



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **324473**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 241/12 (2006.01)

C07D 241/18 (2006.01)

C07D 241/20 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20023869	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2001.02.16 PCT/US01/05264
(22)	Inng.dag	2002.08.15	(85)	Videreføringsdag	2002.08.15
(24)	Løpedag	2001.02.16	(30)	Prioritet	2000.02.16, US, 182934 2000.05.22, US, 206455
(41)	Alm.tilgj	2002.09.11			
(45)	Meddelt	2007.10.29			
(73)	Innehaver	Neurogen Corp, 35 Northeast Industrial Road, CT06405 BRANFORD, US			
(72)	Oppfinner	Stephane de Lombaert, 37 Concord Drive, CT06443 MADISON, US Kevin J Hodgetts, 224 Reservoir Road, CT06419 KILLINGWORTH, US Taeyoung Yoon, 6 Finch Lane, CT06437 GUILFORD, US Ping Ge, 718 R Higganum Road, CT06422 DURHAM, US Raymond F Horvath, 973 Little Meadow Road, CT06437 GUILFORD, US Dario Doller, 20 Killen Road, CT06492 WALLINGFORD, US Cunyu Zhang, 109 Montoya Drive, Branford, CT 06405, US			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO			
(54)	Benevnelse	Substituerte arylpyraziner, anvendelse av slike for fremstilling av farmasøytisk preparat for behandling av sykdom, metode for å lokalisere CRF-reseptorer i vevsnittprøver basert på slike forbindelser, anvendelse av forbindelsene for å hemme, endre eller modulere reseptorfunksjoner, farmasøytisk preparat og pakket farmasøytisk preparat inneholdende disse forbindelsene.			
(56)	Anførte publikasjoner	WO A 98 38174			
(57)	Sammendrag				

Arylpyrazinforbindelser er frembrakt omfattende arylpyraziner som kan binde med høy affinitet og høy selektivitet til CRF1-reseptorer omfattende human CRF1-reseptorer. Oppfinnelsen omfatter således metoder for behandling av forstyrrelser og sykdommer forbundet med CRF1-reseptorer, omfattende CNS-relaterte forstyrrelser og sykdommer, spesielt følelsesmessige forstyrrelser og sykdommer og akutte og kroniske nevrologiske forstyrrelser og sykdommer.

SUBSTITUERTE ARYLPYRAZINER

Denne søknad krever prioritet fra U.S. Provisional Application Serial No,60/182,934 innlevert 16. februar 2000 og fra U.S. Provisional Application Serial No,60/206,455 innlevert mai 22, 2000.

OPPFINNELSENS OMRÅDE

Foreliggende oppfinnelse angår nye arylpyrazinforbindelser som har anvendelige farmakologiske egenskaper ved at de binder til cellulære reseptorer inklusive CRF reseptorer. Visse av disse forbindelser kan binde til og modulere aktiviteten til slike reseptorer. Viktig er det at forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter forbindelser som binder med høy selektivitet og/eller høy affinitet til CRF1-reseptorer (Corticotropin Frigjørende Faktor type 1 Reseptorer). Foreliggende oppfinnelse angår også farmasøytiske preparater omfattende slike forbindelser og anvendelse av slike forbindelser til fremstilling av farmasøytiske midler, f.eks. ved behandling av psykiatriske forstyrrelser og nevrologiske sykdommer omfattende vesentlig depresjon, angst-relaterte forstyrrelser, post-traumatiske stressforstyrrelser, supranukleær lammelse og spiseforstyrrelser, så vel som behandling av immunologiske, kardiovaskulære eller hjerte-relaterte sykdommer og kolon-hypersensitivitet forbundet med psykopatologisk forstyrrelse og stress. I tillegg angår foreliggende oppfinnelse anvendelsen av slike forbindelser som prober for lokaliseringen av cellulære reseptorer i vevsavsnitt.

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

Corticotropin-frigjørende faktor (CRF), et 41 aminosyrers peptid, er den primære fysiologiske regulator for proopiomelanocortin(POMC)avledet peptid- sekresjon fra den foranliggende hypofyse. I tillegg til sin endocrine rolle i hypofysen har immunohistokjemisk lokalisering av CRF demonstrert at hormonet har en bred ektrahypothalamisk fordeling i sentralnervesystemet og gir et bredt spektrum av autonome, elektrofysiologiske og adferdseffekter i overensstemmelse med en neurotransmitter- eller neuromodulator-rolle i hjernen. Det er også vist at CRF spiller en betydelig rolle i integrering av responsen av immunsystemet på fysiologiske, psykologiske og immunologiske stresserelementer.

Kliniske data viser at CRF spiller en rolle i psykiatriske forstyrrelser og nevrologiske sykdommer inklusive depresjon, angst-relaterte forstyrrelser og spiseforstyrrelser. En rolle for CRF har også vært postulert i etiologien og patofysiologien til Alzheimers sykdom,

Parkinsons sykdom, Huntingtons sykdom, progressiv supranukleær lammelse og amyotrof lateral sklerose, da de henger sammen med dysfunksjonen til CRF-neuroner i sentralnervesystemet.

I affektiv forstyrrelse eller vesentlig depresjon er konsentrasjonen av CRF betydelig øket i den cerebrale spinalvæsken (CSF) til medikament-frie individer. Videre er densiteten av CRF-reseptorer betydelig redusert i den frontale cortex hos selvmordsoffere i overensstemmelse med en hypersekresjon av CRF. I tillegg er det en avstumpet adrenocorticotropin- (ACTH)respons på CRF (i.v. administrert) observert i depresjonspasienter. Prekliniske undersøkelser i rotter og ikke-humane primater gir ytterligere støtte for den hypotese at hypersekresjon av CRF kan medvirke til symptomene som blir sett i human depresjon. Det er også foreløpig tegn på at tricykliske antidepressiva kan endre CRF-nivåer og således modulere antallene av CRF-reseptorer i hjernen.

CRF har også inngått i etiologien til angst-relaterte forstyrrelser. CRF gir anxiogene effekter hos dyr og interaksjoner mellom benzodiazepin / ikke-benzodiazepin-anxiolytica, og CRF er påvist i en rekke angstadferdsmodeller. Preliminære undersøkelser ved anvendelse av den antatte CRF reseptorantagonistheliksovin CRF (9-41) i en rekke adferdsparadigmer viser at antagonisten gir "angstdempende-liknende" effekter som kvalitativt ligner benzodiazepinene. Neurokjemiske, endocrin- og reseptorbindingsundersøkelser har alle demonstrert interaksjoner mellom CRF og benzodiazepin-anxiolytica som gir ytterligere bevis for involvering av CRF i disse forstyrrelser. oksidklordiazepoksid svekker de "anxiogene" effekter av CRF både i konflikttest og i den akustiske skremmetest på rotter. Benzodiazepin-reseptorantagonisten Ro 15-1788, som var uten adferdsaktivitet alene i "operant conflict test", reverserte virkningene av CRF på en dose-avhengig måte, mens den inverse benzodiazepin-agonist FG 7142 forbedret virkningene av CRF.

CRF har også inngått i patogenesen av visse immunologiske, kardiovaskulære eller hjerte-relaterte sykdommer så som hypertensjon, tachycardi og kongestiv hjertesvikt, slag og osteoporose, så vel som i for tidlig fødsel, psykososial dvergutvikling, stress-fremkalt feber, ulcer, diaré, post-operativ ileus og tykktarms- hypersensitivitet forbundet med psykopatologisk forstyrrelse og stress.

Mekanismene og stedene for virkning hvorigjennom konvensjonelle anxiolytica og antidepressiva gir deres terapeutiske effekter er fortsatt ikke fullstendig oppklart. Det har imidlertid vært en hypotese at de er involvert i undertrykking av CRF-hypersekresjon som er observert ved disse forstyrrelser. Av spesiell interesse er at preliminare undersøkelser av virkningene til et CRF- reseptorantagonistpeptid (α -heliks CRF₉₋₄₁) i en rekke adferds-paradigmer har vist at CRF-antagonisten gir "angstdempende-lignende" effekter som kvalitativt ligner benzodiazepinene.

Visse små molekyforbindelser for behandling av CRF-relaterte forstyrrelser er beskrevet i litteraturen [for en oversikt se J. McCarthy et al. *Curr. Pharm. Des.* 5: 289 (1999)]. Imidlertid har ingen av disse forbindelser en arylpyrazinstruktur.

Cox et al. (WO 98/38174) har beskrevet visse arylpyrazinderivater for anvendelse som natriumkanalblokkere ved behandling av sentralnervesystemforstyrrelser. Cox søknad krever at arylpyrazinforbindelsene er substituert med to-amino- eller amido-grupper.

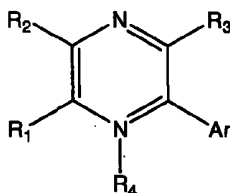
SAMMENFATNING AV OPPFINNELSEN

Vi har nå oppdaget nye arylpyrazinforbindelser, omfattende arylpyraziner som kan binde med høy affinitet og høy selektivitet til CRF₁-reseptorer, inklusive humane CRF₁-reseptorer. Oppfinnelsen omfatter således anvendelse av disse forbindelsene for fremstilling av medikamenter for behandling av forstyrrelser og sykdommer forbundet med CRF₁-reseptorer, omfattende CNS-relaterte forstyrrelser og sykdommer, spesielt følelsesforstyrrelser og sykdommer og akutte og kroniske nevrologiske forstyrrelser og sykdommer.

Arylpyrazin-forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er fortrinnsvis substituert i 2-ring stilling med en karbocyklisk arylgruppe så som fenyl, naftyl og lignende eller en heteroaromatisk gruppe, spesielt en heteroaromat som har et nitrogen-ringelement så som pyridyl, pyrimidinyl og lignende. Arylpyrazin- forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse også er fortrinnsvis substituert i 5-ring- stillingen (para i forhold til arylsubstituenten) med en ikke-hydrogen-substituent, spesielt en ikke-aromatisk gruppe så som alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl og lignende, fortrinnsvis aminoalkyl og alkoksy. Fortrinnsvis er 3-ringstillingen i

pyrazinforbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse usubstituert (dvs. hydrogen) eller substituert med andre enn amino ($-\text{NH}_2$) eller alkylamid ($-\text{NHC}(=\text{O})\text{alkyl}$, spesielt $-\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ eller $-\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{3-7}\text{cykloalkyl}$) og/eller 5-ringstillingen til pyrazinforbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er forskjellig fra hydrogen, alkyl, aminoalkyl eller en nitrogen-holdig heteroalicyklisk forbindelse.

Typiske foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter dem med den følgende formel IA:



Formel IA

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

R_1 er valgt fra H, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, halogen, C_{1-4} halogenalkyl, trifluormetyl, trifluormetoksy, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ og $\text{S}(\text{O})_n(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$;

R_2 er valgt fra gruppen bestående av $-\text{XR}_A$ og Y, hvor $-\text{X}$, R_A og Y er definert nedenfor med det forbehold at R_2 ikke er $-\text{NH}_2$; og

R_3 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, C_{1-4} alkyl, $-\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ og $-\text{S}(\text{O})_n(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, halogenalkyl, trifluormetyl, trifluormetoksy og Y;

R_4 er fraværende eller et oksygenatom;

Ar er fenyl, mono-, di- eller tri-substituert med R_C , eller

Ar er valgt fra gruppen bestående av:

naftyl, pyridyl, pyridonyl, pyrimidinyl og tiofenyl som hver er usubstituert eller mono-, di- eller tri-substituert med R_C ;

med det forbehold at hvis Ar er fenyl substituert med halogen, naftyl eller naftyl substituert med halogen, da er forbindelsene hvor R_3 er hydrogen utelukket;

R_A og R_B , som kan være like eller forskjellige, uavhengig er valgt i hvert tilfelle fra gruppen bestående av: hydrogen og lineære, forgrenete eller cykliske alkylgrupper bestående av 1 til 8 karbonatomer, som kan inneholde én eller flere dobbelt eller

trippebindinger, som hver kan være ytterligere substituert med én eller flere substituent(er) valgt fra okso, hydroksy, halogen, $-O(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-NHC(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})C(=O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-NHS(O)_n(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-S(O)_n(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-S(O)_nNH(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-S(O)_nN(C_{1-4} \text{ alkyl})(C_{1-4} \text{ alkyl})$ og Z;

R_C uavhengig er valgt i hvert tilfelle fra gruppen bestående av halogen, cyano, halogenalkyl, trifluormetyl, trifluormetoksy, hydroksy, amino og C_{1-6} alkyl eventuelt substituert med 0-2 R_D , C_{2-6} alkenyl substituert med 0-2 R_D , C_{1-4} alkynyl substituert med 0-2 R_D , C_{3-7} cykloalkyl substituert med 0-2 R_D , $(C_{3-7} \text{ cykloalkyl})C_{1-4} \text{ alkyl}$ substituert med 0-2 R_D , $-O(C_{1-4} \text{ alkyl})$ substituert med 0-2 R_D , $-NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$ substituert med 0-2 R_D , $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})(C_{1-4} \text{ alkyl})$ hver uavhengig substituert med 0-2 R_D , $-X_{R_A}$ og Y;

R_D uavhengig er valgt i hvert tilfelle fra gruppen bestående av halogen, hydroksy, cyano, C_{1-4} alkyl, $-O(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})(C_{1-4} \text{ alkyl})$, morfolino, pyrrolidino, piperidino, tiomorfolino, piperazino, 4-hydroksypiperidino, $-S(O)_n(C_{1-4} \text{ alkyl})$, trifluormetyl, trifluormetoksy, $CO(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $CONH(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $CON(C_{1-4} \text{ alkyl})(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-X_{R_A}$ og Y;

X uavhengig er valgt i hvert tilfelle fra gruppen bestående av $-CH_2-$, $-CHR_B-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-S(O)_n-$, $-NH-$, $-NR_B-$, $-C(=O)NH-$, $-C(=O)NR_B-$, $-S(O)_nNH-$, $-S(O)_nNR_B-$, $-OC(=S)S-$, $-NHC(=O)-$, $-NR_BC(=O)-$, $-NHS(O)_n-$, $-OSiH_n(C_{1-4} \text{ alkyl})_{2-n}-$ og $-NR_BS(O)_n-$; og

Y og Z uavhengig er valgt i hvert tilfelle fra gruppen bestående av: 3- til 7-leddete karbocykliske og heterocykliske grupper, som er mettede, umettete eller aromatiske, som kan være substituert med én eller flere substituent(er) valgt fra halogen, halogenalkyl, okso, hydroksy, amino, C_{1-4} alkyl, $-O(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})(C_{1-4} \text{ alkyl})$ og $-S(O)_n(C_{1-4} \text{ alkyl})$ og nevnte 3- til 7-leddet heterocykliske grupper inneholder ett eller flere heteroatom(er) valgt fra N, O og S, idet bindingspunktet er enten karbon eller nitrogen; og

n uavhengig er valgt i hvert tilfelle fra 0, 1 og 2.

Foretrukket er forbindelsene over der Ar er substituert fenyl.

Videre foretrukket er forbindelsene over hvor:

R_4 er fraværende og Ar er fenyl, mono-, di- eller tri-substituert med R_C ;

R_4 er fraværende og Ar er fenyl, mono-, di- eller tri-substituert med R_C og R_1 og R_3 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, metyl, etyl, etoksy og metoksy;

R_4 er fraværende og Ar er fenyl, mono-, di- eller tri-substituert med R_C ; og R_A og R_B , som kan være like eller forskjellige, uavhengig er lineære, forgrenete eller cykliske alkylgrupper som har fra 1 til 8 karbonatomer, som kan inneholde én eller flere dobbelt- eller trippelbindinger; eller

R_4 er fraværende og Ar er fenyl mono-, di- eller tri-substituert med R_C ; R_A og R_B , som kan være like eller forskjellige, uavhengig er valgt i hvert tilfelle fra gruppen bestående av: lineære, forgrenete og cykliske alkylgrupper som har fra 1 til 8 karbonatomer, som kan inneholde én eller flere dobbelt- eller trippelbindinger; og R_1 og R_3 uavhengig er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, metyl, etyl, etoksy og metoksy.

Foretrukne arylpyraziner ifølge foreliggende oppfinnelse viser god aktivitet i et standard in vitro CRF reseptorbindingsforsøk, spesifikt forsøket som spesifisert i Eksempel 96 som følger. Spesielt foretrukne arylpyraziner ifølge foreliggende oppfinnelse har en IC_{50} i et slik definert standard in vitro CRF-reseptor- bindingsforsøk på ca. 1,5 mikromolar eller mindre, enda mer foretrukket en IC_{50} på ca. 100 nanomolar eller mindre eller enda sterkere foretrukket en IC_{50} på ca. 10 nanomolar eller mindre, eller til og med 1 nanomolar eller mindre i et slikt definert standard in vitro CRF-reseptorbindingsforsøk.

Foretrukne arylpyraziner ifølge foreliggende oppfinnelse viser ikke aktivitet i et standard in vitro Na-kanal funksjonsforsøk, spesifikt forsøket som spesifisert i Eksempel 99 som følger. Spesielt viser foretrukne arylpyraziner ifølge foreliggende oppfinnelse ikke noen som helst statistisk signifikant aktivitet i et definert standard in vitro Na-kanal funksjonsforsøk 0 på $p < 0,05$ nivå av betydning.

Oppfinnelsen omfatter videre anvendelse av arylpyraziner for fremstilling av medikamenter for behandling av pasienter som lider av eller er mottagelig for (dvs. profylaktisk behandling) av visse forstyrrelser eller sykdommer. Pasienten kan være et menneske eller annet pattedyr så som andre primater.

I tillegg angår foreliggende oppfinnelse anvendelse av CRF1-forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse som prober for lokalisering av reseptorer i vevs-deler.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er anvendelige for fremstilling av medikamenter for behandling av CNS-forstyrrelser, spesielt følelsesmessige forstyrrelser, angstforstyrrelser, stress-relaterte forstyrrelser, spiseforstyrrelser og stoffmisbruk.

5 Følelsesmessige forstyrrelser omfatter alle typer av depresjon, bipolar forstyrrelse, cyklotymi og dystymi. Angstforstyrrelser omfatter generell angstforstyrrelse, panikk, fobier og tvangsnevroses. Stress-relaterte forstyrrelser omfatter post-traumatisk stress- forstyrrelse, hemorragisk stress, stress-fremkalte psykotiske episoder, psykososial dvergdannelse, stresshodepiner, stress-fremkalte immunsystemforstyrrelser så som stress-fremkalt feber og
10 stress-relaterte søvnforstyrrelser. Spiseforstyrrelser omfatter anoreksi nervosa, bulimi nervosa og fedme. Disse tilstander blir heretter referert til som de primære CRF-relaterte CNS-forstyrrelser.

Arylpyrazinforbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er også anvendelige ved
15 fremstilling av medikamenter for behandling av en rekke nevrologiske forstyrrelser omfattende supranukleær lammelse, AIDS-relatert demens, multiinfarkt-demens, neurodegenerative forstyrrelser så som Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom og Huntingtons sykdom, hodeskade, ryggmargstraume, ischemisk neuronal skade, amyotrof lateral sklerose, forstyrrelser av smerte-oppfatning så som fibromyalgia og epilepsi. Disse
20 tilstander er nedenfor referert til som de sekundære CRF-relaterte CNS-forstyrrelser.

Arylpyrazinforbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er anvendelige som modulatorer av den G-protein-koblede reseptorfunksjon in vitro.

25 I tillegg er arylpyrazinforbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse anvendelige ved fremstilling av medikamenter til modulasjon av CRF-reseptoren ved behandling av flere gastrointestinale, kardiovaskulære, hormonelle, autoimmune og inflammatoriske tilstander. Slike tilstander inkluderer iritert-tarmsyndrom, ulcerer, Crohns sykdom, spastisk kolon, diaré, postoperativ ilius og tykktarmshypersensitivitet forbundet med psykopatologiske forstyrrelser
30 eller stress, hypertensjon, tachycardi, kongestiv hjertesvikt, sterilitet, eutokikvalmesyndrom, inflammatoriske tilstander betinget av revmatoid artritt og osteoartritt, smerte, astma, psoriasis og allergier. Disse tilstander er referert til nedenfor som de ikke-CNS CRF-relaterte forstyrrelser.

Arylpyrazinforbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er også anvendelige ved fremstilling av medikamenter til modulasjon av CRF₁-reseptoren ved behandling av dyreforstyrrelser forbundet med avvikende CRF-nivåer. Disse tilstander omfatter

5 svinestresssyndrom, bovin shipping feber, paroksysmal fibrillering hos hest og dysfunksjoner fremkalt av innesperring hos kyllinger, beitestress hos sauer eller human-dyr interaksjonsrelatert stress hos hunder, psykososial dvergutvikling og hypoglykemi. Disse dyretilstander er referert til nedenfor som de CRF-relaterte dyreforstyrrelser.

10 I henhold til enda et annet aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse farmasøytiske preparater omfattende arylpyrazinforbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, spesielt for anvendelse ved behandling av hvilke som helst av de primære CNS-forstyrrelser, sekundære CNS-forstyrrelser, ikke-CNS CRF-relaterte forstyrrelser eller CRF-relaterte dyreforstyrrelser.

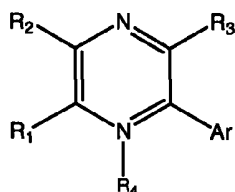
15 I henhold til enda et videre aspekt ved foreliggende oppfinnelse er arylpyrazinforbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse (og spesielt merkede forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse) anvendelige som standarder og reagenser for bestemmelse av et potensielt farmasøytikums evne til å binde seg til CRF-reseptoren.

20 Andre aspekter ved foreliggende oppfinnelse er beskrevet *infra*.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Oppfinnelsen tilveiebringer forbindelser med formel I vist ovenfor. Foretrukne

25 forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter dem med den følgende formel Ia:



Ia

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

R₁ er valgt fra H, C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, halogen, C₁₋₄ halogenalkyl, trifluormetyl, trifluormetoksy, -NH(C₁₋₄ alkyl), -N(C₁₋₄ alkyl)(C₁₋₄ alkyl),

$-\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ og $\text{S}(\text{O})_n(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$;

R_2 er valgt fra gruppen bestående av $-\text{XR}_A$ og Y , hvor $-\text{X}$, R_A og Y er definert nedenfor med det forbehold at R_2 ikke er $-\text{NH}_2$; og

R_3 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, C_{1-4} alkyl, $-\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$,

5 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ og $-\text{S}(\text{O})_n(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, halogenalkyl, trifluormetyl, trifluormetoksy og Y ;

R_4 er fraværende eller et oksygenatom;

Ar er fenyl, mono-, di- eller tri-substituert med R_C , eller

Ar er valgt fra gruppen bestående av:

10 naftyl, pyridyl, pyridonyl, pyrimidinyl og tiofenyl som hver er usubstituert eller mono-, di- eller tri-substituert med R_C ;

med det forbehold at hvis Ar er fenyl substituert med halogen, naftyl eller naftyl substituert med halogen, da er forbindelsene hvor R_3 er hydrogen utelukket;

R_A og R_B , som kan være like eller forskjellige, uavhengig er valgt i hvert tilfelle fra gruppen

15 bestående av: hydrogen og lineære, forgrenete eller cykliske alkylgrupper bestående av 1 til 8 karbonatomer, som kan inneholde én eller flere dobbelt- eller trippelbindinger, som hver kan være ytterligere substituert med én eller flere substituent(er) valgt fra okso, hydroksy, halogen, $-\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{NHS}(\text{O})_n(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{S}(\text{O})_n(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$,
20 $-\text{S}(\text{O})_n\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ og Z ;

R_C uavhengig er valgt i hvert tilfelle fra gruppen bestående av halogen, cyano, halogenalkyl, trifluormetyl, trifluormetoksy, hydroksy, amino og C_{1-6} alkyl eventuelt substituert med 0-2 R_D , C_{2-6} alkenyl substituert med 0-2 R_D , C_{1-4} alkynyl substituert med 0-2 R_D , C_{3-7}
25 cykloalkyl substituert med 0-2 R_D , $(\text{C}_{3-7} \text{ cykloalkyl})\text{C}_{1-4} \text{ alkyl}$ substituert med 0-2 R_D , $-\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ substituert med 0-2 R_D , $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ substituert med 0-2 R_D , $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ hver uavhengig substituert med 0-2 R_D , $-\text{XR}_A$ og Y ;

R_D uavhengig er valgt i hvert tilfelle gruppen bestående av halogen, hydroksy, cyano,

$\text{C}_{1-4} \text{ alkyl}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, morfolino,
30 pyrrolidino, piperidino, tiomorfolino, piperazino, 4-hydroksypiperidino, $-\text{S}(\text{O})_n(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, trifluormetyl, trifluormetoksy, $\text{CO}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $\text{CONH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $\text{CON}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{XR}_A$ og Y ;

X uavhengig er valgt i hvert tilfelle fra gruppen bestående av $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHR}_B-$, $-\text{O}-$,

-C(=O)-, -C(=O)O-, -S(O)_n-, -NH-, -NR_B-, -C(=O)NH-, -C(=O)NR_B-,
 -S(O)_nNH-, -S(O)_nNR_B-, -OC(=S)S-, -NHC(=O)-, -NR_BC(=O)-, -NHS(O)_n-,
 -OSiH_n(C₁₋₄alkyl)_{2-n}- og -NR_BS(O)_n-; og

Y og Z uavhengig er valgt i hvert tilfelle fra gruppen bestående av: 3- til 7-leddete

karbocykliske og heterocykliske grupper, som er mettet, umettet eller aromatisk, som
 kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, halogenalkyl,
 okso, hydroksy, amino, C₁₋₄ alkyl, -O(C₁₋₄ alkyl), -NH(C₁₋₄ alkyl), -N(C₁₋₄ alkyl)(C₁₋₄
 alkyl) og -S(O)_n(C₁₋₄ alkyl) og

nevnte 3- til 7-leddete heterocykliske grupper inneholder ett eller flere heteroatom(er)

valgt fra N, O og S, idet bindingspunktet er enten karbon eller nitrogen; og

n uavhengig er valgt i hvert tilfelle fra 0, 1 og 2.

Foretrukne forbindelser med den generelle formel Ia er de hvor:

R₄ er fraværende og Ar er fenyl, mono-, di- eller tri-substituert med R_C og R₁ og R₃ uavhengig

er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, metyl, etyl, etoksy og metoksy.

Slike forbindelser er referert til her som forbindelser med den generelle formel Ib.

Mer foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er de med den generelle
 formel Ia hvor:

R₄ er fraværende og Ar er fenyl, mono-, di- eller tri-substituert med R_C; og R_A og R_B, som
 kan være like eller forskjellige, uavhengig er lineære, forgrenete eller cykliske
 alkylgrupper som har fra 1 til 8 karbonatomer, som kan inneholde én eller flere
 dobbelt- eller trippelbindinger.

Slike forbindelser er referert til som forbindelser med formel Ic.

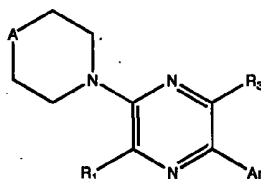
Spesielt foretrukket er forbindelser med den generelle formel Ia er de hvor:

R₄ er fraværende og Ar er fenyl mono-, di- eller tri-substituert med R_C; R_A og R_B, som kan
 være like eller forskjellige, uavhengig valgt i hvert tilfelle fra gruppen bestående av:
 lineær, forgrenet og cyklisk alkylgrupper som har fra 1 til 8 karbonatomer, som kan
 inneholde én eller flere dobbelt- eller trippelbindinger; og

R₁ og R₃ uavhengig er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, metyl, etyl, etoksy
 og metoksy.

Slike forbindelser er referert til her som forbindelser med den generelle formel Id.

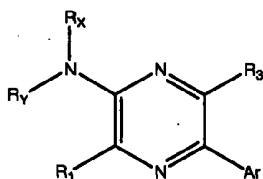
Spesielt foretrukne forbindelser med den generelle formel Ia er de hvor:



5 hvor A er NR_A eller O.

Slike forbindelser er referert til her som forbindelser med den generelle formel Ie.

Enda mer foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er de med den generelle formel II:



10 Formel II

hvor

R_X og R_Y er like eller forskjellige og uavhengig er valgt fra lineære, forgrenete eller cykliske
15 alkylgrupper som har fra 1 til 8 karbonatomer, som kan inneholde én eller flere dobbelt- eller trippelbindinger, som hver kan være ytterligere substituert med én eller flere substituent(er) uavhengig valgt fra hydroksy, halogen, $-\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ og eventuelt substituert fenyl.

20 Andre foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter dem med den generelle formel II (ovenfor) og farmasøytisk akseptable salter derav, hvor:

Ar er fenyl, mono-, di- eller tri-substituert med R_C ; og R_1 og R_3 uavhengig er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, metyl, etyl, etoksy og metoksy.

Slike forbindelser er referert til her som forbindelser med den generelle formel IIa.

25 Andre foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter dem med den generelle formel II (ovenfor) og farmasøytisk akseptable salter derav, hvor:

R₁ og R₃ uavhengig er valgt fra halogen, C₁₋₄ alkyl, -O(C₁₋₄ alkyl), -NH(C₁₋₄ alkyl),

N(C₁₋₄ alkyl)(C₁₋₄ alkyl), halogenalkyl, trifluormetyl og trifluormetoksy; og

Ar er fenyl, som er mono-, di- eller trisubstituert med én eller flere substituent(er) uavhengig valgt fra:

halogen, cyano, halogenalkyl, trifluormetyl, trifluormetoksy, hydroksy, amino og C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄alkoksy, C₁₋₄alkoksy(C₁₋₄alkoksy), mono- eller di(C₁₋₄)amino(C₁₋₄alkoksy), og mono- eller di(C₁₋₄ alkyl)amino.

Slike forbindelser er referert til her som forbindelser med den generelle formel IIb.

Andre foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter dem med den generelle formel II (ovenfor) og farmasøytisk akseptable salter derav, hvor:

R_X er hydrogen;

R_Y er valgt fra gruppen bestående av:

lineære, forgrenete eller cykliske alkylgrupper som har fra 1 til 8 karbonatomer, som kan

inneholde én eller flere dobbelt- eller trippelbindinger;

R₁ og R₃ uavhengig er valgt fra halogen, C₁₋₄ alkyl, -O(C₁₋₄ alkyl), -NH(C₁₋₄ alkyl),

N(C₁₋₄ alkyl)(C₁₋₄ alkyl), halogenalkyl, trifluormetyl og trifluormetoksy; og

Ar er fenyl, som er mono-, di- eller trisubstituert med substituent(er) uavhengig valgt fra:

halogen, cyano, halogenalkyl, trifluormetyl, trifluormetoksy, hydroksy, amino og C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄alkoksy, C₁₋₄alkoksy(C₁₋₄alkoksy), mono- eller di(C₁₋₄)amino(C₁₋₄alkoksy), og mono- eller di(C₁₋₄ alkyl)amino.

Slike forbindelser er referert til her som forbindelser med den generelle formel IIc.

Andre foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter dem med den generelle formel II (ovenfor) og farmasøytisk akseptable salter derav, hvor:

R_X er hydrogen;

R_Y er valgt fra gruppen bestående av:

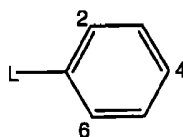
lineære, forgrenete eller cykliske alkylgrupper som har fra 1 til 8 karbonatomer, som kan

inneholde én eller flere dobbelt- eller trippelbindinger;

R₁ og R₃ uavhengig er valgt fra halogen, C₁₋₄ alkyl, -O(C₁₋₄ alkyl), -NH(C₁₋₄ alkyl),

N(C₁₋₄ alkyl)(C₁₋₄ alkyl), halogenalkyl, trifluormetyl og trifluormetoksy; og

Ar er en fenylgruppe med formelen:



hvor L indikerer en binding til pyrazinringen i Formel A;

og fenylgruppen er substituert i én, to eller tre av stillingene 2, 4 og 6 med substituent(er) uavhengig valgt fra:

- 5 halogen, cyano, halogenalkyl, trifluormetyl, trifluormetoksy, hydroksy, amino og C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄alkoksy, C₁₋₄alkoksy(C₁₋₄alkoksy), mono- eller di(C₁₋₄)amino(C₁₋₄alkoksy), og mono- eller di(C₁₋₄ alkyl)amino.

Slike forbindelser er referert til her som forbindelser med den generelle formel IId.

- 10 Andre foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter dem med den generelle formel II (ovenfor) og farmasøytisk akseptable salter derav, hvor:

R_X er hydrogen;

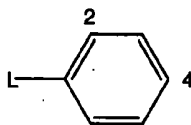
R_Y er valgt fra gruppen bestående av:

lineære, forgrenete eller cykliske alkylgrupper som har fra 1 til 8 karbonatomer, som kan

- 15 inneholde én eller flere dobbelt- eller trippelbindinger;

R₁ og R₃ uavhengig er valgt fra halogen, C₁₋₄ alkyl, -O(C₁₋₄ alkyl), -NH(C₁₋₄ alkyl), -N(C₁₋₄ alkyl)(C₁₋₄ alkyl), halogenalkyl, trifluormetyl og trifluormetoksy; og

Ar er en fenylgruppe med formelen:



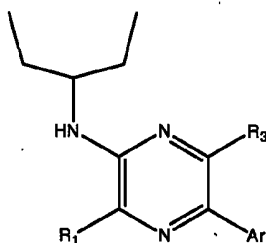
- 20 hvor L indikerer en binding til pyrazinringen i Formel A;

og fenylgruppen er substituert at stillinger 2 og 4 med substituent(er) uavhengig valgt fra:

halogen, cyano, halogenalkyl, trifluormetyl, trifluormetoksy, hydroksy, amino og C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄alkoksy, C₁₋₄alkoksy(C₁₋₄alkoksy), mono- eller di(C₁₋₄)amino(C₁₋₄alkoksy), og mono- eller di(C₁₋₄ alkyl)amino.

- 25 Slike forbindelser er referert til her som forbindelser med den generelle formel IIe.

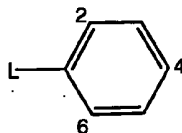
Andre foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter dem med den generelle formel II (ovenfor) og farmasøytisk akseptable salter derav, hvor:



hvor:

R_1 og R_3 uavhengig er valgt i hvert tilfelle fra halogen, C_{1-4} alkyl, $-O(C_{1-4}$ alkyl), $-NH(C_{1-4}$ alkyl), $-N(C_{1-4}$ alkyl)(C_{1-4} alkyl), halogenalkyl, trifluormetyl og trifluormetoksy; og

5 Ar er en fenylgruppe med formelen:



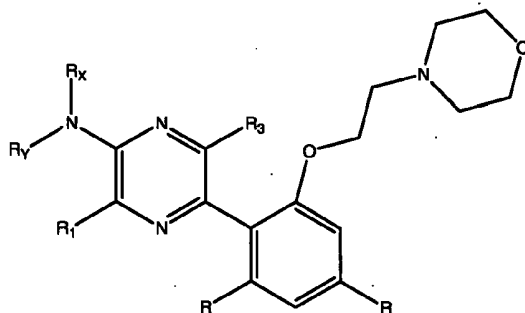
hvor L indikerer en binding til pyrazinringen i Formel A;

og fenylgruppen er substituert at én, to eller tre av stillingene 2, 4 og 6 med substituent(er) uavhengig valgt fra:

10 halogen, cyano, halogenalkyl, trifluormetyl, trifluormetoksy, hydroksy, amino og C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoksy, C_{1-4} alkoksy(C_{1-4} alkoksy), mono- eller di(C_{1-4})amino(C_{1-4} alkoksy), og mono- eller di(C_{1-4} alkyl)amino.

Slike forbindelser er referert til her som forbindelser med den generelle formel IIf.

15 Andre foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter dem med den generelle formel II (ovenfor) og farmasøytisk akseptable salter derav, hvor:



hvor

R uavhengig er valgt i hvert tilfelle fra gruppen bestående av: hydrogen, halogen, cyano,

20 halogenalkyl, trifluormetyl, trifluormetoksy, hydroksy, amino, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoksy,

C₁₋₄alkoksy(C₁₋₄alkoksy), mono- eller di(C₁₋₄)amino(C₁₋₄alkoksy), og mono- eller di(C₁₋₄ alkyl)amino; og

R₁ og R₃ uavhengig er valgt fra halogen, C₁₋₄ alkyl, -O(C₁₋₄ alkyl), -NH(C₁₋₄ alkyl), -N(C₁₋₄ alkyl)(C₁₋₄ alkyl), halogenalkyl, trifluormetyl og trifluormetoksy.

5 Slike forbindelser er referert til her som forbindelser med den generelle formel IIg.

Andre foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter dem med den generelle formel II (ovenfor) og farmasøytisk akseptable salter derav, hvor:

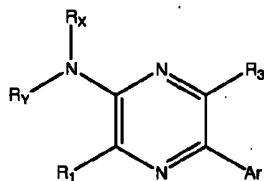
Ar er fenyl, som er mono-, di- eller tri-substituert med R_C;

10 R_X og R_Y, som kan være like eller forskjellige, uavhengig er valgt i hvert tilfelle fra gruppen bestående av: lineære, forgrenete og cykliske alkylgrupper som har fra 1 til 8 karbonatomer, som kan inneholde én eller flere dobbelt- eller trippelbindinger; og

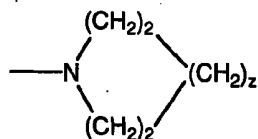
R₁ og R₃ uavhengig er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, metyl, etyl, etoksy og metoksy.

15 Slike forbindelser er referert til her som forbindelser med den generelle formel IIh.

Andre foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter dem med den generelle formel II (ovenfor) og farmasøytisk akseptable salter derav, hvor:



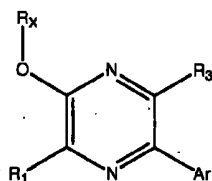
20 hvor R_X og R_Y uavhengig er hydrogen eller C₁₋₈ alkyl; eller NR_XR_Y er:



25 hvor z er 0 eller 1.

Slike forbindelser er referert til her som forbindelser med den generelle formel IIIi.

Andre meget foretrukne forbindelser er de med den generelle formel IIIj:



III

hvor:

R_x er valgt fra gruppen bestående av:

lineære, forgrenete eller cykliske alkylgrupper, omfattende (cykloalkyl)alkylgrupper, som har
 5 fra 1 til 8 karbonatomer, som kan inneholde én eller flere dobbelt- eller
 trippelbindinger, som hver kan være ytterligere substituert med én eller flere
 substituent(er) uavhengig valgt fra

(a) hydroksy, halogen, -O(C₁₋₄ alkyl), -NH(C₁₋₄ alkyl),
 -N(C₁₋₄ alkyl)(C₁₋₄ alkyl) og

10 (b) 3- til 7-leddet karbocykliske og heterocykliske grupper, som er mettede,
 umettede eller aromatiske, som kan være substituert med én eller flere
 substituent(er) valgt fra halogen, halogenalkyl, okso, hydroksy, amino, C₁₋₄
 alkyl, -O(C₁₋₄ alkyl), -NH(C₁₋₄ alkyl) og -N(C₁₋₄ alkyl)(C₁₋₄ alkyl) og hvor
 nevnte 3- til 7-leddete heterocykliske grupper inneholder ett eller flere
 15 heteroatom(er) valgt fra N, O og S, idet bindingspunktet er enten karbon eller
 nitrogen.

Andre foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter dem med den
 generelle formel III (ovenfor) og farmasøytisk akseptable salter derav, hvor:

20 R_x er valgt fra lineære, forgrenete eller cykliske alkylgrupper inneholdende med 1 til 8
 karbonatomer, som kan inneholde én eller flere dobbelt- eller trippelbindinger;
 og;

R₁ og R₃ uavhengig er valgt fra halogen, C₁₋₄ alkyl, -O(C₁₋₄ alkyl), -NH(C₁₋₄ alkyl),
 -N(C₁₋₄ alkyl)(C₁₋₄ alkyl), halogenalkyl, trifluormetyl og trifluormetoksy; og

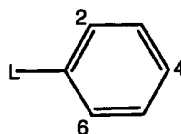
25 Ar er fenyl, som er mono-, di- eller trisubstituert med én eller flere substituent(er) uavhengig
 valgt fra:

halogen, cyano, halogenalkyl, trifluormetyl, trifluormetoksy, hydroksy, amino og C₁₋₆
 alkyl, C₁₋₄alkoksy, C₁₋₄alkoksy(C₁₋₄alkoksy), mono- eller di(C₁₋₄)amino(C₁₋₄alkoksy),
 og mono- eller di(C₁₋₄ alkyl)amino.

30 Slike forbindelser er referert til her som forbindelser med den generelle formel IIIa.

Andre foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter dem med den generelle formel III (ovenfor) og farmasøytisk akseptable salter derav, hvor:

Ar er en fenylgruppe med formelen:



hvor L indikerer en binding til pyrazinringen i Formel III;

og fenylgruppen er substituert at én, to eller tre av stillingene 2, 4 og 6 med

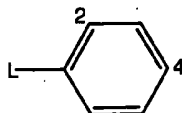
substituent(er)uavhengig valgt fra:

halogen, cyano, halogenalkyl, trifluormetyl, trifluormetoksy, hydroksy, amino og C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄alkoksy, C₁₋₄alkoksy(C₁₋₄alkoksy), mono- eller di(C₁₋₄)amino(C₁₋₄alkoksy), og mono- eller di(C₁₋₄ alkyl)amino.

Slike forbindelser er referert til her som forbindelser med den generelle formel IIIb.

Andre foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter dem med den generelle formel III (ovenfor) og farmasøytisk akseptable salter derav, hvor:

Ar er en fenylgruppe med formelen:



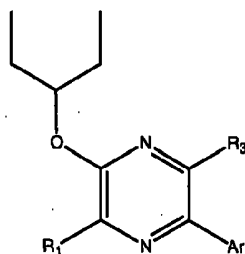
hvor L indikerer en binding til pyrazinringen i Formel III;

og fenylgruppen er substituert i stillinger 2 og 4 med substituent(er)uavhengig valgt fra

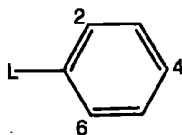
halogen, cyano, halogenalkyl, trifluormetyl, trifluormetoksy, hydroksy, amino, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄alkoksy, C₁₋₄alkoksy(C₁₋₄alkoksy), mono- eller di(C₁₋₄)amino(C₁₋₄alkoksy), og mono- eller di(C₁₋₄ alkyl)amino.

Slike forbindelser er referert til her som forbindelser med den generelle formel IIIc.

Andre foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter dem med den generelle formel III (ovenfor) og farmasøytisk akseptable salter derav, hvor:



R₁ og R₃ uavhengig er valgt fra halogen, C₁₋₄ alkyl, -O(C₁₋₄ alkyl), -NH(C₁₋₄ alkyl),
 -N(C₁₋₄ alkyl)(C₁₋₄ alkyl), halogenalkyl, trifluormetyl og trifluormetoksy; og
 Ar er en fenylgruppe med formelen:



hvor L indikerer en binding til pyrazinringen i Formel B;

og fenylgruppen er substituert ved at én, to eller tre av stillingene 2, 4 og 6 med

substituent(er)uavhengig valgt fra: halogen, cyano, halogenalkyl, trifluormetyl,
 trifluormetoksy, hydroksy, amino, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄alkoksy, C₁₋₄alkoksy(C₁₋₄alkoksy),
 mono- eller di(C₁₋₄)amino(C₁₋₄alkoksy), og mono- eller di(C₁₋₄ alkyl)amino.

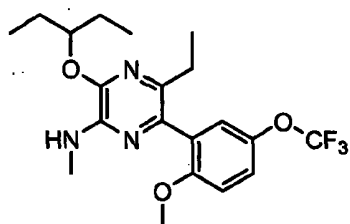
Slike forbindelser er referert til her som forbindelser med den generelle formel IIId.

Andre foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter dem med den generelle formel III (ovenfor) og farmasøytisk akseptable salter derav, hvor:

R₁ og R₃ uavhengig er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, metyl, etyl, etoksy og metoksy.

Slike forbindelser er referert til her som forbindelser med den generelle formel IIIe.

En annen foretrukket forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter 2-(2-metoksy-5-trifluormetoksyfenyl)-3-etyl-6-metylamino-5-(1-etylpropoksy)-pyrazin. og farmasøytisk akseptable salter derav, forbindelsesstrukturen er:



DEFINISJONER

Forbindelsene beskrevet her kan ha ett eller flere asymmetriske sentere eller plan. Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse inneholdende et asymmetrisk substituert atom kan isoleres i optisk aktive eller racemiske former. Det er velkjent på området hvorledes optisk aktive former kan fremstilles, så som ved spaltning av racemiske former (racemater), ved asymmetrisk syntese eller ved syntese fra optisk aktive utgangsmaterialer. Spaltning av racematene kan gjennomføres, for eksempel ved konvensjonelle metoder så som krystallisering i nærvær av et oppløsningsmiddel eller kromatografi, ved anvendelse av for eksempel en chiral HPLC-kolonne. Mange geometriske isomerer av olefiner, C=N dobbeltbindinger og lignende kan også være til stede i forbindelsene beskrevet her, og alle slike stabile isomerer er omfattet av foreliggende oppfinnelse. *Cis-* og *trans*-geometriske isomerer av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er beskrevet og kan isoleres som en blanding av isomerer eller som separate isomere former. Alle chirale (enantiomere og diastereomere) og racemiske former, så vel som alle geometriske isomere former av en struktur er tilsiktet, hvis ikke den spesifikke stereokjemi eller isomere form er spesifikt angitt.

CRF-antagonist-forbindelsene tilveiebragt ved foreliggende oppfinnelse og merkete derivater derav er også anvendelige som standarder og reagenser for bestemmelse av evnen til et potensielt farmasøytikum til å binde til CRF-reseptoren.

Merkete derivater av CRF-antagonist-forbindelsene tilveiebragt ved foreliggende oppfinnelse er også anvendelige som radiomarkører for positron-emisjonstomografi(PET)-avbildning eller for enkel foton-emisjonskomputerisert tomografi (SPECT).

Betegnelsen "substituert," som blir anvendt her betyr at hvilket som helst éne eller flere hydrogenener på det angitte atom er erstattet med en seleksjon fra den angitte gruppen, forutsatt at det betegnete atoms normale valens ikke er overskredet og at substitusjonen resulterer i en stabil forbindelse. Når en substituent er keto (dvs. =O), da er 2 hydrogenener på atomet erstattet. Keto-substituenten er ikke til stede på aromatiske grupper. Foreliggende oppfinnelse skal omfatte alle isotoper av atomer som forekommer i foreliggende forbindelser. Isotoper omfatter de atomer som har samme atomnummer, men forskjellige masse-nummere.

Som generelle eksempler omfatter isotoper av hydrogen tritium og deuterium. Isotoper av karbon omfatter ^{11}C , ^{13}C og ^{14}C .

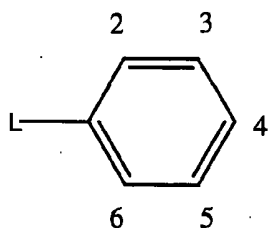
Når en variabel forekommer mer enn én gang i en konstituent eller formel for en forbindelse, er dens definisjon i hvert tilfelle uavhengig av dens definisjon i det andre tilfellet. Således, for eksempel hvis en gruppe er vist å være substituert med 0-2 R^* , da kan nevnte gruppe eventuelt være substituert med opptil to R^* grupper, og R^* er i hvert tilfelle uavhengig valgt fra definisjonen av R^* . Også kombinasjoner av substituenten og/eller variabler er tillatt bare hvis slike kombinasjoner resulterer i stabile forbindelser.

Som angitt ovenfor er forskjellige substituenten i de forskjellige formlene "eventuelt substituert", omfattende Ar , R_1 , R_2 og R_3 med formel I og slike substituenten som angitt i sub-formlene så som Formlene Ia og lignende. Når de er substituert, kan substituenten (Ar , R_1 , R_2 og R_3) være substituert med annet enn hydrogen i én eller flere tilgjengelige stillinger, typisk 1 til 3 eller 4 stillinger, med én eller flere egnede grupper så som de som er beskrevet her.

Egnede grupper som kan være til stede på en "substituert" Ar , R_1 , R_2 og R_3 gruppe eller annen substituent omfatter f.eks. halogen så som fluor, klor, brom og jod; cyano; hydroksyl; nitro; azido; alkanoyl så som en C_{1-6} alkanoylgruppe så som acyl og lignende; karboksamido; alkylgrupper omfattende de grupper som har 1 til ca. 12 karbonatomer eller 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 karbonatomer; alkenyl og alkynylgrupper omfattende grupper som har én eller flere umettet bindinger og fra 2 til ca. 12 karbon eller 2, 3, 4, 5 eller 6 karbonatomer; alkoksylgrupper som har de som har én eller flere oksygen-bindinger og fra 1 til ca. 12 karbonatomer eller 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 karbonatomer; aryloksyl så som fenoksy; alkyltiogruupper omfattende de grupper som har én eller flere tioeter-bindinger og fra 1 til ca. 12 karbonatomer eller 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 karbonatomer; alkylsulfinylgrupper omfattende de grupper som har én eller flere sulfinyl-bindinger og fra 1 til ca. 12 karbonatomer eller 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 karbonatomer; alkylsulfonylgrupper omfattende de grupper som har én eller flere sulfonyl-bindinger og fra 1 til ca. 12 karbonatomer eller 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 karbonatomer; aminoalkylgrupper så som grupper som har én eller flere N atomer og fra 1 til ca. 12 karbonatomer eller 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 karbonatomer; karbocyklisk aryl som har 6 eller flere karbonatomer, spesielt fenyl (f.eks. en Ar -gruppe som er en substituert eller usubstituert bifenyylgruppe); aralkyl som har 1 til 3 separate eller kondenserte ringer og fra 6 til ca. 18 karbonringatomer, idet benzyl er en foretrukket gruppe; aralkoksyl som har 1 til 3 separate eller kondenserte ringer og fra 6 til ca. 18 karbonringatomer, idet O-benzyl er en foretrukket gruppe; eller en heteroaromatisk eller

heteroalicyklisk gruppe som har 1 til 3 separate eller kondenserte ringer med 3 til ca. 8 medlemmer pr. ring og ett eller flere N-, O- eller S-atomer, f.eks. cumarinyll, kinolinyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidyl, furyl, pyrrolyl, tienyl, tiazolyl, oksazolyl, imidazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzotiazolyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyll, morfolino og pyrrolidinyl.

Som anvendt her er substitusjonstillingen til en substituent på en fenyrling avhengig av bindingspunktet til substitutenten til fenyrlingen i forhold til bindingspunktet til fenyrlgruppen til resten av den kjemiske forbindelse. For eksempel indikerer L bindingspunktet til fenyrlingen til resten av den kjemiske forbindelse. Tallene 2, 3, 4, 5 og 6 identifiserer de individuelle ringatomer hvortil substituenten kan være knyttet.



Som anvendt her skal "alkyl" omfatte både forgrenete og rettkjedete mettede alifatiske hydrokarbongrupper som har det spesifiserte antall karbonatomer. Eksempler på alkyl omfatter metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, s-butyl, t-butyl, n-pentyl og s-pentyl. Alkylgrupper har typisk 1 til ca. 16 karbonatomer, mer typisk 1 til ca. 12 karbonatomer. Foretrukne alkylgrupper er C₁-C₆ alkylgrupper. Spesielt foretrukne alkylgrupper er metyl, etyl, propyl, butyl, 3-pentyl.

Som anvendt her skal "cykloalkyl" omfatte mettede ringgrupper, som har det spesifiserte antall karbonatomer, så som cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl eller cykloheksyl. Cykloalkylgrupper vil typisk ha 3 til ca. 8 ringelementer.

I betegnelsen "(C₃₋₆ cykloalkyl)C₁₋₄ alkyl", som er definert ovenfor, er bindingspunktet på alkylgruppen. Denne betegnelsen omfatter cyklopropylmetyl, cykloheksylmetyl, cykloheksylmetyl.

Som anvendt her skal "alkenyl" omfatte hydrokarbonkjeder med enten en lineær eller forgrenet konfigurasjon og én eller flere umettete karbon-karbon- bindinger som kan

forekomme på hvilket som helst stabilt punkt langs kjeden, så som etenyl og propenyl.

Alkenylgrupper vil typisk ha 2 til ca. 12 karbonatomer, mer typisk 2 til ca. 12 karbonatomer.

Som anvendt her skal "alkynyl" omfatte hydrokarbonkjeder med enten en lineær eller
5 forgrenet konfigurasjon og én eller flere trippel-karbon-karbon-bindinger, som kan forekomme på hvilket som helst stabilt punkt langs kjeden, så som etynyl og propynyl.

Alkynylgrupper vil typisk ha 2 til ca. 16 karbonatomer, mer typisk 2 til ca. 12 karbonatomer.

Som anvendt her skal "halogenalkyl" omfatte både forgrenete og rettkjedete mettede
10 alifatiske hydrokarbongrupper som har det spesifiserte antall karbonatomer, substituert med 1 eller flere halogen (for eksempel $-C_vF_w$ hvor $v = 1$ til 3 og $w = 1$ til $(2v+1)$). Eksempler på halogenalkyl omfatter trifluormetyl, triklormetyl, pentafluoretyl og pentakloretyl. Typiske halogenalkylgrupper vil ha 1 til ca. 16 karbonatomer, mer typisk 1 til ca. 12 karbonatomer.

Som anvendt her representerer "alkoksy" en alkylgruppe som definert ovenfor med det
15 angitte antall karbonatomer tilknyttet gjennom en oksygenbro. Eksempler på alkoksy omfatter metoksy, etoksy, n-propoksy, i-propoksy, n-butoksy, 2-butoksy, t-butoksy, n-pentoksy, 2-pentoksy, 3-pentoksy, isopentoksy, neopentoksy, n-heksoksy, 2-heksoksy, 3-heksoksy og 3-metylpentoksy. Alkoksygrupper har typisk 1 til ca. 16 karbonatomer, mer typisk 1 til ca. 12
20 karbonatomer.

Som anvendt her omfatter betegnelsen "alkyltio" de grupper som har én eller flere
tioeter-bindinger og hensiktsmessig fra 1 til ca. 16 karbonatomer, mer typisk 1 til ca. 12
karbonatomer, enda mer typisk 1 til ca. 6 eller 8 karbonatomer,

Som anvendt her omfatter betegnelsen "alkylsulfinyl" de grupper som har én eller
flere sulfoksid(SO)bindingsgrupper og hensiktsmessig fra 1 til ca. 16 karbonatomer, mer
typisk 1 til ca. 12 karbonatomer, enda mer typisk 1 til ca. 6 eller 8 karbonatomer.

Som anvendt her omfatter betegnelsen "alkylsulfonyl" de grupper som har én eller
30 flere sulfonyl(SO₂)bindingsgrupper og hensiktsmessig fra 1 til ca. 16 karbonatomer, mer typisk 1 til ca. 12 karbonatomer, enda mer typisk 1 til ca. 6 eller 8 karbonatomer.

Som anvendt her omfatter betegnelsen "alkylamino" de grupper som har én eller flere primære, sekundære og/eller tertiære aminogrupper og hensiktsmessig fra 1 til ca. 16 karbonatomer, mer typisk 1 til ca. 12 karbonatomer, enda mer typisk 1 til ca. 6 eller 8 karbonatomer.

Som anvendt her angir "halo" eller "halogen" fluor, klor, brom og jod; og "motion" blir anvendt til å bety en liten, negativt ladet gruppe så som klorid, bromid, hydroksid, acetat, sulfat og lignende.

Som anvendt her skal "karbocyclus" eller "karbocyklisk rest" bety en stabil 3- til 7-leddet monocyklus eller bicyklus eller 7-til 13-leddet bicyklus eller tricyklus, hvorav enhver kan være mettet, delvis umettet eller aromatisk. Eksempler på slike karbocykliske grupper omfatter syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl, adamantyl, syklooktyl, [3.3.0]bicyklooktan, [4.3.0]bicyklononan, [4.4.0]bicyklodecan, [2.2.2]bicyklooktan, fluorenyl, fenyl, naftyl, indanyl, adamantyl og tetrahydronaftyl.

Som anvendt her skal betegnelsen "heterocyklisk gruppe" eller "heterocykloalkyl" betyr en stabil 5-til 7-leddet monocyklisk eller bicyklisk eller 7-til 10-leddet bicyklisk heterocyklisk ring som er mettet delvis umettet eller umettet (aromat) og som består av karbonatomer og fra 1 til 4 heteroatomer uavhengig valgt fra gruppen bestående av N, O og S og omfattende hvilken som helst bicyklisk gruppe hvor hvilken som helst av de ovenfor definerte heterocykliske ringer er kondensert til en benzenring. Nitrogen- og svovelheteroatomene kan eventuelt være oksidert. Den heterocykliske ringen kan være bundet til dens påhengte gruppe på hvilket som helst heteroatom eller karbonatom som resulterer i en stabil struktur. De heterocykliske ringene beskrevet her kan være substituerte på karbon eller på et nitrogenatom hvis den resulterende forbindelsen er stabil. Et nitrogen i den heterocykliske gruppen eventuelt kan være kvaternisert. Det er foretrukket at når det totale antall av S og O atomer i den heterocykliske gruppen overstiger 1, da er disse heteroatomer ikke i nabostilling til hverandre. Det er foretrukket at det totale antall av S- og O-atomer i den heterocykliske gruppen ikke er mer enn 1. Som anvendt her skal betegnelsen "aromatisk heterocyklisk system" eller lignende uttrykk så som "heteroaryl" bety en stabil 5-til 7-leddet monocyklisk eller bicyklisk eller 7-til 10-leddet bicyklisk heterocyklisk aromatisk ring som består av karbonatomer og fra 1 til 4 heteroatomer uavhengig valgt fra gruppen bestående av

N, O og S. Det er foretrukket at det totale antall av S- og O-atomer i den aromatiske heterocykliske gruppe ikke er mer enn 1. Eksempler på heterocykliske grupper omfatter acridinyl, azocinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzotiofuranyl, benzotiofenyl, benzoksazolyl, benztiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoksazolyl, benzisotiazolyl, benzimidazolinyll, karbazolyl, NH-karbazolyl, karbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydrokinolinyl, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinyl, dihydrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofuran, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyll, imidazolyl, 1*H*-indazolyl, indolnyl, indolinyll, indolizinyll, indolyl, 3*H*-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyll, isoindolyl, isokinolinyl, isotiazolyl, isoksazolyl, morfolinyl, naftyridinyl, oktahydroisokinolinyl, oksadiazolyl, 1,2,3-oksadiazolyl, 1,2,4-oksadiazolyl;- 1,2,5oksadiazolyl, 1,3,4-oksadiazolyl, oksazolidinyl, oksazolyl, oksazolidinyl, pyrimidinyl, fenantridinyl, fenantrolinyl, fenazinyl, fenotiazinyl, fenoksathiinyl, fenoksazinyl, ftalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooksazol, pyridoimidazol, pyridotiazol, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, 2*H*-pyrrolyl, pyrrolyl, kinazolinyl, kinolinyl, 4*H*-kinolizinyll, kinoksalinyl, kinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisokinolinyl, tetrahydrokinolinyl, 6*H*-1,2,5-tiadiazinyl, 1,2,3-tiadiazolyl, 1,2,4-tiadiazolyl, 1,2,5-tiadiazolyl, 1,3,4tiadiazolyl, tiantrenyl, tiazolyl, tienyl, tienotiazolyl, tienooksazolyl, tienoimidazolyl, tiofenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl og xanthenyl.

Foretrukne heterocykliske grupper omfatter pyridinyl, furanyl, tienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, indolyl, benzimidazolyl, 1*H*-indazolyl, oksazolidinyl, benzotriazolyl, benzisoksazolyl, oxindolyl, benzoksazolinyl og isatinoyl. Også kondenserte ring- og spiroforbindelser inneholdende, for eksempel de heterocykliske grupper ovenfor er omfattet.

Som anvendt her omfatter betegnelsen "karbocyklisk aryl" grupper som inneholder 1 til 3 separate eller kondenserte ringer og fra 6 til ca. 18 ringatomer uten heteroatomer som ringelementer. Spesifikt foretrukne karbocykliske arylgrupper omfatter fenyl og naftyl omfattende 1-naptyl og 2-naftyl.

Uttrykket "farmasøytisk akseptable" blir anvendt her for å referere til de forbindelser, materialer, preparater og/eller doseformer som ligger innenfor omfanget av sunn medisinsk

dømmekraft egnet for anvendelse i kontakt med vevet til mennesker og dyr uten for høy toksisitet, irritasjon, allergisk respons eller annet problem eller komplikasjon som er i samsvar med et rimelig fordel/risiko forhold. Som anvendt her refererer "farmasøytisk akseptable salter" til derivater av de beskrevne forbindelser hvor stamforbindelsen er modifisert ved dannelsen av syre- eller basesalter derav. Eksempler på farmasøytisk akseptable salter omfatter mineral- eller organiske syresalter med basiske rester så som aminer; alkali eller organiske salter med sure rester så som karboksylsyrer; og lignende. De farmasøytisk akseptable salter omfatter de konvensjonelle ikke-toksiske salter eller de kvaternære ammoniumsalter av stamforbindelsen som dannes, for eksempel fra ikke-toksiske uorganiske eller organiske syrer. For eksempel omfatter slike konvensjonelle ikke-toksiske salter de som er avledet fra uorganiske syrer så som saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, sulfaminsyre, fosforsyre, salpetersyre og lignende; og saltene fremstilt fra organiske syrer så som eddiksyrer, propionsyre, ravsyre, glykolsyre, stearinsyre, melkesyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, askorbinsyre, pamoinsyre, maleinsyre, hydroksymaleinsyre, fenyleddiksyrer, glutaminsyre, benzoesyre, salicylsyre, sulfanilsyre, 2-acetoksybenzoesyre, fumarsyre, toluensulfonsyre, metansulfonsyre, etandisulfonsyre, oksalsyre, isetionsyre, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ hvor n er 0-4 og lignende. De farmasøytisk akseptable salter ifølge foreliggende oppfinnelse kan syntetiseres fra stamforbindelsen som inneholder en basisk eller sur gruppe ved konvensjonelle kjemiske metoder. Generelt kan slike salter fremstilles ved omsetning av den frie syren eller baseformer av disse forbindelser med en støkiometrisk mengde av den tilsvarende passende base eller syre i vann eller i et organisk løsningsmiddel eller i en blanding av de to; generelt er ikke-vandige media som eter, etylacetat, etanol, isopropanol eller acetonitril foretrukket. Lister over egnede salter finnes i *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17de utg., Mack Publishing Company, Easton, PA, s. 1418 (1985), hvis innhold herved inntas som referanse.

Kombinasjoner av substituenten og/eller variabler er bare tillatt hvis slike kombinasjoner resulterer i stabile forbindelser. En stabil forbindelse eller stabil struktur skal innebære en forbindelse som er tilstrekkelig robust til å overleve isolering i en anvendelig grad av renhet fra en reaksjonsblanding og preparat til et effektivt terapeutisk middel. Betegnelsen "terapeutisk effektiv mengde" av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse betyr en mengde som effektivt antagoniserer unormalt nivå av CRF eller behandler symptomene av følelsesmessig forstyrrelse, angst eller depresjon i en vert.

Forbindelsene med den generelle formel I kan administreres oralt, topisk, parenteralt, ved inhalering eller spray eller rektalt i doseenhetspreparater inneholdende konvensjonelle ikke-toksiske farmasøytisk akseptable bærere, tilsetningsmidler og konstituenten. Betegnelsen parenteral som den blir anvendt her omfatter subkutane injeksjoner, intravenøs, intramuskulær, intrasternal injeksjon eller infusjonsteknikker. I tillegg tilveiebringes et farmasøytisk preparat omfattende en forbindelse med den generelle formel I og en farmasøytisk akseptabel bærer. Én eller flere forbindelser med den generelle formel I kan være til stede sammen med én eller flere ikke-toksiske farmasøytisk akseptable bærere og/eller fortynningsmidler og/eller tilsetningsmidler og om ønsket andre aktive bestanddeler. De farmasøytiske preparater inneholdende forbindelser med den generelle formel I kan foreligge i en form egnet for oral anvendelse, for eksempel som tabletter, trachéer, pastiller, vandige eller oljeaktige suspensjoner, dispergerbare pulvere eller granuler, emulsjoner, harde eller myke kapsler eller siruper eller eliksirer.

Preparater tilsiktet for oral anvendelse kan fremstilles i henhold til hvilken som helst kjent metode på området fremstilling av farmasøytiske preparater, og slike preparater kan inneholde ett eller flere midler valgt fra gruppen bestående av søtningsmidler, smaksgivende midler, fargemidler og konserveringsmidler for å gi farmasøytisk velformede og tiltalende preparater. Tabletter inneholder den aktive bestanddel i blanding med ikke-toksiske farmasøytisk akseptable tilsetningsmidler som er egnet for fremstilling av tabletter. Disse tilsetningsmidler kan for eksempel være inerte fortynningsmidler, så som kalsiumkarbonat, natriumkarbonat, laktose, kalsiumfosfat eller natriumfosfat; granulering og desintegreringsmidler, for eksempel maisstivelse eller alginsyre; bindemidler, for eksempel stivelse, gelatin eller akasie og smøremidler, for eksempel magnesiumstearat, stearinsyre eller talkum. Tablettene kan være ubelagte eller de kan belegges ved kjente teknikker for å forsinke desintegrering og absorpsjon i mave-tarm-kanalen og derved gi en forlenget virkning over et lengre tidsrom. For eksempel kan et tidsforsinkende materiale så som glyceryl-monosterat eller glyceryldistearat anvendes.

Preparater for oral anvendelse kan også presenteres som harde gelatinkapsler hvor den aktive bestanddel blir blandet med et inert, fast fortynningsmiddel, for eksempel kalsiumkarbonat, kalsiumfosfat eller kaolin eller som myke gelatinkapsler hvor den aktive bestanddel

blir blandet med vann eller et oljemedium, for eksempel jordnøttolje, flytende parafin eller olivenolje.

Vandige suspensjoner inneholder de aktive materialer i blanding med tilsetningsmidler egnet for fremstilling av vandige suspensjoner. Slike tilsetningsmidler er suspenderingsmidler, for eksempel natriumkarboksymetylcellulose, metylcellulose, hydropropylmetylcellulose, natriumalginat, polyvinylpyrrolidon, gummi tragant og gummi akasie; dispergerings- eller fuktemidler kan være et naturlig forekommende fosfatid, for eksempel lecitin eller kondensasjonsprodukter av et alkyleneoksid med fettsyrer, for eksempel polyoksyetylen-stearat eller kondensasjonsprodukter av etyleneoksid med langkjedete alifatiske alkoholer, for eksempel heptadecaetylenoksyetanol eller kondensasjonsprodukter av etyleneoksid med partielle estere avledet fra fettsyrer og en heksitol så som polyoksyetylen-sorbitol-monooleat eller kondensasjonsprodukter av etyleneoksid med partielle estere avledet fra fettsyrer og heksitol-anhydrider, for eksempel polyetylen sorbitan-monooleat. De vandige suspensjonene kan også inneholde ett eller flere konserveringsmidler, for eksempel etyl- eller n-propyl-p-hydroksybenzoat, ett eller flere fargemidler, ett eller flere smaksgivende midler og ett eller flere søtningsmidler, så som sukrose eller sakkarin.

Oljeaktige suspensjoner kan formuleres ved å suspendere de aktive bestanddelene i en vegetabilsk olje, for eksempel jordnøttolje, olivenolje, sesamolje eller kokosnøttolje eller i en mineralolje så som flytende parafin. De oljeaktige suspensjonene kan inneholde et fortykningsmiddel, for eksempel bivoks, hard parafin eller cetylalkohol. Søtningsmidler så som de som er angitt ovenfor og smaksgivende midler kan tilsettes for å gi tiltalende orale preparater. Disse preparater kan konserveres ved tilsetning av en anti-oksidant så som askorbinsyre.

Dispergerbare pulvere og granuler egnet for fremstilling av en vandig suspensjon ved tilsetning av vann gir den aktive bestanddel i blanding med et dispergerings- eller fuktemiddel, suspenderingsmiddel og ett eller flere konserveringsmidler. Egnede dispergerings- eller fuktemidler og suspenderingsmidler er eksemplifisert ved de som allerede er nevnt ovenfor. Ytterligere tilsetningsmidler, for eksempel søtnings-, smaks- og fargemidler, kan også være til stede.

Farmasøytiske preparater ifølge foreliggende oppfinnelse kan også foreligge i form av olje-i-vann-emulsjoner. Den oljeaktige fasen kan være en vegetabilsk olje, for eksempel olivenolje eller jordnøttolje eller en mineralolje, for eksempel flytende parafin eller blandinger av disse. Egnede emulgeringsmidler kan være naturlig forekommende gummier, for eksempel gummi akasie eller gummi tragant, naturlig forekommende fosfatider, for eksempel soyabønne, lecitin og estere eller partielle estere avledet fra fettsyrer og heksitol, anhydrider, for eksempel sorbitan-monoleat og kondensasjonsprodukter av de nevnte partielle estere med etylenoksid, for eksempel polyoksyetylen-sorbitan-monoleat. Emulsjonene kan også inneholde søtnings- og smaksgivende midler.

Siruper og eliksirer kan formuleres med søtningsmidler, for eksempel glycerol, propylenglykol, sorbitol eller sukrose. Slike preparater kan også inneholde et lindrende, et konserveringsmiddel og smaks- og fargemidler. De farmasøytiske preparater kan foreligge i form av en steril injiserbar vandig eller oljeaktig suspensjon. Denne suspensjonen kan formuleres i henhold til den kjente teknikk ved anvendelse av de egnete dispergerings- eller fuktemidler og suspenderingsmidler som er nevnt ovenfor. Det sterile injiserbare preparat kan også være en steril injiserbar løsning eller suspensjon i et ikke-toksisk parentalt akseptabelt fortynningsmiddel eller løsningsmiddel, for eksempel som en løsning i 1,3-butandiol. Blant de akseptable konstituentene og løsningsmidler som kan anvendes er vann, Ringers løsning og isotonisk natriumkloridløsning. I tillegg blir sterile, fikserte oljer konvensjonelt anvendt som et løsningsmiddel eller suspenderingsmedium. For dette formål kan hvilken som helst blandet fiksert olje anvendes omfattende syntetiske mono- eller diglycerider. I tillegg finner fettsyrer så som oleinsyre anvendelse ved fremstilling av injiserbare preparater.

Forbindelsene med den generelle formel I kan også administreres i form av suppositorier for rektal administrering av medikamentet. Disse preparater kan fremstilles ved blanding av medikamentet med et egnet ikke-irriterende tilsetningsmiddel som er fast stoff ved normale temperaturer, men flytende ved rektal temperatur og derfor vil smelte i rektum for frigjøring av medikamentet. Slike materialer er kakaosmør og polyetylenglykoler.

Forbindelser med den generelle formel I kan administreres parenteralt i et sterilt medium. Medikamentet kan avhengig av konstituenten og konsentrasjon som blir anvendt,

enten suspenderes eller oppløses i konstituenten. Fordelaktig kan tilsetningsmidler så som lokalanestetika, konserveringsmidler og buffermidler oppløses i konstituenten.

Typisk kan de foreliggende forbindelser administreres til pattedyr, spesielt primater, spesielt mennesker. For veterinær- applikasjoner vil en rekke vesener være egnet, f.eks. husdyr så som kveg, sauer, geiter, kuer, svin og lignende; fjærkre så som kyllinger, ender, gjess, kalkuner og lignende; og husdyr som spesielt kjæledyr så som hunder og katter. For diagnostiske eller forskningsapplikasjoner vil en rekke pattedyr være egnede individer omfattende gnagere (f.eks. mus, rotter, hamstere), kaniner, primater og svin så som avlete griser og lignende. I tillegg vil for *in vitro* applikasjoner, så som *in vitro* diagnostiske og forskningsapplikasjoner, kroppsvæsker og celleprøver fra individene ovenfor være egnet for anvendelse så som pattedyr-, spesielt primat- så som menneskeblod, -urin eller -vevsprøver eller blod-, urin- eller vevsprøver fra dyrene nevnt for veterinær- applikasjoner.

Dosenivåer av størrelsesorden fra ca. 0,1 mg til ca. 140 mg av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse pr. kg. kroppsvekt pr. dag er anvendelige ved anvendelse av preparatene for fremstilling av medikamenter for behandling av de ovenfor angitte tilstander (ca. 0,5 mg til ca. 7 g pr. pasient pr. dag). Mengden av aktiv bestanddel som kan kombineres med bærermaterialene for å fresmtille en enkel doseform vil variere avhengig av verten som behandles og den spesielle administreringsmetode. Doseenhetsformer vil generelt inneholde mellom fra ca. 1 mg til ca. 500 mg en aktiv bestanddel.

Hyppigheten av dose kan også variere avhengig av forbindelsen anvendt og den spesielle sykdom som behandles. Imidlertid er for behandling av de fleste CNS-forstyrrelser et doseskjema på 4 ganger daglig eller mindre foretrukket. For behandling av stress og depresjon er doseskjemea på 1 eller 2 ganger daglig spesielt foretrukket.

Det vil imidlertid forstås at det spesifikke dosenivå for hvilken som helst spesiell pasient vil avhenge av en rekke faktorer omfattende aktiviteten til den spesifikke forbindelse som anvendes, alderen, kroppsvekten, generell helse, kjønn, diett, administreringstiden, administreringsveien og utskillingshastigheten, medikamentkombinasjonen og alvorlighetsgraden av den spesielle sykdom som er gjenstand for terapi.

Foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse vil ha visse farmakologiske egenskaper. Slike egenskaper omfatter oral biotilgjengelighet, lav toksisitet, lav serumproteinbinding og ønskelige *in vitro* og *in vivo* halveringstider. Penetrering av blod-hjerne-barrieren for forbindelser anvendt for å behandle CNS-forstyrrelser er nødvendig, mens lave hjernenivåer av forbindelser anvendt for å behandle perifere forstyrrelser ofte er foretrukket.

Forsøk kan anvendes til å forutsi disse ønskelige farmakologiske egenskaper. Forsøk anvendt for å forutsi biotilgjengelighet omfatter transport gjennom humane intestinale cellemonosjikt, omfattende Caco-2 celle-monosjikt. Toksisitet overfor dyrkede hepatocytter kan anvendes til å forutsi forbindelsens toksisitet. Penetrering av blod-hjerne-barrieren av en forbindelse hos mennesker kan forutsies fra hjernenivåene til av forbindelsen i laboratoriedyr som blir gitt forbindelsen intravenøst.

Serum protein binding kan forutsies fra albuminbindingsforsøk. Slike forsøk er beskrevet i en oversikt av Oravcová, et al. (Journal of Chromatography B (1996) bind 677, sidene 1-27).

Forbindelsenes halveringstid er omvendt proporsjonal med hyppigheten til dosen av en forbindelse. *In vitro* halveringstider av forbindelser kan forutsies fra forsøk med mikrosomal halveringstid som beskrevet av Kuhnz og Gieschen (Drug Metabolism and Disposition, (1998) bind 26, sidene 1120-1127). Alternativt kan forbindelsens halveringstid forutsies fra et *in vitro* mikrosomalt forsøk så som forsøket gitt i eksempel 99b.

Foreliggende oppfinnelse angår også metoder for å endre aktiviteten til CRF-reseptorer, idet nevnte metode omfatter eksponering av celler som uttrykker slike reseptorer for en effektiv mengde av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse hvor forbindelsen er til stede i løsningen i en konsentrasjon som er tilstrekkelig for spesifikt å endre signaltransduksjonsaktiviteten som respons på CRF i celler som uttrykker høye nivåer av CRF1-reseptorer *in vitro*. Denne metoden omfatter endring av signaltransduksjonsaktiviteten til CRF-reseptorer *in vivo*, f.eks. hos en pasient som får en mengde av en forbindelse med formel I som ville være tilstrekkelig til å endre signaltransduksjonsaktiviteten som respons på CRF i celler som uttrykker høye nivåer av CRF1 *in vitro*. Mengden av en forbindelse som

ville være tilstrekkelig til å endre signaltransduksjonsaktiviteten som respons på CRF-reseptorer kan bestemmes gjennom et forsøk på CRF-reseptormediert signaltransduksjon, så som et forsøk hvor bindingen av CRF til en celleoverflate-CRF-reseptor bevirker en endringer i rapportørgen-ekspresjon.

5

Foreliggende oppfinnelse angår også forpakkete farmasøytiske preparater for behandling av forstyrrelser som er mottagelige for C5a-reseptormodulering, f.eks. spiseforstyrrelser, depresjon eller stress. De forpakkete farmasøytiske preparater omfatter en beholder som rommer en terapeutisk effektiv mengde av minst én CRF1- reseptormodulator som beskrevet ovenfor og instruksjoner for anvendelse ved behandling av forstyrrelse som er mottagelig for CRF1-reseptormodulering hos pasienten.

10

FREMSTILLING AV ARYLPYRAZINER

15

20

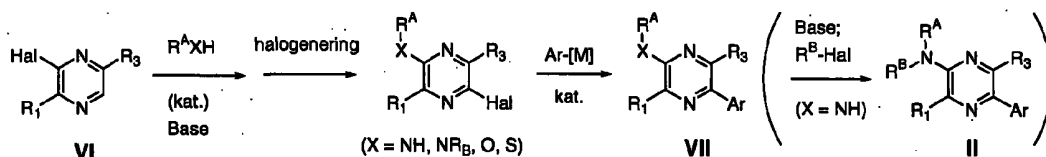
Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles på flere måter velkjent for fagfolk på området organisk syntese. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan syntetiseres ved anvendelse av metodene beskrevet nedenfor, sammen med syntese-metoder kjent på området syntetisk organisk kjemi eller variasjoner derav som er kjent for fagfolk på området. Foretrukne metoder omfatter de metoder som er beskrevet nedenfor. Foretrukne metoder for fremstilling av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter de som er beskrevet i Skjema I, Skjema II og Skjema III. De som er kjent på området vil forstå at utgangsmaterialene kan varieres og ytterligere trinn anvendes for å fremstille forbindelser omfattet av foreliggende oppfinnelse. De følgende forkortelser blir anvendt her:

25

30

AcOH	eddiksyre
DMF	N,N-dimetylformamid
Et ₂ O	dietyleter
EtOAc	etylacetat
EtOH	etanol
NaH	natriumhydrid
NaHMDS	natrium-bis(trimetylsilyl)amid
THF	tetrahydrofuran
EKS#	eksempel nummer

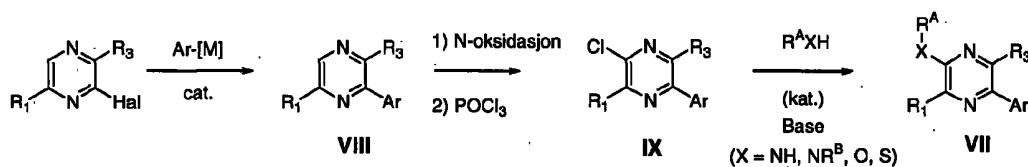
Skjema-I (Metode A)



I henhold til den generelle metode A, hvor R_1 og R_3 er som definert for formel I og Hal representerer et halogenatom, hensiktsmessig klorid eller bromid, kan halogenidet i VI fortrenses med et amin eller (tio)alkoksid-nukleofil. Således kan aminopyrazin fremstilles fra VI og et amin i nærvær av en egnet overgangsmetall- katalysator så som, men ikke begrenset til palladium(II)acetat eller tris(dibenzylideneaceton)dipalladium(0), en ligand så som, men ikke begrenset til 1,1'-bis(difenylfosfin)ferrocen, 2,2'-bis(difenylfosfin)-1,1'-binaftyl, dicykloheksyl(2-bifenyl)fosfin, tricykloheksylfosfin eller tri-*tert*-butylfosfin og en base så som natrium- eller kalium-*tert*-butoksid i inerte løsningsmidler så som, men ikke begrenset til toluen, etylenglykoldimetyleter, diglym, DMF eller N-metylpyrrolidinon ved temperaturer i området fra omgivelsene til 100°C. (Tio)alkoksyppiraziner kan fremstilles ved behandling av VI med et natrium- eller kalium-salt av en alkohol eller tiol i et inert løsningsmiddel så som THF, DMF, N-metylpyrrolidinon eller metyl- sulfoksid ved omgivelses-temperatur eller ved forhøyet temperatur opptil kokepunktet for løsningsmidlet som anvendes. Halogenering kan oppnås ved en rekke metoder som er kjent på området, omfattende behandling med N-klorosuccinimid, brom, N-bromsuccinimid, pyridiniumtribromid, trifenyfosfindibromid, jod og N-jodsuccinimid i løsningsmidler så som, men ikke begrenset til diklormetan, eddiksyre eller metyl sulfoksid. The brompyrazin kan omdannes til arylpyrazin VII ved en overgangsmetall-katalysert koblingsreaksjon av et metalloarylreagens (Ar-[M]). Mer vanlig anvendte reagens/katalysator-par omfatter arylboronsyre/palladium(0) (Suzuki-reaksjon; N. Miyaura and A. Suzuki, chemical Review 1995, 95, 2457), aryl trialkylstannan/palladium(0) (Stille-reaksjon; T. N. Mitchell, Synthesis 1992, 803), arylsink/palladium(0) og aryl-Grignard/nikkel(II). Palladium(0) representerer et katalytisk system laget av en forskjellig kombinasjon av metall/ligand par som omfatter, men ikke er begrenset til, tetrakis(trifenyfosfin)palladium(0), palladium(II) acetat/tri(*o*-tolyl)fosfin, tris(dibenzylideneaceton)dipalladium(0)/tri-*tert*-butylfosfin og diklor[1,1'-bis(difenylfosfin)ferrocen]-palladium(0). Nikkel(II) representerer en nikkel-holdig katalysator så som [1,2-bis(difenylfosfino)etan]diklornikkel(II) og [1,3-bis(difenylfosfino)propan]diklornikkel(II). Arylpyraziner VII, når X er NH, kan videre omdannes til VIII ved N-alkylering. N-H-

gruppen blir deprotonert med en sterk base så som, men ikke begrenset til alkalimetallhydrid, alkalimetallamid eller alkalimetallalkoksid i inerte løsningsmidler så som, men ikke begrenset til THF, DMF eller metylsulfoksid. Alkylering kan utføres ved anvendelse av alkylhalogenid, hensiktsmessig bromid eller jodid, ved temperaturer i området fra 0°C til 100°C.

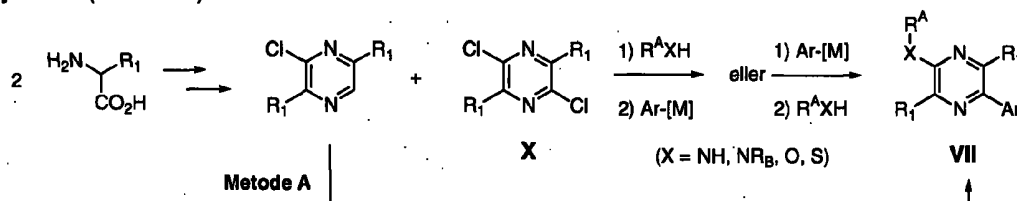
Skjema II (Metode B)



På en alternativ måte kan forbindelser med formel VII fremstilles som beskrevet i Skjema II.

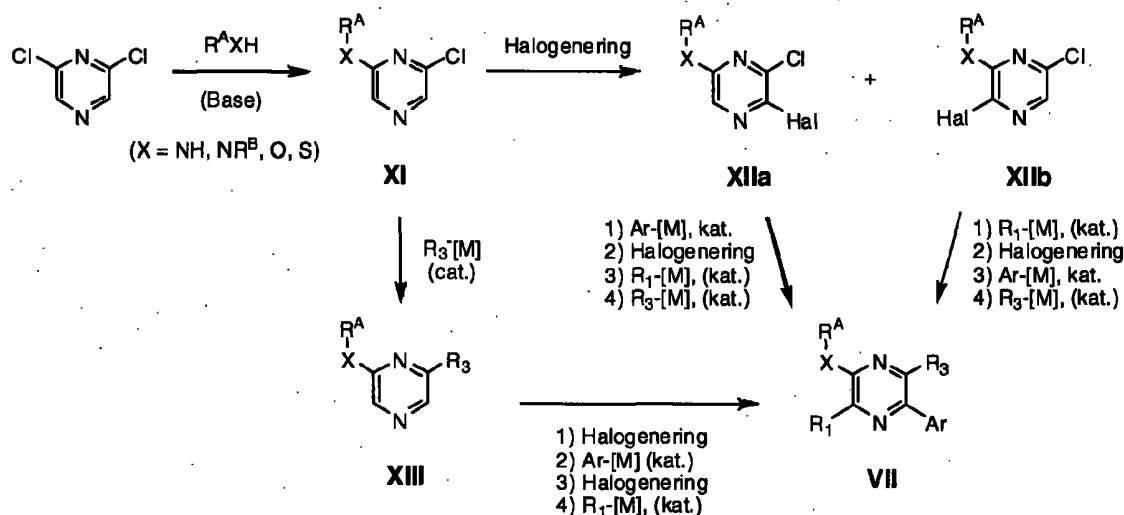
Overgangsmetall-katalysert kobling av halogen-pyrazinet VI som beskrevet ved metoden A kan gi mellomproduktet VIII. Oksidasjon av sterisk mindre hindret nitrogen kan utføres ved anvendelse av en rekke oksidasjonsmidler kjent på området, som omfatter *m*-klorperoksybenzosyre, trifluorpereddiksyre, hydrogenperoksid og monoperoksyftalsyre. N-oksidet kan gjennomgå omleiring, hvilket gir klorpyrazin IX ved innvirkningen av fosforoksyklorid ved temperaturer i området fra omgivelsenes til 100°C. Fortrengning av kloridet med en nitrogen-, oxygen- eller svovel-nukleofil som beskrevet ved metoden A kan gi forbindelsene med formel VII.

Skjema III (Metode C)



På enda en annen måte er fremstilling av forbindelser med formel VII illustrert i skjemaet III. Forbindelser med formel X, 3,6-dialkyl-2,5-diklorpyraziner, kan fremstilles fra 2-alkylglycin i henhold til en kjent litteraturprosedyre (Ref: *Chemical and Pharmaceutical Bulletin of Japan* 1979, 27, 2027). Nukleofil fortrenning av ett klorid fulgt av Suzuki-type kobling på det andre, som beskrevet ved metoden A, kan gi forbindelsene med formel VII.

Skjema IV (Metode D)



Enda en annen måte for fremstilling av preparering forbindelser med formel **VII** er illustrert i Skjema IV. Kommersielt tilgjengelig 2,6-diklorpyrazin kan gjennomgå monosubstitusjon med en nitrogen-, oksygen- eller svovel-nukleofil, hvilket gir **XI**. Således kan **X** reagere med et amin i løsningsmidler så som, men ikke begrenset til diklormetan, acetonitril, THF, DMF, N-metylpyrrolidinon, metylsulfoksid, metanol, etanol og isopropanol ved temperaturer i området fra 0°C til kokepunktet for løsningsmidlet. I tillegg kan **X** reagere med et natrium- eller kalium(tio)alkoksid i inerte løsningsmidler så som, men ikke begrenset til THF, DMF, N-metylpyrrolidinon eller metylsulfoksid ved temperaturer i området fra 0°C til omgivelses-temperatur. Det resulterende monoklorpyrazin **XI** kan halogeneres ved anvendelse av betingelsene beskrevet ved metoden A, hvilket gir en blanding av regioisomere bromider **XIIa** og **XIIb**. Overgangsmetall-katalysert (hetero)aryl-aryl-kobling av **XIIa**, som beskrevet ved metoden A, fulgt av en annen halogenering kan gi **VII** ($R_1 = \text{Hal}$, $R_3 = \text{Cl}$) som kan videre omdannes til **VII** ved utskifting av én eller begge halogenatomer, enten sekvensielt eller samtidig, med en rekke nukleofiler ($R_1\text{-[M]}$ og $R_3\text{-[M]}$), like eller forskjellige, i nærvær eller fravær av et overgangsmetall- katalysator. Ovennevnte nukleofiler kan omfatte natrium- eller kalium(tio)alkoksid, alkylamin og organometallisk reagens så som, men ikke begrenset til alkyl-Grignard- reagenser, alkylboronsyrer eller deres estere eller alkylstannaner. Ovennevnte overgangsmetallkatalysator kan være palladium- eller nikkel-katalysatorer beskrevet ved metoden A. Det andre regioisomere bromid **XIIb** kan også omdannes til **VII** ved å skifte rekkefølgen av transformasjonssekvensen. De som er kjent på området vil også

se at man kan videre forandre rekkefølgen av transformasjoner for å fremstille forbindelsene med formel VII ved hjelp av mellomproduktet XIII.

Som beskrevet ovenfor viser foretrukne arylpyraziner ifølge foreliggende oppfinnelse
 5 god aktivitet i standard *in vitro* CRF reseptorbindingsforsøk, spesifikt forsøket som spesifisert i Eksempel 96, som følger. Referanser her til "standard *in vitro* reseptorbindingsforsøk" skal referere til at forskriften som er definert i Eksempel 96 er som følger. Generelt foretrukne forbindelser, foretrukket arylpyrimidiner ifølge foreliggende oppfinnelse har en IC₅₀ på ca. 10 mikromolar eller mindre, enda mer foretrukket og IC₅₀ på ca. 100 nanomolar eller mindre, og
 10 enda mer foretrukket en IC₅₀ på ca. 10 nanomolar eller mindre eller til og med 1 nanomolar eller mindre i et slik definert standard *in vitro* CRF reseptorbindingsforsøk som eksemplifisert ved Eksempel 96 som følger.

EKSEMPLER

15 Fremstilling av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er illustrert videre gjennom de følgende eksempler.

Kommersiell reagenser ble anvendt uten ytterligere rensning. Rom- eller omgivelsestemperatur angir 20 til 25°C. Inndamping i *vakuum* medfører anvendelse av en
 20 rotasjonsinndamper. TLC betyr tynnslaktskromatografi. Proton- kjernemagnetisk resonans (¹H NMR) spektraldata ble oppnådd ved 300 eller 400 MHz. Massespektraldata ble oppnådd enten ved CI- eller APCI-metoder.

Eksempel 1

25 [N-(1-etyl)propyl]-5-(2,4-dimetoksyfenyl)-3,6-dimetylpyrazin-2-amin [Formel I: Ar=2,4-dimetoksyfenyl; R₂= -N-(1-etyl)propyl; R₁=R₃=CH₃]

A. Til en blanding av 2-klor-3,6-dimetylpyrazin (0,83 mmol), tris(dibenzyliden-aceton)dipalladium(0) (2 mol%) og BINAP (6 mol%) i etylenglykol dimetyleter (2 ml) under nitrogen settes 1-etylpropylamin (1,0 mmol) fulgt av natrium-tert-butoksid (1,25 mmol).

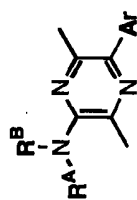
30 Blandingen blir rørt ved 70 – 80°C i 2,5 timer, fortynnet med vandig ammoniumklorid og ekstrahert 1:1 heksan-et₂O. Sammenslåtte blir tørket (natriumsulfat), filtrert, inndampet og kromatografert på silikagel (10:1 til 4:1 heksan-etOAc elueringsmiddel), hvilket gir aminopyrazinet.

B. En løsning av N-(1-etyl)propyl-3,6-dimetylpyrazin-2-amin (0,72 g; 3,7 mmol) i diklormetan (20 ml) blir avkjølt til 0°C og N-bromsuccinimid (0,72 g; 4,1 mmol) blir tilsatt i porsjoner. Etter tilsetningen blir blandingen videre rørt i 1 time mens den får oppvarmes til romtemperatur. Blandingens blir deretter inndampet til et lite volum i vakuum, gnidd ut med heksan, filtrert, vasket med heksan og filtratet blir inndampet og kromatografert på silikagel, hvilket gir bromidet (1,07 g).

C. En blandet løsning av 5-brom-[N-(1-etyl)propyl]-3,6-dimetylpyrazin-2-amin (0,40 g; 1,47 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (33 mg; 2 mol%) i etylenglykoldimetyl-eter (8 ml) blir rørt ved romtemperatur i 15 min, hvorunder 2,4-dimetoksybenzenboronsyre (1,76 mmol) og en vandig løsning av natriumkarbonat (1,0M, 4 ml) blir tilsatt sekvensielt. Blandingens blir oppvarmet til 75°C under røring i 1,5 timer, deretter fortynnet med 0,1N natriumhydroksid og ekstrahert to ganger med 1:1 heksan-etyleter. Kombinerte ekstrakter blir tørket (natriumsulfat), filtrert, inndampet og kromatografert på silika (4:1 til 1:1 heksan-etOAc), hvilket gir tittelforbindelsen (0,50 g): ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0,95 (t, 6H), 1,6 (m, 4H), 2,2 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,95 (br d, 1H), 4,1 (br q, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,55 (d, 1H) 7,2 (d, 1H); MS (CI) 330.

Eksemplene 2-20a i tabellen I kan fremstilles ved å følge metodene beskrevet i Eksempel 1.

Tabell I



EKS #	RA	RB	Ar	¹ H NMR (CDCl ₃)	MS (CI)	NAVN
2	H	1-etylpropyl	2,4-diklorfenyl	1,0 (t, 6H), 1,6 (m, 4H), 2,2 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 4,05 (br, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,45 (s, 1H)	338	3,6-dimetyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2,4-diklorfenyl) pyrazin-2-amin
3	H	1-etylpropyl	4-metoksy-2-metylfenyl	1,0 (t, 6H), 1,5 - 1,7 (m, 4H), 2,1 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 4,0 (br, 1H), 4,1 (br, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,1 (s, 1H)	326	3,6-dimetyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-metyl-4-metoksyfenyl) pyrazin-2-amin
4	H	1-etylpropyl	3-cyanofenyl	0,95 (t, 6H), 1,6 (m, 4H), 2,4 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 4,1 (br, 2H), 7,5 (t, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,85 (s, 1H)	295	3,6-dimetyl-N-(1-etylpropyl)-5-(3-cyanofenyl) pyrazin-2-amin
5	H	1-metoksy-2-butyl	2,4-diklorfenyl	1,0 (t, 3H), 1,7 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 3,4 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 4,25 (br, 1H), 4,55 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,45 (s, 1H)	354	3,6-dimetyl-N-(1-metoksy-2-butyl)-5-(2,4-diklorfenyl) pyrazin-2-amin
6	H	1-metoksy-2-butyl	2,4-dimetoksyfenyl	1,0 (t, 3H), 1,7 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 3,4 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,25 (br, 1H), 4,4 (d, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,6 (d, 1H), 7,2 (d, 1H)	346	3,6-dimetyl-N-(1-metoksy-2-butyl)-5-(2,4-dimetoksyfenyl) pyrazin-2-amin

7	2-metoksymetyl-1-pyrrolidin	2,4-diklorfenyl	1,9 (m, 4H), 2,2 (s, 3H), 2,6 (s, 3H), 3,3 (dd, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,4 (br, 1H), 3,6 (dd, 1H), 3,8 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 7,3 (s, 2H), 7,5 (s, 1H)	366	2-(2,4-diklorfenyl)-5-[2-(metoksymetyl)pyrrolidin-1-yl]-3,6-dimetilpyrazin
8	2-metoksymetyl-1-pyrrolidin	2,4-dimetoksyfenyl	1,9 (m, 4H), 2,2 (s, 3H), 2,6 (s, 3H), 3,3 (dd, 1H), 3,4 (s, 3H), 3,6 (dd, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,6 (m, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,6 (d, 1H), 7,2 (d, 1H)	358	2-(2,4-dimetoksyfenyl)-5-[2-(metoksymetyl)pyrrolidin-1-yl]-3,6-dimetilpyrazin
9	H	1-propylbutyl	1,0 (t, 6H), 1,3 - 1,6 (m, 8H), 2,2 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 4,0 (d, 1H), 4,25 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,45 (s, 1H)	366	3,6-dimetil-N-(1-propylbutyl)-5-(2,4-diklorfenyl)pyrazin-2-amin
10	H	1-propylbutyl	1,0 (t, 6H), 1,3 - 1,6 (m, 8H), 2,1 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,9 (d, 1H), 4,25 (m, 1H), 6,8 (m, 2H), 7,1 (d, 1H)	342	3,6-dimetil-N-(1-propylbutyl)-5-(2-metil-4-metoksyfenyl)pyrazin-2-amin
11	H	1-propylbutyl	1,0 (t, 6H), 1,3 - 1,6 (m, 8H), 2,15 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 4,0 (d, 1H), 4,25 (br, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,25 (s, 1H)	346	3,6-dimetil-N-(1-propylbutyl)-5-(2-metil-4-klorfenyl)pyrazin-2-amin
12	H	1-propylbutyl	1,0 (t, 6H), 1,3 - 1,6 (m, 8H), 2,1 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 3,0 (s, 6H), 3,9 (d, 1H), 4,25 (m, 1H), 6,8 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,1 (d, 1H)	409	3,6-dimetil-N-(1-propylbutyl)-5-(2-trifluormetil-4-dimetilaminofenyl)pyrazin-2-amin
13	H	1-fenylpropyl	1,0 (t, 3H), 1,9 - 2,1 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 4,6 (d, 1H), 5,15 (q, 1H), 7,2 - 7,4 (m, 8H)	386	3,6-dimetil-N-(3-fenylpropyl)-5-(2,4-diklorfenyl)pyrazin-2-amin
14	H	1-fenylpropyl	1,0 (t, 3H), 1,9 - 2,1 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 4,5 (d, 1H), 5,15 (q, 1H), 6,8 (m, 2H), 7,0 (d, 1H), 7,2 - 7,4 (m, 5H)	362	3,6-dimetil-N-(3-fenylpropyl)-5-(2-metil-4-metoksyfenyl)pyrazin-2-amin
15	H	1-fenylpropyl	1,0 (t, 3H), 1,9 - 2,1 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 4,5 (d, 1H), 5,15 (q, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,2 - 7,4 (m, 7H)	366	3,6-dimetil-N-(3-fenylpropyl)-5-(2-klor-4-metilfenyl)pyrazin-2-amin

16	H	1-fenylpropyl	4-dimetilamino-2-trifluormetilfenil	1,0 (t, 3H), 1,8 – 2,1 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 3,0 (s, 6H), 4,5 (d, 1H), 5,15 (q, 1H), 6,8 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,2 – 7,4 (m, 5H)	429	3,6-dimetil-N-(3-fenilpropil)-5-(2-trifluormetil)-4-dimetilaminofenil) pirazin-2-amin
17	H	1-propilbutil	2,4-dimetoksifenil	1,0 (t, 6H), 1,3 – 1,6 (m, 8H), 2,2 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,9 (d, 1H), 4,25 (br, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,2 (d, 1H)	358	3,6-dimetil-N-(1-propilbutil)-5-(2,4-dimetoksifenil) pirazin-2-amin
18	H	1-fenilpropil	2,4-dimetoksifenil	1,0 (t, 3H), 1,9 – 2,1 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 4,5 (d, 1H), 5,15 (q, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,2 – 7,4 (m, 5H)	378	3,6-dimetil-N-(3-fenilpropil)-5-(2,4-dimetoksifenil) pirazin-2-amin
19	H	1-etilpropil	4-klor-2-metilfenil	1,0 (t, 6H), 1,4 – 1,6 (m, 4H), 2,1 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 4,0 – 4,1 (br, 2H), 7,1 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,25 (s, 1H)	318	3,6-dimetil-N-(1-etilpropil)-5-(2-metil-4-klorfenil) pirazin-2-amin
20	H	1-etilpropil	4-dimetilamino-2-trifluormetilfenil	1,0 (t, 6H), 1,4 – 1,6 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,0 (s, 6H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (m, 1H), 6,8 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,1 (d, 1H)	381	3,6-dimetil-N-(1-etilpropil)-5-(2-trifluormetil)-4-dimetilaminofenil) pirazin-2-amin
20a	H		2,4-diklorifenil	0,89 (t, 3H), 1,6 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 4,16 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,72 (s, 1H); HCl salt	340,	2-{[5-(2,4-dimetilfenil)-3,6-dimetilpirazin-2-yl] amino}butan-1-ol

Eksempel 21

[N-(1-etyl)propyl]-3,6-dimetyl-5-(2,4,6-trimetylfenyl)pyrazin-2-amin [Formel I:

Ar=2,4,6-trimetylfenyl; R₂= -N-(1-etyl)propyl; R₁=R₃=CH₃]

- Til en løsning av 5-brom-[N-(1-etyl)propyl]-3,6-dimetylpyrazin-2-amin (200 mg)
- 5 oppnådd som i Eksempel 1B i THF (4 ml) ved romtemperatur settes [1,3-bis(difenyl-
fosfino)propan]diklornickel(II) (40 mg). Etter 10 min blir 2,4,6-trimetylfenyl-
magnesiumbromid (1,0M i THF, 4 ml) tilsatt langsomt dråpevis. Blandingen blir rørt
ved romtemperatur i 1 dag og deretter tilbakeløpskokt natten over. Den resulterende
mørke løsning blir hellet i vandig ammoniumklorid og ekstrahert to ganger med eter.
- 10 Kombinert ekstrakter blir tørket (natriumsulfat), filtrert, inndampet og kromatografert,
hvilket gir det ønskede produkt (87 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,0 (t, 6H), 1,5 –
1,7 (m, 4H), 1,95 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,95 (br, 1H), 4,1 (br, 1H),
6,9 (s, 2H).

Eksempel 22

3-etyl-[N-(1-etyl)propyl]-6-metyl-5-(2,4,6-trimetylfenyl) pyrazin-2-amin [Formel I:

Ar=2,4,6-trimetylfenyl; R₂= -N(1-etyl)propyl; R₁=CH₂CH₃; R₃=CH₃]

- Til en løsning av [N-(1-etyl)propyl]-3,6-dimetyl-5-(2,4,6-trimetylfenyl)pyrazin-2-
amin (74 mg; 0,24 mmol) i THF (2 ml) ved 0°C settes n-butyllitium (2,5M i heksan, 0,24
- 20 ml). Etter 10 min ved 0°C blir jodmetan (0,020 ml) tilsatt. Blandingen blir rørt ved 0°C
i 10 min før den helles i vandig ammoniumklorid og ekstraheres med Et₂O. Ekstraktet
blir tørket (natriumsulfat), filtrert, inndampet, og residuet blir rensert ved preparativ TLC
(10% EtOAc i heksan, utviklet 3 ganger), hvilket gir tittelforbindelsen (17 mg): ¹H NMR
(CDCl₃, 400 MHz) δ 1,0 (t, 6H), 1,25 (t, 3H), 1,5 – 1,7 (m, 4H), 1,95 (s, 3H), 2,05 (s,
- 25 3H), 2,3 (s, 3H), 2,65 (q, 2H), 4,05 (m, 2H), 6,9 (s, 2H).

Eksempel 23

3,6-dietyl-5-(2,4-dimetoksyfenyl)-[N-(1-etylpropyl)]pyrazin-2-amin [Formel I:

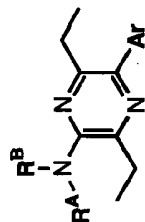
Ar=2,4-dimetoksyfenyl; R₂= -N(1-etyl)propyl; R₁=R₃=CH₂CH₃]

- 2-klor-3,6-dietylpyrazin (*Chem. Pharm. Bull. Jap.*, 27, 2027 (1979)) blir omdannet
- 30 til det ønskede produkt ved å følge metodene beskrevet i Eksempel 1: ¹H NMR (CDCl₃,

300 MHz) δ 0,95 (t, 6H), 1,15 (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 1,5 - 1,7 (m, 4H), 2,45 (q, 2H), 2,65 (q, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,0 - 4,2 (br, 2H), 6,5 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,2 (d, 1H).LC-MS: 358

Eksemplene 24-48 i tabellen II kan fremstilles etter den generelle prosedyre beskrevet i Eksempel 23.

Tabell II

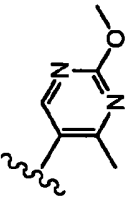
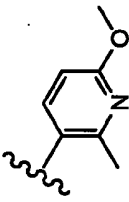
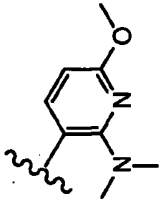


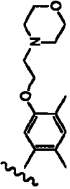
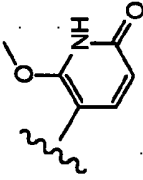
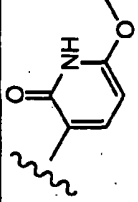
EX#	RA	RB	Ar	¹ H NMR (CDCl ₃)	MS (CI)	Name
23a	H	1-etylpropyl	2-metoksy-4-trifluor-metoksyfenyl	0,96 (t,6H), 1,15 (t,3H), 1,28 (t,3H), 1,57 (m,2H), 1,67 (m,2H), 2,42 (m,2H), 2,66 (q,2H), 3,78 (s,3H), 4,10 (br. 2H), 6,77 (s,1H), 6,89 (d,1H), 7,27 (d,1H)	412	3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-metoksy-4-trifluormetoksyfenyl)pyrazin-2-amin
23b	H	1-etylpropyl	4-metoksy-2-trifluor-metoksyfenyl	0,96 (t,6H), 1,15 (t,3H), 1,27 (t,3H), 1,57 (m,2H), 1,67 (m,2H), 2,45 (q,2H), 2,63 (q,2H), 3,85 (s,3H), 4,10 (br. 2H), 6,86 (brs,1H), 6,89 (dd,1H), 7,29 (d,1H)	412	3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-trifluormetoksy-4-metoksyfenyl)pyrazin-2-amin
23c	H	1-etylpropyl	2-metoksy-4-trifluor-metylfenyl	0,96 (t,6H), 1,15 (t,3H), 1,28 (t,3H), 1,57 (m,2H), 1,67 (m,2H), 2,42 (m,2H), 2,63 (q,2H), 3,82 (s,3H), 4,10 (m, 2H), 7,14 (s,1H), 7,28 (d,1H), 7,38 (d,1H)	396	3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-metoksy-4-trifluormetylfenyl)pyrazin-2-amin

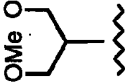
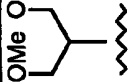
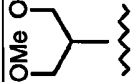
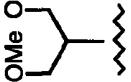
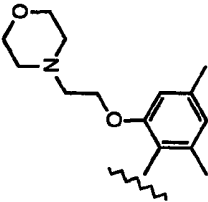
23d	H	1-etylpropyl	4-metoksy-2-trifluor-metylfenyl	0,96 (t,6H), 1,11(t,3H), 1,24(t,3H), 1,57(m,2H), 1,67(m,2H), 2,34(q,2H), 2,63(q,2H), 3,87(s,3H), 4,10(m, 2H), 7,07(dd,1H), 7,24(d,1H), 7,25(s,1H)	396	3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-trifluormetyl-4-metoksyfenyl)pyrazin-2-amin
23e	H	1-etylpropyl	2-metoksy-4-metyl-fenyl	0,95 (t,6H), 1,14(t,3H), 1,28(t,3H), 1,55(m,2H), 1,67(m,2H), 2,38(s,3H), 2,46(m,2H), 2,64(q,2H), 3,75(s,3H), 4,10(m, 2H), 6,74(s,1H), 6,82(d,1H), 7,14(d,1H)	342	3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-metoksy-4-metylfenyl)pyrazin-2-amin
23f	H	1-etylpropyl	2,4-ditrifluor-metoksyfenyl	0,96 (t,6H), 1,17(t,3H), 1,27(t,3H), 1,57(m,2H), 1,69(m,2H), 2,44(m,2H), 2,64(q,2H), 4,10(m, 2H), 7,20(s,1H), 7,22(d,1H), 7,44(d,1H)	466	3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2,4-bis-trifluormetoksyfenyl)pyrazin-2-amin
23 g	H	1-etylpropyl	2,4-diklorfenyl	0,96 (t,6H), 1,14(t,3H), 1,28(t,3H), 1,57(m,2H), 1,67(m,2H), 2,43(m,2H), 2,64(q,2H), 4,12(m, 2H), 7,25(d,1H), 7,30(dd,1H), 7,46(d,1H)	366	3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2,4-diklorfenyl)pyrazin-2-amin
24	H	1-metoksy-2-butyl	2,4-diklorfenyl		382	3,6-dietyl-N-(1-metoksy-2-butyl)-5-(2,4-diklorfenyl)pyrazin-2-amin
25	H	1-metylpropyl	2,4-diklorfenyl		352	3,6-dietyl-N-(1-metylpropyl)-5-(2,4-diklorfenyl)pyrazin-2-amin
26	H	1-fenyletyl	2,4-diklorfenyl		400	3,6-dietyl-N-(2-fenyletyl)-5-(2-metyl-4-klorfenyl)pyrazin-2-amin

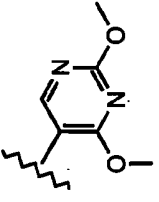
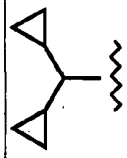
27	H	1-propylbutyl	4-klor-2-metylfenyl		374	3,6-dietyl-N-(1-propylbutyl)-5-(2-metyl-4-klorfenyl)pyrazin-2-amin
28	H	1-metoksy-2-butyl	4-klor-2-metylfenyl		362	3,6-dietyl-N-(1-metoksy-2-butyl)-5-(2-metyl-4-klorfenyl)pyrazin-2-amin
29	H	1-metylpropyl	4-klor-2-metylfenyl		332	3,6-dietyl-N-(1-metylpropyl)-5-(2-metyl-4-klorfenyl)pyrazin-2-amin
30	H	1-fenyletyl	4-klor-2-metylfenyl		380	3,6-dietyl-N-(2-fenyletyl)-5-(2-metyl-4-klorfenyl)pyrazin-2-amin
31	H	1-propylbutyl	4-metoksy-2-metylfenyl		370	3,6-dietyl-N-(1-propylbutyl)-5-(2-metyl-4-klorfenyl)pyrazin-2-amin
32	H	1-metoksy-2-butyl	4-metoksy-2-metylfenyl		358	3,6-dietyl-N-(1-metoksy-2-butyl)-5-(2-metyl-4-metoksyfenyl)pyrazin-2-amin
33	H	1-metylpropyl	4-metoksy-2-metylfenyl		328	3,6-dietyl-N-(1-metylpropyl)-5-(2-metyl-4-metoksyfenyl)pyrazin-2-amin
34	H	1-propylbutyl	2,4-dimetoksyfenyl		386	3,6-dietyl-N-(1-propylbutyl)-5-(2,4-dimetoksyfenyl)pyrazin-2-amin
35	H	1-metoksy-2-butyl	2,4-dimetoksyfenyl		374	3,6-dietyl-N-(1-metoksy-2-butyl)-5-(2,4-dimetoksyfenyl)pyrazin-2-amin

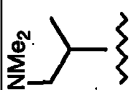
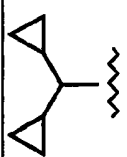
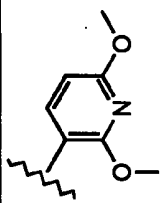
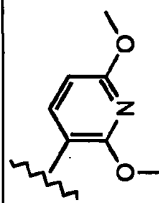
36	H	1-metylpropyl	2,4-dimetoksyfenyl		344	3,6-dietyl-N-(1-metylpropyl)-5-(2,4-dimetoksyfenyl)pyrazin-2-amin
37	H	1-fenyletyl	2,4-dimetoksyfenyl		392	3,6-dietyl-N-(2-fenyletyl)-5-(2,4-dimetoksyfenyl)pyrazin-2-amin
38	H	benzyl	2,4-dimetoksyfenyl		378	3,6-dietyl-N-benzyl-5-(2,4-dimetoksyfenyl)pyrazin-2-amin
39	H	2-metyl-1-fenylpropyl	2,4-dimetoksyfenyl		420	
40	H	1-propylbutyl	2-klor-4-(dimetylamino)fenyl		403	3,6-dietyl-N-(1-propylbutyl)-5-(2-klor-4-dimetylamino)fenyl)pyrazin-2-amin
41	H	1-metoksy-2-butyl	2-klor-4-(dimetylamino)fenyl		391	3,6-dietyl-N-(1-metoksy-2-butyl)-5-(2-klor-4-dimetylamino)fenyl)pyrazin-2-amin
42	H	1-metylpropyl	2-klor-4-(dimetylamino)fenyl		361	3,6-dietyl-N-(1-metylpropyl)-5-(2-klor-4-dimetylamino)fenyl)pyrazin-2-amin
43	H	2-metylpropyl	2-klor-4-(dimetylamino)fenyl		361	3,6-dietyl-N-(2-metylpropyl)-5-(2-klor-4-dimetylamino)fenyl)pyrazin-2-amin
44	H	1-fenyletyl	2-klor-4-(dimetylamino)fenyl		409	3,6-dietyl-N-(2-fenyletyl)-5-(2-klor-4-dimetylfenyl)pyrazin-2-amin

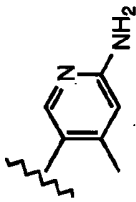
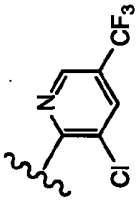
45	H	1-propylbutyl	4-dimetylamino-2-(trifluormetyl) fenyl		437	3,6-dietyl-N-(1-propylbutyl)-5-(2-trifluormetyl-4-dimetylamino-fenyl) pyrazin-2-amin
46	H	1-metoksy-2-butyl	4-dimetylamino-2-(trifluormetyl) fenyl		425	3,6-dietyl-N-(1-metoksy-2-butyl)-5-(2-trifluormetyl-4-dimetylamino-fenyl) pyrazin-2-amin
46a	H	1-etylpropyl				5-(2-metoksy-4-metylpyrimidin-5-yl)-3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)pyrazin-2-amin
46b	H	1-etylpropyl				5-(2-metyl-6-metoksypyridin-3-yl)-3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)pyrazin-2-amin
46c	H	1-etylpropyl				5-(2-dimetylamino-6-metoksypyridin-3-yl)-3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)pyrazin-2-amin
46d	H	1-etylpropyl	5-klor-2,4-dimetyl-fenyl			3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2,4-dimetyl-5-klor-fenyl)pyrazin-2-amin
46e	H	1-etylpropyl	2,4-diklor-5-metyl-fenyl			3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2,4-dimetyl-5-metyl-fenyl)pyrazin-2-amin

46f	H	1-etylpropyl				5-[2,4-dimetyl-5-(2-morfolin-4-yloksy) fenyl]-3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl) pyrazin-2-amin
46 g	H	1-etylpropyl	2,4-dimetyl-5-metoksyfenyl			3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2,4-dimetyl-5-metoksyfenyl) pyrazin-2-amin
46 timer	H	1-etylpropyl	2-metyl-4-metoksyfenyl	342		3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-metyl-4-metoksyfenyl) pyrazin-2-amin
46i	H	1-etylpropyl	2-metyl-4-klorfenyl	382		3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-metyl-4-klorfenyl) pyrazin-2-amin
46j	H	1-etylpropyl		345		5-[5-(1-etylpropylamino)-3,6-dimetylpyrazin-2-yl]-6-metoksyppiridin-2(3H)-on
46k	H	1-etylpropyl		345		3-[5-(1-etylpropylamino)-3,6-dimetylpyrazin-2-yl]-6-metoksyppiridin-2(3H)-on
47	H	1-metylpropyl	4-dimetylamino-2-(trifluormetyl) fenyl	395		3,6-dietyl-N-(1-metylpropyl)-5-(2-trifluormetyl-4-metoksyfenyl) pyrazin-2-amin

47a	H		2-metoksy-4,6-dimetylfenyl	1,10 (t, 3H), 1,26 (t, 3H), 1,94 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,53 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,71 (s, 1H)	388	3,6-dietyl-N-[2-metoksy-1-(metoksymetyl)etyl]-5-(2-metoksy-4,6-dimetylfenyl)pyrazin-2-amin
47b	H		2,4-dimetoksyfenyl	1,14 (t, 3H), 1,26 (t, 3H), 2,44 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 3,40 (s, 6H), 3,53 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,52 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,18 (d, 1H)	390	3,6-dietyl-N-[2-metoksy-1-(metoksymetyl)etyl]-5-(2,4-dimetoksyfenyl)pyrazin-2-amin
47c	H		2,4-diklorfenyl	1,14 (t, 3H), 1,29 (t, 3H), 2,43 (b, 2H), 2,66 (m, 2H), 3,42 (s, 6H), 3,56 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,86 (d, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,48 (m, 1H)	398	3,6-dietyl-N-[2-metoksy-1-(metoksymetyl)etyl]-5-(2,4-diklorfenyl)pyrazin-2-amin
47d	H			1,11 (t, 3H), 1,26 (t, 3H), 1,98 (s, 3H), 2,29 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,37 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 3,42 (s, 6H), 3,54 (m, 6H), 3,68 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 4,54 (m, 1H), 4,70 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,72 (s, 1H)	487	3,6-dietyl-N-[2-metoksy-1-(metoksymetyl)etyl]-5-[2,4-dimetyl-6-(2-morfolin-4-yletoksy)fenyl]-pyrazin-2-amin

47e	H	1-etylpropyl	4-fluor-2-metylfenyl	0,98 (t, 6H), 1,12 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 4,1 (b, 2H), 6,93 (m, 2H), 7,15 (m, 1H)	330	3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-metyl-4-fluorfenyl)pyrazin-2-amin
47f	2-metoksyetyl	2-metoksyetyl	2,4-diklorfenyl	1,13 (t, 3H), 1,24 (t, 3H), 2,5 (b, 2H), 2,84 (q, 2H), 3,33 (s, 6H), 3,6 (m, 8H), 7,31 (m, 2H), 7,49 (s, 1H)	413	3,6-dietyl-N,N-(2-metoksyetyl)-5-(2,4-diklorfenyl)pyrazin-2-amin
47 g	Propyl	Cyklopropyl-metyl	2,4-diklorfenyl	0,12 (m, 2H), 0,48 (m, 2H), 0,91 (t, 3H), 1,05 (m, 1H), 1,15 (m, 3H), 1,3 (m, 3H), 1,6 (m, 2H), 2,5 (b, 2H), 2,83 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 7,34 (s, 2H), 7,49 (s, 1H)	391	3,6-dietyl-N-propyl-N-(cyklopropylmetyl)-5-(2,4-diklorfenyl)pyrazin-2-amin
47 h	H	1-etylpropyl		0,94 (t, 6H), 1,16 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 2,42 (q, 2H), 2,62 (q, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,12 (m, 2H), 8,2 (s, 1H)	361	5-(2,4-dimetoksypyrimidin-5-yl)-3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)pyrazin-2-amin
47i	H	1-etylpropyl	2,4-bis(trifluormetyl)-6-metoksyfenyl	0,98 (t, 6H), 1,12 (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 2,64 (m, 4H), 2,29 (q, 2H), 2,61 (q, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,12 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,60 (s, 1H)	464	3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2,4-bis-trifluormetyl-6-metoksyfenyl)pyrazin-2-amin
47j	H		2,4-diklorfenyl	0,5 (m, 8H), 1,03 (m, 2H), 1,1 (t, 3H), 1,3 (t, 3H), 2,4 (b, 2H), 2,66 (m, 2H), 3,5 (m, 1H), 4,25 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,46 (s, 1H)	390	3,6-dietyl-N-(dicyklopropylmetyl)-5-(2,4-diklorfenyl)pyrazin-2-amin

47k	H		2,4-diklorfenyl	1,16 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,35 (d, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,5 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 4,06 (m, 1H), 5,15 (b, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,47 (s, 1H)	381	N ² -[3,6-diethyl-(5-2,4-diklorfenyl)pyrazin-2-yl]-N ¹ ,N ¹ -dimetylpropan-1,2-diamin
47l	H		2,4-dimetoksyfenyl	0,48 (m, 8H), 1,05 (m, 2H), 1,12 (t, 3H), 1,30 (t, 3H), 2,41 (q, 2H), 2,69 (q, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,31 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,56 (d, 1H), 7,17 (d, 1H)	382	3,6-dietyl-N-(dicyklopropylmetyl)-5-(2,4-dimetoksyfenyl)pyrazin-2-amin
47m	H		1-etylpropyl	0,97 (t, 6H), 1,15 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,6 (m, 4H), 2,46 (q, 2H), 2,65 (q, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,07 (m, 2H), 6,40 (d, 1H), 7,50 (d, 1H)	359	3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2,6-dimetoksyppiridin-3-yl)pyrazin-2-amin
47n	H			0,44 (m, 8H), 1,03 (m, 2H), 1,12 (t, 3H), 1,30 (t, 3H), 2,44 (q, 2H), 2,67 (q, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,34 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 7,50 (d, 1H)	383	3,6-dietyl-N-(dicyklopropylmetyl)-5-(2,6-dimetoksyppiridin-3-yl)pyrazin-2-amin
47o	Propyl		2,4-diklorfenyl	0,90 (t, 3H), 1,05 (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 1,4 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,52 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,5 (b, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,50 (s, 1H)	409	3,6-dietyl-N-propyl-N-(2-dimetylaminoetyl)-5-(2,4-diklorfenyl)pyrazin-2-amin
47p	H		4-klor-2-metylfenyl			3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-metyl-4-klorfenyl)pyrazin-2-amin

47q	H	1-etylpropyl	2-klor-4-metoksyfenyl			3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-metyl-4-metoksyfenyl)pyrazin-2-amin
47r	H	1-etylpropyl				3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-amino-4-metylpyridin-2-yl)pyrazin-2-amin
47s	Etyl	1-etylpropyl	2,4-diklorfenyl			3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2,4-diklorfenyl)pyrazin-2-amin
47t	H	1-etylpropyl	2-klor-4-trifluormetyl fenyl			3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-metyl-4-cyanofenyl)pyrazin-2-amin
47u	H	1-etylpropyl	4-cyano-2-metylfenyl			3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-metyl-4-klorfenyl)pyrazin-2-amin
47v	H	1-etylpropyl	4-cyano-2-trifluormetyl fenyl			3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-trifluormetyl-4-klorfenyl)pyrazin-2-amin
47w	H	1-etylpropyl	2-cyano-4-metoksyfenyl			3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-cyano-4-metoksyfenyl)pyrazin-2-amin
47x	H	1-etylpropyl				3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(3 trifluormetyl-5-klorpyridin-6-yl)pyrazin-2-amin

47y	H	1-etylpropyl	2-cyano-4-trifluormetyl fenyl			3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-cyano-4-trifluormetyl fenyl) pyrazin-2-amin
47z	Metyl	1-etylpropyl	2-klor-4-metoksyfenyl			3,6-dietyl-N-metyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-klor-4-metoksyfenyl) pyrazin-2-amin
48	H	1-fenyletyl	4-dimetylamino-2-(trifluormetyl) fenyl	443		3,6-dietyl-N-(2-fenyletyl)-5-(2-trifluormetyl-4-dimetylaminofenyl) pyrazin-2-amin

Eksempel 48a

3,6-dietyl-5-(2,4-dietoksy)fenyl-[N-(1-etylpropyl)]pyrazin-2-amin [Formel I: Ar=2,4-dietoksyfenyl; R₂= -N(1-etyl)propyl; R₁=R₃=CH₂CH₃]

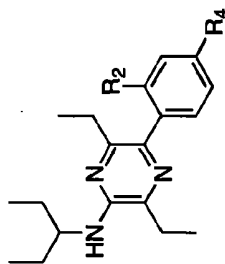
A: Til en løsning av 3,6-dietyl-5-(2,4-dietoksyfenyl)-[N-(1-etylpropyl)]pyrazin-
 5 2-amin (910 mg, 2,54 mmol) (fremstilt i eksempel 23) i diklormetan sattes BBr₃ (1N, 6 ml) at -78°C. Blandingen ble rørt i 10 min og deretter gradvis oppvarmet til romtemperatur og rørt i 3 timer før den helles i is-vann og ekstraheres med diklormetan. Det vandige sjiktet ble gjort basisk med mettet NaHCO₃ og ekstrahert med diklormetan. De samlede ekstrakter ble tørket (natriumsulfat), filtrert, inndampet og residuet ble renset
 10 ved kolonne (20% EtOAc i heksan), hvilket ga 3,6-dietyl-5-(2,4-dihydroksyfenyl)-[N-(1-etylpropyl)]pyrazin-2-amin som en gul olje (590 mg, 71%): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0,94 (t, 6H), 1,30 (t, 3H), 1,36 (t, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 2,62 (q, 2H), 2,86 (q, 2H), 4,15 (m, 2H), 6,41 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 7,27 (d, 1H). LC-MS: 330 (M+1).

15 B: Den gule oljen ovenfor (60 mg, 0,182 mmol) ble oppløst i DMF (2 ml) og alkylert med jodetan (0,072 ml, 0,9 mmol) i nærvær av K₂CO₃ (125 mg) ved 75 °C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter fortynnet med vann og ekstrahert med EtOAc. Ekstraktene ble tørket (natriumsulfat), filtrert, inndampet og residuet ble renset ved kolonne (2,5% MeOH i diklormetan), hvilket ga tittelforbindelsen som en olje (49 mg,
 20 70%): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0,96 (t, 6H), 1,13 (t, 3H), 1,27 (m, 6H), 1,42 (t, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,66 (q, 2H), 3,95-4,15 (m, 6H), 6,49 (s, 1H), 6,53 (d, 1H), 7,15 (d, 1H). LC-MS: 387 (M+1).

Eksempler 48b – 48k kan fremstilles i henhold til den generelle prosedyre beskrevet i

25 Eksempel 48a.

Tabell Ia



EX#	R ₂	R ₄	¹ HNMR (CDCl ₃)	MS(CI)	Name
48b	OH	OCH ₃	0,95 (t,6H), 1,30(t,3H), 1,37(t,3H), 1,55(m,2H), 1,67(m,2H), 2,64(q,2H), 2,86(q,2H), 3,82(s,3H), 4,15(m, 2H), 6,48(dd,1H), 6,59(d,1H), 7,31(d,1H)	344 (M+1)	3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)-5-(2-hydroksy-4-metoksyfenyl)pyrazin-2-amin
48c	OH	OCH ₂ CH ₃	0,95 (t,6H), 1,30(t,3H), 1,37(t,3H), 1,42(t,3H), 1,55(m,2H), 1,67(m,2H), 2,62(q,2H), 2,87(q,2H), 4,05(q,2H), 4,10(m, 2H), 6,46(dd,1H), 6,56(d,1H), 7,30(d,1H)	358 (M+1)	3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)-5-(2-hydroksy-4-etoksyfenyl)pyrazin-2-amin
48d	OH	OCH(CH ₃) ₂	0,95 (t,6H), 1,30(t,3H), 1,35(d,6H), 1,37(t,3H), 1,55(m,2H), 1,67(m,2H), 2,64(q,2H), 2,87(q,2H), 4,11(m, 2H), 4,56(m,1H), 6,45(dd,1H), 6,56(d,1H), 7,28(d,1H)	372 (M+1)	3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)-5-[2-hydroksy-propoksy) fenyl]pyrazin-2-amin
48e	OH	OCHF ₂	0,95 (t,6H), 1,30(t,3H), 1,37(t,3H), 1,55(m,2H), 1,69(m,2H), 2,64(q,2H), 2,86(q,2H), 4,14(m, 1H), 4,18(brs. 1H), 6,54(t,J=74Hz,1H), 6,65(d,1H), 6,78(s,1H), 7,36(d,1H)	380 (M+1)	3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)-5-(2-hydroksy-4-difluormetoksyfenyl)pyrazin-2-amin

48f	OCH ₃	OH	0,95 (t,6H), 1,13 (t,3H), 1,29 (t,3H), 1,55 (m,2H), 1,67 (m,2H), 2,45 (q,2H), 2,70 (q,2H), 3,68 (s,3H), 4,10 (m,2H), 6,32 (d,1H), 6,33 (s,1H), 6,99 (d,1H)	344 (M+1)	3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)-5-(2-metoksy-4-hidroksyfenyl)pyrazin-2-amin
48 g	OCH ₃	OCH ₂ CH ₃	0,95 (t,6H), 1,14 (t,3H), 1,28 (t,3H), 1,43 (t,3H), 1,55 (m,2H), 1,67 (m,2H), 2,46 (q,2H), 2,65 (q,2H), 3,74 (s,3H), 4,07 (q,2H), 4,10 (m,2H), 6,51 (d,1H), 6,54 (dd,1H), 7,15 (d,1H)	372 (M+1)	3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)-5-(2-metoksy-4-etoksyfenyl)pyrazin-2-amin
48 h	OCH ₃	OCH(CH ₃) ₂	0,95 (t,6H), 1,14 (t,3H), 1,28 (t,3H), 1,33 (d,6H), 1,55 (m,2H), 1,67 (m,2H), 2,46 (q,2H), 2,65 (q,2H), 3,74 (s,3H), 4,02 (d,1H), 4,08 (m,1H), 4,59 (m,1H), 6,51 (d,1H), 6,54 (dd,1H), 7,15 (d,1H)	386 (M+1)	3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)-5-[2-metoksy-propoksy)fenyl]pyrazin-2-amin
48i	OCH(CH ₃) ₂	OCH(CH ₃) ₂	0,95 (t,6H), 1,14 (t,3H), 1,18 (br. 6H), 1,28 (t,3H), 1,34 (d,6H), 1,55 (m,2H), 1,67 (m,2H), 2,46 (m,2H), 2,65 (q,2H), 4,02 (br, 1H), 4,10 (m,1H), 4,34 (m,1H), 4,55 (m,1H), 6,48 (d,1H), 6,54 (dd,1H), 7,15 (d,1H)	414 (M+1)	3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)-5-[2,4-bis-propoksy)fenyl]pyrazin-2-amin
48j	OCHF ₂	OCHF ₂	0,96 (t,6H), 1,16 (t,3H), 1,28 (t,3H), 1,57 (m,2H), 1,69 (m,2H), 2,46 (q,2H), 2,63 (q,2H), 4,15 (m,2H), 6,51 (t, J=75Hz, 1H), 6,55 (t, J=74Hz, 1H), 7,03 (s,1H), 7,04 (d,1H), 7,35 (d,1H)	430 (M+1)	3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)-5-(2,4-bis-difluormetoksyfenyl)pyrazin-2-amin
48k	OH	CH ₃	0,95 (t,6H), 1,14 (t,3H), 1,28 (t,3H), 1,55 (m,2H), 1,67 (m,2H), 2,38 (s,3H), 2,46 (q,2H), 2,65 (q,2H), 3,75 (s,3H), 4,02 (d,1H), 4,08 (m,1H), 6,74 (s,1H), 6,69 (d,1H), 7,13 (d,1H)	342 (M+1)	3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)-5-(2-hidroksy-4-metoksyfenyl)pyrazin-2-amin
48l	OCH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	0,95 (t,6H), 1,16 (t,3H), 1,25 (t,3H), 1,55 (m,2H), 1,67 (m,2H), 2,38 (s,3H), 2,54 (q,2H), 2,68 (q,2H), 3,74 (t,2H), 4,11 (m,2H), 4,22 (m,2H), 6,83 (d,1H), 6,87 (s,1H), 7,07 (d,1H)	372 (M+1)	3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)-5-(2-hidroksyetoksy-4-metylfenyl)pyrazin-2-amin

48m	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	CH_3	0,95 (t,6H), 1,12(t,3H), 1,25(t,3H), 1,55(m,2H), 1,67(m,2H), 2,36(s,3H), 2,48(m,2H), 2,63(q,2H), 3,23(s,3H), 3,58(t,2H), 4,02(d,1H), 4,04(t,2H), 4,11(m,1H), 6,76(s,1H), 6,83(d,1H), 7,14(d,1H)	386 (M+1)	3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)-5-(2-metoksyetoksy-4-metylfenyl)pyrazin-2-amin
48n	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	0,94 (t,6H), 1,12(t,3H), 1,25(t,3H), 1,55(m,2H), 1,67(m,2H), 2,15(s,6H), 2,36(s,3H), 2,48(m,2H), 2,58(t,2H), 2,63(q,2H), 4,00(t,2H), 4,02(d,1H), 4,11(m,1H), 6,74(s,1H), 6,83(d,1H), 7,14(d,1H)	399 (M+1)	3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)-5-(2-dimetylaminoetoksy-4-metylfenyl)pyrazin-2-amin

Eksempel 48o:

[N-(1-etyl)propyl]-5-[(2-dimetylamino-4-metyl)pyridin-5-yl]-3,6-dietylpyrazin-2-amin [Formel I: Ar=(2-dimetylamino-4-metyl)pyridin-5-yl; R₂= -N(1-etyl)propyl];

5 R₁=R₃=CH₂CH₃]

5-brom-3,6-dietyl-[N-(1-etyl)propyl]pyrazin-2-amin oppnådd i Eksempel 23 reagerer med [(2-dimetylamino-4-metyl)pyridin-5-yl]magnesiumbromid som i Eksempel 21, hvilket gir tittelforbindelsen.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0,96 (t,6H), 1,14(t,3H), 1,28(t,3H), 1,57(m,2H),
10 1,67(m,2H),2,12(s,3H), 2,48(m,2H), 2,64(q,2H), 3,12(s,6H), 4,10(m, 2H), 6,43(s,1H),
7,89(s,1H). LC-MS: 356

Eksempel 49

[N-(1-etyl)propyl]-5-(2-metoksy-4,6-dimetylfenyl)-3,6-dimetylpyrazin-2-amin [Formel
15 I: Ar=2-metoksy-4,6-dimetylfenyl; R₂= -N(1-etyl)propyl; R₁=R₃=CH₃]

A. Til en løsning av 2-klor-3,6-dimetylpyrazin (0,71 g, 5,0 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (140 mg, 2,5 mol%) i etylenglykoldimetyleter (30 ml) settes 2-metoksy-4,6-dimetylbenzenboronsyre (1,08 g, 6,0 mmol), fulgt av tilsetning av 1 M vandig natriumkarbonat-løsning (15 ml). Blandingen blir rørt ved 70 – 75°C natten
20 over, får avkjøles, fortynnes med mettet vandig natriumbikarbonat-løsning og ekstraheres to ganger med Et₂O. Sammenslåtte ekstrakter blir tørket (natriumsulfat), filtrert og inndampet *i vakuum*. Residuet blir rensset ved filtrering gjennom et kort sjikt av silikagel, hvilket gir 1,4 g råprodukt.

25 B. Det rå materialet oppnådd ovenfor blir oppløst i diklormetan (20 ml), avkjølt til 0°C og *m*-klorperoksybenzoesyre (70%, 1,2 g) blir tilsatt i porsjoner. Etter 4 timer ved omgivelsestemperatur blir blandingen fortynnet med *n*-heksan (20 ml) og vasket med 1 M vandig natriumhydroksid-løsning. Den organiske fasen som skilles ut blir tørket (natriumsulfat), filtrert, inndampet *i vakuum*, og residuet blir anvendt direkte i neste trinn
30 uten ytterligere rensning.

C. Det rå N-oksid blir oppløst i fosforoksyklorid (10 ml) og løsningen blir oppvarmet ved 80°C natten over. Inndampning av fosforoksyklorid og vanlig vandig opparbeidelse av residuet fulgt av kromatografi på silika gir 2-aryl-5-klor-3,6-dimetylpyrazin som et hvitt, fast stoff (0,76 g).

5

D. Til en løsning av klorpyrazinet oppnådd i C (260 mg, 0,94 mmol) og tris(dibenzylideneaceton)dipalladium(0) (11 mg) i toluen (10 ml) settes tilsatt en 0,2 M løsning av tri-*tert*-butylfosfin i toluen (0,10 ml). Etter 15 min ved omgivelsestemperatur tilsettes 1-etylpropylamin (0,14 ml) og kalium *t*-butoksid (1,0 M i THF, 1,4 ml) 10 suksessivt, og reaksjonsblandingen blir oppvarmet ved 80°C i 4 timer. Blandingen får avkjøles til romtemperatur, fortynnes med eter, vaskes med vandig ammoniumklorid-løsning, tørkes (natriumsulfat), filtreres, inndampes og kromatograferes på silika, hvilket gir det ønskede produkt som et hvitt, fast stoff (250 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0,95 (t, 6H), 1,5 - 1,7 (m, 4H), 2,0 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,4 (s, 6H), 3,7 (s, 3H), 3,95 (br d, 15 1H), 4,1 (br q, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,7 (s, 1H).

Eksempler 50 - 53 kan fremstilles i henhold til den generelle prosedyre beskrevet i Eksempel 49.

20 Eksempel 50

N-benzyl-5-(2-metoksy-4,6-dimetylphenyl)-3,6-dietylpyrazin-2-amin [Formel I: Ar=2-metoksy-4,6-dimetylphenyl; R₂= -NHCH₂C₆H₅; R₁= R₃=CH₂CH₃] MS (CI) 376.

Eksempel 51

25 **5-(2-metoksy-4,6-dimetylphenyl)-3,6-dietylpyrazin-[N-(1-fenyl-2-metyl)propyl]-2-amin** [Formel I: Ar=2-metoksy-4,6-dimetylphenyl; R₂= -NHCH(C₆H₅)CH(CH₃)CH₃; R₁= R₃=CH₂CH₃] MS (CI) 418.

Eksempel 52

5-(2-metoksy-4,6-dimetylphenyl)-3,6-dietylpyrazin-[N-(1-propyl)butyl]-2-amin

[Formel I: Ar=2-metoksy-4,6-dimetylphenyl; R₂= -NHCH(CH₂CH₂CH₃)₂; R₁=
R₃=CH₂CH₃] MS (CI) 384.

5

Eksempel 53

[N-(1-metoksy)-2-butyl]-5-(2-metoksy-4,6-dimetylphenyl)-3,6-dietylpyrazin-2-amin

[Formel I: Ar=2-metoksy-4,6-dimetylphenyl; R₂= -NCH(CH₂OCH₃)CH₂CH₃;
R₁=R₃=CH₂CH₃] MS (CI) 372.

10

Eksempel 54

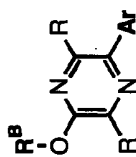
5-(2-metoksy-2,4-dimetylphenyl)-3,6-dimetyl-2-(3-pentylloksy)pyrazin [Formel I: Ar=2-metoksy-4,6-dimetylphenyl; R₂=-OCH(CH₂CH₃)₂; R₁= R₃=CH₃]

Til en suspensjon av NaH (60% i mineralolje, 40 mg) i DMF (0,5 ml) settes 3-pentanol (0,1 ml). Blandingen blir rørt ved omgivelsestemperatur inntil hydrogenutvikling opphører. Til den resulterende alkoksid løsning settes en N-metylpyrrolidinonløsning av 2-aryl-5-klor-3,6-dimetylpyrazin (20 mg i 0,5 ml løsningsmiddel) oppnådd som i Eksempel 49C. Etter 1 time ved romtemperatur blir blandingen oppvarmet til 70°C i en time til før den får avkjøles og fortynnes med vandig ammoniumklorid-løsning og ekstraheres to ganger med Et₂O. Sammenslåtte organiske sjikt tørkes (natriumsulfat), filtreres, inndampes og kromatograferes på silikagel, hvilket gir tittelforbindelsen som en fargeløs olje (15 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,0 (t, 6H), 1,75 (m, 4H), 1,95 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 5,1 (kvint, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,7 (s, 1H); MS (CI) 329, 259.

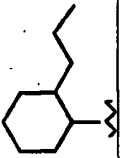
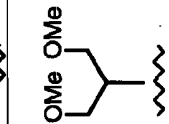
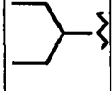
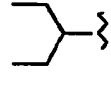
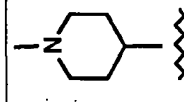
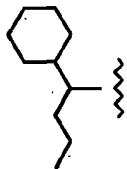
25

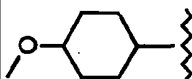
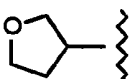
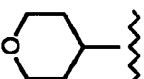
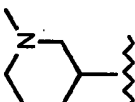
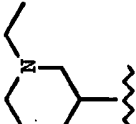
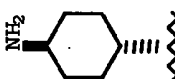
Eksempler 55-62 i Tabell III kan fremstilles følgende den generelle prosedyre beskrevet i Eksempler 54 og 63.

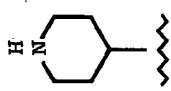
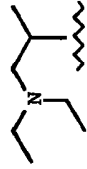
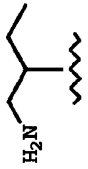
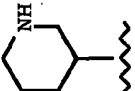
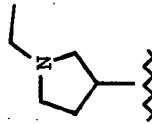
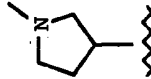
Tabell III

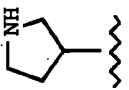
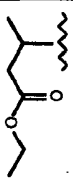
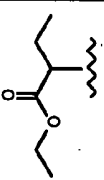
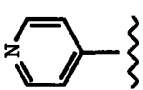
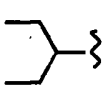
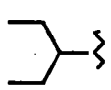


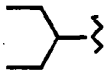
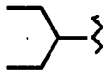
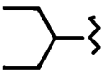
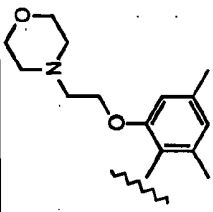
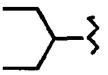
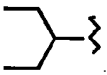
EX#	R	R ^B	Ar	¹ H NMR (CDCl ₃)	MS (CI)	NAME
55	Me		2-metoksy-4,6-dimetylfenyl	0,4 (m, 2H), 0,6 (m, 2H), 1,35 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 4,2 (d, 2H), 6,6 (s, 1H), 6,7 (s, 1H)	313, 259	3,6-dimetyl-2-cyklopropylmetoksy)-5-(2-metoksyetoksy-4,6-dimetylfenyl)pyrazin
56	Me		2,4-diklorfenyl	0,4 0,6 (m, 10H), 2,2 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 4,5 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,5 (s, 1H)	363, 269	3,6-dimetyl-2-dicyklopropylmetoksy)-5-(2,4-diklorfenyl)pyrazin
57	Me		2,4-diklorfenyl		393, 269	3,6-dimetyl-2-(1-cykloheksylpropoksy)-5-(2,4-diklorfenyl)pyrazin
58	Me		2,4-diklorfenyl		381, 269	3,6-dimetyl-2-(1-cyklopentylpropoksy)-5-(2,4-diklorfenyl)pyrazin
59	Me		2,4-diklorfenyl		393, 269	3,6-dimetyl-2-(1-cyklobutylpropoksy)-5-(2,4-diklorfenyl)pyrazin
60	Me		2,4-diklorfenyl		399, 269	3,6-dimetyl-2-(cyklopropylfenylmetoksy)-5-(2,4-diklorfenyl)pyrazin

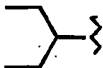
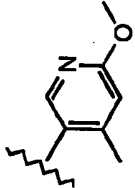
61	Me		2,4-diklorfenyl			393, 269	2,5-dimetyl-3-(2,4-diklorfenyl)-6-[(2-propylcykloheksyl)oksy]pyrazin
61a	Et		4-fluor-2-metylfenyl			331	3,6-dimetyl-2-(1-etylpropoksy)-5-(2,4-diklorfenyl)pyrazin
61b	Et		2,4-diklorfenyl			399	2-[2-metoksy-1-(metoksymetyl)etoksy]-3,6-dietyl-5-(2-metoksy-4-trifluormethoksyfenyl)pyrazin
61b	Et		2-metoksy-4-trifluormetoksyfenyl			413	3,6-dietyl-2-(1-etylpropoksy)-5-(2-metoksy-4-trifluorfenyl)pyrazin
62	Et		2,4-dimetoksyfenyl	1,0 (t, 6H), 1,2 (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 1,75 (kvint, 4H), 2,5 (br, 2H), 2,8 (q, 2H); 3,75 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 5,1 (kvint, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,6 (d, 1H), 7,2 (d, 1H)		359, 289	3,6-dietyl-2-(1-etylpropoksy)-5-(2,4-dimetoksyfenyl)pyrazin
62a	Me		2,4-diklorfenyl	1,9 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,4 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,7 (b, 2H), 5,2 (b, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H)		366, 269	2,5-dimetyl-3-(2,4-diklorfenyl)-6-[(1-metylpiperidin-4-yl)oksy]pyrazin
62b	Me		2,4-diklorfenyl			407, 269	3,6-dimetyl-2-(1-cykloheksylbutoksy)-5-(2,4-diklorfenyl)pyrazin

62c	Me		2,4-diklorofenyl			381, 269	2,5-dimetyl-3-(2,4-diklorofenyl)-6-[(4-metoksycykloheksyl)oksy]pyrazin
62d	Me		2,4-diklorofenyl	2,2 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,9-4,1 (m, 4H), 5,6 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,49 (s, 1H)		339, 269	2,5-dimetyl-3-(2,4-diklorofenyl)-6-(tetrahydrofuran-3-yl)oksy]pyrazin
62e	Me		2,4-diklorofenyl			253, 269	2,5-dimetyl-3-(2,4-diklorofenyl)-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloksy)pyrazin
62f	Me		2,4-diklorofenyl	1,4-2,4 (m, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,7 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 5,3 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,48 (s, 1H)		366, 269	2,5-dimetyl-3-(2,4-diklorofenyl)-6-[(1-metylpiperidin-3-yl)oksy]pyrazin
62 g	Me		2,4-diklorofenyl			380, 269	2,5-dimetyl-3-(2,4-diklorofenyl)-6-[(1-etylpiperidin-3-yl)oksy]pyrazin
62 h	Me		2,4-diklorofenyl			366, 269	2,5-dimetyl-3-(2,4-diklorofenyl)-6-[(1-aminopiperidin-4-yl)oksy]pyrazin

62i	Me		2,4-diklorfenyl		352, 269	2,5-dimetyl-3-(2,4-diklorfenyl)-6-(1-piperidin-4-yl)oksy]pyrazin
62j	Me		2,4-diklorfenyl		382, 269	2-[(3,6-dimetyl)-[5-(2,4-diklorfenyl)pyrazin-2-yl]oksy]-N,N-dietylpropan-1-amin
62k	Me		2,4-diklorfenyl		340, 269	3-[(5-(2,4-diklorfenyl)-3,6-dimetylpyrazin-2-yl]oksy}butylamin
62l	Me		2,4-diklorfenyl		352, 269	2,5-dimetyl-3-(2,4-diklorfenyl)-6-(piperidin-3-yl)oksy]pyrazin
62m	Me		2,4-diklorfenyl	1,16 (t, 3H), 2,1 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,3-2,6 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,8 (m, 2H), 3,0 (m, 1H), 5,5 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,48 (s, 1H)	366, 269	2,5-dimetyl-3-(2,4-diklorfenyl)-6-[(1-etylpyrrolidin-3-yl)oksy]pyrazin
62n	Me		2,4-diklorfenyl		352, 269	2,5-dimetyl-3-(2,4-diklorfenyl)-6-[(1-metylpyrrolidin-3-yl)oksy]pyrazin

62o	Me		2,4-diklorfenyl		338, 269	2,5-dimetyl-3-(2,4-diklorfenyl)-6-(pyrrolidin-3-yl)oksy) pyrazin
62p	Me		2,4-diklorfenyl		383, 269	etyl 3-{[5-(2,4-diklorfenyl)-3,6-dimetylpyrazin-2-yl]oksy}butanoat
62q	Me		2,4-diklorfenyl	1,14 (t, 3H), 1,26 (t, 3H), 2,05 (q, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 4,22 (q, 2H), 5,12 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,48 (s, 1H)	383, 269	etyl 2-{[5-(2,4-diklorfenyl)-3,6-dimetylpyrazin-2-yl]oksy}propanoat
62r	Me		2,4-diklorfenyl	2,44 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 6,53 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,70 (d, 2H)	346, 269	2,5-dimetyl-3-(2,4-diklorfenyl)-6-(pyridin-4-yl)oksy) pyrazin
62s	Et		2-metoksy-4,6-dimetylfenyl	0,98 (t, 6H), 1,11 (t, 3H), 1,23 (t, 3H), 1,75 (m, 4H), 1,96 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,4 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 5,1 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,71 (s, 1H)	357, 287	3,6-dietyl-2-(1-etylpropoksy)-5-(2-metoksy-4,6-dimetylfenyl) pyrazin
62t	Me		2,4-diklorfenyl	0,97 (t, 6H), 1,74 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 5,11 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,48 (s, 1H)	340, 269	3,6-dimetyl-2-(1-etylpropoksy)-5-(2,4-diklorfenyl) pyrazin

62u	Et		2-hydroksy-4,6-dimetylfenyl	0,98 (m, 6H), 1,12 (t, 3H), 1,21 (t, 3H), 2,74 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,5 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 5,14 (m, 1H), 6,4 (b, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,65 (s, 1H)	343, 273	3,6-dietyl-2-(1-etylpropoksy)-5-(2-hidroksy-4,6-dimetylfenyl)pirazin
62v	Et		2,4-diklorfenyl	0,99 (t, 6H), 1,16 (t, 3H), 1,24 (t, 3H), 1,75 (m, 4H), 2,5 (b, 2H), 2,82 (m, 2H), 5,13 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,49 (s, 1H)	367, 297	3,6-dietyl-2-(1-etylpropoksy)-5-(2,4-diklorfenyl)pirazin
62w	Et			0,99 (t, 6H), 1,15 (t, 3H), 1,23 (t, 3H), 1,72 (m, 4H), 1,99 (s, 3H), 2,25 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,4 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,56 (m, 4H), 4,0 (m, 2H), 5,14 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,71 (s, 1H)	456, 386	3,6-dietyl-2-(1-etylpropoksy)-5-[2,4-dimetyl-6-(2-morfolin-4-yletoksy)fenyl]pirazin
62x	Et		2,4-bis(trifluormetyl)fenyl			3,6-dietyl-2-(1-etylpropoksy)-5-(2,4-bis-trifluormetylfenyl)pirazin
62y	Et		2-klor-4-trifluormetyl fenyl			3,6-dietyl-2-(1-etylpropoksy)-5-(2-klor-4-trifluorfenyl)pirazin

62z	Et					3,6-diethyl-2-(1-ethylpropoxy)- 5-(2-metoksy-4-metylpjridin-3- yl) pyrazin
-----	----	---	---	--	--	--

Eksempel 63

[N-(1-etyl)propyl]-3,6-dimetyl-5-{2-[2-(4-morfolino)etyl]oksy-4,6-dimetylfenyl}pyrazin-2-amin [Formel I: Ar=2-[2-(4-morfolino)etyl]oksy-4,6-dimetylfenyl; R₂= -NHCH(CH₂CH₃)₂; R₁= R₃=CH₃]

5 A. En løsning av 2-klor-3,6-dimetyl-5-(2-metoksy-4,6-dimetylfenyl)pyrazin (180 mg) i diklormetan blir avkjølt til 0°C og bortribromid (0,1 ml) blir tilsatt langsomt dråpevis. Etter tilsetningen blir blandingen videre rørt ved 0°C i 1,5 timer, fortynnet med Et₂O, vasket med mettet vandig natriumbikarbonat-løsning, tørket (natriumsulfat), filtrert og inndampet i *vakuum*. Residuet blir anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning.

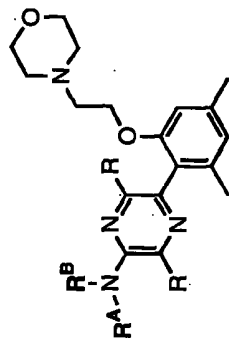
10 B. Til en suspensjon av den rå fenol og kaliumkarbonat (400 mg) i DMF (4 ml) settes 4-(2-kloretyl)morfolin-hydroklorid (200 mg) i én porsjon, og blandingen blir rørt ved 60°C i 4 timer. Etter ytterligere røring ved romtemperatur natten over blir blandingen helle i vandig natriumbikarbonat og ekstrahert to ganger med Et₂O - heksan. Sammenslåtte ekstrakter blir tørket (natriumsulfat), filtrert, inndampet og kromatografert
15 på silika (elueringsmiddel 5% trietylamin i 1:1 EtOAc - heksan), hvilket gir produktet som en fargeløs olje (160 mg).

C. Klorpyrazinet blir omdannet til det tilsvarende aminopyrazin etter samme prosedyre som i Eksempel 49D: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0,95 (m, 6H), 1,6 (m,
20 4H), 2,0 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,3 (m, 4H), 2,35 (s, 6H), 2,6 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 3,9 (d, 1H), 4,0 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,7 (s, 1H); MS (CI) 427.

Eksempler 64-74 i Tabell IV kan fremstilles følgende den generelle prosedyre beskrevet i Eksempel 63.

Tabell IV

EKS#	R	RA	RB	¹ H NMR (CDCl ₃)	MS (CI)	NAME
64	Me	H	1-propylbutyl	0,95 (t, 6H), 1,3 - 1,6 (m, 8H), 2,0 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,3 (m, 10H), 2,6 (m, 2H), 3,6 (m, 4H), 3,85 (d, 1H), 4,0 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,7 (s, 1H)	455	3,6-dimetyl-N-(1-propylbutyl)-5-[2,4-dimetyl-6-(2-morfolin-4-yletoksy) fenyl]pyrazin-2-amin
65	Me	H	1-metoksy-2-butyl	1,0 (t, 2H), 1,8 (m, 2H), 2,0 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,3 (m, 10H), 2,6 (br, 2H), 3,4 (s, 3H), 3,5 - 3,6 (m, 6H), 4,0 (br, 2H), 4,25 (br, 1H), 4,4 (d, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,7 (s, 1H)	443	3,6-dimetyl-N-(1-metoksy-2-butyl)-5-[2,4-dimetyl-6-(2-morfolin-4-yletoksy) fenyl]pyrazin-2-amin
66	Me	propyl	propyl	0,9 (t, 6H), 1,6 (q, 4H), 2,0 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,3 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 3,2 (m, 4H), 3,6 (m, 4H), 4,0 (m, 2H), 6,6 (s, 1H), 6,7 (s, 1H)	441	3,6-dimetyl-N,N-dipropyl-5-[2,4-dimetyl-6-(2-morfolin-4-yletoksy) fenyl]pyrazin-2-amin



67	Et	H	1-ethylpropyl	0,95 (t, 6H), 1,1 (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 1,5 - 1,7 (m, 4H), 2,0 (s, 3H), 2,25 (m, 4H), 2,3 (s, 3H), 2,35 (q, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,6 (q, 2H), 3,55 (m, 4H), 4,0 (m, 3H), 4,1 (m, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,7 (s, 1H)	455	3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)-5-[2,4-dimethyl-6-(2-morfolin-4-yloksy)fenyl]pyrazin-2-amin
68	Et	H	1-propylbutyl	0,95 (t, 6H), 1,1 (t, 3H), 1,2 (t, 3H), 1,4 (br, 4H), 1,55 (br, 4H), 2,0 (s, 3H), 2,25 (m, 4H), 2,3 (s, 3H), 2,35 (q, 2H), 2,55 (br s, 2H), 2,6 (q, 2H), 3,6 (br s, 4H), 4,0 (br, 3H), 4,25 (br q, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,7 (s, 1H)	483	3,6-diethyl-N-(1-propylbutyl)-5-[2,4-dimethyl-6-(2-morfolin-4-yloksy)fenyl]pyrazin-2-amin
69	Et	propyl	propyl	0,9 (t, 6H), 1,1 (t, 3H), 1,3 (t, 3H), 1,6 (m, 4H), 2,0 (s, 3H), 2,25 (br, 4H), 2,3 (s, 3H), 2,4 (m, 2H), 2,55 (br s, 2H), 2,7 - 2,9 (m, 2H), 3,2 (m, 4H), 3,6 (m, 4H), 4,0 (m, 2H), 6,6 (s, 3H), 6,7 (s, 1H)	469	3,6-diethyl-N,N-dipropyl-5-[2,4-dimethyl-6-(2-morfolin-4-yloksy)fenyl]pyrazin-2-amin
70	Et	etyl	butyl	0,9 (t, 3H), 1,1 - 1,3 (m, 9H), 1,3 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 2,0 (s, 3H), 2,25 (br, 4H), 2,3 (s, 3H), 2,4 (m, 2H), 2,55 (br s, 2H), 2,7 - 2,9 (m, 2H), 3,2 (m, 4H), 3,6 (m, 4H), 4,0 (m, 2H), 6,6 (s, 3H), 6,7 (s, 1H)	469	3,6-diethyl-N-etyl-N-propyl-5-[2,4-dimethyl-6-(2-morfolin-4-yloksy)fenyl]pyrazin-2-amin
71	Et	H	1-methylpropyl	1,0 (t, 3H), 1,1 (t, 3H), 1,2 (t + d, 6H), 1,5 - 1,7 (m, 2H), 2,0 (s, 3H), 2,25 (br s, 4H), 2,3 (s, 3H), 2,35 (q, 2H), 2,55 (br s, 2H), 2,6 (q, 2H), 3,55 (app t, 4H), 4,0 (m, 3H), 4,2 (m, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,7 (s, 1H)	441	3,6-diethyl-N-(1-methylpropyl)-5-[2,4-dimethyl-6-(2-morfolin-4-yloksy)fenyl]pyrazin-2-amin
72	Et	H	1-metoksy-2-butyl	1,0 (t, 3H), 1,1 (t, 3H), 1,3 (t, 3H), 1,7 (br, 2H), 2,0 (s, 3H), 2,25 (br s, 4H), 2,3 (s, 3H), 2,35 (q, 2H), 2,55 (br s, 2H), 2,6 (q, 2H), 3,4 (s, 3H), 3,6 (br s, 6H), 4,0 (br, 2H), 4,25 (br, 1H), 4,45 (d, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,7 (s, 1H)	471	3,6-diethyl-N-(1-metoksy-2-butyl)-5-[2,4-dimethyl-6-(2-morfolin-4-yloksy)fenyl]pyrazin-2-amin

73	Et	propyl	cyklopropan- metyl	0,1 (app d, 2H), 0,45 (app d, 2H), 0,9 (t, 3H), 1,05 (m, 1H), 1,1 (t, 3H), 1,2 (t, 3H), 2,0 (s, 3H), 2,25 (m, 4H), 2,3 (s, 3H), 2,4 (m, 2H), 2,55 (br s, 2H), 2,8 (m, 2H), 3,1 (d, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,6 (br s, 4 H), 4,0 (br, 2H), 6,6 (s, 1H), 6,7 (s, 1H)	481	3,6-dietyl-N- (1-metoksy-2-butyl) -5- [2,4-dimetyl-6- (2-morfolin-4-yletoksy) fenyl]pyrazin-2-amin
74	Et	etyl	benzyl	1,0 - 1,3 (m, 9H), 2,0 (s, 3H), 2,25 (br s, 4H), 2,3 (s, 3H), 2,4 (m, 2H), 2,55 (br s, 2H), 2,8 (m, 2H), 3,25 (q, 2H), 3,6 (br s, 4H), 4,0 (br, 2H), 4,45 (app q, 2H), 6,6 (s, 1H), 6,7 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,3 (t, 2H), 7,4 (d, 2H)	503	3,6-dietyl-N-etyl-N-benzyl-5-[2,4-dimetyl-6- (2-morfolin-4-yletoksy) fenyl]pyrazin-2-amin

Eksempel 75

3-brom-6-klor-5-(2,4-diklorfenyl)-[N-(1-etyl)propyl]pyrazin-2-amin [Formel I:

Ar=2,4-diklorfenyl; R₁=Br; R₂= -NHCH(CH₂CH₃)₂; R₃=Cl]

A. En løsning av 2,6-diklorpyrazin (2,2 g) og 1-etylpropylamin (5 ml) i EtOH (10 ml) blir oppvarmet ved 140°C i en Teflon-forseglet rør. Den resulterende løsning blir inndampet *i vakuum*, fortynnet med vann og ekstrahert to ganger med heksan-etyleter. De sammenslåtte ekstrakter blir tørket (natriumsulfat), filtrert, inndampet *i vakuum*, og residuet blir filtrert gjennom et kort sjikt av silikagel. Filtratet blir inndampet, hvilket gir 2-(3-pentylamino)-6-klorpyrazin som en brunaktig olje som stivner ved henstand (3,0 g).

10

B. En løsning av aminet ovenfor (4,09 g; 20,48 mmol) i kloroform (80 ml) blir avkjølt til 0°C og N-bromsuccinimid (3,65 g; 20,48 mmol) blir tilsatt i porsjoner. Blandingen blir rørt ved 0°C i 30 min, hellet i mettet vandig NaHCO₃ og ekstrahert med diklormetan. De samlede ekstrakter blir vasket suksessivt med vann og saltvann, tørket (natriumsulfat) og inndampet *i vakuum*. Residuet blir kromatografert på silikagel (6% EtOAc i heksan), hvilket gir det ønskede 3-brompyrazin som et mindre produkt (0,53 g; 9%) sammen med 6-klor-5-brom-[N-(1-etyl)propyl]pyrazin-2-amin (4,37 g; 77%) som hovedisomeren.

15

C. 5-brompyrazin fremstilt som ovenfor gjennomgår Suzuki-kobling med 2,4-diklorbenzenboronsyre ved å følge metodene i Eksempel 1C, hvilket gir 6-klor-5-(2,4-diklorfenyl)-[N-(1-etyl)propyl]pyrazin-2-amin.

20

D. Arylpyrazinet bromeres igjen ved anvendelse av N-bromsuccinimid som beskrevet i Eksempel 75B, hvilket gir det ønskede produkt: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0,97 (t, 6H), 1,58 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 5,20 (d, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,50 (s, 1H); MS(Cl) 422.

25

Eksempel 76

6-klor-5-(2,4-diklorfenyl)-[N-(1-etyl)propyl]-3-(2-propenyl)pyrazin-2-amin [Formel

30

I: Ar=2,4-diklorfenyl; R₁=CH₂CH=CH₂; R₂= -NHCH(CH₂CH₃)₂; R₃=Cl]

Brompyrazinet oppnådd i Eksempel 75 blir omdannet til det ønskede produkt ved anvendelse av allylboronsyre etter samme prosedyre som i Eksempel 1C: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0,93 (t, 6H), 1,50 – 1,71 (m, 4H), 3,50 (d, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,55 (d, 1H), 5,22 (m, 2H), 5,92 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,48 (m, 1H); MS(CI) 384.

Eksempel 77

6-klor-5-(2,4-diklorfenyl)-3-etyl-[N-(1-etyl)propyl]pyrazin-2-amin [Formel I: $\text{Ar}=2,4\text{-diklorfenyl}$; $\text{R}_1=\text{CH}_2\text{CH}_3$; $\text{R}_2=-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; $\text{R}_3=\text{Cl}$]

Brompyrazinet oppnådd i Eksempel 75 blir omdannet til det ønskede produkt ved anvendelse av etanboronsyre etter samme prosedyre som i Eksempel 1C: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0,96 (t, 6H), 1,30 (t, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 4,08 (m, 1H), 4,35 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,48 (d, 1H); MS (CI) 372.

Eksempel 78

5-(2,4-diklorfenyl)-6-etyl-[N-(1-etyl)propyl]pyrazin-2-amin [Formel I: $\text{Ar}=2,4\text{-diklorfenyl}$; $\text{R}_1=\text{H}$; $\text{R}_2=-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; $\text{R}_3=\text{CH}_2\text{CH}_3$]

A. 6-klor-[N-(1-etyl)propyl]pyrazin-2-amin oppnådd i Eksempel 75A reagerer med etylmagnesiumbromid som i Eksempel 21, hvilket gir 6-etyl-[N-(1-etyl)propyl]pyrazin-2-amin.

B. Aminet ovenfor blir bromert og koblet med 2,4-diklorbenzenboronsyre etter samme prosedyre som beskrevet i henholdsvis Eksempler 75B og 75C, hvilket gir tittelforbindelsen: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0,97 (t, 6H), 1,13 (t, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 4,45 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,74 (s, 1H); MS(CI) 338.

Eksempel 79

3-brom-5-(2,4-diklorfenyl)-6-etyl-[N-(1-etyl)propyl]pyrazin-2-amin [Formel I: $\text{Ar}=2,4\text{-diklorfenyl}$; $\text{R}_1=\text{Br}$; $\text{R}_2=-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; $\text{R}_3=\text{CH}_2\text{CH}_3$]

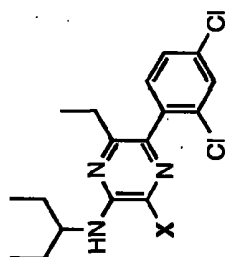
Produktet fra Eksempel 78 bromeres som i Eksempel 75B, hvilket gir tittelforbindelsen: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0,97 (t, 6H), 1,14 (t, 3H), 1,56 (m, 2H),

1,65 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 5,00 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H); 7,46 (d, 1H); MS (CI) 416.

Eksempler 80-82 i Tabell V kan fremstilles etter den generelle prosedyre beskrevet i Eksempel 79 ved anvendelse av det tilsvarende halogeneringsmiddel angitt i tabellen.

Tabell V

EKS #	X	Reagens	¹ H NMR	MS(Cl)	NAME
80	F	SelectFluor(TM)	0,96 (t, 6H), 1,13 (t, 3H), 1,50 - 1,72 (m, 4H), 2,42 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,60 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H).	356	3-fluor-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2,4-diklorfenyl)pyrazin-2-amin
81	Cl	N-klorosuccinimid	0,97 (t, 6H), 1,14 (t, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,93 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H).	372	3-klor-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2,4-diklorfenyl)pyrazin-2-amin
82	I	N-jodsuccinimid	0,97 (t, 6H), 1,14 (t, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 4,95 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H).	464	3-jod-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2,4-diklorfenyl)pyrazin-2-amin



Eksempel 83

5-(2,4-diklorfenyl)-6-etyl-[N-(1-etyl)propyl]-3-metoksy-pyrazin-2-amin [Formel I:
 Ar=2,4-diklorfenyl; R₁=OCH₃; R₂= -NHCH(CH₂CH₃)₂; R₃=CH₂CH₃]

Til en 1 N løsning av natriummetoksid i N-metylpyrrolidinon settes 3-brom-6-etyl-5-(2,4-diklorfenyl)-[N-(1-etyl)propyl] pyrazin-2-amin oppnådd som i Eksempel 79. Blandingen blir oppvarmet til 70°C i 6 timer før den får avkjøles og fortynnes med vann, og reaksjonsblandingen blir ekstrahert med 20% EtOAc i heksan. De samlede ekstrakter blir vasket med vann, tørket (natriumsulfat), filtrert, inndampet i *vakuum* og kromatografert på silikagel, hvilket gir tittelforbindelsen: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0,97 (t, 6H), 1,12 (t, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 2,40 (q, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,04 (m, 1H), 4,82 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,48 (d, 1H); MS(CI) 368.

Eksempel 84

5-(2,4-diklorfenyl)-3-etyl-6-metyl-[N-(1-etyl)propyl]pyrazin-2-amin [Formel I:
 Ar=2,4-diklorfenyl; R₁=CH₂CH₃; R₂= -NHCH(CH₂CH₃)₂; R₃=CH₃]

A: Til en løsning av 2-(3-pentylamino)-6-klorpyrazin (4,26 g, 21,3 mmol) (oppnådd i eksempel 75) i THF (30 ml) ved romtemperatur settes [1,3-bis(difenylfosfino)propan]diklornickel(II) (540 mg). Etter 10 min blir metylmagnesiumbromid (3,0M i dietyler, 15,7 ml) tilsatt langsomt dråpevis ved 0 °C. Blandingen blir rørt ved romtemperatur i 1 time. Den resulterende mørke løsning blir hellet i vandig ammoniumklorid og ekstrahert to ganger med eter. Sammenslåtte ekstrakter blir tørket (natriumsulfat), filtrert, inndampet og kromatografert, hvilket gir det ønskede produkt som en lysebrun olje(98%).

B: En løsning av oljen ovenfor i kloroform(60 ml) blir avkjølt til 0°C og N-bromsuccinimid (3,8 g) blir tilsatt i porsjoner. Etter tilsetningen blir blandingen videre rørt i 1 time mens den får oppvarmes til romtemperatur. Blandingen blir deretter inndampet til et lite volum i vakuum, gnidd ut med heksan, filtrert, vasket med heksan, og filtratet blir inndampet og kromatografert på silikagel (8% etylacetat i heksan eluering), hvilket gir 5-brom-[N-(1-etyl)propyl]-6-metylpyrazin-2-amin (92%).

C. En blandet løsning av bromidet ovenfor (1,2 g; 4,65 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (4 mol%) i etylenglykoldimetyler (60 ml) blir rørt ved romtemperatur i 15 min hvorunder 2,4-diklorbenzenboronsyre (1,3 g, 7 mmol) og en vandig løsning av natriumkarbonat (1,0M, 12 ml) blir tilsatt sekvensielt. Blandingen blir
 5 oppvarmet til 75°C under røring i 1,5 timer, deretter fortynnet med 0,1N natriumhydroksid og ekstrahert to ganger med 1:1 heksan-etyler. Sammenslåtte ekstrakter blir tørket (natriumsulfat), filtrert, inndampet og kromatografert på silika (4:1 heksan-etOAc), hvilket gir 5-(2,4-diklorfenyl)-6-metyl-[N-(1-etyl)propyl]pyrazin-2-amin som en gul olje (1,46 g, 97%): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0,97 (t, 6H), 1,54(m, 2H),
 10 1,67(m, 2H), 2,22(s, 3H), 3,65(m, 1H), 4,50(br, 1H), 7,27(d, 1H), 7,31(dd, 1H), 7,48(d, 1H), 7,76(s, 1H).

D: En løsning av oljen ovenfor (1,27 g, 3,92 mmol) i kloroform(40 ml) blir avkjølt til 0°C, og N-bromsuccinimid (770 mg) blir tilsatt i porsjoner. Etter tilsetningen
 15 blir blandingen videre rørt i 1 time mens den får fikk oppvarmes til romtemperatur. Blandingen blir deretter inndampet til et lite volum i vakuum, gnidd ut med heksan, filtrert, vasket med heksan, og filtratet blir inndampet og kromatografert på silikagel (3% etylacetat i heksan eluering), hvilket gir 3-brom-5-(2,4-diklorfenyl)-6-metyl-[N-(1-etyl)propyl]pyrazin-2-amin (1,56 g, 98%).

20

E: En blandet løsning av 3-brom-5-(2,4-diklorfenyl)-6-metyl-[N-(1-etyl)propyl]pyrazin-2-amin (960 mg; 2,38 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (4 mol%) i etylenglykoldimetyler (25 ml) blir rørt ved romtemperatur i 15 min, hvorunder etanboronsyre (1,0 g) og en vandig løsning av natriumkarbonat (1,0M, 8,5 ml)
 25 blir tilsatt sekvensielt. Blandingen blir oppvarmet til 75°C under røring i 12 timer, deretter fortynnet med 0,1N natriumhydroksid og ekstrahert to ganger med 1:1 heksan-etyler. Sammenslåtte ekstrakter blir tørket (natriumsulfat), filtrert, inndampet og kromatografert på silika (10:1 heksan-etOAc), hvilket gir tittelforbindelsen som en gul olje (460 mg, 55%): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0,95 (t, 6H), 1,28(t, 3H), 1,54(m, 2H), 1,67(m, 2H), 2,20(s, 3H), 2,65(q, 2H), 4,13(m, 2H), 7,27(d, 1H), 7,31(d, 1H),
 30 7,48(s, 1H). LC-MS: 352 (M+1).

Eksempel 84a

5-(2,4-diklorfenyl)-3-etoksy-6-etyl-[N-(1-etyl)propyl]pyrazin-2-amin [Formel I:

Ar=2,4-diklorfenyl; R₁=OCH₂CH₃; R₂= -NHCH(CH₂CH₃)₂; R₃=CH₂CH₃]

- 5 Samme reaksjon som i Eksempel 83 med natriumetoksid gir tittelforbindelsen: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0,95 (t, 6H), 1,10 (t, 3H), 1,37 (t, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,33 (q, 2H), 4,81 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H); MS(CI) 382.

10 **Eksempel 85**

5-(2,4-diklorfenyl)-6-etyl-[N-(1-etyl)propyl]-3-metylpyrazin-2-amin [Formel I:

Ar=2,4-diklorfenyl; R₁=CH₃; R₂= -NHCH(CH₂CH₃)₂; R₃=CH₂CH₃]

- 3-brom-5-(2,4-diklorfenyl)-6-etyl-[N-(1-etyl)propyl] pyrazin-2-amin oppnådd fra Eksempel 79 blir omdannet til tittelforbindelsen ved anvendelse av metylmagnesiumbromid i henhold til samme prosedyre som anvendes i Eksempel 21: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0,97 (t, 6H), 1,12 (t, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,42 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H); MS (CI) 352.

Eksempel 86

- 20 **3-brom-5-(2,4-diklorfenyl)-[N-(1-etyl)propyl]-6-metoksy-pyrazin-2-amin** [Formel I:

Ar=2,4-diklorfenyl; R₁=Br; R₂= -NHCH(CH₂CH₃)₂; R₃=OCH₃]

- 6-klor-5-(2,4-diklorfenyl)-[N-(1-etyl)propyl]pyrazin-2-amin oppnådd i Eksempel 75C blir omdannet til 5-(2,4-diklorfenyl)-6-metoksy-[N-(1-etyl)propyl]pyrazin-2-amin i henhold til samme prosedyre anvendt i Eksempel 83, som blir videre omdannet til tittelforbindelsen i henhold til samme prosedyre som anvendes i Eksempel 79: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0,97 (t, 6H), 1,60 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,92 (m, 1H), 4,98 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,44 (d, 1H); MS (CI) 418.

Eksempel 86a

- 30 **5-(2,4-diklorfenyl)-[N-(1-etyl)propyl]-3,6-dimetoksy-pyrazin-2-amin** [Formel I:

Ar=2,4-diklorfenyl; R₁=R₃=OCH₃, R₂= -NHCH(CH₂CH₃)₂]

Til en løsning av 3-brom-5-(2,4-diklorfenyl)-[N-(1-etyl)propyl]-6-metoksypyrazin-2-amin (0,8 mmol, oppnådd i eksempel 86) i 1-metyl-2-pyrrolidinon (5 ml) sattes natriummetoksid (3,0 mmol). Den resulterende blanding ble deretter oppvarmet til 80 °C for tre dager. Blandingen ble så fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat. De samlede ekstrakter ble vasket grundig med vann, deretter saltvann og tørket. Etter løsningsmiddel var fjernet, ble det rå produkt rensed på silikagelkolonne (eluert med 3% EtOAc i heksan), hvilket ga tittelforbindelsen som en lysegul olje (65% utbytte). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0,97 (t, 6H), 1,56 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 4,82 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,44 (d, 1H). MS (CI) 370.

10

Eksempel 86b

3-etyl-5-(2,4-diklorfenyl)-[N-(1-etyl)propyl]-6-metoksypyrazin-2-amin [Formel I:

Ar=2,4-diklorfenyl; R₁=CH₂CH₃; R₃=OCH₃, R₂=-NHCH(CH₂CH₃)₂]

A: Til en løsning av 2-(3-pentylamino)-6-klorpyrazin (3,3 g, 16,5 mmol) (oppnådd i eksempel 75) i 1-metyl-2-pyrrolidinon (15 ml) ved romtemperatur sattes en løsning av natriummetoksid i metanol (5,0M, 10 ml). Den resulterende løsning ble oppvarmet til 50°C i 20 timer deretter inndampet og hellet i vann og ekstrahert to ganger med etylacetat/heksan (1:1). Kombinert ekstrakter ble tørket (natriumsulfat), filtrert, inndampet og kromatografert, hvilket ga N-(1-etyl)propyl-6-metoksypyrazin-2-amin som et lysegult, fast stoff(98%).

20

B: En løsning av det faste stoff ovenfor i kloroform(60 ml) blir avkjølt til 0°C N-bromsuccinimid (3,0 g) blir tilsatt i porsjoner. Etter tilsetningen blir blandingen videre rørt i 1 time mens den får oppvarmes til romtemperatur. Blandingen blir deretter fortynnet med diklormetan, vasket med mettet NaHCO₃, vann, saltvann og tørket, filtrert. Filtratet blir inndampet og kromatografert på silikagel (diklormetan/heksan 1:1 eluering), hvilket gir 3-brom-[N-(1-etyl)propyl]-6-metoksypyrazin-2-amin som en gul olje (35%), ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0,93 (t, 6H), 1,56 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,92 (m, 1H), 4,85 (d, 1H), 7,18 (s, 1H).

30

- C: Til en løsning av 3-brom-[N-(1-etyl)propyl]-6-metoksypyrazin-2-amin (1,27 g, 4,63 mmol) ovenfor i THF (30 ml) settes [1,3-bis(difenylfosfino)propan]diklornikkel(II) (125 mg). Etter 10 min blir etylmagnesiumbromid (1,0M i THF, 9,7 ml) tilsatt langsomt dråpevis ved 0 °C.
- 5 Blandingen blir rørt ved romtemperatur i 1 time. Den resulterende mørke løsning blir hellet i vandig ammoniumklorid og ekstrahert to ganger med eter. Sammenslåtte ekstrakter blir tørket (natriumsulfat), filtrert, inndampet og kromatografert (2,5% MeOH/CH₂Cl₂), hvilket gir det ønskede produkt 3-etyl-[N-(1-etyl)propyl]-6-metoksypyrazin-2-amin som en lysegul olje (55%).

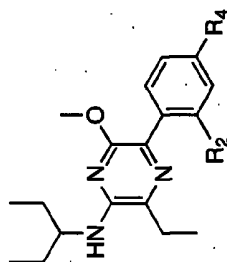
10

- D: En løsning av oljen ovenfor (0,55 g, 2,46 mmol) i kloroform(10 ml) blir avkjølt til 0°C og N-bromsuccinimid (445 mg) blir tilsatt i porsjoner. Etter tilsetningen blir blandingen videre rørt i 30 min mens den får oppvarmes til romtemperatur. Blandingen blir deretter inndampet til tørrhet i vakuum og kromatografert på silikagel.
- 15 (5% etylacetat i heksan eluering), hvilket gir 5-brom-3-etyl-6-metoksy-[N-(1-etyl)propyl]pyrazin-2-amin (85%).

- E. En blandet løsning av bromidet ovenfor (100 mg; 0,33 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (5 mol%) i etylenglykoldimetyler (3 ml) blir rørt
- 20 ved romtemperatur i 15 min, hvorunder 2,4-diklorbenzenboronsyre (95 mg) og en vandig løsning av natriumkarbonat (1,0M, 0,75 ml) blir tilsatt sekvensielt. Blandingen blir oppvarmet til 75°C under røring i 15 timer, deretter fortynnet med vann og ekstrahert to ganger med 1:1 heksan-etyler. Sammenslåtte ekstrakter blir tørket (natriumsulfat), filtrert, inndampet og kromatografert på silika (6% etylacetat i heksan), hvilket gir
- 25 tittelforbindelsen som en gul olje (121 mg, 99%): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0,97 (t,6H), 1,27(t,3H), 1,56(m,2H), 1,70(m,2H), 2,62(q,2H), 3,85(s,3H), 4,00(m, 1H), 4,18 (d,1H), 7,28(d,1H), 7,38(d,1H), 7,44(s,1H). MS: 368.

Eksempler 86C-86D i Tabell VI kan fremstilles etter den generelle prosedyre beskrevet i Eksempel 86b eller Eksempel 86e ved anvendelse av de tilsvarende fenylboronsyrer

Tabell VI

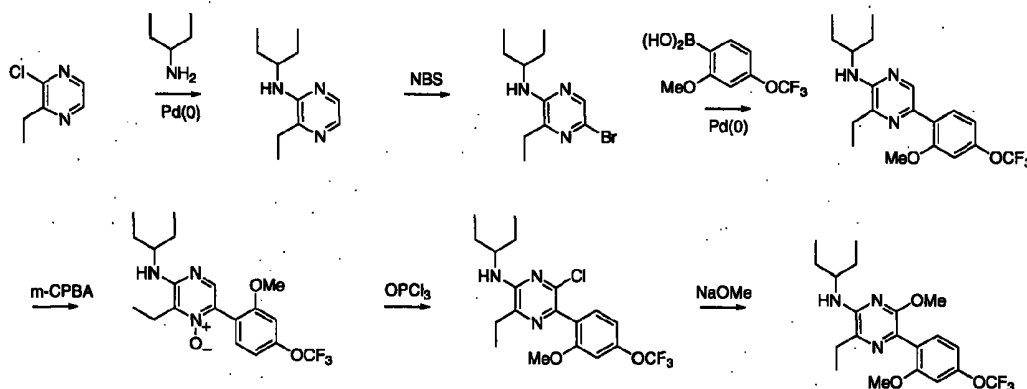


EKS#	R ₂	R ₄	¹ H NMR	MS (CI)	NAME
86C	OCH ₃	OCH ₃	0,96 (t, 6H), 1,27 (t, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 2,62 (q, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,02 (m, 2H), 6,54 (d, 1H), 6,56 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H).	360	3-ethyl-6-metoksy-N-(1-ethylpropyl)-5-(2,4-dimetoksyfenyl)pyrazin-2-amin
86D	OCF ₃	OCH ₃	0,97 (t, 6H), 1,27 (t, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 2,62 (q, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,01 (m, 1H), 4,10 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,43 (d, 1H).	414	3-ethyl-6-metoksy-N-(1-ethylpropyl)-5-(2-difluormetoksy-4-metoksyfenyl)pyrazin-2-amin
86E	OCH ₃	CF ₃	0,96 (t, 6H), 1,27 (t, 3H), 1,58 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 2,63 (q, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,01 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,47 (d, 1H).	398	3-ethyl-6-metoksy-N-(1-ethylpropyl)-5-(2-metoksy-4-trifluormetylphenyl)pyrazin-2-amin

Eksempel 86f

3-etyl-5-(2-metoksy-4-trifluormetoksyfenyl)-[N-(1-etyl)propyl]-6-metoksy-pyrazin-2-amin

5 Skjema V



A. (1-etyl-propyl)-(3-etyl-pyrazin-2-yl)-amin. i en trykk rør, 2-klor-3-etyl-pyrazin (1,4 g, 10 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (229 mg, 0,25 mmol) og $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ (100 μl , 0,4 mmol) ble oppløst i toluen (15 ml) og omrørt ved romtemperatur i 30 min. 1-etyl-propylamin (1,75 ml, 15 mmol) og KOt-Bu (1M i THF, 15 mmol, 15 ml) ble tilsatt og den mørke løsningen ble rørt ved 55°C (oljebadtemperatur) i 90 min. Reaksjonsblandingen fikk nå romtemperatur, ble fortynnet med etyleter (100 ml) og vasket med saltvann (3 x 100 ml). Etter tørking med MgSO_4 ble løsningsmidlene fjernet under redusert trykk og en mørk olje oppnådd. Flashkromatografi (100% heksaner til 20% etylacetat i heksaner) ga det ønskede produkt (710 mg, 37%). H-1 NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 7,84 (1H, d, $J=8,1\text{Hz}$), 7,68 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 4,15 (br, 1H), 4,05 (kvint, 1H), 2,6 (2H, q, $J=7,4\text{Hz}$), 1,4-1,6 (m, 4H), 1,32 (t, 3H, $J=7,4\text{Hz}$), 0,95 (t, 6H, $J=7,4\text{Hz}$). MS: 194 (M+1, positiv modus) og 192 (M-1, negativ modus).

20

B. (5-brom-3-etyl-pyrazin-2-yl)-(1-etyl-propyl)-amin. Produktet fra trinn 1 (650 mg, 3,4 mmol) ble oppløst i kloroform (20 ml) og behandlet ved romtemperatur med N-bromsuccinimid (600 mg, 3,5 mmol). Etter 5 min ble blandingen fortynnet med kloroform (100 ml) og den organiske løsningen vasket med saltvann (3 x 100 ml), tørket

(MgSO₄), filtrert og løsningsmidlet fjernet under redusert trykk for å oppnå 5-brom-3-etyl-pyrazin-2-yl)-(1-etyl-propyl)-amin (700 mg, 77%). H-1 NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7,94 (1H, s), 4,1 (br, 1H), 3,95 (kvint, 1H), 2,60 (2H, q, J=7,4Hz), 1,4-1,6 (m, 4H), 1,32 (t, 3H, J=7,4Hz), 0,95 (t, 6H, J=7,4Hz). MS: 274,1 (M+1, positiv modus) og 270,3 (M-1, negativ modus).

C. [3-etyl-5-(2-metoksy-4-trifluormetoksy-fenyl)-pyrazin-2-yl]-(1-etyl-propyl)-amin. i et trykkrør, en blanding av produktet fra trinn 2 (700 mg, 2,6 mmol), 2-metoksy-4-trifluormetoksyboronsyre (1,0 g, 4,2 mmol) og Pd(PPh₃)₄ (100 mg) i toluen (10 ml), etanol (0,5 ml) og vandig K₂CO₃ (2M, 5 ml) ble oppvarmet i oljebad ved 80°C i 16 timer. Blandingen ble fortynnet med etylacetat og den organiske fraksjonen vasket med NaOH (2M, 50 ml) og saltvann (3 x 50 ml), tørket (MgSO₄) filtrert og løsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Flashkromatografi av residuet (100% heksaner til 4% etylacetat i heksaner) ga det ønskede produkt som en olje (850 mg, 85%). H-1 NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8,53 (1H, s), 7,91 (1H, d, J=8,8Hz), 6,93 (1H, d, J=8,8 Hz), 6,80 (s, 1H), 4,18 (1H, d, J=8,2Hz), 4,10 (kvint, 1H, J=5,8Hz), 3,88 (3H, s), 2,6 (2H, q, J=7,4Hz), 1,4-1,6 (m, 4H), 1,37 (t, 3H, J=7,4Hz), 0,95 (t, 6H, J=7,4Hz). MS: 384,3 (M+1, positiv modus) og 382,2 (M-1, negativ modus).

D. [3-etyl-5-(2-metoksy-4-trifluormetoksy-fenyl)-4-oksy-pyrazin-2-yl]-(1-etyl-propyl)-amin. The aminopyrazin oppnådd i trinn 3 (370 mg, 0,97 mmol) ble oppløst i diklormetan (15 ml) og behandlet med fast *m*-klorperoksybenzoesyre (374 mg, 1,3 ekv) ved romtemperatur. Etter 3 timer ble reaksjonen opparbeidet ved fortynning med diklormetan (50 ml) og vasking med NaOH 2M (25 ml) og saltvann (3 x 50 ml). Den organiske løsningen ble tørket (MgSO₄), filtrert og løsningsmidlet inndampet under redusert trykk. Residuet ble rensset ved preparativ tynnsiktskromatografi under eluering med 30% etylacetat i heksaner), hvilket ga det ønskede produkt (55 mg, 14%). NMR (CDCl₃, 400 MHz) H-1: 7,86 (1H, s), 7,38 (1H, d, J=8,4Hz), 6,89 (1H, d, J=7,2 Hz), 6,81 (s, 1H), 4,21 (1H, d, J=8,0Hz), 4,08 (kvint, 1H, J=6,0Hz), 3,81 (3H, s), 2,9 (2H, q, J=7,6Hz), 1,5-1,75 (m, 4H), 1,23 (t, 3H, J=7,2Hz), 0,96 (t, 6H, J=7,6Hz). C-13: 158,96,

154,43, 150,64, 142,56, 132,86, 132,47, 131,32, 119,15, 112,22, 104,58, 104,58, 56,01, 53,35, 26,96, 17,89, 10,04, 8,86. F-19 NMR: -58,04 (s). (MS: 400,3 (M+1, positiv modus) og 398,3 (M-1, negativ modus).

5 E. [6-klor-3-etyl-5-(2-metoksy-4-trifluormetoksy-fenyl)-pyrazin-2-yl]-(1-etyl-propyl)-amin. N-oksidet fra trinn 4 (40 mg, 0,1 mmol) ble oppløst i OPCl_3 (1,5 ml) og oppvarmet ved 80°C i 16 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen fortynnet med etyleter (100 ml) og vasket med NaOH (2M, 50 ml) og saltvann (3 x 50 ml), tørket (MgSO_4), filtrert og løsningsmidlet inndampet under
10 redusert trykk, hvilket ga det ønskede klorpyrazin (40 mg, 96%). NMR (CDCl_3 , 400 MHz) H-1: 7,32 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J=7,2\text{ Hz}$), 6,80 (s, 1H), 4,26 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 4,07 (kvint, 1H, $J=5,6\text{Hz}$), 3,82 (3H, s), 2,64 (2H, q, $J=7,6\text{Hz}$), 1,5-1,75 (m, 4H), 1,29 (t, 3H, $J=7,6\text{Hz}$), 0,96 (t, 6H, $J=7,2\text{Hz}$). C-13: 158,20, 150,91, 150,14, 143,80, 140,95, 134,30, 131,94, 126,07, 112,44, 104,58, 55,78, 53,01, 26,81, 25,75, 10,80, 10,02.
15 F-19 NMR: -58,03 (s). (MS: 418,2 (M+1, positiv modus) og 416,2 (M-1, negativ modus).

F. [3-etyl-6-metoksy-5-(2-metoksy-4-trifluormetoksy-fenyl)-pyrazin-2-yl]-(1-etyl-propyl)-amin. I en trykk rør ble klorpyrazinet fra trinn 5 (30 mg) oppløst i DMF (2
20 ml) og behandlet med natriummetoksid (100 mg) ved 80°C i 120 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etyleter (50 ml) og vasket med saltvann. Residuet ble rensed ved preparativ tynnsikitskromatografi (15% etylacetat i heksaner for å oppnå [3-etyl-6-metoksy-5-(2-metoksy-4-trifluormetoksy-fenyl)-pyrazin-2-yl]-(1-etyl-propyl)-amin (10 mg, 33%), identisk ifølge tlc og NMR med en autentisk prøve.

25

Eksempel 87

6-klor-[N-(1-etyl)propyl]-3-metoksy-5-(2,4-diklorfenyl)pyrazin-2-amin [Formel I: $\text{Ar}=2,4\text{-diklorfenyl}$; $\text{R}_1=\text{OCH}_3$; $\text{R}_2=-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; $\text{R}_3=\text{Cl}$]

A. En løsning i DMF (2 ml) av 3-brom-6-klor-[N-(1-etyl)propyl]pyrazin-2-amin
30 (0,50 g; 1,8 mmol) oppnådd som et mindre produkt i Eksempel 75B blir satt til en løsning

av natriummetoksid (nyfremstilt fra 90 mg metallisk natrium i metanol; 3,9 mmol) i DMF (3 ml). Blandingen blir rørt ved romtemperatur natten over, deretter hellet i vandig ammoniumklorid-løsning og ekstrahert to ganger med heksan-etyleter. Sammenslåtte ekstrakter blir tørket (natriumsulfat), filtrert, inndampet i *vakuum* og kromatografert på silikagel, hvilket gir 6-klor-3-metoksy-[N-(1-etyl)propyl]pyrazin-2-amin (410 mg).

B. Materialet ovenfor blir bromert i henhold til samme prosedyre som anvendes i Eksempel 79 og blir videre omdannet til tittelforbindelsen i henhold til samme Suzuki-koblingsprosedyre som anvendes i Eksempel 1C: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0,95 (t, 6H), 1,5 - 1,7 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,0 (m, 1H), 4,8 (br d, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,3 (d, 1H).

Eksempel 88

5-(2,4-diklorfenyl)-[N-(1-etyl)propyl]-3-metoksy-6-metylpyrazin-2-amin [Formel I: Ar=2,4-diklorfenyl; $\text{R}_1=\text{OCH}_3$; $\text{R}_2=-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; $\text{R}_3=\text{CH}_3$]

A. 6-klor-3-metoksy-[N-(1-etyl)propyl]pyrazin-2-amin oppnådd i Eksempel 87A blir omdannet til 6-metyl-derivat i henhold til samme prosedyre som blir anvendt i Eksempel 85 og videre bromert i henhold til samme prosedyre som blir anvendt i Eksempel 79.

B. 5-brompyrazinet oppnådd som ovenfor blir omdannet til tittelforbindelsen i henhold til samme prosedyre anvendt i Eksempel 1C: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0,95 (t, 6H), 1,5 - 1,7 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 4,8 (br d, 1H), 7,3 (s, 2H), 7,45 (s, 1H); MS (CI) 356.

Eksempler 89-90 kan fremstilles i henhold til den generelle prosedyre beskrevet i Eksempel 88.

Eksempel 89

[N-(1-etyl)propyl]-3-metoksy-5-(2,4-dimetoksyfenyl)-6-metylpyrazin-2-amin [Formel I: Ar=2,4-dimetoksyfenyl; $\text{R}_1=\text{OCH}_3$; $\text{R}_2=-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; $\text{R}_3=\text{CH}_3$]

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,95 (t, 6H), 1,5 - 1,7 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,0 (m, 1H), 4,7 (br d, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,2 (d, 1H); MS (CI) 346.

5 Eksempel 90

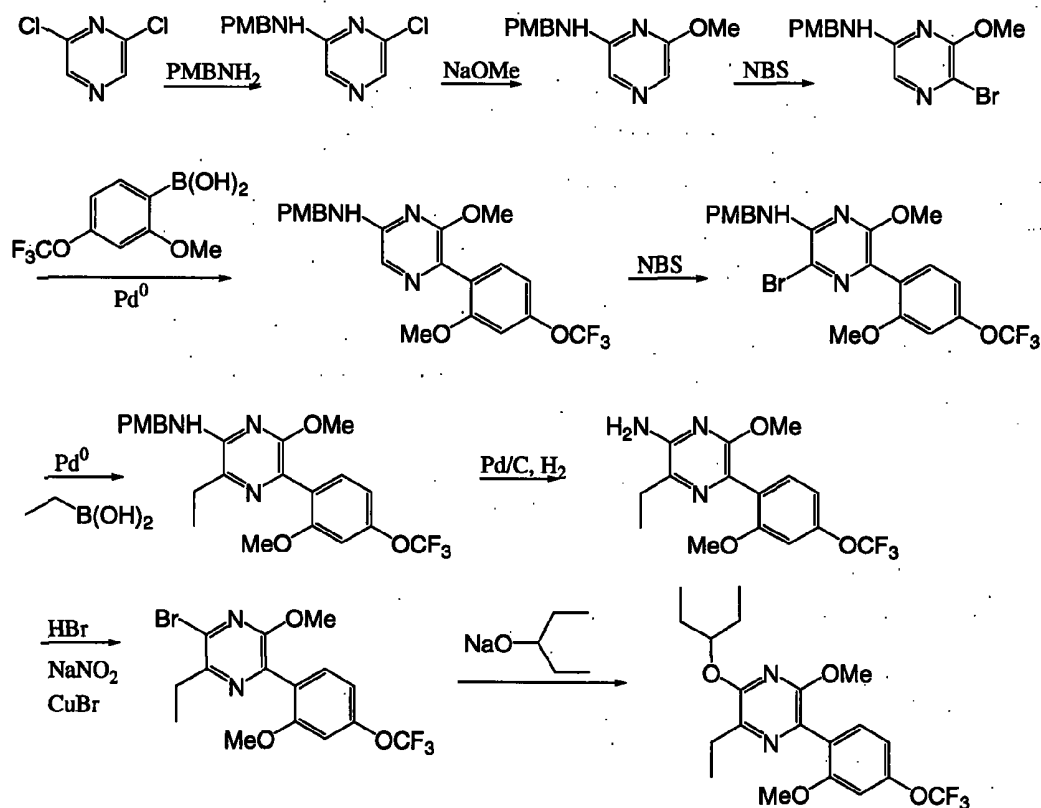
[N-(1-etylpropyl)-3-metoksy-5-(4-metoksy-2-metylphenyl)-6-metylpyrazin-2-amin

[Formel I: Ar=2-metyl-4-metoksyfenyl; $\text{R}_1=\text{OCH}_3$; $\text{R}_2=-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; $\text{R}_3=\text{CH}_3$]

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,95 (t, 6H), 1,5 - 1,7 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 4,0 (m, 1H), 4,7 (br d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,15 (d, 1H); MS (CI) 330.

Eksempel 91

{4-[6-etyl-5-(etylpropoksy)-3-metoksy-pyrazin-2-yl]-3-metoksyfenoksy}trifluormetan



A. Til en omrørt løsning av 2,6-diklorpyrazin (25 g, 0,167 mol) og etanol (120 ml) i et forseglet rør settes 4-metoksybenzylamin (68,6 g, 0,5 mol). Blandingen blir oppvarmet til 115 °C i 12 timer og avkjølt. Det hvite, faste stoffet blir fjernet ved filtrering og filtratet inndampet. Residuet blir oppløst i etylacetat og vasket suksessivt med 2M natriumhydroksid, vann og vandig natriumklorid. De organiske faser blir tørket (magnesiumsulfat), filtrert og inndampet, hvilket gir (6-klorpyrazin-2-yl)[(4-metoksyfenyl)metyl]amin (35,5 g), et hvitt, fast stoff.

B. Til en omrørt løsning av (6-klorpyrazin-2-yl)[(4-metoksyfenyl)metyl]amin (5,0 g, 20,0 mmol) i DMF (30 ml) settes natriummetoksid (7,50 g, 125,0 mmol). Blandingen blir oppvarmet ved tilbaketrekning i 12 timer, avkjølt og fordelt mellom etylacetat (100 ml) og vann (100 ml). Sjøktene blir separert, og det organiske sjøktet vasket med vann (3 x 100 ml). De samlede ekstrakter blir tørket (magnesiumsulfat), filtrert og inndampet, hvilket gir [(4-metoksyfenyl)metyl](6-metoksyprazin-2-yl)amin (4,65 g), et gult, fast stoff.

C. en løsning av [(4-metoksyfenyl)metyl](6-metoksyprazin-2-yl)amin (2,45 g, 10,0 mmol) i kloroform (50 ml) blir avkjølt til 0°C og N-bromsuccinimid (1,8 g, 10,0 mmol) blir tilsatt i porsjoner. Etter tilsetningen blir blandingen videre rørt i 1 time mens den får oppvarmes til romtemperatur. Blandingen blir vasket med mettet vandig natriumbikarbonat, vandig natriumklorid, tørket (magnesiumsulfat), filtrert og inndampet. Residuet blir renset ved flashkromatografi under eluering med 20% eter i heksaner, hvilket gir (5-brom-6-metoksyprazin-2-yl)[(4-metoksyfenyl)metyl]amin (1,1 g).

D. Til en omrørt løsning av (5-brom-6-metoksyprazin-2-yl)[(4-metoksyfenyl)metyl]amin (0,80 g, 2,50 mmol) og 2-metoksy-4-trifluormetoksybenzenboronsyre (1,75 g, 7,5 mmol) i toluen (25 ml) settes tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (100 mg) og kaliumkarbonat (2,0 M, 2,0 ml). Blandingen blir oppvarmet til 85°C i 8 timer, avkjølt til romtemperatur, fortynnet med 2,0 M natriumhydroksid og ekstrahert to ganger med 1:1 heksan-etyleter. De samlede ekstrakter blir tørket (natriumsulfat), filtrert og inndampet. Residuet blir renset ved flash- kromatografi under eluering med 60% heksaner i eter,

hvilket gir {6-metoksy-5-[2-metoksy-4-(trifluormetoksy)fenyl]pyrazin-2-yl}[(4-metoksyfenyl)metyl]amin (967 mg).

E. en løsning av {6-metoksy-5-[2-metoksy-4-(trifluormetoksy)fenyl]pyrazin-2-yl}[(4-metoksyfenyl)metyl]amin (870 mg, 2,0 mmol) i kloroform (10 ml) blir avkjølt til 0°C og N-bromsuccinimid (356 mg, 2,0 mmol) blir tilsatt i porsjoner. Etter tilsetningen blir blandingen videre rørt i 1 time mens den får oppvarmes til romtemperatur. Blandingens blir vasket med mettet vandig natriumbikarbonat, vandig natriumklorid, tørket (magnesiumsulfat), filtrert og inndampet, hvilket gir {3-brom-6-metoksy-5-[2-metoksy-4-(trifluormetoksy)fenyl]pyrazin-2-yl}[(4-metoksyfenyl)metyl]amin (920 mg), et gult, fast stoff.

F. Til en omrørt løsning av {3-brom-6-metoksy-5-[2-metoksy-4-(trifluormetoksy)fenyl]pyrazin-2-yl}[(4-metoksyfenyl)metyl]amin (514 mg, 1,0 mmol) og etylboronsyre (219 mg, 3,0 mmol) i toluen (8 ml) settes tetrakis(trifenylfosfin)-palladium(0) (50 mg) og kaliumkarbonat (2,0 M, 1,0 ml). Blandingens blir oppvarmet til 85°C i 8 timer, avkjølt til romtemperatur, fortynnet med 2,0 M natriumhydroksid og ekstrahert to ganger med 1:1 heksan- etyleter. De samlede ekstrakter blir tørket (natriumsulfat), filtrert og inndampet. Residuet blir renses ved flash- kromatografi under eluering med 20% eter i heksaner, hvilket gir {3-etyl-6-metoksy-5-[2-metoksy-4-(trifluormetoksy)fenyl]pyrazin-2-yl}[(4-metoksyfenyl)metyl]amin (430 mg).

G. Til {3-etyl-6-metoksy-5-[2-metoksy-4-(trifluormetoksy)fenyl]pyrazin-2-yl}[(4-metoksyfenyl)metyl]amin (115 mg, 0,25 mmol) i metanol (3 ml) under en nitrogen-atmosfære settes 1M saltsyre i eter (2 ml) og 10% palladium på karbon (40 mg). Blandingens blir deretter hydrogenert ved 1 ATM i 18 timer, filtrert gjennom Celite og inndampet, hvilket gir 3-etyl-6-metoksy-5-[2-metoksy-4-(trifluormetoksy)fenyl]pyrazin-2-ylamin (80 mg).

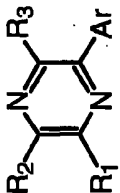
H. Til en omrørt løsning av 3-etyl-6-metoksy-5-[2-metoksy-4-(trifluormetoksy)fenyl]pyrazin-2-ylamin (86 mg, 0,25 mmol) i 48% hydrogenbromid (0,3 ml) ved 0°C

settes en løsning av natriumnitritt (21 mg, 0,3 mmol) i vann (1 ml). Etter 1,5 timer blir kobberbromid (43 mg, 0,3 mmol) tilsatt og blandingen oppvarmet til 70 °C i 1 time. Blandingen blir avkjølt til romtemperatur og ekstrahert med eter. Ekstraktene blir tørket (natriumsulfat), filtrert og inndampet, hvilket gir [4-(5-brom-6-etyl-3-metoksypyrazin-2-yl)-3-metoksyfenoksy]trifluormetan (76 mg).

I. Til en omrørt løsning av 3-pentanol (88 mg, 1 mmol) i THF (1 ml) settes 60% natriumhydrid (12 mg, 0,3 mmol) og etter 0,5 timer tilsettes [4-(5-brom-6-etyl-3-metoksypyrazin-2-yl)-3-metoksyfenoksy]trifluormetan (41 mg, 0,1 mmol). Blandingens 10 blir oppvarmet til 50 °C i 12 timer, avkjølt og fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet blir vasket med vann, saltvann, tørket (natriumsulfat), filtrert og inndampet. Residuet blir renses ved preparativ TLC under eluering med 50% eter i heksaner, hvilket gir {4-[6-etyl-5-(etylpropoksy)-3-metoksypyrazin-2-yl]-3-metoksyfenoksy}trifluormetan, en fargeløs olje (19 mg). NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 15 0,98 (t, 6H), 1,22 (t, 3H), 1,78 (m, 4H) 2,80 (q, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 5,05 (kvintett, 1H), 6,8 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,37 (d, 1H); MS 345 (M+1).

Ytterligere forbindelser fremstilt og undersøkt ved metodene beskrevet her er vist i Tabell VII.

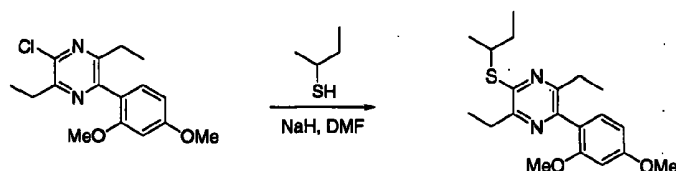
5

Tabell VII							
Formula I							
							
Forb. nr.	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	Syntese- metode	IMR32 Binding	Name
91a	2,4,6- triklorfenyl	CH ₃	3- pentyl amino	CH ₃	Eksempe 1 I	40 nM	3,6-dimetyl-N-(1- etylpropyl)-5-(2,4,6- trimetylfenyl)pyrazin-2- amin
91b	2,4- diklorfenyl	Br	3- pentyl amino	Cl	Eksempe 1 I	28 nM	3-brom-6-klor-N-(1- etylpropyl)-5-(2,4- diklorfenyl)pyrazin-2- amin

Eksempel 92**Syntese av [3-etyl-5-(2-metoksy-4-trifluormetoksy-fenyl)-pyrazin-2-yl]-(1-etyl-propyl)-amin.**

I et trykkrør utstyrt med Teflon O-ring ble det samlede [6-klor-3-etyl-5-(2-metoksy-4-trifluormetoksy-fenyl)-pyrazin-2-yl]-(1-etyl-propyl)-amin (100 mg) oppnådd i trinn E i Eksempel 86e, NaSMe (200 mg), THF (5 ml) og DMF (3 ml). Blandingen ble oppvarmet ved 80 °C (oljebad emperatur) i 72 timer. Den urensede blandingen ble fortynnet med etylacetat (40 ml) og vann (40 ml) og den organiske fasen vasket med saltvann (3 x 100 ml). Etter tørking (MgSO₄), filtrering og eliminering av løsningsmidler ved redusert trykk, ble tittelforbindelsen isolert som en klar olje ved preparativ tynnskitkromatografi (10% EtOAc i heksaner). Utbyttet var 50 mg (49%). NMR (CDCl₃, 400 MHz) H-1: 7,32 (1H, d, J=8,4Hz), 6,88 (1H, m), 6,78 (s, 1H), 4,18 (1H, d), 4,07 (m, 1H), 3,78 (3H, s), 2,64 (2H, q), 2,24 (s, 3H), 1,5-1,75 (m, 4H), 1,25 (t, 3H), 0,96 (t, 6H). MS: 430,2 (M+1, positiv modus) og 428,4 (M-1, negativ modus).

15

Eksempel 93**20 2-sek-butylsulfanyl-5-(2,4-dimetoksy-fenyl)-3,6-dietyl-pyrazin**

NaH (60 mg, 1,5 mmol, 60% i mineralolje) ble satt til en løsning av butan-2-tiol (170 µL, 1,5 mmol) i THF (5 ml). Etter 10 minutter ble 2-klor-5-(2,4-dimetoksy-fenyl)-

25

3,6-dietyl-pyrazin (100 mg, 0,33 mmol) oppnådd som i Eksempel 45, trinn A-C, i THF (1 ml) tilsatt dråpevis og blandingen oppvarmet ved 80 °C (oljebadtemperatur) i 16 timer. Etter ekstraktiv opparbeidelse, preparativ tynnskiktskromatografi (heksaner), oppnåddes tittelforbindelsen som en klar olje (60 mg, 51%). NMR (CDCl₃, 400 MHz) H-1: 7,19 (1H, d, J=8,4Hz), 6,58 (1H, dd, J=2,4, 8,4Hz), 6,60 (s, 1H, J=2,4Hz), 3,99 (sext, 1H, J=6,8Hz), 3,85 (3H, s), 3,75 (3H, s), 2,81 (2H, q, J=7,4Hz), 2,58 (2H, br q, J=6,8Hz), 1,6-1,9 (m, 4H), 1,44 (3H, d, J=6,4Hz), 1,28 (t, 3H, J=7,6Hz), 1,19 (3H, t, J=7,6Hz), 1,06 (t, 3H, J=7,2Hz). C-13: 161,10, 157,86, 153,49, 151,79, 151,67, 144,47, 131,68, 121,18, 104,78, 98,60, 55,44, 55,33, 40,87, 29,65, 27,54, 27,08, 20,56, 12,43, 12,09, 11,51. MS: 414,2 (M+1, positiv modus) og 412,2 (M-1, negativ modus).

Eksempel 93a

2-Sek-butylsulfanyl-5-(2,4-diklor-fenyl)-3,6-dietyl-pyrazin.

Ved en lignende prosedyre, men ved å starte fra 2-klor-5-(2,4-diklor-fenyl)-3,6-dietyl-pyrazin oppnådd som i Eksempel 49 trinn A-C, ble 2-sek-butylsulfanyl-5-(2,4-diklor-fenyl)-3,6-dietyl-pyrazin oppnådd. NMR (CDCl₃, 400 MHz) H-1: 7,19 (1H, d, J=2,0Hz), 7,26 (1H, dd, J=2,0, 8,0Hz), 7,18 (1H, d, J=8,0Hz), 3,92 (1H, sext, J=6,8Hz), 2,72 (2H, q, J=7,6Hz), 2,58 (2H, br), 1,6-1,8 (m, 4H), 1,36 (3H, d, J=6,8Hz), 1,20 (t, 3H, J=7,6Hz), 1,12 (3H, t, J=7,6Hz), 0,98 (t, 3H, J=7,6Hz). C-13: 153,93, 152,40, 152,00, 143,69, 136,46, 134,73, 134,40, 131,94, 129,48, 127,24, 41,01, 29,56, 27,40, 27,10, 20,45, 12,48, 11,86, 11,51. MS: 369,2 (M+1, positiv modus).

Eksempel 93b

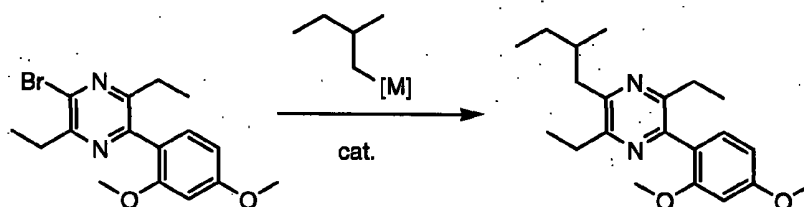
2-Sek-butylsulfanyl-3-etyl-6-metoksy-5-(2-metoksy-4-trifluormetoksy-fenyl)-pyrazin.

Ved en lignende prosedyre, men ved å starte fra 2-brom-3-etyl-6-metoksy-5-(2-metoksy-4-trifluormetoksy-fenyl)-pyrazin oppnådd som i Eksempel 49 trinn A-C, ble 2-sek-butylsulfanyl-3-etyl-6-metoksy-5-(2-metoksy-4-trifluormetoksy-fenyl)-pyrazin oppnådd. NMR (CDCl₃, 400 MHz) H-1: 7,37 (1H, d, J=8,4Hz), 6,91 (1H, m), 6,80 (1H, s), 3,94 (3H, s), 3,89 (1H, m), 3,79 (3H, s), 2,78 (2H, q, J=7,6Hz), 1,7-1,9 (m, 4H), 1,46 (3H, d, J=6,8Hz), 1,27 (t, 3H, J=7,2Hz), 1,07 (3H, t, J=7,2Hz). C-13: 158,43, 155,85,

150,32, 149,90, 146,33, 135,34, 133,73, 131,85, 124,81, 112,66, 104,85, 55,93, 53,57, 41,47, 29,61, 26,83, 20,61, 12,30, 11,54. F-19 NMR: -58,04 (s). MS: 417,2 (M+1, positiv modus).

5 Eksempel 94

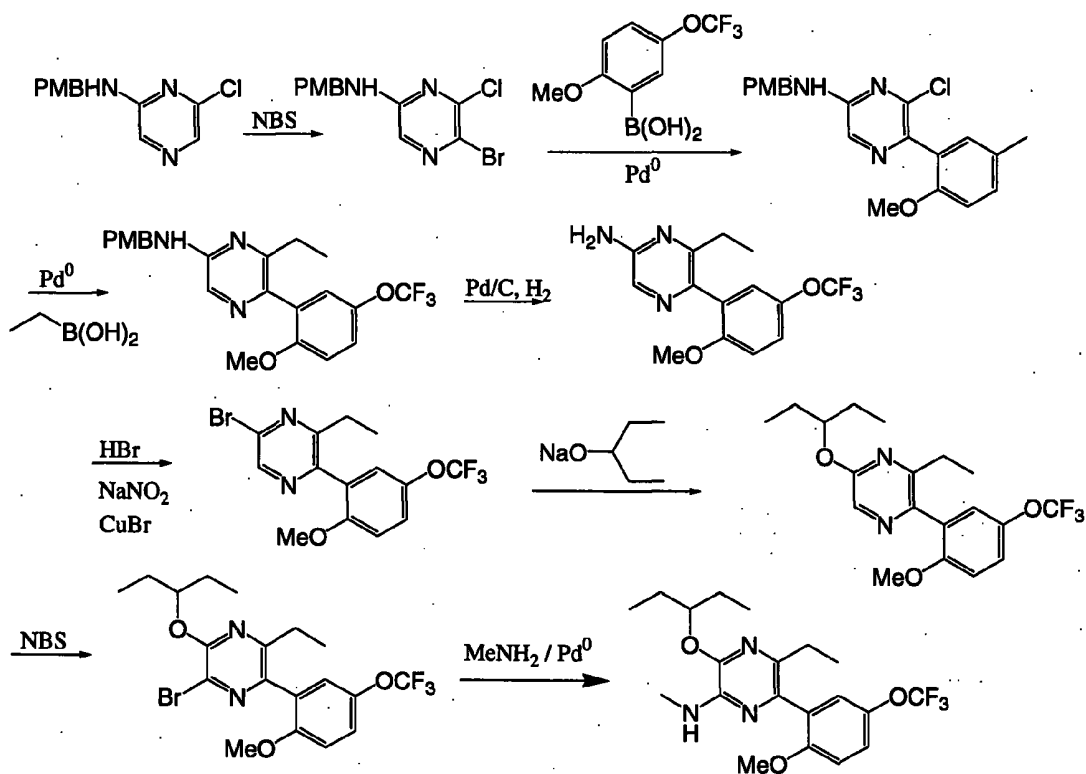
1-[3,6-dietyl-5-(2-metylbutyl)pyrazin-2-yl]-2,4-dimetoksybenzen



Til en løsning av 2-metyl-1-buten (210 mg, 3,0 mmol) i THF settes en løsning av 9-BBN (9-borabicyklo[3.3.1]nonan) i THF (0,5 M, 6,0 ml, 3,0 mmol). Blandingen blir oppvarmet ved tilbakeløp under en nitrogen-atmosfære i 12 timer og avkjølt. Til løsningen settes 1-(5-brom-3,6-dietylpyrazin-2-yl)-2,4-dimetoksybenzen (664 mg, 2,0 mmol), oppnådd som i Eksempel 49 trinn A-C, tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (50 mg) og natriumhydroksid (3,0 M, 3,0 ml, 3,0 mmol). Blandingen blir oppvarmet ved 50 °C i 12 timer og avkjølt. 30% Hydrogenperoksid (1 ml) blir tilsatt, løsningen rørt i 1 time og reaksjonsblandingen ekstrahert med eter. De samlede ekstrakter blir tørket (natriumsulfat), filtrert og inndampet. Residuet blir rensert ved flashkromatografi under eluering med 40% eter i heksaner, hvilket gir 1-[3,6-dietyl-5-(2-metylbutyl)pyrazin-2-yl]-2,4-dimetoksybenzen (393 mg).

20 Eksempel 95

2-(2-metoksy-5-trifluormetoksyfenyl)-3-etyl-6-metylamino-5-(1-etylpropoksy)-pyrazin



(6-klorpyrazin-2-yl)[(4-metoksyfenyl)metyl]amin blir fremstilt ved Trinn A i Eksempel 91.

5

A. En løsning av 6-(Klorpyrazin-2-yl)[(4-metoksyfenyl)metyl]amin i kloroform (4 ml/mmol NBS) blir avkjølt til 0°C og N-bromsuccinimid (1,05 ekv) blir tilsatt i porsjoner under røring av reaksjonsblandingen. Etter fullstendig tilsetning blir blandingen videre rørt i 1 time mens den får oppvarmes til romtemperatur. Blandingen
10 blir deretter fortynnet med diklormetan, vasket med mettet NaHCO₃, vann, saltvann og deretter tørket og filtrert. Filtratet blir inndampet og renses ved kromatografi på silikagel, hvilket gir (5-brom-6-klorpyrazin-2-yl)[(4-metoksyfenyl)metyl]amin.

B. I et trykkrør blir en blanding av produktet fra trinn A (1 ekvivalent), 2-metoksy-5-trifluormetoksyfenylboronsyre (1,6 ekvivalenter) og Pd(PPh₃)₄ (0,04
15 ekvivalenter) i toluen (4 ml/mmol av produkt fra trinn A), etanol (2 ml/ mmol av produkt

fra trinn A) og vandig K_2CO_3 (2M, 2 ml/ mmol av produkt fra trinn A) oppvarmet til $80^\circ C$ i 16 timer. Blandingen blir fortynnet med etylacetat og den organiske fraksjonen vasket med NaOH (2M, 20 ml/ mmol av produkt fra trinn A) og saltvann (3 x 20 ml/ mmol av produkt fra trinn A), deretter tørket ($MgSO_4$), filtrert og løsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Kromatografi av residuet gir (3-(2-metoksy-5-trifluormetoksyfenyl)-6-klorpyrazin-2-yl)[(4-metoksyfenyl)metyl]amin.

C. (5-(2-metoksy-5-trifluormetoksyfenyl)-6-etylpyrazin-2-yl)[(4-metoksyfenyl)metyl]amin kan fremstilles ved metoden ifølge Eksempel 1, trinn A ved å anvende (5-(2-metoksy-5-trifluormetoksyfenyl)-6-klorpyrazin-2-yl)[(4-metoksyfenyl)metyl]amin i stedet for 2-klor-3,6-dimetylpyrazin.

D. (5-(2-metoksy-5-trifluormetoksyfenyl)-6-etylpyrazin-2-yl)amin kan fremstilles ved the hydrogenation metode i Eksempel 91, trinn G ved å anvende (5-(2-metoksy-5-trifluormetoksyfenyl)-6-etylpyrazin-2-yl)[(4-metoksyfenyl)metyl]amin i stedet for {3-etyl-6-metoksy-5-[2-metoksy-4-(trifluormetoksy)fenyl]pyrazin-2-yl}[(4-metoksyfenyl)metyl]amin.

E. 2-brom-5-(2-metoksy-5-trifluormetoksyfenyl)-6-etylpyrazin kan fremstilles ved the halogenering metode i Eksempel 91, trinn H ved å anvende (5-(2-metoksy-5-trifluormetoksyfenyl)-6-etylpyrazin-2-yl)amin i stedet for {3-etyl-6-metoksy-5-[2-metoksy-4-(trifluormetoksy)fenyl]pyrazin-2-yl}amin.

F. 2-(3-Pentoksy)-(5-(2-metoksy-5-trifluormetoksyfenyl)-6-etylpyrazin kan fremstilles ved metoden ifølge Eksempel 91, trinn I ved å anvende 2-brom-(5-(2-metoksy-5-trifluormetoksyfenyl)-6-etylpyrazin-2-yl)[(4-metoksyfenyl)metyl]amin i stedet for [4-(5-brom-6-etyl-3-metoksy-pyrazin-2-yl)-3-metoksyfenoksy]trifluormetan.

G. 2-(3-Pentoksy)-3-brom-(5-(2-metoksy-5-trifluormetoksyfenyl)-6-etylpyrazin kan fremstilles ved metoden ifølge trinn A i foreliggende Eksempel ved å anvende 2-(3-

Pentoksy)-3-brom-(5-(2-metoksy-5-trifluormetoksyfenyl)-6-etylpyrazin i stedet for (6-klorpyrazin-2-yl)[(4-metoksyfenyl)metyl]amin.

H. Til en blanding av 2-(3-Pentoksy)-3-brom-(5-(2-metoksy-5-trifluormetoksyfenyl)-6-etylpyrazin (1 ekvivalent), tris(dibenzylideneaceton)dipalladium(0) (2 mol%) og 1,1'-binaftyl-2,2'-di(difenylfosfin) (BINAP) (6 mol%) i etylenglykoldimetyleter (2,4 ml/mmol substrat) under nitrogen settes metylamin (1,2 ekvivalenter) fulgt av natrium-*tert*-butoksid (1,5 ekvivalenter). Blandingen blir rørt ved 70-80°C i ca. 2,5 timer, fortynnet med vandig ammoniumklorid og ekstrahert med 1:1 heksan-dietyleter. De samlede ekstrakter blir tørket (natriumsulfat), filtrert, inndampet og deretter rensed ved kromatografi på silikagel, hvilket gir 2-(3-Pentoksy)-3-(N-metylamino)-(5-(2-metoksy-5-trifluormetoksyfenyl)-6-etylpyrazin

Eksempel 96

15 Måling av CRF-reseptorbindingsaktivitet

Som beskrevet ovenfor er de følgende forsøk definert her som et standard in vitro CRF-reseptorbindingsforsøk.

Den farmasøytiske nytte av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er vist ved de følgende målinger for CRF1-reseptoraktivitet. CRF-reseptorbindingen blir utført ved anvendelse av en modifisert versjon av målingen beskrevet av Grigoriadis og De Souza (*Methods in Neurosciences*, Vol. 5, 1991). IMR-32 humane neuroblastomaceller, en celle-linje som naturlig uttrykker CRF1-reseptoren blir dyrket inntil sammenflyting i DMEM-holdig FBS.

For å fremstille reseptorholdige membraner blir celler homogenisert i vaskebuffer (50 mM Tris HCl, 10 mM MgCl₂, 2 mM EGTA, pH 7,4) og sentrifugert ved 48,000 x g i 10 minutter ved 4°C. Pelleten blir gjenoppslemmet i vaskebuffer og homogeniserings- og sentrifugeringstrinnet blir utført to ytterligere ganger.

Membranpellets inneholdende CRF-reseptorer blir gjenoppslemmet i 50 mM Tris buffer pH 7,7 inneholdende 10 mM MgCl₂ og 2 mM EDTA og sentrifugert i 10 minutter ved 48000 g. Membraner blir vasket igjen og bragt til en sluttkonsentrasjon på 1500 mg/ml i bindingsbuffer (Tris buffer ovenfor med 0,1 % BSA, 15 mM bacitracin og 0,01

mg/ml aprotinin.). For bindingsmålingen blir 100 ml membranpreparatet satt til 96-brønners mikrorørplater inneholdende 100 ml ^{125}I -CRF (SA 2200 Ci/mmol, slutt-konsentrasjon på 100 pM) og 50 ml testforbindelse. Binding blir utført ved romtemperatur i 2 timer. Platene blir deretter høstet på en Brandel 96 well cellehøster og
 5 filtre blir tellet på gammaemisjoner på en Wallac 1205 Betaplate væske-scintillasjonsteller. Ikke-spesifikk binding er definert ved 1 mM kald CRF. IC_{50} -verdier blir beregnet med det ikke-lineære kurvetilpasningsprogram RS/1 (BBN Programvare Produkter Corp., Cambridge, MA). Bindingen affinitet for forbindelsene med formel I uttrykt som IC_{50} verdi, generelt er i området fra ca. 0,5 nanomolar til ca. 10 mikromolar.
 10 Foretrukne forbindelser med formel I viser IC_{50} -verdier på mindre enn eller lik 1,5 mikromolar, mer foretrukne forbindelser med formel I viser IC_{50} -verdier på mindre enn 500 nanomolar, enda mer foretrukne forbindelser med formel I viser IC_{50} -verdier på mindre enn 100 nanomolar og de mest foretrukne forbindelse med formel I viser IC_{50} -verdier på mindre enn 10 nanomolar. Forbindelsene vist i Eksempler 1-95 og Eksempler
 15 100-396 er testet i denne målingen og funnet å vise IC_{50} -verdier på mindre enn eller lik 1,5 mikromolar.

Eksempel 97

Fremstilling av radioaktivt merkete probeforbindelser ifølge foreliggende

20 oppfinnelse

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse blir fremstilt som radioaktivt merkete prober ved å utføre syntese av dem ved anvendelse av forløpere omfattende minst ett atom som er en radioisotop. Radioisotopen er fortrinnsvis valgt fra minst ett av karbon (fortrinnsvis ^{14}C), hydrogen (fortrinnsvis ^3H), svovel (fortrinnsvis ^{35}S) eller jod
 25 (fortrinnsvis ^{125}I). Slike radioaktivt merkete prober blir hensiktsmessig syntetisert av en radioisotop-leverandør som er spesialisert på skreddersydd syntese av radioaktivt merkete probeforbindelser. Slike leverandører omfatter Amersham Corporation, Arlington Heights, IL; Cambridge Isotop Laboratories, Inc. Andover, MA; SRI Internasjonal, Menlo Park, CA; Wizard Laboratories, West Sacramento, CA; ChemSyn
 30 Laboratories, Lexena, KS; American Radioaktivt merket Kjemikalier, Inc., St. Louis, MO; og Moravek Biokjemisks Inc., Brea, CA.

Tritium-merkete probeforbindelser blir også hensiktsmessig fremstilt katalytisk via platina-katalysert utveksling i tritiert eddiksyre, syre-katalysert utveksling i tritiert trifluoreddiksyre eller heterogen-katalysert utveksling med tritium gass. Slike preparater blir også hensiktsmessig utført som en skreddersydd radioaktiv merking av hvilken som helst av leverandørene oppført i det foregående avsnitt ved anvendelse av forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse som substrat. I tillegg kan visse forløpere underkastes tritium-halogenutveksling med tritiumgass, tritiumgassreduksjon av umettede bindinger eller reduksjon ved anvendelse av natriumborotritid etter behov.

Eksempel 98

Reseptorautoradiografi

Reseptorautoradiografi (reseptor-kartlegging) blir utført in vitro som beskrevet av Kuhar i avsnittene 8.1.1 til 8.1.9 i Current Protocols in Pharmacology (1998) John Wiley & Sons, New York, ved anvendelse av radioaktivt merkede forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilt som beskrevet i det foregående Eksempel.

Eksempel 99

Ytterligere aspekter av foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse

De mest foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er egnet for farmasøytisk anvendelse ved behandling av human pasienter. Følgelig er slike foretrukne forbindelser ikke-toksiske. De viser ikke enkel- eller multipl-dose akutt eller langvarig toksisitet, mutagenitet (f.eks. som bestemt i en bakteriell revers mutasjonmåling så som en Ames test), teratogenitet, tumorigenitet eller lignende og utløser sjelden ugunstige effekter (bivirkninger) når de blir administrert i terapeutisk effektive doser.

Fortrinnsvis resulterer administrering av slike foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse i bestemte doser (f.eks. doser hvilke gir terapeutisk effekt i vivo konsentrasjoner eller fortrinnsvis doser på 10, 50, 100, 150 eller 200 mg/kg -- fortrinnsvis 150 mg/kg -- administrert parenteralt eller fortrinnsvis oralt) ikke i forlengelse av hjerteQTintervaller (dvs. som bestemt ved elektrokardiografi, f.eks. i

marsvin, minigriser eller hunder). Ved administrering daglig i 5 eller fortrinnsvis ti dager forårsaker slike doser av slike foretrukne forbindelser heller ikke leverforstørrelse som resulterer i en økning av lever-til-kroppsvektforhold på mer enn 100%, fortrinnsvis ikke mer enn 75% og mer foretrukket ikke mer enn 50% over tilpassete kontroller hos
 5 laboratoriegnagere (f.eks. mus eller rotter). I et annet aspekt forårsaker slike doser av slike foretrukne forbindelser heller fortrinnsvis ikke leverforstørrelse som fører til en økning av lever-til-kroppsvektforhold på mer enn 50%, fortrinnsvis fortrinnsvis ikke mer enn 25% og mer foretrukket ikke mer enn 10% over tilpassete ubehandlede kontroller i hunder eller andre ikke-gnagerdyr.

10 Ved enda et annet aspekt fremmer slike doser av slike foretrukne forbindelser heller fortrinnsvis ikke frigjøringen av leverenzymer (f.eks. ALT, LDH eller AST) fra hepatocytter in vivo. Fortrinnsvis øker slike doser ikke slike enzymer med mer enn 100%, fortrinnsvis ikke med mer enn 75% og mer foretrukket ikke med mer enn 50% over tilpassete ubehandlede kontroller i laboratoriegnagere. Tilsvarende forårsaker
 15 konsentrasjoner (i dyrkningsmedier eller andre slike løsninger som kontaktes og inkuberes med celler in vitro) ekvivalent med to-ganger, fortrinnsvis fem-ganger og mest foretrukket ti-ganger minimum in vivo terapeutisk konsentrasjon ikke frigjøring av noen som helst av slike leverenzymer fra hepatocytter in vitro.

Fordi bivirkninger ofte skyldes uønsket reseptoraktivering eller -antagonisme,
 20 utøver foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse sine reseptor-modulerende effekter med høy selektivitet. Dette betyr at de ikke binder til visse andre reseptorer (dvs. forskjellig fra CRF-reseptorer) med høy affinitet, men binder derimot bare til, aktiverer eller hemmer aktiviteten til slike andre reseptorer med affinitetskonstanter på større enn 100 nanomolar, fortrinnsvis større enn 1 mikromolar, mer foretrukket større enn 10
 25 mikromolar og mest foretrukket større enn 100 mikromolar. Slike reseptorer er fortrinnsvis valgt fra gruppen omfattende ionekanalreseptorer, omfattende natriumion-kanalreseptorer, neurotransmitterreseptorer så som alfa- og beta-adrenerge reseptorer, muscarinreseptorer (spesielt m1-, m2- og m3-reseptorer), dopaminreseptorer og metabotrope glutamatreseptorer; og omfatter også histaminreseptorer og cytokin-
 30 reseptorer, f.eks. interleukinreseptorer, spesielt IL-8 reseptorer. Gruppen av andre reseptorer hvortil foretrukne forbindelser ikke binder med høy affinitet omfatter også

GABA_A-reseptorer, bioaktive peptidreseptorer (omfattende NPY- og VIP-reseptorer), neurokininreseptorer, bradykininreseptorer (f.eks. BK1-reseptorer og BK2-reseptorer) og hormonreseptorer (omfattende thyrotropin-frigjørende hormonreseptorer og melanocytkonsentreringshormonreseptorer).

5 Eksempel 99a

Fravær av natriumionkanalaktivitet

Foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse viser ikke aktivitet som natriumionkanalblokkere. Natriumkanalaktivitet kan måles med en standard *in vitro* natriumkanalbindingsmåling så som målingen beskrevet av Brown et al. (J. Neurosci. 10 (1986) 265: 17995-18004). Foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse viser mindre enn 15 prosent hemning og mer foretrukket mindre enn 10 prosent hemning av natriumkanalspesifikk ligandbinding når den er til stede i en konsentrasjon på 4 uM. Den natriumionkanalspesifikke ligand som blir anvendt kan være merket batrachotoxin, tetrodotoxin eller saxitoxin. Slik måling omfattende målingen til Brown referert til 15 ovenfor, blir utført som en kommersiell service av CEREP, INC., Redmond, WA.

Alternativt kan natriumionkanalaktivitet måles *in vivo* i en måling av anti-epileptisk aktivitet. Anti-epileptisk aktivitet av forbindelser kan måles ved evnen til forbindelsene til å hemme baklemutvidelse i supramaksimal elektrosjokkmodell. Han Wistar hannrotter (150-200 mg) får doser i.p. av en suspensjon på 1 til 20 mg 20 testforbindelse i 0,25% metylcellulose 2 timer før test. En visuell observasjon blir utført like før testing på tilstedeværelse av ataxia. Ved anvendelse av auriculare elektroder pålegges en strøm på 200 mA, varighet 200 millisek, og nærvær eller fravær av baklemutvidelse registreres. Foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse viser ikke noen betydelig anti-epileptisk aktivitet ved $p < 0,1$ nivået av betydning eller mer 25 foretrukket ved $p < 0,05$ nivået av betydning målt ved anvendelse av en standard parametrisk måling av statistisk betydning så som en student's T test.

Eksempel 99b

Optimal *in vitro* halveringstid

30 Forbindelsers halveringstidsverdier ($t_{1/2}$ verdier) kan bestemmes gjennom den

følgende standard levermikrosomale halveringstidsmåling. Levermikrosomer oppnåes fra samlede leverprøver og fremstilles slik at P-450 enzym-innholdet er omtrent 0,5 nmol/mg protein. Reaksjoner utføres i en 5 ml brønn dyp-brønnplate som følger:

Fosfatbuffer: 19 ml 0,1 M NaH_2PO_4 , 81 ml 0,1 Na_2HPO_4 , pH 7,4 med H_3PO_4 .

5 Kofaktorblanding: 16,2 mg NADP, 45,4 mg glukose-6-fosfat i 4 ml 100 mM MgCl_2 .

Glukose-6-fosfat-dehydrogenase: 214,3 ul glukose-6-fosfat-dehydrogenase, 1285,7 ul destillert vann

Utgangsreaksjonsblanding: 3 ml Kofaktorblanding, 1,2 ml glukose-6-fosfat-dehydrogenase 6 identiske prøver i brønner hver inneholdende 25 ul mikrosomer, 5 ul
10 testforbindelse (fra en 100 uM stamløsning) og 399 ul 0,1 M fosfatbuffer, pH 7,4, blir fremstilt. En syvende brønn inneholdende 25 ul mikrosomer, 399 ul 0,1 M fosfatbuffer, pH 7,4 og 5 ul (fra en 100 uM lager) av en forbindelse, f.eks. DIAZEPAM, CLOZEPINE, med kjente metabolske egenskaper blir anvendt som en positiv kontroll. Reaksjoner blir preinkubert ved 39 °C i 10 minutter. 71 ul Utgagsreaksjonsblanding blir
15 satt til 5 av de 6 reaksjonsbrønner og til den positive kontrollbrønnen, 71 ul 100 mM MgCl_2 blir satt til den sjette reaksjonsbrønnen som blir anvendt som en negativ kontroll. På hvert tidspunkt (0, 1, 3, 5 og 10 minutter) blir 75 ul reaksjon pipettert i en 96-brønners dyp-brønnplateraksjonsrønn inneholdende 75 ul is-kald acetonitril. Prøver er virvelbehandlet og sentrifugert 10 minutter ved 6000 opm (Sorval T 6000D rotor).
20 Supernatant, 75 ul fra hver reaksjonsbrønn, blir overført til en 96-brønners plate inneholdende 150 ul intern standard pr. brønn. Den gjenværende testforbindelse blir kvantifisert gjennom LCMS og forbindelseskonsentrasjon mot tid plottes og kommersielt tilgjengelig statistisk programvare blir anvendt til å ekstrapolere til $t_{1/2}$ verdien for testforbindelsen.

25 Foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse viser in vitro $t_{1/2}$ verdier på større enn 10 minutter og mindre enn 4 timer. Mest foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse viser in vitro $t_{1/2}$ verdier på mellom 30 minutter og 1 time i humane levermikrosomer.

Eksempel 99c**MDCK-toksisitet**

Toksisitet av en testforbindelse kan bedømmes ved å måle effekten av forbindelsen på ATP-produksjon av MDCK-celler.

- 5 MDCK-celler, produkt no. CCL-34, blir anskaffet fra ATCC, Manassas, VA og holdt under sterile betingelser ved metodene beskrevet i leverandørens produksjons-informasjonsbrosjyre. PACKARD BIOSCIENCE, (Groningen, Nederland) ATP-LITE-M Luminiserende ATP-påvisningssett, produkt no. 6016941, kan anvendes til å følge ATP-produksjon i MDCK-celler.
- 10 Før måling blir 1 ul testforbindelse eller kontrollprøve pipettert i PACKARD (Meriden, CT) klarbunnete 96-brønners plater. Testforbindelser og kontrollprøver blir fortynnet i DMSO, hvilket gir sluttkonsentrasjon i målingen på 10 mikromolar, 100 mikromolar eller 200 mikromolar. Kontrollprøver er medikamentforbindelser som har kjente toksisitetsegenskaper.
- 15 Sammenflytende MDCK-celler blir trypsinisert, høstet og fortynnet til en konsentrasjon på $0,1 \times 10^6$ celler/ ml med varm ATCC Eagle's Minimum Essential Medium (katalog # 30-2003). Varm Eagle's MEM uten celler (100ul) pipetteres i fem brønner av en 96-brønners plate. Disse brønner blir anvendt for å bestemme standardkurven. Celler i Eagle's MEM (100ul eller 10,000 celler) pipetteres i de gjenværende
- 20 brønner av 96-brønners platene. Alle prøver blir inkubert ved 37 °C under karbogen (95% O₂, 5% CO₂) i 2 timer under konstant rysting. Etter inkubering blir 50 ul pattedyrcellelyseløsning satt til brønner i 96-brønnersplatene, brønnene blir dekket med Packard topseal stickers og platene ristes ved omtrent 700 opm på en mikrotiter-ryster i 2 minutter.
- 25 Under inkuberingen får Packard ATP Lite-M reagenser ekvilibrere til romtemperatur. Så snart de er ekvilibrert rekonstitueres den lyofiliserte substratløsning i i 5,5 ml substratbufferløsning (fra sett). Lyofilisert ATP-standardløsning blir rekonstituert i ionefritt vann, hvilket gir en 10 mM stamløsning. Standard (10 ul), fortynnes slik at en 10 ul aliquot gir en sluttkonsentrasjon på 200 nM, 100 nM, 50 nM, 25
- 30 nM eller 12,5 nM blir satt til hver av de fem standardkurvebrønner, som ikke inneholder celler.

Substratløsning (50 ul) blir satt til alle brønner. Brønner blir dekket med Packard topseal stickers og platene blir rystet ved omtrent 700 opm på en mikrotiter ryster i 2 minutter. En hvit Packard sticker er bundet til bunnen av alle plater og prøver mørklegges med innpakning av plater i folie og plasering i mørke i 10 minutter.

- 5 Luminescens blir deretter kvantifisert ved 22 °C ved anvendelse av en luminescens- tlller, f.eks. Packard TopCount Mikroplat Scintillation og Luminescence Counter eller Tecan Spektrafluor pluss.

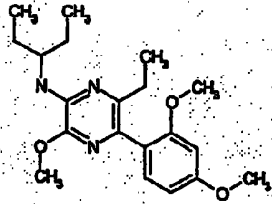
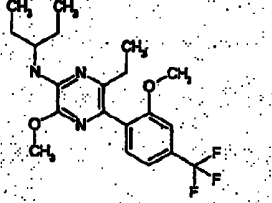
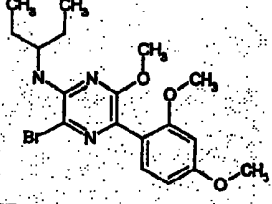
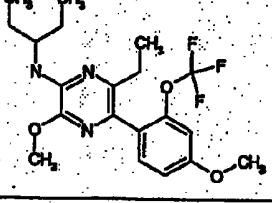
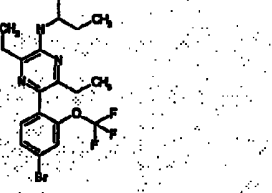
- Luminscencerverdier for hver konsentrasjon sammenlignes med verdiene beregnet fra standardkurven for denne konsentrasjon. Foretrukne testforbindelser viser
- 10 luminescensverdier på 80 % eller mer for standarden eller fortrinnsvis 90 % eller mer for standarden, når 10 mikromolar konsentrasjon av testforbindelsen blir anvendt. Når en 100 mikromolar konsentrasjon av testforbindelsen blir anvendt, viser foretrukne testforbindelser luminescensverdier på 50 % eller mer for standarden eller mer foretrukket på 80 % eller mer for standarden.

15

Eksempler 100-396

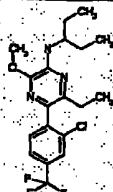
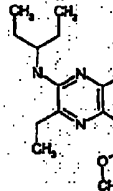
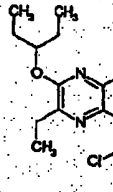
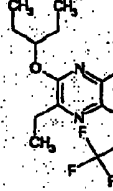
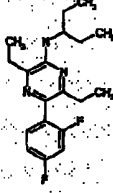
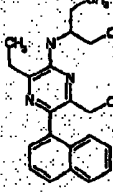
Ytterligere forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilt ved metodene beskrevet for forbindelser vist i Eksempler 1-95 er vist i TABELL VIII (de kjemiske navnene er beholdt i engelsk versjon).

20

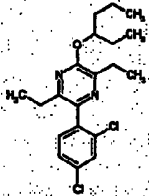
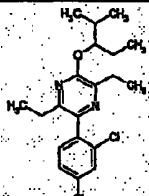
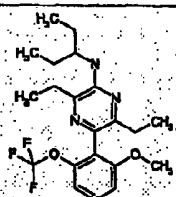
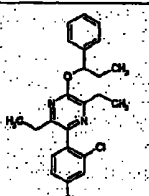
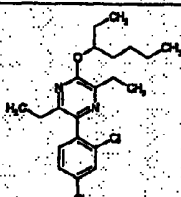
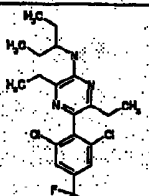
		IUPAC Name
100		5-(2,4-dimethoxyphenyl)-6-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxypyrazin-2-amine
101		6-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-5-[2-methoxy-4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazin-2-amine
102		3-bromo-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-N-(1-ethylpropyl)-6-methoxypyrazin-2-amine
103		6-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-5-[4-methoxy-2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrazin-2-amine
104		5-[4-bromo-2-(trifluoromethoxy)phenyl]-3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)pyrazin-2-amine

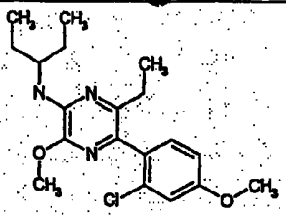
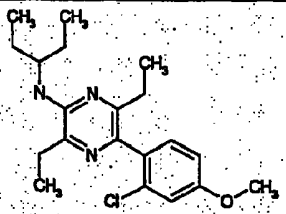
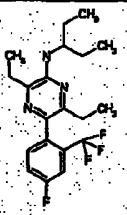
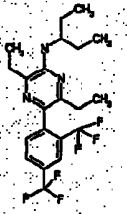
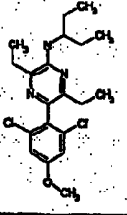
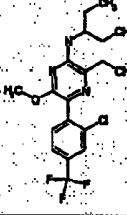
105		6-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-5-[2-methoxy-4-(trifluoromethoxy)phenyl] pyrazin-2-amine
106		2,5-diethyl-3-(1-ethylpropoxy)-6-[4-methoxy-2-(trifluoromethoxy)phenyl] pyrazine
107		5-(2,4-dimethoxyphenyl)-3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)-N-propylpyrazin-2-amine
108		3-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-6-methoxy-5-[2-methoxy-4-(trifluoromethoxy)phenyl] pyrazin-2-amine
109		5-(2,4-dimethoxyphenyl)-N-(1-ethylpropyl)-3,6-dimethoxypyrazin-2-amine
110		5-(5-chloro-4-methoxy-2-methylphenyl)-6-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxypyrazin-2-amine

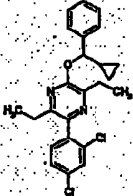
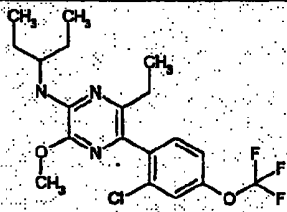
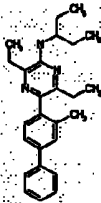
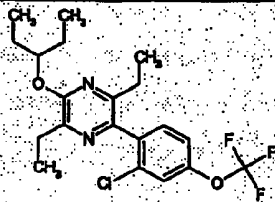
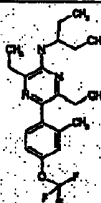
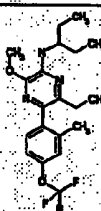
111		5-(5-chloro-4-methoxy-2-methylphenyl)-3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)pyrazin-2-amine
112		5-(4-chloro-2-methylphenyl)-6-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxypyrazin-2-amine
113		5-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)pyrazin-2-amine
114		5-(5-bromo-2,4-dimethoxyphenyl)-3-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-6-methoxypyrazin-2-amine
115		5-(2,4-dichloro-6-methylphenyl)-3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)pyrazin-2-amine
116		3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)-5-(2,3,4-trimethoxyphenyl)pyrazin-2-amine

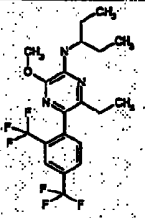
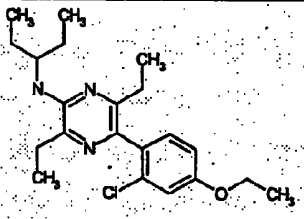
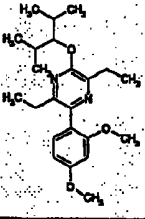
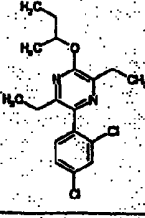
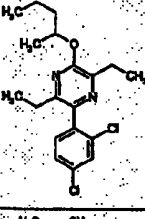
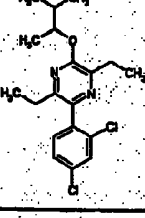
117		5-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-6-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxypyrazin-2-amine
118		5-[4-(difluoromethoxy)-2-methoxyphenyl]-3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)pyrazin-2-amine
119		2-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3,6-diethyl-5-(1-ethylpropoxy)pyrazine
120		2-[2,4-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3,6-diethyl-5-(1-ethylpropoxy)pyrazine
121		5-(2,4-difluorophenyl)-3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)pyrazin-2-amine
122		3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)-5-(1-naphthyl)pyrazin-2-amine

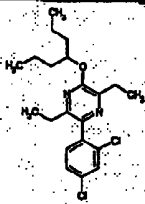
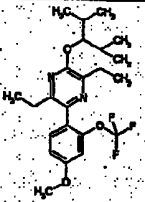
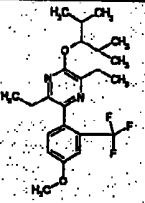
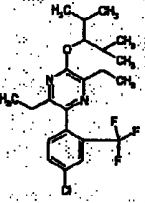
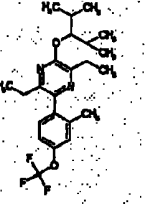
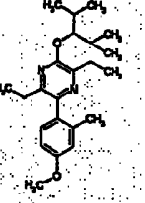
123		3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)-5-(2-naphthyl)pyrazin-2-amine
124		6-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-5-[4-methoxy-2-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazin-2-amine
125		5-(2,4-dimethoxyphenyl)-3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)-N-methylpyrazin-2-amine
126		5-[4-chloro-2-(trifluoromethyl)phenyl]-3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)pyrazin-2-amine
127		5-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)pyrazin-2-amine
128		2-(2,4-dichlorophenyl)-3,6-diethyl-5-(1-isopropyl-2-methylpropoxy)pyrazine

129		2-(2,4-dichlorophenyl)-3,6-diethyl-5-(1-ethylbutoxy)pyrazine
130		2-(2,4-dichlorophenyl)-3,6-diethyl-5-(1-ethyl-2-methylpropoxy)pyrazine
131		3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)-5-[2-methoxy-6-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrazin-2-amine
132		2-(2,4-dichlorophenyl)-3,6-diethyl-5-(1-phenylpropoxy)pyrazine
133		2-(2,4-dichlorophenyl)-3,6-diethyl-5-[(1-ethylpentyl)oxy]pyrazine
134		5-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)pyrazin-2-amine

135		5-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-6-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxypyrazin-2-amine
136		5-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)pyrazin-2-amine
137		3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)-5-[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazin-2-amine
138		5-[2,4-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)pyrazin-2-amine
139		5-(2,6-dichloro-4-methoxyphenyl)-3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)pyrazin-2-amine
140		5-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-6-methoxypyrazin-2-amine

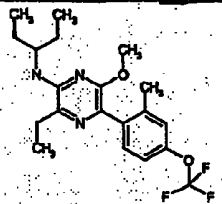
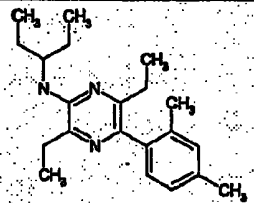
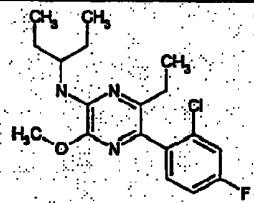
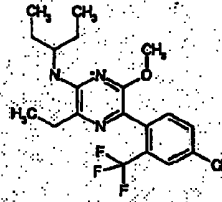
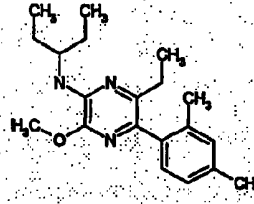
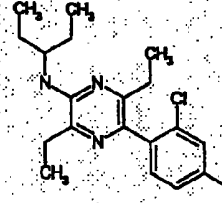
141		2-[(cyclopropyl(phenyl)methoxy)-5-(2,4-dichlorophenyl)-3,6-diethylpyrazine
142		5-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-6-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxypyrazin-2-amine
143		3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)-5-(3-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)pyrazin-2-amine
144		2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-3,6-diethyl-5-(1-ethylpropoxy)pyrazine
145		3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)-5-[2-methyl-4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrazin-2-amine
146		6-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-5-[2-methyl-4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrazin-2-amine

147		5-[2,4-bis(trifluoromethyl)phenyl]-6-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxypyrazin-2-amine
148		5-(2-chloro-4-ethoxyphenyl)-3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)pyrazin-2-amine
149		2-(2,4-dimethoxyphenyl)-3,6-diethyl-5-(1-isopropyl-2-methylpropoxy)pyrazine
150		2-sec-butoxy-5-(2,4-dichlorophenyl)-3,6-diethylpyrazine
151		2-(2,4-dichlorophenyl)-3,6-diethyl-5-(1-methylbutoxy)pyrazine
152		2-(2,4-dichlorophenyl)-5-(1,2-dimethylpropoxy)-3,6-diethylpyrazine

153		2-(2,4-dichlorophenyl)-3,6-diethyl-5-(1-propylbutoxy)pyrazine
154		2,5-diethyl-3-(1-isopropyl-2-methylpropoxy)-6-[4-methoxy-2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrazine
155		2,5-diethyl-3-(1-isopropyl-2-methylpropoxy)-6-[4-methoxy-2-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazine
156		2-[4-chloro-2-(trifluoromethyl)phenyl]-3,6-diethyl-5-(1-isopropyl-2-methylpropoxy)pyrazine
157		2,5-diethyl-3-(1-isopropyl-2-methylpropoxy)-6-[2-methyl-4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrazine
158		2,5-diethyl-3-(1-isopropyl-2-methylpropoxy)-6-(4-methoxy-2-methylphenyl)pyrazine

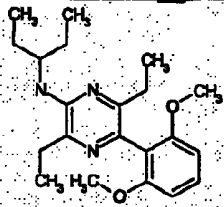
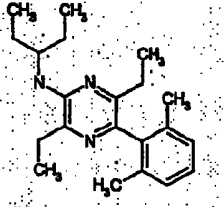
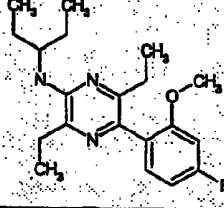
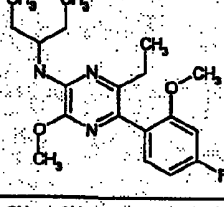
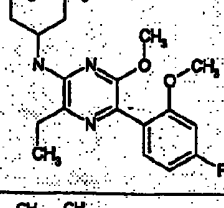
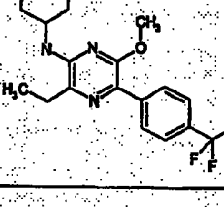
159		N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-5-[4-methoxy-2-(trifluoromethoxy)phenyl]-6-methylpyrazin-2-amine
160		N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-5-[4-methoxy-2-(trifluoromethyl)phenyl]-6-methylpyrazin-2-amine
161		5-[4-chloro-2-(trifluoromethyl)phenyl]-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine
162		N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-6-methyl-5-[2-methyl-4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrazin-2-amine
163		N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-5-[2-methoxy-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-6-methylpyrazin-2-amine
164		3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)-5-[4-methyl-2-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazin-2-amine

165		6-ethyl-N-(1-ethyl-2-methoxy-5-[4-methyl-2-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazin-3-methoxy-5-[4-methyl-2-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazin-2-amine
166		5-(4-tert-butyl-2,6-dimethylphenyl)-3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)pyrazin-2-amine
167		5-[4-chloro-2-(trifluoromethyl)phenyl]-6-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxypyrazin-2-amine
168		2,5-diethyl-3-(1-isopropyl-2-methylpropoxy)-6-(2-methoxy-4,6-dimethylphenyl)pyrazine
169		2-[2,4-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3,6-diethyl-5-(1-isopropyl-2-methylpropoxy)pyrazine
170		2,5-diethyl-3-(1-isopropyl-2-methylpropoxy)-6-[4-methyl-2-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazine

171		3-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-6-methoxy-5-[2-methyl-4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrazin-2-amine
172		5-(2,4-dimethylphenyl)-3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)pyrazin-2-amine
173		5-(2-chloro-4-fluorophenyl)-6-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxypyrazin-2-amine
174		5-[4-chloro-2-(trifluoromethyl)phenyl]-3-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-6-methoxypyrazin-2-amine
175		5-(2,4-dimethylphenyl)-6-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxypyrazin-2-amine
176		5-(2-chloro-4-fluorophenyl)-3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)pyrazin-2-amine

177		5-(2-chloro-4-ethoxyphenyl)-6-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxypyrazin-2-amine
178		N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-5-[2-methoxy-4-(trifluoromethyl)phenyl]-6-methylpyrazin-2-amine
179		5-(2-chloro-4-ethoxyphenyl)-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine
180		5-(2,4-dimethylphenyl)-3-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-6-methoxypyrazin-2-amine
181		3-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-6-methoxy-5-[4-methyl-2-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazin-2-amine
182		3-chloro-4-{5-[(1-ethylpropyl)amino]-6-methoxy-3-methylpyrazin-2-yl}phenol

183		O-(3-chloro-4-((1-ethylpropyl)amino)-6-methoxy-3-methylpyrazin-2-yl)phenyl 3-propyl dithiocarbonate
184		5-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine
185		2,5-diethyl-3-(1-isopropyl-2-methylpropoxy)-6-[2-methoxy-4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrazine
186		2,5-diethyl-3-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-6-(1-isopropyl-2-methylpropoxy)pyrazine
187		2,5-diethyl-3-(1-ethylpropoxy)-6-[2-methoxy-4,6-bis(trifluoromethyl)phenyl]pyrazine
188		5-(2,6-dichlorophenyl)-3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)pyrazin-2-amine

189		5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)pyrazin-2-amine
190		5-(2,6-dimethylphenyl)-3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)pyrazin-2-amine
191		3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)-5-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)pyrazin-2-amine
192		6-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-5-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-3-methoxypyrazin-2-amine
193		3-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-5-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-6-methoxypyrazin-2-amine
194		3-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-6-methoxy-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazin-2-amine

195		5-(2-chloro-4-methylphenyl)-3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)pyrazin-2-amine
196		2,5-diethyl-3-(1-ethylbutoxy)-6-[2-methoxy-4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrazine
197		2,5-diethyl-3-(1-ethylpropoxy)-6-[2-methoxy-4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazine
198		5-(2-chloro-4-methylphenyl)-6-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxypyrazin-2-amine
199		5-(2-chloro-4-methylphenyl)-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine
200		5-(4-chloro-2-methoxyphenyl)-3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)pyrazin-2-amine

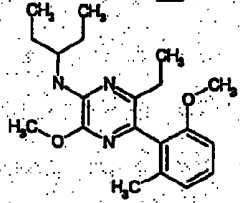
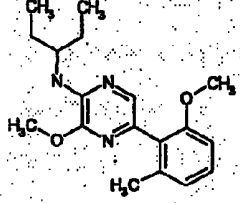
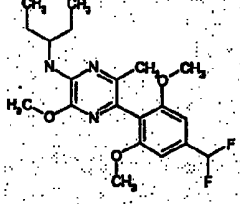
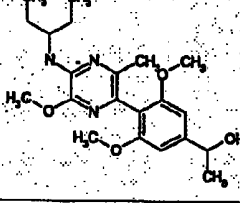
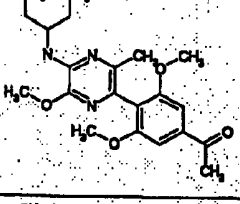
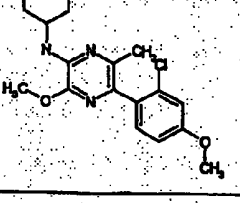
201		5-(4-chloro-2-methoxyphenyl)-6-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxypyrazin-2-amine
202		5-(4-chloro-2-methoxyphenyl)-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine
203		5-(2-chloro-4-isopropoxyphenyl)-3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)pyrazin-2-amine
204		O-(3-chloro-4-(3,6-diethyl-5-[(1-ethylpropyl)amino]pyrazin-2-yl)phenyl) S-propyl (dithiocarbonate)
205		5-(2,6-dimethylphenyl)-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine
206		5-(2,6-dimethoxyphenyl)-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine

207		5-(4-chloro-2,6-dimethoxyphenyl)-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine
208		5-(4-chloro-2,6-dimethoxyphenyl)-3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)pyrazin-2-amine
209		5-(3,5-dichlorothiophen-2-yl)-3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)pyrazin-2-amine
210		5-(3,5-dichlorothiophen-2-yl)-6-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxypyrazin-2-amine
211		2-(2,4-dimethoxyphenyl)-3,6-diethyl-5-(1-ethylbutoxy)pyrazine
212		2-(cyclopentyloxy)-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-3,6-diethylpyrazine

213		2,5-diethyl-3-(1-ethylbutoxy)-6-[2-methoxy-2-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazine
214		2,5-diethyl-3-(1-ethylbutoxy)-6-[4-methoxy-2-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazine
215		5-(4-tert-butyl-2,6-dimethylphenyl)-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine
216		5-(2,6-dichloro-4-methoxyphenyl)-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine
217		5-[2-chloro-4-(difluoromethoxy)phenyl]-3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)pyrazin-2-amine
218		5-(2,6-dimethoxy-4-methylphenyl)-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine

219		2-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-3,6-diethyl-5-(1-ethylbutoxy)pyrazine
220		5-[4-(1,3-dioxolan-2-yl)-2,6-dimethoxyphenyl]-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine
221		N-(1-ethylpropyl)-5-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine
222		5-(2-chloro-4-fluorophenyl)-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine
223		5-[2,4-bis(trifluoromethyl)phenyl]-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine
224		5-(4-chloro-2-methylphenyl)-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine

225		5-(4-chloro-2-methoxyphenyl)-3-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-6-methoxypyrazin-2-amine
226		5-(2,4-diethoxyphenyl)-3-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-6-methoxypyrazin-2-amine
227		5-(4-ethoxy-2-methoxyphenyl)-3-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-6-methoxypyrazin-2-amine
228		N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-5-(2-methoxy-4-methylphenyl)-6-methylpyrazin-2-amine
229		3-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-6-methoxy-5-(2-methoxy-6-methylphenyl)pyrazin-2-amine
230		3-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-6-methoxy-5-[4-methoxy-2-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazin-2-amine

231		6-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-5-(2-methoxy-6-methylphenyl)pyrazin-2-amine
232		N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-5-(2-methoxy-6-methylphenyl)pyrazin-2-amine
233		5-[4-(difluoromethyl)-2,6-dimethoxyphenyl]-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine
234		1-(4-{5-[(1-ethylpropyl)amino]-6-methoxy-3-methylpyrazin-2-yl}-3,5-dimethoxyphenyl)ethanol
235		1-(4-{5-[(1-ethylpropyl)amino]-6-methoxy-3-methylpyrazin-2-yl}-3,5-dimethoxyphenyl)ethanone
236		5-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine

237		2-[2,4-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3,6-diethyl-5-(1-ethylbutoxy)pyrazine
238		2-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-3,6-diethyl-5-(1-isopropyl-2-methylpropoxy)pyrazine
239		2,5-diethyl-3-(1-isopropyl-2-methylpropoxy)-6-[2-methoxy-4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazine
240		5-(2-chloro-4-ethoxyphenyl)-3-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-6-methoxypyrazin-2-amine
241		5-(2-chloro-4-isopropoxyphenyl)-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine
242		5-(2-chloro-4-isopropoxyphenyl)-6-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxypyrazin-2-amine

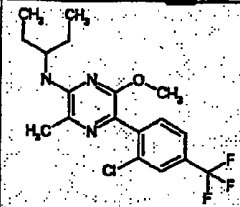
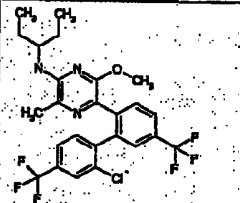
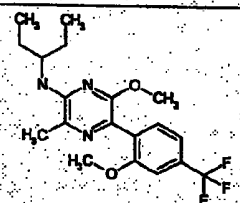
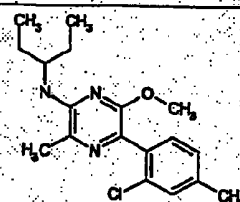
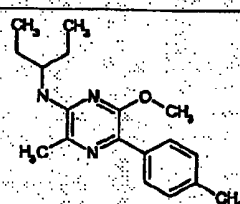
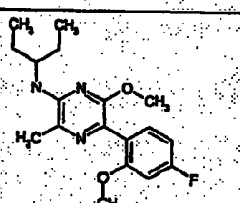
243		2-(4-{5-[(1-ethylpropyl)amino]-6-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl}-3,5-dimethoxyphenyl)propan-2-ol
244		2,5-diethyl-3-(1-ethylbutoxy)-6-(2-methoxy-4,6-dimethylphenyl)pyrazine
245		2,5-diethyl-3-(1-ethylbutoxy)-6-[4-methoxy-2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrazine
246		5-(4-chloro-2-ethoxyphenyl)-6-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxypyrazin-2-amine
247		5-(4-chloro-2-ethoxyphenyl)-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine
248		3-ethyl-6-methoxy-N-(4-methoxybenzyl)-5-[2-methoxy-4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrazin-2-amine

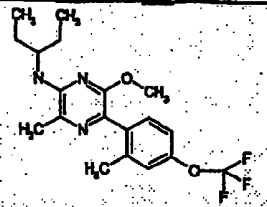
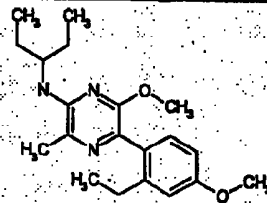
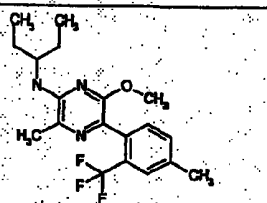
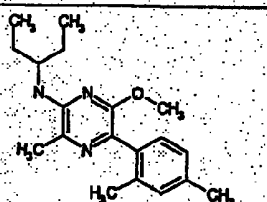
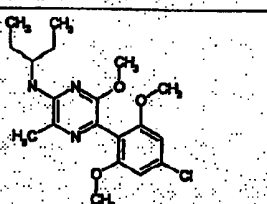
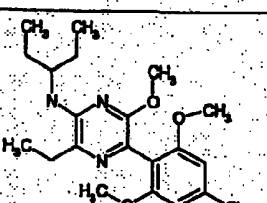
249		5-(2,4-dimethoxyphenyl)-3-ethyl-6-methoxy-N-(4-methoxybenzyl)pyrazin-2-amine
250		2-(2,4-dichloro-6-methylphenyl)-3,6-diethyl-5-(1-ethylpropoxy)pyrazine
251		2-(4-chloro-2,6-dimethoxyphenyl)-3,6-diethyl-5-(1-ethylpropoxy)pyrazine
252		3-ethyl-5-(2-ethyl-4-methoxyphenyl)-N-(1-ethylpropyl)-6-methoxypyrazin-2-amine
253		5-(2-ethyl-4-methoxyphenyl)-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine
254		6-ethyl-5-(2-ethyl-4-methoxyphenyl)-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxypyrazin-2-amine

255		5-[4-(benzyloxy)-2-isopropoxyphenyl]-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine
256		5-(4-chloro-2-ethoxyphenyl)-3-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-6-methoxypyrazin-2-amine
257		N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-5-[2-methoxy-4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrazin-2-amine
258		3-chloro-4-{6-ethyl-5-[(1-ethylpropyl)amino]-3-methoxypyrazin-2-yl}phenol
259		3-chloro-4-{3-ethyl-5-[(1-ethylpropyl)amino]-6-methoxypyrazin-2-yl}phenol
260		5-(2-chloro-4-isopropoxyphenyl)-3-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-6-methoxypyrazin-2-amine

261		5-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-3-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-6-methoxypyrazin-2-amine
262		5-[2-chloro-4-(difluoromethoxy)phenyl]-3-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-6-methoxypyrazin-2-amine
263		5-[2-chloro-4-(difluoromethoxy)phenyl]-6-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxypyrazin-2-amine
264		5-[2-chloro-4-(1-ethylpropoxy)phenyl]-6-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxypyrazin-2-amine
265		5-[2-chloro-4-(2-fluoroethoxy)phenyl]-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine
266		5-[2-chloro-4-(difluoromethoxy)phenyl]-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine

267		5-[2-chloro-4-(1-ethylpropoxy)phenyl]-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine
268		3-(benzyloxy)-4-{5-[(1-ethylpropyl)amino]-6-methoxy-3-methylpyrazin-2-yl}phenol
269		5-[4-(but-3-enyloxy)-2-chlorophenyl]-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine
270		5-(2,4-dimethoxyphenyl)-N-(1-ethylpropyl)-6-methoxy-3-methylpyrazin-2-amine
271		5-(2,4-dichlorophenyl)-N-(1-ethylpropyl)-6-methoxy-3-methylpyrazin-2-amine
272		N-(1-ethylpropyl)-6-methoxy-5-[2-methoxy-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-3-methylpyrazin-2-amine

273		5-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-N-(1-ethylpropyl)-6-methoxy-3-methylpyrazin-2-amine
274		5-[2'-chloro-4',5'-bis(trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl-2-yl]-N-(1-ethylpropyl)-6-methoxy-3-methylpyrazin-2-amine
275		N-(1-ethylpropyl)-6-methoxy-5-[2-methoxy-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-methylpyrazin-2-amine
276		5-(2-chloro-4-methylphenyl)-N-(1-ethylpropyl)-6-methoxy-3-methylpyrazin-2-amine
277		N-(1-ethylpropyl)-6-methoxy-3-methyl-5-(4-methylphenyl)pyrazin-2-amine
278		N-(1-ethylpropyl)-5-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-6-methoxy-3-methylpyrazin-2-amine

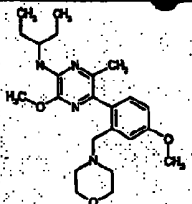
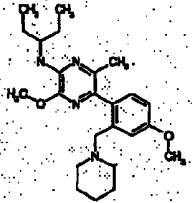
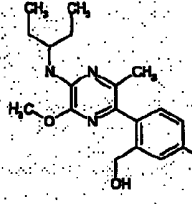
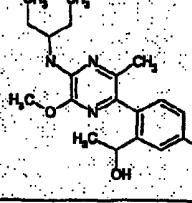
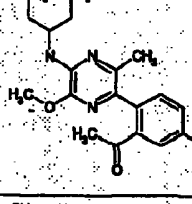
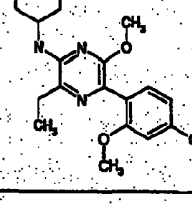
279		N-(1-ethylpropyl)-6-methoxy-3-methyl-5-[2-methyl-4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrazin-2-amine
280		5-(2-ethyl-4-methoxyphenyl)-N-(1-ethylpropyl)-6-methoxy-3-methylpyrazin-2-amine
281		N-(1-ethylpropyl)-6-methoxy-3-methyl-5-[4-methyl-2-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazin-2-amine
282		5-(2,4-dimethylphenyl)-N-(1-ethylpropyl)-6-methoxy-3-methylpyrazin-2-amine
283		5-(4-chloro-2,6-dimethoxyphenyl)-N-(1-ethylpropyl)-6-methoxy-3-methylpyrazin-2-amine
284		5-(4-chloro-2,6-dimethoxyphenyl)-3-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-6-methoxypyrazin-2-amine

285		2,5-diethyl-3-(2-ethyl-4-methoxyphenyl)-6-(1-isopropyl-2-methylpropoxy)pyrazine
286		2-(4-chloro-2,6-dimethoxyphenyl)-3,6-diethyl-5-(1-isopropyl-2-methylpropoxy)pyrazine
287		4-[5-[(1-ethylpropyl)amino]-6-methoxy-3-methylpyrazin-2-yl]-3-isopropoxyphenol
288		5-(2,4-diisopropoxyphenyl)-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine
289		N-(1-ethylpropyl)-5-(2-isopropoxy-4-propoxyphenyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine
290		5-(4-ethoxy-2-isopropoxyphenyl)-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine

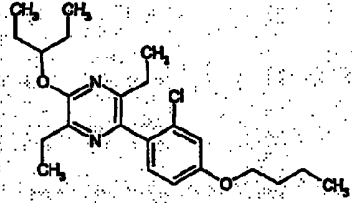
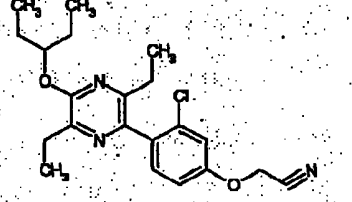
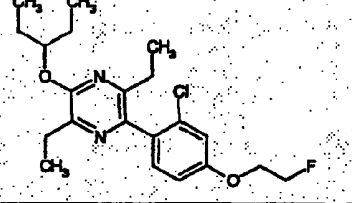
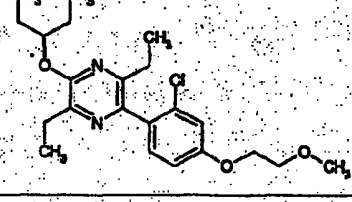
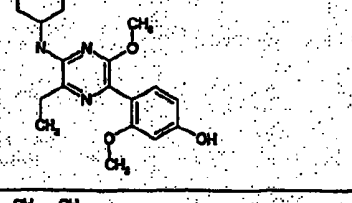
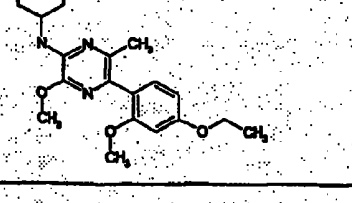
291		(3-chloro-4-((1-ethoxypropyl)amino)-6-methoxy-3-methylpyrazin-2-yl)phenoxyacetonitrile
292		5-(2-chloro-4-fluorophenyl)-N-(1-ethoxypropyl)-6-methoxy-3-methylpyrazin-2-amine
293		5-[2-chloro-4-(1-ethoxypropoxy)phenyl]-3-ethyl-N-(1-ethoxypropyl)-6-methoxypyrazin-2-amine
294		5-[4-(cyclopentyloxy)-2-isopropoxyphenyl]-N-(1-ethoxypropyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine
295		5-[4-(allyloxy)-2-isopropoxyphenyl]-N-(1-ethoxypropyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine
296		2-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3,6-diethyl-5-(1-ethylbutoxy)pyrazine

297		2-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3,6-diethyl-5-(1-isopropyl-2-methylpropoxy)pyrazine
298		2-(4-chloro-2-methylphenyl)-3,6-diethyl-5-(1-isopropyl-2-methylpropoxy)pyrazine
299		N-(1-ethylpropyl)-5-[4-(1-fluoroethyl)-2,6-dimethoxyphenyl]-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine
300		2-(2-chloro-4-fluorophenyl)-3,6-diethyl-5-(1-isopropyl-2-methylpropoxy)pyrazine
301		5-(2-chloro-4-[(Z)-1-fluoro-2-iodoethenyl]oxy)phenyl)-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine
302		5-[2-chloro-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine

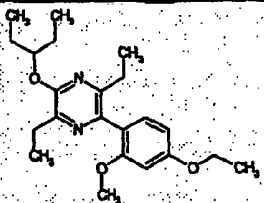
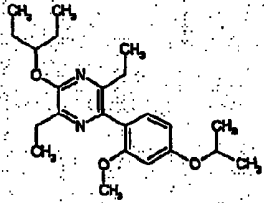
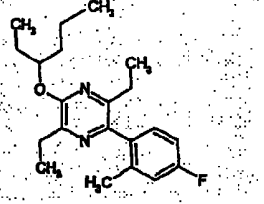
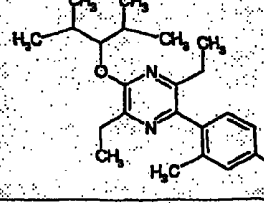
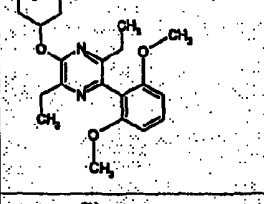
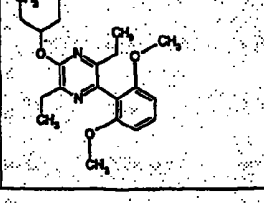
303		5-(4-((tert-butyldimethyl)silyloxy)-2-methoxyphenyl)-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine
304		4-(5-((1-ethylpropyl)amino)-6-methoxy-3-methylpyrazin-2-yl)-3-methoxyphenol
305		5-(4-(difluoromethoxy)-2-methoxyphenyl)-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine
306		2-(2-chloro-4-fluorophenyl)-3,6-diethyl-5-(1-ethylpropoxy)pyrazine
307		2-(5-((1-ethylpropyl)amino)-6-methoxy-3-methylpyrazin-2-yl)-5-methoxybenzaldehyde
308		5-(2-((dimethylamino)methyl)-4-methoxyphenyl)-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine

309		N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-5-[4-methoxy-2-(morpholin-4-ylmethyl)phenyl]-6-methylpyrazin-2-amine
310		N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-5-[4-methoxy-2-(piperidin-1-ylmethyl)phenyl]-6-methylpyrazin-2-amine
311		2-{5-[(1-ethylpropyl)amino]-6-methoxy-3-methylpyrazin-2-yl}-5-methoxyphenylmethanol
312		1-(2-{5-[(1-ethylpropyl)amino]-6-methoxy-3-methylpyrazin-2-yl}-5-methoxyphenyl)ethanol
313		1-(2-{5-[(1-ethylpropyl)amino]-6-methoxy-3-methylpyrazin-2-yl}-5-methoxyphenyl)ethanone
314		5-[4-(difluoromethoxy)-2-methoxyphenyl]-3-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-6-methoxypyrazin-2-amine

315		3-chloro-4-[3,6-diethyl-5-(1-ethylpropoxy)pyrazin-2-yl]phenol
316		2-(2-chloro-4-ethoxyphenyl)-3,6-diethyl-5-(1-ethylpropoxy)pyrazine
317		2-(2-chloro-4-propoxyphenyl)-3,6-diethyl-5-(1-ethylpropoxy)pyrazine
318		2-(2-chloro-4-isopropoxyphenyl)-3,6-diethyl-5-(1-ethylpropoxy)pyrazine
319		2-(2-chloro-4-isobutoxyphenyl)-3,6-diethyl-5-(1-ethylpropoxy)pyrazine
320		2-[2-chloro-4-(cyclopropylmethoxy)phenyl]-3,6-diethyl-5-(1-ethylpropoxy)pyrazine

321		2-(4-butoxy-2-chlorophenyl)-3,6-diethyl-5-(1-ethylpropoxy)pyrazine
322		(3-chloro-4-[3,6-diethyl-5-(1-ethylpropoxy)pyrazin-2-yl]phenoxy)acetonitrile
323		2-[2-chloro-4-(2-fluoroethoxy)phenyl]-3,6-diethyl-5-(1-ethylpropoxy)pyrazine
324		2-[2-chloro-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-3,6-diethyl-5-(1-ethylpropoxy)pyrazine
325		4-(6-ethyl-5-[(1-ethylpropyl)amino]-3-methoxypyrazin-2-yl)-3-methoxyphenol
326		5-(4-ethoxy-2-methoxyphenyl)-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine

327		N-(1-ethylpropyl)-2-(4-isopropoxy-2-methoxyphenyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amine
328		3-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-5-(4-isopropoxy-2-methoxyphenyl)-6-methoxypyrazin-2-amine
329		2-(4-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)-2-isopropoxyphenyl)-3,6-diethyl-5-(1-ethylpropoxy)pyrazine
330		2-[2-chloro-4-(difluoromethoxy)phenyl]-3,6-diethyl-5-(1-ethylpropoxy)pyrazine
331		2-[4-(difluoromethoxy)-2-methoxyphenyl]-3,6-diethyl-5-(1-ethylpropoxy)pyrazine
332		4-[3,6-diethyl-5-(1-ethylpropoxy)pyrazin-2-yl]-3-methoxyphenol

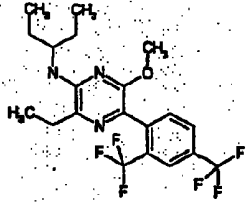
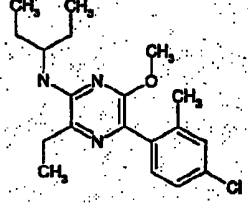
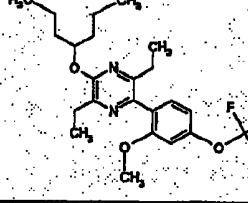
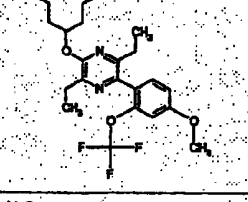
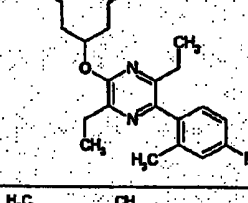
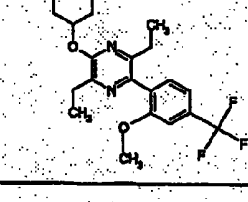
333		2-(4-ethoxy-2-methoxyphenyl)-3,6-diethyl-5-(1-ethylpropoxy)pyrazine
334		2,5-diethyl-3-(1-ethylpropoxy)-6-(4-isopropoxy-2-methoxyphenyl)pyrazine
335		2,5-diethyl-3-(1-ethylbutoxy)-6-(4-fluoro-2-methylphenyl)pyrazine
336		2,5-diethyl-3-(4-fluoro-2-methylphenyl)-6-(1-isopropyl-2-methylpropoxy)pyrazine
337		2-(2,6-dimethoxyphenyl)-3,6-diethyl-5-(1-ethylpropoxy)pyrazine
338		2-(2,6-dimethoxyphenyl)-3,6-diethyl-5-(1-ethylbutoxy)pyrazine

339		2-(2,6-dimethoxyphenyl)-3,6-diethyl-5-(1-isopropyl-2-methylpropoxy)pyrazine
340		4-[3,6-diethyl-5-(1-ethylpropoxy)pyrazin-2-yl]-3-isopropoxyphenol
341		4-[3-ethyl-5-[(1-ethylpropyl)amino]-6-methoxypyrazin-2-yl]-3-methoxyphenol
342		5-[4-(difluoromethoxy)-2-methoxyphenyl]-6-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxypyrazin-2-amine
343		5-[4-ethoxy-2-methoxyphenyl]-6-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxypyrazin-2-amine
344		6-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-5-[4-isopropoxy-2-methoxyphenyl]-3-methoxypyrazin-2-amine

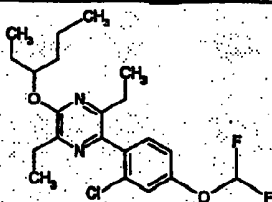
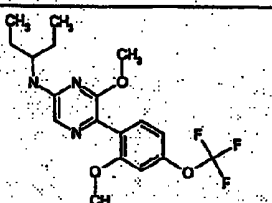
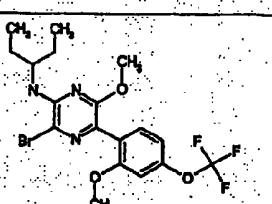
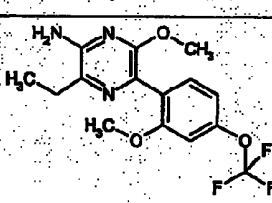
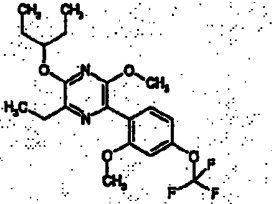
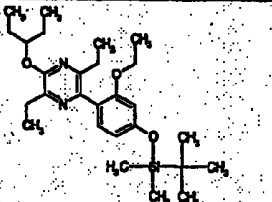
345		2-(2,4-diisopropoxyphenyl)-3,6-diethyl-5-(1-ethylpropoxy)pyrazine
346		N-cyclopentyl-5-(2,4-dichlorophenyl)-3,6-diethylpyrazin-2-amine
347		2,5-diethyl-3-(2-ethyl-4-methoxyphenyl)-6-(1-ethylpropoxy)pyrazine
348		4-[3,6-diethyl-5-(1-isopropyl-2-methylpropoxy)pyrazin-2-yl]-3-ethylphenol
349		2-(4-ethoxy-2-ethylphenyl)-3,6-diethyl-5-(1-isopropyl-2-methylpropoxy)pyrazine
350		2,5-diethyl-3-(2-ethyl-4-isopropoxyphenyl)-6-(1-isopropyl-2-methylpropoxy)pyrazine

351		2-[4-(cyclopentyloxy)-2-ethylphenyl]-3,6-diethyl-5-(1-isopropyl-2-methylpropoxy)pyrazine
352		2-(4-ethoxy-2-isopropoxyphenyl)-3,6-diethyl-5-(1-ethylpropoxy)pyrazine
353		2-(2,4-dimethoxyphenyl)-3,6-diethyl-5-(1-propylbutoxy)pyrazine
354		2-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-3,6-diethyl-5-(1-propylbutoxy)pyrazine
355		3-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-5-[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]-6-methoxypyrazin-2-amine
356		3-chloro-4-[3,6-diethyl-5-[(1-ethylpropyl)amino]pyrazin-2-yl]phenol

357		2,5-diethyl-3-(1-isopropyl-2-methylpropoxy)-6-[2-methoxy-4,6-bis(trifluoromethyl)phenyl]pyrazine
358		2,5-diethyl-3-(1-isopropyl-2-methylpropoxy)-6-mesitylpyrazine
359		2-(2,4-dimethylphenyl)-3,6-diethyl-5-(1-isopropyl-2-methylpropoxy)pyrazine
360		2,5-diethyl-3-(1-ethylpropoxy)-6-mesitylpyrazine
361		2,5-diethyl-3-(1-ethylpropoxy)-6-[4-methoxy-2-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazine
362		2,5-diethyl-3-(1-ethylpropoxy)-6-(4-methoxy-2-methylphenyl)pyrazine

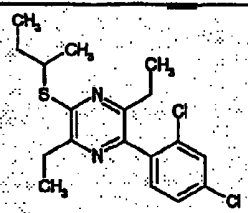
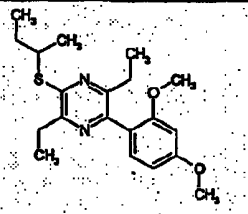
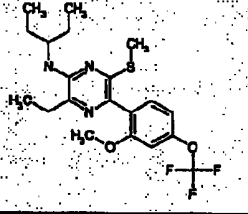
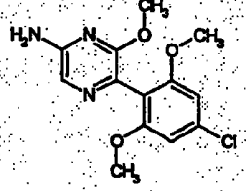
363		5-[2,4-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-6-methoxypyrazin-2-amine
364		5-(4-chloro-2-methylphenyl)-3-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-6-methoxypyrazin-2-amine
365		2,5-diethyl-3-[2-methoxy-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-6-(1-propylbutoxy)pyrazine
366		2,5-diethyl-3-[4-methoxy-2-(trifluoromethoxy)phenyl]-6-(1-propylbutoxy)pyrazine
367		2,5-diethyl-3-(4-fluoro-2-methylphenyl)-6-(1-propylbutoxy)pyrazine
368		2,5-diethyl-3-[2-methoxy-4-(trifluoromethyl)phenyl]-6-(1-propylbutoxy)pyrazine

369		6-chloro-5-[2-methoxy-4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrazin-2-amine
370		2-(2,4-dimethoxyphenyl)-3,6-diethyl-5-(2-methylbutyl)pyrazine
371		2-(2-chloro-4-ethoxyphenyl)-3,6-diethyl-5-(1-ethylbutoxy)pyrazine
372		2-(2-chloro-4-isopropoxyphenyl)-3,6-diethyl-5-(1-ethylbutoxy)pyrazine
373		2-(4-butoxy-2-chlorophenyl)-3,6-diethyl-5-(1-ethylbutoxy)pyrazine
374		2-[2-chloro-4-(cyclopentyloxy)phenyl]-3,6-diethyl-5-(1-ethylbutoxy)pyrazine

375		2-[2-chloro-4-(difluoromethoxy)phenyl]-3,6-diethyl-5-(1-ethylbutoxy)pyrazine
376		N-(1-ethylpropyl)-6-methoxy-5-[2-methoxy-4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrazin-2-amine
377		3-bromo-N-(1-ethylpropyl)-6-methoxy-5-[2-methoxy-4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrazin-2-amine
378		3-ethyl-6-methoxy-5-[2-methoxy-4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrazin-2-amine
379		2-ethyl-3-(1-ethylpropoxy)-5-methoxy-6-[2-methoxy-4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrazine
380		2-{4-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-ethoxyphenyl}-3,6-diethyl-5-(1-ethylpropoxy)pyrazine

381		4-[3,6-diethyl-5-(1-ethylpropoxy)pyrazin-2-yl]-3-ethoxyphenol
382		2-(2,4-diethoxyphenyl)-3,6-diethyl-5-(1-ethylpropoxy)pyrazine
383		2-(2-ethoxy-4-isopropoxyphenyl)-3,6-diethyl-5-(1-ethylpropoxy)pyrazine
384		6-methoxy-5-[2-methoxy-4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrazin-2-ylformamide
385		3-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-5-[2-methoxy-4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrazin-2-amine 4-oxide
386		6-chloro-3-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-5-[2-methoxy-4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrazin-2-amine

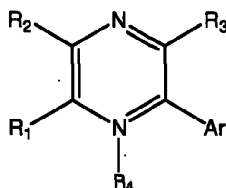
387		2,5-diethyl-3-(2-ethylbutyl)-6-[2-methoxy-4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrazine
388		2-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3,6-diethyl-5-(2-ethylbutyl)pyrazine
389		2-(2-ethoxy-4-propoxyphenyl)-3,6-diethyl-5-(1-ethylpropoxy)pyrazine
390		2,5-diethyl-3-(1-ethylpropoxy)-6-(2-isopropoxy-4-propoxyphenyl)pyrazine
391		N-[6-chloro-5-(4-chloro-2,6-dimethoxyphenyl)pyrazin-2-yl]acetamide
392		2-(sec-butylthio)-3-ethyl-6-methoxy-5-[2-methoxy-4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrazine

393		2-(sec-butylthio)-3-(2,4-dichlorophenyl)-5,6-diethylpyrazine
394		2-(sec-butylthio)-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-3,6-diethylpyrazine
395		3-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-5-[2-methoxy-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-6-(methylthio)pyrazin-2-amine
396		5-(4-chloro-2,6-dimethoxyphenyl)-6-methoxypyrazin-2-amine

- Oppfinnelsen og måten og fremstillingsprosessen og anvendelse av den er nå beskrevet i slike fullstendige, klare, konsise og nøyaktige betegnelser som setter hvilken som helst fagmann på området som den vedrører i stand til å foreta og anvende denne. Det skal forstås at det foregående beskriver foretrukne utførelsesformer av foreliggende
- 5 oppfinnelse. For spesielt å utpeke og klart kreve gjenstanden for det som ansees å være oppfinnelsen avslutter de følgende krav denne beskrivelsen.

PATENTKRAV

1. Forbindelse med formelen:



5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

R_1 er valgt fra H, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, halogen, C_{1-4} halogenalkyl, trifluormetyl, trifluormetoksy, $-NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-O(C_{1-4} \text{ alkyl})$ og $S(O)_n(C_{1-4} \text{ alkyl})$;

R_2 er valgt fra gruppen bestående av $-XR_A$ og Y, hvor $-X$, R_A og Y er definert nedenfor
10 med det forbehold at R_2 ikke er $-NH_2$; og

R_3 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, C_{1-4} alkyl, $-O(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})(C_{1-4} \text{ alkyl})$ og $-S(O)_n(C_{1-4} \text{ alkyl})$, halogenalkyl, trifluormetyl, trifluormetoksy og Y;

R_4 er fraværende eller et oksygenatom;

15 Ar er fenyl, mono-, di- eller tri-substituert med R_C , eller

Ar er valgt fra gruppen bestående av:

naftyl, pyridyl, pyridonyl, pyrimidinyl og tiofenyl som hver er usubstituert eller mono-, di- eller tri-substituert med R_C ;

med det forbehold at hvis Ar er fenyl substituert med halogen, naftyl eller naftyl
20 substituert med halogen, da er forbindelsene hvor R_3 er hydrogen utelukket;

R_A og R_B , som kan være like eller forskjellige, uavhengig er valgt i hvert tilfelle fra gruppen bestående av: hydrogen og lineære, forgrenete eller cykliske alkylgrupper bestående av 1 til 8 karbonatomer, som kan inneholde én eller flere dobbelt- eller trippelbindinger, som hver kan være ytterligere substituert med én eller flere
25 substituent(er) valgt fra okso, hydrokso, halogen, $-O(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-NHC(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})C(=O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-NHS(O)_n(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-S(O)_n(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-S(O)_nNH(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-S(O)_nN(C_{1-4} \text{ alkyl})(C_{1-4} \text{ alkyl})$ og Z;

R_C uavhengig er valgt i hvert tilfelle fra gruppen bestående av halogen, cyano, halogenalkyl, trifluormetyl, trifluormetoksy, hydroksy, amino og C_{1-6} alkyl eventuelt substituert med 0-2 R_D , C_{2-6} alkenyl substituert med 0-2 R_D , C_{1-4} alkynyl substituert med 0-2 R_D , C_{3-7} cykloalkyl substituert med 0-2 R_D , (C_{3-7} cykloalkyl) C_{1-4} alkyl substituert med 0-2 R_D , $-O(C_{1-4}$ alkyl) substituert med 0-2 R_D , $-NH(C_{1-4}$ alkyl) substituert med 0-2 R_D , $-N(C_{1-4}$ alkyl)(C_{1-4} alkyl) hver uavhengig substituert med 0-2 R_D , $-X_{R_A}$ og Y;

R_D uavhengig er valgt i hvert tilfelle gruppen bestående av halogen, hydroksy, cyano, C_{1-4} alkyl, $-O(C_{1-4}$ alkyl), $-NH(C_{1-4}$ alkyl), $-N(C_{1-4}$ alkyl)(C_{1-4} alkyl), morfolino, pyrrolidino, piperidino, tiomorfolino, piperazino, 4-hydroksypiperidino, $-S(O)_n(C_{1-4}$ alkyl), trifluormetyl, trifluormetoksy, $CO(C_{1-4}$ alkyl), $CONH(C_{1-4}$ alkyl), $CON(C_{1-4}$ alkyl)(C_{1-4} alkyl), $-X_{R_A}$ og Y;

X uavhengig er valgt i hvert tilfelle fra gruppen bestående av $-CH_2-$, $-CHR_B-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-S(O)_n-$, $-NH-$, $-NR_B-$, $-C(=O)NH-$, $-C(=O)NR_B-$, $-S(O)_nNH-$, $-S(O)_nNR_B-$, $-OC(=S)S-$, $-NHC(=O)-$, $-NR_BC(=O)-$, $-NHS(O)_n-$, $-OSiH_n(C_{1-4}alkyl)_{2-n}-$ og $-NR_BS(O)_n-$; og

Y og Z uavhengig er valgt i hvert tilfelle fra gruppen bestående av: 3- til 7-leddete karbocykliske og heterocykliske grupper, som er mettet, umettet eller aromatisk, som kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, halogenalkyl, okso, hydroksy, amino, C_{1-4} alkyl, $-O(C_{1-4}$ alkyl), $-NH(C_{1-4}$ alkyl), $-N(C_{1-4}$ alkyl)(C_{1-4} alkyl) og $-S(O)_n(C_{1-4}$ alkyl) og nevnte 3- til 7-leddete heterocykliske grupper inneholder ett eller flere heteroatom(er) valgt fra N, O og S, idet bindingspunktet er enten karbon eller nitrogen; og

n uavhengig er valgt i hvert tilfelle fra 0, 1 og 2.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor Ar er substituert fenyl.

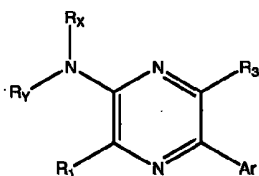
3. Forbindelse ifølge krav 1, hvori R_4 er fraværende og Ar er fenyl, mono-, di- eller tri-substituert med R_C .

4. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R_4 er fraværende og Ar er fenyl, mono-, di- eller tri-substituert med R_C og R_1 og R_3 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, metyl, etyl, etoksy og metoksy.

5. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R_4 er fraværende og Ar er fenyl, mono-, di- eller tri-substituert med R_C ; og R_A og R_B , som kan være like eller forskjellige, uavhengig er lineære, forgrenete eller cykliske alkylgrupper som har fra 1 til 8 karbonatomer, som kan inneholde én eller flere dobbelt- eller trippelbindinger.

6. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R_4 er fraværende og Ar er fenyl mono-, di- eller tri-substituert med R_C ; R_A og R_B , som kan være like eller forskjellige, uavhengig er valgt i hvert tilfelle fra gruppen bestående av: lineære, forgrenete og cykliske alkylgrupper som har fra 1 til 8 karbonatomer, som kan inneholde én eller flere dobbelt- eller trippelbindinger; og R_1 og R_3 uavhengig er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, metyl, etyl, etoksy og metoksy.

7. Forbindelse med formel:



Formel A

hvor

R_X og R_Y er like eller forskjellige og uavhengig er valgt lineære, forgrenete eller cykliske alkylgrupper som har fra 1 til 8 karbonatomer, som kan inneholde én eller flere dobbelt- eller trippelbindinger, som hver kan være ytterligere substituert med én eller flere

substituent(er) uafhængig valgt fra hydroksy, halogen, $-O(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})(C_{1-4} \text{ alkyl})$ og eventuelt substitueret fenyl.

8. Forbindelse ifølge krav 7, hvor Ar er fenyl, mono-, di- eller tri-substitueret med R_C ; og R_1 og R_3 uafhængig er valgt fra gruppen bestående af hydrogen, halogen, metyl, etyl, etoksy og metoksy.

9. Forbindelse ifølge krav 7, hvor:

R_1 og R_3 uafhængig er valgt fra halogen, C_{1-4} alkyl, $-O(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})(C_{1-4} \text{ alkyl})$, halogenalkyl, trifluormetyl og trifluormetoksy; og

Ar er fenyl, som er mono-, di- eller trisubstitueret med én eller flere substituent(er) uafhængig valgt fra:

halogen, cyano, halogenalkyl, trifluormetyl, trifluormetoksy, hydroksy, amino og C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoksy, C_{1-4} alkoksy(C_{1-4} alkoksy), mono- eller di(C_{1-4})amino(C_{1-4} alkoksy), og mono- eller di(C_{1-4} alkyl)amino.

10. Forbindelse ifølge krav 7, hvor:

R_X er hydrogen;

R_Y er valgt fra gruppen bestående af:

lineære, forgrenete eller cykliske alkylgrupper som har fra 1 til 8 karbonatomer, som kan indeholde én eller flere dobbelt- eller trippelbindinger;

R_1 og R_3 uafhængig er valgt fra halogen, C_{1-4} alkyl, $-O(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})(C_{1-4} \text{ alkyl})$, halogenalkyl, trifluormetyl og trifluormetoksy; og

Ar er fenyl, som er mono-, di- eller trisubstitueret med substituent(er) uafhængig valgt fra: halogen, cyano, halogenalkyl, trifluormetyl, trifluormetoksy, hydroksy, amino og C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoksy, C_{1-4} alkoksy(C_{1-4} alkoksy), mono- eller di(C_{1-4})amino(C_{1-4} alkoksy), og mono- eller di(C_{1-4} alkyl)amino.

11. Forbindelse ifølge krav 7, hvor:

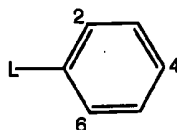
R_X er hydrogen;

R_Y er valgt fra gruppen bestående af:

lineære, forgrenete eller cykliske alkylgrupper som har fra 1 til 8 karbonatomer, som kan inneholde én eller flere dobbelt- eller trippelbindinger;

R_1 og R_3 uavhengig er valgt fra halogen, C_{1-4} alkyl, $-O(C_{1-4}$ alkyl), $-NH(C_{1-4}$ alkyl), $-N(C_{1-4}$ alkyl)(C_{1-4} alkyl), halogenalkyl, trifluormetyl og trifluormetoksy; og

5 Ar er en fenylgruppe med formelen:



hvor L indikerer en binding til pyrazinringen i Formel A;

og fenylgruppen er substituert i én, to eller tre av stillingene 2, 4 og 6 med substituent(er) uavhengig valgt fra:

10 halogen, cyano, halogenalkyl, trifluormetyl, trifluormetoksy, hydroksy, amino og C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoksy, C_{1-4} alkoksy(C_{1-4} alkoksy), mono- eller di(C_{1-4})amino(C_{1-4} alkoksy), og mono- eller di(C_{1-4} alkyl)amino.

12. Forbindelse ifølge krav 7, hvor:

15 R_X er hydrogen;

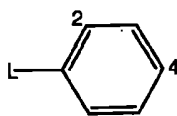
R_Y er valgt fra gruppen bestående av:

lineære, forgrenete eller cykliske alkylgrupper som har fra 1 til 8 karbonatomer, som kan inneholde én eller flere dobbelt- eller trippelbindinger;

R_1 og R_3 uavhengig er valgt fra halogen, C_{1-4} alkyl, $-O(C_{1-4}$ alkyl), $-NH(C_{1-4}$ alkyl),

20 $-N(C_{1-4}$ alkyl)(C_{1-4} alkyl), halogenalkyl, trifluormetyl og trifluormetoksy; og

Ar er en fenylgruppe med formelen:

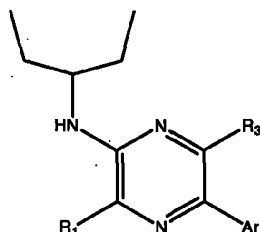


hvor L indikerer en binding til pyrazinringen i Formel A;

og fenylgruppen er substituert i stillinger 2 og 4 med substituent(er) uavhengig valgt fra:

25 halogen, cyano, halogenalkyl, trifluormetyl, trifluormetoksy, hydroksy, amino og C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoksy, C_{1-4} alkoksy(C_{1-4} alkoksy), mono- eller di(C_{1-4})amino(C_{1-4} alkoksy), og mono- eller di(C_{1-4} alkyl)amino.

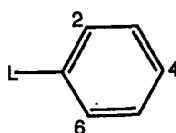
13. Forbindelse ifølge krav 7, med formelen:



hvor:

R₁ og R₃ uafhængig er valgt i hvert tilfælde fra halogen, C₁₋₄ alkyl, -O(C₁₋₄ alkyl), -NH(C₁₋₄ alkyl), -N(C₁₋₄ alkyl)(C₁₋₄ alkyl), halogenalkyl, trifluormetyl og trifluormetoksy; og

Ar er en fenylgruppe med formelen:

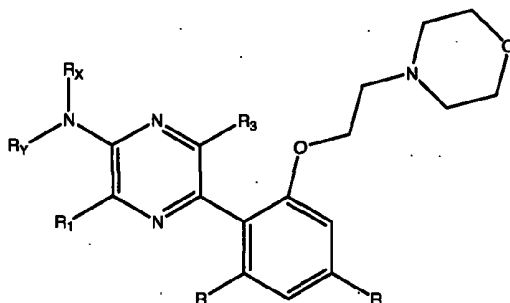


hvor L indikerer en binding til pyrazinringen i Formel A;

og fenylgruppen er substitueret i én, to eller tre af stillingene 2, 4 og 6 med substituent(er) uafhængig valgt fra:

halogen, cyano, halogenalkyl, trifluormetyl, trifluormetoksy, hydroksy, amino og C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄alkoksy, C₁₋₄alkoksy(C₁₋₄alkoksy), mono- eller di(C₁₋₄)amino(C₁₋₄alkoksy), og mono- eller di(C₁₋₄ alkyl)amino.

14. Forbindelse ifølge krav 7, med formelen:



hvor

R uafhængig er valgt i hvert tilfælde fra gruppen bestående af: hydrogen, halogen, cyano, halogenalkyl, trifluormetyl, trifluormetoksy, hydroksy, amino, C₁₋₆alkyl, C₁₋

alkoksy, C₁₋₄alkoksy(C₁₋₄alkoksy), mono- eller di(C₁₋₄)amino(C₁₋₄alkoksy); og
mono- eller di(C₁₋₄ alkyl)amino; og

R₁ og R₃ uavhengig er valgt fra halogen, C₁₋₄ alkyl, -O(C₁₋₄ alkyl), -NH(C₁₋₄ alkyl),
-N(C₁₋₄ alkyl)(C₁₋₄ alkyl), halogenalkyl, trifluormetyl og trifluormetoksy.

5

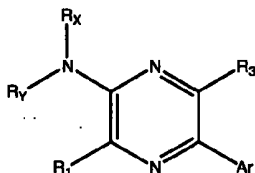
15. Forbindelse ifølge krav 7, hvor Ar er fenyl, som er mono-, di- eller tri-substituert
med R_C;

R_X og R_Y, som kan være like eller forskjellige, uavhengig er valgt i hvert tilfelle fra
gruppen bestående av: lineære, forgrenete og cycliske alkylgrupper som har fra 1
til 8 karbonatomer, som kan inneholde én eller flere dobbelt- eller
trippelbindinger; og

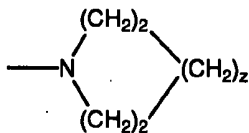
10

R₁ og R₃ uavhengig er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, metyl, etyl,
etoksy og metoksy.

15 16. Forbindelse ifølge krav 1, med formelen:



hvor R_X og R_Y uavhengig er hydrogen eller C₁₋₈ alkyl; eller
NR_XR_Y er:

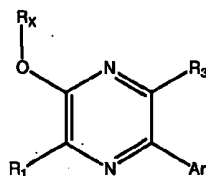


20

hvor z er 0 eller 1.

25

17. Forbindelse med formel:



Formel B

hvor:

- 5 R_x er valgt fra gruppen bestående av:

lineære, forgrenete eller cycliske alkylgrupper, omfattende (cykloalkyl)alkylgrupper, som har fra 1 til 8 karbonatomer, som kan inneholde én eller flere dobbelt- eller trippelbindinger, som hver kan være ytterligere substituert med én eller flere substituent(er) uavhengig valgt fra

- 10 (a) hydroksy, halogen, $-O(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})(C_{1-4} \text{ alkyl})$ og
- (b) 3- til 7-leddet karbocykliske og heterocykliske grupper, som er mettet, umettet eller aromatisk, som kan være substituert med én eller flere substituent(er) valgt fra halogen, halogenalkyl, okso, hydroksy, amino,
- 15 $C_{1-4} \text{ alkyl}$, $-O(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$ og $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})(C_{1-4} \text{ alkyl})$ og hvor nevnte 3- til 7-leddet heterocykliske grupper inneholder ett eller flere heteroatom(er) valgt fra N, O og S, idet bindingspunktet er enten karbon eller nitrogen.

- 20 18. Forbindelse ifølge krav 17, hvor:

R_x er valgt fra lineære, forgrenete eller cycliske alkylgrupper inneholdende 1 til 8 karbonatomer, som kan inneholde én eller flere dobbelt- eller trippelbindinger; og;

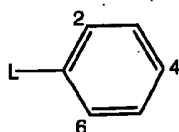
R_1 og R_3 uavhengig er valgt fra halogen, $C_{1-4} \text{ alkyl}$, $-O(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})(C_{1-4} \text{ alkyl})$, halogenalkyl, trifluormetyl og trifluormetoksy; og

25 Ar er fenyl, som er mono-, di- eller trisubstituert med én eller flere substituent(er) uavhengig valgt fra:

halogen, cyano, halogenalkyl, trifluormetyl, trifluormetoksy, hydroksy, amino og C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoksy, C_{1-4} alkoksy(C_{1-4} alkoksy), mono- eller $di(C_{1-4})$ amino(C_{1-4} alkoksy), og mono- eller $di(C_{1-4}$ alkyl)amino.

- 5 19. Forbindelse ifølge krav 18, hvor:

Ar er en fenylgruppe med formelen:



hvor L indikerer en binding til pyrazinringen i Formel B;

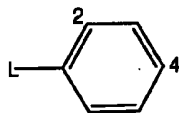
og fenylgruppen er substitueret i én, to eller tre af stillingene 2, 4 og 6 med

- 10 substituent(er) uafhængig valgt fra:

halogen, cyano, halogenalkyl, trifluormetyl, trifluormetoksy, hydroksy, amino og C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoksy, C_{1-4} alkoksy(C_{1-4} alkoksy), mono- eller $di(C_{1-4})$ amino(C_{1-4} alkoksy), og mono- eller $di(C_{1-4}$ alkyl)amino.

- 15 20. Forbindelse ifølge krav 18, hvor:

Ar er en fenylgruppe med formelen:

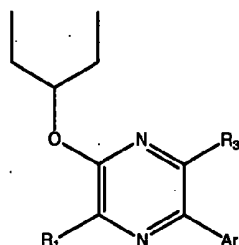


hvor L indikerer en binding til pyrazinringen i Formel B;

og fenylgruppen er substitueret i stillinger 2 og 4 med substituent(er) uafhængig valgt fra

- 20 halogen, cyano, halogenalkyl, trifluormetyl, trifluormetoksy, hydroksy, amino, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoksy, C_{1-4} alkoksy(C_{1-4} alkoksy), mono- eller $di(C_{1-4})$ amino(C_{1-4} alkoksy), og mono- eller $di(C_{1-4}$ alkyl)amino.

21. Forbindelse ifølge krav 17, med formelen:

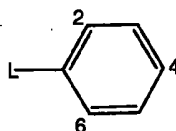


hvor:

R_1 og R_3 uafhængig er valgt fra halogen, C_{1-4} alkyl, $-O(C_{1-4}$ alkyl), $-NH(C_{1-4}$ alkyl),

5 $-N(C_{1-4}$ alkyl)(C_{1-4} alkyl), halogenalkyl, trifluormetyl og trifluormetoksy; og

Ar er en fenylgruppe med formelen:



hvor L indikerer en binding til pyrazinringen i Formel B;

og fenylgruppen er substitueret i én, to eller tre af stillingene 2, 4 og 6 med

10 substituent(er)uafhængig valgt fra:

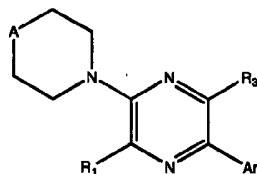
halogen, cyano, halogenalkyl, trifluormetyl, trifluormetoksy, hydrokxy, amino,

C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoksy, C_{1-4} alkoksy(C_{1-4} alkoksy), mono- eller

di(C_{1-4})amino(C_{1-4} alkoksy), og mono- eller di(C_{1-4} alkyl)amino.

15 22. Forbindelse ifølge krav 17, hvor R_1 og R_3 uafhængig er valgt fra gruppen bestående af hydrogen, halogen, metyl, etyl, etoksy og metoksy.

23. Forbindelse ifølge krav 1, med formelen:



20 hvor A er NR_A eller O.

24. Forbindelse ifølge krav 1, hvor, i en standard in vitro CRF reseptor bindingsmåling viser forbindelsen en IC_{50} -verdi mindre enn eller lik 1 mikromolar.
25. Anvendelse av en effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1, til fremstilling
5 av et farmasøytisk preparat for modulering av CRF-reseptorfunksjon.
26. Anvendelse av en effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav ,1 til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av en CNS-forstyrrelse eller sykdom.
- 10 27. Anvendelse ifølge krav 26 hvor CNS-forstyrrelsen eller sykdommen er en angst-forstyrrelse, stress-relatert forstyrrelse eller spiseforstyrrelse.
28. Forbindelse ifølge krav 1, hvor i en standard in vitro natriumkanalfunksjons-
måling forbindelsen ikke viser noen som helst statistisk signifikant aktivitet ved $p < 0,05$
15 nivå av betydning.
29. Anvendelse ifølge krav 26, hvor CNS-sykdommen eller forstyrrelsen er depresjon eller en bipolar forstyrrelse.
- 20 30. Anvendelse ifølge krav 26, hvor CNS-sykdommen eller forstyrrelsen er anoreksi nervosa, bulimi nervosa eller fedme.
31. Anvendelse ifølge krav 26, hvor i en standard in vitro CRF-reseptor-
bindingsmåling forbindelsen viser en IC_{50} -verdi mindre enn eller lik 1 mikromolar.
25
32. Anvendelse ifølge krav 26, hvor i en standard in vitro CRF-reseptor-
bindingsmåling forbindelsen viser en IC_{50} -verdi mindre enn eller lik 100 nanomolar.
33. Anvendelse ifølge krav 26, hvor i en standard in vitro CRF reseptor
30 bindingsmåling forbindelsen viser en IC_{50} -verdi mindre enn eller lik 10 nanomolar.

34. Anvendelse ifølge krav 26, hvor pasienten er et menneske.
35. Metode for lokalisering av CRF reseptorer i vevsnittprøver omfattende:
kontakt av en prøve av vev med en løslar merket forbindelse ifølge krav 1 under
5 betingelser som tillater binding av forbindelsen til CRF-reseptorer i prøven av vev;
vasking av vevsprøven for å fjerne ikke-bundet forbindelse; og
påvisning av gjenværende bundet forbindelse.
36. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1, for å hemme bindingen av CRF til en
10 CRF1-reseptor hvor forbindelsen foreligger i løsningen omfattende CRF1-reseptoren i en
konsentrasjon tilstrekkelig til å hemme CRF-binding til IMR32-celler in vitro.
37. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1, for å endre den signal-transducerende
aktiviteten til en CRF1-reseptor.
- 15 38. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1, for modulering av G-proteinkoblet
reseptorfunksjon.
39. Anvendelse ifølge krav 38, hvor den G-koblede proteinreseptor er en CRF1-reseptor.
- 20 40. Farmasøytisk preparat omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og en
forbindelse ifølge krav 1.
41. Pakket farmasøytisk preparat omfattende et farmasøytisk preparat ifølge krav 40, i
25 en beholder og instruksjoner for anvendelse av preparatet til å behandle en pasient som
lider av en angstforstyrrelse, en stress-relatert forstyrrelse eller en spiseforstyrrelse.
42. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 5-(2,4-dimetoksyfenyl)-6-etyl-N-(1-
etylpropyl)-3-metoksyprazin-2-amin.

43. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 5-[4-brom-2-(trifluormetoksy)fenyl]-3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)pyrazin-2-amin.
44. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 3-etyl-N-(1-etylpropyl)-6-metoksy-5-[2-metoksy-4-(trifluormetoksy)fenyl] pyrazin-2-amin.
45. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 5-(4-klor-2-metylphenyl)-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoksypyrazin-2-amin.
46. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 5-[2-klor-4-(trifluormetyl)fenyl]-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoksypyrazin-2-amin.
47. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 2-[2,4-bis(trifluormetyl)fenyl]-3,6-dietyl-5-(1-etylpropoksy)pyrazin.
48. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-naftyl)pyrazin-2-amin.
49. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 5-[4-klor-2-(trifluormetyl)fenyl]-3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)pyrazin-2-amin.
50. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-[2-metoksy-6-(trifluormetoksy)fenyl]pyrazin-2-amin.
51. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 5-(2-klor-4-metoksyfenyl)-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoksypyrazin-2-amin.
52. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 5-(2,6-diklor-4-metoksyfenyl)-3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)pyrazin-2-amin.

53. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(3-metyl-1,1'-bifenyl-4-yl)pyrazin-2-amin.
54. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 5-[2,4-bis(trifluormetyl)fenyl]-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoksypyrazin-2-amin.
55. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 2-(2,4-diklorfenyl)-3,6-dietyl-5-(1-metylbutoksy)pyrazin.
56. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 2,5-dietyl-3-(1-isopropyl-2-metylpropoksy)-6-[4-metoksy-2-(trifluormetoksy)fenyl]pyrazin.
57. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 2,5-dietyl-3-(1-isopropyl-2-metylpropoksy)-6-[2-metyl-4-(trifluormetoksy)fenyl]pyrazin.
58. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 5-[4-klor-2-(trifluormetyl)fenyl]-N-(1-etylpropyl)-3-metoksy-6-metylpyrazin-2-amin.
59. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen N-(1-etylpropyl)-3-metoksy-5-[2-metoksy-4-(trifluormetoksy)fenyl]-6-metylpyrazin-2-amin.
60. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 5-[4-klor-2-(trifluormetyl)fenyl]-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoksypyrazin-2-amin.
61. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 3-etyl-N-(1-etylpropyl)-6-metoksy-5-[2-metyl-4-(trifluormetoksy)fenyl]pyrazin-2-amin.
62. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 5-(2,4-dimetylphenyl)-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoksypyrazin-2-amin.

63. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 5-(2-klor-4-etoksyfenyl)-N-(1-etylpropyl)-3-metoksy-6-metylpyrazin-2-amin.
64. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen O-(3-klor-4-{5-[(1-etylpropyl)amino]-6-metoksy-3-metylpyrazin-2-yl}fenyl) S-propyl (ditiokarbonat).
65. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 2,5-dietyl-3-(1-etylpropoksy)-6-[2-metoksy-4,6-bis(trifluormetyl)fenyl]pyrazin.
66. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(4-fluor-2-metoksyfenyl)pyrazin-2-amin.
67. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 5-(2-klor-4-metylphenyl)-3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)pyrazin-2-amin.
68. Forbindelse ifølge krav 1 med betegnelsen 5-(4-klor-2-metoksyfenyl)-3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)pyrazin-2-amin.
69. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen O-(3-klor-4-{3,6-dietyl-5-[(1-etylpropyl)amino]pyrazin-2-yl}fenyl) S-propyl (ditiokarbonat).
70. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 5-(4-klor-2,6-dimetoksyfenyl)-N-(1-etylpropyl)-3-metoksy-6-metylpyrazin-2-amin.
71. Forbindelse ifølge krav 1 med betegnelsen 2-(2,4-dimetoksyfenyl)-3,6-dietyl-5-(1-etylbutoksy)pyrazin.
72. Forbindelse ifølge krav 1 med betegnelsen 5-[4-(1,3-dioksolan-2-yl)-2,6-dimetoksyfenyl]-N-(1-etylpropyl)-3-metoksy-6-metylpyrazin-2-amin.

73. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 5-(4-etoksy-2-metoksyfenyl)-3-etyl-N-(1-etylpropyl)-6-metoksypyrazin-2-amin.
74. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoksy-5-(2-metoksy-6-metylfenyl)pyrazin-2-amin.
75. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 2-(2-klor-4-metoksyfenyl)-3,6-dietyl-5-(1-isopropyl-2-metylpropoksy)pyrazin.
76. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 2-(4-{5-[(1-etylpropyl)amino]-6-metoksy-3-metylpyrazin-2-yl}-3,5-dimetoksyfenyl)propan-2-ol.
77. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 5-(4-klor-2-etoksyfenyl)-N-(1-etylpropyl)-3-metoksy-6-metylpyrazin-2-amin.
78. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 3-etyl-5-(2-etyl-4-metoksyfenyl)-N-(1-etylpropyl)-6-metoksypyrazin-2-amin.
79. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 5-(4-klor-2-etoksyfenyl)-3-etyl-N-(1-etylpropyl)-6-metoksypyrazin-2-amin.
80. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 5-(2-klor-4-isopropoksyfenyl)-3-etyl-N-(1-etylpropyl)-6-metoksypyrazin-2-amin.
81. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 5-[2-klor-4-(1-etylpropoksy)fenyl]-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoksypyrazin-2-amin.
82. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 5-[2-klor-4-(1-etylpropoksy)fenyl]-N-(1-etylpropyl)-3-metoksy-6-metylpyrazin-2-amin.

83. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 5-(2,4-diklorfenyl)-N-(1-etylpropyl)-6-metoksy-3-metylpyrazin-2-amin.
84. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 5-[2'-klor-4',5-bis(trifluormetyl)-1,1'-bifenyl-2-yl]-N-(1-etylpropyl)-6-metoksy-3-metylpyrazin-2-amin.
85. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen N-(1-etylpropyl)-5-(4-fluor-2-metoksyfenyl)-6-metoksy-3-metylpyrazin-2-amin.
86. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 5-(2,4-dimetylphenyl)-N-(1-etylpropyl)-6-metoksy-3-metylpyrazin-2-amin.
87. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 2,5-dietyl-3-(2-etyl-4-metoksyfenyl)-6-(1-isopropyl-2-metylpropoksy)pyrazin.
88. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 5-(4-etoksy-2-isopropoksyfenyl)-N-(1-etylpropyl)-3-metoksy-6-metylpyrazin-2-amin.
89. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 5-[2-klor-4-(1-etylpropoksy)fenyl]-3-etyl-N-(1-etylpropyl)-6-metoksypyrazin-2-amin.
90. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 2-[2-klor-4-(trifluormetyl)fenyl]-3,6-dietyl-5-(1-etylbutoksy)pyrazin.
91. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen N-(1-etylpropyl)-5-[4-(1-fluoretyl)-2,6-dimetoksyfenyl]-3-metoksy-6-metylpyrazin-2-amin.
92. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 5-[2-klor-4-(2-metoksyetoksy)fenyl]-N-(1-etylpropyl)-3-metoksy-6-metylpyrazin-2-amin.

93. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 5-[4-(difluormetoksy)-2-metoksyfenyl]-N-(1-etylpropyl)-3-metoksy-6-metylpyrazin-2-amin.
94. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 5-{2-[(dimetylamino)metyl]-4-metoksyfenyl}-N-(1-etylpropyl)-3-metoksy-6-metylpyrazin-2-amin.
95. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen (2-{5-[(1-etylpropyl)amino]-6-metoksy-3-metylpyrazin-2-yl}-5-metoksyfenyl)metanol.
96. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 5-[4-(difluormetoksy)-2-metoksyfenyl]-3-etyl-N-(1-etylpropyl)-6-metoksy-pyrazin-2-amin.
97. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 2-(2-klor-4-propoksyfenyl)-3,6-dietyl-5-(1-etylpropoksy)pyrazin.
98. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 2-[2-klor-4-(cyklopropylmetoksy)-fenyl]-3,6-dietyl-5-(1-etylpropoksy)pyrazin.
99. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 2-[2-klor-4-(2-fluoretoksy)fenyl]-3,6-dietyl-5-(1-etylpropoksy)pyrazin.
100. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen N-(1-etylpropyl)-5-(4-isopropoksy-2-metoksyfenyl)-3-metoksy-6-metylpyrazin-2-amin.
101. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 2-(4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oksy}-2-isopropoksyfenyl)-3,6-dietyl-5-(1-etylpropoksy)pyrazin.
102. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 2-(4-etoksy-2-metoksyfenyl)-3,6-dietyl-5-(1-etylpropoksy)pyrazin.

103. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 2-(2,6-dimetoksyfenyl)-3,6-dietyl-5-(1-etylbutoksy)pyrazin.
104. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 4-{3-etyl-5-[(1-etylpropyl)amino]-6-
5 metoksy-pyrazin-2-yl}-3-metoksyfenol.
105. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 6-etyl-N-(1-etylpropyl)-5-(4-isopropoksy-2-metoksyfenyl)-3-metoksy-pyrazin-2-amin.
106. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 4-[3,6-dietyl-5-(1-isopropyl-2-metylpropoksy)pyrazin-2-yl]-3-etylphenol.
107. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 3-etyl-N-(1-etylpropyl)-5-[4-fluor-2-(trifluormetyl)fenyl]-6-metoksy-pyrazin-2-amin.
108. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 2,5-dietyl-3-(1-isopropyl-2-metylpropoksy)-6-mesitylpyrazin.
109. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 2,5-dietyl-3-(1-etylpropoksy)-6-(4-
20 metoksy-2-metylphenyl)pyrazin.
110. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 2,5-dietyl-3-[4-metoksy-2-(trifluormetoksy)fenyl]-6-(1-propylbutoksy)pyrazin.
111. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 6-klor-5-[2-metoksy-4-(trifluormetoksy)fenyl]pyrazin-2-amin.
112. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 2-(4-butoksy-2-klorfenyl)-3,6-dietyl-5-(1-etylbutoksy)pyrazin.

113. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 3-brom-N-(1-etylpropyl)-6-metoksy-5-[2-metoksy-4-(trifluormetoksy)fenyl]pyrazin-2-amin.
114. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 2-(4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oksy}-2-etoksyfenyl)-3,6-dietyl-5-(1-etylpropoksy)pyrazin.
115. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 6-metoksy-5-[2-metoksy-4-(trifluormetoksy)fenyl]pyrazin-2-ylformamid.
116. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 2,5-dietyl-3-(2-etylbutyl)-6-[2-metoksy-4-(trifluormetoksy)fenyl]pyrazin.
117. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 2,5-dietyl-3-(1-etylpropoksy)-6-(2-isopropoksy-4-propoksyfenyl)pyrazin.
118. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 2-(sek-butylio)-5-(2,4-dimetoksyfenyl)-3,6-dietylpyrazin.
119. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 5-(4-klor-2,6-dimetoksyfenyl)-6-metoksy-pyrazin-2-amin.
120. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-metyl-4-klorfenyl)pyrazin-2-amin.
121. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-metyl-4-fluorfenyl)pyrazin-2-amin.
122. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 3,6-dietyl-N,N-(2-metoksyetyl)-5-(2,4-diklorfenyl)pyrazin-2-amin.

123. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 3,6-dietyl-N-propyl-N-(cyklopropylmetyl)-5-(2,4-diklorfenyl)pyrazin-2-amin.
124. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 3,6-dietyl-2-(1-etylpropoksy)-5-(2-
5 metoksy-4,6-dimetylphenyl)pyrazin.
125. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 3,6-dimetyl-2-(1-etylpropoksy)-5-(2,4-diklorfenyl)pyrazin.
- 10 126. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 3,6-dietyl-2-(1-etylpropoksy)-5-(2-hydroksy-4,6-dimetylphenyl)pyrazin.
127. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 3,6-dietyl-2-(1-etylpropoksy)-5-(2,4-diklorfenyl)pyrazin.
- 15 128. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 3,6-dimetyl-N-(1-metoksy-2-butyl)-5-(2,4-dimetoksyphenyl) pyrazin-2-amin.
129. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 2-(2,4-diklorfenyl)-5-[2-
20 (metoksymetyl)pyrrolidin-1-yl]-3,6-dimetylpyrazin.
130. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 2-(2,4-dimetoksyphenyl)-5-[2-(metoksymetyl) pyrrolidin-1-yl]-3,6-dimetylpyrazin.
- 25 131. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 3,6-dimetyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-metyl-4-klorfenyl)pyrazin-2-amin.
132. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 3,6-dimetyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-trifluormetyl-4-dimetylaminofenyl)pyrazin-2-amin.

133. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-trifluormetoksy-4-metoksyfenyl)pyrazin-2-amin.
134. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-metoksy-4-trifluormetylphenyl)pyrazin-2-amin.
135. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-trifluormetyl-4-metoksyphenyl)pyrazin-2-amin.
136. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-metoksy-4-metylphenyl)pyrazin-2-amin.
137. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 3,6-dietyl-N-(1-metoksy-2-butyl)-5-(2-klor-4-dimetylaminofenyl)pyrazin-2-amin.
138. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 3,6-dietyl-N-(1-metylpropyl)-5-(2-klor-4-dimetylaminofenyl)pyrazin-2-amin.
139. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 3,6-dietyl-N-(2-metylpropyl)-5-(2-klor-4-dimetylaminofenyl)pyrazin-2-amin.
140. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 3,6-dietyl-N-(2-fenyletyl)-5-(2-klor-4-dimetylphenyl)pyrazin-2-amin.
141. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 3,6-dietyl-N-(1-propylbutyl)-5-(2-trifluormetyl-4-dimetylaminofenyl) pyrazin-2-amin.
142. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 3,6-dietyl-N-(1-metoksy-2-butyl)-5-(2-trifluormetyl-4-dimetylaminofenyl) pyrazin-2-amin.

143. Forbindelse ifølge krav 1, med betegnelsen 2-(2,6-dimetoksy-4-klor-fenyl)-6-etyl-5-(1-etylpropoksy)-3-metoksypyrazin.
144. Forbindelse betegnet 2-(2-metoksy-5-trifluormetoksyfenyl)-3-etyl-6-metylamino-5-(1-etylpropoksy)-pyrazin.
145. Anvendelse av en effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1, for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av en CNS-forstyrrelse eller sykdom, hvori mellom 0,1 til 140 mg pr. kg kroppsvekt pr. dag av forbindelsen administreres til en pasient.
146. Anvendelse ifølge krav 145, hvor CNS-forstyrrelsen eller sykdommen er en angstforstyrrelse, stress-relatert forstyrrelse eller spiseforstyrrelse.
147. Farmasøytisk preparat omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og en forbindelse av forbindelse ifølge krav 1.
148. Forbindelse ifølge krav 1, hvor, i en standard in vitro CRF reseptor bindingsmåling forbindelsen viser en IC_{50} -verdi mindre enn eller lik 1 mikromolar.
149. Anvendelse av en effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1, for fremstilling av et farmasøytisk preparat for modulering av CRF-reseptorfunksjon.
150. Anvendelse av en effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1, for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av en CNS-forstyrrelse eller sykdom.
151. Anvendelse ifølge krav 150 hvor CNS-forstyrrelsen eller sykdommen er en angstforstyrrelse, stress-relatert forstyrrelse eller spiseforstyrrelse.

152. Forbindelse ifølge krav 1, hvor i en standard in vitro natriumkanal funksjonell måling forbindelsen ikke viser noen som helst statistisk signifikant aktivitet ved $p < 0,05$ nivå av betydning.
- 5 153. Anvendelse ifølge krav 150, hvor CNS-sykdommen eller forstyrrelsen er depresjon eller en bipolar forstyrrelse.
154. Anvendelse ifølge krav 150, hvor CNS-sykdommen eller forstyrrelsen er anoreksi nervosa, bulimi nervosa eller fedme.
- 10 155. Anvendelse ifølge krav 150, hvor i en standard in vitro CRF-reseptor-bindingsmåling forbindelsen viser en IC_{50} -verdi mindre enn eller lik 1 mikromolar.
- 15 156. Anvendelse ifølge krav 150, hvor i en standard in vitro CRF-reseptor-bindingsmåling forbindelsen viser en IC_{50} -verdi mindre enn eller lik 100 nanomolar.
157. Anvendelse ifølge krav 150, hvor i en standard in vitro CRF-reseptor-bindingsmåling forbindelsen viser en IC_{50} -verdi mindre enn eller lik 10 nanomolar.
- 20 158. Anvendelse ifølge krav 150, hvor pasienten er et menneske.
159. Anvendelse av en påviselig merket forbindelse ifølge krav 1, for lokalisering av CRF-reseptorer i vevsnittprøver hvori vevet kontaktes med den påviselig merkete forbindelse ifølge krav 1, vevet vaskes og den gjenværende forbindelse som er bundet til
- 25 CRF-reseptoren påvises.
160. Pakket farmasøytisk preparat omfattende et farmasøytisk preparat ifølge krav 147, i en beholder og instruksjoner for anvendelse av preparatet til å behandle en pasient som lider av en angstforstyrrelse, en stress-relatert forstyrrelse eller en spiseforstyrrelse.