CH	C ₂ H ₄ OMe	SOMe	Me	Cl	
305	CH	C ₂ H ₄ OMe	SO ₂ Me	Me	Cl	
306	CH	C ₂ H ₄ OMe	CO ₂ Me	Me	Cl	

24.02.04

307	CH	CH ₂ Et (C ₂ H ₄ OMe)	CONHMe	Me	Cl	
308	CH	CH ₂ Et (C ₂ H ₄ OMe)	CONMe ₂	Me	Cl	
309	N	CH(nPr)Me	H	OMe	Cl	
310	N	CH(Et)Me	H	OMe	Cl	
311	N	CH(cBu)Me	H	OMe	Cl	

Tabulka 2



5

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

419	Cl	CH(cBu)C ₂ H ₄ OMe	OMe	Cl	
420	Cl	CH(Et)C ₂ H ₄ OMe	OMe	Cl	412
421	Cl	CH ₂ Et ₂	Me	Cl	
422	Cl	CH(cPr)Et	Me	Cl	
423	Cl	CH(Et)CH ₂ OMe	Me	Cl	
424	Cl	CH(cPr)Me	Me	Cl	
425	Cl	CH(cPr)CH ₂ OMe	Me	Cl	
426	Cl	CH(cBu)CH ₂ OMe	Me	Cl	
427	Cl	CH(nPr)CH ₂ OMe	Me	Cl	
428	Cl	CH(cPr)C ₂ H ₄ OMe	Me	Cl	
429	Cl	CH(cBu)C ₂ H ₄ OMe	Me	Cl	
430	Cl	CH(Et)C ₂ H ₄ OMe	Me	Cl	
431	Cl	CH ₂ Et ₂	OMe	Me	362 164-165 °C
432	Cl	CH(cPr)Et	OMe	Me	
433	Cl	CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	Me	378
434	Cl	CH(cPr)Me	OMe	Me	
435	Cl	CH(cPr)CH ₂ OMe	OMe	Me	
436	Cl	CH(cBu)CH ₂ OMe	OMe	Me	
437	Cl	CH(nPr)CH ₂ OMe	OMe	Me	
438	Cl	CH(cPr)C ₂ H ₄ OMe	OMe	Me	
439	Cl	CH(cBu)C ₂ H ₄ OMe	OMe	Me	
440	Cl	CH(Et)C ₂ H ₄ OMe	OMe	Me	392
441	Cl	CH ₂ Et ₂	OMe	Br	426 130-132 °C
442	Cl	CH(cPr)Et	OMe	Br	
443	Cl	CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	Br	442
444	Cl	CH(cPr)Me	OMe	Br	
445	Cl	CH(cPr)CH ₂ OMe	OMe	Br	
446	Cl	CH(cBu)CH ₂ OMe	OMe	Br	

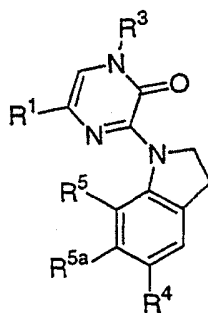
447	Cl	CH(nPr)CH ₂ OMe	OMe	Br	
448	Cl	CH(cPr)C ₂ H ₄ OMe	OMe	Br	
449	Cl	CH(cBu)C ₂ H ₄ OMe	OMe	Br	
450	Cl	CH(Et)C ₂ H ₄ OMe	OMe	Br	454
451	Me	CH ₂ Et ₂	Cl	Cl	366 137-139 °C
452	Me	CH(cPr)Et	Cl	Cl	
453	Me	CH(Et)CH ₂ OMe	Cl	Cl	
454	Me	CH(cPr)Me	Cl	Cl	
455	Me	CH(cPr)CH ₂ OMe	Cl	Cl	
456	Me	CH(cBu)CH ₂ OMe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

476	Me	CH(cBu)CH ₂ OMe	Me	Cl	
477	Me	CH(nPr)CH ₂ OMe	Me	Cl	
478	Me	CH(cPr)C ₂ H ₄ OMe	Me	Cl	
479	Me	CH(cBu)C ₂ H ₄ OMe	Me	Cl	
480	Me	CH(Et)C ₂ H ₄ OMe	Me	Cl	
481	Me	CH ₂ Et ₂	OMe	Me	342 138-140 °C
482	Me	CH(cPr)Et	OMe	Me	
483	Me	CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	Me	
484	Me	CH(cPr)Me	OMe	Me	
485	Me	CH(cPr)CH ₂ OMe	OMe	Me	
486	Me	CH(cBu)CH ₂ OMe	OMe	Me	
487	Me	CH(nPr)CH ₂ OMe	OMe	Me	
488	Me	CH(cPr)C ₂ H ₄ OMe	OMe	Me	
489	Me	CH(cBu)C ₂ H ₄ OMe	OMe	Me	
490	Me	CH(Et)C ₂ H ₄ OMe	OMe	Me	
491	Me	CH ₂ Et ₂	OMe	Br	
492	Me	CH(cPr)Et	OMe	Br	
493	Me	CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	Br	
494	Me	CH(cPr)Me	OMe	Br	
495	Me	CH(cPr)CH ₂ OMe	OMe	Br	
496	Me	CH(cBu)CH ₂ OMe	OMe	Br	
497	Me	CH(nPr)CH ₂ OMe	OMe	Br	
498	Me	CH(cPr)C ₂ H ₄ OMe	OMe	Br	
499	Me	CH(cBu)C ₂ H ₄ OMe	OMe	Br	
500	Me	CH(Et)C ₂ H ₄ OMe	OMe	Br	
501	Cl	CH(Et)Me	OMe	Cl	368.0927
502	Cl	CH(Et)Me	OMe	Br	412.0448
503	Cl	CH(Et)Me	OMe	Me	348.1490
504	Cl	CH(Et)Me	Cl	Cl	372.0428

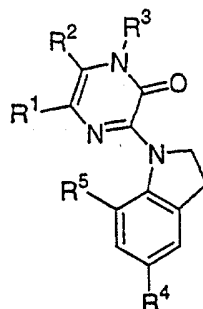
505	Br	CH(Et)Me	OMe	Br	470.0084
506	Br	CH ₂ Et ₂	OMe	Me	406.1125
507	Br	CH ₂ Et ₂	Cl	Cl	430.0109
508	Cl	CH(cPr)Et	OMe	Cl	394.1099
509	Cl	CH(cPr)Et	OMe	Br	438.0570
510	Cl	CH(cPr)Et	OMe	Me	374.1617
511	Cl	CH(cPr)Et	Cl	Cl	398.0575
512	Cl	CH(cPr)Et	Br	Br	485.9592
514	Cl	CH(cPr)Et	OMe	Cl	394.1088
515	Cl	CH(cPr)Et	OMe	Br	438.0605
516	Cl	CH(cPr)Et	OMe	Me	374.1634
517	Cl	CH(cPr)Et	Cl	Cl	398.0602
518	Cl	CH(cPr)Et	Br	Br	485.9604
520	Cl	CH(Me)CH ₂ OMe	Cl	Cl	388.0358
521	Cl	CH(Me)CH ₂ OMe	Br	Br	474.9285
523	Cl	CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	Br	442.0532
524	Cl	CH(Et)CH ₂ OMe	Cl	Cl	402.0568
525	Br	CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	Br	486.0018
526	Br	CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	Me	422.1097
527	Br	CH(Et)CH ₂ OMe	Cl	Cl	446.0008
529	Cl	CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	Br	442.0516
530	Cl	CH(Et)CH ₂ OMe	Cl	Cl	402.0520
531	Br	CH(Et)CH ₂ OMe	Cl	Cl	446.0050
532	Cl	CH(CH(Me)CH ₃) ₂	OMe	Me	390.1958
533	Cl	CH ₂ (CH ₂ CH ₂ SMe)	OMe	Br	428.9899
534	Cl	CH ₂ (CH ₂ CH ₂ SMe)	OMe	Me	365.0967
535	Cl	CH ₂ (CH ₂ CH ₂ SMe)	Cl	Cl	388.9920
538	Cl	CH(Et)Me	Br	Cl	415.9943
539	Et	CH ₂ Et ₂	Cl	Cl	380.1280
540	Cl	CH ₂ Et ₂	Br	Cl	430.0106

541	-CN	CH ₂ Et ₂	Cl	Cl	377.0910
542	Cl	(1 <i>R</i>)-CH(cPr)Et	Br	Cl	442.0102
543	Cl	(1 <i>S</i>)-CH(cPr)Et	Br	Cl	442.0093
544	Cl	CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	Cl	398.1064
545	Cl	CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	Me	378.1604
546	Cl	CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	CN	388.1298
547	Br	(1 <i>R</i>)-CH(Et)CH ₂ OMe	Br	Cl	489.9534
548	Cl	(1 <i>S</i>)-CH(Et)CH ₂ OMe	Br	Cl	446.0048
549	Br	CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	Me	422.1096
557	Cl	CH(cBu)Et	OMe	Cl	480.1270

Tabulka 2A

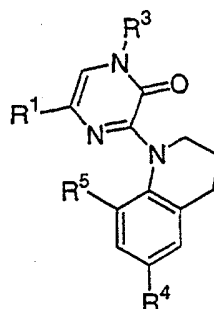


Pr.č.	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ^{5a}	MS spektrum (M+H)
513	Cl	(1 <i>R</i>)-CH(cPr)Et	OMe	Cl	F	412.1019
519	Cl	(1 <i>S</i>)-CH(cPr)Et	OMe	Cl	F	412.1001
522	Cl	CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	Cl	F	416.0955
528	Br	CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	Cl	F	460.0460

Tabulka 2B


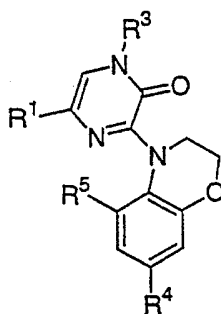
5

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

Tabulka 3


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

Tabulka 4



Př.č.	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	MS spektrum
556	Cl	(1R)-CH(cPr)Et	OMe	Br	453.0459
558	Cl	CH(cBu)Et	OMe	Br	468.0665
559	Cl	CH(cBu)Et	OMe	Cl	424.1199
560	Cl	(1S)-CH(cPr)Et	OMe	Br	454.0518
561	Cl	(1R)-CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	Br	457.0410
562	Cl	(1S)-CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	Br	458.0457
563	Cl	(1S)-CH(Me)CH ₂ OMe	OMe	Br	444.0339
564	Cl	CH(cBu)Et	OMe	H	390.1595
565	Cl	(1R)-CH(cPr)Et	OMe	H	376.1452
566	Br	(1R)-CH(Et)CH ₂ OMe	OMe	Br	501.9992

Vynález rovněž poskytuje farmaceutické kompozice obsahující sloučeniny podle vynálezu a farmaceuticky přijatelný nosič ze skupiny médií obecně uznávaných v oboru jako pomocné prostředky pro podání biologicky aktivních složek živočichům, zejména savcům. Farmaceuticky přijatelné nosiče se volí v závislosti na více faktorech které jsou příslušným pracovníkům v oboru odpovědným za složení a přípravu kompozice známe. Uvedené faktory zahrnují, ale bez omezení pouze na uvedené faktory, následující: druh a podstatu účinné složky určené do zpracování do kompozice; subjekt pro který je připravovaná kompozice obsahující účinnou složku určená k

podávání; zvolený způsob podání kompozice; a cílenou terapeutickou indikací kompozice. Farmaceuticky přijatelné nosiče zahrnují jako vodná tak nevodná tekutá média, s rovněž různé tuhé a polotuhé složky vhodné pro podávání. Uvedené nosiče mohou obsahovat vedle účinné složky různé přísady a aditiva, kde uvedené tyto uvedené další přísady mohou být zařazené do složení přípravku z různých důvodů jako je např. stabilizace účinné složky a další důvody pracovníkům v oboru dobře známé. Popis vhodných farmaceuticky přijatelných nosičů a faktorů podporujících jejich volbu je možné nalézt v různých zdrojích jako je např. v práci "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17.vydání, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, která je do tohoto textu včleněná odkazem.

Vynález dále poskytuje způsob léčení subjektu postiženého chorobou charakterizovanou nadměrnou expresí CRF jako jsou choroby popsané výše, který zahrnuje podávání farmaceutické kompozice podle vynálezu postiženému subjektu. Podávané kompozice obecně obsahují terapeuticky účinné množství sloučeniny podle vynálezu, tj. množství účinného ke zlepšení, zmírnění nebo k inhibici stavu vyvolaného chorobami charakterizovanými nadměrnou expresí CRF. Taková množství jsou typicky v rozmezí od asi 0,1 do asi 1000 mg sloučeniny podle vynálezu na 1 kg tělesné hmotnosti subjektu kterému se kompozice podává. Terapeuticky účinná množství je možné podávat v libovolném podávacím režimu splňujícím podmínky běžně zkušených pracovníků v oboru.

Léčivo je možné podávat například parenterálními způsoby. Farmaceutické kompozice vhodné pro parenterální podání zahrnují vodná média jako vodný roztok dextrosy a solné roztoky; vhodnými nosiči jsou rovněž roztoky glykolu, kde uvedená média výhodně obsahují ve vodě rozpustnou sůl účinné

složky, vhodné stabilizátory a je-li to potřebné, tlumicí přísady. Vhodnými stabilizačními prostředky jsou antioxidační prostředky jako je hydrogensířičitan sodný, sířičitan sodný nebo kyselina askorbová, které se použijí buď samostatně nebo se použije jejich kombinace; rovněž se používá kyselina citronová a její sole a EDTA. Kromě toho parenterální roztoky mohou obsahovat konzervační přísady jako je benzalkonium-chlorid, methyl- nebo propylparaben a chlorbutanol.

Alternativně je mohou být kompozice podle vynálezu určené k orálnímu podání, v tuhých lékových formách jako jsou tobolky, tablety a prášky; nebo v tekutých lékových formách jako jsou tinktury, sirupy a/nebo suspenze. Želatinové je možné použít k zapouzdření účinné složky a vhodného nosiče jako je, ale bez omezení jen na uvedené nosiče, laktosa, škrob, magnesium-stearát, kyselina stearová nebo deriváty celulosy. Podobná ředidla je možné použít při přípravě lisovaných tablet. Jak tablety tak tobolky je možné připravit jako prostředky s řízeným uvolňováním k zajištění kontinuálního uvolňování léčiva po stanovenou dobu. Lisované tablety je možné opatřit potahem z cukru nebo je opatřit filmovým potahem k zamaskování nepříjemné chuti, nebo k chránění účinných složek před vlivy prostředí, nebo k dosažení selektivního rozpadu tablety v gastrointestinálním traktu.

Vynález je dále popsán níže uvedenými příklady, které jak bude pracovníkům v oboru zjevné, rozsah vynálezu vymezený dále připojenými patentovými nároky nijak neomezují.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

4-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-ethylpropyl-amino)-2-methylpyrimidin

Část A: Roztok 4,6-dichlor-2-methylpyrimidinu (5 g, 30,70 mmol), 3-pentylaminu (5,5 ml, 46,90 mmol) a disopropylethylaminu (5,5 ml, 31,60 mmol) se zahřívá v ethanolu (40 ml) 7 h při teplotě zpětného toku. Pak se reakční směs rozdělí mezi EtOAc (250 ml) a vodu (30 ml), EtOAc vrstva se pak promyje vodou, solným roztokem, vysuší a odpařením za sníženého tlaku se získá 7 g surového produktu který se použije v dalším stupni bez dalšího čištění.

Část B: Roztok 4-chlor-6-(1-ethylpropylamino)-2-methylpyrimidinu (2,1 g, 10 mmol) a 5,7-dichlorindolinu 2 g, 10,6 mmol) se zahřívá v ethylenglykolu (16 ml) 4 h při 190 °C. Reakční směs se pak rozdělí mezi EtOAc (100 ml) a NaOH 0,5 mol/l (50 ml) a vodná vrstva se extrahuje EtOAc (100 ml), pak se spojené organické extrakty promyjí vodou, solným roztokem, vysuší se a těkavé složky se odstraní za sníženého tlaku. Přечиštěním zbytku chromatografií na silikagelu (30 % EtOAc/hexany a potom 50 % EtOAc/hexany jako mobilní fáze) se získá produkt, který se zpracuje krystalizací z etheru/hexanů (2,1 g, 57% výtěžek).

Příklad 2

5-chlor-4-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-ethylpropylamino)-2-methylpyrimidin

4-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-ethylpropylamino)-2-methylpyrimidin (140 mg, 0,38 mmol) a N-chlorsukcinimid (60 mg, 0,45 mmol) se míchá 20 h v suchém acetonitrilu (5 ml) při 20 °C. Pak se z reakční směsi odstraní těkavé složky za sníženého tlaku a přечиštěním zbytku

chromatografií na silikagelu s použitím 20 % EtOAc/hexany se získá produkt, 5-chlor-4-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-ethylpropylamino)-2-methylpyrimidin (150 mg, 99% výtěžek).

Příklad 3

5-brom-4-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-ethylpropylamino)-2-methylpyrimidin

4-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-ethylpropylamino)-2-methylpyrimidin (1,15 g, 3,14 mmol) a pyridinium-tribromid (1,16 g, 3,63 mmol) se míchá 16 h v suchém dichlormethanu (20 ml) při 20 °C. Pak se reakce přeruší zalitím směsi nasyceným vodným Na₂S₂O₅ (6 ml) a zředěným EtOAc (200 ml). Vrstva EtOAc se promyje vodou, solným roztokem, těkavé složky se odstraní za sníženého tlaku. Přečištěním zbytku chromatografií na silikagelu s použitím směsi rozpouštědel 20 % EtOAc/hexany se získá produkt, 5-brom-4-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-ethylpropylamino)-2-methylpyrimidin (1,30 g, 93% výtěžek).

Příklad 4

4-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-ethylpropylamino)-5-jod-2-methylpyrimidin

4-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-ethylpropylamino)-2-methylpyrimidin (365 mg, 1 mmol) se míchá v dvoufázové směsi obsahující vodu (20 ml) a CH₂Cl₂ (2 ml) s NaHCO₃ (110 mg, 1,3 mmol) a I₂ (304 mg, 1,2 mmol) 16 h při 20 °C. Pak se reakční směs zalije nasyceným Na₂S₂O₅ (5 ml) a extrahuje se EtOAc (100 ml). Vrstva EtOAc se promyje solným roztokem, vysuší se (MgSO₄) a odstraněním těkavých složek za sníženého tlaku se získá titulní sloučenina. Surový produkt se

použije v dalším reakčním stupni bez dalšího čištění.

Příklad 5

5-kyan-4-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-ethyl-propylamino)-2-methylpyrimidin

4-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-ethyl-propylamino)-5-jod-2-methylpyrimidin (450 mg, 0,92 mmol) se zahřívá v 5 ml DMF při 140 °C s CuCN (111 mg, 1,23 mmol) a NaCN (84 MG, 1,70 mmol) 6 h. Pak se reakční směs vlije do 20 ml směsi NH₄Cl/NH₄OH v poměru 9:1 a mísí se 20 min. Produkt se extrahuje EtOAc (100 ml) a vrstva EtOAc se promyje vodou (20 ml), solným roztokem, vysuší se (MgSO₄) a těkavé složky se odstraní za sníženého tlaku. Přečištěním zbytku chromatografií na silikagelu s použitím 20 % EtOAc/hexanů jako mobilní fáze se získá 80 mg titulní sloučeniny o t.t. 163-165 °C.

Příklad 6

4-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-ethyl-propylamino)-5-formyl-2-methylpyrimidin

K suspenzi AlCl₃ (736 mg, 5,44 mmol) v CHCl₃ (5 ml) se při 0 °C přidá roztok 4-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-ethylpropylamino)-2-methylpyrimidinu (1,46 g, 4 mmol) v CHCl₃ a pak se přidá Cl₂CHOMe (0,4 ml, 4,4 mmol). Reakční směs se pak míchá 2 h při 0 °C a pak 16 h při 20 °C. Pak se přidá další podíl Cl₂CHOMe (0,2 ml, 2,2 mmol) a reakce se nechá probíhat dalších 26 h. Pak se reakční směs vlije do směsi led/voda (50 ml) a po ukončení reakce se směs zalkalizuje NaOH 1 mol/l, extrahuje se EtOAc (2 x 100 ml) a spojené organické extrakty se promyjí vodou, solným roztokem, vysuší se (MgSO₄) a těkavé složky se odstraní za sníženého tlaku. Chromatografií zbytku na silikagelu s použitím mobilní

fáze obsahující 10 % EtOAc/hexany se získá produkt,
4-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-ethyl-
propylamino)-5-formyl-2-methylpyrimidin (470 mg, 30% výtěžek).

Příklad 7

4-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-ethyl-
propylamino)-5-hydroxymethyl-2-methylpyrimidin

4-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-ethyl-
propylamino)-5-formyl-2-methylpyrimidin (50 mg, 0,13 mmol) se
míchá s NaBH₄ (7 mg, 0,2 mmol) v suchém ethanolu (2 ml) 2 h
při 0 °C. Pak se reakční směs rozdělí mezi EtOAc (100 ml) a
vodu (20 ml), vrstva EtOAc se pak promyje solným roztokem,
vysuší se (MgSO₄) a těkavé složky se odstraní za sníženého
tlaku. Chromatografií zbytku na silikagelu s použitím 40 %
EtOAc/hexany se získá požadovaný produkt, 4-(5,7-dichlor-
-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-ethylpropylamino)-5-hydroxy-
methyl-2-methylpyrimidin 40 mg, 80% výtěžek).

Příklad 53

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-ethyl-
propylamino)-2-methylpyrimidin

Část A: Směs 7-chlor-5-methoxyindolin-hydrochloridu (4,45
g, 20,2 mmol) a bezvodého tetrahydrofuranu (168 ml) se ochladí
na 0 °C za přídavku bis(trimethylsilyl)amidu sodného v
tetrahydrofuranu (1,0 mol/l) (39,0 ml, 39,0 mmol) přidávaného
injekční stříkačkou. Pak se po částech přidá 4,6-dichlor-
2-methylpyrimidin (3,00 g, 18,4 mmol). Reakční směs se pak
udržuje 1 h při teplotě 0 °C. Pak se lázeň odstraní a reakční
směs se nechá ohřát na teplotu místnosti přes noc. Pak se
přidá další podíl bis(trimethylsilyl)amidu sodného v
tetrahydrofuranu (9,2 ml, 9,2 mmol) a v míchání se pokračuje

další 1,5 h. Přidá se ještě jeden podíl bis(trimethylsilyl)-amidu sodného v tetrahydrofuranu (4,6 ml, 4,6 mmol) a reakční směs se míchá 2 h při teplotě místnosti. Pak se reakční směs zalije H₂O a extrahuje se ethyl-acetátem. Spojené organické extrakty se promyjí solným roztokem, vysuší se MgSO₄, zfiltrují se a zahustí se. Chromatografií surového produktu na silikagelu s použitím směsi obsahující 20 % ethyl-acetátu/hexany jako mobilní fáze se získá žlutý tuhý produkt (6,82 g). APCI-MS vypočteno pro C₁₉H₂₅ClN₄O (360,17): (M+H)⁺=361,4, 100 %; 363,5, 32 %.

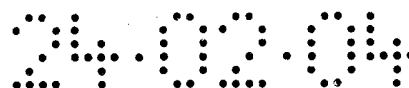
Část B: Produkt připravený v části A (200 mg, 0,64 mmol) a 1-ethylpropylamin (0,60 ml, 5,12 mmol) se míchají v olejové lázni o teplotě 80 °C 7 dní. Chromatografií na silikagelu gradientovou elucí mobilní fází obsahující 40-50 % ethyl-acetátu/hexanu se získá titulní sloučenina (137 mg). Elementární analýza: pro C₁₉H₂₅ClN₄O vypočteno C 63,24; H 6,98; N 15,52; nalezeno: C 63,39; H 7,06; N 15,44.

Příklad 59

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-kyan-
-6-(1-ethylpropylamino)-2-methylpyrimidin

Část A: Směs 4,6-dichlor-2-methylpyrimidinu (6,16 g, 37,8 mmol), 1-ethylpropylaminu (6,6 ml, 56,7 mmol), N,N'-diisopropylaminu (6,8 ml, 38,9 mmol) a ethanolu (50 ml) se zahřívá 7 hodin při teplotě zpětného toku. Pak se přidá voda (80 ml) a reakční směs se extrahuje ethyl-acetátem (400 ml). Organické extrakty se spojí a promyjí se se solným roztokem, vysuší se MgSO₄ a zahuštěním se získá bílá tuhá hmota (8,24 g).

Část B: Produkt připravený v části A (4,1 g, 19,2 mmol), 5-methoxy-7-chlorindolin (3,7 g, 20,2 mmol) a ethylenglykol



(20 ml) se společně zahřívají 11 hodin při 190 °C. Pak se přidá vodný roztok NaOH 0,5 mol/l (100 ml) a reakční směs se extrahuje ethyl-acetátem. Organické podíly se spojí, promyjí se solným roztokem, vysuší se MgSO_4 , zfiltrují se a zahustí se. Přechištěním surového produktu ve formě oleje na silikagelu s použitím gradientové eluce mobilní fází obsahující 30-50 % ethyl-acetátu/hexany se získá tmavě zelená pěna. Získaný produkt se podrobí další chromatografii s použitím mobilní fáze hexany/ethyl-acetát/dichlormethan (5:3:2 až 4:5:1) se získá tmavě zelená pěna. APCI-MS vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}$ (360,17): $(\text{M}+\text{H})^+=361,4$, 100 %; 363,1, 39 %.

Část C: Produkt připravený v části B (3,60 g, 9,98 mmol) se rozpustí v CH_2Cl_2 (4,0 ml) a vodě (14,0 ml). Pak se přidá NaHCO_3 (1,09 g, 12,97 mmol) a potom jod (2,56 g, 10,08 mmol) při teplotě 10-15 °C. Reakční směs se pak nechá přes noc ohřát na teplotu místnosti. Potom se přidá nasycený roztok $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (125 ml) a reakční směs se extrahuje ethyl-acetátem. Organické podíly se spojí, promyjí se solným roztokem, vysuší se MgSO_4 , zfiltrují se a zahustí se. Přechištěním surového produktu chromatografií na silikagelu s použitím gradientové eluce mobilní fází obsahující 10-20 % ethyl-acetátu/hexany se získá bílá tuhá hmota (2,53 g).

Část D: Produkt připravený v části C (2,53 g, 5,20 mmol), CuCN (0,61 g, 6,76 mmol), NaCN (0,46 g, 9,36 mmol) a bezvodý N,N-dimethylformamid (25,0 ml) se společně zahřívají přes noc v olejové lázni o teplotě 140 °C. Přidá se voda a reakční směs se extrahuje ethyl-acetátem. Organické podíly se spojí, promyjí se solným roztokem, vysuší se MgSO_4 , zfiltrují se a zahustí se. Přechištěním surového produktu chromatografií na silikagelu s použitím mobilní fáze 20 % ethyl-acetátu/hexany se získá titulní sloučenina (1,91 g) o t.t. 192-194 °C.



Elementární analýza: pro $C_{20}H_{24}ClN_5O$ vypočteno C 62,25; H 6,278; N 18,15; nalezeno: C 61,88; H 6,18; N 17,88.

Příklad 60

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-6-(1-ethylpropylamino)-5-formyl-2-methylpyrimidin

Část A: Produkt připravený v části D příkladu 59 (100 mg, 0,26 mmol) se rozpustí v bezvodém diethyletheru (3,0 ml) a ochladí se na -78°C . Pak se pomalu k reakční směsi přidá injekční stříkačkou roztok diisobutylaluminiumhydridu 1,0 mol/l v hexanech (0,52 ml, 0,52 mmol). Pak se roztok během 1,5 hodiny ohřeje na teplotu místnosti. Potom se přidá roztok HCl 1,0 mol/l (3 ml). Reakční směs se míchá 30 minut. Vodná vrstva se zalkalizuje roztokem NaOH 1,0 mol/l a extrahuje se diethyletherem. Organické podíly se spojí, promyjí se solným roztokem, vysuší se MgSO_4 , zfiltrují se a zahustí se. Přečištěním surového produktu chromatografií na silikagelu s použitím 20% ethyl-acetátu jako mobilní fáze se získá žlutá tuhá hmota (70 mg). Rekrytalizací získaných tuhých podílů z etheru/dichlormethanu/hexanů se získá žlutá tuhá hmota (21 mg). Produkt se zpracuje další chromatografií na silikagelu s použitím mobilní fáze 30 % diethyletheru/hexany a získá se tak titulní sloučenina. T.t. $178-179^{\circ}\text{C}$. ESI-HRMS vypočteno pro $C_{20}H_{26}ClN_4O_2$ $(M+H)^+$: 389,1745. Nalezeno: 389,1759.

Příklad 70

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-[1-(1-methoxymethyl)propylamino]-2-methylpyrimidin

Titulní sloučenina se připraví obdobnými způsoby jako jsou způsoby popsané v části A a B příkladu 59. APCI-MS vypočteno pro $C_{19}H_{25}ClN_4O_2$ (376,17): $(M+H)^+=377,2$, 75 %;

379,2, 29 %.

Příklad 74

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-jod-6-[1-(1-methoxymethyl)propylamino]-2-methylpyrimidin

Titulní sloučenina se připraví obdobnými způsoby jako jsou způsoby popsané v části A, B a C příkladu 59. T.t. 150-152 °C. APCI-MS vypočteno pro $C_{19}H_{24}ClN_4O_2$ (502,06):
(M+H)⁺=503,0, 100,0 %; 505,1, 35 %.

Příklad 75

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-kyan-6-[1-(1-methoxymethyl)propylamino]-2-methylpyrimidin

Titulní sloučenina se připraví obdobným způsobem jako je způsob popsáný v příkladu 59. T.t. 182-183 °C. Elementární analýza: pro $C_{20}H_{24}ClN_5O_2$ vypočteno C 59,77; H 6,029; N 17,43; nalezeno: C 59,40; H 6,00; N 17,13.

Příklad 76

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-formyl-6-[1-(1-methoxymethyl)propylamino]-2-methylpyrimidin

Titulní sloučenina se připraví obdobným způsobem jako je způsob popsáný v příkladu 60. T.t. 150-153 °C. Elementární analýza: pro $C_{20}H_{25}ClN_4O_3$ vypočteno C 59,33; H 6,22; N 13,84; nalezeno: C 59,34; H 6,35; N 13,59.

Příklad 86

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-[1-(1-ethyl-3-methoxy)propylamino]-2-methylpyrimidin

Titulní sloučenina se připraví obdobnými způsoby jako jsou způsoby popsané v části A a B příkladu 59. APCI-MS vypočteno pro $C_{20}H_{27}ClN_4O_2$ (390,18): $(M+H)^+ = 391,2$, 100 %, 393,2, 33 %.

Příklad 91

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-[1-(1-ethyl-3-methoxy)propylamino]-5-jod-2-methylpyrimidin

Produkt připravený podle příkladu 86 (1,97 g, 5,04 mmol), hydrogenuhlíčitan sodný (0,55 g, 6,55 mmol), voda (7 ml) a dichlormethan (2 ml) se promísí a ochladí se na 10-15 °C. Pak se pomalu po částech přidá jod (1,29 g, 5,09 mmol). Pak se reakční směs pomalu nechá ohřát na teplotu místnosti. Reakční směs se pak míchá dva dny. Přidá se roztok pyrosiřičitanu sodného a ethyl-acetát. Reakční směs se míchá 10 minut. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethyl-acetátem (2x). Organické vrstvy se spojí, promyjí se solným roztokem, vysuší se $MgSO_4$, zfiltrují se a zahustí se. Chromatografií surového produktu na silikagelu s použitím směsi obsahující 10 % ethyl-acetátu/hexany jako mobilní fázi se získá titulní sloučenina (939 mg). T.t. 127-128 °C. Elementární analýza: pro $C_{20}H_{26}ClIN_4O_3$ vypočteno C 46,48; H 5,07; N 10,84; nalezeno: C 46,56; H 5,02; N 10,66.

Příklad 92

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-kyan-6-[1-(1-ethyl-3-methoxy)propylamino]-2-methylpyrimidin

Produkt připravený podle části A příkladu 91 (912 mg, 1,76 mmol), kyanid měďný (205 mg, 2,29 mmol), kyanid sodný (155 mg, 3,17 mmol) a bezvodý dimethylformamid se mísí přes noc v olejové lázni o teplotě 140 °C. Pak se reakční směs

rozdělí mezi ethyl-acetát a vodu. Vodná vrstva se extrahuje ethyl-acetátem (2x). Organické vrstvy se spojí, promyjí se solným roztokem, vysuší se MgSO_4 , zfiltrují se a zahustí se. Chromatografií surového produktu na silikagelu s použitím směsi obsahující 30 % ethyl-acetátu/hexany jako mobilní fázi se získá titulní sloučenina (156 mg). T.t. 137-139 °C. Elementární analýza: pro $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_2$ vypočteno C 60,64; H 6,30; N 16,84; nalezeno: C 60,85; H 6,30; N 16,71.

Enantiomery sloučeniny podle příkladu 92 se izolují za následujících podmínek: kolona: AD @ 27°C, mobilní fáze diethylamin/isopropanol/hexany (1/100/900), 1,5 ml/min, 260 nm. Frakce č.1: 39,2 mg, EE = > 99 % a frakce č.2: 36,8 mg, EE = > 99 % obsahují čisté enantiomery: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -10,8^\circ$ ($c = 0,196$, CHCl_3); $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +9,8^\circ$ ($c = 0,190$, CHCl_3).

Příklad 309

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-methylbutylamino)-2-methylpyrimidin

Část A: Produkt připravený podle části A příkladu 53 (200 mg, 0,64 mmol) a 2-aminopentan (0,45 g, 5,12 mmol) se mísí přes noc v olejové lázni o teplotě 80 °C. Chromatografií surového produktu na silikagelu gradientovou elucí mobilní fází obsahující 40-50 % ethyl-acetátu/hexany se získá titulní sloučenina (187 mg). Elementární analýza: pro $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}$ vypočteno C 63,24; H 6,98; N 15,52; nalezeno: C 62,92; H 7,03; N 15,54.

Příklad 310

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-methylpropylamino)-2-methylpyrimidin

Část A: Produkt připravený podle části A příkladu 53 (400 mg, 1,29 mmol), 2-butylamin (0,13 ml, 1,29 mmol) a ethanol (3 ml) se společně zahřívají asi 7 hodin při teplotě zpětného toku. Pak se reakční směs zahustí. Chromatografií surového produktu na silikagelu gradientovou elucí mobilní fází obsahující 40-50 % ethyl-acetátu/hexany se získá titulní sloučenina (309 mg). T.t. 102-105 °C. Elementární analýza: pro $C_{18}H_{23}ClN_4O$ vypočteno C 62,33; H 6,68; N 16,15; nalezeno: C 62,50; H 6,77; N 16,04.

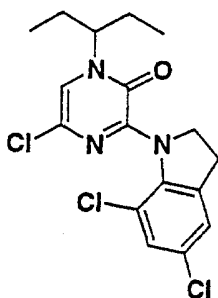
Příklad 311

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-[1-(1-cyklobutyl)ethylamino]-2-methylpyrimidin

Část A: Produkt připravený podle části A příkladu 53 (200 mg, 0,64 mmol), 2-amino-(1-methyl)cyklopropan-hydrochlorid (0,34 g, 2,56 mmol), N,N'-diisopropylethylamin (0,83 ml, 4,76 mmol) a bezvodý CH_3CN (0,5 ml) se mísí 7 dní v olejové lázni o teplotě 80 °C. Pak se přidá voda a reakční směs se extrahuje ethyl-acetátem. Organické podíly se spojí a vysuší se $MgSO_4$, zfiltrují se a zahustí se. Chromatografií surového produktu na silikagelu se získá titulní sloučenina (0,47 mg). T.t. 125-128 °C.

Příklad 401

5-chlor-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-ethyl-propyl)-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dichlor-1-(1-ethyl-propyl)-2(1H)pyrazinonu a 5,7-dichlorindolinu jako výchozích složek. T.t. 168-170 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,18 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,82-4,78 (m, 1H), 4,35 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 3,14 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 0,88 (t, $J=7,5$ Hz, 6H); HRMS (ESI) vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OCl}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 386,0594; nalezeno m/z 386,0614.

Příklad 402

5-chlor-1-(1-cyklopropyl)-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinon

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413. ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 0,32 (1H, m), 0,51 (2H, m), 0,78 (1H, m), 0,94 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,05 (1H, m), 1,86 (2H, m), 3,13 (2H, t, $J=7,9$ Hz), 4,06 (1H, m), 4,33 (2H, t, $J=7,9$ Hz), 7,00 (1H, s), 7,10 (1H, d, $J=1,9$ Hz), 7,17 (1H, d, $J=1,8$ Hz). MS (APCI+) m/z 398 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

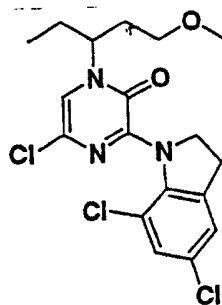
Příklad 404

5-chlor-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413. ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 0,93 (3H, t, $J=7,5$ Hz), 1,83 (2H, m), 3,12 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,35 (3H, s), 3,56 (1H, dd), 3,67 (1H, dd), 4,34 (2H, t, $J=7,9$ Hz), 4,93 (1H, m), 7,05 (1H, s), 7,10 (1H, d, $J=1,9$ Hz), 7,17 (1H, d, $J=1,8$ Hz). MS (APCI+) m/z 402 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad 410

5-chlor-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-
-(1-ethyl-3-methoxypropyl)-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dichlor-1-(1-ethyl-3-methoxypropyl)-2(1H)pyrazinonu a 5,7-dichlorindolinu jako výchozích složek. T.t. 95-97 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,16 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,89-4,82 (m, 1H), 4,32 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 3,39-3,27 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,11 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 2H), 0,86 (t, $J=7,5$ Hz, 3H); HRMS (ESI) vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 416,0699; nalezeno m/z 416,0717.

Příklad 413

5-chlor-3-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-
-[1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon

K 3,5-dichlor-1-[1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)pyrazinonu (1,0 g) připraveného způsobem popsaným ve schématu 4 a 7-chlor-5-methoxyindolin-hydrochloridu (0,92 g) připraveného způsobem popsaným v U.S. 6,245,769 v bezvodém tetrahydrofuranu (25 ml, °C) se za míchání přidá bis(trimethylsilyl)amid sodný (1,0 mol/l v THF, 11,9 ml, po kapkách). Pak se reakční směs nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se 18 hodin. Přidá se voda a směs se extrahuje třemi dávkami ethyl-acetátu. Spojené ethyl-acetátové extrakty se promyjí solným roztokem, vysuší se

MgSO₄ a zahustí se. Chromatografií surového produktu na silikagelu s použitím mobilní fáze ethyl-acetát/hexan (1:4) se získá titulní sloučenina (329 mg). T.t. 131-133 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,93 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,83 (2H, m), 3,09 (2H, t, J=7,6 Hz), 3,35 (3H, s), 3,56 (1H, dd), 3,67 (1H, dd), 3,78 (3H, s), 4,34 (2H, t, J=7,7 Hz), 4,94 (1H, m), 6,74 (2H, s), 6,99 (1H, s). MS (APCI+) m/z 398 (M+H)⁺.

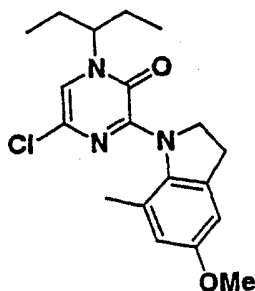
Příklad 420

5-chlor-3-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-ethyl-3-methoxypropyl)-2(1H)-pyrazinon

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,89 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,80 (2H, m), 2,00 (2H, m), 3,10 (2H, t, J=7,7 Hz), 3,28 (3H, s), 3,34 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,35 (2H, t, J=7,9 Hz), 4,85 (1H, br), 6,74 (3H, s). MS (APCI+) m/z 412 (M+H)⁺.

Příklad 431

5-chlor-1-(1-ethylpropyl)-3-(5-methoxy-7-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinon



Připraví se způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s tím, že jako výchozí složky se použijí 3,5-dichlor-1-(1-ethylpropyl)-2(1H)-pyrazinon a 5-methoxy-7-methylindolin-hydrochlorid. T.t. 164-165 °C; ¹H-NMR (300

MHz, CDCl₃): δ 6,67 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,59 (d, J=2,2 Hz, 1H), 4,82-4,80 (m, 1H), 4,39 (t, J=7,9 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,05 (t, J=7,7 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,84-1,73 (m, 2H), 1,70-1,59 (m, 2H), 0,89 (t, J=7,3 Hz, 6H); HRMS (ESI), vypočteno pro C₁₉H₂₅N₃O₂Cl (M+H)⁺: 362,1635; nalezeno m/z 362,1648.

Příklad 433

5-chlor-3-(5-methoxy-7-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0,94 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,82 (2H, m), 2,06 (2H, s), 3,04 (2H, t, J=7,7 Hz), 3,36 (3H, s), 3,56 (1H, dd), 3,66 (1H, dd), 3,79 (3H, s), 4,38 (2H, t, J=7,7 Hz), 4,97 (1H, m), 6,59 (1H, s), 6,67 (1H, s), 6,92 (1H, s). MS (APCI+) m/z 378 (M+H)⁺.

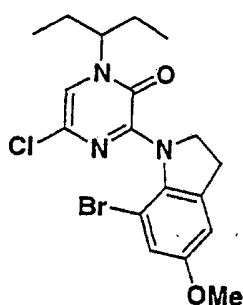
Příklad 440

5-chlor-3-(5-methoxy-7-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-ethyl-3-methoxypropyl)-2(1H)-pyrazinon

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0,89 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,80 (2H, m), 1,98 (2H, m), 2,06 (3H, s), 3,04 (2H, t, J=7,7 Hz), 3,29 (3H, s), 3,35 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,38 (2H, t, J=7,7 Hz), 4,89 (1H, br), 6,48 (1H, s), 6,60 (1H, s), 6,63 (1H, s). MS (APCI+) m/z 392 (M+H)⁺.

Příklad 441

3-(7-brom-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlor-1-(1-ethylpropyl)-2(1H)-pyrazinon



Připraví se způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s tím, že jako výchozí složky se použijí 3,5-dichlor-1-(1-ethylpropyl)-2(1H)-pyrazinon a 7-brom-5-methoxyindolin-hydrochlorid. T.t. 130-132 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,92 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,81 (brs, 1H), 4,35 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,11 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 1,87-1,73 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 0,89 (s, 6H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{BrCl}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 426,0584; nalezeno m/z 462,0606.

Příklad 443

5-chlor-3-(7-brom-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[1-methoxymethyl]propyl-2(1H)-pyrazinon

Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,94 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,82 (2H, m), 3,10 (2H, t, $J=7,6$ Hz), 3,35 (3H, s), 3,56 (1H, dd), 3,67 (1H, dd), 3,78 (3H, s), 4,35 (2H, t, $J=7,9$ Hz), 4,95 (1H, m), 6,78 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 6,92 (1H, d, $J=2,5$ Hz), 7,00 (1H, s). MS (APCI+) m/z 442 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

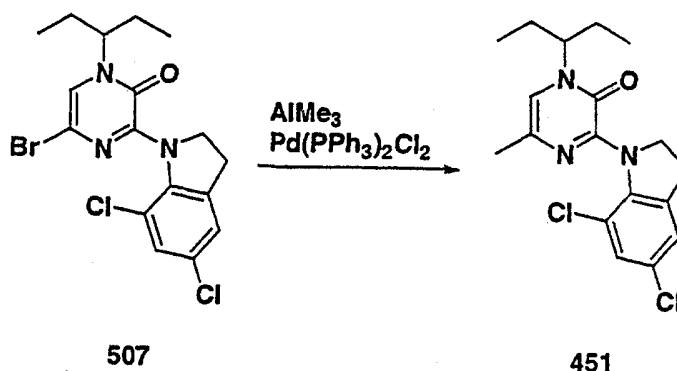
Příklad 450

5-chlor-3-(7-brom-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-ethyl-3-methoxypropyl)-2(1H)-pyrazinon

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

Příklad 451

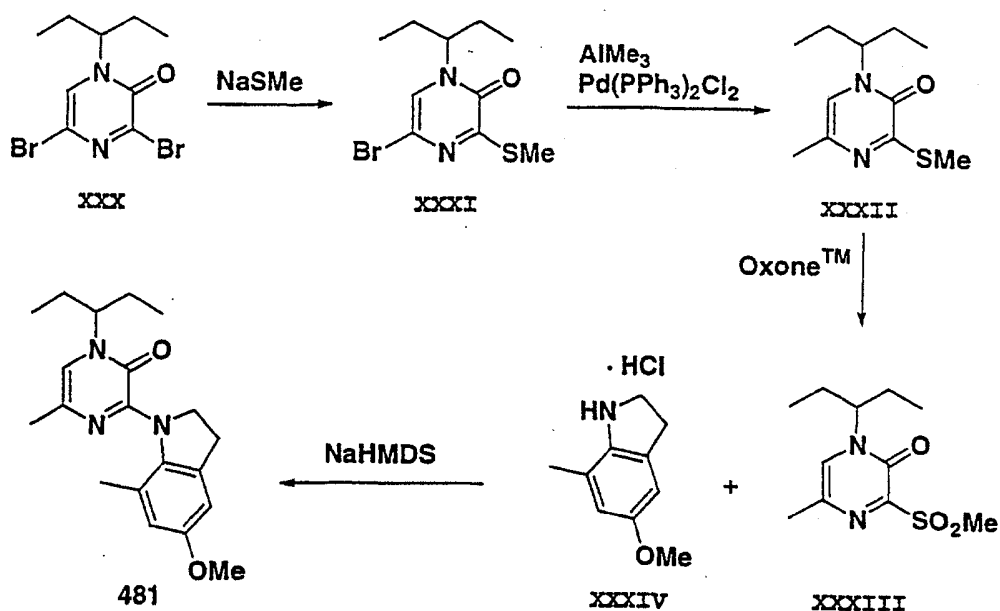
3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-ethylpropyl)-5-methyl-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví obdobným způsobem jako je způsob popsaný pro přípravu sloučeniny (XXXII) (příklad 481 část B) s použitím 5-brom-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-ethylpropyl)-2(1H)-pyrazinonu (příklad 507) jako výchozí složky. T.t. 137-139 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,14 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,82 (brs, 1H), 4,31 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 3,14 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,68-1,60 (m, 2H), 0,86 (t, $J=7,4$ Hz, 6H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{OCl}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 366,1140; nalezeno m/z 366,1156.

Příklad 481

3-(5-methoxy-7-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-ethylpropyl)-5-methyl-2(1H)-pyrazinon



Část A: Příprava 5-brom-1-(1-ethylpropyl)-3-(methylthio)-2(1H)-pyrazinonu (XXXI).

Roztok 3,5-dibrom-1-(1-ethylpropyl)-2-(1H)-pyrazinonu (XXX) (3,23 g, 10 mmol), připraveným způsobem popsaným v U.S.6159980 (Příklad 84, část A), kde uvedený patent je včleněný do tohoto textu odkazem, a thiomethoxid sodný (701 mg, 10 mmol) v THF (50 ml) se mísí 72 hodin při 25 °C. Pak se reakční směs zředí vodou (75 ml) a ethyl-acetátem (75 ml). Organická fáze se vysuší (MgSO₄), zfiltruje se a zahuštěním za níženého tlaku se získá surový zbytek. Přečištěním rychlou chromatografií na sloupci (oxid křemičitý, ethyl-acetát:hexan 1:4) se ve formě bílé tuhé hmoty získá produkt, sloučenina (XXXI) (2,30 g, 82 %).

Část B: Příprava 1-(1-ethylpropyl)-5-methyl-3-(methylthio)-2(1H)-pyrazinon (XXXII).

Roztok sloučeniny (XXXI) (2,0 g, 6,9 mmol) a dichlorbis-(trifenylfosfin)palladia (II) (484 mg, 0,7 mmol) v THF (40 ml) se po kapkách při 0 °C zpracuje s roztokem trimethylaluminia (6,2 ml, 12,4 mmol, 2 mol/l v toluenu). Reakční směs se pak zahřívá 4 hodiny při teplotě zpětného toku, pak se ochladí na 0 °C a zaleje se vodou (50 ml) a extrahuje se ethyl-acetátem (100 ml). Organická fáze se vysuší (MgSO₄), zfiltruje se a zahuštěním za sníženého tlaku se získá surový zbytek. Přечиštěním rychlou chromatografií na sloupci (oxid křemičitý, ethyl-acetát:hexan 1:1) se ve formě bledě žluté tuhé hmoty získá produkt, sloučenina (XXXII) (1,14 g, 73 %).

Část C: Příprava 1-(1-ethylpropyl)-5-methyl-3-(methylsulfonyl)-2(1H)-pyrazinon (XXXIII).

Roztok sloučeniny (XXXII) (200 mg, 0,9 mmol) v THF (25 ml) se zpracuje po částech při 25 °C s oxonemTM v tuhé formě. Reakční směs se míchá 16 h při 25 °C a pak se zředí vodou (20 ml) a ethyl-acetátem (25 ml). Organická fáze se vysuší (MgSO₄), zfiltruje se, a zahuštěním za sníženého tlaku se získá ve formě žlutého oleje požadovaný produkt (XXXIII) (153 mg, 67 %).

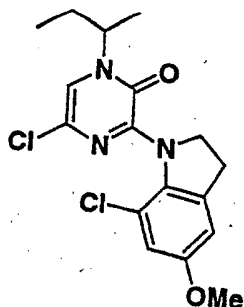
Část D: Příprava 3-(5-methoxy-7-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-ethylpropyl)-5-methyl-2(1H)-pyrazinonu (481).

Titulní sloučenina příkladu 481 se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím sloučeniny (XXXIII) a 5-methoxy-7-methylindolin-hydrochloridu jako výchozích složek. T.t. 138-140 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,68 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,56 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,90-4,79 (brs, 1H), 4,34 (t, J=7,9 Hz, 2H), 3,78 (s,

3H), 3,05 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,82-1,71 (m, 2H), 1,67-1,60 (m, 2H), 0,87 (t, $J=7,4$ Hz, 6H); HRMS (ESI), vypočteno pro $C_{20}H_{28}N_3O_2$ (M+H)⁺: 342,2182; nalezeno m/z 342,2196.

Příklad 501

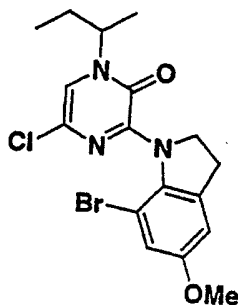
5-chlor-3-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-methoxypropyl)-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 1-sek-butyl-3,5-dichlor-2(1H)-pyrazinonu a 7-chlor-5-methoxylindolin-hydrochloridu jako výchozích složek. T.t. 143-145 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,89 (s, 1H), 6,77-6,72 (m, 2H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,34 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,07 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,33 (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 0,89 (t, $J=7,6$ Hz, 3H). HRMS (ESI), vypočteno pro $C_{17}H_{20}N_3O_2Cl_2$ (M+H)⁺: 368,093; nalezeno m/z 368,0927.

Příklad 502

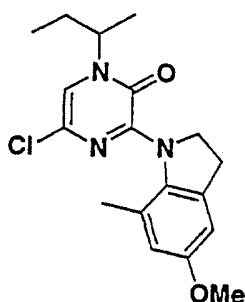
3-(7-brom-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlor-1-(1-methylpropyl)-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 1-sek-butyl-3,5-dichlor-2(1H)-pyrazinonu a 7-brom-5-methoxyindolin-hydrochloridu jako výchozích složek. T.t. 155-157 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,90 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,76 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 4,99-4,87 (m, 1H), 4,34 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,08 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 1,74-1,65 (m, 2H), 1,34 (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 0,89 (t, $J=7,5$ Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{BrCl}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 412,0427; nalezeno m/z 412,0448.

Příklad 503

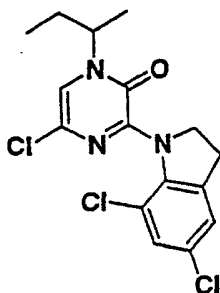
5-chlor-3-(5-methoxy-7-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-methylpropyl)-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 1-sek-butyl-3,5-dichlor-2(1H)-pyrazinonu a 5-methoxy-7-methylindolin-hydrochloridu jako výchozích složek. T.t. 176-178 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,70 (s, 1H), 6,66 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 4,98-4,91 (m, 1H), 4,38 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,02 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,33 (d, $J=6,9$ Hz, 3H), 0,90 (t, $J=7,5$ Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 348,1479; nalezeno m/z 348,1490.

Příklad 504

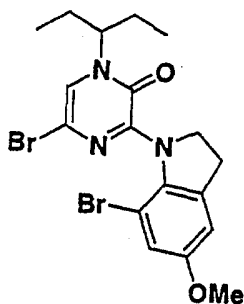
5-chlor-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-1-(1-methylpropyl)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 1-sek-butyl-3,5-dichlor-2(1H)-pyrazinonu a 5,7-dichlorindolinu jako výchozích složek. T.t. 177-178 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,16 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,98-4,86 (m, 1H), 4,33 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 3,11 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,34 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 0,59 (t, $J=7,4$ Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OCl}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 372,0437; nalezeno m/z 372,0428.

Příklad 505

5-brom-3-(7-brom-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-ethylpropyl)-2(1H)-pyrazinon

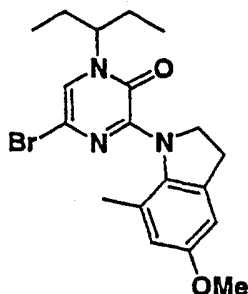


Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dibrom-1-(1-ethylpropyl)-2(1H)-pyrazinonu a 7-brom-5-methoxyindolin-hydrochloridu jako výchozích složek. T.t. 133-135 °C; $^1\text{H-NMR}$

(300 MHz, CDCl₃): δ 6,92 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,78 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 4,81-4,78 (m, 1H), 4,35 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,11 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 1,87-1,73 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 0,89 (t, $J=7,3$ Hz, 6H); HRMS (ESI), vypočteno pro C₁₈H₂₂N₃O₂Br₂ (M+H)⁺: 470,0079; nalezeno m/z 470,0084.

Příklad 506

5-brom-1-(1-ethylpropyl)-3-(5-methoxy-7-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinon

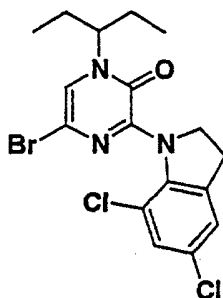


Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dibrom-1-(1-ethylpropyl)-2(1H)-pyrazinonu a 5-methoxy-7-methylindolin-hydrochloridu jako výchozích složek. T.t. 152-154 °C; ¹H-NMR

(300 MHz, CDCl₃): δ 6,73 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,59 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 4,84-4,76 (m, 1H), 4,38 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,05 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,87-1,73 (m, 2H), 1,70-1,59 (m, 2H), 0,89 (t, $J=7,3$ Hz, 6H); HRMS (ESI), vypočteno pro C₁₉H₂₅N₃O₂Br₂ (M+H)⁺: 406,1130; nalezeno m/z 406,1125.

Příklad 507

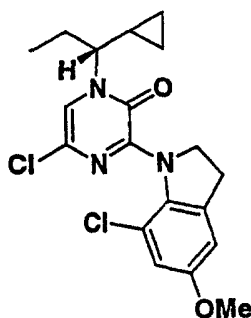
5-brom-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-ethylpropyl)-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dibrom-1-(1-ethyl-propyl)-2(1H)-pyrazinonu a 5,7-dichlorindolinu jako výchozích složek. T.t. 158-160 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,18 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,80-4,75 (m, 1H), 4,34 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 3,13 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 0,88 (t, $J=7,3$ Hz, 6H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OBrCl}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 430,0089; nalezeno m/z 430,0109.

Příklad 508

5-chlor-3-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-
-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinon

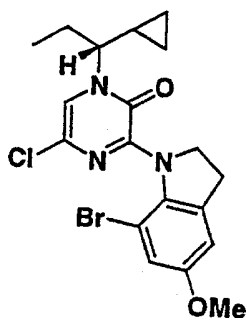


Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dichlor-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinonu a 7-chlor-5-methoxy-

indolin-hydrochloridu jako výchozích složek. T.t. 118-120 °C;
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,93 (s, 1H), 6,71 (s, 2H),
 4,34-4,24 (m, 2H), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,08
 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 1,93-1,74 (m, 2H), 1,06-0,98 (m, 1H),
 0,95-0,81 (m, 3H), 0,79-0,72 (m, 1H), 0,54-0,44 (m, 2H),
 0,34-0,22 (m, 1H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2$
 $(\text{M}+\text{H})^+$: 394,1089; nalezeno m/z 394,1099.

Příklad 509

3-(7-brom-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlor-1-
 -[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinon

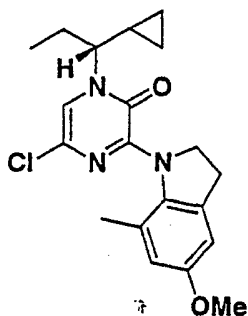


Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu
 popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dichlor-1-[(1R)-1-
 -cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinonu a 7-brom-5-methoxy-
 indolin-hydrochloridu jako výchozích složek. T.t. 138-140 °C;
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 6,94 (s, 1H), 6,89 (d, $J=2,2$ Hz,
 1H), 6,75 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 4,34-4,24 (m, 2H), 4,10-4,01
 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,09 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H),
 3,09 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 1,91-1,74 (m, 2H), 1,06-0,98 (m, 1H),
 0,95-0,86 (m, 3H), 0,79-0,72 (m, 1H), 0,53-0,44 (m, 2H),
 0,35-0,24 (m, 1H); HRMS (CI), vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{BrCl}$
 $(\text{M}+\text{H})^+$: 438,0584; nalezeno m/z 438,0570.

Příklad 510

5-chlor-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-3-(5-methoxy-7-methyl-

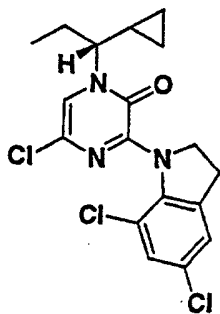
-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dichlor-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinonu a 5-methoxy-7-methyl-indolin-hydrochloridu jako výchozích složek. T.t. 160-162 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,89 (s, 1H), 6,67 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 4,37 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 4,29-4,04 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,04 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,95-1,75 (m, 2H), 1,08-1,00 (m, 1H), 0,95 (t, $J=7,5$ Hz, 3H), 0,82-0,75 (m, 1H), 0,57-0,47 (m, 2H), 0,36-0,29 (m, 1H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: 374,1635; nalezeno m/z 374,1617.

Příklad 511

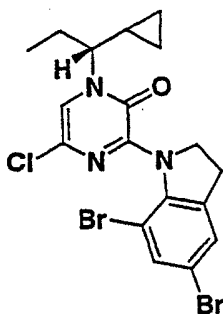
5-chlor-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dichlor-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinonu a 5,7-dichlor-indolinu jako výchozích složek. T.t. 166-168 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,15 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,34-4,24 (m, 2H), 4,08-3,99 (m, 1H), 3,11 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,92-1,76 (m, 1H), 1,05-1,00 (m, 1H), 0,94-0,86 (m, 3H), 0,80-0,71 (m, 1H), 0,53-0,46 (m, 2H), 0,33-0,21 (m, 1H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OCl}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 398,0594; nalezeno m/z 398,0575.

Příklad 512

5-chlor-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-3-(5,7-dibrom-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinon

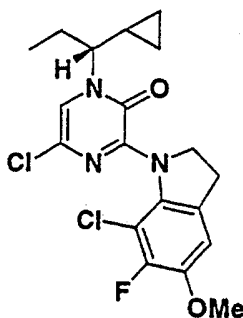


Část A: Indolin (2,2 g, 18,04 mmol) se po rozpuštění v dichlormethanu (160 ml) míchá 16 hodin při 25 °C s pyridinium-tribromidem (12 g, 37,6 mmol). Pak se reakční směs zalije nasyceným NaHSO_3 (50 ml) a vodou (50 ml). Dichlormethanová vrstva se oddělí, vysuší se (MgSO_4) a těkavé složky se odstraní za sníženého tlaku. Přečištěním zbytku chromatografií na silikagelu s použitím mobilní fáze obsahující 20 % ethylacetátu/hexany se získá 5,7-dibromindolin (4,2 g, 84% výtěžek). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,28 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 3,96 (s br, 1H), 3,63 (t, $J=9$ Hz, 1H), 3,13 (t, $J=9$ Hz, 2H).

Část B: Použije se způsob popsáný v příkladu 413 s použitím 3,5-dichlor-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinonu a 5,7-dibromindolinu jako výchozích složek. T.t. 164-165 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,42 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,26 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 3,99 (app. q, $J=8,3$ Hz, 1H), 3,08 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 1,94-1,69 (m, 2H), 1,02-0,92 (m, 1H), 0,87 (t, $J=7,5$ Hz, 3H), 0,78-0,68 (m, 1H), 0,50-0,39 (m, 2H), 0,29-0,22 (m, 1H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OBr}_2\text{Cl}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 485,9583; nalezeno m/z 485,9592.

Příklad 513

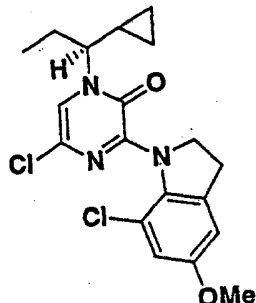
5-chlor-3-(7-chlor-6-fluor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsánému v příkladu 413 s použitím 3,5-dichlor-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinonu a 7-chlor-6-fluor-5-methoxyindolinu jako výchozích složek. T.t. 128-130 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,96 (s, 1H), 6,79 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 4,33 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 4,08-4,00 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,08 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 1,94-1,74 (m, 2H), 1,07-0,97 (m, 1H), 0,92 (t, $J=7,3$ Hz, 3H), 0,80-0,73 (m, 1H), 0,55-0,44 (m, 2H), 0,34-0,27 (m, 1H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2\text{F}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 412,0995; nalezeno m/z 412,1019.

Příklad 514

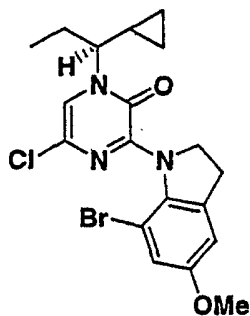
5-chlor-3-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-
-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dichlor-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinonu a 7-chlor-5-methoxy-indolin-hydrochloridu jako výchozích složek. T.t. 128-130 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,93 (s, 1H), 6,71 (s, 2H), 4,34-4,24 (m, 2H), 4,11-3,99 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,08 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 1,93-1,73 (m, 2H), 1,06-0,99 (m, 1H), 0,92 (t, $J=7,3$ Hz, 3H), 0,79-0,72 (m, 1H), 0,54-0,43 (m, 2H), 0,34-0,24 (m, 1H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2$ $(\text{M}+\text{H})^+$: 394,1089; nalezeno m/z 394,1088.

Příklad 515

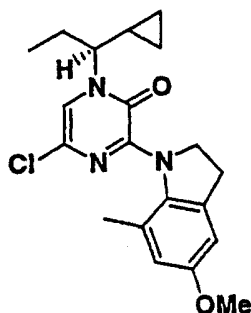
3-(7-brom-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlor-1-
-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dichlor-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinonu a 7-brom-5-methoxy-indolin-hydrochloridu jako výchozích složek. T.t. 138-140 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,94 (s, 1H), 6,89 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 4,34-4,24 (m, 2H), 4,10-4,01 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,09 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 1,94-1,74 (m, 2H), 1,06-0,98 (m, 1H), 0,95-0,86 (m, 3H), 0,79-0,72 (m, 1H), 0,54-0,44 (m, 2H), 0,35-0,22 (m, 1H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{BrCl}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: 438,0584; nalezeno m/z 438,0605.

Příklad 516

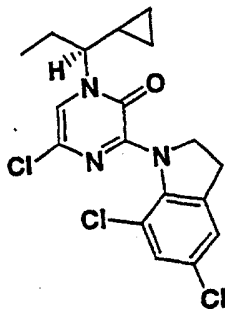
5-chlor-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-3-(5-methoxy-7-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dichlor-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinonu a 5-methoxy-7-methyl-indolin-hydrochloridu jako výchozích složek. T.t. 156-158 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,87 (s, 1H), 6,65 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 4,35 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 4,10-4,02 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,02 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,93-1,73 (m, 2H), 1,06-0,99 (m, 1H), 0,95-0,87 (m, 3H), 0,80-0,73 (m, 1H), 0,55-0,44 (m, 2H), 0,34-0,23 (m, 1H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: 374,1635; nalezeno m/z 374,1634.

Příklad 517

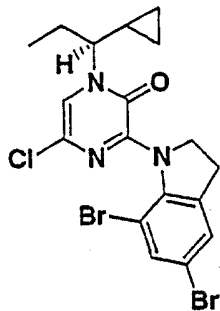
5-chlor-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dichlor-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinonu a 5,7-dichlor-indolinu jako výchozích složek. T.t. 157-159 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,15 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,34-4,24 (m, 2H), 4,08-3,99 (m, 0,5H), 3,11 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 2,42-2,36 (m, 0,5H), 2,16-2,00 (m, 1H), 1,94-1,74 (m, 1H), 1,07-0,99 (m, 1H), 0,94-0,86 (m, 3H), 0,80-0,71 (m, 1H), 0,53-0,42 (m, 2H), 0,36-0,20 (m, 1H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OCl}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 398,0594; nalezeno m/z 398,0602.

Příklad 518

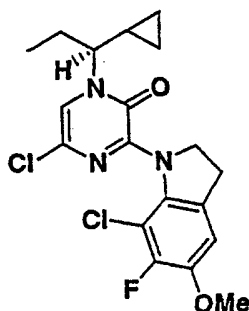
5-chlor-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-3-(5,7-dibrom-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dichlor-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinonu a 5,7-dibrom-indolinu jako výchozích složek. T.t. 165 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,49 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,32 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 4,06 (app. q, $J=8,0$ Hz, 1H), 3,15 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 1,99-1,74 (m, 2H), 1,11-0,99 (m, 1H), 0,94 (t, $J=7,5$ Hz, 3H), 0,88-0,73 (m, 1H), 0,57-0,46 (m, 2H), 0,39-0,27 (m, 1H); HRMS (CI), vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OBr}_2\text{Cl}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 485,9583; nalezeno m/z 485,9604.

Příklad 519

5-chlor-3-(7-chlor-6-fluor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dichlor-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinonu a 7-chlor-6-fluor-5-methoxyindolinu jako výchozích složek. T.t. 127-129 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,96 (s, 1H), 6,79 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 4,33 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 4,11-4,00 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,08 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 1,94-1,74 (m, 2H), 1,07-0,97 (m, 1H), 0,92 (t, $J=7,3$ Hz, 3H), 0,80-0,73 (m, 1H), 0,55-0,44 (m, 2H), 0,34-0,25 (m, 1H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2\text{F}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 412,0995; nalezeno m/z 412,1001.

Příklad 520

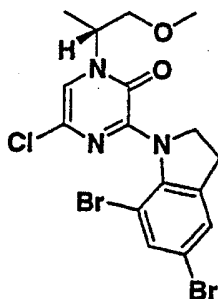
5-chlor-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-
-[(1R)-2-methoxy-1-methylethyl]-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dichlor-1-[(1R)-2-methoxy-1-methylethyl]-2(1H)-pyrazinonu a 5,7-dichlor-indolinu jako výchozích složek. T.t. 93-95 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,18 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,45 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 3,62-3,56 (m, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,12 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 0,90-0,86 (m, 3H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 388,0386; nalezeno m/z 388,0358.

Příklad 521

5-chlor-3-(5,7-dibrom-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-
-[(1R)-2-methoxy-1-methylethyl]-2(1H)-pyrazinon

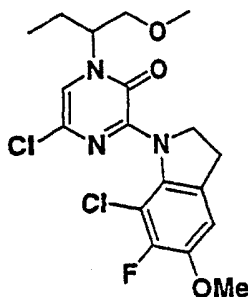


Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dichlor-1-[(1R)-2-

-methoxy-1-methylethyl]-2(1H)-pyrazinonu a 5,7-dibrom-indolinu jako výchozích složek. T.t. 119-120 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,47 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,14-5,09 (m, 1H), 4,32 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 3,62-3,52 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,11 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 1,40 (d, $J=7,0$ Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{Br}_2\text{Cl}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 474,9298; nalezeno m/z 474,9285.

Příklad 522

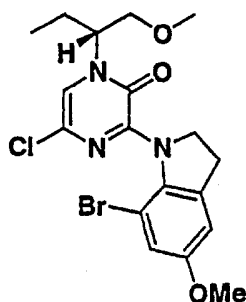
5-chlor-3-(7-chlor-6-fluor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dichlor-1-[1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinonu a 7-chlor-6-fluor-5-methoxy-indolinu jako výchozích složek. T.t. 140-142 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,00 (s, 1H), 6,79 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 4,97-4,85 (m, 1H), 4,34 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,65 (dd, $J=10,6, 5,8$ Hz, 1H), 3,54 (dd, $J=10,6, 3,7$ Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,07 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,90-1,72 (m, 2H), 0,92 (t, $J=7,5$ Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}_2\text{F}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 416,0944; nalezeno m/z 416,0995.

Příklad 523

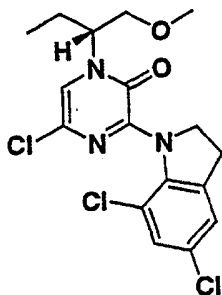
3-(7-brom-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlor-1-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dichlor-1-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinonu a 7-brom-5-methoxy-indolin-hydrochloridu jako výchozích složek. T.t. 102-104 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,00 (s, 1H), 6,92 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 4,99-4,90 (m, 1H), 4,35 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,67 (dd, $J=10,6, 5,5$ Hz, 1H), 3,56 (dd, $J=10,6, 3,7$ Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,10 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 1,92-1,72 (m, 2H), 0,93 (t, $J=7,3$ Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{BrCl}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 442,0533; nalezeno m/z 442,0532.

Příklad 524

5-chlor-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon



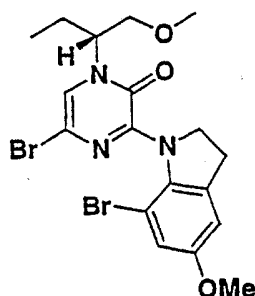
Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dichlor-1-[(1R)-1-

(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinonu a 5,7-dichlor-indolinu jako výchozích složek. T.t. 143-146 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,15 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,32 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 3,65 (dd, $J=10,6$, 5,5 Hz, 1H), 3,54 (dd, $J=10,7$, 3,3 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,10 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 1,88-1,70 (m, 2H), 0,91 (t, $J=7,3$ Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 402,0543; nalezeno m/z 402,0568.

Příklad 525

5-brom-3-(7-brom-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-
-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon

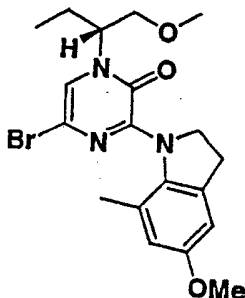


Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dibrom-1-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinonu a 7-brom-5-methoxy-indolin-hydrochloridu jako výchozích složek. T.t. 122-123 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,07 (s, 1H), 6,92 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 4,95-4,80 (m, 1H), 4,34 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,66 (dd, $J=10,7$, 5,5 Hz, 1H), 3,56 (dd, $J=10,3$, 3,3 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,10 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 1,87-1,74 (m, 2H), 0,93 (t, $J=7,4$ Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{Br}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 486,0028; nalezeno m/z 486,0018.

Příklad 526

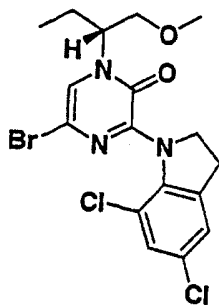
5-brom-3-(5-methoxy-7-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-
-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dibrom-1-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinonu a 5-methoxy-7-methyl-indolin-hydrochloridu jako výchozích složek. T.t. 116-118 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,98 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,58 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 4,97-4,95 (m, 1H), 4,38 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,66 (dd, $J=10,6$, 5,9 Hz, 1H), 3,56 (dd, $J=10,6$, 3,6 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,04 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,92-1,72 (m, 2H), 0,94 (t, $J=7,5$ Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{Br}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 422,1079; nalezeno m/z 422,1097.

Příklad 527

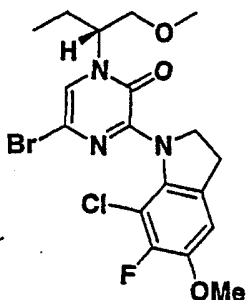
5-brom-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-
-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dibrom-1-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinonu a 5,7-dichlor-indolinu jako výchozích složek. T.t. 150-152 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,18 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,10 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 4,95-4,90 (m, 1H), 4,34 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 3,67 (dd, $J=10,6, 5,8$ Hz, 1H), 3,55 (dd, $J=10,6, 3,5$ Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,12 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 1,92-1,72 (m, 2H), 0,93 (t, $J=7,5$ Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{BrCl}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 446,0038; nalezeno m/z 446,0008.

Příklad 528

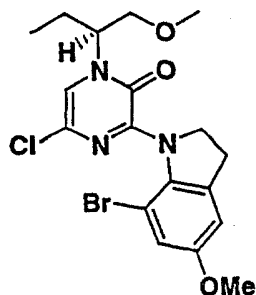
5-brom-3-(7-chlor-6-fluor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dibrom-1-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinonu a 7-chlor-6-fluor-5-methoxyindolinu jako výchozích složek. T.t. 150-152 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,09 (s, 1H), 6,81 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 4,95-4,90 (m, 1H), 4,35 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,67 (dd, $J=10,6, 5,8$ Hz, 1H), 3,56 (dd, $J=10,6, 3,5$ Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,09 (t, $J=8,4$ Hz, 2H), 1,96-1,772 (m, 2H), 0,94 (t, $J=7,5$ Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{BrClF}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 460,0439; nalezeno m/z 460,0460.

Příklad 529

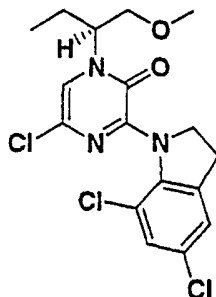
3-(7-brom-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlor-1-
-[(1S)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dichlor-1-[(1S)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinonu a 7-brom-5-methoxy-indolin-hydrochloridu jako výchozích složek. T.t. 100-102 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,00 (s, 1H), 6,92 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 4,99-4,90 (m, 1H), 4,35 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,67 (dd, $J=10,6, 5,7$ Hz, 1H), 3,56 (dd, $J=10,6, 3,5$ Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,10 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 1,92-1,72 (m, 2H), 0,93 (t, $J=7,3$ Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{BrCl}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: 442,0533; nalezeno m/z 442,0516.

Příklad 530

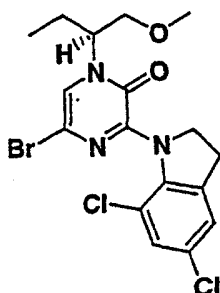
5-chlor-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-
-[(1S)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dichlor-1-[(1S)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinonu a 5,7-dichlor-indolinu jako výchozích složek. T.t. 143-146 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,16 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,93-4,88 (m, 1H), 4,32 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 3,65 (dd, $J=10,6, 5,5$ Hz, 1H), 3,54 (dd, $J=10,6, 3,5$ Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,11 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 1,90-1,70 (m, 2H), 0,91 (t, $J=7,5$ Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 402,0543; nalezeno m/z 402,0520.

Příklad 531

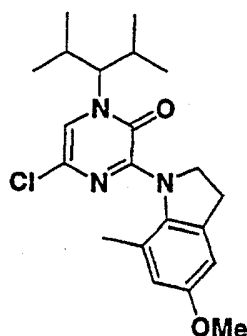
5-brom-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1S)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dibrom-1-[(1S)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinonu a 5,7-dichlor-indolinu jako výchozích složek. T.t. 152-154 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,18 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,10 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 4,93-4,89 (m, 1H), 4,33 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 3,67 (dd, $J=10,6, 5,7$ Hz, 1H), 3,55 (dd, $J=10,6, 3,3$ Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,12 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 1,92-1,72 (m, 2H), 0,93 (t, $J=7,3$ Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{BrCl}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 446,0038; nalezeno m/z 446,0050.

Příklad 532

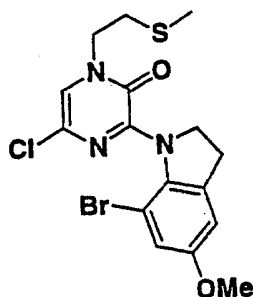
5-chlor-3-(5-methoxy-7-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[2-methyl-1-(1-methylethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dichlor-1-(1-isopropyl-2-methylpropyl)-2(1H)-pyrazinonu a 5-methoxy-7-methylindolin-hydrochloridu jako výchozích složek. T.t. 94-96 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,70 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,59 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 4,73 (t, $J=7,7$ Hz, 1H), 4,35 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,05 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,00 (d, $J=7,0$ Hz, 6H), 0,90 (d, $J=7,0$ Hz, 6H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: 390,1948; nalezeno m/z 390,1958.

Příklad 533

3-(7-brom-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlor-1-[2-(methylthio)ethyl]-2(1H)-pyrazinon

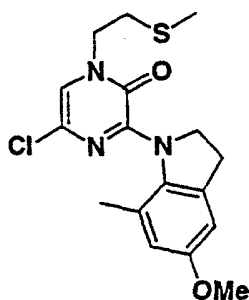


Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu

popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dichlor-1-[2-(methylthio)ethyl]-2(1H)-pyrazinonu a 7-brom-5-methoxyindolin-hydrochloridu jako výchozích složek. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,93 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,79 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 4,36 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 4,05 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,10 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,90 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,17 (s, 3H); HRMS (CI), vypočteno pro $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{SBrCl}$ (M^+): 428,9913; nalezeno m/z 428,9899.

Příklad 534

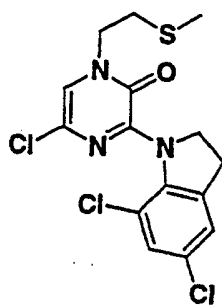
5-chlor-3-(5-methoxy-7-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[2-(methylthio)ethyl]-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dichlor-1-[2-(methylthio)ethyl]-2(1H)-pyrazinonu a 5-methoxy-7-methylindolin-hydrochloridu jako výchozích složek. T.t. 111-113 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,80 (s, 1H), 6,68 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 4,40 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 4,04 (t, $J=7,1$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,04 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 2,89 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); HRMS (CI), vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{SCl}$ (M^+): 365,0965; nalezeno m/z 365,0967.

Příklad 535

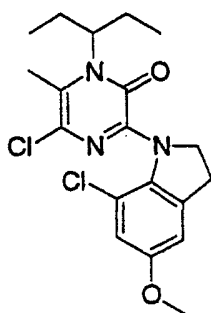
5-chlor-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[2-(methylthio)ethyl]-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dichlor-1-[2-(methylthio)ethyl]-2(1H)-pyrazinonu a 5,7-dichlorindolinu jako výchozích složek. T.t. 127-128 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,19 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,36 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 4,06 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,13 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 2,89 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,16 (s, 3H); HRMS (CI), vypočteno pro $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{OSCl}_3$ (M^+): 388,9923; nalezeno m/z 388,9920.

Příklad 536

5-chlor-3-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-ethylpropyl)-6-methyl-2(1H)-pyrazinon



Část A: Roztok 1-ethylpropylaminu (1,97 g, 22,6 mmol) v acetonitrilu (50 ml) se zpracuje s K_2CO_3 (9,3 g, 67,7 mmol) a s 2-brompropionitrilem (3,0 g, 22,6 mmol) a s KI (4,13 g, 24,9 mmol). Směs se zahřívá 20 h při 55 °C. Pak se směs ochladí na

teplotu místnosti a zfiltruje se přes vrstvu Celitu. Pak se filtrát zahustí a přečištěním zbytku chromatografií na sloupci silikagelu (2 % MeOH v CH_2Cl_2) se ve formě žlutého oleje získá 2-(1-ethylpropylamino)propionitril (1,04 g, 36% výtěžek).

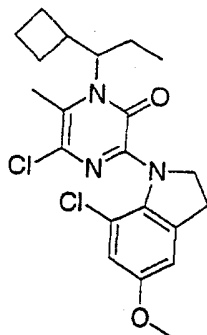
Část B: Roztok 2-(1-ethylpropylamino)propionitrilu (1,0 g, 7,92 mmol) z části A v toluenu (36 ml) se zpracuje s oxalylchloridem (4,1 ml, 47,5 mmol) a reakční směs se zahřívá 20 h při 50 °C. Pak se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a zahustí se. Přečištěním zbytku chromatografií na sloupci silikagelu (10 % EtOAc v hexanech až 20 % EtOAc v hexanech) se ve formě amorfnní žluté tuhé hmoty získá 3,5-dichlor-1-(1-ethylpropyl)-6-methyl-2(1H)-pyrazinon (696 mg, 35% výtěžek). $^1\text{H-NM}$ (CDCl_3) 4,11-4,01 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,45-2,35 (m, 2H), 1,98-1,82 (m, 2H), 0,84 (t, $J=7,5$ Hz, 6H); LRMS (APCI) m/z 248,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, pro $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OCl}_2$ 248,1.

Část C: Roztok 3,5-dichlor-1-(1-ethylpropyl)-6-methyl-2(1H)pyrazinonu připraveného v části B (80 mg, 0,321 mmol) a 7-chlor-5-methoxyindolin (61,9 mg, 0,337 mmol) v THF (1,6 ml) se ochladí na 0 °C a pak se zpracuje s roztokem hexamethyldisilazidu sodného (535 μl , 0,353 mmol, 1 mol/l v THF). Reakční směs se pak nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Pak se směs převede do dělicí nálevky obsahující nasycený NaHCO_3 a vodná vrstva se extrahuje EtOAc (3x20 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí solným roztokem, vysuší se MgSO_4 , zfiltrují se a zahustí se. Přečištěním zbytku chromatografií na sloupci silikagelu (10 % EtOAc v hexanech až 40 % EtOAc v hexanech) se získá požadovaná sloučenina (22 mg, 17% výtěžek) ve formě hnědého oleje. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6,72 (s, 2H), 4,27 (t, $J=7,88$ Hz, 2H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,09 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 2,48-2,38 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,95-1,81 (m, 2H), 0,87 (t, $J=7,5$ Hz, 6H); HRMS

(ESI) m/z 396,1259 [(M+H)⁺, vypočteno pro C₁₉H₂₄N₃O₂Cl₂ 396,1246].

Příklad 537

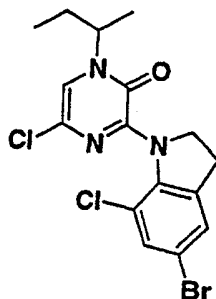
5-chlor-3-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-cyklobutylpropyl)-6-methyl-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví ve formě žluté amorfní tuhé hmoty způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 536 s použitím 1-(1-cyklobutylpropyl)-3,5-dichlor-6-methyl-2(1H)-pyrazinonu a 5-methoxy-7-methylindolinu jako výchozích složek; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,73 (s, 2H), 4,28 (t, J=8,4 Hz, 2H), 4,04-3,97 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,10 (t, J=7,7 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,42-2,35 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 1H), 1,90-1,50 (m, 5H), 1,58-1,50 (m, 1H), 0,86 (t, J=7,3 Hz, 3H); HRMS (ESI m/z 422,1420 [(M+H)⁺ vypočtené pro C₂₁H₂₆N₃O₂Cl₂ 422,1402].

Příklad 538

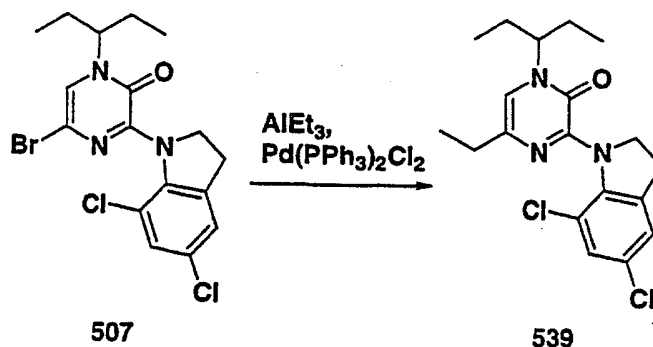
3-(5-brom-7-chlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlor-1-methylpropyl-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dichlor-1-methyl-propyl-2(1H)-pyrazinonu a 5-brom-7-chlorindolinu jako výchozích složek. T.t. 150 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,32 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,97-4,90 (m, 1H), 4,34 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 3,13 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 1,77-1,70 (m, 2H), 1,36 (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 0,91 (t, $J=7,3$ Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OBrCl}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 415,9932; nalezeno m/z 415,9943.

Příklad 539

3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-ethyl-1-(1-ethylpropyl)-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem popsaným pro přípravu sloučeniny (XXXII) (příklad 481 část B) s použitím 5-brom-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-ethyl-

propyl)-2(1H)-pyrazinonu (příklad 507) jako výchozí složky a triethylaluminia místo trimethylaluminia. T.t. 136-137 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,14 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,90-4,79 (m, 1H), 4,30 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 3,14 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 2,44 (q, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,84-1,69 (m, 2H), 1,67-1,61 (m, 2H), 1,18 (t, $J=7,5$ Hz, 3H), 0,86 (t, $J=7,3$ Hz, 6H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{OCl}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 380,1296; nalezeno m/z 380,1280.

Příklad 540

3-(5-brom-7-chlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlor-1-(1-ethylpropyl)-2-(1H)-pyrazinon

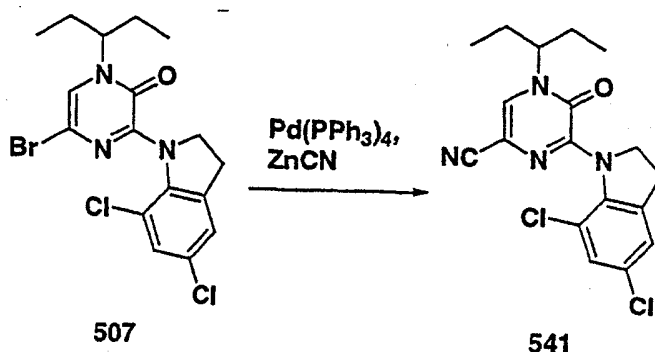


Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dichlor-1-(1-ethylpropyl)-2(1H)pyrazinonu a 5-brom-7-chlorindolinu jako výchozích složek. T.t. 156-157 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,25 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,75-4,69 (m, 1H), 4,27 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 3,07 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 1,78-1,51 (m, 4H), 0,81 (t, $J=7,3$ Hz, 6H); HRMS (ESI, vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OBrCl}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 430,0089; nalezeno m/z 430,0106.

Příklad 541

6-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-4-(1-ethylpropyl)-

-4,5-dihydro-5-oxo-2-pyrazinkarbonitril

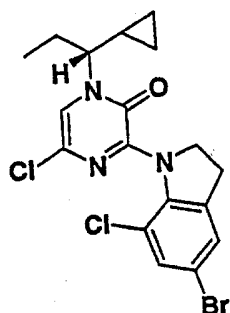


Roztok obsahující 5-brom-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-ethylpropyl)-2(1H)-pyrazinon (sloučenina podle příkladu 507) (100 mg, 0,23 mmol), kyanid zinečnatý (32 mg, 0,28 mmol) a tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0) (32 mg, 25 μmol) v dimethylformamidu (3 ml) se odplyní dusíkem a zahřívá se 5 min v mikrovlnné peci při 175 °. Pak se reakční směs zředí vodou (5 ml) a extrahuje se ethyl-acetátem (2 x 5ml). Spojené organické extrakty se vysuší (MgSO_4), zfiltrují se a zahustí se za sníženého tlaku na surový zbytek. Přечиštěním HPLC (reverzní fáze C18, 95 % vody v acetonitrilu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové až 5 % vody v acetonitrilu s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové, průtoková rychlost 18 ml/min, retenční čas 38,4 min) se ve formě žluté tuhé hmoty získá požadovaný produkt (18 mg, 21 %). T.t. 197-199 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,27 (s, 1H), 7,19 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 4,82-4,77 (m, 1H), 4,33 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 3,15 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 2H), 0,89 (t, $J=7,3$ Hz, 6H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{OCl}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 377,0936; nalezeno m/z 377,0910.

Příklad 542

3-(5-brom-7-chlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlor-1-

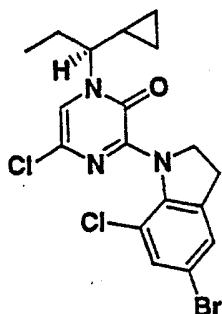
-[(1R)-1-cyklopropyl]-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 1-[(1R)-1-cyklopropyl-propyl]-3,5-dichlor-2(1H)-pyrazinonu a 5-brom-7-chlorindolinu jako výchozích složek. T.t. 154-156 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,31 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,32 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 4,05 (app. q, $J=8,2$ Hz, 1H), 3,14 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 1,96-1,83 (m, 2H), 1,07-1,00 (m, 1H), 0,94 (t, $J=7,3$ Hz, 3H), 0,81-0,75 (m, 1H), 0,55-0,48 (m, 2H), 0,35-0,28 (m, 1H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OBrCl}_2$ $(\text{M}+\text{H})^+$: 442,0089; nalezeno m/z 442,0102.

Příklad 543

3-(5-brom-7-chlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlor-1-
-[(1S)-1-cyklopropyl]-2(1H)-pyrazinon

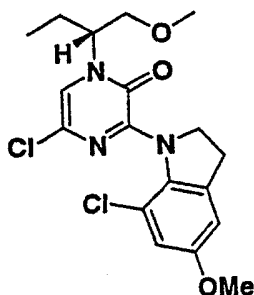


Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 1-[(1S)-1-cyklopropyl-

propyl]-3,5-dichlor-2(1H)-pyrazinonu a 5-brom-7-chlorindolinu jako výchozích složek. T.t. 126-127 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,31 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J=1,4$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,32 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,14 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 1,94-1,78 (m, 2H), 1,05-1,00 (m, 1H), 0,94 (t, $J=7,3$ Hz, 3H), 0,81-0,77 (m, 1H), 0,54-0,48 (m, 2H), 0,34-0,30 (m, 1H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OBrCl}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 442,0089; nalezeno m/z 442,0093.

Příklad 544

5-chlor-3-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-
-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon

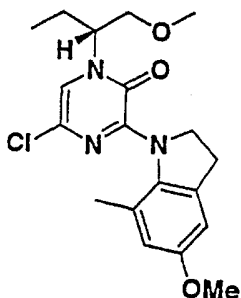


Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dichlor-1-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinonu a 7-chlor-5-methoxyindolin-hydrochloridu jako výchozích složek. T.t. 126-128 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,99 (s, 1H), 6,74 (s, 2H), 5,04-4,90 (m, 1H), 4,35 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,67 (dd, $J=10,6, 5,5$ Hz, 1H), 3,56 (dd, $J=10,6, 3,7$ Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,09 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 1,92-1,72 (m, 2H), 0,93 (t, $J=7,4$ Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 398,1033; nalezeno m/z 398,1064.

Příklad 545

5-chlor-3-(5-methoxy-7-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-

-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon

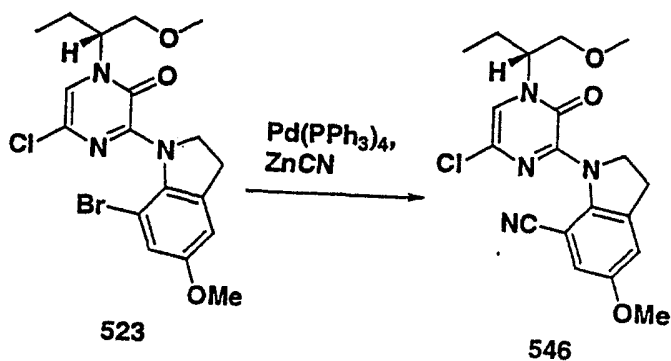


Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dichlor-1-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinonu a 5-methoxy-7-methyl-indolin-hydrochloridu jako výchozích složek. T.t. 62-64 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,92 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,59 (d, J=2,2 Hz, 1H), 5,02-4,92 (m, 1H), 4,38 (t, J=7,7 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,66 (dd, J=10,3, 5,5 Hz, 1H), 3,56 (dd, J=10,6, 3,6 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,04 (t, J=7,7 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,90-1,70 (m, 2H), 0,94 (t, J=7,3 Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočteno pro C₁₉H₂₅N₃O₃Cl₂ (M+H)⁺: 378,1584; nalezeno m/z 378,1604.

Příklad 546

1-[6-chlor-4-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-3,4-dihydro-3-oxopyrazinyl]-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-7-karbonitril

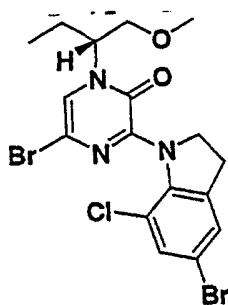


Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu

podle příkladu 541 s použitím 3-(7-brom-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlor-1-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinonu (sloučenina podle příkladu 523) jako výchozí složky. T.t. 141-142 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,11 (s, 1H), 6,99 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 5,00-4,90 (m, 1H), 4,41 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,68 (dd, $J=10,7, 5,2$ Hz, 1H), 3,59 (dd, $J=10,6, 3,3$ Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,11 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 1,95-1,75 (m, 2H), 0,95 (t, $J=7,3$ Hz, 3H); HRMS (CI), vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3\text{Cl}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 388,1302; nalezeno m/z 388,1298.

Příklad 547

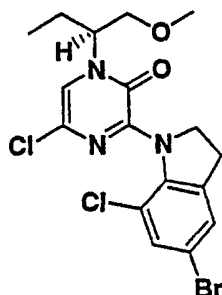
5-brom-3-(5-brom-7-chlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dibrom-1-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinonu a 5-brom-7-chlor-indolinu jako výchozích složek. T.t. 118 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,31 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,98-4,90 (m, 1H), 4,32 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 3,66 (dd, $J=10,7, 5,9$ Hz, 1H), 3,55 (dd, $J=10,6, 3,3$ Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,13 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 1,85-1,74 (m, 2H), 0,93 (t, $J=7,3$ Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{Br}_2\text{Cl}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 489,0543; nalezeno m/z 489,9534.

Příklad 548

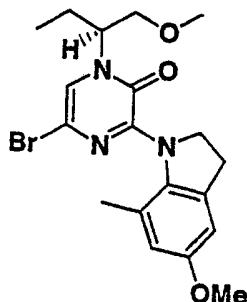
3-(5-brom-7-chlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlor-1-
-[(1S)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dichlor-1-[(1S)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinonu a 5-brom-7-chlor-indolinu jako výchozích složek. T.t. 121-122 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,24 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,90-4,80 (m, 1H), 4,26 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 3,60 (dd, $J=10,2$, 5,5 Hz, 1H), 3,49 (dd, $J=10,6$, 3,3 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,06 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 1,83-1,65 (m, 2H), 0,86 (t, $J=7,4$ Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{BrCl}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: 446,0038; nalezeno m/z 446,0048.

Příklad 549

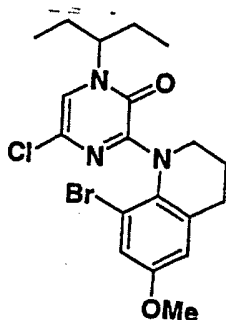
5-brom-3-(5-methoxy-7-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-
-[(1S)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dibrom-1-[(1S)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinonu a 5-methoxy-7-methyl-indolin-hydrochloridu jako výchozích složek. T.t. 115-117 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,98 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,58 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 5,00-4,90 (m, 1H), 4,38 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,66 (dd, $J=10,2, 5,5$ Hz, 1H), 3,56 (dd, $J=10,6, 3,7$ Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,04 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,92-1,70 (m, 2H), 0,94 (t, $J=7,4$ Hz, 3H); HRMS (ESI), vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{Br}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 422,1079; nalezeno m/z 422,1096.

Příklad 550

3-(8-brom-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin)-5-chlor-1-(1-ethylpropyl)-2(1H)-pyrazinon



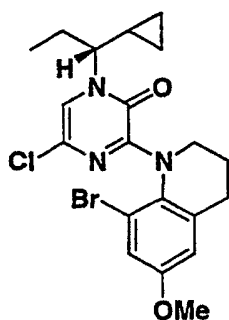
Část A: Roztok 6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolinu (6,19 g, 37,9 mmol) v CH_2Cl_2 (76 ml) se zpracuje s pyridinium-tribromidem (25,42 g, 79,7 mmol). Pak se reakční směs míchá při teplotě místnosti 2 h. Potom se reakční směs zalije nasyceným NaHSO_3 (50 ml) a vodou (50 ml). Dichlormethanová vrstva se oddělí, vysuší se (Na_2SO_4) a zahustí se. Přečištěním zbytku chromatografií na silikagelu s použitím mobilní fáze obsahující 20 % ethyl-acetátu/hexany se získá 8-brom-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (2,93 g, 32% výtěžek): $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,88 (s, 1H), 6,55 (s,

1H), 3,71 (s, 3H), 3,37-3,33 (t, J=6,6, 2H), 2,78-2,74 (t, 2H), 1,97-1,89 (m, 2H); LRMS (AP⁺), pro (M+H)⁺: pro C₁₀H₁₂NOBr vypočteno 241,1; nalezeno 241,0.

Část B: Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dichlor-1-(1-ethylpropyl)-2(1H)pyrazinonu a 8-brom-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolinu jako výchozích složek. T.t. 125-126 °C; HRMS (ESI), vypočteno pro C₁₉H₂₄N₃O₂BrCl (M+H)⁺: 440,0740; nalezeno m/z 440,0750.

Příklad 551

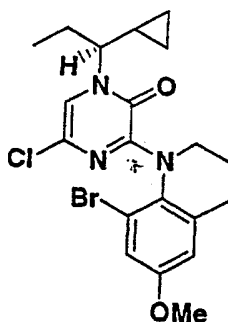
3-(8-brom-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin)-5-chlor-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dichlor-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinonu a 8-brom-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolinu jako výchozích složek. T.t. 127-129 °C; HRMS (ESI), vypočteno pro C₂₀H₂₄N₃O₂BrCl (M+H)⁺: 452,0740; nalezeno m/z 452,0766.

Příklad 552

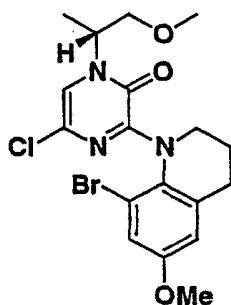
3-(8-brom-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin)-5-chlor-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dichlor-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinonu a 8-brom-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolinu jako výchozích složek. T.t. 118-119 °C; HRMS (ESI), vypočteno pro $C_{20}H_{24}N_3O_2BrCl$ $(M+H)^+$: 452,0740; nalezeno m/z 452,0734.

Příklad 553

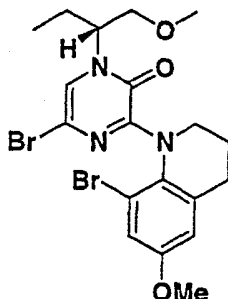
3-(8-brom-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin)-5-chlor-1-[(1R)-2-methoxy-1-methylethyl]-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dichlor-1-[(1R)-2-methoxy-1-methylethyl]-2(1H)-pyrazinonu a 8-brom-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolinu jako výchozích složek. T.t. 146 °C; HRMS (ESI), vypočteno pro $C_{18}H_{22}N_3O_3BrCl$ $(M+H)^+$: 442,0533; nalezeno m/z 442,0557.

Příklad 554

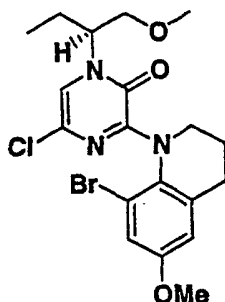
5-brom-3-(8-brom-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin)-1-
-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dibrom-1-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinonu a 8-brom-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolinu jako výchozích složek. T.t. 102-103 °C; HRMS (ESI), vypočteno pro $C_{19}H_{24}N_3O_3Br_2$ (M+H)⁺: 500,0185; nalezeno m/z 500,0205.

Příklad 555

3-(8-brom-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin)-5-chlor-1-
-[(1S)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon

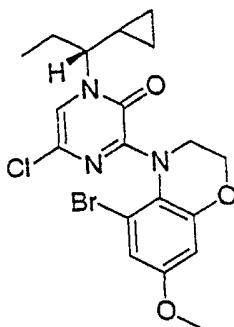


Titulní sloučenina se připraví způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dichlor-1-[(1S)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinonu a 8-brom-6-methoxy-

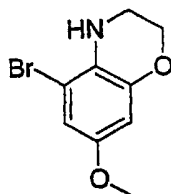
-1,2,3,4-tetrahydrochinolinu jako výchozích složek. T.t. 93-94 °C; HRMS (ESI), vypočteno pro $C_{19}H_{24}N_3O_3BrCl$ (M+H)⁺: 456,0690; nalezeno m/z 456,0670.

Příklad 556

3-(5-brom-7-methoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-
-5-chlor-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinon



Příprava meziproduktu, 5-brom-7-methoxy-3,4-dihydro-
-2H-1,4-benzoxazinu:



Část A: 5-fluor-2-nitrofenol (5,00 g, 31,8 mmol) se spojí s methanolem (120 ml) a směs se zpracuje s methoxidem sodným (4,6 ml, 190,8 mmol, 25% (hmotn./hmotn.) roztok v MeOH). Reakční směs se pak zahřívá 40 h při 60 °C. Pak se směs převede do dělicí nálevky obsahující chladnou HCl 1 mol/l a vodná vrstva se extrahuje EtOAc (3x). Spojené organické vrstvy se promyjí solným roztokem, vysuší se $MgSO_4$, zfiltrují se a zahuštěním se získá ve formě žluté tuhé hmoty 5-methoxy-2-nitrofenol (5,0 g, 93% výtěžek); t.t. 93,0-94,0 °C, ^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 11,05 (s, 1H), 8,03 (d, J=10,3 Hz,

1H), 6,55-6,51 (m, 2H), 3,89 (s, 3H).

Část B: Produkt připravený v části A (3,0 g, 17,7 mmol) se rozpustí v methanolu (120 ml). Pak se reakční nádoba evakuuje a propláchne se dusíkem a pak se vnese 10% Pd/c (600 mg). Pak se směs umístí do Paarovy třepačky na 1 h v atmosféře H₂. Potom se katalyzátor odfiltruje přes vrstvu Celitu a zahuštěním filtrátu se ve formě hnědé tuhé hmoty získá 2-amino-5-methoxyfenol (2,52 g, 100% výtěžek), který se použije přímo v dalším stupni bez dalšího čištění; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,78 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,44 (d, J=2,9 Hz, 1H), 6,35 (dd, J=8,4, 2,9 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H).

Část C: K intenzivně míchanému roztoku produktu připraveného v části B (12,34 g, 88,69 mmol) v suchém acetonu (355 ml) se přidá K₂CO₃ (9,00 g, 68,70 mmol) a potom 1,2-dibromethan (2,50 ml, 28,75 mmol). Pak se v intervalech 30 minut přidají další tři podíly K₂CO₃ (9,00 g, 68,70 mmol) a 1,2-dibromethanu (2,50 ml, 28,75 mmol). Pak se reakční směs zahřívá přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se pak ochladí na teplotu místnosti a zfiltruje se přes vrstvu Celitu. Filtrát se pak zahustí a přečištěním chromatografií na silikagelu (10 % EtOAc . 40 % EtOAc v hexanech) se získá ve formě žlutého oleje 7-methoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin (4,60 g, 31% výtěžek) a výchozí materiál (2,5 g, 20% výchozí složky): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,55 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,42-6,35 (m, 2H), 4,25-4,21 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,38-3,35 (m, 2H); LRMS (APCI) m/z 166,0 [(M+H)⁺ vypočtené pro C₉H₁₂NO₂ 166,2].

Část D: Směs produktu připraveného v části C (4,60 g, 27,85 mmol) a pyridinium-tribromidu (9,80 g, 30,63 mmol) v CH₂Cl₂ (280 ml) se míchá 6,5 h při teplotě místnosti. Pak se

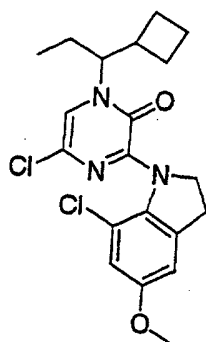
reakční směs zalije nasyceným vodným Na_2SO_3 . Vodná vrstva se pak extrahuje CH_2Cl_2 (3x). Spojené organické vrstvy se promyjí H_2O , solným roztokem, vysuší se MgSO_4 , zfiltrují se a zahustí se. Přečištěním zbytku chromatografií na sloupci silikagelu (10 % EtOAc . 30 % EtOAc v hexanech) se získá ve formě bledě žlutého oleje 5-brom-7-methoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazinu (1,34 g, 20% výtěžek); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,65 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 4,25-4,22 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,46-3,42 (m, 2H).

Příprava titulní sloučeniny podle příkladu 556:

3,5-dichlor-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinon (67,9 mg, 0,275 mmol) a 5-brom-7-methoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin se spojí v THF (1,4 ml). Směs se pak ochladí na 0°C a zpracuje se s NaHMDS (302 μl , 0,302 mmol, 1 mol/l v THF). Pak se chladicí lázeň odstraní a reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Potom se reakční směs vlije do dělicí nálevky obsahující nasycený NaHCO_3 a vodná vrstva se extrahuje EtOAc (3x20 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí solným roztokem, vysuší se MgSO_4 , zfiltrují se a zahustí se. Přečištěním surového produktu chromatografií na sloupci silikagelu (10 % EtOAc až 30 % EtOAc v hexanech) se získá hnědý olej. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,73 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,45 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 4,31-4,00 (m, 5H), 3,75 (s, 3H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,05-1,02 (m, 1H), 0,93 (t, $J=7,3$ Hz, 3H), 0,90-0,75 (m, 1H), 0,52-0,49 (m, 2H), 0,35-0,25 (m, 1H); HRMS (ESI), m/z 453,0459 [M^+ , vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{BrCl}$ 453,0455].

Příklad 557

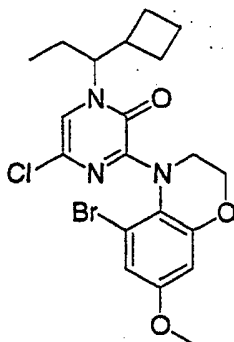
5-chlor-3-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-cyklobutylpropyl)-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví ve formě žlutého oleje způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 413 s použitím 3,5-dichlor-1-(1-cyklobutylpropyl)-2(1H)-pyrazinonu a 7-chlor-5-methoxyindolin-hydrochloridu jako výchozích složek. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,74 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,90-4,80 (m, 1H), 4,34 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,10 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,18-2,12 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 6H), 1,55-1,43 (m, 1H), 0,84 (t, $J=7,5$ Hz, 3H); HRMS (ESI) m/z 408,1270 $[(M+H)^+]$, vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2$ 408,1246].

Příklad 558

3-(5-brom-7-methoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-5-chlor-1-(1-cyklobutylpropyl)-2(1H)-pyrazinon

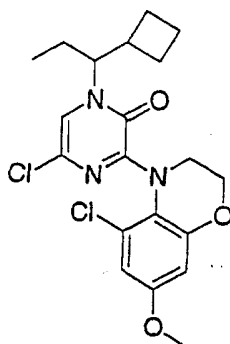


Titulní sloučenina se připraví ve formě hnědého oleje způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 556 s použitím 3,5-dichlor-1-(1-cyklobutylpropyl)-2(1H)-pyrazinonu a 5-brom-7-

methoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazinu jako výchozích složek. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,73 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,45 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 4,90-4,85 (m, 1H), 4,50-3,88 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 2,58-2,50 (m, 1H), 2,18-2,13 (m, 1H), 1,85-1,65 (m, 6H), 1,50-1,40 (m, 1H), 0,83 (t, $J=7,4$ Hz, 3H); HRMS (ESI) m/z 468,0665 [M^+ , vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{BrCl}$ 468,0690].

Příklad 559

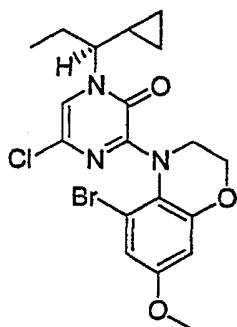
3-(5-brom-7-methoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-5-chlor-1-(1-cyklobutylpropyl)-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví ve formě žlutého oleje způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 556 s použitím 3,5-dichlor-1-(1-cyklobutylpropyl)-2(1H)-pyrazinonu a 5-chlor-7-methoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazinu jako výchozích složek. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,70 (s, 1H), 6,55 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 4,88 (s br, 1H), 4,40-4,00 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 2,60-2,45 (m, 1H), 2,18-2,12 (m, 1H), 1,96-1,60 (m, 6H), 1,56-1,36 (m, 1H), 0,83 (t, $J=7,6$ Hz, 3H); HRMS (ESI) m/z 424,1199 [$(\text{M}+\text{H})^+$, vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{Br}_2$ 424,1195].

Příklad 560

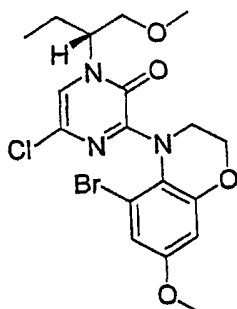
3-(5-brom-7-methoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-5-chlor-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví ve formě oleje způsobem obdobným způsobu popsánému v příkladu 556 s použitím 3,5-dichlor-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinonu a 5-brom-7-methoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazinu jako výchozích složek. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,03 (s, 1H), 6,73 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 4,44-3,89 (m, 5H), 3,75 (s, 3H), 1,96-1,70 (m, 2H), 1,12-1,00 (m, 1H), 0,92 (t, $J=7,3$ Hz, 3H), 0,92 (t, $J=7,3$ Hz, 3H), 0,84-0,72 (m, 1H), 0,56-0,44 (m, 2H), 0,35-0,25 (m, 1H); HRMS (ESI) m/z 454,0518 [$(\text{M}+\text{H})^+$, vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{BrCl}$ 454,0533].

Příklad 561

3-(5-brom-7-methoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-5-chlor-1-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon

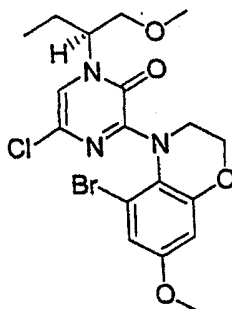


Titulní sloučenina se připraví ve formě oleje způsobem obdobným způsobu popsánému v příkladu 556 s použitím 3,5-dichlor-1-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinonu

a 5-brom-7-methoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazinu jako výchozích složek. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,05 (s, 1H), 6,73 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 5,09-4,86 (m, 1H), 4,50-3,84 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,70-3,52 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,92-0,76 (m, 5H); HRMS (ESI) m/z 457,0410 [M^+ , vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{BrCl}$ 457,0404].

Příklad 562

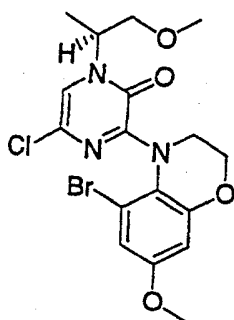
3-(5-brom-7-methoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-5-chlor-1-[(1S)-(1-methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví ve formě oleje způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 556 s použitím 3,5-dichlor-1-[(1S)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinonu a 5-brom-7-methoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazinu jako výchozích složek. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,05 (s, 1H), 6,73 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 5,08-4,86 (m, 1H), 4,52-3,84 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,68-3,52 (m, 2H), 3,34 (m, 3H), 2,00-0,80 (m, 5H); HRMS (ESI) m/z 458,0457 [$(\text{M}+\text{H})^+$, vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{BrCl}$ 458,0482].

Příklad 563

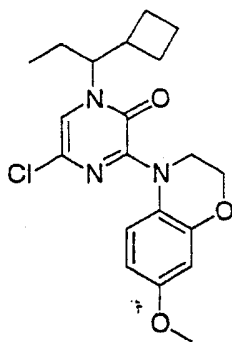
3-(5-brom-7-methoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-5-chlor-1-[(1S)-2-methoxy-1-methylethyl]-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví ve formě oleje způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 556 s použitím 3,5-dichlor-1-[(1S)-2-methoxy-1-methylethyl]-2(1H)-pyrazinonu a 5-brom-7-methoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazinu jako výchozích složek. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,06 (s, 1H), 6,74 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 5,24-5,10 (m, 1H), 4,52-3,86 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,57 (d, $J=3,7$ Hz, 2H), 3,35 (m, 3H), 1,41 (d, $J=6,9$ Hz, 3H); HRMS (ESI) m/z 444,0339 [$(\text{M}+\text{H})^+$, vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4\text{BrCl}$ 444,0326].

Příklad 564

5-chlor-1-(1-cyklobutylpropyl)-3-(7-methoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-2(1H)-pyrazinon

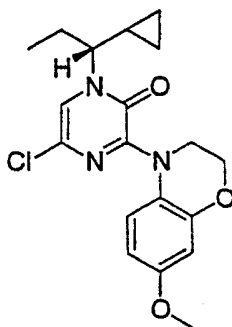


Titulní sloučenina se připraví ve formě oleje způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu aaa s použitím 3,5-dichlor-1-(1-cyklobutylpropyl)-2(1H)-pyrazinonu a 7-methoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazinu jako výchozích

složek. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,91 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,46-6,41 (m, 2H), 4,92-4,82 (m, 1H), 4,34-4,31 (m, 2H), 4,20-4,16 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,64-2,50 (m, 1H), 2,24-2,12 (m, 1H), 1,96-1,40 (m, 7H), 0,84 (t, $J=7,5$ Hz, 3H); HRMS (ESI) m/z 390,1595 $[(M+H)^+]$, vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$ 390,1584].

Příklad 565

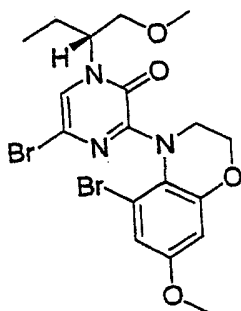
5-chlor-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-3-(7-methoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví ve formě oleje způsobem obdobným způsobu popsánému v příkladu 556 s použitím 3,5-dichlor-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinonu a 7-methoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazinu jako výchozích složek. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,98 (s, 1H), 6,94 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 6,44-6,41 (m, 2H), 4,33-4,30 (m, 2H), 4,18-4,08 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,10-1,00 (m, 1H), 0,95 (t, $J=7,3$ Hz, 3H), 0,81-0,77 (m, 1H), 0,60-0,48 (m, 2H), 0,38-0,20 (m, 1H); HRMS (ESI) m/z 376,1452 $[(M+H)^+]$, vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$ 376,1428].

Příklad 566

3-(5-brom-7-methoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-5-brom-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon



Titulní sloučenina se připraví ve formě oleje způsobem obdobným způsobu popsanému v příkladu 556 s použitím 3,5-dibrom-1-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinonu a 5-brom-7-methoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazinu jako výchozích složek. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,14 (s, 1H), 6,75 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 5,08-4,86 (m, 1H), 4,50-3,88 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,70-3,52 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,92-1,70 (m, 2H), 0,93 (t, $J=7,5$ Hz, 3H); HRMS (ESI) m/z 501,9992 [$(\text{M}+\text{H})^+$, vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{Br}_2$ 501,9977].

Využití

Hodnocení biologické aktivity stanovením vazby na CRF-R1 receptor

Níže je popsán způsob izolace buněčných membrán obsahujících klonované CRF-R1 lidské receptory k použití ve standardním stanovení vazby a rovněž způsob vlastního stanovení.

Potřebná mRNA se izoluje z lidského hippocampu. Získaná mRNA se reverzně transkribuje za použití oligo (dt) 12-18 a kódující region se amplifikuje metodou PCR od start kodónu do stop kodónu. Získaný PCR fragment se klonuje do EcoRV místa

pGEMV odkud se vyjme za použití XhoI + XbaI a klonuje se do XhoI + XbaI míst vektoru pm3ar (který obsahuje CMV promotor, SV40 't' místo pro sestřih a časně poly-A signály, sekvenci rozpoznávající počátek replikace viru Epstein-Barr a selektovatelný hygromycinový marker). Získaný expresní vektor nazvaný phchCRFR se transfektuje do buněk 293EBNA a buňky které si zachovávají episom se selektují v přítomnosti 400 μ M hygromycinu. Buňky které přežijí selekci po dobu 4 týdnů se spojí, vytvoří se jim podmínky pro kultivaci v suspenzi a použijí se k získání membrán pro stanovení vazby popsané níže. Podíly obsahující asi 1×10^8 suspendovaných buněk se odstředí a získané pelety se zmrazí.

Při stanovení vazby se zmrazená peleta popsaná výše obsahující buňky 293EBNA transfektované hCRFR1 receptory homogenizuje v 10 ml ledově chladného tkáňového pufru (obsahuje 50 mM HEPES pufru pH 7,0, 10 mM $MgCl_2$, 2 mM EGTA, 1 μ g/ml aprotininu, 1 μ g/ml leupeptinu a 1 μ g/ml pepstatinu). Homogenizát se odstřeďuje 12 minut při 40 000xg a po odstředění se vzniklá peleta rehomogenizuje v 10 ml tkáňového pufru. Po dalším odstředění při 40 000xg po 12 minut se peleta resuspenduje pro použití ve stanovení na koncentraci proteinu 360 μ g/ml.

Stanovení vazby se provede v 96jamkových destičkách; každá jamka má kapacitu 300 μ l. Do každé jamky se vnese 50 μ l příslušného ředění testovaného léčiva (konečná koncentrace léčiv je v rozmezí 10^{-10} - 10^{-5} M), 100 μ l ^{125} I-ovčího-CRF (^{125} I-o-CRF) (konečná koncentrace 150 pM) a 150 μ l buněčného homogenátu popsaného výše. Destičky se pak inkubují 2 hodiny při teplotě místnosti a pak se inkubát zfiltruje přes filtry GF/F (předem nasycené 0,3% polyethyleniminem) s použitím vhodného systému pro sklizeň buněk. Filtry se pak dvakrát promyjí ledově

chladným puforem pro stanovení, pak se vyjmou a na počítači gama částic se stanoví radioaktivita jednotlivých filtrů.

Křivky inhibice vazby ^{125}I -o-CRF na buněčné membrány při různých ředěních hodnoceného léčiva se hodnotí iteračním programem pro vyhodnocování křivek LIGAND (P.J.Munson a D.Rodbard, *Anla.Biochem.* 107:220 (1980), kde s použitím uvedeného programu se získají hodnoty K_i inhibice, které se pak použijí k vyhodnocení biologické aktivity.

Sloučenina se považuje za aktivní, pokud má hodnotu K_i pro inhibici CRF menší než asi 10 000 nM. Výhodné sloučeniny mají hodnotu K_i pro inhibici CRF menší než asi 1000 nM. Ještě výhodnější sloučeniny mají hodnotu K_i pro inhibici CRF menší než asi 100 nM.

Bylo prokázáno, že ve stanovení vazby na CRF-R1 receptor v testu stanovení biologické aktivity mají sloučeniny podle vynálezu hodnoty K_i pro inhibici CRF menší než asi 10 000 nM.

Alternativní test hodnocení biologické aktivity metodou stanovení vazby na CRF-R1 receptor

Níže je popsán způsob izolace buněčných membrán obsahujících klonované CRF-R1 lidské receptory k použití ve standardním stanovení vazby a rovněž způsob vlastního stanovení.

Potřebná mRNA se izoluje z lidského hippocampu. Získaná mRNA se reverzně transkribuje za použití oligo (dt) 12-18 a kódující region se amplifikuje metodou PCR od start kodónu do stop kodónu. Získaný PCR fragment se klonuje do EcoRV místa pGEMV odkud se vyjme za použití XhoI + XbaI a klonuje se do

XhoI + XbaI míst vektoru pm3ar (který obsahuje CMV promotor, SV40 't' místo pro sestřih a časné poly-A signály, sekvenci rozpoznávající počátek replikace viru Epstein-Barr a selektovatelný hygromycinový marker). Získaný expresní vektor nazvaný phchCRFR se transfektuje do buněk 293EBNA a buňky které si zachovávají episom se selektují v přítomnosti 400 μ M hygromycinu. Buňky které přežijí selekci po dobu 4 týdnů se spojí, vytvoří se jim podmínky pro kultivaci v suspenzi a použijí se k získání membrán pro stanovení vazby popsané níže. Buňky HEK 293 EBNA-1 (HEK 293E, Invitrogen, CA) se transfektují vektorem kódujícím lidský CRF-R1 gen standardním způsobem s použitím kalcium-fosfátu. Sekvence vektoru zahrnuje část rozpoznávající oriP počátek replikace, umožňující zachování episomu v buňkách exprimujících gen EBNA-1 a gen rezistence na hygromycin. Po transfekci se buňky sklídí a vnesou se do média obsahujícího hygromycin pro selekci buněk exprimujících CRF-R1. Po izolaci se buněčný pool CL0138 vyhodnotí testem s použitím radioligandu a funkčním testem. Buňky se pak uchovávají v Dulbecco-modifikovaném Eagle médiu (DMEM) obsahujícím 10 % obj./obj. fetálního hovězího séra, 2 mM L-glutaminu a 400 μ g/ml hygromycinu. Pelety obsahující buňky výše uvedené buněčné linie se použijí v CRF₁ kompetitivním stanovení vazby. Alikvotní podíly obsahující asi 1×10^8 suspendovaných buněk se pak odstředí a získané pelety se pak zmrazí a uchovávají se při -80 °C.

Jako zdroj membrán exprimujících receptory CRF₁ receptory se ve stanovení vazby se použije zmrazená peleta popsaná výše obsahující buňky 293EBNA transfektované hCRF₁ receptory nebo tkáň frontální mozkové kůry krysy vyjmuté ze zmrazených mozků krys. Tkáň nebo pelety nebo celé buňky se nechají roztát na ledu a homogenizují se v tkáňovém pufru (obsahuje 50 mM HEPES, 10 mM MgCl₂, 2 mM EGTA, a po 1 μ g/l aprotininu, leupeptinu a

pepstatinu, pH 7 při 23 °C) s použitím Brinkmanova Polytronu (PT-10, nastavení 6 na 10 sekund). Homogenát se pak odstřeďuje 12 minut při 48 000xg a získaná peleta se promyje s použitím dalšího stupně zahrnujícího resuspendaci a odstředění.

Membrány z frontální mozkové kůry krysy se zpracují podobně s tím rozdílem, že postup zahrnuje ještě jeden stupeň zahrnující promývání/odstředění. Finální peleta se suspenduje v tkáňovém pufru a koncentrace proteinu se stanoví stanovením s kyselinou bicinchoninovou (BCA) (Pierce, Rockford, IL) s použitím hovězího sérového albuminu jako standardu. Rovnovážné

kompetitivní stanovení vazby pro zjištění vazebných afinit sloučenin na CRF₁ receptory se provede modifikací způsobu popsaného výše (Arvantis a sp., 1999; Romiger a sp., 1998). Všechny ligandy mající o malé velikosti molekuly se nejprve uvedou do roztoku do 100% DMS v koncentraci 10⁻² mol/l a pak se ředí do pufru pro stanovení který má stejné složení jako tkáňový pufr s tím rozdílem, že obsahuje 0,15 mM bacitracinu a 0,1 % hmotn./obj. ovalbuminu. Kompetiční stanovení se provedou na 96jamkových destičkách pro jedno použití v celkovém objemu 300 µl. Reakce se zahájí přidavkem 50 µl sloučenin účastnících se kompetiční reakce ve 12 koncentracích (konečné koncentrace jsou v rozmezí od 10⁻¹¹ do 10⁻⁵ M), 100 µl pufru pro stanovení obsahujícího radioligand, [¹²⁵I]ovčí CRF (konečná koncentrace 150 pM) a 150 µl membránového homogenizátu (obsahujícího 5-10 µg proteinu). Reakční směsi se pak inkubují do rovnováhy 2 h při 23 °C. Specifická vazba se stanoví pomocí 10 µM DMP 696 nebo SC241 pro CRF₁ receptory. Kompetiční stanovení vazby se ukončí rychlou filtrací přes filtry ze skleněných vláken GF/C (předem napuštěné roztokem 0,3 % obj./obj. polyethyleniminu) s použitím zařízení pro sklizeň buněk z 96jamkových destiček s následným dvojnásobným až trojnásobným promytím filtrů 0,3 ml chladného promývacího pufru (PBS, pH 7,0, s obsahem 0,01 % Tritonu X-100). Filtry se pak vysuší a vyhodnotí se na

počítači gama částic nebo na přístroji Packard Top Counter pro 96jamkové destičky s 80% účinností. Kompetiční stanovení vazby s použitím frontální mozkové kůry krys se provede obdobně s tím rozdílem, že se použije odlišná koncentrace radioligandu, [^{125}I]-ovčího CRF (konečná koncentrace asi 200 pM) a membránového proteinu (40-65 μg /jamka).

Inhibice vazby [^{125}I]-ovčího CRF na buňky membrány v závislosti na zvyšujících se koncentracích hodnocených léčiv se analyzuje vyhodnocením získaných dat v kompetiční rovnici pomocí programu pro iterační nelineární regresi Prism (GraphPad Prism, San Diego, Ca) k získání vazebných afinit (hodnoty IC_{50} nebo K_i) ligandů pro CRF_1 receptory. Sloučenina se považuje za aktivní jestliže má hodnotu K_i pro inhibici vazby [^{125}I]-ovčího CRF menší než asi 10 000 nM.

Inhibice aktivity adenylátcyklasy stimulovaná CRF

Stanovení inhibice aktivity adenylátcyklasy stimulované CRF je možné provést způsobem popsáným autory Battaglia a sp., Synapse 1:572 (1987). Stručně popsané, stanovení se provede při 37 °C během 10 minut v 200 ml pufru obsahujícího 100 mM Tris-HCl (pH 7,4 při 37 °C), 10 mM MgCl_2 , 0,4 mM EGTA, 0,1 % BSA, 1 mM isobutylmethylxanthinu (IBMX), 250 j/ml fosfokreatinkinasy, 5 mM kreatin-fosfátu, 100 mM guanosin-5'-trifosfátu, 100 nM oCRF, antagonistické peptidy (koncentrace v rozmezí 10^{-9} až 10^{-6}M) a 0,8 mg (vlhká hmotnost) originální tkáně. Reakce se zahájí přidavkem 1 mM $\text{ATP}[^{32}\text{P}]\text{ATP}$ (asi 2-4 mCi/zkumavka) a ukončí se přidavkem 100 ml 50 mM Tris-HCl, 45 mM ATP a 2 % natrium-dodecylsulfátu. K monitorování výtěžku cAMP se do každé zkumavky před separací vnese 1 μl [^3H]cAMP (asi 40 000 dpm). Separace [^{32}P]cAMP od [^{32}P]ATP se provede na sloupcích Dowexu a oxidu hlinitého sekvenční elucí.

Biologické stanovení in vivo

Aktivitu sloučenin podle vynálezu in vivo je možné stanovit některým z dostupných a v oboru uznávaných biologických stanovení. Mezi takové typické testy patří šokový akustický test, schodišťový test a test chronického podávání. Výše uvedené a další modelové zkoušky vhodné pro hodnocení sloučenin podle vynálezu jsou popsány v práci C.W.Berridge a A.J.Dunn, BrainResearch Reviews 15:71 (1990).

K hodnocení sloučenin je možné zvolit libovolné druhy hlodavců nebo malých savců.

Sloučeniny podle vynálezu je možné využít při léčení nerovnováh spojených s abnormálními hladinami faktoru uvolňujícího kortikotropin u pacientů trpících depresí, afektivními poruchami a/nebo úzkostí.

Sloučeniny podle vynálezu je k léčení uvedených poruch možné podávat způsoby, při kterých dochází ke styku účinné složky s místem působení účinné složky v těle savce. Sloučeniny podle vynálezu je možné podávat každým způsobem vhodným pro použití ve spojení s farmaceutickými prostředky, a to jak jako jednotlivé léčivo nebo ve spojení s dalšími terapeutickými prostředky. Sloučeniny podle vynálezu je možné podávat samotné, ale obvykle se podávají s farmaceuticky přijatelným nosičem vybraným na základě zvoleného způsobu podání a standardní farmaceutické praxe.

Velikost podané dávky se bude lišit v závislosti na použití a na známých faktorech jako je farmakodynamický charakter daného prostředku a způsob a cesta podání; věk

příjemce jeho hmotnost a zdravotní stav; podstata a závažnost symptomů; druh současně probíhající terapie; a požadovaný účinek. Při léčení výše uvedených chorob a stavů se sloučeniny podle vynálezu podávají orálně v denní dávce účinné složky od 0,002 do 200 mg/kg tělesné hmotnosti. Obvykle je k dosažení požadovaného farmakologického účinku účinná dávka 0,01 až 10 mg/kg podaná denně v jedné až v čtyřech rozdělených dávkách.

Lékové formy (kompozice) vhodné k podávání obsahují od asi 1 mg do asi 100 mg účinné složky v jednotkové dávce léčiva. V těchto farmaceutických kompozicích je obsah účinné složky obvykle v rozmezí od asi 0,5 do 95 % hmotnostních vztažených na celkovou hmotnost kompozice.

Účinnou složku je možné podávat v tuhých lékových formách jako jsou tobolky, tablety a prášky; nebo v tekutých lékových formách jako jsou tinktury, sirupy a/nebo suspenze. Sloučeniny podle vynálezu je možné rovněž podávat parenterálně ve sterilních tekutých lékových formách.

Pro použití v želatinových tobolkách je možné použít kompozici obsahující účinnou složku a vhodný nosič jako je, ale bez omezení na uvedené prostředky, laktosa, škrob, magnesium-stearát, kyselina stearová nebo deriváty celulosy. Podobná ředidla je možné použít k přípravě lisovaných tablet. Jak tablety tak tobolky je možné připravit ve formě s řízeným uvolňováním umožňujícím kontinuální uvolňování léčiva v závislosti na čase. Lisované tablety mohou být opatřené potahovou cukernou vrstvou nebo filmovým potahem k zamaskování nepříjemné chuti, nebo k ochraně účinné složky před vnějšími atmosférickými vlivy, nebo k dosažení selektivního rozpadu tablety v gastrointestinálním traktu.

Tekuté lékové formy pro orální podání mohou obsahovat barviva a aromatizující přísady k dosažení lepší přijatelnosti léčiva pro pacienta.

Vhodné nosiče pro parenterální podání obecně zahrnují vodu, farmaceuticky přijatelné oleje, solný roztok, vodnou dextrosu (glukosu) a příbuzné roztoky cukrů, a glykoly jako je propylenglykol nebo polyethylenglykol. Roztoky pro parenterální podání výhodně obsahují ve vodě rozpustnou sůl účinné složky, vhodné stabilizátory a je-li to potřebné, tlumivé prostředky. Vhodnými stabilizačními prostředky jsou antioxidační prostředky jako je hydrogensířičitan sodný, sířičitan sodný nebo kyselina askorbová, buď jednotlivě, nebo kombinovaně. Rovněž je možné použít kyselinu citronovou a její sole a EDTA. Kromě toho mohou parenterální roztoky obsahovat konzervační prostředky jako je benzalkonium-chlorid, methylparaben nebo propylparaben, a chlorbutanol.

Vhodné farmaceuticky přijatelné nosiče jsou popsány v práci "Remington's Pharmaceutical Sciences", A.Osol, standardní práci z tohoto oboru.

Jako vhodné lékové formy pro podání sloučenin podle vynálezu je možné uvést následující lékové formy:

Tobolky

Tobolky ve velkém počtu se připraví naplněním tvrdých želatinových tobolek složených ze dvou částí směsí obsahující 100 mg upráškované účinné složky, 150 mg laktosy, 50 mg celulosy a 6 mg magnesium-stearátu.

Měkké želatinové tobolky

Připraví se směs účinné složky v jedlém oleji jako je sojový olej, olej z bavlníkových semen nebo olivový olej a vstříkuje se způsobem pozitivního vnesení do želatiny k přípravě měkkých želatinových tobolek obsahujících 100 mg účinné složky. Tobolky se pak promyjí a vysuší.

Tablety

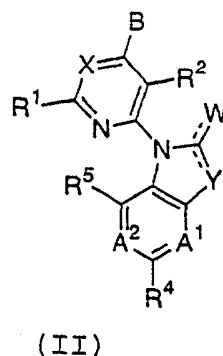
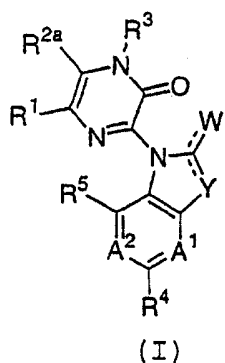
Tablety ve velkém počtu se připraví obecně známými způsoby tak, aby dávková jednotka, tj. jedna tableta, obsahovala 100 mg účinné složky, 0,2 mg koloidního oxidu křemičitého, 5 mg magnesium-stearátu, 275 mg mikrokrytalické celulosy, 11 mg škrobu a 98,8 mg laktosy. Ke korekci chuti nebo vůně nebo k oddálení adsorbce je možné aplikovat vhodné potahy.

Sloučeniny podle vynálezu je možné rovněž použít jako reagenční prostředky nebo standardy v biochemických studiích neurologických funkcí, dysfunkcí a chorob.

Přestože vynález je popsán pomocí některých výhodných provedení a příkladů, pracovníkům v oboru bude zřejmé, že jsou možná i další provedení. Vynález tedy není omezený na konkrétní popsaná provedení a příklady, ale umožňuje jejich modifikace nebo variace bez toho, že by došlo k odchýlení od podstaty vynálezu, jejíž plný rozsah je vymezený v připojených patentových nárocích.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce (I) nebo (II):



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, kde:

X znamená N nebo CR^1 ;

s výhradou, že když X znamená N, R^1 nemůže znamenat ani $-NR^9R^{10}$ ani $-NR^9COR^9$;

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

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

R^Y nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, methyl, ethyl a halogen C_1 - C_2 alkyl;

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

R^1 nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, halogen, $-CN$, halogen C_1 - C_4 alkyl,

$-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{COR}^9$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{OR}^{10}$, SH , $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkynyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$, a $\text{C}_4\text{-C}_8\text{cykloalkylalkyl}$;

kde každá ze skupin zahrnujících $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkynyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$ nebo $\text{C}_4\text{-C}_8\text{cykloalkylalkyl}$ je případně substituovaná skupinou ze skupiny zahrnující halogen, CN , $\text{halogenC}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{COR}^9$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{OR}^{10}$, SH nebo $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$;

R^2 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H , halogen, CN , $\text{halogenC}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, NR^9COR^9 , $-\text{COR}^{10}$, $-\text{OR}^{10}$, SH , $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$ nebo $\text{C}_4\text{-C}_8\text{cykloalkylalkyl}$; kde každá ze skupin zahrnujících $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$ nebo $\text{C}_4\text{-C}_8\text{cykloalkylalkyl}$ je případně substituovaná skupinou ze skupiny zahrnující halogen, CN , $\text{halogenC}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{COR}^9$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{OR}^{10}$, SH nebo $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$;

R^{2a} znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H , F , Cl , Br , $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, methyl, ethyl, propyl, cyklopropyl, cyklobutyl, methoxy, ethoxy, propoxy, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{alkoxy}$, cyklopropyloxy-, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ nebo $\text{N}(\text{H})\text{CF}_3$;

R^3 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{alkenyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{alkynyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{cykloalkyl}$, $\text{C}_4\text{-C}_{12}\text{cykloalkylalkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{alkoxyalkyl}$, $\text{C}_5\text{-C}_{10}\text{cykloalkenyl}$ nebo

C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl;

kde jeden atom uhlíku v každém z cykloalkylových kruhů může být nahrazený O, S nebo NR⁹; a kde každá ze skupin zahrnujících C₁-C₁₀alkyl, C₃-C₁₀alkenyl, C₃-C₈alkynyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₁₀cykloalkenyl nebo C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl je případně substituovaná 1, 2 nebo 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₁₀alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, halogen, halogenC₁-C₄alkyl, kyan, -OR⁷, SH, -S(O)_nR¹¹, -COR⁶, -NHR⁶SO₂R⁸, -OC(O)NR⁶R⁷, -N₃, -OC(O)OR⁷, -CO₂R⁸, -OC(O)R⁶, -NR⁷COR⁶, -N(COR⁶)₂, -NR⁷CONR⁶R⁷, -NR⁷CO₂R⁸, -NR⁶R⁷, -CONR⁶R⁷, -CO₂H, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

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

R^{3a} a R^{3b} každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C₁-C₁₀alkyl, C₂-C₁₀alkenyl, C₂-C₁₀alkynyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₁₀cykloalkenyl a C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl;

kde jeden atom uhlíku v každém z cykloalkylových kruhů může být nahrazený O, S nebo NR⁹; a kde každá ze skupin zahrnujících C₁-C₁₀alkyl, C₂-C₁₀alkenyl, C₂-C₁₀alkynyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₁₀cykloalkenyl a C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl je případně substituovaná 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₁₀alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, halogen, halogenC₁-C₄alkyl, kyan, -OR⁷, SH, -S(O)_nR¹¹, -COR⁶, -CO₂R⁸, -OC(O)R⁶, -NR⁷COR⁶, -N(COR⁶)₂, -NR⁷CONR⁶R⁷, -NR⁷CO₂R⁸,

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

R^4 znamená skupinu při každém výskytu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující $-\text{H}$, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{COR}^9$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NO}_2$, halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, $\text{halogenC}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{halogenC}_1\text{-C}_6\text{alkoxy}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkynyl}$, aryl a heteroaryl;

kde skupiny zahrnující $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, $\text{halogenC}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkenyl}$ a $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkynyl}$ jsou případně substituované $-\text{OR}^{10}$, $-\text{COR}^9$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$ nebo halogenem;

A^1 znamená CR^5 nebo N ;

A^2 znamená CR^5 nebo N ;

R^5 znamená skupinu při každém výskytu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující $-\text{H}$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{alkyl}$, $\text{halogenC}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{halogenC}_1\text{-C}_4\text{alkoxy}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{alkynyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$, $\text{C}_4\text{-C}_{12}\text{cykloalkylalkyl}$, $-\text{NO}_2$, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{COR}^7$, $-\text{NR}^6\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{COR}^6$, $-\text{OR}^7$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{CO}(\text{NOR}^9)\text{R}^{11}$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ a $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11}$;

kde skupiny ze skupiny zahrnující $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{alkynyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$ a $\text{C}_4\text{-C}_{12}\text{cykloalkylalkyl}$ jsou případně substituované 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_4\text{alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_4\text{alkynyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$, $\text{C}_4\text{-C}_8\text{cykloalkylalkyl}$, $\text{halogenC}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $-\text{NO}_2$, halogen, CN , $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{COR}^7$, $-\text{NR}^6\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{COR}^6$, $-\text{OR}^7$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{CO}(\text{NOR}^9)\text{R}^7$ a $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11}$;

alternativně mohou dvě skupiny R^5 umístěné na sousedících atomech tvořit 5-7členný kondenzovaný kruh, částečně nasycený nebo nenasycený, případně obsahující 1-2 -O- nebo -SO_n- nebo 1-3 atomy N jako heteroatomy s tou výhradou, že kruh neobsahuje žádné vazby S-S, O-O, S-O nebo N-S;

kde uvedený 5-7členný kondenzovaný kruh je případně substituovaný skupinou zvolenou ze skupiny zahrnující C₁-C₄alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₈cykloalkylalkyl, halogenC₁-C₄alkyl, -NO₂, halogen, CN, -NR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -NR⁶CO₂R⁸, -COR⁶, -OR⁷, -CONR⁶R⁷, -CO₂R⁸, -CO(NOR⁹)R⁷ a -S(O)_nR¹¹;

R⁶ a R⁷ nezávisle na sobě a při každém výskytu každý znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, C₁-C₆alkyl, halogenC₁-C₄alkyl, C₂-C₈alkoxyalkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, C₅-C₁₂bis(alkoxy)alkyl, aryl, aryl(C₁-C₄alkyl)-, heteroaryl nebo heteroaryl(C₁-C₄alkyl);

alternativně NR⁶R⁷ tvoří piperidin, pyrrolidin, piperazin, N-methylpiperazin, morfolin nebo thiomorfolin;

R⁸ znamená nezávisle při každém výskytu skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C₁-C₄alkyl, halogenC₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, aryl, aryl(C₁-C₄alkyl)-, heteroaryl nebo heteroaryl(C₁-C₄alkyl);

R⁹ a R¹⁰ každý nezávisle a při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, C₁-C₄alkyl, halogenC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₂-C₆alkoxyalkyl a C₄-C₇cykloalkylalkyl;

R^{11} nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, aryl, aryl(C_1 - C_4 alkyl)-, heteroaryl, heteroaryl(C_1 - C_4 alkyl) nebo $-NR^6R^7$;

R^{12} nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, nebo C_4 - C_7 cykloalkylalkyl;

aryl znamená fenylovou nebo naftylovou skupinu, kde každá z uvedených skupin může být případně substituovaná 1 až 5 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, halogen, halogen C_1 - C_4 alkyl, kyan, $-OR^{30}$, $-SH$, $-S(O)_nR^{32}$, $-COR^{32}$, $-CO_2R^{28}$, $-OC(O)R^{32}$, $-NR^{29}COR^{29}$, $-N(COR^{32})_2$, $-NR^{29}CONR^{29}R^{30}$, $-NR^{29}CO_2R^{28}$, $-NR^{29}R^{30}$ a $-CONR^{29}R^{30}$;

heteroaryl znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, chinolyl, isochinolyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, indolyl, pyrrolyl, oxazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzothiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl nebo indazolyl, kde každá z uvedených skupin může být případně substituovaná 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, halogen, halogen C_1 - C_4 alkyl, kyan, $-OR^{30}$, $-SH$, $-S(O)_nR^{32}$, $-COR^{32}$, $-CO_2R^{28}$, $-OC(O)R^{32}$, $-NR^{29}COR^{29}$, $-N(COR^{32})_2$, $-NR^{29}CONR^{29}R^{30}$, $-NR^{29}CO_2R^{28}$, $-NR^{29}R^{30}$ a $-CONR^{29}R^{30}$;

heterocyklyl znamená nasycenou nebo částečně nasycenou

heteroarylovou skupinu případně substituovanou 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, halogen, halogen C_1 - C_4 alkyl, kyan, $-OR^{30}$, $-SH$, $-S(O)_nR^{32}$, $-COR^{32}$, $-CO_2R^{32}$, $-OC(O)R^{32}$, $-NR^{29}COR^{29}$, $-N(COR^{32})_2$, $-NR^{29}CONR^{29}R^{30}$, $-NR^{29}CO_2R^{32}$, $-NR^{29}R^{30}$ a $-CONR^{29}R^{30}$;

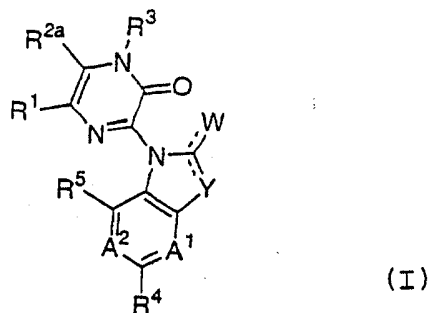
R^{28} znamená skupinu nezávisle při každém výskytu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, fenyl nebo fenyl(C_1 - C_4)alkyl-;

R^{29} a R^{30} každý znamená skupinu nezávisle při každém výskytu zvolenou ze skupiny zahrnující H, C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_6 alkoxyalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl;

R^{32} znamená skupinu nezávisle při každém výskytu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl nebo C_4 - C_7 cykloalkylalkyl; a

n znamená 0, 1 nebo 2.

2. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce (I):



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, kde:

W znamená (-H, -H);

Y znamená $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ nebo $-\text{OCH}_2-$;

R^1 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, halogen, $-\text{CN}$, halogen C_1 - C_2 alkyl, $-\text{OR}^{10}$, C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_4 alkenyl, C_2 - C_4 alkynyl, C_3 - C_4 cykloalkyl, a C_4 - C_6 cykloalkylalkyl;

kde každá ze skupin zahrnujících C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_4 alkenyl a C_2 - C_4 alkynyl je případně substituovaná skupinou ze skupiny zahrnující F, Cl, Br, CN, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CF}_3$ nebo $-\text{OCF}_3$;

R^{2a} znamená H, F, Cl, Br, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CF}_3$ nebo $-\text{OCF}_3$;

R^3 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_8 alkyl, C_3 - C_8 alkenyl, C_3 - C_8 alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{10} cykloalkylalkyl, C_2 - C_{10} alkoxyalkyl, C_5 - C_6 cykloalkenyl, nebo C_6 - C_{10} cykloalkenylalkyl;

kde každá ze skupin zahrnujících C_1 - C_8 alkyl, C_3 - C_8 alkenyl, C_3 - C_8 alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{10} cykloalkylalkyl, C_2 - C_{10} alkoxyalkyl, C_5 - C_6 cykloalkenyl nebo C_6 - C_{10} cykloalkenylalkyl je případně substituovaná 1, 2 nebo 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující methyl, ethyl, cyklopropyl, cyklobutyl, F, Cl, Br, $-\text{CF}_3$, kyan, $-\text{OR}^7$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11}$, $-\text{COR}^6$, $-\text{NHR}^6\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{N}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NR}^7\text{COR}^6$, $-\text{N}(\text{COR}^6)_2$, $-\text{NR}^7\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ a $-\text{CO}_2\text{H}$;

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

R^{3a} a R^{3b} každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_8 alkyl, C_3 - C_8 alkenyl, C_3 - C_8 alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{10} cykloalkylalkyl, C_2 - C_{10} alkoxyalkyl, C_5 - C_6 cykloalkenyl a C_6 - C_{10} cykloalkenylalkyl;

kde každá ze skupin zahrnujících C_1 - C_8 alkyl, C_3 - C_8 alkenyl, C_3 - C_8 alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{10} cykloalkylalkyl, C_2 - C_{10} alkoxyalkyl, C_5 - C_6 cykloalkenyl a C_6 - C_{10} cykloalkenylalkyl je případně substituovaná 1, 2 nebo 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, methyl-S-, ethyl-S-, cyklopropyl, cyklobutyl, F, Cl, $-CF_3$ a $-OCF_3$;

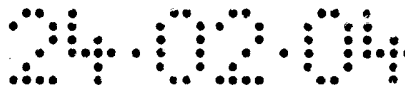
R^4 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující -H, $-OR^{10}$, $-COR^9$, $-CO_2R^8$, $-CONR^9R^{10}$, -CN, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_nR^{12}$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-NO_2$, halogen, C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkoxy, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_4 alkenyl, C_2 - C_4 alkynyl;

kde skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_4 alkenyl a C_2 - C_4 alkynyl jsou případně substituované $-OR^{10}$, $-COR^9$, $-CO_2R^8$, $-CONR^9R^{10}$, -CN, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_nR^{12}$ nebo halogenem;

A^1 znamená CR^5 ;

A^2 znamená CR^5 ;

R^5 znamená skupinu při každém výskytu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující -H, C_1 - C_6 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkoxy, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{10} cykloalkylalkyl, $-NO_2$, halogen, -CN, $-NR^6R^7$, $-NR^6COR^7$,



$-\text{NR}^6\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{COR}^6$, $-\text{OR}^7$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{CO}(\text{NOR}^9)\text{R}^{11}$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$
a $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11}$;

kde skupiny ze skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl a C_4 - C_{10} cykloalkylalkyl jsou případně substituované 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_4 alkenyl, C_2 - C_4 alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_8 cykloalkylalkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, $-\text{NO}_2$, halogen, CN, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{COR}^7$, $-\text{NR}^6\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{COR}^6$, $-\text{OR}^7$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{CO}(\text{NOR}^9)\text{R}^7$ a $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11}$;

R^6 a R^7 nezávisle při každém výskytu znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, methyl, ethyl, propyl a butyl;

R^8 nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující methyl, ethyl, propyl a butyl.

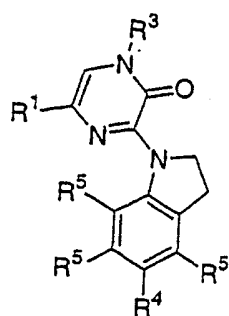
R^9 a R^{10} nezávisle při každém výskytu znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, methyl, ethyl, propyl a butyl;

R^{11} nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, methyl, ethyl, propyl, butyl, nebo $-\text{NR}^6\text{R}^7$;

R^{12} nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující methyl, ethyl, propyl a butyl; a

n znamená 0, 1 nebo 2.

3. Sloučenina podle nároku 2 obecného vzorce (I-b):



(I-b)

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, kde:

R^1 znamená H, halogen, $-\text{CN}$, halogen $\text{C}_1\text{-C}_2$ alkyl, $-\text{OR}^{10}$ nebo $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl;

R^3 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ alkenyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ alkynyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cykloalkyl, $\text{C}_4\text{-C}_7$ cykloalkylalkyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkoxyalkyl, $\text{C}_5\text{-C}_6$ cykloalkenyl, nebo $\text{C}_6\text{-C}_7$ cykloalkenylalkyl;

kde každá ze skupin zahrnujících $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ alkenyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ alkynyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cykloalkyl, $\text{C}_4\text{-C}_7$ cykloalkylalkyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkoxyalkyl, $\text{C}_5\text{-C}_6$ cykloalkenyl nebo $\text{C}_6\text{-C}_7$ cykloalkenylalkyl je případně substituovaná 1 nebo 2 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, methyl-S-, ethyl-S-, cyklopropyl, cyklobutyl, F, Cl, $-\text{CF}_3$ a $-\text{OCF}_3$;

R^4 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující $-\text{H}$, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NO}_2$, halogen, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, halogen $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, halogen $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxy, $\text{C}_2\text{-C}_4$ alkenyl, $\text{C}_2\text{-C}_4$ alkynyl, $-\text{SR}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, a $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$;

R^5 znamená skupinu při každém výskytu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující $-H$, C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkoxy, C_2 - C_4 alkenyl, C_2 - C_4 alkynyl, C_3 - C_4 cykloalkyl, C_4 - C_5 cykloalkylalkyl, $-NO_2$, halogen, $-CN$, $-NR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CO_2R^8$, $-COR^6$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-CO_2R^8$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-S(O)R^{11}$ nebo $-S(O)_2R^{11}$;

R^6 a R^7 nezávisle při každém výskytu znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H , methyl a ethyl;

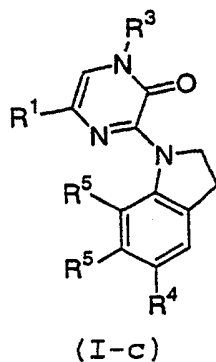
R^8 nezávisle při každém výskytu znamená methylovou nebo ethylovou skupinu;

R^9 a R^{10} nezávisle při každém výskytu znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H , methyl a ethyl.

R^{11} nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující methyl, ethyl, a $-NR^6R^7$; a

R^{12} nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující methyl a ethyl.

4. Sloučenina podle nároku 3 obecného vzorce (I-c):



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, kde:

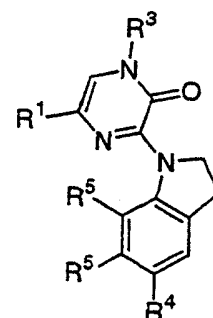
R^1 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, F, Cl, Br, -CN, methyl, ethyl, methoxy a halogen C_1 - C_2 alkyl;

R^3 znamená C_1 - C_6 alkylovou skupinu případně substituovanou 1 nebo 2 substitučními skupinami nezávisle při každém výskytu zvolenými ze skupiny zahrnující methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, methyl-S-, ethyl-S-, cyklopropyl, cyklobutyl, a - CF_3 ;

R^4 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující -H, F, Cl, Br, -CN, methyl, ethyl, propyl, butyl, methoxy, ethoxy, propoxy, halogen C_1 - C_2 alkyl nebo halogen C_1 - C_2 alkoxy; a

R^5 nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující -H, F, Cl, Br, -CN, methyl, ethyl, propyl, butyl, methoxy, ethoxy, propoxy, halogen C_1 - C_2 alkyl nebo halogen C_1 - C_2 alkoxy.

5. Sloučenina podle nároku 4 obecného vzorce (I-c):



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, kde:

(I-c)

R^1 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, F, Cl, Br, methyl, ethyl, -CN nebo - CF_3 ;

R^3 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující butyl, pentyl, hexyl, heptyl, methoxyethyl, methoxypropyl, methoxybutyl, methoxypentyl, methoxyhexyl, methylthioethyl,

methylthiopropyl, methylthiobutyl, methylthiopentyl, methylthiohexyl, 1-cyklopropylpropyl, 1-cyklopropylbutyl, 1-cyklopropylpentyl, 1-cyklobutylpropyl, 1-cyklobutylbutyl, 1-cyklobutylpentyl, 1-cyklopropyl-1-(CF₃)-methyl, 1-cyklopropyl-2-(CF₃)-ethyl, 1-cyklopropyl-3-(CF₃)-propyl, 1-cyklobutyl-1-(CF₃)-methyl, 1-cyklobutyl-2-(CF₃)-ethyl, a 1-cyklobutyl-3-(CF₃)-propyl;

R⁴ znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, isopropoxy, propoxy, F, Cl, Br, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -CN; a

R⁵ nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, F, Cl, Br, a -CF₃.

6. Sloučenina podle nároku 2 kterou je:

5-chlor-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-ethylpropyl)-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-ethyl-3-methoxypropyl)-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-1-(1-ethylpropyl)-3-(5-methoxy-7-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinon;

3-(7-brom-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlor-1-(1-ethylpropyl)-2(1H)-pyrazinon;

3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-ethylpropyl)-5-methyl-2(1H)-pyrazinon;

3-(5-methoxy-7-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-
-(1-ethylpropyl)-5-methyl-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-1-(1-methylpropyl)-2(1H)-pyrazinon;

3-(7-brom-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlor-
-1-(1-methylpropyl)-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(5-methoxy-7-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-1-(1-methylpropyl)-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-1-(1-methylpropyl)-2(1H)-pyrazinon;

5-brom-3-(7-brom-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-1-(1-ethylpropyl)-2(1H)-pyrazinon;

5-brom-1-(1-ethylpropyl)-3-(5-methoxy-7-methyl-2,3-
-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinon;

5-brom-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-
-(1-ethylpropyl)-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinon;

3-(7-brom-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlor-
-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-3-(5-methoxy-7-
-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-3-(5,7-dichlor-
-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-3-(5,7-dibrom-
-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(7-chlor-6-fluor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-
-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-
-indol-1-yl)-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinon;

3-(7-brom-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlor-
-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-3-(5-methoxy-7-
-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-3-(5,7-dichlor-
-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-3-(5,7-dibrom-
-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(7-chlor-6-fluor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-
-indol-1-yl)-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-1-[(1R)-2-methoxy-1-methylethyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(5,7-dibrom-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-1-[(1R)-2-methoxy-1-methylethyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(7-chlor-6-fluor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon;

3-(7-brom-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlor-1-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-brom-3-(7-brom-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-brom-3-(5-methoxy-7-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-brom-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-brom-3-(7-chlor-6-fluor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon;

3-(7-brom-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlor-1-[(1S)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1S)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-brom-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[(1S)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(5-methoxy-7-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[2-methyl-1-(1-methylethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon;



3-(7-brom-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlor-
-1-[2-(methylthio)ethyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(5-methoxy-7-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-1-[2-(methylthio)ethyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-1-[2-(methylthio)ethyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-1-(1-ethylpropyl)-6-methyl-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-1-(1-cyklobutylpropyl)-6-methyl-2(1H)-pyrazinon;

3-(5-brom-7-chlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlor-
-1-methylpropyl-2(1H)-pyrazinon;

3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-ethyl-
-1-(1-ethylpropyl)-2(1H)-pyrazinon;

3-(5-brom-7-chlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlor-
-1-(1-ethylpropyl)-2(1H)-pyrazinon;

6-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-4-(1-ethyl-
propyl)-4,5-dihydro-5-oxo-2-pyrazinkarbonitril;

3-(5-brom-7-chlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlor-
-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinon;

3-(5-brom-7-chlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlor-
-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-1-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(5-methoxy-7-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-1-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon;

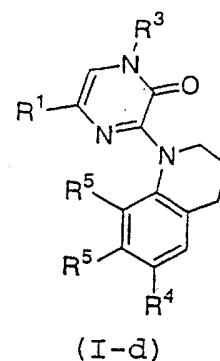
1-[6-chlor-4-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-3,4-dihydro-
-3-oxopyrazinyl]-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-7-karbonitril;

5-brom-3-(5-brom-7-chlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-1-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon;

3-(5-brom-7-chlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-chlor-
-1-[(1S)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon; a

5-chlor-3-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-1-(1-cyklobutylpropyl)-2(1H)-pyrazinon.

7. Sloučenina podle nároku 2 obecného vzorce (I-d):



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, kde

R¹ znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, F, Cl, Br, -CN, methyl, ethyl, methoxy a halogenC₁-C₂alkyl;

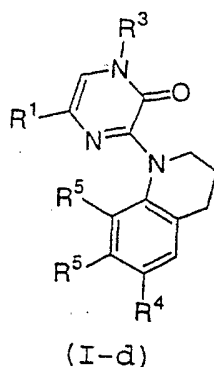
R³ znamená C₁-C₆alkylovou skupinu případně susbtituovanou 1 nebo 2 substitučními skupinami zvolenými nezávisle při každém výskytu ze skupiny zahrnující methyl, ethyl, methoxy, ethoxy,

methyl-S-, ethyl-S-, cyklopropyl, cyklobutyl, a $-\text{CF}_3$;

R^4 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující $-\text{H}$, F , Cl , Br , $-\text{CN}$, methyl, ethyl, propyl, butyl, methoxy, ethoxy, propoxy, halogen C_1 - C_2 alkyl nebo halogen C_1 - C_2 alkoxy; a

R^5 nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující $-\text{H}$, F , Cl , Br , $-\text{CN}$, methyl, ethyl, propyl, butyl, methoxy, ethoxy, propoxy, halogen C_1 - C_2 alkyl nebo halogen C_1 - C_2 alkoxy.

8. Sloučenina podle nároku 7 obecného vzorce (I-d):



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, kde:

R^1 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H , F , Cl , Br , methyl, ethyl, $-\text{CN}$, nebo CF_3 ;

R^3 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující butyl, pentyl, hexyl, heptyl, methoxyethyl, methoxypropyl, methoxybutyl, methoxypentyl, methoxyhexyl, methylthioethyl, methylthiopropyl, methylthiobutyl, methylthiopentyl, methylthiohexyl, 1-cyklopropylpropyl, 1-cyklopropylbutyl, 1-cyklopropylpentyl, 1-cyklobutylpropyl, 1-cyklobutylbutyl,

1-cyklobutylpentyl, 1-cyklopropyl-1-(CF₃)-methyl,
1-cyklopropyl-2-(CF₃)-ethyl, 1-cyklopropyl-3-(CF₃)-propyl,
1-cyklobutyl-1-(CF₃)-methyl, 1-cyklobutyl-2-(CF₃)-ethyl,
a 1-cyklobutyl-3-(CF₃)-propyl;

R⁴ znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H,
methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, isopropoxy, propoxy, F, Cl,
Br, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -CN; a

R⁵ nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou
ze skupiny zahrnující H, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, F,
Cl, Br, a -CF₃.

9. Sloučenina podle nároku 7 zvolená ze skupiny zahrnující:

3-(8-brom-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin)-5-chlor-
-1-(1-ethylpropyl)-2(1H)-pyrazinon;

3-(8-brom-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin)-5-chlor-
-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinon;

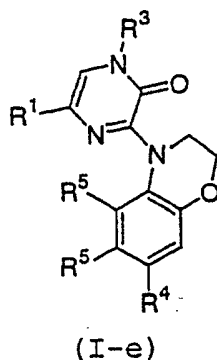
3-(8-brom-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin)-5-chlor-
-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinon;

3-(8-brom-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin)-5-chlor-
-1-[(1R)-2-methoxy-1-methylethyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-brom-3-(8-brom-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin)-
-1-[(1R)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon; a

3-(8-brom-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin)-5-chlor-
-1-[(1S)-1-(methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon.

10. Sloučenina podle nároku 2 obecného vzorce (I-e):



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, kde:

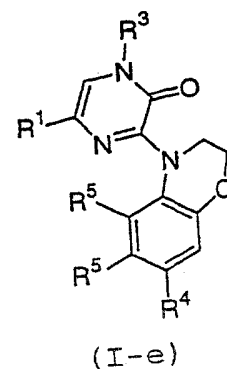
R^1 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, F, Cl, Br, -CN, methyl, ethyl, methoxy a halogenC₁-C₂alkyl;

R^3 znamená C₁-C₆alkylovou skupinu případně substituovanou 1 nebo 2 substitučními skupinami zvolenými nezávisle při každém výskytu ze skupiny zahrnující methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, methyl-S-, ethyl-S-, cyklopropyl, cyklobutyl, a -CF₃;

R^4 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, F, Cl, Br, -CN, methyl, ethyl, propyl, butyl, methoxy, ethoxy, propoxy, halogenC₁-C₂alkyl nebo halogenC₁-C₂alkoxy; a

R^5 nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, F, Cl, Br, -CN, methyl, ethyl, propyl, butyl, methoxy, ethoxy, propoxy, halogenC₁-C₂alkyl nebo halogenC₁-C₂alkoxy.

11. Sloučenina podle nároku 10 obecného vzorce (I-e):



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, kde:

R^1 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, F, Cl, Br, methyl, ethyl, -CN, nebo -CF₃;

R^3 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující butyl, pentyl, hexyl, heptyl, methoxyethyl, methoxypropyl, methoxybutyl, methoxypentyl, methoxyhexyl, methylthioethyl, methylthiopropyl, methylthiobutyl, methylthiopentyl, methylthiohexyl, 1-cyklopropylpropyl, 1-cyklopropylbutyl, 1-cyklopropylpentyl, 1-cyklobutylpropyl, 1-cyklobutylbutyl, 1-cyklobutylpentyl, 1-cyklopropyl-1-(CF₃)-methyl, 1-cyklopropyl-2-(CF₃)-ethyl, 1-cyklopropyl-3-(CF₃)-propyl, 1-cyklobutyl-1-(CF₃)-methyl, 1-cyklobutyl-2-(CF₃)-ethyl, a 1-cyklobutyl-3-(CF₃)-propyl;

R^4 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, isopropoxy, propoxy, F, Cl, Br, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -CN; a

R^5 nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, F, Cl, Br, a -CF₃.

12. Sloučenina podle nároku 10 kterou je sloučenina zvolená ze skupiny zahrnující:

3-(5-brom-7-methoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-
-5-chlor-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinon;

3-(5-brom-7-methoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-

-5-chlor-1-(1-cyklobutylpropyl)-2(1H)-pyrazinon;

3-(5-brom-7-methoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-
-5-chlor-1-(1-cyklobutylpropyl)-2(1H)-pyrazinon;

3-(5-brom-7-methoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-
-5-chlor-1-[(1S)-1-cyklopropylpropyl]-2(1H)-pyrazinon;

3-(5-brom-7-methoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-
-5-chlor-1-[(1R)-(1-methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon;

3-(5-brom-7-methoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-
-5-chlor-1-[(1S)-(1-methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon;

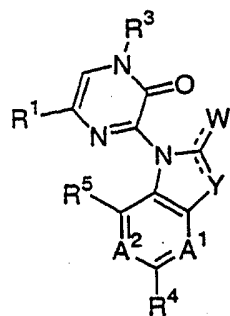
3-(5-brom-7-methoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-
-5-chlor-1-[(1S)-2-methoxy-1-methylethyl]-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-1-(1-cyklobutylpropyl)-3-(7-methoxy-2,3-
-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-2(1H)pyrazinon;

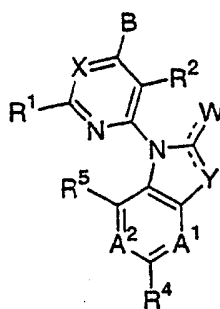
5-chlor-1-[(1R)-1-cyklopropylpropyl]-3-(7-methoxy-2,3-
-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-2(1H)pyrazinon; a

3-(5-brom-7-methoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-
-5-chlor-1-[(1R)-(1-methoxymethyl)propyl]-2(1H)-pyrazinon;

13. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce (I-a) nebo
(II):



(I-a)



(II)

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, kde:

X znamená N nebo CR^1 ;

s výhradou, že když X znamená N, R^1 nemůže znamenat ani $-NR^9R^{10}$ ani $-NR^9COR^9$;

W znamená O, S, H nebo $(-H, -H)$;

Y znamená CO , CH_2 , CH_2CH_2 , OCH_2 , SO_nCH_2 , N, NH, NCH_3 , O, nebo CH;

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

R^1 nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, halogen, $-CN$, halogen C_1 - C_4 alkyl, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^9$, $-COR^{10}$, $-OR^{10}$, SH, $-S(O)_nR^{12}$, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, a C_4 - C_8 cykloalkylalkyl;

kde každá ze skupin zahrnujících C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl nebo C_4 - C_8 cykloalkylalkyl je případně substituovaná skupinou ze skupiny zahrnující halogen, CN, halogen C_1 - C_4 alkyl, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^9$, $-COR^{10}$, $-OR^{10}$, SH nebo $-S(O)_nR^{12}$;

R^2 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, halogen, CN, halogen C_1 - C_4 alkyl, $-NR^9R^{10}$, NR^9COR^9 , $-COR^{10}$, $-OR^{10}$, SH, $-S(O)_nR^{12}$, C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl nebo C_4 - C_8 cykloalkylalkyl; kde každá ze skupin zahrnujících C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl nebo C_4 - C_8 cykloalkylalkyl je případně substituovaná skupinou ze skupiny zahrnující

halogen, CN, halogenC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR⁹, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH nebo -S(O)_nR¹²;

R³ znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C₁-C₁₀alkyl, C₃-C₁₀alkenyl, C₃-C₁₀alkynyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₁₀cykloalkenyl nebo C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl;

kde jeden atom uhlíku v kterémkoli z cykloalkylových kruhů může být nahrazený O, S nebo NR⁹; a kde každá ze skupin zahrnujících C₁-C₁₀alkyl, C₃-C₁₀alkenyl, C₃-C₈alkynyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₁₀cykloalkenyl nebo C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl je případně substituovaná 1, 2 nebo 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₁₀alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, halogen, halogenC₁-C₄alkyl, kyan, -OR⁷, SH, -S(O)_nR¹¹, -COR⁶, -NHR⁶SO₂R⁸, -OC(O)NR⁶R⁷, -N₃, -OC(O)OR⁷, -CO₂R⁸, -OC(O)R⁶, -NR⁷COR⁶, -N(COR⁶)₂, -NR⁷CONR⁶R⁷, -NR⁷CO₂R⁸, -NR⁶R⁷, -CONR⁶R⁷, -CO₂H, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

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

R^{3a} a R^{3b} každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C₁-C₁₀alkyl, C₂-C₁₀alkenyl, C₂-C₁₀alkynyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₁₀cykloalkenyl a C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl;

kde jeden atom uhlíku v kterémkoli z cykloalkylových kruhů může být nahrazený O, S nebo NR⁹; a kde každá ze skupin zahrnujících C₁-C₁₀alkyl, C₂-C₁₀alkenyl, C₂-C₁₀alkynyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl,

C₅-C₁₀cykloalkenyl a C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl je případně substituovaná 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₁₀alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, halogen, halogenC₁-C₄alkyl, kyan, -OR⁷, SH, -S(O)_nR¹¹, -COR⁶, -CO₂R⁸, -OC(O)R⁶, -NR⁷COR⁶, -N(COR⁶)₂, -NR⁷CONR⁶R⁷, -NR⁷CO₂R⁸, -NR⁶R⁷, -NHR⁶SO₂R⁸, -OC(O)NR⁶R⁷, -N₃, -OC(O)OR⁷, -CONR⁶R⁷, -CO₂H, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

R⁴ znamená skupinu při každém výskytu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující -H, -OR¹⁰, -COR⁹, -CO₂R⁸, -CONR⁹R¹⁰, -CN, -NR⁹R¹⁰, -S(O)_nR¹², halogen, C₁-C₆alkyl, halogenC₁-C₄alkyl, halogenC₁-C₆alkoxy, C₃-C₆cykloalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, aryl a heteroaryl;

kde skupiny zahrnující C₁-C₆alkyl, halogenC₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₂-C₆alkenyl a C₂-C₆alkynyl jsou případně substituované -OR¹⁰, -COR⁹, -CO₂R⁸, -CONR⁹R¹⁰, -CN, -NR⁹R¹⁰, -S(O)_nR¹² nebo halogenem;

A¹ znamená CR⁵ nebo N;

A² znamená CR⁵ nebo N;

R⁵ znamená skupinu při každém výskytu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující -H, C₁-C₁₀alkyl, halogenC₁-C₄alkyl, halogenC₁-C₄alkoxy, C₂-C₁₀alkenyl, C₂-C₁₀alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, -NO₂, halogen, -CN, -NR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -NR⁶CO₂R⁸, -COR⁶, -OR⁷, -CONR⁶R⁷, -CO(NOR⁹)R¹¹, -CO₂R⁸, nebo -S(O)_nR¹¹;

a kde skupiny ze skupiny zahrnující C₁-C₁₀alkyl, C₂-C₁₀alkenyl, C₂-C₁₀alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl a

C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl jsou případně substituované 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_4 alkenyl, C_2 - C_4 alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_8 cykloalkylalkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, $-NO_2$, halogen, CN, $-NR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CO_2R^8$, $-COR^6$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO_2R^8$, $-CO(NOR^9)R^7$ a $-S(O)_nR^{11}$;

alternativně mohou dvě skupiny R^5 umístěné na sousedících atomech tvořit 5-7členný kondenzovaný kruh, částečně nasycený nebo nenasycený, případně obsahující 1-2 $-O-$ nebo $-SO_n-$ nebo 1-3 atomy N jako heteroatomy s tou výhradou, že kruh neobsahuje žádné vazby S-S, O-O, S-O nebo N-S;

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

R^6 a R^7 nezávisle na sobě a při každém výskytu každý znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, C_1 - C_6 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_8 alkoxyalkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, C_5 - C_{12} bis(alkoxy)alkyl, aryl, aryl(C_1 - C_4 alkyl)-, heteroaryl nebo heteroaryl(C_1 - C_4 alkyl);

alternativně NR^6R^7 tvoří piperidin, pyrrolidin, piperazin, N-methylpiperazin, morfolin nebo thiomorfolin;

R^8 znamená nezávisle při každém výskytu skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, aryl, aryl(C_1 - C_4 alkyl)-, heteroaryl nebo heteroaryl(C_1 - C_4 alkyl);

R^9 a R^{10} každý nezávisle a při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_6 alkoxyalkyl a C_4 - C_7 cykloalkylalkyl;

R^{11} nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, aryl, aryl(C_1 - C_4 alkyl)-, heteroaryl, heteroaryl(C_1 - C_4 alkyl) nebo $-NR^6R^7$;

R^{12} nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, nebo C_4 - C_7 cykloalkylalkyl;

aryl znamená fenylovou nebo naftylovou skupinu, kde každá z uvedených skupin může být případně substituovaná 1 až 5 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, halogen, halogen C_1 - C_4 alkyl, kyan, $-OR^{30}$, $-SH$, $-S(O)_nR^{32}$, $-COR^{32}$, $-CO_2R^{28}$, $-OC(O)R^{32}$, $-NR^{29}COR^{29}$, $-N(COR^{32})_2$, $-NR^{29}CONR^{29}R^{30}$, $-NR^{29}CO_2R^{28}$, $-NR^{29}R^{30}$ a $-CONR^{29}R^{30}$;

heteroaryl znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, chinolyl, isochinolyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, indolyl, pyrrolyl, oxazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzothiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl nebo indazolyl, kde každá z uvedených skupin může být případně substituovaná 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkyl,

C_3-C_6 cykloalkyl, C_4-C_7 cykloalkylalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, halogen, halogen C_1-C_4 alkyl, kyan, $-OR^{30}$, $-SH$, $-S(O)_nR^{32}$, $-COR^{32}$, $-CO_2R^{28}$, $-OC(O)R^{32}$, $-NR^{29}COR^{29}$, $-N(COR^{32})_2$, $-NR^{29}CONR^{29}R^{30}$, $-NR^{29}CO_2R^{28}$, $-NR^{29}R^{30}$ a $-CONR^{29}R^{30}$;

heterocyklyl znamená nasycenou nebo částečně nasycenou heteroarylovou skupinu případně substituovanou 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cykloalkyl, C_4-C_7 cykloalkylalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, halogen, halogen C_1-C_4 alkyl, kyan, $-OR^{30}$, $-SH$, $-S(O)_nR^{32}$, $-COR^{32}$, $-CO_2R^{32}$, $-OC(O)R^{32}$, $-NR^{29}COR^{29}$, $-N(COR^{32})_2$, $-NR^{29}CONR^{29}R^{30}$, $-NR^{29}CO_2R^{32}$, $-NR^{29}R^{30}$ a $-CONR^{29}R^{30}$;

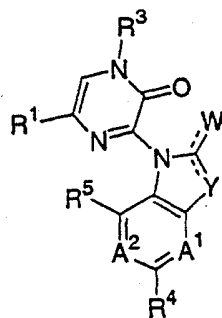
R^{28} znamená skupinu nezávisle při každém výskytu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1-C_4 alkyl, halogen C_1-C_4 alkyl, C_3-C_6 cykloalkyl, C_4-C_{12} cykloalkylalkyl, fenyl nebo fenyl(C_1-C_4)alkyl-;

R^{29} a R^{30} každý znamená skupinu nezávisle při každém výskytu zvolenou ze skupiny zahrnující H, C_1-C_4 alkyl, halogen C_1-C_4 alkyl, C_3-C_6 alkenyl, C_3-C_6 alkynyl, C_3-C_6 cykloalkyl, C_2-C_6 alkoxyalkyl, C_4-C_7 cykloalkylalkyl;

R^{32} znamená skupinu nezávisle při každém výskytu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1-C_4 alkyl, halogen C_1-C_4 alkyl, C_3-C_6 alkenyl, C_3-C_6 alkynyl, C_3-C_6 cykloalkyl nebo C_4-C_7 cykloalkylalkyl; a

n znamená 0, 1 nebo 2.

14. Sloučenina podle nároku 13 obecného vzorce (I-a):



(I-a)

kde:

W znamená (-H, -H);

Y znamená CH₂;

R¹ nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, halogen, -CN, halogenC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR⁹, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH, -S(O)_nR¹², C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, a C₄-C₈cykloalkylalkyl;

kde každá ze skupin zahrnujících C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl nebo C₄-C₈cykloalkylalkyl je případně substituovaná skupinou ze skupiny zahrnující halogen, CN, halogenC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR⁹, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH nebo -S(O)_nR¹²;

R² znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, halogen, CN, halogenC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, NR⁹COR⁹, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH, -S(O)_nR¹², C₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl nebo C₄-C₈cykloalkylalkyl; kde každá ze skupin zahrnujících C₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl nebo C₄-C₈cykloalkylalkyl je případně substituovaná skupinou ze skupiny zahrnující halogen, CN, halogenC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR⁹, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH nebo -S(O)_nR¹²;

R^3 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_{10} alkyl, C_3 - C_{10} alkenyl, C_3 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, C_2 - C_{10} alkoxyalkyl, C_5 - C_{10} cykloalkenyl nebo C_6 - C_{10} cykloalkenylalkyl;

kde jeden atom uhlíku v každém z cykloalkylových kruhů může být nahrazený O, S nebo NR^9 ; a kde každá ze skupin zahrnujících C_1 - C_{10} alkyl, C_3 - C_{10} alkenyl, C_3 - C_8 alkynyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, C_2 - C_{10} alkoxyalkyl, C_5 - C_{10} cykloalkenyl nebo C_6 - C_{10} cykloalkenylalkyl je případně substituovaná 1, 2 nebo 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, halogen, halogen C_1 - C_4 alkyl, kyan, $-OR^7$, SH, $-S(O)_nR^{11}$, $-COR^6$, $-NHR^6SO_2R^8$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-N_3$, $-OC(O)OR^7$, $-CO_2R^8$, $-OC(O)R^6$, $-NR^7COR^6$, $-N(COR^6)_2$, $-NR^7CONR^6R^7$, $-NR^7CO_2R^8$, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO_2H$, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

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

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

kde jeden atom uhlíku v každém z cykloalkylových kruhů může být nahrazený O, S nebo NR^9 ; a kde každá ze skupin zahrnujících C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, C_2 - C_{10} alkoxyalkyl, C_5 - C_{10} cykloalkenyl a C_6 - C_{10} cykloalkenylalkyl je případně substituovaná 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkyl,

C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_{10} alkynyl, C_3-C_6 cykloalkyl, halogen, halogen C_1-C_4 alkyl, kyan, $-OR^7$, SH, $-S(O)_nR^{11}$, $-COR^6$, $-CO_2R^8$, $-OC(O)R^6$, $-NR^7COR^6$, $-N(COR^6)_2$, $-NR^7CONR^6R^7$, $-NR^7CO_2R^8$, $-NR^6R^7$, $-NHR^6SO_2R^8$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-N_3$, $-OC(O)OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO_2H$, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

R^4 znamená skupinu při každém výskytu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující $-H$, $-OR^{10}$, $-COR^9$, $-CO_2R^8$, $-CONR^9R^{10}$, $-CN$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_nR^{12}$, halogen, C_1-C_6 alkyl, halogen C_1-C_4 alkyl, halogen C_1-C_6 alkoxy, C_3-C_6 cykloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, aryl a heteroaryl;

kde skupiny zahrnující C_1-C_6 alkyl, halogen C_1-C_4 alkyl, C_3-C_6 cykloalkyl, C_2-C_6 alkenyl a C_2-C_6 alkynyl jsou případně substituované $-OR^{10}$, $-COR^9$, $-CO_2R^8$, $-CONR^9R^{10}$, $-CN$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_nR^{12}$ nebo halogenem;

A^1 znamená CH;

A^2 znamená CH;

R^5 znamená skupinu při každém výskytu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující $-H$, C_1-C_{10} alkyl, halogen C_1-C_4 alkyl, halogen C_1-C_4 alkoxy, C_2-C_{10} alkenyl, C_2-C_{10} alkynyl, C_3-C_6 cykloalkyl, C_4-C_{12} cykloalkylalkyl, $-NO_2$, halogen, $-CN$, $-NR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CO_2R^8$, $-COR^6$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO(NOR^9)R^{11}$, $-CO_2R^8$, nebo $-S(O)_nR^{11}$;

a kde skupiny ze skupiny zahrnující C_1-C_{10} alkyl, C_2-C_{10} alkenyl, C_2-C_{10} alkynyl, C_3-C_6 cykloalkyl a C_4-C_{12} cykloalkylalkyl jsou případně substituované 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C_1-C_4 alkyl, C_2-C_4 alkenyl, C_2-C_4 alkynyl,

C_3-C_6 cykloalkyl, C_4-C_8 cykloalkylalkyl, halogen C_1-C_4 alkyl, $-NO_2$, halogen, CN, $-NR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CO_2R^8$, $-COR^6$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO_2R^8$, $-CO(NOR^9)R^7$ a $-S(O)_nR^{11}$;

alternativně mohou dvě skupiny R^5 umístěné na sousedících atomech tvořit 5-7členný kondenzovaný kruh, částečně nasycený nebo nenasycený, případně obsahující 1-2 $-O-$ nebo $-SO_n-$ nebo 1-3 atomy N jako heteroatomy s tou výhradou, že kruh neobsahuje žádné vazby S-S, O-O, S-O nebo N-S;

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

R^6 a R^7 nezávisle na sobě a při každém výskytu každý znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, C_1-C_6 alkyl, halogen C_1-C_4 alkyl, C_2-C_8 alkoxyalkyl, C_3-C_6 cykloalkyl, C_4-C_{12} cykloalkylalkyl, C_5-C_{12} bis(alkoxy)alkyl, aryl, aryl(C_1-C_4 alkyl)-, heteroaryl nebo heteroaryl(C_1-C_4 alkyl);

alternativně NR^6R^7 tvoří piperidin, pyrrolidin, piperazin, N-methylpiperazin, morfolin nebo thiomorfolin;

R^8 znamená nezávisle při každém výskytu skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1-C_4 alkyl, halogen C_1-C_4 alkyl, C_3-C_6 cykloalkyl, C_4-C_{12} cykloalkylalkyl, aryl, aryl(C_1-C_4 alkyl)-, heteroaryl nebo heteroaryl(C_1-C_4 alkyl);

R^9 a R^{10} každý nezávisle a při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, C_1-C_4 alkyl,

halogenC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₂-C₆alkoxyalkyl a C₄-C₇cykloalkylalkyl;

R¹¹ nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C₁-C₄alkyl, halogenC₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, aryl, aryl(C₁-C₄alkyl)-, heteroaryl, heteroaryl(C₁-C₄alkyl) nebo -NR⁶R⁷;

R¹² nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C₁-C₄alkyl, halogenC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, nebo C₄-C₇cykloalkylalkyl;

aryl znamená fenylovou nebo naftylovou skupinu, kde každá z uvedených skupin může být případně substituovaná 1 až 5 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₇cykloalkylalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, halogen, halogenC₁-C₄alkyl, kyan, -OR³⁰, -SH, -S(O)_nR³², -COR³², -CO₂R²⁸, -OC(O)R³², -NR²⁹COR²⁹, -N(COR³²)₂, -NR²⁹CONR²⁹R³⁰, -NR²⁹CO₂R²⁸, -NR²⁹R³⁰ a -CONR²⁹R³⁰;

heteroaryl znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, chinolyl, isochinolyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, indolyl, pyrrolyl, oxazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzothiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl nebo indazolyl, kde každá z uvedených skupin může být případně substituovaná 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₇cykloalkylalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, halogen, halogenC₁-C₄alkyl, kyan, -OR³⁰, -SH, -S(O)_nR³², -COR³², -CO₂R²⁸, -OC(O)R³², -NR²⁹COR²⁹, -N(COR³²)₂,

$-\text{NR}^{29}\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$, $-\text{NR}^{29}\text{CO}_2\text{R}^{28}$, $-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$ a $-\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$;

heterocyklyl znamená nasycenou nebo částečně nasycenou heteroarylovou skupinu případně substituovanou 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cykloalkyl, $\text{C}_4\text{-C}_7$ cykloalkylalkyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkenyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkynyl, halogen, halogen $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, kyan, $-\text{OR}^{30}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{32}$, $-\text{COR}^{32}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{32}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{32}$, $-\text{NR}^{29}\text{COR}^{29}$, $-\text{N}(\text{COR}^{32})_2$, $-\text{NR}^{29}\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$, $-\text{NR}^{29}\text{CO}_2\text{R}^{32}$, $-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$ a $-\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$;

R^{28} znamená skupinu nezávisle při každém výskytu zvolenou ze skupiny zahrnující $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, halogen $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cykloalkyl, $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ cykloalkylalkyl, fenyl nebo fenyl($\text{C}_1\text{-C}_4$)alkyl-;

R^{29} a R^{30} každý znamená skupinu nezávisle při každém výskytu zvolenou ze skupiny zahrnující H, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, halogen $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ alkenyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ alkynyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cykloalkyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkoxyalkyl, $\text{C}_4\text{-C}_7$ cykloalkylalkyl;

R^{32} znamená skupinu nezávisle při každém výskytu zvolenou ze skupiny zahrnující $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, halogen $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ alkenyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ alkynyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cykloalkyl nebo $\text{C}_4\text{-C}_7$ cykloalkylalkyl; a

n znamená 0, 1 nebo 2.

15. Sloučenina podle nároku 14 obecného vzorce (I-a), kde:

W znamená ($-\text{H}$, $-\text{H}$);

Y znamená CH_2 ;

R^1 znamená halogen;

R^3 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_{10} alkyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl a C_2 - C_{10} alkoxyalkyl; kde jeden atom uhlíku v kterémkoli z cykloalkylových kruhů může být nahrazený O, S nebo NR^9 ;

R^4 a R^5 každý nezávisle a při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující $-OR^{10}$, halogen, C_1 - C_6 alkyl a halogen C_1 - C_6 alkoxy;

A^1 znamená CH;

A^2 znamená CH;

R^9 a R^{10} každý nezávisle a při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_6 alkoxyalkyl, a C_4 - C_7 cykloalkylalkyl.

16. Sloučenina podle nároku 15 obecného vzorce (I-a), kde:

W znamená (-H, -H);

Y znamená CH_2 ;

R^1 znamená halogen;

R^3 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_{10} alkyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl a C_2 - C_{10} alkoxyalkyl;

R^4 a R^5 každý nezávisle a při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující $-OR^{10}$, halogen, C_1-C_6 alkyl a halogen C_1-C_6 alkoxy;

A^1 znamená CH;

A^2 znamená CH;

R^{10} nezávisle a při každém výskytu znamená C_1-C_4 alkylovou skupinu.

17. Sloučenina podle nároku 16 zvolená ze skupiny sloučenin zahrnující:

5-chlor-1-(1-cyklopropylpropyl)-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[-(1-methoxymethyl)propyl]-2-(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[1-(methoxymethyl)propyl]-2-(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-(1-ethyl-3-methoxypropyl)-2-(1H)-pyrazinon;

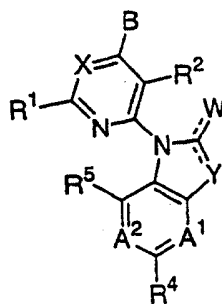
5-chlor-3-(5-methoxy-7-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[1-(methoxymethyl)propyl]-2-(1H)-pyrazinon;

5-chlor-3-(7-brom-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1-[1-(methoxymethyl)propyl]-2-(1H)-pyrazinon; a

5-chlor-3-(7-brom-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-

-1-(1-ethyl-3-methoxypropyl)-2-(1H)-pyrazinon.

18. Sloučenina podle nároku 13 obecného vzorce (II),



(II)

kde:

X znamená N;

W znamená (-H, -H);

Y znamená CH₂;

B znamená NHR³;

R¹ nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, halogen, -CN, halogenC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR⁹, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH, -S(O)_nR¹², C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, a C₄-C₈cykloalkylalkyl;

kde každá ze skupin zahrnujících C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl nebo C₄-C₈cykloalkylalkyl je případně substituovaná skupinou ze skupiny zahrnující halogen, CN, halogenC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR⁹, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH nebo -S(O)_nR¹²;

R² znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H,

halogen, CN, halogenC₁-C₄alkyl, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH, -S(O)_nR¹², C₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl nebo C₄-C₇cykloalkylalkyl; kde každá ze skupin zahrnujících C₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl nebo C₄-C₇cykloalkylalkyl je případně substituovaná skupinou ze skupiny zahrnující halogen, CN, halogenC₁-C₄alkyl, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR⁹, -COR¹⁰, -OR¹⁰, SH nebo -S(O)_nR¹²;

R³ znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C₁-C₁₀alkyl, C₃-C₁₀alkenyl, C₃-C₁₀alkynyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₁₀cykloalkenyl nebo C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl;

kde jeden atom uhlíku v každém z cykloalkylových kruhů může být nahrazený O, S nebo NR⁹; a kde každá ze skupin zahrnujících C₁-C₁₀alkyl, C₃-C₁₀alkenyl, C₃-C₈alkynyl, C₃-C₈cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, C₂-C₁₀alkoxyalkyl, C₅-C₁₀cykloalkenyl nebo C₆-C₁₀cykloalkenylalkyl je případně substituovaná 1, 2 nebo 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₁₀alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, halogen, halogenC₁-C₄alkyl, kyan, -OR⁷, SH, -S(O)_nR¹¹, -COR⁶, -NHR⁶SO₂R⁸, -OC(O)NR⁶R⁷, -N₃, -OC(O)OR⁷, -CO₂R⁸, -OC(O)R⁶, -NR⁷COR⁶, -N(COR⁶)₂, -NR⁷CONR⁶R⁷, -NR⁷CO₂R⁸, -NR⁶R⁷, -CONR⁶R⁷, -CO₂H, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

R⁴ znamená skupinu při každém výskytu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující -H, -OR¹⁰, -COR⁹, -CO₂R⁸, -CONR⁹R¹⁰, -CN, -NR⁹R¹⁰, -S(O)_nR¹², halogen, C₁-C₆alkyl, halogenC₁-C₄alkyl, halogenC₁-C₆alkoxy, C₃-C₆cykloalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, aryl a heteroaryl;

kde skupiny zahrnující C₁-C₆alkyl, halogenC₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₂-C₆alkenyl a C₂-C₆alkynyl jsou případně

substituované $-OR^{10}$, $-COR^9$, $-CO_2R^8$, $-CONR^9R^{10}$, $-CN$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_nR^{12}$ nebo halogenem;

A^1 znamená CH ;

A^2 znamená CH ;

R^5 znamená skupinu při každém výskytu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující $-H$, C_1-C_{10} alkyl, halogen C_1-C_4 alkyl, halogen C_1-C_4 alkoxy, C_2-C_{10} alkenyl, C_2-C_{10} alkynyl, C_3-C_6 cykloalkyl, C_4-C_{12} cykloalkylalkyl, $-NO_2$, halogen, $-CN$, $-NR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CO_2R^8$, $-COR^6$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO(NOR^9)R^{11}$, $-CO_2R^8$, nebo $-S(O)_nR^{11}$;

a kde skupiny ze skupiny zahrnující C_1-C_{10} alkyl, C_2-C_{10} alkenyl, C_2-C_{10} alkynyl, C_3-C_6 cykloalkyl a C_4-C_{12} cykloalkylalkyl jsou případně substituované 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C_1-C_4 alkyl, C_2-C_4 alkenyl, C_2-C_4 alkynyl, C_3-C_6 cykloalkyl, C_4-C_8 cykloalkylalkyl, halogen C_1-C_4 alkyl, $-NO_2$, halogen, CN , $-NR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CO_2R^8$, $-COR^6$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO_2R^8$, $-CO(NOR^9)R^7$ a $-S(O)_nR^{11}$;

alternativně mohou dvě skupiny R^5 umístěné na sousedících atomech tvořit 5-7členný kondenzovaný kruh, částečně nasycený nebo nenasycený, případně obsahující 1-2 $-O-$ nebo $-SO_n-$ nebo 1-3 atomy N jako heteroatomy s tou výhradou, že kruh neobsahuje žádné vazby $S-S$, $O-O$, $S-O$ nebo $N-S$;

kde uvedený 5-7členný kondenzovaný kruh je případně substituovaný skupinou zvolenou ze skupiny zahrnující C_1-C_4 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 cykloalkyl, C_4-C_8 cykloalkylalkyl, halogen C_1-C_4 alkyl, $-NO_2$, halogen, CN ,

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

R^6 a R^7 nezávisle na sobě a při každém výskytu každý znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, C_1 - C_6 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_8 alkoxyalkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, C_5 - C_{12} bis(alkoxy)alkyl, aryl, aryl(C_1 - C_4 alkyl)-, heteroaryl nebo heteroaryl(C_1 - C_4 alkyl);

alternativně NR^6R^7 tvoří piperidin, pyrrolidin, piperazin, N-methylpiperazin, morfolin nebo thiomorfolin;

R^8 znamená nezávisle při každém výskytu skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, aryl, aryl(C_1 - C_4 alkyl)-, heteroaryl nebo heteroaryl(C_1 - C_4 alkyl);

R^9 a R^{10} každý nezávisle a při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_6 alkoxyalkyl a C_4 - C_7 cykloalkylalkyl;

R^{11} nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, aryl, aryl(C_1 - C_4 alkyl)-, heteroaryl, heteroaryl(C_1 - C_4 alkyl) nebo $-\text{NR}^6\text{R}^7$;

R^{12} nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, nebo C_4 - C_7 cykloalkylalkyl;

aryl znamená fenylovou nebo naftylovou skupinu, kde každá

z uvedených skupin může být případně substituovaná 1 až 5 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, halogen, halogen C_1 - C_4 alkyl, kyan, $-OR^{30}$, $-SH$, $-S(O)_nR^{32}$, $-COR^{32}$, $-CO_2R^{28}$, $-OC(O)R^{32}$, $-NR^{29}COR^{29}$, $-N(COR^{32})_2$, $-NR^{29}CONR^{29}R^{30}$, $-NR^{29}CO_2R^{28}$, $-NR^{29}R^{30}$ a $-CONR^{29}R^{30}$;

heteroaryl znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, chinolyl, isochinolyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, indolyl, pyrrolyl, oxazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzothiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl nebo indazolyl, kde každá z uvedených skupin může být případně substituovaná 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, halogen, halogen C_1 - C_4 alkyl, kyan, $-OR^{30}$, $-SH$, $-S(O)_nR^{32}$, $-COR^{32}$, $-CO_2R^{28}$, $-OC(O)R^{32}$, $-NR^{29}COR^{29}$, $-N(COR^{32})_2$, $-NR^{29}CONR^{29}R^{30}$, $-NR^{29}CO_2R^{28}$, $-NR^{29}R^{30}$ a $-CONR^{29}R^{30}$;

heterocyklyl znamená nasycenou nebo částečně nasycenou heteroarylovou skupinu případně substituovanou 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, halogen, halogen C_1 - C_4 alkyl, kyan, $-OR^{30}$, $-SH$, $-S(O)_nR^{32}$, $-COR^{32}$, $-CO_2R^{32}$, $-OC(O)R^{32}$, $-NR^{29}COR^{29}$, $-N(COR^{32})_2$, $-NR^{29}CONR^{29}R^{30}$, $-NR^{29}CO_2R^{32}$, $-NR^{29}R^{30}$ a $-CONR^{29}R^{30}$;

R^{28} znamená skupinu nezávisle při každém výskytu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, fenyl nebo

fenyl(C₁-C₄)alkyl-;

R²⁹ a R³⁰ každý znamená skupinu nezávisle při každém výskytu zvolenou ze skupiny zahrnující H, C₁-C₄alkyl, halogenC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₂-C₆alkoxyalkyl, C₄-C₇cykloalkylalkyl;

R³² znamená skupinu nezávisle při každém výskytu zvolenou ze skupiny zahrnující C₁-C₄alkyl, halogenC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl nebo C₄-C₇cykloalkylalkyl; a

n znamená 0, 1 nebo 2.

19. Sloučenina podle nároku 18, kde:

X znamená N;

W znamená (-H, -H);

Y znamená CH₂;

B znamená NHR³;

R¹ znamená C₁-C₆alkylovou skupinu;

R² znamená H, halogen, CN, nebo -COR¹⁰;

R⁴ a R⁵ každý znamenají nezávisle při každém výskytu skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující -OR¹⁰, halogen, a halogenC₁-C₆alkoxy;

A¹ a A² znamenají CH; a

R¹⁰ znamená H.

20. Sloučenina podle nároku 19 zvolená ze skupiny sloučenin zahrnujících:

4-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-ethylpropylamino)-2-methylpyrimidin;

5-chlor-4-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-ethylpropylamino)-2-methylpyrimidin;

5-brom-4-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-ethylpropylamino)-2-methylpyrimidin;

4-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-ethylpropylamino)-5-jod-2-methylpyrimidin;

5-kyan-4-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-ethylpropylamino)-2-methylpyrimidin;

4-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-ethylpropylamino)-5-formyl-2-methylpyrimidin;

4-(5,7-dichlor-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-ethylpropylamino)-5-hydroxymethyl-2-methylpyrimidin;

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-(1-ethylpropylamino)-2-methylpyrimidin;

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-kyan-6-(1-ethylpropylamino)-2-methylpyrimidin;

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-
-6-(1-ethylpropylamino)-5-formyl-2-methylpyrimidin;

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-
-[1-(1-ethyl-3-methoxy)propylamino]-2-methylpyrimidin;

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-
-[1-(1-ethyl-3-methoxy)propylamino]-5-jod-2-methylpyrimidin;

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-
kvan-6-[1-(1-ethyl-3-methoxy)propylamino]-
-2-methylpyrimidin;

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-
-[1-(1-methoxymethyl)propylamino]-2-methylpyrimidin;

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-
jod-6-[1-(1-methoxymethyl)propylamino]-2-methylpyrimidin;

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-
kvan-6-[1-(1-methoxymethyl)propylamino]-2-methylpyrimidin;

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-5-
formyl-6-[1-(1-methoxymethyl)propylamino]-2-methylpyrimidin;

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-
-(1-methylbutylamino)-2-methylpyrimidin;

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-
-(1-methylpropylamino)-2-methylpyrimidin; a

4-(7-chlor-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-6-
-[1-(1-cyklobutyl)ethylamino]-2-methylpyrimidin.

21. Sloučenina podle nároku 13, kde:

X znamená CR^1 ;

W znamená $(-\text{H}, -\text{H})$;

Y znamená CH_2 ;

B znamená NHR^3 ;

R^1 nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H , halogen, $-\text{CN}$, halogen $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{COR}^9$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{OR}^{10}$, SH , $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkynyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$, a $\text{C}_4\text{-C}_8\text{cykloalkylalkyl}$;

kde každá ze skupin zahrnujících $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkynyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$ nebo $\text{C}_4\text{-C}_8\text{cykloalkylalkyl}$ je případně substituovaná skupinou ze skupiny zahrnující halogen, CN , halogen $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{COR}^9$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{OR}^{10}$, SH nebo $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$;

R^2 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H , halogen, CN , halogen $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{OR}^{10}$, SH , $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$ nebo $\text{C}_4\text{-C}_7\text{cykloalkylalkyl}$;

kde každá ze skupin zahrnujících $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cykloalkyl}$ nebo $\text{C}_4\text{-C}_7\text{cykloalkylalkyl}$ je případně substituovaná skupinou ze skupiny zahrnující halogen, CN , halogen $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{COR}^9$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{OR}^{10}$, SH nebo $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$;

R^3 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_{10} alkyl, C_3 - C_{10} alkenyl, C_3 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, C_2 - C_{10} alkoxyalkyl, C_5 - C_{10} cykloalkenyl nebo C_6 - C_{10} cykloalkenylalkyl;

kde jeden atom uhlíku v každém z cykloalkylových kruhů může být nahrazený O, S nebo NR^9 ; a kde každá ze skupin zahrnujících C_1 - C_{10} alkyl, C_3 - C_{10} alkenyl, C_3 - C_8 alkynyl, C_3 - C_8 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, C_2 - C_{10} alkoxyalkyl, C_5 - C_{10} cykloalkenyl nebo C_6 - C_{10} cykloalkenylalkyl je případně substituovaná 1, 2 nebo 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, halogen, halogen C_1 - C_4 alkyl, kyan, $-OR^7$, SH, $-S(O)_nR^{11}$, $-COR^6$, $-NHR^6SO_2R^8$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-N_3$, $-OC(O)OR^7$, $-CO_2R^8$, $-OC(O)R^6$, $-NR^7COR^6$, $-N(COR^6)_2$, $-NR^7CONR^6R^7$, $-NR^7CO_2R^8$, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO_2H$, aryl, heteroaryl a heterocyklyl;

R^4 znamená skupinu při každém výskytu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující $-H$, $-OR^{10}$, $-COR^9$, $-CO_2R^8$, $-CONR^9R^{10}$, $-CN$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_nR^{12}$, halogen, C_1 - C_6 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_6 alkoxy, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, aryl a heteroaryl;

kde skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl a C_2 - C_6 alkynyl jsou případně substituované $-OR^{10}$, $-COR^9$, $-CO_2R^8$, $-CONR^9R^{10}$, $-CN$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_nR^{12}$ nebo halogenem;

A^1 znamená CH;

A^2 znamená CH;

R^5 znamená skupinu při každém výskytu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující $-H$, C_1-C_{10} alkyl, halogen C_1-C_4 alkyl, halogen C_1-C_4 alkoxy, C_2-C_{10} alkenyl, C_2-C_{10} alkynyl, C_3-C_6 cykloalkyl, C_4-C_{12} cykloalkylalkyl, $-NO_2$, halogen, $-CN$, $-NR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CO_2R^8$, $-COR^6$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO(NOR^9)R^{11}$, $-CO_2R^8$, nebo $-S(O)_nR^{11}$;

a kde skupiny ze skupiny zahrnující C_1-C_{10} alkyl, C_2-C_{10} alkenyl, C_2-C_{10} alkynyl, C_3-C_6 cykloalkyl a C_4-C_{12} cykloalkylalkyl jsou případně substituované 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C_1-C_4 alkyl, C_2-C_4 alkenyl, C_2-C_4 alkynyl, C_3-C_6 cykloalkyl, C_4-C_8 cykloalkylalkyl, halogen C_1-C_4 alkyl, $-NO_2$, halogen, CN , $-NR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CO_2R^8$, $-COR^6$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO_2R^8$, $-CO(NOR^9)R^7$ a $-S(O)_nR^{11}$;

alternativně mohou dvě skupiny R^5 umístěné na sousedících atomech tvořit 5-7členný kondenzovaný kruh, částečně nasycený nebo nenasycený, případně obsahující 1-2 $-O-$ nebo $-SO_n-$ nebo 1-3 atomy N jako heteroatomy s tou výhradou, že kruh neobsahuje žádné vazby $S-S$, $O-O$, $S-O$ nebo $N-S$;

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

R^6 a R^7 nezávisle na sobě a při každém výskytu každý znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H , C_1-C_6 alkyl, halogen C_1-C_4 alkyl, C_2-C_8 alkoxyalkyl, C_3-C_6 cykloalkyl, C_4-C_{12} cykloalkylalkyl, C_5-C_{12} bis(alkoxy)alkyl, aryl,

aryl(C₁-C₄alkyl)-, heteroaryl nebo heteroaryl(C₁-C₄alkyl);

alternativně NR⁶R⁷ tvoří piperidin, pyrrolidin, piperazin, N-methylpiperazin, morfolin nebo thiomorfolin;

R⁸ znamená nezávisle při každém výskytu skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C₁-C₄alkyl, halogenC₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, aryl, aryl(C₁-C₄alkyl)-, heteroaryl nebo heteroaryl(C₁-C₄alkyl);

R⁹ a R¹⁰ každý nezávisle a při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, C₁-C₄alkyl, halogenC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₂-C₆alkoxyalkyl a C₄-C₇cykloalkylalkyl;

R¹¹ nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C₁-C₄alkyl, halogenC₁-C₄alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₁₂cykloalkylalkyl, aryl, aryl(C₁-C₄alkyl)-, heteroaryl, heteroaryl(C₁-C₄alkyl) nebo -NR⁶R⁷;

R¹² nezávisle při každém výskytu znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující C₁-C₄alkyl, halogenC₁-C₄alkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆alkynyl, C₃-C₆cykloalkyl, nebo C₄-C₇cykloalkylalkyl;

aryl znamená fenylovou nebo naftylovou skupinu, kde každá z uvedených skupin může být případně substituovaná 1 až 5 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, C₄-C₇cykloalkylalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, halogen, halogenC₁-C₄alkyl, kyan, -OR³⁰, -SH, -S(O)_nR³², -COR³², -CO₂R²⁸, -OC(O)R³², -NR²⁹COR²⁹, -N(COR³²)₂, -NR²⁹CONR²⁹R³⁰, -NR²⁹CO₂R²⁸, -NR²⁹R³⁰ a -CONR²⁹R³⁰;

heteroaryl znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, chinolyl, isochinolyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, indolyl, pyrrolyl, oxazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzothiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl nebo indazolyl, kde každá z uvedených skupin může být případně substituovaná 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, halogen, halogen C_1 - C_4 alkyl, kyan, $-OR^{30}$, $-SH$, $-S(O)_nR^{32}$, $-COR^{32}$, $-CO_2R^{28}$, $-OC(O)R^{32}$, $-NR^{29}COR^{29}$, $-N(COR^{32})_2$, $-NR^{29}CONR^{29}R^{30}$, $-NR^{29}CO_2R^{28}$, $-NR^{29}R^{30}$ a $-CONR^{29}R^{30}$;

heterocyklyl znamená nasycenou nebo částečně nasycenou heteroarylovou skupinu případně substituovanou 1 až 3 substitučními skupinami nezávisle zvolenými při každém výskytu ze skupiny zahrnující C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, halogen, halogen C_1 - C_4 alkyl, kyan, $-OR^{30}$, $-SH$, $-S(O)_nR^{32}$, $-COR^{32}$, $-CO_2R^{32}$, $-OC(O)R^{32}$, $-NR^{29}COR^{29}$, $-N(COR^{32})_2$, $-NR^{29}CONR^{29}R^{30}$, $-NR^{29}CO_2R^{32}$, $-NR^{29}R^{30}$ a $-CONR^{29}R^{30}$;

R^{28} znamená skupinu nezávisle při každém výskytu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_4 - C_{12} cykloalkylalkyl, fenyl nebo fenyl(C_1 - C_4)alkyl-;

R^{29} a R^{30} každý znamená skupinu nezávisle při každém výskytu zvolenou ze skupiny zahrnující H, C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_6 alkoxyalkyl, C_4 - C_7 cykloalkylalkyl;

R^{32} znamená skupinu nezávisle při každém výskytu zvolenou ze skupiny zahrnující C_1 - C_4 alkyl, halogen C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cykloalkyl nebo C_4 - C_7 cykloalkylalkyl; a

n znamená 0, 1 nebo 2.

22. Farmaceutická kompozice v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 19, 20 nebo 21 a farmaceuticky přijatelný nosič.

23. Způsob léčení savce postiženého chorobou ze skupiny zahrnující afektivní poruchu, úzkost, depresi, bolení hlavy, syndrom dráždivého tračníku, posttraumatický stresový syndrom, supranukleární obrnu, potlačenou imunitu, Alzheimerovu chorobu, gastrointestinální choroby, anorexia nervosa a další poruchy přijímání potravy, návyk na drogy, abstinenční příznaky po vynechání drogy nebo alkoholu, zánětlivá onemocnění, kardiovaskulární choroby nebo choroby spojené s činností srdce, problémy s otěhotněním, infekce virem lidské imunodeficiencie, hemoragický stres, obezitu, neplodnost, traumata hlavy a míchy, epilepsii, mrtvici, vředy, amyotrofickou laterální sklerózu, nebo hypoglykémii, kde uvedený způsob se v y z n a č u j e t í m, že zahrnuje podávání dávky kompozice podle nároku 22 danému savci.

24. Způsob léčení podle nároku 23 v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedený savec je postižený afektivní poruchou, úzkostí nebo depresí.