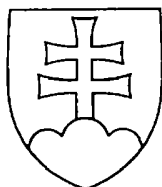


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1154-2002

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

C07D241/00

- (22) Dátum podania prihlášky: **16. 2. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/182 934**
60/206 455
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **16. 2. 2000**
22. 5. 2000
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US, US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 3. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **3/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US01/05264**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO01/60806**

(71) Prihlasovateľ: **NEUROGEN CORPORATION, Branford, CT, US;**

(72) Pôvodca: **Yoon Taeyoung, Guilford, CT, US;**
Ge Ping, Durham, CT, US;
Horvath Raymond F., Guilford, CT, US;
De Lombaert Stephane, Madison, CT, US;
Hodgetts Kevin J., Killingworth, CT, US;
Doller Dario, Wallingford, CT, US;
Zhang Cunyu, Branford, CT, US;

(74) Zástupca: **PATENTSERVIS BRATISLAVA, a. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Substituované arylpyrazíny**

(57) Anotácia:
Arylpyrazínové zlúčeniny, ktoré sa s vysokou afinitou a vysokou selektivitou viažu na receptory faktora regulujúceho výdaj kortikotropného hormónu, CRF1, čo zahŕňa ľudské CRF1 receptory; ich použitie na liečenie porúch a ochorení spojených s CRF1 receptormi, čo zahŕňa poruchy a ochorenia spojené s centrálnou nervovou sústavou, CNS, konkrétne afektívnymi poruchami a ochoreniami a akútnymi a chronickými neurologickými poruchami a ochoreniami.

SK 1154-2002 A3

Substituované arylpyrazíny

Oblasť techniky

Táto prihláška si nárokuje výhodu predbežnej prihlášky USA so sériovým číslom 60/182 934, podanej 16. februára 2000 a predbežnej prihlášky USA so sériovým číslom 60/206 455, podanej 22. mája 2000, ktorých obsahy sú tu zahrnuté v odkazoch.

Predložený vynález sa týka nových arylpyrazínových zlúčenín, ktorých užitočné farmakologické vlastnosti spočívajú v tom, že sa viažu na bunkové receptory, ktoré zahŕňajú receptory faktora regulujúceho výdaj kortikotropného hormónu (CRF receptory). Určité zlúčeniny z tejto skupiny sa môžu viazať na tieto receptory a modulovať ich aktivitu. Dôležité je, že zlúčeniny vynálezu zahŕňajú zlúčeniny, ktoré sa s vysokou selektivitou a/alebo vysokou afinitou viažu na receptory CRF1 (receptory faktora regulujúceho výdaj kortikotropného hormónu typu 1). Tento vynález sa tiež týka farmaceutických činidiel, napr. v liečbe duševných porúch a neurologických ochorení, v ktorých je zahrnutá hlboká depresia, poruchy spojené s úzkostnými stavmi, posttraumatická stresová porucha, supranukleárna paralýza a poruchy prijímania potravy, rovnako ako liečenie imunologických, kardiovaskulárnych alebo srdcových ochorení a hypersenzitivity hrubého čreva spojené s psychopatologickou poruchou a stresom. Tento vynález sa navyše týka použitia týchto zlúčenín ako sond pre lokalizáciu bunkových receptorov v tkanivových rezoch.

Doterajší stav techniky

Faktor regulujúci výdaj kortikotropného hormónu (CRF), peptid zo 41 aminokyselín, je primárny fyziologický regulátor vylučovanie peptidu odvodeného od proopiomelanokortínu (POMC) z predného laloku hypofýzy. Navyše, k jeho endokrinnej úlohe v hypofýze ukázala imunohistochemická lokalizácia CRF, že tento hormón má širokú distribúciu v centrálnej nervovej sústave mimo hypofýzy a že má široké spektrum autonómnych, elektrofyziologických a behaviorálnych účinkov, ktoré sú v súlade s neurotransmitterovou alebo neuromodulačnou úlohou v mozgu. Tiež sa dokázala jeho dôležitá úloha pri zjednocovaní odpovede imunitného systému na fyziologické, psychologické a imunologické stresory.

Klinické údaje poskytujú dôkaz, že CRF hrá úlohu v duševných poruchách a neurologických chorobách, v ktorých je zahrnutá depresia, poruchy spojené so stavmi úzkosti

a poruchy prijímania potravy. Úloha CRF sa tiež predpokladá v etiológii a patofyziológii Alzheimerovej choroby, Parkinsonovej choroby, Huntintonovej choroby, progresívnej supranukleárnej paralýzy a amyotrofickéj laterálnej sklerózy, pretože tieto sa vzťahujú k porušenej funkcii CRF neurónov v centrálnej nervovej sústave (CNS).

Pri afektívnej poruche alebo hlbokej depresii je u jedincov neužívajúcich liek významne zvýšená koncentrácia CRF v mozgomiešnom moku (CSF). Navyiac u obetí samovrážd je významne znížená hustota CRF receptorov vo frontálnej mozgovej kôre, čo je v súlade s hypersekréciou CRF. Navyiac je u pacientov, ktorí sú v depresii, sa pozoruje utlmená adenokortikotropinová (ACTH) odozva na CRF (podaného vnútrožilovo). Preklinické štúdie na krysách a primátoch, ktorými neboli ľudia, poskytli ďalšiu podporu pre hypotézu, že za symptómy pozorované pri depresii u ľudí môže byť spoluzodpovedná hypersekrécia CRF. Existuje tiež predbežný dôkaz, že tricyklické antidepresíva môžu meniť hladiny CRF a tiež modulovať množstvo CRF receptorov v mozgu.

CRF sú tiež zapojené v etiológii porúch spojených so stavmi úzkosti. CRF má anxiogénne účinky na zvieratá a v rôznych behaviorálnych modeloch stavov úzkosti sa preukázali interakcie medzi benzodiazepínovými/ne benzodiazepínovými anxiolytikami. Predbežné štúdie využívajúce predpokladaného antagonistu CRF receptora (α -helikálneho ovčieho CRF₉₋₄₁) v rôznych behaviorálnych príkladoch ukazujú, že antagonista vykazuje účinky podobné anxiolytikám, ktoré sú kvalitatívne podobné benzodiazepínom. Všetky nerochemické štúdie a štúdie naväzovania receptora preukázali interakcie medzi CRF a benzodiazepínovými anxiolytikami, čím poskytli ďalší dôkaz zapojenia CRF do týchto porúch. Chlórdiazepoxid zosilňuje anxiogénne účinky CRF, a to ako pri konflitnom teste, tak aj pre akustickom teste plašenia krýs. Antagonista benzodiazepínového receptora Ro 15-1788, ktorý samotný nemal pri priebehu konfliktného testu žiadnu behaviorálnu aktivitu, otočil dávkovo závislým spôsobom účinky CRF, zatiaľčo benzodiazepínový inverzný agonista FG 7124 účinky CRF zväčšil.

CRF sú tiež zapojené do patogenézy určitých imunologických, kardiovaskulárnych alebo srdcových ochorení ako je vysoký tlak, tachykardia a zlyhanie srdca dôsledkom nahromadenia krvi, mŕtvica a osteoporóza, rovnako ako predčasného pôrodu, psychosociálnej zakrpatenosti, stresom indukovanej horúčky, vredu, hnačky, pooperačných črevných nepriechodností a hypersenzitivite hrubého čreva spojennej s psychopatologickým neklúdom a stresom.

Mechanizmy a miesta účinku, prostredníctvom ktorých bežné anxiolytiká a antidepresíva vykazujú svoje terapeutické účinky, ešte nie sú úplne objasnené. Ale vznikli už

hypotézy, že sú zapojené do potlačenia hepersekrécie CRF, ktorá sa pozoruje pri týchto poruchách. Zvláštny záujem si zaslúžia štúdie skúmajúce účinky peptidového antagonistu CFR receptora (α -helikálny CRF₉₋₄₁) v rôznych behaviorálnych pokusoch, ktoré preukázali, že antagonista CRF má anxiolytické účinky kvalitatívne podobné benzodiazepínom.

V literatúre boli popísané určité zlúčeniny s malou molekulovou hmotnosťou pre liečenie porúch spojených s CRF (viď článok J. McCarthy et al., Curr. Pharm. Des. 5, 289 (1999)). Žiadna z týchto zlúčenín však nemá arylpyrazínovú štruktúru.

Cox et al. (WO 98/38 174) popísali určité arylpyrazínové deriváty použitých ako blokátory sodíkových kanálikov pre liečbu porúch centrálnej nervovej sústavy. Coxova prihláška však vyžaduje, aby arylpyrazínové zlúčeniny boli substituované dvoma aménovými alebo amidovými skupinami.

Podstata vynálezu

Prihlasovatelia objavili nové arylpyrazínové zlúčeniny zahŕňajúce arylpyrazíny, ktoré sa môžu s vysokou afinitou a vysokou selektivitou viazať na CRF1 receptory, ktoré zahŕňajú CRF1 receptory u ľudí. Vynález tiež zahŕňa spôsoby liečenia porúch a ochorení spojených s CRF1 receptormi, čo zahŕňa poruchy a ochorenia spojené s CNS, konkrétne afektívne poruchy a ochorenia a akútne a chronické neurologické poruchy a ochorenia.

Arylpyrazínové zlúčeniny vynálezu sú s výhodou substituované v polohe 2 kruhu karbocyklickou arylovou skupinou ako je fenylová, naftylová skupina a podobne alebo heteroaromatickou skupinou, konkrétne heteroaromatickou skupinou obsahujúcou dusík ako súčasť kruhu, ako je pyridylová, pyrimidinylová skupina a podobne. Arylpyrazínové zlúčeniny vynálezu sa tiež s výhodou substituujú v polohe 5 kruhu (v polohe para vo vzťahu k arylovému substituentu) substituentom, ktorým nie je vodík, konkrétne nearomatickou skupinou ako je alkylová, alkenylová, alkinylová, heteroalkylová skupina a podobne, s výhodou aminoalkylová skupina a alkoxy skupina. Poloha 3 kruhu pyrazínových zlúčenín vynálezu je s výhodou nesubstituovaná (t.j. je to vodík) alebo substituovaná inou skupinou ako je aminoskupina ($-NH_2$) alebo alkylamidová skupina ($-NHC(=O)$ alkylová skupina, konkrétne $-NHC(=O)C_1$ až C_4 alkylová skupina alebo $-NHC(=O)C_3$ až C_7 cykloalkylová skupina) a/alebo je poloha 5 pyrazínových zlúčenín vynálezu iná ako je vodík, alkylová, aminoalkylová skupina alebo heteroalicyklická skupina obsahujúca dusík.

Zvýhodnenými zlúčeninami vynálezu sú typicky zlúčeniny všeobecného vzorca I,



kde Ar je substituovaná fenylová skupina, výhodne substituovaná naftylová skupina alebo výhodne substituovaná heterocyklická skupina obsahujúca 1 až 3 kruhy a 3 až 8 členov kruhu v každom kruhu a 1 až 3 heteroatómy,

R_1 a R_3 sú každá nezávisle vodík, halogén, kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina, výhodne substituovaná alkylová skupina, výhodne substituovaná alkenylová skupina, výhodne substituovaná alkinylová skupina, výhodne substituovaná monoalkylaminoskupina alebo dialkylaminoskupina, výhodne substituovaná alkoxykupina, výhodne substituovaná alkyltioskupina, výhodne substituovaná alkylsulfínylová skupina alebo výhodne substituovaná alkylsulfonylová skupina a

R_2 je halogén, kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina, výhodne substituovaná alkylová skupina, výhodne substituovaná alkenylová skupina, výhodne substituovaná alkinylová skupina, výhodne substituovaná alkylaminoskupina, výhodne substituovaná alkoxykupina, výhodne substituovaná alkyltioskupina, výhodne substituovaná alkylsulfínylová skupina alebo výhodne substituovaná alkylsulfonylová skupina,

pod podmienkou, že keď Ar je fenylová skupina substituovaná halogénom, naftylová skupina alebo naftylová skupina substituovaná halogénom, potom zlúčeniny, kde R_3 je vodík alebo aminoskupina, sú vylúčené.

Zvýhodnené zlúčeniny vynálezu zahŕňajú tiež zlúčeniny všeobecného vzorca Ia,



kde R_1 sa vyberie z vodíka, C_1 až C_4 alkylovej skupiny, C_2 až C_4 alkenylovej skupiny, C_2 až C_4 alkinylovej skupiny, halogénu, kyanoskupiny, C_1 až C_4 halogénalkylovej skupiny, trifluórmetylovej skupiny, trifluórmetoxyskupiny, $-NH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-N(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej), $-O(C_1$ až C_4 alkylovej) a $-S(O)_n(C_1$ až C_4 alkylovej) skupiny,

R_2 sa vyberie zo skupiny obsahujúcej $-XR_A$ a Y, kde $-X$, R_A a Y sú definované nižšie a

R_3 sa vyberie z vodíka, C_1 až C_4 alkylovej skupiny, $-O(C_1$ až C_4 alkylovej), $-NH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-N(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej) a $-S(O)_n(C_1$ až C_4 alkylovej) skupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny, trifluórmtoxyskupiny a $-XR_A$ a Y ,

R_4 nie je prítomná alebo je to atóm kyslíka,

Ar je skupinou R_C monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná skupina alebo sa

Ar sa vyberie zo skupiny obsahujúcej naftylové, pyridylové, pyridonylové, pyrimidinylové a tiofenylové skupiny, z ktorých sú všetky nesubstituované alebo monosubstituované, disubstituované alebo trisubstituované skupinou R_C pod podmienkou, že keď Ar je fenylová skupina substituovaná halogénom, naftylová skupina alebo naftylová skupina substituovaná halogénom, potom zlúčeniny, kde R_3 je vodík alebo aminoskupina, sú vylúčené.

R_A a R_B , ktoré môžu byť rôzne alebo rovnaké, sa pri každom výskyte nezávisle vyberú zo skupiny obsahujúcej vodík a lineárne, rozvetvené alebo cyklické alkylové skupiny obsahujúce 1 až 8 uhlíkových atómov, ktoré môžu obsahovať jednu alebo viac dvojité alebo trojitých väzieb, z ktorých každá môže byť ďalej substituovaná jedným alebo viacerými substituentami vybranými z oxoskupiny, hydroxyskupiny, halogénu, $-O(C_1$ až C_4 alkylovej), $-NH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-N(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej), $-NHC(O)(C_1$ až C_4 alkylovej), $-N(C_1$ až C_4 alkyl) $C(=O)(C_1$ až C_4 alkylovej) a $-NHS(O)_n(C_1$ až C_4 alkylovej), $-S(O)_n(C_1$ až C_4 alkylovej), $-S(O)_nNH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-S(O)_nN(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej) skupiny a Z ,

R_C sa pri každom výskyte nezávisle vyberie zo skupiny obsahujúcej halogén, kyanoskupinu, halogénalkylovú, trifluórmetylovú skupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu a C_1 až C_6 alkylovú skupinu výhodne substituovanú 0 až 2 skupinami R_D , C_2 až C_6 alkenylovú skupinu substituovanú 0 až 2 skupinami R_D , C_1 až C_4 alkylovú skupinu substituovanú 0 až 2 skupinami R_D , C_3 až C_7 cykloalkylovú skupinu substituovanú 0 až 2 skupinami R_D , $(C_1$ až C_4 cykloalkyl), C_1 až C_4 alkylovú skupinu substituovanú 0 až 2 skupinami R_D , $-O(C_1$ až C_4 alkylovú) skupinu substituovanú 0 až 2 skupinami R_D , $-NH(C_1$ až C_4 alkylovú) skupinu substituovanú 0 až 2 skupinami R_D , $-N(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovú) skupinu, každé nezávisle substituované 0 až 2 skupinami R_D , $-XR_A$ a Y ,

R_D sa pri každom výskyte nezávisle vyberie zo skupiny skladajúcej sa z halogénu, hydroxyskupiny, kyanoskupiny, C_1 až C_4 alkylovej, $-O(C_1$ až C_4 alkylovej), $-NH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-N(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej) skupiny, morfolínovej, pyrrolidínovej, piperidínovej, tiomorfolínovej, piperazínovej, 4-hydroxypiperidínovej skupiny, $-S(O)_n(C_1$ až

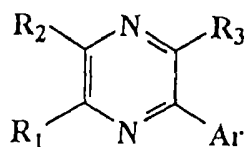
C₄ alkylovej), trifluórmetylovej skupiny, trifluórmtoxyskupiny, -CO(C₁ až C₄ alkylovej), -CONH(C₁ až C₄ alkylovej), -CON(C₁ až C₄ alkyl)(C₁ až C₄ alkylovej) skupiny, -XR_A a Y, X sa pri každom výskyte nezávisle vyberie zo skupiny obsahujúcej skupiny -CH₂-, -CHR_B-, -O-, -C(=O), -S(O)_n-, -NH-, NR_B-, -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 až C₄ alkylovú)_{2-n}- skupinu a -NR_BS(O)_n- a

Y a Z sa pri každom výskyte nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa z trojčlenných až sedemčlenných karbocyklických a heterocyklických skupín, ktoré sú nasýtené, nenasýtené alebo aromatické, ktoré môžu byť substituované jedným alebo viacerými substituentami vybranými z halogénu, halogénalkylovej skupiny, oxoskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny, C₁ až C₄ alkylovej, -O(C₁ až C₄ alkylovej), -NH(C₁ až C₄ alkylovej), -N(C₁ až C₄ alkyl)(C₁ až C₄ alkylovej) skupiny, -S(O)_n(C₁ až C₄ alkyl)(C₁ až C₄ alkylovej) skupiny a uvedené trojčlenné až sedemčlenné heterocyklické skupiny obsahujú jeden alebo viac heteroatómov vybraných z dusíka, kyslíka a síry a miesto väzby je alebo na uhlíku alebo dusíku a

index n sa nezávisle vyberie pri každom výskyte z 0, 1 a 2

alebo ich farmaceuticky prijateľná soľ.

Zvlášť zvýhodnené arylpyrazíny vynálezu zahŕňajú zlúčeniny všeobecného vzorca Ib,



(Ib)

kde Ar sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z fenylovej, 1-naftylovej alebo 2-naftylovej, 2-pyridylovej, 3-pyridylovej alebo 4-pyridylovej, 2-pyrimidinylovej, 4-pyrimidinylovej alebo 5-pyrimidinylovej skupiny, každá Ar je prípadne substituovaná 1 až 5 skupinami R₆ pod podmienkou, že aspoň jedna z orto alebo para polôh k polohe naviazania Ar k pyrazínovému kruhovému systému je substituovaná,

R₁ sa vyberie z vodíka, C₁ až C₄ alkylovej skupiny, C₂ až C₄ alkenylovej skupiny, C₂ až C₄ alkinylovej skupiny, (C₃ až C₆ cykloalkyl)C₁ až C₄ alkylovej skupiny, halogénu, kyanoskupiny, C₁ až C₄ halogénalkylovej skupiny, -NH(C₁ až C₄ alkylovej), -N(C₁ až C₄ alkyl)(C₁ až C₄ alkylovej), -O(C₁ až C₄ alkylovej) a -S(O)_b(C₁ až C₄ alkylovej) skupiny, kde index b je 0, 1 alebo 2,

R₂ sa vyberie zo skupiny obsahujúcej -XR₄ a Y, kde X, R₄ a Y sú definované nižšie,

X sa pri každom výskyte nezávisle vyberie zo skupiny obsahujúcej skupiny $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHR}_5-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_n-$, $-\text{NH}-$, NR_5- , $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_5-$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{NH}-$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}_5-$, $-\text{NHC}(=\text{O})-$, $-\text{NR}_5\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NHS}(\text{O})_n-$ a $-\text{NR}_5\text{S}(\text{O})_n-$, kde index n je 0, 1 alebo 2,

Y a Z sa pri každom výskyte nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa z trojčlenných až sedemčlenných heterocyklov, nasýtených alebo nenasýtených obsahujúcich jeden alebo viac heteroatómov vybraných z dusíka, kyslíka a síry a miesto väzby je alebo na uhlíku alebo dusíku (kde prichádza do úvahy) a ktoré môžu byť ďalej substituované jedným alebo viacerými substituentami vybranými z halogénu, oxoskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny, C_1 až C_4 alkylovej skupiny, $-\text{O}(\text{C}_1 \text{ až } \text{C}_4 \text{ alkylovej})$ skupiny, $-\text{NH}(\text{C}_1 \text{ až } \text{C}_4 \text{ alkylovej})$, $-\text{N}(\text{C}_1 \text{ až } \text{C}_4 \text{ alkyl})(\text{C}_1 \text{ až } \text{C}_4 \text{ alkylovej})$ skupiny a $-\text{S}(\text{O})_a(\text{C}_1 \text{ až } \text{C}_4 \text{ alkylovej})$ skupiny, kde index a je 0, 1 alebo 2,

R_3 sa vyberie zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, halogénu, C_1 až C_4 alkylovej skupiny, $-\text{O}(\text{C}_1 \text{ až } \text{C}_4 \text{ alkylovej})$ skupiny, $-\text{NH}(\text{C}_1 \text{ až } \text{C}_4 \text{ alkylovej})$, $-\text{N}(\text{C}_1 \text{ až } \text{C}_4 \text{ alkyl})(\text{C}_1 \text{ až } \text{C}_4 \text{ alkylovej})$ skupiny a $-\text{S}(\text{O})_c(\text{C}_1 \text{ až } \text{C}_4 \text{ alkylovej})$ skupiny, kde index c je 0, 1 alebo 2, trifluórmetylovej skupiny, trifluórmetyloxyskupiny, $-\text{XR}_4$ a Y, kde $-\text{X}$, R_4 a Y sú definované vyššie.

R_4 a R_5 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne sa pri každom výskyte nezávisle vyberú zo skupiny obsahujúcej lineárne, rozvetvené alebo cyklické alkylové skupiny obsahujúce 1 až 8 uhlíkových atómov, ktoré môžu obsahovať jednu alebo viac dvojité alebo trojitú väzbu, z ktorých každá môže byť výhodne ďalej substituovaná jedným alebo viacerými substituentami vybranými z oxoskupiny, hydroxyskupiny, $-\text{O}(\text{C}_1 \text{ až } \text{C}_4 \text{ alkylovej})$, $-\text{NH}(\text{C}_1 \text{ až } \text{C}_4 \text{ alkylovej})$, $-\text{N}(\text{C}_1 \text{ až } \text{C}_4 \text{ alkyl})(\text{C}_1 \text{ až } \text{C}_4 \text{ alkylovej})$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1 \text{ až } \text{C}_4 \text{ alkylovej})$, $-\text{N}(\text{C}_1 \text{ až } \text{C}_4 \text{ alkyl})\text{C}(\text{O})(\text{C}_1 \text{ až } \text{C}_4 \text{ alkylovej})$, $-\text{NHS}(\text{O})_m(\text{C}_1 \text{ až } \text{C}_4 \text{ alkylovej})$, $-\text{S}(\text{O})_m(\text{C}_1 \text{ až } \text{C}_4 \text{ alkylovej})$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{NH}(\text{C}_1 \text{ až } \text{C}_4 \text{ alkylovej})$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{N}(\text{C}_1 \text{ až } \text{C}_4 \text{ alkyl})(\text{C}_1 \text{ až } \text{C}_4 \text{ alkylovej})$ skupiny, kde index m je 0, 1 alebo 2 a Z, kde Z je definované vyššie,

R_6 sa pri každom výskyte nezávisle vyberie zo skupiny obsahujúcej halogén, trifluórmetylovú skupinu, trifluórmetyloxyskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu a C_1 až C_6 alkylovú skupinu (výhodne substituovanú 0 až 2 skupinami R_7), C_2 až C_6 alkenylovú skupinu substituovanú 0 až 2 skupinami R_7 , C_1 až C_4 alkylovú skupinu substituovanú 0 až 2 skupinami R_7 , C_3 až C_7 cykloalkylovú skupinu substituovanú 0 až 2 skupinami R_7 , $(\text{C}_3 \text{ až } \text{C}_6 \text{ cykloalkyl})(\text{C}_1 \text{ až } \text{C}_4 \text{ alkylovú})$ skupinu substituovanú 0 až 2 skupinami R_7 , $-\text{O}(\text{C}_1 \text{ až } \text{C}_4 \text{ alkylovú})$ skupinu substituovanú 0 až 2 skupinami R_7 , $-\text{NH}(\text{C}_1 \text{ až } \text{C}_4 \text{ alkylovú})$ skupinu substituovanú 0 až 2 skupinami R_7 , $-\text{N}(\text{C}_1 \text{ až } \text{C}_4 \text{ alkyl})(\text{C}_1 \text{ až } \text{C}_4 \text{ alkylovú})$ skupinu, každé nezávisle substituované 0 až 2 skupinami R_7 , $-\text{XR}_4$ a Y a

R_7 sa pri každom výskyte nezávisle vyberie zo skupiny skladajúcej sa z halogénu, C_1 až C_4 alkylovej, $-O(C_1$ až C_4 alkylovej), $-NH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-N(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej) skupiny, morfolínovej, pyrrolidínovej, piperidínovej, tiomorfolínovej, piperazínovej, 4-hydroxypiperidínovej skupiny, $-S(O)_p(C_1$ až C_4 alkylovej), trifluórmetylovej skupiny, trifluórmetoxyskupiny, $-CO(C_1$ až C_4 alkylovej), $-CONH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-CON(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej) skupiny, $-XR_4$ a Y , kde X , R_4 a Y sú definované vyššie a index p je 0, 1 alebo 2 a ich farmaceuticky prijateľnej soli

a Ar je s výhodou fenylová skupina substituovaná halogénom, naftylová skupina alebo naftylová skupina substituovaná halogénom, potom sa vylúčia zlúčeniny, kde 1) R_3 je vodík, aminoskupina ($-NH_2$) alebo alkylamidorskupina, konkrétne $-NHC(=O)C_1$ až C_4 alkylová skupina alebo $-NHC(=O)C_3$ až C_7 cykloalkylová skupina a/alebo 2) R_2 je vodík, alkylamidová skupina, konkrétne $-NHC(=O)C_1$ až C_4 alkylová skupina alebo $-NHC(=O)C_3$ až C_7 cykloalkylová skupina, aminoskupina substituovaná jednou alebo dvoma alkylovými skupinami, konkrétne C_1 až C_4 alkylovou skupinou alebo šesťčlenný kruh obsahujúci dusík.

Vo vyššie uvedených vzorcoch I, Ia a Ib, rovnako ako v nižšie špecifikovaných vzorcov Ia až Ie, II, IIa až III, IIIa až IIIe a IV, zahŕňajú zvýhodnené Ar skupiny 2,4-dichlórfenylovú, 2,4-dimetoxyfenylovú, 4-metoxy-2-metylfenylovú, 2,4,6-trimetylfenylovú, 4-metoxy-2,6-dimetylfenylovú, 4-kyano-2,6-dimetylfenylovú, 2-metoxy-4,6-dimetylfenylovú, 2-metoxy-4,6-bis(trifluórmetyl)fenylovú, 2,6-dichlór-4-metoxyfenylovú, 2-(2-(1-morfolíno)etoxy)-4,6-difenylovú, 2-(2-(4-hydroxy-1-piperidíno)etoxy)-4,6-dimetylfenylovú, 2-metyl-4-(dimetylamino)-3-pyridylovú a 2-chlór-4-dimetylamino-3-pyridylovú, 2-metoxy-4,6-dimetyl-3-pyridylovú skupinu.

Vo vyššie uvedených vzorcoch I, Ia a Ib, rovnako ako v nižšie špecifikovaných vzorcov Ia až Ie, II, IIa až III, IIIa až IIIe a IV, zahŕňajú zvýhodnené skupiny R_1 metylovú, etylovú skupinu, chlór, bróm, jód, trifluórmetylovú skupinu, metoxyskupinu, dimetylaminoskupinu a tiometoxyskupinu.

Vo vyššie uvedených vzorcoch I, Ia a Ib, rovnako ako v nižšie špecifikovaných vzorcov Ia až Ie, II, IIa až III, IIIa až IIIe a IV, zahŕňajú zvýhodnené skupiny R_2 dipropylaminoskupinu, bis(2-metoxyetyl)aminoskupinu, 4-metyl-1-piperazínovú skupinu, 3-pentylaminoskupinu, 4-heptylaminoskupinu, 1,3-dimetoxy-2-propylaminoskupinu, 1-(dimetylamino)-2-pentylaminoskupinu, 1-(3-pyridyl)-2-butylaminoskupinu, (2-metoxy-5-pyridín)aminoskupinu, 3-pentyloxyskupinu, 4-heptyloxyskupinu, 1-metoxy-2-butyloxyskupinu a 1,3-dimetoxy-2-propyloxyskupinu.

Vo vyššie uvedených vzorcoch I, Ia a Ib, rovnako ako v nižšie špecifikovaných vzorcov Ia až Ie, II, IIa až III, IIIa až IIIe a IV, zahŕňajú zvýhodnené skupiny R₃ metylovú, etylovú skupinu, chlór, bróm, jód, trifluórmetylovú skupinu, metoxyskupinu, dimetylamínoskupinu, tiometoxyskupinu, metánsulfonylovú, (1-morfolino)metylovú, 2-(1-pyrrolidino)etylovú skupinu a (2-metoxy)etoxyskupinu.

Zvýhodnené arylpyrazíny vynálezu majú dobrú aktivitu v in vitro štandardných testoch naväzovania na CRF receptor, konkrétne v teste popísanom v príklade 96, ktorý nasleduje. Zvlášť zvýhodnené arylpyrazíny vynálezu majú IC₅₀ v tomto definovanom štandardnom in vitro teste naväzovania na CRF receptor asi 1,5 µM alebo menej, ešte výhodnejšie majú IC₅₀ 100 nM alebo menej alebo dokonca ešte výhodnejšie majú IC₅₀ 10 nM alebo menej alebo dokonca 1 nM alebo menej v tomto definovanom štandarde in vitro testu naväzovania na CRF receptor.

Zvýhodnené arylpyrazíny vynálezu nevykazujú aktivitu pri štandardnom in vitro funkčnom teste sodíkových kanálikov, konkrétne teste špecifikovanom v príklade 99, ktorý nasleduje. Zvlášť zvýhodnené arylpyrazíny vynálezu nevykazujú na hladine významnosti $p < 0,05$ žiadnu štatisticky významnú aktivitu v štandardnom in vitro funkčnom teste 0 sodíkových kanálikov.

Vynález ďalej zahŕňa spôsoby liečenia pacientov trpiacich určitými poruchami alebo chorobami alebo pacientov náchylných na (to jest v profylaktickom pôsobení) určité poruchy alebo ochorenia, a to účinným množstvom zlúčeniny vynálezu. Pacientom môže byť človek alebo iný cicavec ako sú ostatné primáty. Vo vynáleze je zahrnuté liečenie ľudí, domestikovaných spoločenských zvierat (domácich zvierat) alebo dobytku, trpiacich určitou poruchou alebo ochorením, účinným množstvom zlúčeniny vynálezu.

Zlúčeniny predloženého vynálezu sú vhodné na liečenie porúch CNS, najmä afektívnych porúch, porúch spojených so stavmi úzkosti, porúch spojených so stresom, porúch prijímania potravy a zneužitia látky. Afektívne poruchy zahŕňajú všetky typy depresie, bipolárnu poruchu, cyklotýmiu a dystýmiu. Poruchy spojené so stavmi úzkosti zahŕňajú všeobecnú poruchu spojenú so stavmi úzkosti, paniku, fóbiu a obsedantne-kompulzívnu poruchu. Poruchy spojené so stresom zahŕňajú posttraumatickú stresovú poruchu, hemoragický stres, stresom indukované psychotické epizódy, psychosociálnu zakrpatenosť, stresové bolesti hlavy, stresom indukované poruchy imunitného systému ako je stresom indukovaná horúčka a so stresom spojené poruchy spánku. Poruchy prijímania potravy zahŕňajú poruchu anorexia nervosa, bulimia nervosa a obezitu. Tieto stavy sú ďalej uvádzané ako primárne poruchy CNS spojené s CRF.

Arylpyrazínové zlúčeniny vynálezu (ktoré zahŕňajú zlúčeniny všeobecného vzorca I, Ia a Ib, rovnako ako nižšie špecifikovaných vzorcov Ia až Ie, II, IIa až III, IIIa až IIIe a IV) sú tiež užitočné v liečbe rôznych neurologických porúch zahŕňajúcich supranukleárnu paralýzu, demenciu spojenú s AIDS, demenciu po viacnásobnom infarkte, neurodegeneratívne poruchy ako je Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba a Huntigtonová choroba, poranenia hlavy, poranenia miechy, ischemické neurónové poškodenie, amyotrofickú laterálnu sklerózu, poruchy vnímania bolesti ako je fibromyalgia a epilepsia. Tieto stavy sú tu ďalej uvádzané ako sekundárne poruchy CNS spojené s CRF.

Arylpyrazínové zlúčeniny vynálezu sú užitočné ako modulátory s G-proteínom spriahnuté receptorové funkcie.

Arylpyrazínové zlúčeniny vynálezu sú ďalej užitočné ako modulátory CRF receptora pri liečení mnohých gastrointestinálnych, kardiovaskulárnych, hormonálnych, autoimunitných a zápalových stavov. Tieto stavy zahŕňajú syndróm iritabilného čreva, vredy, Crohnovu chorobu, spastické hrubé črevo, hnačku, pooperačnú črevnú nepriechodnosť a hypersenzitivitu hrubého čreva spojenú s psychopatologickým nekludom alebo stresom, vysoký tlak, tachykardiu, zlyhanie srdca v dôsledku nahromadenia krvi, neplodnosť, eutyroidný syndróm nevoľnosti, zápalové stavy spôsobené reumatickou artritídou a osteoartritídou, bolesť, astmu, psoriázu a alergiu. Tieto stavy sú ďalej uvádzané ako poruchy spojené s CRF, ktoré nie sú zviazané s CNS.

Arylpyrazínové zlúčeniny vynálezu sú tiež užitočné ako modulátory CRF1 receptora pri liečení stavov u zvierat, ktoré sú spojené s aberujúcimi hladinami CRF. Tieto stavy zahŕňajú syndróm stresu u prasiat, prepravnú horúčku hovädzieho dobytku, záchvatovú fibriláciu u koňov a dysfunkciu u kurčiat, indukované obmedzeným priestorom, stres zo strihania u oviec alebo stres u psov spojený s interakciou človeka so zvieratom, psychosociálnu zakrpatenosť a hypoglykémiu. Tieto stavy sa ďalej uvádzajú ako poruchy u zvierat spojené s CRF.

Podľa ešte ďalšieho aspektu sa predložený vynález týka farmaceutických prípravkov obsahujúcich jednu alebo viac arylpyrazínových zlúčenín vynálezu alebo ich farmaceuticky prijateľnej soli, najmä pre použitie v liečení ktorejkoľvek z primárnych porúch CNS, sekundárnych porúch CNS, porúch spojených s CRF, ktoré sa neviažu s CNS alebo porúch u zvierat, ktoré sú spojené s CRF.

Podľa ďalšieho aspektu vynálezu sú arylpyrazínové zlúčeniny vynálezu (a najmä značené zlúčeniny tohto vynálezu) vhodné ako štandardy a činidlá pri určovaní schopnosti potenciálneho liečiva viazať sa na CRF receptor.

Ďalšie aspekty vynálezu sú popísané ďalej.

Podrobný popis vynálezu

Vynález sa týka vyššie popísaných zlúčenín všeobecného vzorca I. Zvýhodnená zlúčenina vynálezu má všeobecný vzorec Ia,



kde R_1 sa vyberie z vodíka, C_1 až C_4 alkylovej skupiny, C_2 až C_4 alkenylovej skupiny, C_2 až C_4 alkinylovej skupiny, halogénu, kyanoskupiny, C_1 až C_4 halogénalkylovej skupiny, trifluórmetylovej skupiny, trifluórmetoxyskupiny, $-NH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-N(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej), $-O(C_1$ až C_4 alkylovej) a $-S(O)_n(C_1$ až C_4 alkylovej) skupiny,

R_2 sa vyberie zo skupiny obsahujúcej $-XR_A$ a Y, kde $-X$, R_A a Y sú definované nižšie a

R_3 sa vyberie z vodíka, C_1 až C_4 alkylovej skupiny, $-O(C_1$ až C_4 alkylovej), $-NH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-N(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej) a $-S(O)_n(C_1$ až C_4 alkylovej) skupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny, trifluórmetoxyskupiny a $-XR_A$ a Y,

R_4 nie je prítomná alebo je to atóm kyslíka,

Ar je skupinou R_C monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná skupina alebo sa

Ar sa vyberie zo skupiny obsahujúcej naftylové, pyridylové, pyridonylové, pyrimidinylové a tiofenylové skupiny, z ktorých sú všetky nesubstituované alebo monosubstituované, disubstituované alebo trisubstituované skupinou R_C pod podmienkou, že keď Ar je fenylová skupina substituovaná halogénom, naftylová skupina alebo naftylová skupina substituovaná halogénom, potom zlúčeniny, kde R_3 je vodík alebo aminoskupina, sú vylúčené.

R_A a R_B , ktoré môžu byť rôzne alebo rovnaké, sa pri každom výskyte nezávisle vyberú zo skupiny obsahujúcej vodík a lineárne, rozvetvené alebo cyklické alkylové skupiny obsahujúce 1 až 8 uhlíkových atómov, ktoré môžu obsahovať jednu alebo viac dvojitých alebo trojitých väzieb, z ktorých každá môže byť ďalej substituovaná jedným alebo viacerými substituentami vybranými z oxoskupiny, hydroxyskupiny, halogénu, $-O(C_1$ až C_4 alkylovej), $-NH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-N(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej), $-NHC(O)(C_1$ až C_4 alkylovej), $-N(C_1$ až C_4 alkyl)C(=O)(C_1 až C_4 alkylovej) a $-NHS(O)_n(C_1$ až C_4 alkylovej), $-S(O)_n(C_1$ až C_4 alkylovej), $-S(O)_nNH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-S(O)_nN(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej) skupiny a Z,

R_C sa pri každom výskyte nezávisle vyberie zo skupiny obsahujúcej halogén, kyanoskupinu, halogénalkylovú, trifluórmetylovú skupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu a C_1 až C_6 alkylovú skupinu výhodne substituovanú 0 až 2 skupinami R_D , C_2 až C_6 alkenylovú skupinu substituovanú 0 až 2 skupinami R_D , C_1 až C_4 alkinylovú skupinu substituovanú 0 až 2 skupinami R_D , C_3 až C_7 cykloalkylovú skupinu substituovanú 0 až 2 skupinami R_D , (C_1 až C_4 cykloalkyl), C_1 až C_4 alkylovú skupinu substituovanú 0 až 2 skupinami R_D , $-O(C_1$ až C_4 alkylovú) skupinu substituovanú 0 až 2 skupinami R_D , $-NH(C_1$ až C_4 alkylovú) skupinu substituovanú 0 až 2 skupinami R_D , $-N(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovú) skupinu, každé nezávisle substituované 0 až 2 skupinami R_D , $-XR_A$ a Y ,

R_D sa pri každom výskyte nezávisle vyberie zo skupiny skladajúcej sa z halogénu, hydroxyskupiny, kyanoskupiny, C_1 až C_4 alkylovej, $-O(C_1$ až C_4 alkylovej), $-NH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-N(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej) skupiny, morfolínovej, pyrrolidínovej, piperidínovej, tiomorfolínovej, piperazínovej, 4-hydroxypiperidínovej skupiny, $-S(O)_n(C_1$ až C_4 alkylovej), trifluórmetylovej skupiny, trifluórmtoxyskupiny, $-CO(C_1$ až C_4 alkylovej), $-CONH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-CON(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej) skupiny, $-XR_A$ a Y ,

X sa pri každom výskyte nezávisle vyberie zo skupiny obsahujúcej skupiny $-CH_2-$, $-CHR_B-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S(O)_n-$, $-NH-$, NR_B- , $-C(=O)NH-$, $-C(=O)NR_B-$, $-S(O)_nNH-$, $-S(O)_nNR_B-$, $-OC(=S)S-$, $-NHC(=O)-$, $-NR_BC(=O)-$, $-NHS(O)_n-$, $-OSiH_n(C_1$ až C_4 alkylovú) $_{2-n}-$ skupinu a $-NR_BS(O)_n-$ a Y a Z sa pri každom výskyte nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa z trojčlenných až sedemčlenných karbocyklických a heterocyklických skupín, ktoré sú nasýtené, nenasýtené alebo aromatické, ktoré môžu byť substituované jedným alebo viacerými substituentami vybranými z halogénu, halogénalkylovej skupiny, oxoskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny, C_1 až C_4 alkylovej, $-O(C_1$ až C_4 alkylovej), $-NH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-N(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej) skupiny, $-S(O)_n(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej) skupiny a uvedené trojčlenné až sedemčlenné heterocyklické skupiny obsahujú jeden alebo viac heteroatómov vybraných z dusíka, kyslíka a síry a miesto väzby je alebo na uhlíku alebo dusíku a

index n sa nezávisle vyberie pri každom výskyte z 0, 1 a 2

alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ.

Zvýhodnené zlúčeniny všeobecného vzorca Ia sú tie zlúčeniny, kde R_4 nie je prítomná a Ar je skupinou R_C monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná fenylová skupina a R_1 a R_3 sa nezávisle vyberú so skupiny pozostávajúcej z vodíka, halogénu, metylovej, etylovej skupiny, etoxyskupiny a metoxyskupiny.

Tieto zlúčeniny sú tu uvádzané ako zlúčeniny všeobecného vzorca Ib.

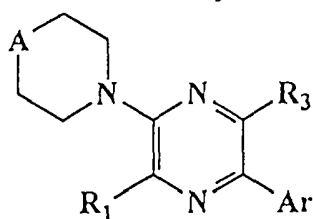
Zvýhodnenejšími zlúčeninami vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca Ia, kde R_4 nie je prítomná a Ar je skupinou R_C monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná fenylová skupina a R_A a R_B , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú nezávisle lineárne, rozvetvené alebo cyklické alkylové skupiny obsahujúce 1 až 8 atómov uhlíka, ktoré môžu obsahovať jednu alebo viac dvojítých alebo trojitých väzieb.

Tieto zlúčeniny sa tu uvádzajú ako zlúčeniny všeobecného vzorca Ic. Zvlášť zvýhodnené sú zlúčeniny všeobecného vzorca Ia, kde

R_4 nie je prítomná a Ar je skupinou R_C monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná fenylová skupina a R_A a R_B , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sa pri každom výskyte nezávisle vyberie zo skupiny obsahujúcej lineárnu, rozvetvenú alebo cyklickú alkylovú skupinu obsahujúce 1 až 8 atómov uhlíka, ktoré môžu obsahovať jednu alebo viac dvojítých alebo trojitých väzieb a R_1 a R_3 sa nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, halogénu, metylovej, etylovej skupiny, etoxyskupiny a metoxyskupiny.

Tieto zlúčeniny sa tu uvádzajú ako zlúčeniny všeobecného vzorca Id.

Zvlášť zvýhodnené sú zlúčeniny všeobecného vzorca Ia,



kde A je skupina NR_A alebo O.

Tieto zlúčeniny sa tu uvádzajú ako zlúčeniny všeobecného vzorca Ie.

Ešte výhodnejšie zlúčeniny vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca II,



kde R_X a R_Y sú rovnaké alebo rôzne a nezávisle sa vyberú z lineárnych, rozvetvených alebo cyklických alkylových skupín obsahujúcich 1 až 8 atómov uhlíka, ktoré môžu obsahovať jednu alebo viac dvojítých alebo trojitých väzieb, z ktorých každá môže byť ďalej substituovaná jedným alebo viacerými substituentami nezávisle vybraných z hydroxyskupiny, halogénu, $-O(C_1 \text{ až } C_4 \text{ alkylovej})$, $-NH(C_1 \text{ až } C_4 \text{ alkylovej})$, $-N(C_1 \text{ až } C_4 \text{ alkyl})(C_1 \text{ až } C_4 \text{ alkylovej})$ skupiny a výhodne substituovanej fenylovej skupiny.

Ďalšie zvýhodnené zlúčeniny vynálezu zahŕňajú zlúčeniny všeobecného vzorca II (vyššie), kde

Ar je skupinou R_C monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná fenylová skupina a R_1 a R_3 sa vyberú nezávisle zo skupiny obsahujúcej vodík, halogén, metylovú, etylovú skupinu, etoxyskupinu a metoxyskupinu a ich farmaceuticky prijateľné soli. Tieto zlúčeniny sú tu uvádzané ako zlúčeniny všeobecného vzorca IIa.

Ďalšie zvýhodnené zlúčeniny vynálezu zahŕňajú zlúčeniny všeobecného vzorca II (vyššie), kde

R_1 a R_3 sa nezávisle vyberú spomedzi halogénu, C_1 až C_4 alkylovej, $-O(C_1$ až C_4 alkylovej), $-NH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-N(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej) skupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny a trifluórmtoxyskupiny a Ar je fenylová skupina, ktorá je monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná jedným alebo viacerými substituentami nezávisle vybranými spomedzi halogénu, kyanoskupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny, trifluórmtoxyskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny a C_1 až C_6 alkylovej skupiny, C_1 až C_4 alkoxy skupiny, C_1 až C_4 alkoxy(C_1 až C_4 alkoxy)skupiny, mono- alebo di(C_1 až C_4)amino(C_1 až C_4 alkoxy)skupiny a mono- alebo di(C_1 až C_4 alkyl)aminoskupiny a ich farmaceuticky prijateľné soli.

Tieto zlúčeniny sa tu uvádzajú ako zlúčeniny všeobecného vzorca IIb.

Ďalšie zvýhodnené zlúčeniny vynálezu zahŕňajú zlúčeniny všeobecného vzorca II (vyššie), kde

R_X je vodík,

R_Y sa vyberie zo skupiny obsahujúcej lineárne, rozvetvené alebo cyklické alkylové skupiny obsahujúce 1 až 8 atómov uhlíka, ktoré môžu obsahovať jednu alebo viac dvojité alebo trojitých väzieb,

R_1 a R_3 sa nezávisle vyberú spomedzi halogénu, C_1 až C_4 alkylovej, $-O(C_1$ až C_4 alkylovej), $-NH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-N(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej) skupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny a trifluórmtoxyskupiny a

Ar je fenylová skupina, ktorá je monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná jedným alebo viacerými substituentami nezávisle vybranými spomedzi halogénu, kyanoskupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny, trifluórmtoxyskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny a C_1 až C_6 alkylovej skupiny, C_1 až C_4 alkoxy skupiny, C_1 až C_4 alkoxy(C_1 až C_4 alkoxy)skupiny, mono- alebo di(C_1 až C_4)amino(C_1 až C_4 alkoxy)skupiny a mono- alebo di(C_1 až C_4 alkyl)aminoskupiny a ich farmaceuticky prijateľné soli.

Tieto zlúčeniny sa tu uvádzajú ako zlúčeniny všeobecného vzorca IIc.

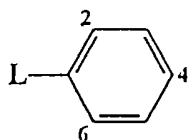
Ďalšie zvýhodnené zlúčeniny vynálezu zahŕňajú zlúčeniny všeobecného vzorca II (vyššie), kde

R_X je vodík,

R_Y sa vyberie zo skupiny obsahujúcej lineárne, rozvetvené alebo cyklické alkylové skupiny obsahujúce 1 až 8 atómov uhlíka, ktoré môžu obsahovať jednu alebo viac dvojitých alebo trojitých väzieb,

R_1 a R_3 sa nezávisle vyberú spomedzi halogénu, C_1 až C_4 alkylovej, $-O(C_1$ až C_4 alkylovej), $-NH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-N(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej) skupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny a trifluórmtoxyskupiny a

Ar je fenylová skupina všeobecného vzorca



kde L označuje väzbu na pyrazínový kruh vo vzorci II

a fenylová skupina je substituovaná v jednej, dvoch alebo troch polohách 2, 4 a 6 substituentom (substituentami) nezávisle vybranými z halogénu, kyanoskupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny, trifluórmtoxyskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny a C_1 až C_6 alkylovej skupiny, C_1 až C_4 alkoxy skupiny, C_1 až C_4 alkoxy(C_1 až C_4 alkoxy)skupiny, mono- alebo di(C_1 až C_4)amino(C_1 až C_4 alkoxy)skupiny a mono- alebo di(C_1 až C_4 alkyl)aminoskupiny a ich farmaceuticky prijateľné soli.

Tieto zlúčeniny sa tu uvádzajú ako zlúčeniny všeobecného vzorca II d.

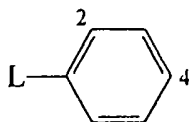
Ďalšie zvýhodnené zlúčeniny vynálezu zahŕňajú zlúčeniny všeobecného vzorca II (vyššie), kde

R_X je vodík,

R_Y sa vyberie zo skupiny obsahujúcej lineárne, rozvetvené alebo cyklické alkylové skupiny obsahujúce 1 až 8 atómov uhlíka, ktoré môžu obsahovať jednu alebo viac dvojitých alebo trojitých väzieb,

R_1 a R_3 sa nezávisle vyberú spomedzi halogénu, C_1 až C_4 alkylovej, $-O(C_1$ až C_4 alkylovej), $-NH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-N(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej) skupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny a trifluórmtoxyskupiny a

Ar je fenylová skupina všeobecného vzorca

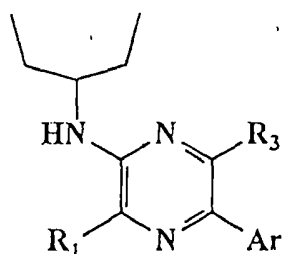


kde L označuje väzbu na pyrazínový kruh vo vzorci II

a fenylová skupina je substituovaná v jednej, dvoch alebo troch polohách 2 a 4 substituentami nezávisle vybranými z halogénu, kyanoskupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny, trifluórmtoxyskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny a C_1 až C_6 alkylovej skupiny, C_1 až C_4 alkoxy skupiny, C_1 až C_4 alkoxy(C_1 až C_4 alkoxy)skupiny, mono- alebo di(C_1 až C_4)amino(C_1 až C_4 alkoxy)skupiny a mono- alebo di(C_1 až C_4 alkyl)aminoskupiny a ich farmaceuticky prijateľné soli.

Tieto zlúčeniny sa tu uvádzajú ako zlúčeniny všeobecného vzorca IIe.

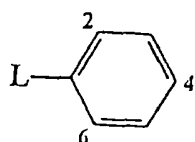
Ďalšie zvýhodnené zlúčeniny vynálezu zahŕňajú zlúčeniny všeobecného vzorca II (vyššie),



kde

R_1 a R_3 sa nezávisle vyberú spomedzi halogénu, C_1 až C_4 alkylovej, $-O(C_1$ až C_4 alkylovej), $-NH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-N(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej) skupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny a trifluórmtoxyskupiny a

Ar je fenylová skupina všeobecného vzorca

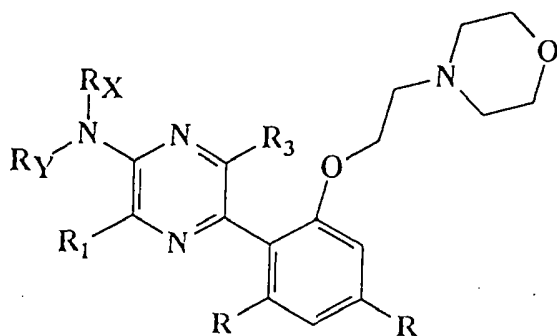


kde L označuje väzbu na pyrazínový kruh vo vzorci II

a fenylová skupina je substituovaná v jednej, dvoch alebo troch polohách 2, 4 a 6 substituentom (substituentami) nezávisle vybranými z halogénu, kyanoskupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny, trifluórmtoxyskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny a C_1 až C_6 alkylovej skupiny, C_1 až C_4 alkoxy skupiny, C_1 až C_4 alkoxy(C_1 až C_4 alkoxy)skupiny, mono- alebo di(C_1 až C_4)amino(C_1 až C_4 alkoxy)skupiny a mono- alebo di(C_1 až C_4 alkyl)aminoskupiny a ich farmaceuticky prijateľné soli.

Tieto zlúčeniny sa tu uvádzajú ako zlúčeniny všeobecného vzorca II f.

Ďalšie zvýhodnené zlúčeniny vynálezu zahŕňajú zlúčeniny všeobecného vzorca II (vyššie),



kde R sa pri každom výskyte nezávisle vyberie zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, halogénu, kyanoskupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny, trifluórmtoxyskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny a C₁ až C₆ alkylovej skupiny, C₁ až C₄ alkoxyskupiny, C₁ až C₄ alkoxy(C₁ až C₄ alkoxy)skupiny, mono- alebo di(C₁ až C₄)amino(C₁ až C₄ alkoxy)skupiny a mono- alebo di(C₁ až C₄ alkyl)aminoskupiny a

R₁ a R₃ sa nezávisle vyberú spomedzi halogénu, C₁ až C₄ alkylovej, -O(C₁ až C₄ alkylovej), -NH(C₁ až C₄ alkylovej), -N(C₁ až C₄ alkyl)(C₁ až C₄ alkylovej) skupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny a trifluórmtoxyskupiny a ich farmaceuticky prijateľné soli.

Tieto zlúčeniny sa tu uvádzajú ako zlúčeniny všeobecného vzorca IIg.

Ďalšie zvýhodnené zlúčeniny vynálezu zahŕňajú zlúčeniny všeobecného vzorca II (vyššie), kde

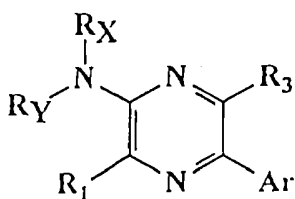
Ar je skupinou R_C monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná fenylová skupina,

R_X a R_Y sú rovnaké alebo rôzne a pri každom výskyte sa nezávisle vyberú z lineárnych, rozvetvených alebo cyklických alkylových skupín obsahujúcich 1 až 8 atómov uhlíka, ktoré môžu obsahovať jednu alebo viac dvojitých alebo trojitých väzieb a

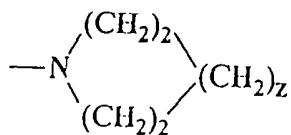
R₁ a R₃ sa nezávisle vyberú spomedzi vodíka, halogénu, metylovej, etylovej skupiny, etoxyskupiny a metoxyskupiny a ich farmaceuticky prijateľné soli.

Tieto zlúčeniny sa tu uvádzajú ako zlúčeniny všeobecného vzorca IIh.

Ďalšie zvýhodnené zlúčeniny vynálezu zahŕňajú zlúčeniny všeobecného vzorca II (vyššie), kde



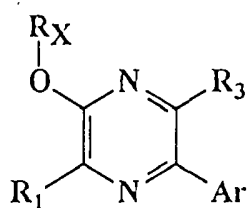
R_X a R_Y sú nezávisle vodík alebo C_1 až C_8 alkylová skupina alebo skupina $-NR_XR_Y$ je



kde index z je 0 alebo 1 a ich farmaceuticky prijateľné soli.

Tieto zlúčeniny sa tu uvádzajú ako zlúčeniny všeobecného vzorca III.

Ďalšie vysoko zvýhodnené zlúčeniny sú zlúčeniny všeobecného vzorca III,



(III)

kde R_X sa vyberie zo skupiny obsahujúcej lineárne, rozvetvené alebo cyklické alkylové skupiny, zahŕňajúc (cykloalkyl)alkylové skupiny, obsahujúce 1 až 8 atómov uhlíka, ktoré môžu obsahovať jednu alebo viac dvojítých alebo trojitých väzieb, z ktorých každá môže byť ďalej substituovaná jedným alebo viacerými substituentami nezávisle vybranými z

a) hydroxyskupiny, halogénu, $-O(C_1$ až C_4 alkylovej), $-NH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-N(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej) skupiny a

b) trojčlenných až sedemčlenných karbocyklických a heterocyklických skupín, ktoré sú nasýtené, nenásýtené alebo aromatické, ktoré môžu byť substituované jednými alebo viacerými substituentami vybranými z halogénu, halogénalkylovej skupiny, oxoskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny, C_1 až C_4 alkylovej, $-O(C_1$ až C_4 alkylovej), $-NH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-N(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej) skupiny a kde uvedené trojčlenné až sedemčlenné heterocyklické skupiny obsahujú jeden alebo viac heteroatómov vybraných z dusíka, kyslíka, síry, s miestom napojenia alebo na uhlíku alebo na dusíku.

Ďalšie zvýhodnené zlúčeniny vynálezu zahŕňajú zlúčeniny všeobecného vzorca III (vyššie), kde

R_X sa vyberie zo skupiny obsahujúcej lineárne, rozvetvené alebo cyklické alkylové skupiny, obsahujúce 1 až 8 atómov uhlíka, ktoré môžu obsahovať jednu alebo viac dvojítých alebo trojitých väzieb

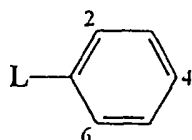
R_1 a R_3 sa nezávisle vyberú spomedzi halogénu, C_1 až C_4 alkylovej, $-O(C_1$ až C_4 alkylovej), $-NH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-N(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej) skupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny a trifluórmetoxyskupiny a

Ar je fenylová skupina, ktorá je monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná substituentom (substituentami) nezávisle vybranými spomedzi halogénu, kyanoskupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny, trifluórmetoxyskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny a C_1 až C_6 alkylovej skupiny, C_1 až C_4 alkoxyskupiny, C_1 až C_4 alkoxy(C_1 až C_4 alkoxy)skupiny, mono- alebo di(C_1 až C_4)amino(C_1 až C_4 alkoxy)skupiny a mono- alebo di(C_1 až C_4 alkyl)aminoskupiny a ich farmaceuticky prijateľné soli.

Tieto zlúčeniny sa tu uvádzajú ako zlúčeniny všeobecného vzorca IIIa.

Ďalšie zvýhodnené zlúčeniny vynálezu zahŕňajú zlúčeniny všeobecného vzorca III (vyššie), kde

Ar je fenylová skupina všeobecného vzorca



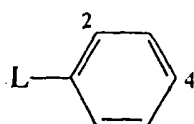
kde L označuje väzbu na pyrazínový kruh vo vzorci III

a fenylová skupina je substituovaná v jednej, dvoch alebo troch polohách 2, 4 a 6 substituentom (substituentami) nezávisle vybranými z halogénu, kyanoskupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny, trifluórmetoxyskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny a C_1 až C_6 alkylovej skupiny, C_1 až C_4 alkoxyskupiny, C_1 až C_4 alkoxy(C_1 až C_4 alkoxy)skupiny, mono- alebo di(C_1 až C_4)amino(C_1 až C_4 alkoxy)skupiny a mono- alebo di(C_1 až C_4 alkyl)aminoskupiny a ich farmaceuticky prijateľné soli.

Tieto zlúčeniny sa tu uvádzajú ako zlúčeniny všeobecného vzorca IIIb.

Ďalšie zvýhodnené zlúčeniny vynálezu zahŕňajú zlúčeniny všeobecného vzorca III (vyššie), kde

Ar je fenylová skupina všeobecného vzorca



kde L označuje väzbu na pyrazínový kruh vo vzorci III

a fenylová skupina je substituovaná v jednej, dvoch alebo troch polohách 2 a 4 substituentami nezávisle vybranými z halogénu, kyanoskupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny, trifluórmetoxyskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny a C_1 až C_6 alkylovej skupiny, C_1 až C_4

alkoxyskupiny, C_1 až C_4 alkoxy(C_1 až C_4 alkoxy)skupiny, mono- alebo di(C_1 až C_4)amino(C_1 až C_4 alkoxy)skupiny a mono- alebo di(C_1 až C_4 alkyl)aminoskupiny a ich farmaceuticky prijateľné soli.

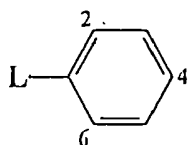
Tieto zlúčeniny sa tu uvádzajú ako zlúčeniny všeobecného vzorca IIIc.

Ďalšie zvýhodnené zlúčeniny vynálezu zahŕňajú zlúčeniny všeobecného vzorca III (vyššie),



kde R_1 a R_3 sa nezávisle vyberú spomedzi halogénu, C_1 až C_4 alkylovej, $-O(C_1$ až C_4 alkylovej), $-NH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-N(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej) skupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny a trifluórmetoxyskupiny a

Ar je fenylová skupina všeobecného vzorca



kde L označuje väzbu na pyrazínový kruh vo vzorci III

a fenylová skupina je substituovaná v jednej, dvoch alebo troch polohách 2, 4 a 6 substituentom (substituentami) nezávisle vybranými z halogénu, kyanoskupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny, trifluórmetoxyskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny, C_1 až C_6 alkylovej skupiny, C_1 až C_4 alkoxy skupiny, C_1 až C_4 alkoxy(C_1 až C_4 alkoxy)skupiny, mono- alebo di(C_1 až C_4)amino(C_1 až C_4 alkoxy)skupiny a mono- alebo di(C_1 až C_4 alkyl)aminoskupiny a ich farmaceuticky prijateľné soli.

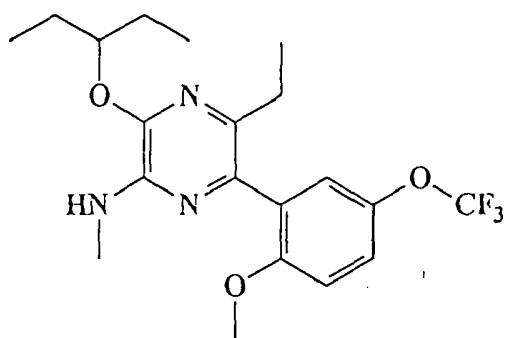
Tieto zlúčeniny sa tu uvádzajú ako zlúčeniny všeobecného vzorca IIIId.

Ďalšie zvýhodnené zlúčeniny vynálezu zahŕňajú zlúčeniny všeobecného vzorca III (vyššie), kde

R_1 a R_3 sa nezávisle vyberú spomedzi vodíka, halogénu, metylovej, etylovej skupiny, etoxyskupiny a metoxyskupiny a ich farmaceuticky prijateľné soli.

Tieto zlúčeniny sa tu uvádzajú ako zlúčeniny všeobecného vzorca IIIe.

Ďalšou zvýhodnenou zlúčeninou vynálezu je 2-(2-metoxy-5-trifluórmetoxyfenyl)-3-etyl-6-metylamino-5-(1-etylpropoxy)pyrazín a jej farmaceuticky prijateľné soli, pričom táto zlúčenina má nasledujúcu štruktúru.



Definícia

Tu popísané zlúčeniny môžu mať jedno alebo viac asymetrických centier alebo rovín. Zlúčeniny predloženého vynálezu obsahujúce asymetricky substituovaný atóm možno izolovať v opticky aktívnych alebo racemických formách. V odbore je dobre známe, ako možno pripraviť opticky aktívne formy, rozdelením racemických foriem (racemátov), asymetrickou syntézou alebo syntézou z opticky aktívnych východných materiálov. Rozdelenie racemátu možno uskutočniť napríklad bežnými metódami ako je kryštalizácia v prítomnosti rozlišovacieho činidla alebo chromatografiou použitím napríklad chirálnej HPLC kolóny. Mnohé geometrické izoméry olefinov, C=N dvojítých väzieb a podobe môžu byť v tu popísaných zlúčeninách tiež prítomné a všetky takéto stabilné izoméry sú zahrnuté v predložennom vynáleze. Popísané sú *cis* a *trans* geometrické izoméry zlúčenín predloženého vynálezu a možno ich izolovať ako zmes izomérov alebo ako oddelené izoméne formy. Pokiaľ nie je konkrétne popísaná špecifická stereochemia alebo izoména forma, uvažuje sa tu o všetkých chirálnych (enantiomérnych a diastereoizomérnych) a racemických formách, rovnako ako o všetkých geometrických izomérnych formách štruktúr.

CRF antagonistické zlúčeniny popísané týmto vynálezom a ich označené deriváty sú tiež užitočné ako štandardy a činidlá pri určovaní schopnosti potenciálneho liečiva viazať sa na CRF receptor.

Označené deriváty CRF antagonistických zlúčenín popísaných týmto vynálezom sú tiež užitočné ako radiačné indikátory pre zobrazovanie pozitronovou emisnou tomografiou (PET) alebo pre jednofotónovú emisnú počítačovú tomografiu (SPECT).

Termín substituovaný tak, ako sa tu používa, znamená, že ktorýkoľvek jeden alebo viac vodíkov na určenom atóme sa nahradí výberom z uvedenej skupiny za predpokladu, že nie je prekročená normálna valencia určeného atómu a že výsledkom substitúcie je stabilná zlúčenina. Ak je substituentom ketoskupina (to jest skupina =O), potom sa na atóme nahradia 2 vodíky. Ketosubstituenty nie sú na aromatických skupinách. Predložený vynález zahŕňa všetky izotopy atómov vyskytujúcich sa v predložených zlúčeninách. Izotopy zahŕňajú tie

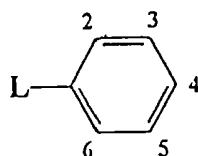
atómy, ktoré majú rovnaké protónové číslo, ale rôznu molekulovú hmotnosť. Ako všeobecný, ale nelimitujúci príklad sú uvedené izotopy vodíka, ktoré zahŕňajú trítium a deutériu. Izotopy uhlíka zahŕňajú ^{11}C , ^{13}C a ^{14}C .

Ak sa akákoľvek premenná objaví viac než jedenkrát v ktorejkoľvek zložke alebo vzorci zlúčeniny, je jej definícia pri každom výskyte nezávislá od jej definície v každom ďalšom výskyte. Tak napríklad ak sa má skupina substituovať 0 až 2 skupinami R^* , potom môže byť uvedená skupina voliteľne substituovaná až dvoma skupinami R^* a skupina R^* sa pri každom výskyte nezávisle vyberie z definície R^* . Tiež sú možné kombinácie substituentov a/alebo premenných, ale len ak výsledkom týchto kombinácií sú stabilné zlúčeniny.

Ako je uvedené vyššie, rôzne substituenty rôznych vzorcov sú výhodne substituované, čo zahŕňa Ar , R_1 , R_2 a R_3 všeobecného vzorca I a tieto substituenty sú citované v podvzorcoch ako u všeobecných vzorcov Ia a podobne. Keď sú zlúčeniny vynálezu substituované, môžu byť tieto substituenty (Ar , R_1 , R_2 a R_3) substituované inak ako vodíkom v jednej alebo viacerých polohách, ktoré sú k dispozícii, typicky 1 až 3 alebo 4 polohách, a to jednou alebo viacerými vhodnými skupinami, ako sú tu popísané skupiny. Vhodné skupiny, ktoré môžu byť prítomné na substituovanej skupine Ar , R_1 , R_2 a R_3 alebo inom substituentе, zahŕňajú napríklad halogén ako je fluór, chlór, bróm a jód, kyanoskupinu, hydroxylovú skupinu, nitroskupinu, azidoskupinu, alkanoylovú skupinu ako je C_1 až C_6 alkanoylová skupina ako je acylová skupina a podobne, karboxamid skupinu, alkylové skupiny zahŕňajúce skupiny obsahujúce 1 až 12 uhlíkových atómov alebo 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 uhlíkových atómov, alkenylové a alkinylové skupiny zahŕňajúce skupiny obsahujúce jednu alebo viac nenasýtených väzieb a 2 až 12 uhlíkových atómov alebo 2, 3, 4, 5 alebo 6 uhlíkových atómov, alkoxy skupiny zahŕňajúce skupiny obsahujúce jednu alebo viac kyslíkových skupín a 1 až 12 uhlíkových atómov alebo 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 uhlíkových atómov, aryloxy skupiny ako je fenoxyskupina, arylioxyskupiny zahŕňajúce skupiny obsahujúce jednu alebo viac tioesterových skupín a 1 až 12 uhlíkových atómov alebo 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 uhlíkových atómov, alkylsulfinylové skupiny zahŕňajúce skupiny obsahujúce jednu alebo viac sulfinylových skupín a 1 až 12 uhlíkových atómov alebo 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 uhlíkových atómov, alkylsulfonylové skupiny zahŕňajúce skupiny obsahujúce jednu alebo viac sulfonylových skupín a 1 až 12 uhlíkových atómov alebo 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 uhlíkových atómov, aminoalkylové skupiny zahŕňajúce skupiny obsahujúce jednu alebo viac dusíkových atómov a 1 až 12 uhlíkových atómov alebo 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 uhlíkových atómov, karbocyklickú arylovú skupinu obsahujúcu 6 alebo viac uhlíkov, konkrétne fenylovú (napr. Ar skupina, ktorou je substituovaná alebo nesubstituovaná bifenylová skupina), aralkylovú skupinu

obsahujúcu 1 až 3 samostatné alebo kondenzované kruhy a 6 až 18 uhlíkových kruhových atómov, pričom zvýhodnenou je benzylová skupina, aralkoxyskupinu obsahujúcu 1 až 3 samostatné alebo kondenzované kruhy a 6 až 18 uhlíkových kruhových atómov, pričom zvýhodnenou je O-benzylová skupina alebo heteroaromatickú alebo heterocyklickú skupinu obsahujúcu 1 až 3 samostatné alebo kondenzované kruhy s 3 až 8 členmi na kruh a jedným alebo viacerými atómami dusíka, kyslíka alebo síry, ako je napr. kumarinylová, chinolinylová, pyridylová, pyrazinylová, pyrimidylová, furylová, pyrrolylová, tienýlová, tiazolylová, oxazolylová, imidazolylová, indolylová, benzofuranylová, benzotiazolylová, tetrahydrofuranylová, tetrahydropyranylová, piperidinylová, morfolínová a pyrrolidinylová skupina.

Substitučná poloha substituentu na fenylovom kruhu, ako sa používa tu, závisí na bode pripojenia substituentu na fenylový kruh vzhľadom k bodu pripojenia fenylovej skupiny ku zvyšku chemickej zlúčeniny. Napríklad L označuje bod pripojenia fenylového kruhu ku zvyšku chemickej zlúčeniny. Čísla 2, 3, 4, 5 a 6 identifikujú jednotlivé kruhové atómy, ku ktorým možno pripojiť substituenty.



Termín alkylová skupina tak, ako sa tu uvádza, zahŕňa rozvetvené, aj lineárne reťazce neasýtených alifatických uhlíkovodíkových skupín, ktoré majú špecifikovaný počet atómov uhlíka. Príklady alkylovej skupiny zahŕňajú, ale nie sú na tieto skupiny limitované, metylovú, etylovú, n-propylovú, izopropylovú, n-butylovú, *sek*-butylovú, n-pentylovú a *sek*-pentylovú skupinu. Alkylové skupiny majú typicky 1 až 16 uhlíkových atómov, typickejšie 1 až 12 uhlíkových atómov. Zvýhodnenými alkylovými skupinami sú C₁ až C₆ alkylové skupiny. Zvlášť zvýhodnenými alkylovými skupinami sú metylová, etylová, propylová, butylová, 3-pentylová skupina.

Termín cykloalkylová skupina tak, ako sa tu uvádza, zahŕňa nasýtené cyklické skupiny obsahujúce špecifický počet uhlíkových atómov, ako je cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová alebo cyklohexylová skupina. Cykloalkylové skupiny budú typicky mať 3 až 8 členov kruhu.

V termíne (C₃ až C₆ cykloalkyl)C₁ až C₄ alkylová skupina, ako je definované vyššie, je miesto pripojenia na alkylovej skupine. Tento termín zahŕňa, ale nie je na tieto skupiny obmedzený, cyklopropylmetylovú, cyklohexylmetylovú skupinu.

Termín alkenylová skupina tak, ako sa tu uvádza, zahŕňa uhlíkovodíkové reťazce lineárne, rozvetvené a jednu alebo viac nenasýtených väzieb uhlík-uhlík, ktoré môžu byť

v akomkoľvek stabilnom mieste pozdĺž reťazca, ako je etenylová a propenylová skupina. Alkenylové skupiny budú typicky mať 2 až 16 uhlíkových atómov, typickejšie 2 až 12 uhlíkových atómov.

Termín alkinylová skupina tak, ako sa tu uvádza, zahŕňa uhl'ovodíkové reťazce lineárne, rozvetvené a jednu alebo viac trojitých väzieb uhlík-uhlík, ktoré môžu byť v ktoromkoľvek stabilnom mieste pozdĺž reťazca, ako je etinylová a propinylová skupina. Alkinylové skupiny budú typicky mať 2 až 16 uhlíkových atómov, typickejšie 2 až 12 uhlíkových atómov.

Termín halogénalkylová skupina tak, ako sa tu uvádza, zahŕňa rozvetvené, aj lineárne reťazce nasýtených alifatických uhl'ovodíkových skupín obsahujúcich špecifikovaný počet uhlíkových atómov, substituované 1 alebo viacerými halogénmi (napríklad $-C_vF_w$, kde index $v = 1$ až 3 a index $w = 1$ až $(2v+1)$). Príklady halogénalkylovej skupiny zahŕňajú, ale nie sú na tieto skupiny obmedzené, trifluórmetylovú, trichlórmetylovú, pentafluórmetylovú a pentachlórmetylovú skupinu. Typické halogénalkylové skupiny budú mať 1 až 16 uhlíkových atómov, typickejšie 1 až 12 uhlíkových atómov.

Termín alkoxykupina tak, ako sa tu uvádza, označuje alkylovú skupinu definovanú vyššie s vyznačeným počtom uhlíkových atómov pripojených cez kyslíkový mostík. Príklady alkoxykupiny zahŕňajú, ale nie sú na tieto skupiny obmedzené, metoxykupinu, etoxykupiny, n-propoxykupinu, izo-propoxykupinu, n-butoxykupinu, 2-butoxykupinu, *tert*-butoxykupinu, n-pentoxykupinu, 2-pentoxykupinu, 3-pentoxykupinu, izo-pentoxykupinu, neopentoxykupinu, n-hexoxykupinu, 2-hexoxykupinu, 3-hexoxykupinu a 3-metylpentoxykupinu. Alkoxykupiny majú typicky 1 až 16 uhlíkových atómov, typickejšie 1 až 12 uhlíkových atómov.

Termín alkyltioskupina tak, ako sa tu uvádza, zahŕňa skupiny obsahujúce jednu alebo viac tioéterových skupín a vhodne 1 až 16 uhlíkových atómov, typickejšie 1 až 12 uhlíkových atómov, ešte typickejšie 1 až 6 alebo 8 uhlíkových atómov.

Termín alkylsulfinylová skupina tak, ako sa tu uvádza, zahŕňa skupiny obsahujúce jednu alebo viac sulfoxidových (SO) väzbových skupín a vhodne 1 až 16 uhlíkových atómov, typickejšie 1 až 12 uhlíkových atómov, ešte typickejšie 1 až 6 alebo 8 uhlíkových atómov.

Termín alkylsulfonylová skupina tak, ako sa tu používa, zahŕňa skupiny obsahujúce jednu alebo viac sulfonylových (SO₂) väzbových skupín a vhodne 1 až 16 uhlíkových atómov, typickejšie 1 až 12 uhlíkových atómov, ešte typickejšie 1 až 6 alebo 8 uhlíkových atómov.

Termín alkylaminoskupina tak, ako sa tu používa, zahŕňa skupiny obsahujúce jednu alebo viac primárnych, sekundárnych a/alebo terciárnych amínových skupín a vhodne 1 až 16 uhlíkových atómov, typickejšie 1 až 12 uhlíkových atómov, ešte typickejšie 1 až 6 alebo 8 uhlíkových atómov.

Termín halo alebo halogén tak, ako sa tu používa, zahŕňa fluór, chlór, bróm a jód a protiión sa používa pre označenie malej, záporne nabitej skupiny ako je chlorid, bromid, hydroxid, octan, síran a podobne.

Termín karbocyklický alebo karbocyklický zvyšok tak, ako sa tu používa, označuje akýkoľvek stabilný trojčlenný až sedemčlenný monocyklický alebo bicyklický systém alebo sedemčlenný až trinásťčlenný bicyklický alebo tricyklický systém, z ktorých ktorýkoľvek môže byť nasýtený, čiastočne nenasýtený alebo aromatický. Príkladmi takýchto uhlíkatých cyklov sú, aj keď týmito skupinami nie sú limitované, cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová, cykloheptylová, adamantylová, cyklooktylová, [3.3.0]bicyklooktánová, [4.3.0]bicyklononánová, [4.4.0]bicyklodekánová, [2.2.2]bicyklooktánová, fluorenylová, fenylová, naftylová, indanylová, adamtylová a tetrahydronaftylová skupina.

Termín heterocyklická alebo heterocykloalkylová skupina tak, ako sa tu používa, označuje stabilný päťčlenný až sedemčlenný monocyklický alebo bicyklický systém alebo sedemčlenný až desaťčlenný bicyklický heterocyklický kruh, ktorý je nasýtený, čiastočne nenasýtený alebo nenasýtený (aromatický) a ktorý sa skladá z uhlíkových atómov a 1 až 4 heteroatómov nezávisle vybraných zo skupiny obsahujúcej dusík, kyslík a síru a zahŕňajúci akúkoľvek bicyklickú skupinu, v ktorej je ktorýkoľvek z vyššie definovaných heterocyklických kruhov kondenzovaný k benzénovému kruhu. Heteroatómy dusíka a síry môžu byť voliteľne oxidované. Heterocyklický kruh môže byť pripojený ku svojej pripojovacej skupine akýmkoľvek heteroatómom alebo uhlíkovým atómom, ktorého výsledkom je stabilná štruktúra. Tu popísané heterocyklické kruhy môžu byť substituované na uhlíkovom alebo dusíkovom atóme, ak je výsledná zlúčenina stabilná. Dusík v heterocykle môže byť voliteľne v kvartérnej forme. Zvýhodnené je, že ak celkový počet atómov síry a kyslíka v heterocykle prekročí jedna, potom tieto heteroatómy spolu navzájom nesusedia. Zvýhodnené je, aby celkový počet atómov síry a kyslíka v heterocykle nebol väčší než 1. Termín aromatický heterocyklický systém alebo podobný termín heteroaromatický tak, ako sa tu používa, označuje stabilný päťčlenný až sedemčlenný monocyklický alebo bicyklický alebo sedemčlenný až desaťčlenný bicyklický heterocyklický aromatický kruh, ktorý sa skladá z uhlíkových atómov a 1 až 4 heteroatómov nezávisle vybraných zo skupiny

obsahujúcej dusík, kyslík a síru. Zvýhodnené je, aby celkový počet atómov síry a kyslíka v aromatickom heterocykle neprevýšil 1. Príklady heterocyklov zahŕňajú, ale nie sú nimi limitované, akridinylovú, azocinylovú, benzimidazolylovú, benzofuranylovú, benzotiofuranylovú, benzotiofenylovú, benzoxazolylovú, benzthiazolylovú, benztriazolylovú, benztetrazolylovú, benzisoxazolulovú, benzizotiazolylovú, benzimidazolinylovú, karbazolylovú skupinu, NH-karbazolylovú, karbolinylovú, chromanylovú, chromenylovú, cinnolinylovú, dekahydrochinolinylovú, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinylovú, dihydrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofurávoú, furanylovú, furazanylovú, imidazolidinylovú, imidazolinylovú, 1*H*-indazolylovú, indolenylovú, indolinylovú, indolizinylovú, indolylovú, 3*H*-indolylovú, izobenzofuranylovú, izochromanylovú, izoindazolylovú, izoindolinylovú, izoindolylodú, izochinolinylovú, izotiazolylovú, izoxazolylovú, morfolinylovú, naftyridinylovú, oktahydroizochinolinylovú, oxadiazolylovú, 1,2,3-oxadiazolylovú, 1,2,4-oxadiazolylovú, 1,2,5-oxadiazolylovú, 1,3,4-oxadiazolylovú, osxazolidinylovú, oxazolylovú, oxazolidinylovú, pyrimidinylovú, fenantridinylovú, fenantrolinylovú, fenazinylovú, fenotiazinylovú, fenoxationylovú, fenoxazinylovú, ftaliazinylovú, piperazinylovú, piperidinylovú, pteridinylovú, purinylovú, pyranylovú, pyrazinylovú, pyrazolidinylovú, pyrazolinylovú, pyrazolylovú, pyridazinylovú, pyridooxazolovú, pyridoimidazolodú, pyridotiazolovú, pyridinylovú, pyridylovú, pyrimidinylovú, pyrrolidinylovú, pyrrolidylovú, 2*H*-pyrrolylovú, pyrrolylovú, chinazolinylovú, 4*H*-chinolizinylovú, chinoxalinylovú, chinuklidinylovú, tetrahydrofuranylovú, tetrahydroizochinolinylovú, tetrahydrochinolinylovú, 6*H*-1,2,5-tiadiazinylovú, 1,2,3-tiadiazolylovú, 1,2,4-tiadiazolylovú, 1,2,5-tiadiazolylovú, 1,3,4-tiadiazolylovú, tiantrenylovú, tiazolylovú, tienylovú, tienotiazolylovú, tienooxazolovú, tienoimidazolylovú, tiofenylovú, triazinylovú, 1,2,3-triazolylovú, 1,2,4-triazolylovú, 1,2,5-triazolylovú, 1,3,4-triazolylovú a xantenylovú skupinu.

Zvýhodnené heterocykly zahŕňajú, ale nie sú nimi limitované, pyridinylovú, furanylovú, tienylovú, pyrrolylovú, pyrazolylovú, pyrrolidinylovú, imidazolylovú, indolylodú, benzimidazolylovú, 1*H*-indazolylovú, oxazolidinylovú, benzotriazolylovú, benzisoxazolylovú, oxindolylovú, benzoxazolinylovú a izatinoylovú skupinu. Zahŕnuté sú tiež kondenzované kruhové zlúčeniny a spirozlúčeniny obsahujúce napríklad vyššie uvedené heterocykly.

Termín karbocyklická arylová skupina tak, ako sa tu používa, zahŕňa skupiny, ktoré obsahujú 1 až 3 oddelené alebo kondenzované kruhy a 6 až 18 kruhových atómov bez heteroatómov ako členov kruhu. Konkrétne zvýhodnené karbocyklické arylové skupiny zahŕňajú fenylovú a naftylovú skupinu, čo zahŕňa aj 1-naftylovú a 2-naftylovú skupinu.

Fráza farmaceuticky prijateľný sa tu používa k odkazu na tie zlúčeniny, materiály, prípravky a/alebo dávkovacie formy, ktoré sú v rámci riadneho lekárskeho posúdenia vhodné pre použitie v kontakte s ľudskými a živočíšnymi tkanivami bez zvýšenej toxicity, dráždenia, alergickej reakcie alebo iného problému alebo komplikácie, so zodpovedajúcim pomerom zisku k riziku. Termín farmaceuticky prijateľné soli tak, ako sa tu používa, sa týka derivátov popísaných zlúčenín, kde materská zlúčenina sa modifikuje vytvorením jej solí s kyselinou alebo zásadou. Príklady farmaceuticky prijateľných solí zahŕňajú, ale nie sú na ne limitované, soli minerálne alebo organické kyseliny zásaditých zvyškov ako sú amíny, alkalické alebo organické soli kyslých zvyškov ako sú karboxylové kyseliny a podobne. Farmaceuticky prijateľné soli zahŕňajú bežné netoxické soli alebo kvartérne amóniové soli materskej zlúčeniny vzniknuté napríklad z netoxických anorganických alebo organických kyselín. Takéto bežné netoxické soli zahŕňajú napríklad soli odvodené od anorganických kyselín ako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, sulfamová, fosforečná, dusičná a podobne a soli pripravené z organických kyselín ako je octová, propionová, jantárová, glykolová, steárová, mliečna, jablčná, vínna, citrónová, askorbová, 1,1'-metylén-bis(2-hydroxy)-3-naftoová, maleínová, hydroxymaleínová, fenyloctová, glutámová, benzoová, salicylová, sulfanylová, 2-acetoxybenzoová, fumárová, toluénsulfónová, metánsulfónová, etándisulfónová, šťaveľová, izotionová kyselina, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, kde index n je 0 až 4 a podobne. Farmaceuticky prijateľné soli predloženého vynálezu možno syntetizovať bežnými chemickými spôsobmi z materskej zlúčeniny, ktorá obsahuje zásaditú alebo kyslú skupinu. Tieto soli možno všeobecne pripraviť reakciou voľných kyslých alebo zásaditých foriem týchto zlúčenín so stechiometrickým množstvom vhodnej zásady alebo kyseliny vo vode alebo organickom rozpúšťadle alebo v zmesi oboidvoch, všeobecne sú zvýhodnené nevodné prostredia ako éter, etylacetát, etanol, izopropanol alebo acetonitril. Zoznamy vhodných solí sa nachádzajú v práci Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. vydanie, Mack Publishing Company, Easton, PA, str. 1418 (1985), ktorá je tu zahrnutá v odkazoch.

Termín proliečivá označuje akékoľvek kovalentne viazané nosiče, ktoré in vivo uvoľňujú aktívne materské liečivo všeobecného vzorca I, keď sa takéto proliečivo podá cicavčímu subjektu. Proliečivá zlúčeniny všeobecného vzorca I sa pripravujú modifikáciou funkčných skupín prítomných v zlúčenine, a to takým spôsobom, že tieto modifikácie sa na materskú zlúčeninu štiepia buď rutinnou manipuláciou alebo in vivo. Proliečivá zahŕňajú zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde je hydroxyskupina, aminoskupina alebo sulfhydrylová skupina naviazaná na akúkoľvek skupinu, ktorá sa, ak sa proliečivo alebo zlúčenina všeobecného vzorca I podá cicavčímu subjektu, štiepi v uvedenom poradí za vzniku voľnej

hydroxylovej skupiny, aminoskupiny alebo voľnej sulfhydrylovej skupiny. Príklady prolíečiv zahŕňajú, ale nie sú na ne limitované, octanové, mravčanové a benzoátové deriváty alkoholických a aminosových funkčných skupín v zlúčeninách všeobecného vzorca I a podobne.

Kombinácie substituentov a/alebo premenných sú možné len vtedy, ak tieto kombinácie poskytnú stabilné zlúčeniny. Stabilná zlúčenina alebo stabilná štruktúra je taká zlúčenina, ktorá je dostatočne pevná, aby prežila izoláciu z reakčnej zmesi na vhodný stupeň čistoty a prípravu účinného terapeutického činidla. Termín terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny tohto vynálezu znamená množstvo, ktoré je účinné v pôsobení proti abnormálnej hladine CRF alebo v pôsobení na symptómy afektívnej poruchy, úzkosti alebo depresie u príslušného jedinca.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I možno podávať orálne, topicky, parenterálne, inhaláciou alebo rozprašovaním alebo rektálne v dávkových jednotkových prípravkoch obsahujúcich bežné netoxické, farmaceuticky prijateľné nosiče, pomocné látky a vehikulá. Termín parenterálny tak, ako sa tu používa, zahŕňa podkožné injekcie, vnútrožilovú, vnútro svalovú, intrasternálnu injekciu alebo infúzne techniky. Ďalej je popísaný farmaceutický prípravok obsahujúci zlúčeninu všeobecného vzorca I a farmaceuticky prijateľný nosič. V spojení s jedným alebo viacerými netoxickými, farmaceuticky prijateľnými nosičmi a/alebo riediacimi zložkami a/alebo pomocnými látkami a ak sa to požaduje, ďalšími aktívnymi zložkami, môže byť prítomná jedna alebo viac zlúčenín všeobecného vzorca I. Farmaceutické prípravky obsahujúce zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu byť vo forme vhodnej pre orálne použitie, napríklad ako tablety, pilule, pastilky, vodné alebo olejové suspenzie, dispergované prášky alebo granule, emulzie, tvrdé alebo mäkké kapsle alebo sirupy a elixíry.

Prípravky pre orálne použitie možno pripraviť akýmkoľvek spôsobom, ktorý je známy v odbore výroby farmaceutických prípravkov a tieto prípravky môžu obsahovať jedno alebo viac činidiel vybraných zo skupiny skladajúcej sa zo sladiacich činidiel, prichuťovacích činidiel, farbiacich činidiel a konzervačných činidiel, aby sa získali farmaceuticky príjemné a prijateľné prípravky. Tablety obsahujú aktívnu zložku v zmesi s netoxickými, farmaceuticky prijateľnými pomocnými látkami, ktoré sú vhodné pre výrobu tabliet. Týmito pomocnými látkami môžu byť napríklad inertné riediace látky ako je uhličitan sodný, granulačné a uvoľňovacie činidlá, napríklad kukuričný škrob alebo alginová kyselina, viazacie činidlá, napríklad škrob, želatína alebo arabská guma a lubrikačné činidlá, napríklad stearát horečnatý, steárová kyselina alebo liadok. Tablety môžu byť neobalené alebo môžu byť potáhané známymi technikami, aby sa oneskoril rozpad a absorpcia v gastrointestinálnom trakte, a tak

sa získal predĺžený účinok počas dlhšej časovej periódy. Napríklad možno použiť brzdiaci materiál ako je glycerylmonostearáta alebo glyceryldistearát.

Prípravky pre orálne použitie môžu byť tiež tvrdú želatínové kapsle, kde sa aktívna zložka zmiesi s inertnou pevnou riediacou látkou, napríklad uhličitanom vápenatým, fosforečnanom vápenatým alebo kaolinom, alebo mäkké želatínové kapsle, kde sa aktívna zložka zmiesi s vodou alebo olejovitým materiálom, napríklad podzemnicovým olejom, kvapalným parafinom alebo olivovým olejom.

Vodné suspenzie obsahujú aktívne materiály v zmesi s pomocnými látkami vhodnými pre výrobu vodných suspenzií. Týmito pomocnými látkami sú suspendujúce činidlá, napríklad karboxymetylcelulóza sodná, metylcelulóza, hydroxypropylmetylcelulóza, alginát sodný, polyvinylpyrrolidón, tragantová guma a arabská guma, dispergujúcimi alebo zmáčacími činidlami môžu byť prírodne sa vyskytujúci fosfatid, napríklad lecitín alebo kondenzačné produkty alkylénoxidu s masnými kyselinami, napríklad polyoxyetylénstearát alebo kondenzačné produkty etylénoxidu s alifatickými alkoholmi s dlhým reťazcom, napríklad heptadekaetylénoxycetanol alebo kondenzačné produkty etylénoxidu s čiastočnými esterami odvodenými od masných kyselín a hexitolu ako je polyoxyetylénorbitolmonooleát alebo kondenzačné produkty etylénoxidu s čiastočnými esterami odvodenými od masných kyselín a anhydridov hexitolu, napríklad polyetylénorbitanmonooleát. Vodné suspenzie môžu tiež obsahovať jedno alebo viac konzervačných činidiel, napríklad etyl- alebo n-propyl-p-hydroxybenzoát, jedno alebo viac sladiacich činidiel ako je sacharóza alebo sacharín.

Olejové suspenzie možno vyrobiť suspendovaním aktívnych zložiek v rastlinnom oleji, napríklad podzemnicovom oleji, olivovom oleji, sezamovom oleji alebo kokosovom oleji alebo v minerálnom oleji ako je kvapalný parafinový olej. Olejové suspenzie môžu obsahovať zahusťovacie činidlo, napríklad včelí vosk, tvrdý parafín alebo cetylalkohol. V záujme získania príjemných orálnych prípravkov možno pridať sladiace činidlá ako sú činidlá uvedené vyššie a činidlá na prichutenie. Tieto prípravky možno konzervovať prídavkom antioxidantu ako je kyselina askorbová.

Dispergované prášky a granule vhodné pre prípravu vodnej suspenzie prídavkom vody poskytnú aktívnu zložku v zmesi s dispergačným alebo zmáčacím činidlom, suspendujúcim činidlom a jedným alebo viacerými konzervačnými činidlami. Vhodné dispergačné alebo zmáčacie činidlá a suspendujúce činidlá sú uvedené v príkladoch týchto činidiel, o ktorých je zmienka vyššie. Môžu byť prítomné tiež doplnkové pomocné látky, napríklad sladidlá, prichuťovacie a farbiace činidlá.

Farmaceutické prípravky vynálezu môžu byť tiež vo forme emulzií oleja vo vode. Olejovou fázou môže byť rastlinný olej, napríklad olivový olej alebo podzemnicový olej alebo minerálny olej, napríklad kvapalný parafinový olej alebo ich zmesi. Vhodnými emulgačnými činidlami môžu byť prirodzene sa vyskytujúce sa fosfatidy, napríklad zo sójových bôb, lecitin a estery alebo čiastočné estery odvodené od mastných kyselín a hexitolu, anhydridy, napríklad sorbitanmonooleát a kondenzačné produkty uvedených čiastočných esterov s etylénoxidom, napríklad polyoxyetylén-sorbitanmonooleát. Emulzie môžu tiež obsahovať sladiace a prichuťovacie činidlá.

Sirupy a elixíry môžu obsahovať sladiace činidlá, napríklad glycerol, propylénglykol, sorbitol alebo sacharózu. Tieto prípravky môžu tiež obsahovať upokojujúci prostriedok, konzervačné a prichuťovacie a farbiace činidlá. Farmaceutické prípravky môžu byť vo forme sterilnej, injektovanej, vodnej alebo olejnej suspenzie. Táto suspenzia môže obsahovať podľa spôsobov, ktoré sú v odbore známe, použitím vhodných dispergujúcich alebo zmäčacích činidiel a suspendujúcich činidiel, o ktorých bola zmienka vyššie. Sterilným injektovateľným prípravkom môže byť tiež injektovateľný roztok alebo suspenzia v netoxickej, parenterálne prijateľnej riediacej látke alebo rozpúšťadle, napríklad ako roztok v 1,3-butándiole. Medzi prijateľné vehikulá a rozpúšťadlá, ktoré možno použiť, patrí voda, Ringerov roztok a izotonický roztok chloridu sodného. Ako rozpúšťadlo alebo suspendujúce činidlo sa navyše bežne použijú sterilné a netuhnúce oleje. Pre tento účel možno použiť ktorýkoľvek nedráždivý netuhnúci olej, čo zahŕňa syntetické monoglyceridy alebo diglyceridy. Pri príprave injektovateľných prípravkov ďalej nachádzajú použitie mastné kyseliny ako je kyselina olejová.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I možno tiež podávať vo forme čípkov pre rektálne podávanie liečiva. Tieto prípravky možno pripraviť zmiesením liečiva s vhodnou nedráždivou, pomocnou látkou, ktorá je pri izbovej teplote pevná, ale kvapalná pri teplote rekta, a preto sa bude v rekte topiť pri súčasnom uvoľňovaní liečiva. Takýmito materiálmi sú kokosové maslo a polyetylén-glykoly.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I možno podávať parenterálne v sterilnom prostredí. Liečivo možno vo vehikule alebo suspendovať alebo rozpustiť, a to v závislosti od vehikula a použitej koncentrácie. Vo vehikule možno výhodne rozpustiť pomocné látky ako sú lokálne anestetiká, konzervačné činidlá a pH tlmiace činidlá.

Typickými objektmi, ktorým možno podávať zlúčeniny vynálezu, budú cicavce, konkrétne primáty, najmä ľudia. Pre veterinárne použitie bude vhodná široká paleta subjektov, napr. hospodárske zvieratá ako je hovädzí dobytok, ovce, kozy, kravy, ošípané

a podobne, hydina ako sú kurčatá, kačice, husi, morky a podobne a domestikované zvieratá, konkrétne domáce zvieratá ako sú psy a mačky. Pre diagnostické alebo výskumné použitie bude vhodná široká paleta cicavcov, čo zahŕňa hlodavce (napr. myši, krysy, škrečkovia), králiky, primáty a prasce ako sú domáce prasce a podobne.

Ďalej pre použitie pri in vitro aplikáciách, ako sú in vitro diagnostické a výskumné aplikácie, budú vhodné telesné tekutiny a bunkové vzorky vyššie uvedených subjektov, ako od cicavcov, konkrétne od primátov ako je človek, a to vzorky krvi, moču a tkanív alebo vzorky krvi, moču alebo tkanivá od živočíchov spomenutých u veterinárnej aplikácie.

V liečbe vyššie uvedených stavov sú vhodné dávkovacie hladiny rádovo 0,1 až 140 mg zlúčeniny vynálezu na kilogram telesnej hmotnosti na deň (0,5 až 7 g na pacienta na deň). Množstvo účinnej zložky, ktoré možno kombinovať s materiálmi nosiča pre získanie jednotlivej dávkovacej formy, bude závisieť na liečenom jedincovi a konkrétnom spôsobe podávania. Dávkovacie jednotkové formy budú všeobecne obsahovať 1 až 500 mg aktívnej látky.

Počet dávok sa môže líšiť v závislosti od použitej zlúčeniny a konkrétneho liečeného ochorenia. Pre liečenie väčšiny porúch CNS je však zvýhodnený dávkovací režim štyrikrát denne alebo menejkrát. Pre liečenie stresu a depresie je zvlášť zvýhodnený dávkovací režim jedenkrát alebo dvakrát denne.

Je však jasné, že konkrétna hladina dávky pre ktoréhokoľvek konkrétneho pacienta bude závisieť od rôznych faktorov zahŕňajúcich aktivitu konkrétnej použitej zlúčeniny, vek, telesnú hmotnosť, všeobecný zdravotný stav, pohlavie, výživu, dobu podávania, cestu podávania a rýchlosť vylučovania, kombináciu liečiva a závažnosť konkrétneho ochorenia, na ktoré sa pôsobí.

Zvýhodnené zlúčeniny vynálezu budú mať určité farmakologické vlastnosti. Tieto vlastnosti zahŕňajú, ale nie sú na ne obmedzené, orálnu biodostupnosť, nízku toxicitu, malé viazanie sérovým proteínom a žiadané in vitro a in vivo polčasy. Pre zlúčeniny použité na liečbu porúch CNS je nutná priestupnosť krvnou mozgovou bariérou, pričom v mozgu sú často zvýhodnené nízke hladiny zlúčenín použitých v liečení periférálnych porúch.

Na predpovedanie týchto požadovaných farmakologických vlastností možno použiť test. Testy používané na predpovedanie biodostupnosti zahŕňajú transport cez monovrstvy ľudských črevných buniek, čo zahŕňa monovrstvy buniek Caco-2. Na predpovedanie toxicity zlúčeniny možno použiť toxicitu ku kultivovaným hepatocytom. Penetráciu zlúčeniny krvnou mozgovou bariérou u ľudí možno predpovedať z mozgových hladín zlúčeniny u laboratórnych zvierat, ktorým sa zlúčenina podala vnútrožilovo.

Viazanie na sérový proteín možno predpovedať z testov naviazania albumínu. Tieto testy sú popísané v prehľadnom článku Oravcová et al., J. Chromatography B zväzok 677, strany 1 až 27 (1996).

Polčas zlúčeniny je nepriamo úmerný početnosti dávkovania zlúčeniny. Polčasy zlúčenín in vitro možno predpovedať z testov mikrozomálneho polčasu, ako je popísané v práci Kuhnz a Gieschen, Metabolizmus liečiva a dispozície (Drug Metabolism and Disposition), zväzok 26, strany 112 až 1127 (1998). Alternatívne možno predpovedať polčas zlúčeniny z in vitro mikrozomálneho testu ako je test popísaný v príklade 99b.

Predložený vynález sa tiež týka spôsobov zmeny aktivity CRF receptorov, pričom uvedený spôsob zahŕňa vystavenie buniek, ktoré uskutočňujú expresiu týchto receptorov, účinnému množstvu zlúčeniny vynálezu, kde zlúčenina je v roztoku prítomná v dostatočnej koncentrácii, aby táto špecificky zmenila aktivitu prenosu signálu v odpovedi na CRF v bunkách vylučujúcich vysoké hladiny CRF1 receptorov in vitro. Tento spôsob zahŕňa zmenu aktivity prenosu signálu CRF receptorov in vivo, napr. u pacienta, ktorému sa podalo také množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktorý by bolo dostatočné k zmene aktivity prenosu signálu v odpovedi na CRF u buniek vylučujúcich vysoké hladiny CRF1 in vitro. Množstvo zlúčeniny, ktoré by bolo dostatočné na zmenu aktivity prenosu signálu v odpovedi na CRF receptory, možno určiť pomocou testu CRF receptorom sprostredkovaného prenosu signálu, ako je test, kde naviazanie CRF na CRF receptor povrchu bunky ovplyvní zmeny v expresii reportérového génu.

Predložený vynález sa týka tiež balených farmaceutických prípravkov pre liečbu porúch citlivých na moduláciu C5a receptora, napr. porúch prijímania potravy, depresiu alebo stres. Balené farmaceutické prípravky zahŕňajú balenie s terapeuticky účinným množstvom aspoň jedného modulátora CRF1 receptora, ako je popísané ďalej a návody na použitie pri liečení pacientovej poruchy citlivej na moduláciu CRF1 receptora.

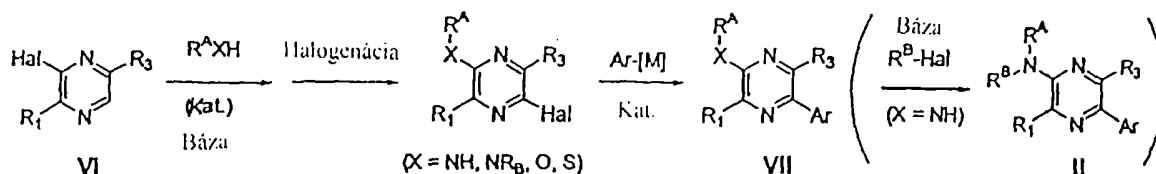
Príprava arylpyrazínov

Zlúčeniny predloženého vynálezu možno pripraviť množstvom spôsobov, ktoré sú odborníkovi v odbore organickej syntézy dobre známe. Zlúčeniny predloženého vynálezu možno syntetizovať použitím spôsobov popísaných ďalej, spoločne so syntetickými spôsobmi známymi v odbore syntetickej organickej chémie alebo ich variáciami, ako to poznajú odborníci v odbore. Zvýhodnené spôsoby zahŕňajú, ale nie sú na ne obmedzené, spôsoby popísané ďalej. Každý z odkazov citovaných ďalej je tu zahrnutý v odkazoch. Zvýhodnené spôsoby prípravy zlúčenín predloženého vynálezu zahŕňajú, ale nie sú na ne obmedzené,

spôsoby popísané v schéme I, schéme II a schéme III. Odborníci v odbore vedia, že pre získanie zlúčenín zahrnutých v predloženom vynáleze, sa môžu líšiť východzie materiály i použité doplnkové kroky. Všetky tu citované odkazy sú vo svojej úplnosti zahrnuté v odkazoch. V texte sú použité nasledujúce skratky.

AcOH	kyselina octová
DMF	N,N-dimetylformamid
Et ₂ O	dietyléter
EtOAc	etylacetát
EtOH	etanol
NaH	hydrid sodný
NaHMDS	bis(trimetylsilyl)amid sodný
THF	tetrahydrofurán
EX	číslo príkladu

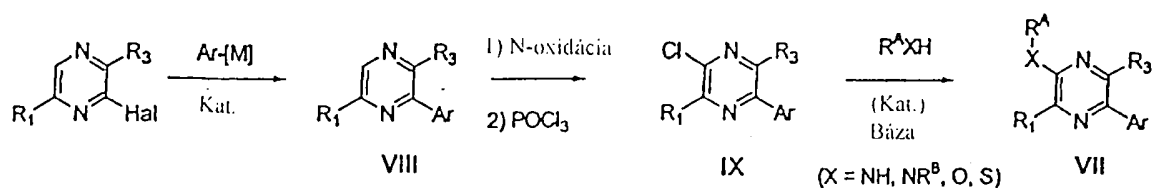
Schéma I (Spôsob A)



Podľa všeobecného spôsobu A, kde R₁ a R₃ sú definované pre zlúčeniny všeobecného vzorca I a Hal je atóm halogénu, výhodne chlorid alebo bromid, môže byť halogenid v látke VI nahradený aminovým alebo (tio)alkoxidovým nukleofilom. Aminopyrazín tak možno pripraviť z látky VI a amínu v prítomnosti vhodného katalyzátora prechodného kovu, ako je octan paládnatý alebo tris(dibenzylidenacetón)dipaládium(0), ale bez obmedzenia na ne, ligandu ako je 1,1'-bis(difenyfosfino)ferocén, 2,2'-(difenyfosfino)-1,1'-binaftyl, dicyklohexyl(2-bifenyl)fosfín, tricyklohexylfosfín alebo tri-*terc*-butylfosfín, ale bez obmedzenia na ne a bázy ako je *terc*-butoxid sodný alebo draselný v inertných rozpúšťadlách ako je toluén, etylénglykoldimetyléter, bis(2-metoxi-etyl)éter, DMF alebo N-metylpyrolidinón, ale bez obmedzenia na ne, pri teplotách v rozsahu od laboratórnej teploty do 100 °C. (Tio)alkoxypyrazíny možno pripraviť pôsobením na látku VI, a to sódnou alebo draselnou soľou alkoholu alebo tiolu v inertnom rozpúšťadle ako je THF, DMF, N-metylpyrolidinón alebo metylsulfoxid pri laboratórnej teplote alebo zvýšenej teplote do bodu varu použitého rozpúšťadla. Halogenáciu možno uskutočniť rôznymi, v odbore známymi spôsobmi, čo zahŕňa pôsobenie N-chlórsukcínimidom, brómom, N-brómsukcínimidom,

pyridiniumtribromidom, trifenylfosfinodibromidom, jódem a N-jódsukcínimidom v rozpúšťadlách ako je dichlórmetán, kyselina octová alebo metylsulfoxid, ale bez obmedzenia na ne. Brómpyrazín možno previesť na arylpyrazín VII pomocou reakcie s metaloarylovým činidlom (Ar-[M]), ktorá je spojená s katalýzou prechodným kovom. Bežnejšie používané páry činidlo/katalyzátor zahŕňajú arylborónovú kyselinu/paládium(0) (Suzukiho reakcie, N. Miyaura a A. Suzuki, Chemical Review 95, 2457 (1995)), aryltrialkylstannán/paládium(0) (Stilleho reakcia, T.N. Mitchell, Synthesis 803 (1992)), zinok s naviazanou arylovou skupinou/paládium(0) a Grignardove činidlo s arylovou skupinou/nikel(II). Paládium(0) predstavuje katalytický systém vytvorený z rôznych kombinácií páru kov/ligand, ktorý zahŕňa, ale nie je na ne obmedzený, tetrakis(trifenylfosfino)paládium(0), octan paládnaty/tri(o-tolyl)fosfin, tris(dibenzylidénacetón)dipaládium(0)/tri-*tert*-butylfosfin a dichlór[1,1'-bis(difenylfosfino)ferocén]paládiu(0). Nikelnatá zlúčenina predstavuje katalyzátor obsahujúci nikel ako sú dichlorid [1,2-bis(difenylfosfino)etán]nikelnatý a dichlorid [1,3-bis(difenylfosfino)-propán]nikelnatý. Arylpyrazín VII, kde X je NH , možno ďalej premeniť N-alkyláciou na látku VIII. Skupina N-H je deprotonizovaná silnou zásadou ako je dydrid alkalického kovu, amid alkalického kovu alebo alkoxid alkalického kovu, ale bez obmedzenia na ne, v inertných rozpúšťadlách ako je THF, DMF alebo metylsulfoxid, ale bez obmedzenia na ne. Alkyláciu možno uskutočniť použitím alkylhalogenidu, výhodne bromidu alebo jodidu pri teplotách v rozsahu 0 až 100 °C.

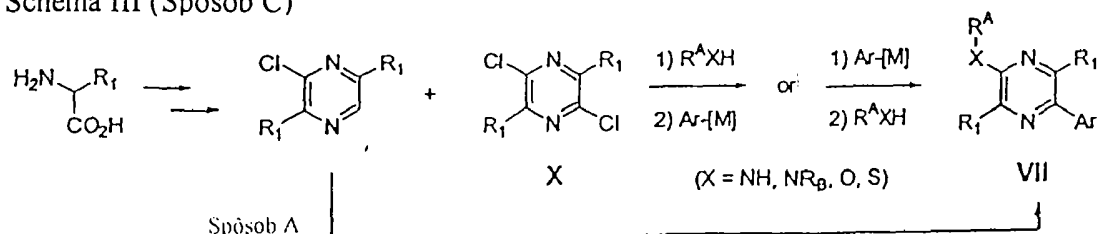
Schéma II (Spôsob B)



Zlúčeniny všeobecného vzorca VII možno pripraviť alternatívnym spôsobom podľa schémy II. Prechodným kovom katalyzovaná reakcia halogénpyrazínu VI, ako je to popísané v spôsobe A, poskytne medziprodukt VIII. Oxidáciu stéricky menej tieneneho dusíka možno ovplyvniť použitím rôznych, v odbore dobre známych oxidačných činidiel, ktoré zahŕňajú kyselinu m-chlórperoxybenzoovú, kyselinu trifluórperoctovú, peroxid vodíka a kyselinu monoperoxyftalátovú. N-oxid sa účinkom oxychloridu fosfitého pri teplotách v rozsahu od laboratórnej teploty do 100 °C prešmykne za vzniku chlórpyrazínu IX. Nahradenie chloridu

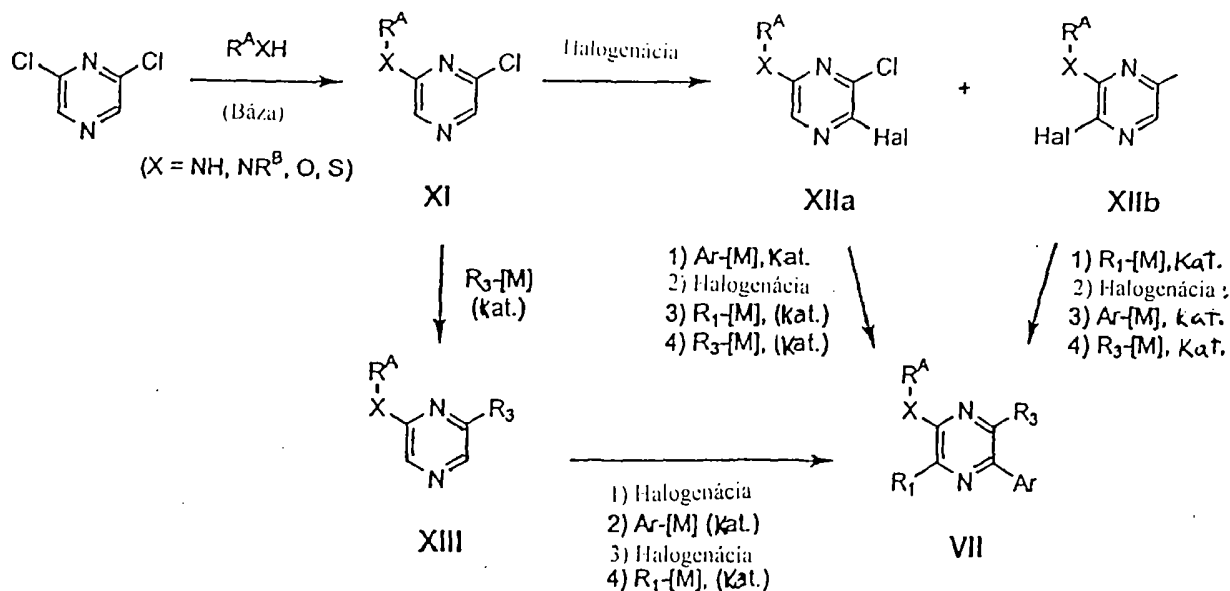
dusíkovým, kyslíkovým nukleofilom alebo nukleofilom so sírou, ako je popísané v spôsobe A, poskytne zlúčeniny všeobecného vzorca VII.

Schéma III (Spôsob C)



V schéme III je popísaný ešte ďalší spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca VII. Zlúčeniny všeobecného vzorca X, 3,6-dialkyl-2,5-dichlórpýrazíny, možno pripraviť z 2-alkylglycínu podľa literatúry známeho postupu (Odkaz: Chemical and Pharmaceutical Bulletin of Japan 27, 2027 (1979)). Nukleofilná náhrada jedného chloridu, po ktorej nasleduje typ Suzukiho reakcie na druhom chloride, ako je popísané v spôsobe A, poskytne zlúčeniny všeobecného vzorca VII.

Schéma IV (Spôsob D)



V schéme IV je popísaný ešte ďalší spôsob prípravy zlúčenin všeobecného vzorca VII. Komerčne prístupný 2,6-dichlórpýrazín možno monosubstituovať dusíkatým, kyslíkatým nukleofilom alebo nukleofilom so sírou za vzniku zlúčeniny XI. Zlúčenina X môže reagovať s aminosťami v rozpúšťadlách ako je dichlórmétán, acetonitril, THF, DMF, N-metylpyrolidón, meetyl sulfoxid, metanol, etanol a isopropanol, ale bez obmedzenia na ne, pri teplotách v rozsahu 0°C až teplota varu rozpúšťadla. Navyše zlúčenina X môže reagovať s (tio)alkoxidom sodným alebo draselným v inertných rozpúšťadlách ako je THF, DMF, N-

metylpyrolidinón alebo metylsulfoxid, ale bez obmedzenia na ne, pri teplotách v rozsahu 0°C až laboratórnej teploty. Výsledný monochlórpiazín všeobecného vzorca XI možno halogenovať použitím podmienok popísaných v spôsobe A za vzniku zmesi polohovo izomérnych bromidov XIIa a XIIb. Prechodným kovom katalyzovaná (heteroaryl)arylová reakcia zlúčeniny XIIa, ako je popísaná v spôsobe A, nasledovaná ďalšou halogenáciou poskytne zlúčeninu VII ($R_1 = \text{Hal}$, $R_3 = \text{Cl}$), ktorú možno ďalej premeniť na VII nahradením jedného alebo oboch atómov halogénu, a to alebo postupne alebo naraz, množstvom nukleofilov ($R_1\text{-[M]}$ a $R_3\text{-[M]}$), rovnakými alebo rôznymi, a to v prítomnosti alebo neprítomnosti katalyzátora prechodného kovu. Vyššie uvedené nukleofily môžu zahŕňať (tio)alkoxid sodný alebo draselný, alkylamín a organokovové činidlo ako sú Grignardove činidlá s alkylovými skupinami, alkylborónové kyseliny alebo ich estery alebo alkylstannany, ale bez obmedzenia sa na ne. Vyššie uvedený katalyzátor prechodného kovu môže predstavovať paládiové alebo niklové katalyzátory popísané v spôsobe A: Druhý polohový izomér bromidu XIIb možno premeniť na VII, a to zmenou poradia transformačnej postupnosti. Odborníci v odbore tiež vedia, že poradie transformácie možno ďalej zmeniť, aby sa cestou medziproduktu XIII pripravili zlúčeniny všeobecného vzorca VII.

Ako sa diskutovalo vyššie, zvýhodnené arylpiazíny vynálezu majú dobrú aktivitu v štandardných in vitro testoch naväzovania na CRF receptor, konkrétne teste popísanom v príklade 96, ktorý nasleduje. Odkazy na štandardný in vitro test naväzovania na receptor odkazujú na postup definovaný v príklade 96, ktorý nasleduje. V tomto definovanom štandardnom in vitro teste naväzovania na CRF receptor, ako je uvedené v príklade 96, ktorý nasleduje, majú všeobecne zvýhodnené zlúčeniny, zvýhodnené arylpyrimidíny vynálezu IC_{50} 10 μM alebo menej, ešte výhodnejšie majú IC_{50} 100 nM alebo menej, dokonca ešte výhodnejšie majú IC_{50} 10 nM alebo menej alebo dokonca 1 nM alebo menej.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príprava zlúčenín predloženého vynálezu je ďalej ilustrovaná nasledujúcimi príkladmi, ktoré nie sú zostavené ako príklady limitujúce rámec alebo myšlienku vynálezu na konkrétne spôsoby a zlúčeniny, ktoré sú v nich popísané.

Komerčné činidlá boli použité bez ďalšieho čistenia. Za laboratórnu teplotu alebo teplotu okolia sa považuje 20 až 25 °C. Zakoncentrovanie sa zníženého tlaku znamená použitie rotačnej odparky. TLC znamená chromatografiu na tenkých vrstvách. Spektrálne dáta

protónovej nukleárnej magnetickej rezonancie (^1H NMR) sa získali pri 300 alebo 400 MHz. Hmotnostne spektrálne dáta sa získali alebo CI alebo APCI.

Príklad 1

[N-(1-Etyl)propyl]-5-(2,4-dimetoxyfenyl)-3,6-dimetylpyrazín-2-amin

(Vzorec I: Ar = 2,4-dimetoxyfenylová skupina, $R_2 = -\text{N}(1\text{-etyl})\text{propylová skupina}$, $R_1 = R_3 = \text{CH}_3$)

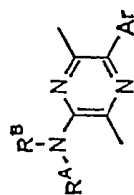
A. K zmesi 2-chlór-3,6-dimetylpyrazínu (0,83 mmol), tris(dibenzylidenacetón)-dipaládia(0) (2 mol.%) a BINAP (6 mol.%) v etylénglykoldimetyléteri (2 ml) v atmosfére dusíka sa pridá 1-etylpropylamín (1,0 mmol) a neskôr *tert*-butoxid sodný (1,25 mmol). Zmes sa mieša pri 70 až 80 °C po dobu 2,5 hodiny, zriedi sa vodným chloridom amónnym a extrahuje sa zmesou hexán-Et₂O, 1:1. Spojené extrakty sa vysušia (síran sodný), prefiltrujú, zakoncentrujú a chromatografujú na silikagéli (eluent hexán-EtOAc, 10:1 až 4:1) a získa sa aminopyrazín.

B. Roztok N-(1-etyl)propyl-3,6-dimetylpyrazín-2-amínu (0,72 g, 3,7 mmol) v dichlórmetáne (20 ml) sa ochladí na 0°C a po častiach sa pridá N-bróm-sukcínimid (0,72 g, 4,1 mmol). Po pridání sa zmes ďalej mieša 1 hodinu, pričom sa nechá ohriať na laboratórnu teplotu. Zmes sa potom za zníženého tlaku zakoncentruje na malý objem, titruje sa v hexáne, prefiltruje, premyje hexánom a filtrát sa zakoncentruje a chromatografuje na silikagéli a získa sa bromid (1,07 g).

C. Zmesný roztok 5-bróm-[N-(1-etyl)propyl]-3,6-dimetylpyrazín-2-amínu (0,40 g, 1,47 mmol) a tetrakis(trifenyľfosfino)paládia(0) (33 mg, 2 mol.%) v etylénglykoldimetyléteri (8 ml) sa 15 minút mieša pri laboratórnej teplote, pričom sa postupne pridajú kyselina 2,4-dimetoxybenzénborónová (1,76 mmol) a vodný roztok uhličitanu sodného (1,0 M, 4 ml). Zmes sa pri miešaní zahrieva na 75 °C po dobu 1,5 hodiny, potom sa zriedi 0,1 M hydroxidom sodným a dvakrát sa extrahuje zmesou hexán-etyléter, 1:1. Spojené extrakty sa vysušia (síran sodný), prefiltrujú, zakoncentrujú a chromatografujú na silikagéli (hexán-EtOAc, 4:1 až 1:1) a získa sa titulná zlúčenina (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 (široký d, 1H), 4,1 (široký kvart., 1H), 6,5 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), MS (CI) 330.

Zlučneniny príkladov 2 až 20a z tabuľky I možno pripraviť spôsobmi popísanými v príklade I

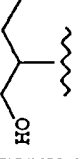
Tabuľka I



Príklad

číslo	RA	RB	Ar	¹ H NMR (CDCl ₃)	MS (CI)	Názov
2	H	1-etylpropyl	2,4-dichlórfenyl	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-dichlórfenyl)pyrazin-2-amin
3	H	1-etylpropyl	4-metoxý-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-metoxýfenyl)-pyrazin-2-amin
4	H	1-etylpropyl	3-kyanofenyl	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-(kyanofenyl)pyrazin-2-amin
5	H	1-metoxý-2-butyl	2,4-dichlórfenyl	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-metoxý-2-butyl)-5-(2,4-dichlórfenyl)-pyrazin-2-amin
6	H	1-metoxý-2-butyl	2,4-dimetoxýfenyl	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-metoxý-2-butyl)-5-(2,4-dichlórfenyl)-pyrazin-2-amin

7	2-metoxymetyl-1-pyrolidin	2,4-dichlórfenyl	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-dichlórfenyl)-5-[2-(metoxymetyl)pyrolidin-1-yl]-3,6-dimetylpyrazin
8	2-metoxymetyl-1-pyrolidin	2,4-dimetoxifenyl	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-dimetoxifenyl)-5-[2-(metoxymetyl)pyrolidin-1-yl]-3,6-dimetylpyrazin
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-dimetyl-N-(1-propylbutyl)-5-(2,4-dichlórfenyl)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-dimetyl-N-(1-propylbutyl)-5-(2-metyl-4-metoxifenyl)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-dimetyl-N-(1-propylbutyl)-5-(2-metyl-4-chlórfenyl)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-dimetyl-N-(1-propylbutyl)-5-(2-trifluórmetyl-4-dimetylaminofenyl)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-dimetyl-N-(3-fenylpropyl)-5-(2,4-dichlórfenyl)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-dimetyl-N-(3-fenylpropyl)-5-(2-metyl-4-metoxifenyl)pyrazin-2-amin

15	H	1- fenylpropyl	4-chlór-2- metylfenyl	1,0 (t, 3H), 1,8 – 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-dimetyl-N-(3-fenylpropyl)-5-(2-chlór-4-metylfenyl)pyrazin-2-amin
16	H	1- fenylpropyl	4-dimetylamino-2- trifluórmetylfenyl	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-dimetyl-N-(3-fenylpropyl)-5-(2-trifluórmetil-4-dimetylaminofenyl)pyrazin-2-amin
17	H	1- propylbutyl	2,4- dimetoxifenyl	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-dimetyl-N-(1-propylbutyl)-5-(2,4-dimetoxifenyl)pyrazin-2-amin
18	H	1- fenylpropyl	2,4- dimetoxifenyl	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-dimetyl-N-(3-fenylpropyl)-5-(2,4-dimetoxifenyl)pyrazin-2-amin
19	H	1- etylpropyl	4-chlór-2- metylfenyl	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-dimetyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-metyl-4-chlórifenyl)pyrazin-2-amin
20	H	1- etylpropyl	4-dimetylamino-2- trifluór-metylfenyl	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-dimetyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-trifluórmetil-4-dimetylaminofenyl)pyrazin-2-amin
20a	H		2,4-dichlórifenyl	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 sál	340,	2-{{5-(2,4-dimetylfenyl)-3,6-dimetylpyrazin-2-yl}amino}bután-1-ol

Príklad 21

[N-(1-Etyl)propyl]-3,6-dimetyl-5-(2,4,6-trimetoxyfenyl)-pyrazín-2-amín

(Vzorec I: Ar = 2,4,6-trimetylfenylová skupina, R₂ = -N-(1-etyl)propylová skupina, R₁ = R₃ = CH₃)

K roztoku 5-bróm-[N-(1-etyl)propyl]-3,6-dimetylpyrazín-2-amínu (200 mg) získanému v príklade 1B v THF (4 ml) sa za laboratórnej teploty pridá dichlorid [1,3-bis(difenylfosfino)propán]nikelnaatý (40 mg). Po 10 minútach sa pomaly po kvapkách pridá 2,4,6-trimetylfenylmagnéziumbromid (1,0 M v THF, 4 ml). Zmes sa nechá miešať 1 deň pri laboratórnej teplote, potom sa cez noc zahrieva pod spätným tokom. Výsledný tvavý roztok sa vleje do vodného chloridu amónneho a dvakrát extrahuje éterom. Spojené extrakty sa vysušia (síran sodný), prefiltrujú, zakoncentrujú a chromatografujú. Získa sa požadovaný produkt (87 mg). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ 1,0 (t, 6H), 1,5 až 1,7 (m, 4H), 1,95 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,95 (široký pás, 1H), 4,1 (široký pás, 1H), 6,9 (s, 2H).

Príklad 22

3-Ethyl-[N-(1-etyl)propyl]-6-metyl-5-(2,4,6-trimetylfenyl)-pyrazín-2-amín

(Vzorec I: Ar = 2,4,6-trimetylfenylová skupina, R₂ = -N-(1-etyl)propylová skupina, R₁ = CH₂CH₃, R₃ = CH₃)

K roztoku [N-(1-etyl)propyl]-3,6-dimetyl-5-(2,4,6-trimetylfenyl)-pyrazín-2-amínu (74 mg, 0,24 mmol) v THF (2 ml) sa pri 0°C pridá n-butyllítium (2,5 M v hexáne, 0,24 ml). Po 10 minútach pri 0°C sa pridá jódmetán (0,020 ml). Zmes sa 10 minút mieša pri 0 °C pred vliatím do vodného chloridu amónneho a extrahuje sa s Et₂O. Extrakt sa vysuší (síran sodný), prefiltruje, zakoncentruje a odparok sa prečistí preparatívnou TLC (10% EtOAc v hexáne, vyvíjané trikrát) a získa sa titulná zlúčenina (17 mg). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ 1,0 (t, 6H), 1,25 (t, 3H), 1,5 až 1,7 (m, 4H), 1,95 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,65 (kvart., 2H), 4,05 (m, 2H), 6,9 (s, 2H).

Príklad 23

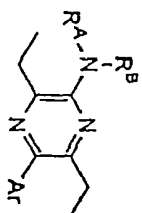
3,6-Dietyl-5-(2,4-dimetoxyfenyl)-[N-(1-etyl)propyl]pyrazín-2-amín

(Vzorec I: Ar = 2,4-dimetoxyfenylová skupina, R₂ = -N-(1-etyl)propylová skupina, R₁ = R₃ = CH₂CH₃)

Z 2-chlór-3,6-dietylpyrazínu (Chem. Pharm. Bull. Jap. 27, 2027 (1979)) sa postupmi popísanými v príklade 1 získa požadovaný produkt. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz), δ 0,95 (t, 6H), 1,15 (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 1,5 až 1,7 (m, 4H), 2,45 (kvart., 2H), 2,65 (kvart., 2H), 3,75 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,0 až 4,2 (široký pás, 2H), 6,5 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), LC-MS: 358.

Zlučiny príkladov 24 až 48 z tabuľky II možno pripraviť všeobecným postupom popísaným v príklade 23

Tabuľka II

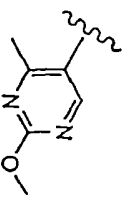
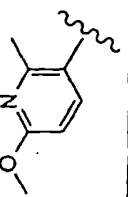
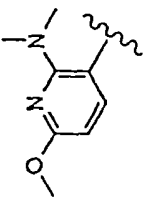


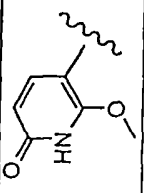
Príklad číslo	RA	RB	Ar	¹ HNMR (CDCl ₃)	MS (CI)	Názov
23a	H	1-etylpropyl	2-metoxý-4-trifluór-metoxýfenyľ	0,96 (t,6H), 1,15 (t,3H), 1,28 (t,3H), 1,57 (m,2H), 1,67 (m,2H), 2,42 (m,2H), 2,66 (q,2H), 3,78 (s,3H), 4,10 (br, 2H), 6,77 (s,1H), 6,89 (d,1H), 7,27 (d,1H)	412	3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-metoxý-4-trifluórmetoxýfenyľ)-pyrazín-2-amin
23b	H	1-etylpropyl	4-metoxý-4-trifluór-metoxýfenyľ	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 (br, 1H), 6,89 (dd,1H), 7,29 (d,1H)	412	3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-trifluórmetoxý-4-metoxýfenyľ)-pyrazín-2-amin
23c	H	1-etylpropyl	2-metoxý-4-trifluór-metýlfenyľ	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-metoxý-4-trifluórmetýlfenyľ)-pyrazín-2-amin

23d	H	1-etylpropyl	4-metoxý-2-tri-fluórmetýlfenyl	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-tri-fluórmetoxý-4-metoxýfenyl)pyrazin-2-amin
23e	H	1-etylpropyl	2-metoxý-4-metýlfenyl	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-metoxý-4-metýlfenyl)pyrazin-2-amin
23f	H	1-etylpropyl	2,4-bis(tri-fluór-metoxýfenyl)	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-(tri-fluórmetoxýfenyl)-pyrazin-2-amin
23g	H	1-etylpropyl	2,4-dichlórfenyl	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-dichlórfenyl)-pyrazin-2-amin
24	H	1-metoxý-2-butyl	2,4-dichlórfenyl		382	3,6-dietyl-N-(1-l-metoxý-2-butyl)-5-(2,4-dichlórfenyl)-pyrazin-2-amin
25	H	1-metýlpropyl	2,4-dichlórfenyl		352	3,6-dimetýl-N-(1-metýlpropyl)-5-(2,4-dichlórfenyl)-pyrazin-2-amin

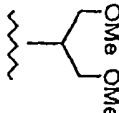
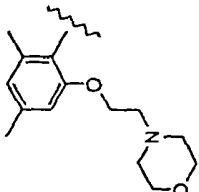
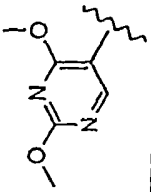
26	H	1-fenyletyl	2,4-dichlórfenyil		400	3,6-dietyl-N-(2-fenyletyl)-5-(2-metyl-4-chlórfenyil)pyrazin-2-amin
27	H	1-propylbutyl	4-chlórf-2-metylfenyil		374	3,6-dietyl-N-(1-propylbutyl)-5-(2-metyl-4-chlórfenyil)pyrazin-2-amin
28	H	1-metoxý-2-butyl	4-chlórf-2-metylfenyil		362	3,6-dietyl-N-(1-metoxý-2-butyl)-5-(2-metyl-4-chlórfenyil)-pyrazin-2-amin
29	H	1-metylpropyl	4-chlórf-2-metylfenyil		332	3,6-dietyl-N-(1-metylpropyl)-5-(2-metyl-4-chlórfenyil)-pyrazin-2-amin
30	H	1-fenyletyl	4-chlórf-2-metylfenyil		380	3,6-dietyl-N-(2-fenyletyl)-5-(2-metyl-4-chlórfenyil)-pyrazin-2-amin
31	H	1-propylbutyl	4-metoxý-2-metylfenyil		370	3,6-dietyl-N-(1-propylbutyl)-5-(2-metyl-4-chlórfenyil)-pyrazin-2-amin
32	H	1-metoxý-2-butyl	4-metoxý-2-metylfenyil		358	3,6-dietyl-N-(1-metoxý-2-butyl)-5-(2-metyl-4-metoxýfenyl)-pyrazin-2-amin
33	H	1-metylpropyl	4-metoxý-2-metylfenyil		328	3,6-dietyl-N-(1-metylpropyl)-5-(2-metyl-4-metoxýfenyl)-pyrazin-2-amin

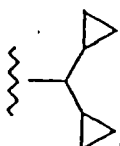
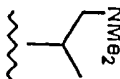
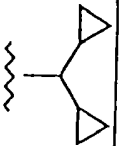
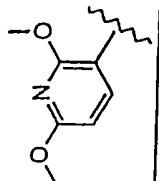
34	H	1-propylbutyl	2,4-dimetoxyfenyl		386	3,6-dietyl-N-(1-propylbutyl)-5-(2,4-dimetoxyfenyl)pyrazin-2-amin
35	H	1-metox-2-butyl	2,4-dimetoxyfenyl		374	3,6-dietyl-N-(1-metox-2-butyl)-5-(2,4-dimetoxyfenyl)pyrazin-2-amin
36	H	1-metylpropyl	2,4-dimetoxyfenyl		344	3,6-dietyl-N-(1-metylpropyl)-5-(2,4-dimetoxyfenyl)-pyrazin-2-amin
37	H	1-fenyletyl	2,4-dimetoxyfenyl		392	3,6-dietyl-N-(1-fenyletyl)-5-(2,4-dimetoxyfenyl)-pyrazin-2-amin
38	H	benzyl	2,4-dimetoxyfenyl		378	3,6-dietyl-N-benzyl-5-(2,4-dimetoxyfenyl)-pyrazin-2-amin
39	H	2-metyl-1-fenylpropyl	2,4-dimetoxyfenyl		420	
40	H	1-propylbutyl	2-chlór-4-(dime-tylamino)-fenyl		403	3,6-dietyl-N-(1-propylbutyl)-5-(2-chlór-4-dime-tylamino)-pyrazin-2-amin
41	H	1-metox-2-butyl	2-chlór-4-(dime-tylamino)-fenyl		351	3,6-dietyl-N-(1-metox-2-butyl)-5-(2-chlór-4-dime-tylamino)-pyrazin-2-amin
42	H	1-metylpropyl	2-chlór-4-(dime-tylamino)-fenyl		351	3,6-dietyl-N-(1-metylpropyl)-5-(2-chlór-4-dime-tylamino)-pyrazin-2-amin

43	H	2-methylpropyl	2-chlor-4-(dimethylamino)-fenyl		361	3,6-diethyl-N-(2-methylpropyl)-5-(2-chlor-4-dimethylaminofenyl)pyrazin-2-amin
44	H	1-fenyletyl	2-chlor-4-(dimethylamino)-fenyl		409	3,6-diethyl-N-(1-fenyletyl)-5-(2-chlor-4-dimethylaminofenyl)pyrazin-2-amin
45	H	1-propylbutyl	4-dimethylamino-2-(trifluoromethyl)fenyl		437	3,6-diethyl-N-(1-propylbutyl)-5-(2-trifluoromethyl-4-dimethylaminofenyl)pyrazin-2-amin
46	H	1-metoxi-2-butyl	4-dimethylamino-2-(trifluoromethyl)fenyl		425	3,6-diethyl-N-(1-metoxi-2-butyl)-5-(2-trifluoromethyl-4-dimethylaminofenyl)pyrazin-2-amin
46a	H	1-etylpropyl				5-(2-metoxi-4-methylpyrimidin-5-yl)-3,6-diethyl-N-(1-etylpropyl)pyrazin-2-amin
46b	H	1-etylpropyl				5-(2-methyl-6-metoxypyridin-3-yl)-3,6-diethyl-N-(1-etylpropyl)pyrazin-2-amin
46c	H	1-etylpropyl				5-(2-dimethylamino-6-metoxypyridin-3-yl)-3,6-diethyl-N-(1-etylpropyl)pyrazin-2-amin

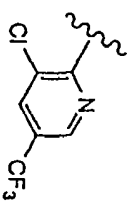
46d	H	1-ethylpropyl	5-chlór-2,4-dimetyl-fenyli			3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2,4-dimetyl-5-chlór-fenyli)pyrazin-2-amin
46e	H	1-ethylpropyl	2,4-dichlór-5-metyl-fenyli			3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2,4-dichlór-5-metyl-fenyli)pyrazin-2-amin
46f	H	1-ethylpropyl				5-[2,4-dimetyl-5-(2-morfolin-4-yletoxy)fenyli]-3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)pyrazin-2-amin
46g	H	1-ethylpropyl	2,4-dimetyl-5-metoxyfenyli			3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2,4-dimetyl-5-metoxyfenyli)pyrazin-2-amin
46h	H	1-ethylpropyl	2-metyl-4-metoxyfenyli		342	3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-metyl-4-metoxyfenyli)pyrazin-2-amin
46i	H	1-ethylpropyl	2-metyl-4-chlór-fenyli		382	3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-metyl-4-chlór-fenyli)pyrazin-2-amin
46j	H	1-ethylpropyl			345	5-[5-(1-etylpropylamino)-3,6-dimetylpyrazin-2-yl]-6-metoxy-pyridin-2(3H)-ón

46k	H	1-ethylpropyl			345	3-[5-(1-ethylpropylamino)-3,6-dimethylpyrazin-2-yl]-6-methoxypyridin-2(3H)-on
47	H	1-methylpropyl	4-dimethylamino-2-(trifluoromethyl)-phenyl		395	3,6-diethyl-N-(1-methylpropyl)-5-(2-trifluoromethyl-4-methoxyphenyl)pyrazin-2-amin
47a	H	OMe OMe	2-methoxy-4,6-dimethylphenyl	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), 4,68 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,71 (s, 1H) ^c	388	3,6-diethyl-N-([2-methoxy-1-(methoxymethyl)ethyl]-5-(2-methoxy-4,6-dimethylphenyl)pyrazin-2-amin
47b	H	OMe OMe	2,4-dimethoxyphenyl	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-diethyl-N-([2-methoxy-1-(methoxymethyl)ethyl]-5-(2,4-dimethoxyphenyl)pyrazin-2-amin
47c	H	OMe OMe	2,4-dichlorophenyl	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-diethyl-N-([2-methoxy-1-(methoxymethyl)ethyl]-5-(2,4-dichlorophenyl)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-diethyl-N-(2-methoxy-1-(methoxypropyl)ethyl)-5-(2,4-dimethyl-6-(2-morfolin-4-yletoxy)fenyl)pyrazin-2-amin
47e	H	1-ethylpropyl	4-fluor-2-methylfenyl	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-diethyl-N-(1-ethylpropyl)-5-(2-methyl-4-fluorfenyl)pyrazin-2-amin
47f	2-metoxyletyl	2-metoxyletyl	2,4-dichlórifenyli	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-diethyl-N-(2-metoxyletyl)-5-(2,4-dichlórifenyli)pyrazin-2-amin
47g	Propyl	Cyklopropylmetyl	2,4-dichlórifenyli	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-diethyl-N-propyl-N-(cyklopropylmetyl)-5-(2,4-dichlórifenyli)pyrazin-2-amin
47h	H	1-ethylpropyl		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-dimetoxypyrimidin-5-yl)-3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)pyrazin-2-amin

471	H	1-ethylpropyl	2,4-bis-(trifluoromethyl)-6-methoxyphenyl	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-diethyl-N-(1-ethylpropyl)-5-(2,4-bis-(trifluoromethyl)-6-methoxyphenyl)pyrazin-2-amin
471	H		2,4-dichlorophenyl	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-diethyl-N-(dicyklopropylmethyl)-5-(2,4-dichlorophenyl)pyrazin-2-amin
47K	H		2,4-dichlorophenyl	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 ⁻ -[3,6-diethyl-(5-2,4-dichlorophenyl)pyrazin-2-yl]-N ¹ ,N ¹ -dimethylpropán-1,2-diamin
471	H		2,4-dimethoxyphenyl	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-diethyl-N-(dicyklopropylmethyl)-5-(2,4-dimethoxyphenyl)pyrazin-2-amin
47m	H	1-ethylpropyl		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-diethyl-N-(1-ethylpropyl)-5-(2,6-dimethoxypyridin-3-yl)pyrazin-2-amin

47h	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-diethyl-N-(dicyklopropylmethyl)-5-(2,6-dimethoxy-pyridin-3-yl)pyrazin-2-amin
47o	Propyl	NMe ₂ 	2,4-dichlórfenyli	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-diethyl-N-propyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-5-(2,4-dichlórfenyli)pyrazin-2-amin
47p	H	1-etylpropyli	4-chlórfenyl-2-metylfenyl			3,6-diethyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-metyl-4-chlórfenyli)pyrazin-2-amin
47q	H	1-etylpropyli	2-chlórfenyl-4-metoxifenyli			3,6-diethyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-chlórfenyl-4-metoxifenyli)pyrazin-2-amin
47r	H	1-etylpropyli				3,6-diethyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-amino-4-metylpyridin-2-yl)pyrazin-2-amin
47s	Etyl	1-etylpropyli	2,4-dichlórfenyli			3,6-diethyl-N-etyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2,4-dichlórfenyli)pyrazin-2-amin
47t	H	1-etylpropyli	2-chlórfenyl-4-trifluormetylfenyl			3,6-diethyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-chlórfenyl-4-trifluormetylfenyl)pyrazin-2-amin

47u	H	1-etylpropyl	4-kyano-2-metylfenyl			3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(4-kyano-2-metylfenyl)pyrazin-2-amin
47v	H	1-etylpropyl	4-kyano-2-trifluórmetylfenyl			3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(4-kyano-2-trifluórmetylfenyl)pyrazin-2-amin
47w	H	1-etylpropyl	2-kyano-4-metoxýfenyl			3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-kyano-4-metoxýfenyl)pyrazin-2-amin
47x	H	1-etylpropyl				3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(3-trifluórmetyl-5-chlórpýridín-6-yl)pyrazin-2-amin
47y	H	1-etylpropyl				3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-kyano-4-trifluórmetoxýfenyl)pyrazin-2-amin
47z	Metyl	1-etylpropyl	2-chlór-4-metoxýfenyl			3,6-dietyl-N-metyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-chlór-4-metoxýfenyl)pyrazin-2-amin
48	H	1-fenyleyl	4-dimetylamino-2-(trifluórmetyl)fenyl		443	3,6-dietyl-N-(1-fenyleyl)-5-(2-(trifluórmetyl)-4-dimetylamino)fenyl)pyrazin-2-amin

Príklad 48a

3,6-Dietyl-5-(2,4-dietoxy(fenyl-[N-(1-etyl)propyl])pyrazín-2-amín

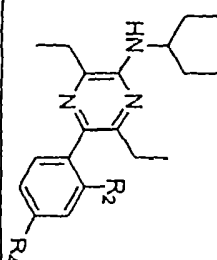
(Vzorec I: Ar = 2,4-dimetoxifyenyllová skupina, R₂ = -N-(1-etyl)propylová skupina, R₁ = R₃ = CH₂CH₃)

A. K roztoku 3,6-dietyl-5-(2,4-dimetoxifyenyl)-[N-(1-etylpropyl)]pyrazín-2-amínu (910 mg, 2,54 mmol) (získaného v príklade 23) v dichlórmetáne sa pridal BBr₃ (1N, 6 ml) pri -78 °C. Zmes sa miešala 10 minút, potom postupne zahriala na laboratórnu teplotu a miešala sa 3 hodiny pred vliatím do vody s ľadom a extrahovaním dichlórmetánom. Vodná vrstva sa zalkalizovala nasýteným NaHCO₃ a extrahovala dichlórmetánom. Spojené extrakty sa vysušili (síran sodný), prefiltrovali, zakoncentrovali a odparok sa prečistil na kolóne (20% EtOAc v hexáne). Získal sa 3,6-dietyl-5-(2,4-dietoxy(fenyl-[N-(1-etyl)propyl])pyrazín-2-amín ako žltý lej (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), 2,62 (kvart., 2H), 2,86 (kvart., 2H), 4,15 (m, 2H), 6,41 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), LC-MS: 330 (M+1).

B. Vyššie uvedený žltý olej (60 mg, 0,182 mmol) sa rozpustil v DMF (2 ml) a alkylloval jódetánom (0,072 ml, 0,9 mmol) v prítomnosti K₂CO₃ (125 mg) pri 75 °C po dobu 2 hodín. Reakčná zmes sa potom zriedila vodou a extrahovala EtOAc. Extrakty sa vysušili (síran sodný), prefiltrovali, zakoncentrovali a odparok sa prečistil na kolóne (2,5% MeOH v dichlórmetáne) a získala sa titulná zlúčenina ako olej (49 mg, 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 (kvart., 2H), 3,95 až 4,15 (m, 6H), 6,49 (s, 1H), 6,53 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), LC-MS: 387 (M+1).

Zlúčeniny príkladov 48b až 48 k možno pripraviť podľa všeobecného postupu popísaného v príklade 48a.

Tabuľka IIa



Priklad číslo	R ₁	R ₂	¹ H NMR (CDCl ₃)	MS (CI)	Názov
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-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-hydroxy-4-metoxymetyl)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-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-hydroxy-4-etoxymetyl)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-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-hydroxy-4-(2-propoxymetyl)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 (bvs, 1H), 6,54 (t, J=7,4 Hz, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,36 (d, 1H)	380 (M+1)	3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-hydroxy-4-difluormetoxymetyl)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-methoxy-4-hydroxyphenyl)pyrazin-2-amin
48g	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-methoxy-4-ctoxyphenyl)pyrazin-2-amin
48h	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-methoxy-4-(2-propoxy)phenyl)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-(2-propoxy)phenyl)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-difluoromethoxyphenyl)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), 6,89 (d,1H), 7,13 (d,1H)	342 (M+1)	3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)-5-(2-hydroxy-4-methoxyphenyl)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-hydroxyethoxy-4-methylphenyl)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 (c,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-methoxyethoxy)-4-methylphenylpyrazin-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-dimethylaminoethoxy)-4-methylphenylpyrazin-2-amin

Príklad 48o

[N-(1-etyl)propyl]-5-[(2-dimetylamino-4-metyl)pyridín-5-yl]-3,6-dietylpyrazín-2-amin

(Vzorec I: Ar = (2-dimetylamino-4-metyl)pyridín-5-ylová skupina, R₂ = -N-(1-etyl)propylová skupina, R₁ = R₃ = CH₂CH₃)

5-Bróm-3,6-dietyl-[N-(1-etyl)propyl]pyrazín-2-amin získaný v príklade 23 reaguje s [(2-dimetylamino-4-metyl)pyridín-5-yl]magnéziumbromidom ako v príklade 21 a získa sa titulná zlúčenina. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ 0,96 (t, 6H), 1,14 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 2,12 (s, 3H) 2,48 (m, 2H), 2,64 (kvart., 2H), 3,12 (s, 6H), 4,10 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), LC-MS: 356.

Príklad 49

[N-(1-etyl)propyl]-5-[(2-metoxi-4,6-dimetylphenyl)]-3,6-dimetylpyrazín-2-amin

(Vzorec I: Ar = (2-metoxi-4,6-dimetylphenylová skupina, R₂ = -N-(1-etyl)propylová skupina, R₁ = R₃ = CH₃)

A. K roztoku 2-chlóř-3,6-dimetylpyrazínu (0,71 g, 5,0 mmol) a tetrakis(trifenylfosfino)pakládia(0) (140 mg, 2,5 mol.%) v etylénglykoldimetyleteri (30 ml) sa pridá 2-metoxi-4,6-dimetylbenzénborónová kyselina (1,08 g, 6,0 mmol), následne sa pridá 1M vodný roztok uhličitanu sodného (15 ml). Zmes sa mieša pri 70 až 75 °C cez noc, nechá sa ochladiť, zriedi sa nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a dvakrát sa extrahuje Et₂O. Spojené extrakty sa vysušia (síran sodný), prefiltrujú a zakoncentrujú za zníženého tlaku. Odparok sa prečistí filtráciou na krátkom stĺpci silikagélu a získa sa 1,4 g surového produktu.

B. Surový materiál získaný vyššie sa rozpustí v dichlóřmetáne (20 ml), ochladí sa na 0 °C a po častiach sa pridá kyselina m-chlóřperoxybenzoová (70 %, 1,2 g). Po 4 hodinách pri laboratórnej teplote sa zmes zriedi n-hexánom (20 ml) a premyje 1M vodným roztokom hydroxidu sodného. Oddelená organická fáza sa vysuší (síran sodný), prefiltruje, zakoncentruje za zníženého tlaku a odparok sa použije v ďalšom kroku bez ďalšieho prečistenia.

C. Surový N-oxid sa rozpustí v oxychloride fosfitom (10 ml) a roztok sa zahrieva cez noc pri 80 °C. Odparením oxychloridu fosfitého a obvyklým spracovaním zvyšku s vodou a následnou chromatografiou na silikagéli sa získa 2-aryl-5-chlóř-3,6-dimetylpyrazín ako biela tuhá látka (0,76 g).

D. K roztoku chlórpyrazínu získaného v bode C (260 mg, 0,94 mmol) a tris(dibenzylidenacetón)dipaládia(0) (11 mg) v toluéne (10 ml) sa pridá 0,2 M roztok tri-*tert*-butylfosfinu v toluéne (0,10 ml). Po 15 minútach pri laboratórnej teplote sa postupne pridajú 1-etylpropylamín (0,14 ml) a *tert*-butoxid draselný (1,0 M v THF, 1,4 ml) a reakčná zmes sa zahrieva 4 hodiny pri 80 °C. Zmes sa nechá ochladiť na laboratórnu teplotu, zriedi sa éterom, premyje vodným roztokom chloridu amónneho, vysuší sa (síran sodný), prefiltruje, zakoncentruje a chromatografuje sa na silikagéli a požadovaný produkt sa získa vo forme bielej pevnej látky (250 mg). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ 0,95 (t, 6H), 1,5 až 1,7 (m, 4H), 2,0 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,4 (s, 6H), 3,7 (s, 3H), 3,95 (široký d, 1H), 4,10 (široký kvart., 1H), 6,6 (s, 1H), 6,7 (s, 1H).

Zlúčeniny príkladov 50 až 53 možno pripraviť podľa všeobecného postupu popísaného v príklade 49.

Príklad 50

N-Benzyl-5-(2-metoxy-4,6-dimetylfenyl)-3,6-dietylpyrazín-2-amín

(Vzorec I: Ar = (2-metoxy-4,6-dimetylfenyl)ová skupina, R₂ = -NHCH₂C₆H₅, R₁ = R₃ = CH₂CH₃), MS(CI) 376.

Príklad 51

5-(2-Metoxy-4,6-dimetylfenyl)-3,6-dimetylpyrazín-[N-(1-fenyl-2-metyl)-propyl]2-amín,

(Vzorec I: Ar = (2-metoxy-4,6-dimetylfenyl)ová skupina, R₂ = -NHCH(C₆H₅)CH(CH₃)CH₃, R₁ = R₃ = CH₂CH₃), MS(CI) 418.

Príklad 52

5-(2-Metoxy-4,6-dimetylfenyl)-3,6-dimetylpyrazín-[N-(1-propyl)butyl]2-amín, (Vzorec I: Ar = (2-metoxy-4,6-dimetylfenyl)ová skupina, R₂ = -NHCH(CH₂CH₂CH₃)₂, R₁ = R₃ = CH₂CH₃), MS(CI) 384.

Príklad 53

[N-(1-Metoxy)-2-butyl]-5-(2-metoxy-4,6-dimetylfenyl)]-3,6-dietylpyrazín-2-amín

(Vzorec I: Ar = (2-metoxy-4,6-dimetylfenyl)ová skupina, R₂ = -NHCH(CH₂OCH₃)CH₂CH₃, R₁ = R₃ = CH₂CH₃), MS(CI) 372.

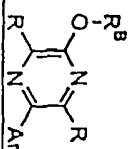
Příklad 54

5-(2-Metoxy-4,6-dimetylfenyl)-3,6-dimetyl-2-(3-pentyloxy)pyrazín, (Vzorec I: Ar = (2-metoxy-4,6-dimetylfenyl)ová skupina, R₂ = -OCH(CH₂CH₃)₂, R₁ = R₃ = CH₃)

K suspenzii NaH (60% v minerálnom oleji, 40 mg) v DMF (0,5 ml) sa pridá 3-pentanol (0,1 ml). Zmes sa mieša pri laboratórnej teplote, kým sa neprestane vyvíjať vodík. K výslednému alkoxidovému roztoku sa pridá N-metylpyrolifinonový roztok 2-aryl-5-chlór-3,6-dimetylpyrazínu (20 mg v 0,5 ml rozpúšťadla) získaný podľa príkladu 49C. Po jednej hodine pri laboratórnej teplote sa zmes zahrieva pri 70 °C ešte hodinu, kým sa ochladí a potom sa zriedi vodným roztokom chloridu amónneho a dvakrát sa extrahuje Et₂O. Spojené organické fázy sa vysušia (síran sodný), prefiltrujú, zakoncentrujú a chromatografujú na silikagéli a vo forme bezfarebného oleja sa získa titulná zlúčenina (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.

Zlúčeniny príkladov 55 až 62 z tabuľky III možno pripraviť všeobecným postupom popísaným v príkladoch 54 až 63.

Tabuľka III

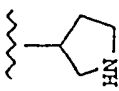
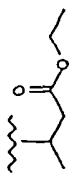
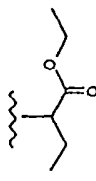
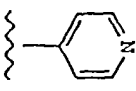


Príklad číslo		R	R ^B	Ar	¹ H NMR (CDCl ₃)	MS (CI)	Názov
55	Me		2-metoxý-4,6-dimetylfenyl	0,4 (m, 2H), 0,6 (m, 2H), 1,35 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 4,2 (d, 2H), 6,6 (s, 1H), 6,7 (s, 1H)	313, 259	3,6-dimetyl-(2-cyklopropylmetoxý)-5-(2-metoxycycloxy-4,6-dimetylfenyl)pyrazín	
56	Me		2,4-dichlórfenyl	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-dicyklopropylmetoxý)-5-(2,4-dichlórfenyl)pyrazín	
57	Me		2,4-dichlórfenyl		393, 269	3,6-dimetyl-2-(1-cyklohexylpropoxý)-5-(2,4-dichlórfenyl)pyrazín	
58	Me		2,4-dichlórfenyl		381, 269	3,6-dimetyl-2-(1-cyklohexylpropoxý)-5-(2,4-dichlórfenyl)pyrazín	
59	Me		2,4-dichlórfenyl		393, 269	3,6-dimetyl-2-(1-cyklobutylpropoxý)-5-(2,4-dichlórfenyl)pyrazín	
60	Me		2,4-dichlórfenyl		399, 269	3,6-dimetyl-2-(cyklopropylfenylmetoxý)-5-(2,4-dichlórfenyl)pyrazín	

61	Me		2,4-dichlórfenyli		393, 269	2,5-dimetyl-3-(2,4-dichlórfenyli)-6-[(2-propylcyclohexyl)oxy]pyrazin
61a	Et		4-fluór-2-metylfenyli		331	3,6-dimetyl-2-(1-etylpropoxy)-5-(2,4-dichlórfenyli)pyrazin
61b	Et		2,4-dichlórfenyli		399	2-[2-metoxý-1-(metoxymetyl)etoxý]-3,6-dietýl-5-(2-metoxý-4-trifluórmetýloxyfenýl)pyrazin
61b	Et		2-metoxý-4-trifluórmetoxýfenýli		413	3,6-dietýl-2-(1-etylpropoxy)-5-(2-metoxý-4-trifluórmetoxýfenýl)pyrazin
62	Et		2,4-dimetoxýfenýli	1,0 (t, 6H), 1,2 (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 1,75 (quint, 4H), 2,5 (br, 2H), 2,8 (q, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 5,1 (quint, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,6 (d, 1H), 7,2 (d, 1H)	359, 289	3,6-dietýl-2-(1-etylpropoxy)-5-(2,4-dimetoxýfenýl)pyrazin
62a	Me		2,4-dichlórfenyli	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-dichlórfenyli)-6-[(1-metýlpiperidin-4-yl)oxy]pyrazin
62b	Me		2,4-dichlórfenyli		407, 269	3,6-dimetyl-2-(1-cýklohexýlbutoxy)-5-(2,4-dichlórfenyli)pyrazin

62c	Me		2,4-dichlorophenyl		381, 269	2,5-dimethyl-3-(2,4-dichlorophenyl)-6-((4-methoxycyclohexyl)oxy)pyrazin
62d	Me		2,4-dichlorophenyl	δ 2,4 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,9-4,1 (m, 4H), 5,3 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,49 (s, 1H)	339, 269	2,5-dimethyl-3-(2,4-dichlorophenyl)-6-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyrazin
62e	Me		2,4-dichlorophenyl		253, 269	2,5-dimethyl-3-(2,4-dichlorophenyl)-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyrazin
62f	Me		2,4-dichlorophenyl	δ 2,4 (m, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,53 (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-dimethyl-3-(2,4-dichlorophenyl)-6-((1-methylpiperidin-3-yl)oxy)pyrazin
62g	Me		2,4-dichlorophenyl		380, 269	2,5-dimethyl-3-(2,4-dichlorophenyl)-6-((1-ethylpiperidin-3-yl)oxy)pyrazin
62h	Me		2,4-dichlorophenyl		366, 269	2,5-dimethyl-3-(2,4-dichlorophenyl)-6-((1-aminopiperidin-4-yl)oxy)pyrazin

62l	Me		2,4-dichlorophenyl		352, 269	2,5-dimethyl-3-(2,4-dichlorophenyl)-6-[(1-piperidin-4-yl)oxy]pyrazin
62j	Me		2,4-dichlorophenyl		382, 269	2-[(3,6-dimethyl)-[5-(2,4-dichlorophenyl)pyrazin-2-yl]oxy]-N,N-diethylpropán-1-amin
62k	Me		2,4-dichlorophenyl		340, 269	3-{[5-(2,4-dichlorophenyl)-3,6-dimethylpyrazin-2-yl]oxy}butylamin
62l	Me		2,4-dichlorophenyl		352, 269	2,5-dimethyl-3-(2,4-dichlorophenyl)-6-[(1-piperidin-3-yl)oxy]pyrazin
62m	Me		2,4-dichlorophenyl	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-dimethyl-3-(2,4-dichlorophenyl)-6-[(1-ethylpyrrolidin-3-yl)oxy]pyrazin
62n	Me		2,4-dichlorophenyl		352, 269	2,5-dimethyl-3-(2,4-dichlorophenyl)-6-[(1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy]pyrazin

62o	Me		2,4-dichlorofenyl		338, 269	2,5-dimethyl-3-(2,4-dichlorofenyl)-6- [(pyrrolidin-3-yl)oxy]pyrazin
62p	Me		2,4-dichlorofenyl		383, 269	ethyl-3-{[5-(2,4-dichlorofenyl)-3,6- dimethylpyrazin-2-yl]oxy}butanoat
62q	Me		2,4-dichlorofenyl	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	ethyl-2-{[5-(2,4-dichlorofenyl)-3,6- dimethylpyrazin-2-yl]oxy}propanoat
62r	Me		2,4-dichlorofenyl	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-dimethyl-3-(2,4-dichlorofenyl)-6-[(pyridin- 4-yl)oxy]pyrazin
62s	Et		2-metoxi-4,6- dimethylfenyl	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-diethyl-2-(1-ethylpropoxy)-5-(2-metoxi- 4,6-dimethylfenyl)pyrazin
62t	Me		2,4-dichlorofenyl	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-dimethyl-2-(1-ethylpropoxy)-5-(2,4- dichlorofenyl)pyrazin

62u	Et		2-hydroxy-4,6-dimethylfenyl	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-etylpropoxy)-5-(2-lydroxy-4,6-dimetylfenyl)pyrazin
62v	Et		2,4-dichlórfenyl	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-etylpropoxy)-5-(2,4-dichlórfenyl)pyrazin
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-etylpropoxy)-5-[2,4-dimetyl-6-(2-morfolin-4-yleoxy)fenyl]pyrazin
62x	Et		2,4-bis(trifluór-metyl)fenyl			3,6-dietyl-2-(1-etylpropoxy)-5-[2,4-bis(trifluór-metyl)fenyl]pyrazin
62y	Et		2-chló-4-trifluór-metyl-fenyl			3,6-dietyl-2-(1-etylpropoxy)-5-(2-chló-4-trifluór-metyl)fenyl]pyrazin

Príklad 63

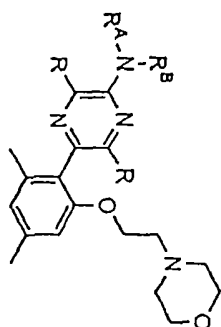
[N-(1-Etyl)propyl]-3,6-dimetyl-5-{2-[2-(4-morfolino)etyl]oxy-4,6-dimetylfenyl}pyrazín-2-amin, (Vzorec I: Ar = 2-[2-(4-morfolino)etyl]oxy-4,6-dimetylfenyllová skupina, R₂ = -NHCH(CH₂CH₃)₂, R₁ = R₃ = CH₃)

A. Roztok 2-chlór-3,6-dimetyl-5-(2-metoxy-4,6-dimetylfenyl)pyrazínu (180 mg) v dichlórmetáne sa ochladil na 0 °C a po kvapkách sa pomaly pridal bromid boritý (0,1 ml). Po pridani sa zmes ďalej miešala 1,5 hodiny pri 0 °C, zriedila sa Et₂O, premyla sa nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, vysušila sa (síran sodný), prefiltrovala a zakoncentrovala za zníženého tlaku. Odparok sa použije v ďalšom kroku bez ďalšieho prečistenia.

B. K suspenzii surového fenolu a uhličitanu draselného (400 mg) v DMF (4 ml) sa v jednej dávke pridá hydrochlorid 4-(2-chlóretyl)morfolínu (200 mg) a zmes sa mieša 4 hodiny pri 60 °C. Po ďalšom miešaní pri laboratórnej teplote cez noc sa zmes vleje do vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a dvakrát sa extrahuje zmesou Et₂O - hexán. Spojené extrakty sa vysušia (síran sodný), prefiltrujú, zakoncentrujú a chromatografujú na silikagéli (eluent 5 % trietylamín v zmesi EtOAc – hexán, 1:1) a získa sa produkt vo forme bezfarebného oleja (160 mg).

C. Chlórpyrazín sa na zodpovedajúci aminopyrazín prevedie podľa rovnakého postupu ako v príklade 49D. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ 0,95 (m, 6H), 1,6 (m, 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.

Zlúčeniny príkladov 64 až 74 z tabuľky IV možno pripraviť všeobecným postupom popísaným v príklade 63.



Tabuľka IV

Priklad číslo	R	RA	RB	¹ H NMR (CDCl ₃)	MS (CI)	Názov
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-yletoxy)fenyl]pyrazin-2-amin
65	Me	H	1-metoxi-2-butil	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-metoxi-2-butil)-5-[2,4-dimetyl-6-(2-morfolin-4-yletoxy)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-yletoxy)fenyl]pyrazin-2-amin

67	Et	H	1-ethylpropyl	0,95 (m, 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-dicyl-N-(1-ethylpropyl)-5-[2,4-dimethyl-6-(2-morfolin-4-yletoxy)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-yletoxy)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-yletoxy)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-yletoxy)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-yletoxy)fenyl]pyrazin-2-amin
72	Et	H	1-metoxo-2-buryl	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-metoxo-2-buryl)-5-[2,4-dimethyl-6-(2-morfolin-4-yletoxy)fenyl]pyrazin-2-amin

73	Ei	propyl	cyklopropán 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-cyklopropánmetyl-N-propyl-5-[2,4-dimetyl-6-(2-morfolin-4-yloxy)fenyl]pyrazin-2-amin
74	Ei	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-yloxy)fenyl]pyrazin-2-amin

Príklad 75

3-Bróm-6-chlór-5-(2,4-dichlórfenyl)-[N-(1-etyl)propyl]pyrazín-2-amín, (Vzorec I: Ar = 2,4-dichlórfenyllová skupina, $R_1 = \text{Br}$, $R_2 = -\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $R_3 = \text{Cl}$)

A. Roztok 2,6-dichlóropyrazínu (2,2 g) a 1-etylpropylamínu (5 ml) v EtOH (10 ml) sa zahrieva pri 140 °C v skúmavke s teflónovým uzáverom. Výsledný roztok sa zakoncentruje za zníženého tlaku, zriedi vodou a dvakrát sa extrahuje zmesou hexán – etyléter. Spojené extrakty sa vysušia (síran sodný), prefiltrujú, zakoncentrujú za zníženého tlaku a odparok sa prefiltruje na krátkom stĺpci silikagélú. Filtrát sa zakoncentruje a získa sa 2-(3-pentylamino)-6-chlóropyrazínu ako hnedastý olej, ktorý pri státi tuhne (3,0 g).

B. Roztok vyššie uvedeného amínu (4,09 g, 20,48 mmol) v chloroforme (80 ml) sa ochladí na 0 °C a po častiach sa pridá N-brómsukcínimid (3,65 g, 20,48 mmol). Zmes sa 30 minút mieša pri 0 °C, vleje sa do nasýteného vodného roztoku NaHCO_3 a extrahuje sa dichlórmétanom. Spojené extrakty sa postupne premývajú vodou a soľankou, vysušia sa (síran sodný) a za zníženého tlaku sa zakoncentrujú. Odparok sa chromatografuje na silikagéli (6% EtOAc v hexáne) a získa sa požadovaný 3-brómpyrazín ako produkt s menším výtťažkom (0,53 g, 9%) spoločne s 6-chlór-5-bróm-[N-(1-etyl)propyl]pyrazín-2-amínom (4,37 g, 77%) ako hlavným izomérom

C. 5-Brómpyrazín, ktorý sa získal vyššie, sa ďalej podrobí Suzukiho reakcii s kyselinou 2,4-dichlórbenzénborónovou podľa postupu v príklade 1C a získa sa 6-chlór-5-(2,4-dichlórfenyl)-[N-(1-etyl)propyl]pyrazín-2-amín.

D. Arylpyrazín sa opäť bromuje použitím N-brómsukcínimidu tak, ako je popísané v príklade 75B a získa sa požadovaný produkt. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ 0,97 (m, 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 (CI) 422.

Príklad 76

6-Chlór-5-(2,4-dichlórfenyl)-[N-(1-etyl)propyl]-3-(2-propenyl)pyrazín-2-amín, (Vzorec I: Ar = 2,4-dichlórfenyllová skupina, $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $R_2 = -\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $R_3 = \text{Cl}$)

Brómpyrazín získaný v príklade 75 sa prevedie na požadovaný produkt použitím kyseliny allylborónovej podľa rovnakého postupu ako v príklade 1C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ 0,93 (t, 6H), 1,50 až 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.

Príklad 77

6-Chlór-5-(2,4-dichlórfenyl)-3-etyl-[N-(1-etyl)propyl]pyrazín-2-amín, (Vzorec I: Ar = 2,4-dichlórfenyllová skupina, $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R_2 = -\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $R_3 = \text{Cl}$)

Brómpyrazín získaný v príklade 75 sa prevedie na požadovaný produkt použitím kyseliny etánborónovej podľa rovnakého postupu ako v príklade 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.

Príklad 78

5-(2,4-Dichlórfenyl)-6-etyl-[N-(1-etyl)propyl]pyrazín-2-amín, (Vzorec I: Ar = 2,4-dichlórfenyllová skupina, $R_1 = \text{H}$, $R_2 = -\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $R_3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$)

A. 6-Chlór-[N-(1-etyl)propyl]pyrazín-2-amín získaný v príklade 75A reaguje s etylmagnéziumbromidom ako v príklade 21 a získa sa 6-etyl-[N-(1-etyl)propyl]pyrazín-2-amín.

B. Vyššie uvedený amín sa v uvedenom poradí brómuje a reaguje s kyselinou 2,4-dichlórbenzénborónovou podľa rovnakého postupu ako je popísaný v príkladoch 7B a 75C. Získa sa titulná zlúčenina. ^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.

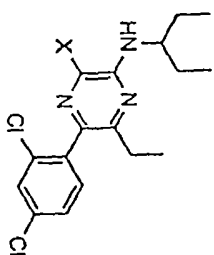
Príklad 79

3-Bróm-5-(2,4-dichlórfenyl)-6-etyl-[N-(1-etyl)propyl]pyrazín-2-amín, (Vzorec I: Ar = 2,4-dichlórfenyllová skupina, $R_1 = \text{Br}$, $R_2 = -\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $R_3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$)

Produkt z príkladu 78 sa brómuje ako v príklade 75B a získa sa titulná zlúčenina. ^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.

Zlúčeniny príkladov 80 až 82 z tabuľky V možno pripraviť všeobecným postupom popísaným v príklade 79 použitím zodpovedajúceho halogenačného činidla uvedeného v tabuľke.

Tabuľka V



Priklad číslo	X	Reagent	¹ H NMR	MS(Cl)	Názov
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-fluór-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2,4- dichlórfenyľ)pyrazín-2-amin
81	Cl	N-chlórsukcínimid	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-chlór-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2,4- dichlórfenyľ)pyrazín-2-amin
82	I	N-jódosukcínimid	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-jód-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2,4- dichlórfenyľ)pyrazín-2-amin

Príklad 83

5-(2,4-Dichlórfenyl)-6-etyl-[N-(1-etyl)propyl]-3-metoxypyrazín-2-amín, (Vzorec I: Ar = 2,4-dichlórfenyllová skupina, $R_1 = \text{OCH}_3$, $R_2 = -\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $R_3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$)

K 1N roztoku metoxidu sodného v N-metylpyrolidínóne sa pridá 3-bróm-6-etyl-5-(2,4-dichlórfenyl)-[N-(1-etyl)propyl]-pyrazín-2-amín, ktorý sa získal podľa postupu v príklade 79. Zmes sa zahrieva na 70 °C po dobu 6 hodín nechá sa ochladiť a zriedi sa vodou a reakčná zmes sa extrahuje 20% EtOAc v hexáne. Spojené extrakty sa premyjú vodou, vysušia sa (síran sodný), prefiltrujú sa, zakoncentrujú za zníženého tlaku a chromatografujú na silikagéli a získa sa titulná zlúčenina. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ 0,97 (t, 6H), 1,12 (t, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 2,40 (kvart., 2H), 3,92 (s, 3H), 4,04 (m, 1H), 4,82 (d, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,48 (d, 1H). MS (CI) 368.

Príklad 84

5-(2,4-Dichlórfenyl)-3-etyl-6-metyl-[N-(1-etyl)propyl]pyrazín-2-amín, (Vzorec I: Ar = 2,4-dichlórfenyllová skupina, $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R_2 = -\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $R_3 = \text{CH}_3$)

A. K roztoku 2-(3-pentylamino)-6-chlórpýrazínu (4,26 g, 21,3 mmol) (získaného v príklade 75) v THF (30 ml) sa pri laboratórnej teplote pridá dichlorid [1,3-bis(difenyfosfino)propán]nikelnatý (540 mg). Po 10 minútach sa pomaly po kvapkách pri 0 °C pridá metylmagnéziumbromid (3,0 M v dietyléri, 15,7 ml). Zmes sa mieša 1 hodinu pri laboratórnej teplote. Výsledný tmavý roztok sa vleje do vodného chloridu amónneho a dvakrát sa extrahuje éterom. Spojené extrakty sa vysušia (síran sodný), prefiltrujú sa, zakoncentrujú a chromatografujú na silikagéli a získa sa požadovaný produkt vo forme svetlohnedého oleja (98 %).

B. Roztok vyššie uvedeného oleja v chloroforme (60 ml) sa ochladí na 0 °C a po častiach sa pridá N-brómsukcínimid (3,8 g). Po pridaní sa zmes ďalej mieša 1 hodinu, pričom sa nechá ohriať na laboratórnu teplotu. Zmes sa potom za zníženého tlaku zakoncentruje na malý objem, titruje sa hexánom, prefiltruje, premyje hexánom a filtrát sa zakoncentruje a chromatografuje na silikagéli (elúcia 8% etylacetátom v hexáne) a získa sa 5-bróm-[N-(1-etyl)propyl]-6-metylpyrazín-2-amín (92 %).

C. Zmesný roztok vyššie uvedeného bromidu (1,2 g, 4,65 mmol) a tetrakis(trifenyfosfino)paládia(0) (4 mol.%) v etylénglykoldimetyleteri (60 ml) sa mieša 15 minút pri laboratórnej teplote, pričom sa postupne pridávajú kyselina 2,4-

dichlórbenzénborónová (1,3 g, 7 mmol) a vodný roztok uhličitanu sodného (1,0 M, 12 ml). Zmes sa zahrieva na 75 °C za stáleho miešania po dobu 1,5 hodiny, potom sa zriedi 0,1 M hydroxidom sodným a dvakrát sa extrahuje zmesou hexán – etyléter, 1:1. Spojené extrakty sa vysušia (síran sodný), prefiltrujú, zakoncentrujú a chromatografujú na silikagéli (hexán – AtOAc, 4:1) a získa sa 5-(2,4-dichlórfenyl)-6-metyl-[N-(1-etyl)propyl]pyrazín-2-amin ako žltý olej (1,46 g, 97 %). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ 0,97 (t, 6H), 1,54 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 4,50 (široký pás, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,76 (s, 1H).

D. Roztok vyššie uvedeného oleja (1,27 g, 3,92 mmol) v chloroforme (40 ml) sa ochladí na 0 °C a po častiach sa pridá N-brómsukcínimid (770 mg). Po pridaní sa zmes ďalej mieša po dobu 1 hodiny, pričom sa nechá ohriať na laboratórnu teplotu. Zmes sa potom za zníženého tlaku zakoncentruje na malý objem, titruje sa v hexáne, prefiltruje, premyje hexánom a filtrát sa zakoncentruje a chromatografuje na silikagéli (elúcia 3 % etylacetátom v hexáne) a získa sa 3-bróm-5-(2,4-dichlórfenyl)-6-metyl-[N-(1-etyl)propyl]pyrazín-2-amin (1,56 g, 98%).

E. Zmesný roztok 3-bróm-5-(2,4-dichlórfenyl)-6-metyl-[N-(1-etyl)propyl]pyrazín-2-amínu (960 mg, 2,38 mmol) a tetrakis(trifenylfosfino)paládium(0) (4 mol.%) v etylénglykoldimetyleteri (25 ml) sa 15 minút mieša pri laboratórnej teplote, pričom sa postupne pridá kyselina etánborónová (1,0 g) a vodný roztok uhličitanu sodného (1,0 M, 8,5 ml). Zmes sa za stáleho miešania zahrieva 12 hodín pri 75 °C, potom sa zriedi 0,1 M hydroxidom sodným a dvakrát sa extrahuje zmesou hexán – etyléter, 1:1. Spojené extrakty sa vysušia (síran sodný), prefiltrujú, zakoncentrujú a chromatografujú na silikagéli (hexán – EtOAc, 10:1) a získa sa titulózná zlúčenina vo forme žltého oleja (460 mg, 55 %). ^1H NMR (CDCl_3 , 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 (kvart., 2H), 4,13 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,48 (s, 1H). LC-MS: 352 (M+1).

Príklad 84a

5-(2,4-Dichlórfenyl)-3-etoxy-6-metyl-[N-(1-etyl)propyl]pyrazín-2-amin, (Vzorec I: Ar = 2,4-dichlórfenylová skupina, $\text{R}_1 = \text{OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}_2 = -\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$)

Titulóznú zlúčeninu poskytne rovnaká reakcia ako v príklade 83, ale s etoxidom sodným. ^1H NMR (CDCl_3 , 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 (kvart., 2H), 4,81 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H). MS (CI) 382.

Príklad 85

5-(2,4-Dichlórfenyl)-6-etyl-[N-(1-etyl)propyl]-3-metylpyrazín-2-amín, (Vzorec I: Ar = 2,4-dichlórfenyllová skupina, $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = -\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $R_3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$)

3-Bróm-5-(2,4-dichlórfenyl)-6-etyl-[N-(1-etyl)propyl]pyrazín-2-amín získaný v príklade 79 sa použitím metylmagnéziumbromidu prevedie na titulnú zlúčeninu podľa rovnakého postupu použitého v príklade 21. ^1H NMR (CDCl_3 , 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.

Príklad 86

3-Bróm-5-(2,4-dichlórfenyl)-[N-(1-etyl)propyl]-6-metoxypyrazín-2-amín, (Vzorec I: Ar = 2,4-dichlórfenyllová skupina, $R_1 = \text{Br}$, $R_2 = -\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $R_3 = \text{OCH}_3$)

6-Chlór-5-(2,4-dichlórfenyl)-[N-(1-etyl)propyl]pyrazín-2-amín získaný v príklade 75C sa podľa rovnakého postupu použitého v príklade 83 prevedie na 5-(2,4-dichlórfenyl)-6-metoxypyrazín-2-amín, ktorý sa ďalej podľa rovnakého postupu použitého v príklade 79 prevedie na titulnú zlúčeninu. ^1H NMR (CDCl_3 , 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.

Príklad 86a

5-(2,4-Dichlórfenyl)-[N-(1-etyl)propyl]-6-dimetoxypyrazín-2-amín, (Vzorec I: Ar = 2,4-dichlórfenyllová skupina, $R_2 = -\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $R_1 = R_3 = \text{OCH}_3$)

K roztoku 3-bróm-5-(2,4-dichlórfenyl)-[N-(1-etyl)propyl]-6-metoxypyrazín-2-amínu (0,8 mmol, získaného v príklade 86) v 1-metyl-2-pyrodolidinóne (5 ml) sa pridá metoxid sodný (3,0 mmol). Výsledná zmes sa potom zahrieva 3 dni pri 80 °C. Potom sa zmes zriedi vodou a extrahuje etylacetátom. Spojené extrakty sa dôkladne premyjú vodou, potom soľankou a vysušia sa. Po odstránení rozpúšťadla sa surový roztok prečistí na silikagélovej kolóne (eluované 3% EtOAc v hexáne) a získa sa titulná zlúčenina vo forme svetložltého oleja (65 % výťažok). ^1H NMR (CDCl_3 , 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.

Príklad 86b

3-Etyl-5-(2,4-Dichlórfenyl)-[N-(1-etyl)propyl]-6-metoxypyrazín-2-amín, (Vzorec I: Ar = 2,4-dichlórfenyllová skupina, $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R_2 = -\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $R_3 = \text{OCH}_3$)

A. K roztoku 2-(3-pentylamino)-6-chlórpýrazínu (3,3 g, 16,5 mmol) (získanému v príklade 75) v 1-metyl-2-pyrrolidinóne (15 ml) sa za laboratórnej teploty pridá roztok metoxidu sodného v metanole (5,0 M, 10 ml). Výsledný roztok sa zahrieva 20 hodín pri 50 °C, potom sa odparí a vlaje do vody a dvakrát sa extrahuje zmesou etylacetát – hexán, 1:1. Spojené extrakty sa vysušia (síran sodný), prefiltrujú sa, zakoncentrujú a chromatografujú. Získa sa N-(1-etyl)propyl-6-metoxypyrazín-2-amín ako svetložltá pevná látka (98 %).

B. Roztok vyššie uvedenej pevnej látky v chloroforme (60 ml) sa ochladí na 0 °C a po častiach sa pridá N-brómsukcínimid (3,0 g). Po pridaní sa zmes ďalej mieša po dobu 1 hodiny, pričom sa nechá ohriať na laboratórnu teplotu. Zmes sa potom zriedi dichlórmétanom, premyje sa nasýteným NaHCO_3 , vodou, soľankou a vysuší, prefiltruje. Filtrát sa zakoncentruje a chromatografuje na silikagéli (elúcia zmesou dichlórmétan – hexán, 1:1) a získa sa 3-bróm-[N-(1-etyl)propyl]-6-metoxypyrazín-2-amín vo forme žltého oleja (35 %). ^1H NMR (CDCl_3 , 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).

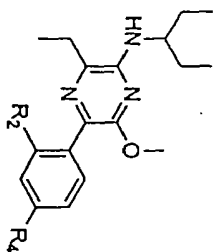
C. K roztoku vyššie uvedeného 3-bróm-[N-(1-etyl)propyl]-6-metoxypyrazín-2-amínu (1,27 g, 4,63 mmol) v THF (30 ml) sa pridá dichlorid [1,3-bis(difenylfosfino)propán]nikelnatý (125 mg). Po 10 minútach sa pomaly po kvapkách pridá pri 0 °C etylmagnéziumbromid (1,0 M v THF, 9,7 ml). Zmes sa mieša 1 hodinu pri laboratórnej teplote. Výsledný tmavý roztok sa vleje do vodného chloridu amónneho a dvakrát sa extrahuje éterom. Spojené extrakty sa vysušia (síran sodný), prefiltrujú, zakoncentrujú a chromatografujú (2,5 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), čím sa získa požadovaný produkt 3-etyl-[N-(1-etyl)propyl]-6-metoxypyrazín-2-amín vo forme svetložltého oleja (55 %).

D. Roztok vyššie uvedeného oleja (0,55 g, 2,46 mmol) v chloroforme (10 ml) sa ochladí na 0 °C a po častiach sa pridá N-brómsukcínimid (445 mg). Po pridaní sa zmes ďalej mieša 30 minút, pričom sa nechá ohriať na laboratórnu teplotu. Zmes sa potom za zníženého tlaku zakoncentruje do sucha a chromatografuje na silikagéli (elúcia 5 % etylacetátom v hexáne) a získa sa 5-bróm-3-etyl-6-metoxy-[N-(1-etyl)propyl]pyrazín-2-amín (85 %).

E. Zmesný roztok vyššie uvedeného bromidu (100 mg, 0,33 mmol) a tetrakis(trifenyľfosfino)paládia(0) (5 mol. %) v etylénglykoldimetyleteri (3 ml) sa mieša 15 minút pri laboratórnej teplote, pričom sa postupne pridá kyselina 2,4-dichlórbenzénborónová (95 mg) a vodný roztok uhličitanu sodného (1,0 M, 0,75 ml). Zmes sa 15 hodín za stáleho miešania zahrieva na 75 °C, potom sa zriedi vodou a dvakrát sa extrahuje zmesou hexán – etyléter, 1:1. Spojené extrakty sa vysušia (síran sodný), prefiltrujú, zakoncentrujú a chromatografujú na silikagéli (6 % etylacetát v hexáne) a získa sa titulná zlúčenina vo forme žltého oleja (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 (kvart., 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.

Zlúčeniny príkladov 86c až 86 d z tabuľky VI možno pripraviť všeobecným postupom popísaným v príklade 86b alebo v príklade 86e použitím zodpovedajúcich fenyľborónových kyselín.

Tabuľka VI

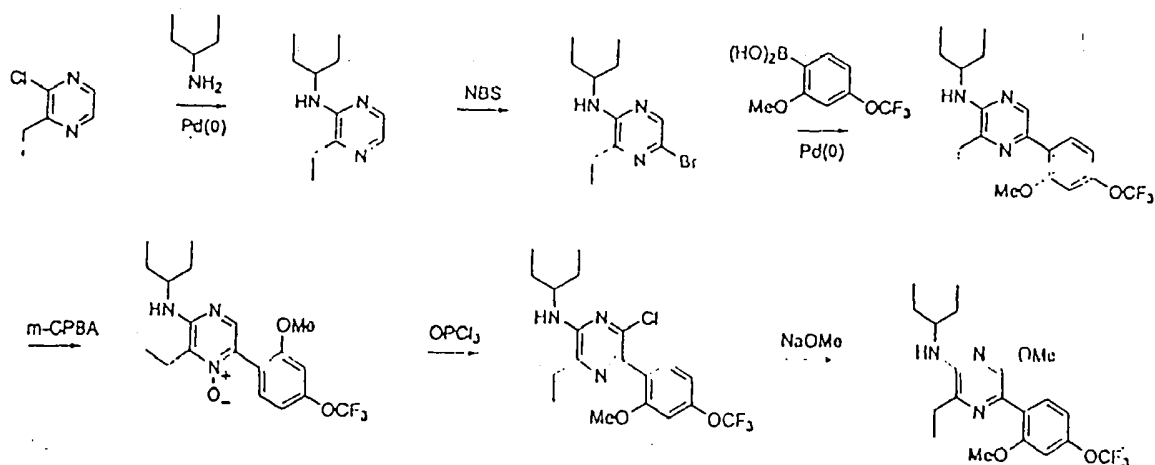


Príklad číslo	R ₂	R ₄	¹ H NMR	MS (CI)	Názov
86C	OCH ₃	OCH ₃	0,96 (t, 6H), 1,27 (t, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 2,62 (q, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,02 (m, 2H), 6,54 (d, 1H), 6,56 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H).	360	3-etyl-6-metoxý-N-(1-etylpropyl)-5-(2,4-dimetoxýfenyl)pyrazín-2-amín
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-etyl-6-metoxý-N-(1-etylpropyl)-5-(2-difluórmetoxý-4-metoxýfenyl)pyrazín-2-amín
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-etyl-6-metoxý-N-(1-etylpropyl)-5-(2-metoxý-4-trifluórmetylényl)pyrazín-2-amín

Príklad 86f

3-Etyl-5-(2-metoxi-4-trifluórmetyloxyfenyl)-[N-(1-etyl)propyl]-6-metoxypyrazín-2-amín

Schéma V



A. (1-Etylpropyl)-(3-etylpyrazín-2-yl)amín. V tlakovej skúmavke sa v toluéne (15 ml) rozpusti 2-chlór-3-etylpyrazín (1,4 g, 10 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (229 mg, 0,25 mmol) a $\text{P}(\text{terc-Bu})_3$ (100 μl , 0,4 mmol) a mieša sa 30 minút pri laboratórnej teplote. Ďalej sa pridal 1-etylpropylamín (1,75 ml, 15 mmol) a Koter-Bu (1 M v THF, 15 mmol, 15 ml) a tmavý roztok sa 90 minút miešal pri 55 °C (teplota olejového kúpeľa). Reakčná zmes sa potom nechala ochladiť na laboratórnu teplotu, zriedila sa etyléterom (100 ml) a premyla soľankou (trikrát 100 ml). po vysušení MgSO_4 sa za zníženého tlaku odstránila rozpúšťadlá a získal sa tmavý olej. Rýchlou chromatografiou (100% hexán až 20 % etylacetát v hexáne) sa získal požadovaný produkt (710 mg, 37 %). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz), δ 7,84 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 9$ Hz), 4,15 (široký pás, 1H), 4,05 (kvint., 1H), 2,6 (2H, kvart., $J = 7,4$ Hz), 1,4 až 1,6 (m, 4H), 1,32 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz), 0,95 (t, 6H, $J = 7,4$ Hz). MS: 194 ($\text{M}+1$, pozitívna CI) a 192 ($\text{M}-1$, negatívna CI).

B. (5-Bróm-3-etylpyrazín-2-yl)-(1-etylpropyl)amín. Produkt z kroku 1 (650 mg, 3,4 mmol) sa rozpustil v chloroforme (20 ml) a pri laboratórnej teplote sa naň pôsobilo N-brómsukcínimidom (600 mg, 3,5 mmol). Po 5 minútach sa zmes zriedila chloroformom (100 ml) a organický roztok sa premyl soľanka (trikrát 100 ml), vysušil (síran horečnatý), prefiltrava a za zníženého tlaku sa odstránilo rozpúšťadlo za vzniku (5-bróm-3-etylpyrazín-2-yl)-(1-etylpropyl)amínu (700 mg, 77 %). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz), δ 7,94 (1H, s), 4,1

(široký pás, 1H), 3,95 (kvint., 1H), 2,60 (2H, kvart., $J = 7,4$ Hz), 1,4 až 1,6 (m, 4H), 1,32 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz), 0,95 (t, 6H, $J = 7,4$ Hz). MS: 274,1 (M+1, pozitívna CI) a 270,3 (M-1, negatívna CI).

C. [3-Etyl-5-(2-metoxo-4-trifluórmetoxifyfenyl)-pyrazín-2-yl]-(1-etylpropyl)-amín. Zmes produktu z kroku 2 (700 mg, 2,6 mmol), kyseliny 2-metoxo-4-trifluórmetoxyborónovej (1,0 g, 4,2 mmol) a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (100 mg) v toluéne (10 ml), etanolu (0,5 ml) a vodného uhličitanu draselného (2 M, 5 ml) sa zahrievala v skúmavke pre prácu pod tlakom v olejovom kúpeli pri 80 °C po dobu 16 hodín. Zmes sa zriedila etylacetátom a organická frakcia sa premyla NaOH (2 M, 50 ml) a soľankou (trikrát 50 ml), vysušila (síran horečnatý), prefiltrovala a za zníženého tlaku sa odstránilo rozpúšťadlo. Rýchlou chromatografiou (100 % hexán až 4 % etylacetát v hexáne) sa získal požadovaný produkt vo forme oleja (850 mg, 85%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz), δ 8,53 (1H, s), 7,91 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,93 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,80 (s, 1H), 4,18 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 4,10 (kvint., 1H, $J = 5,8$ Hz), 3,88 (3H, s), 2,60 (2H, kvart., $J = 7,4$ Hz), 1,4 až 1,6 (m, 4H), 1,37 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz), 0,95 (t, 6H, $J = 7,4$ Hz). MS: 384,3 (M+1, pozitívna CI) a 382,2 (M-1, negatívna CI).

D. [3-Etyl-5-(2-metoxo-4-trifluórmetoxifyfenyl)-4-oxypyrazín-2-yl]-(1-etylpropyl)-amín. Aminopyrazín získaný v kroku 3 (370 mg, 0,97 mmol) sa rozpustil v dichlórmetáne (15 ml) a za laboratórnej teploty sa naň pôsobilo tuhous kyselinou m-chlórperoxybenzoovou (374 mg, 1,3 ekv.). Po 3 hodinách sa reakčná zmes zriedila dichlórmetánom (50 ml) a premyla 2 M NaOH (25 ml) a soľankou (trikrát 50 ml). Organický roztok sa vysušil (síran horečnatý), prefiltroval a za zníženého tlaku sa odparilo rozpúšťadlo. Odparok sa prečistil preparatívnou tenkovrstvovou chromatografiou, elúciou 30 % etylacetátu v hexáne, čím sa získal požadovaný produkt (55 mg, 14 %). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ 7,86 (1H, s), 7,38 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,89 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 6,81 (s, 1H), 4,21 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 4,08 (kvint., 1H, $J = 6,0$ Hz), 3,81 (3H, s), 2,9 (2H, kvart., $J = 7,6$ Hz), 1,5 až 1,75 (m, 4H), 1,23 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 0,96 (t, 6H, $J = 7,6$ Hz). ^{13}C 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. ^{19}F NMR -58,04 (s). MS: 400,3 (M+1, pozitívna CI) a 398,3 (M-1, negatívna CI).

E. [6-Chlór-3-Etyl-5-(2-metoxo-4-trifluórmetoxifyfenyl)pyrazín-2-yl]-(1-etylpropyl)-amín. N-oxid z kroku 4 (40 mg, 0,1 mmol) sa rozpustil v OPCl_3 (1,5 ml) a zahriev sa pri 80 °C po dobu 16 hodín. Po ochladení na laboratórnu teplotu sa reakčná zmes zriedila dietyléterom (100 ml) a premyla sa NaOH (2 M, 50 ml) a soľankou (trikrát 50 ml), vysušila sa (síran horečnatý), prefiltrovala a za zníženého tlaku sa odparilo rozpúšťadlo a získal sa požadovaný chlórpyrazín (40 mg, 96%). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ 7,32 (1H, d, $J = 8,4$

Hz), 6,89 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 6,80 (s, 1H), 4,26 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 4,07 (kvint., 1H, $J = 5,6$ Hz), 3,82 (3H, s), 2,64 (2H, kvart., $J = 7,6$ Hz), 1,5 až 1,75 (m, 4H), 1,29 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz), 0,96 (t, 6H, $J = 7,2$ Hz). ^{13}C 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. ^{19}F NMR -58,03 (s). MS: 418,2 (M+1, pozitívna CI) a 416,2 (M-1, negatívna CI).

F. [3-Etyl-6-metoxy-5-(2-metoxy-4-trifluórmetoxifyfenyl)pyrazín-2-yl]-(1-etylpropyl)-amín. Chlórpyrazín z kroku 5 (30 mg) sa v skúmavke pre prácu pod tlakom rozpustil v DMF (2 ml) a pôsobilo sa naň metoxidom sodným (100 mg) pri 80 °C po dobu 120 hodín. Reakčná zmes sa zriedila dietyléterom (50 ml) a premyla soľankou. Odparok sa prečistil preparatívnou tenkovrstvovou chromatografiou (15 % etylacetát v hexáne) za vzniku [3-Etyl-6-metoxy-5-(2-metoxy-4-trifluórmetoxifyfenyl)pyrazín-2-yl]-(1-etylpropyl)amínu (10 mg, 33%), ktorý bol podľa TLC a NMR identický so štandardom.

Príklad 87

6-Chlór-[N-(1-etyl)propyl]-3-metoxy-5-(2,4-dichlórfenyl)pyrazín-2-amín, (Vzorec I: Ar = 2,4-dichlórfenylová skupina, $R_1 = \text{OCH}_3$, $R_2 = -\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $R_3 = \text{Cl}$)

A. Roztok 3-bróm-6-chlór-[N-(1-etyl)propyl]-2-amínu (0,50 g, 1,8 mmol) získaného ako vedľajší produkt v príklade 75B v DMF (2 ml) sa pridá do roztoku metoxidu sodného (čerstvo pripraveného z 90 mg kovového sodíka v metanole, 3,9 mmol) v DMF (3 ml). Zmes sa cez noc mieša pri laboratórnej teplote, potom sa vleje do vodného roztoku chloridu amónneho a dvakrát sa extrahuje zmesou hexán – dietyléter. Spojené extrakty sa vysušia (síran sodný), prefiltrujú, zakoncentrujú za zníženého tlaku a chromatografujú na silikagéli, čím sa získa 6-chlór-3-metoxy-[N-(1-etyl)propyl]pyrazín-2-amín (410 mg).

B. Vyššie uvedená látka sa brómuje rovnakým spôsobom použitým v príklade 79 a ďalej sa prevedie na titulnú zlúčeninu podľa rovnakého postupu Suzukiho reakcie použitej v príklade 1C. %). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ 0,95 (t, 6H), 1,5 až 1,70 (m, 4H), 2,15 (s, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,00 (m, 1H), 4,8 (široký d, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,3 (d, 1H).

Príklad 88

5-(2,4-Dichlórfenyl)-[N-(1-etyl)propyl]-3-metoxy-6-metylpyrazín-2-amín (Vzorec I: Ar = 2,4-dichlórfenylová skupina, $R_1 = \text{OCH}_3$, $R_2 = -\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $R_3 = \text{CH}_3$)

A. 6-Chlór-3-metoxý-[N-(1-etyl)propyl]pyrazín-2-amín získaný v príklade 87A sa prevedie na 6-metylový derivát rovnakým postupom použitým v príklade 85 a ďalej sa brómuje rovnakým postupom použitým v príklade 79.

B. 5-Brómpyrazín získaný vyššie uvedeným postupom sa prevedie na titulnú zlúčeninu rovnakým postupom použitým v príklade 1C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ 0,95 (t, 6H), 1,5 až 1,70 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 4,8 (široký d, 1H), 7,3 (s, 2H), 7,45 (s, 1H). MS (CI) 356.

Zlúčeniny príkladom 89 až 90 možno pripraviť podľa všeobecného postupu popísaného v príklade 88.

Príklad 89

[N-(1-Etyl)propyl]-3-metoxý-5-(2,4-dimetoxýfenyl)-6-metylpyrazín-2-amín (Vzorec I: Ar = 2,4-dimetoxýfenylová skupina, $\text{R}_1 = \text{OCH}_3$, $\text{R}_2 = -\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $\text{R}_3 = \text{CH}_3$)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ 0,95 (t, 6H), 1,5 až 1,70 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,0 (m, 1H), 4,7 (široký d, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,2 (d, 1H). MS (CI) 346.

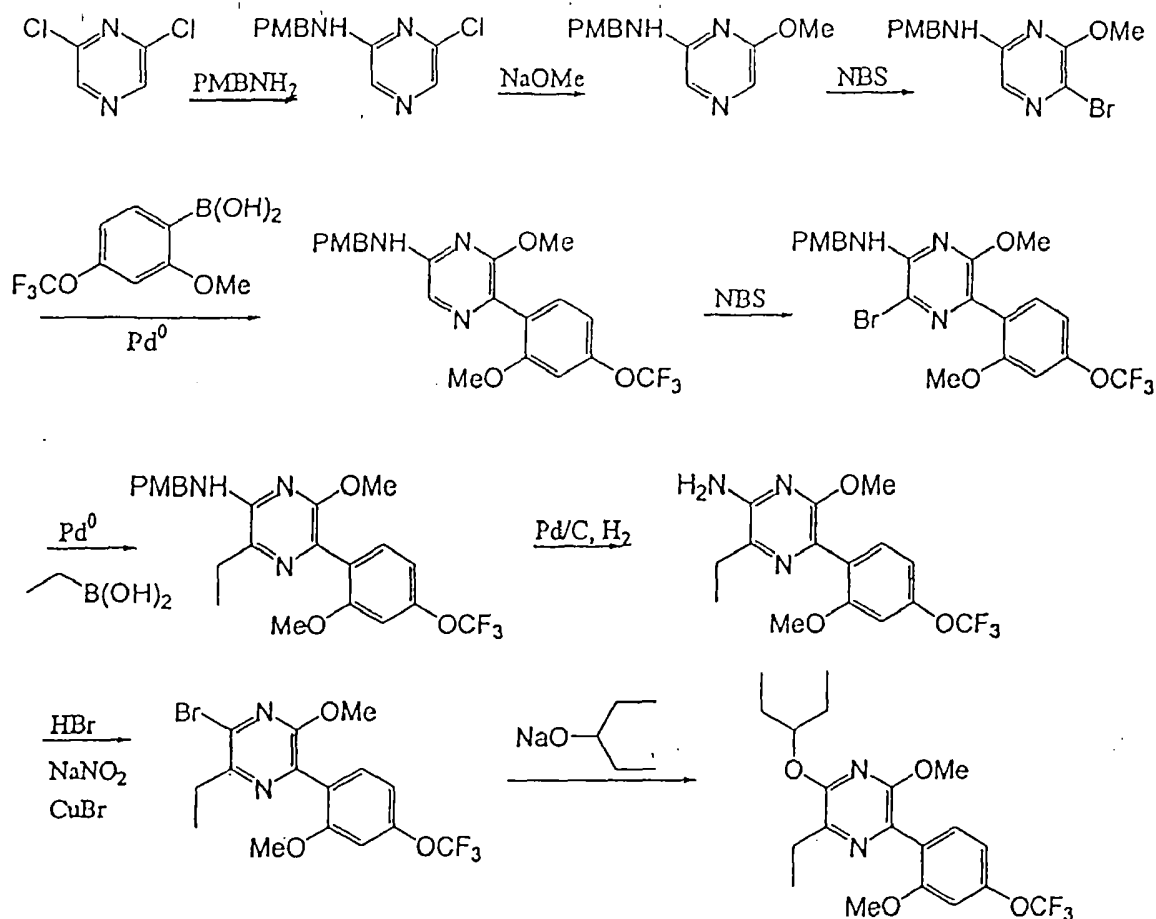
Príklad 90

[N-(1-Etyl)propyl]-3-metoxý-5-(4-metoxý-2-metylphenyl)-6-metylpyrazín-2-amín (Vzorec I: Ar = 2-metyl-4metoxýfenylová skupina, $\text{R}_1 = \text{OCH}_3$, $\text{R}_2 = -\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $\text{R}_3 = \text{CH}_3$)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ 0,95 (t, 6H), 1,5 až 1,70 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 4,0 (m, 1H), 4,7 (široký d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,15 (d, 1H). MS (CI) 330.

Príklad 91

{4-[6-Etyl-5-(etylpropoxy)-3-metoxypyrazin-2-yl]-3-metoxyfenoxý}-trifluórmetan



A. K miešanému roztoku 2,6-dichlórpýrazínu (25 g, 0,167 mol) v etanole (120 ml) v uzavretej skúmavke sa pridá 4-metoxýbenzylamín (68,6 g, 0,5 mol). Zmes sa zahrieva na 115 °C po dobu 12 hodín a ochladí sa. Filtráciou sa odstráni biela pevná látka a filtrát sa odparí. Odparok sa rozpustí v etylacetáte a postupne sa premyje 2 M hydroxidom sodným, vodou a vodným chloridom sodným. Organické látky sa vysušia (síran horečnatý), prefiltrujú a odparia, čím sa získa (35,5 g) vo forme bielej pevnej látky.

B. K miešanému roztoku (6-chlórpýrazin-2-yl)[(4-metoxýfenyl)metyl]amínu (5,0 g, 20,0 mmol) v DMF (30 ml) sa pridá metoxid sodný (7,50 g, 125,0 mmol). Zmes sa 12 hodín

zahrieva pod spätným tokom, ochladí sa a rozdelí medzi etylacetát (100 ml) a vodu (100 ml). Vrstvy sa oddelia a organická vrstva sa premyje vodou (trikrát 100 ml). Spojené extrakty sa vysušia (síran horečnatý), prefiltrujú a odparia, čím sa získa [(4-metoxyfenyl)metyl](6-metoxypyrazín-2-yl)amín (4,65 g) vo forme žltej pevnej látky.

C. Roztok [(4-metoxyfenyl)metyl](6-metoxypyrazín-2-yl)amínu (2,45 g, 10,0 mmol) v chloroforme (50 ml) sa ochladí na 0 °C a po častiach sa pridá N-brómsukcínimid (1,8 g, 10,0 mmol). Po pridaní sa zmes ďalej mieša 1 hodinu, pričom sa nechá ohriať na laboratórnu teplotu. Zmes sa premyje nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, vodným chloridom sodným, vysuší sa (síran horečnatý), prefiltruje a odparí. Odparok sa prečistí rýchlou chromatografiou s elúciou 20 % éterom v hexáne a získa sa (5-bróm-6-chlóropyrazín-2-yl)[(4-metoxyfenyl)metyl]amín (1,1 g).

D. K miešanému roztoku (5-bróm-6-chlóropyrazín-2-yl)[(4-metoxyfenyl)metyl]-amín u (0,80 g, 2,50 mmol) a kyseliny 2-metoxy-4-trifluórmetyloxybenzénborónovej (1,75 g, 7,5 mmol) v toluéne (25 ml) sa pridá tetrakis(trifosfín)paládium(0) (100 mg) a uhličitan draselný (2,0 M, 2,0 ml). Zmes sa po dobu 8 hodín zahrieva na 85 °C, ochladí sa na laboratórnu teplotu, zriedi 2,0 M hydroxidom sodným a dvakrát sa extrahuje zmesou hexán – dietyléter, 1:1. Spojené extrakty sa vysušia (síran sodný), prefiltrujú a zakoncentrujú. Odparok sa prečistí rýchlou chromatografiou s elúciou 60 % hexánu v éteri a získa sa {6-metoxy-5-[2-metoxy-4-(trifluórmetyloxy)fenyl]pyrazín-2-yl}[(4-metoxyfenyl)metyl]amín (967 mg).

E. Roztok {6-metoxy-5-[2-metoxy-4-(trifluórmetyloxy)fenyl]pyrazín-2-yl}[(4-metoxyfenyl)metyl]amínu (870 mg, 2,0 mmol) v chloroforme (10 ml) sa ochladí na 0 °C a po častiach sa pridá N-brómsukcínimid (356 mg, 2,0 mmol). Po pridaní sa zmes ďalej 1 hodinu mieša, pričom sa nechá ohriať na laboratórnu teplotu. Zmes sa premyje nasýteným vodným hydrogénuhličitanom sodným, vodným chloridom sodným, vysuší sa (síran horečnatý), prefiltruje a odparí sa, pričom sa získa {3-bróm-6-metoxy-5-[2-metoxy-4-(trifluórmetyloxy)fenyl]pyrazín-2-yl}[(4-metoxyfenyl)metyl]amín (920 mg) vo forme žltej pevnej látky.

F. K miešanému roztoku {3-bróm-6-metoxy-5-[2-metoxy-4-(trifluórmetyloxy)fenyl]-pyrazín-2-yl}[(4-metoxyfenyl)metyl]amínu (514 mg, 1,0 mmol) a kyseliny etylborónovej (219 mg, 3,0 mmol) v toluéne (8 ml) sa pridá tetrakis(trifenyfosfín)paládium(0) (50 mg) a uhličitan draselný (2,0 M, 1,0 ml). Zmes sa po dobu 8 hodín zahrieva pri 85 °C, ochladí sa na laboratórnu teplotu, zriedi 2,0 M hydroxidom sodným a dvakrát sa extrahuje zmesou hexán – dietyléter, 1:1. Spojené extrakty sa vysušia (síran sodný), prefiltrujú a zakoncentrujú. Odparok sa prečistí rýchlou chromatografiou s elúciou 20 % éterom v hexáne a získa sa {3-

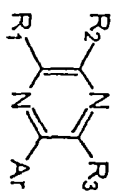
etyl-6-metoxy-5-[2-metoxy-4-(trifluórmetyloxy)fenyl]pyrazín-2-yl}[(4-metoxyfenyl)metyl]-amín (430 mg).

G. K {3-etyl-6-metoxy-5-[2-metoxy-4-(trifluórmetyloxy)fenyl]pyrazín-2-yl}[(4-metoxyfenyl)metyl]amínu (115 mg, 0,25 mmol) v metanole (3 ml) sa v atmosfére dusíka pridá 1 M kyselina chlorovodíková v éteri (2 ml) a 10 % paládium na uhlíku (40 mg). Zmes sa potom hydrogenuje pri tlaku 1 Atm p dobu 18 hodín, prefiltruje cez Celit a odpari za zisku 3-etyl-6-metoxy-5-[2-metoxy-4-(trifluórmetyloxy)fenyl]pyrazín-2-ylamínu (80 mg).

H. K miešanému roztoku 3-etyl-6-metoxy-5-[2-metoxy-4-(trifluórmetyloxy)fenyl]pyrazín-2-ylamínu (86 mg, 0,25 mmol) v 48 % brómovodíku (0,3 ml) pri 0 °C sa pridá roztok dusitanu sodného (21 mg, 0,3 mmol) vo vode (1 ml). Po 1,5 hodine sa pridá bromid meďný (43 mg, 0,3 mmol) a zmes sa 1 hodinu zahrieva pri 70 °C. Zmes sa ochladí na laboratórnu teplotu a extrahuje éterom. Extrakty sa vysušia (síran sodný), prefiltrujú a zakoncentrujú, čím sa získa [4-(5-bróm-6-etyl-3-metoxypyrazín-2-yl)-3-metoxyfenoxy]-trifluórmetán (76 mg).

I. K miešanému roztoku 3-pentanolu (88 mg, 1 mmol) v THF (1 ml) sa pridá 60 % hydroxid sodný (12 mg, 0,3 mmol) a po 0,5 hodine sa pridá [4-(5-bróm-6-etyl-3-metoxypyrazín-2-yl)-3-metoxyfenoxy]trifluórmetán (41 mg, 0,1 mmol). Zmes sa zahrieva na 50 °C po dobu 12 hodín, ochladí sa a rozdelí medzi etylacetát a vodu. Organická vrstva sa premyje vodou, soľankou, vysuší (síran sodný), prefiltruje a zakoncentruje. Odparok sa prečistí preparatívnou TLC s elúciou 50 % éterom v hexáne za zisku {4-[6-Etyl-5-(etylpropoxy)-3-metoxypyrazín-2-yl]-3-metoxyfenoxy}-trifluórmetánu vo forme bezfarebného oleja (19 mg). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ 0,98 (t, 6H), 1,22 (t, 3H), 1,78 (m, 4H), 2,80 (kvart., 2H), 3,8 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 5,05 (kvint., 1H), 6,8 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,37 (d, 1H). MS 345 (M+1).

Ďalšie zlúčeniny, ktoré boli pripravené a otestované tu popísanými spôsobmi, sú uvedené v tabuľke VII.



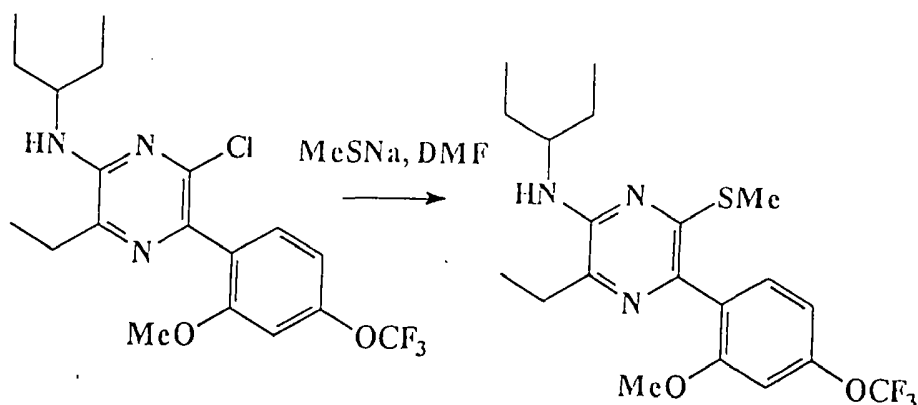
Tabuľka VII

Vzorec I

Zlučenina číslo	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	Syntetická metóda	IMR32 naviazanie	Názov
91a	2,4,6-trichlórfenyl	CH ₃	3-pentyl amlno	CH ₃	Priklad I	40 nM	3,6-dimetyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2,4,6-trimetylfenyl)pyrazín-2-amin
91b	2,4-dichlórfenyl	Br	3-pentyl amlno	Cl	Priklad I	28 nM	3-brom-6-chlor-N-(1-etylpropyl)-5-(2,4-dichlórfenyl)pyrazín-2-amin

Príklad 92

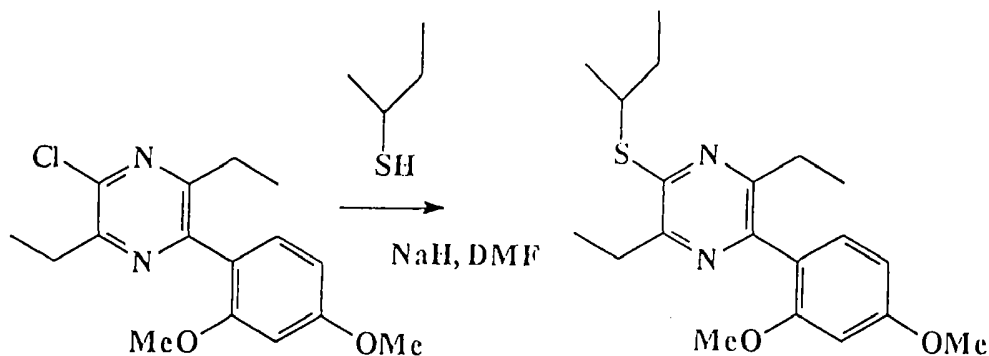
Syntéza [3-etyl-5-(2-metoxy-4-trifluórmetoxifyfenyl)pyrazín-2-yl]-(1-etylpropyl)amínu



V tlakovej skúmavke vybavenej teflónovým O-kružkom sa zmiešajú [6-chlór-3-etyl-5-(2-metoxy-4-trifluórmetoxifyfenyl)pyrazín-2-yl]-(1-etylpropyl)amín (100 mg) získaný v kroku E príkladu 86e, NaSMe (200 mg), THF (5 ml) a DMF (3 ml). Zmes sa zahrieva 72 hodín pri 80 °C (teplota olejového kúpeľa). Surová zmes sa zriedi etylacetátom (40 ml) a vodou (40 ml) a organická fáza sa premyje soľankou (trikrát 100 ml). Po vysušení (síran horečnatý), filtrácii a eliminácii rozpúšťadiel za zníženého tlaku sa preparatívnou tenkovrstvovou chromatografiou (10 % EtOAc v hexáne) izoluje titulná zlúčenina vo forme čierneho oleja, 50 mg, čo predstavuje 49 % výťažnosť. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ 7,32 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,88 (1H, m), 6,78 (s, 1H), 4,18 (1H, d), 4,07 (m, 1H), 3,78 (3H, s), 2,64 (2H, kvart.), 2,24 (s, 3H), 1,5 až 1,75 (m, 4H), 1,25 (t, 3H), 0,96 (t, 6H). MS 430,2 ($M+1$, pozitívna CI) a 428,4 ($M-1$, negatívna CI).

Príklad 93

2-*sek*-butylsulfanyl-5-(2,4-dimetoxifyfenyl)-3,6-dietylpyrazín



NaH (60 mg, 1,5 mmol, 60 % v minerálnom oleji) sa pridal k roztoku bután-2-tiolu (170 μ l, 1,5 mmol) v THF (5 ml). Po 10 minútach sa po kvapkách pridal 2-chlór-5-(2,4-dimetoxyfenyl)-3,6-dietylpyrazín (100 mg, 0,33 mmol) v THF (1 ml) získaný ako v príklade 45, kroky A až C a zmes sa zahrieva 16 hodín pri 80 °C (teplota olejového kúpeľa). Po extrakcii sa preparatívnou tenkovrstvovou chromatografiou (hexán) získala titulná zlúčenina vo forme číreho oleja (60 mg, 51%). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ 7,19 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 6,60 (s, 1H, J = 2,4 Hz), 3,99 (sext., 1H, J = 6,8 Hz), 3,85 (3H, s), 3,75 (3H, s), 2,81 (2H, kvart., J = 7,4 Hz), 2,58 (2H, široký kvart., J = 6,8 Hz), 1,6 až 1,9 (m, 4H), 1,44 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,28 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 1,19 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,06 (t, 3H, J = 7,2 Hz). ^{13}C 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 ($M+1$, pozitívna CI) a 412,2 ($M-1$, negatívna CI).

Príklad 93a

2-*sek*-Butylsulfanyl-5-(2,4-dichlórphenyl)-3,6-dietylpyrazín

Podobným postupom, avšak z východzieho 2-chlór-5-(2,4-dichlórphenyl)-3,6-dietylpyrazínu získaného ako v príklade 49, kroky A až C, sa získal 2-*sek*-butylsulfanyl-5-(2,4-dichlórphenyl)-3,6-dietylpyrazín. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ 7,19 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,26 (1H, dd, J = 2,0, 8,0 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,0 Hz), 3,92 (sext., 1H, J = 6,8 Hz), 2,72 (2H, kvart., J = 7,6 Hz), 2,58 (2H, široký pás), 1,6 až 1,8 (m, 4H), 1,36 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,20 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 1,12 (3H, t, J = 7,6 Hz), 0,98 (t, 3H, J = 7,2 Hz). ^{13}C 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 ($M+1$, pozitívna CI).

Príklad 93b

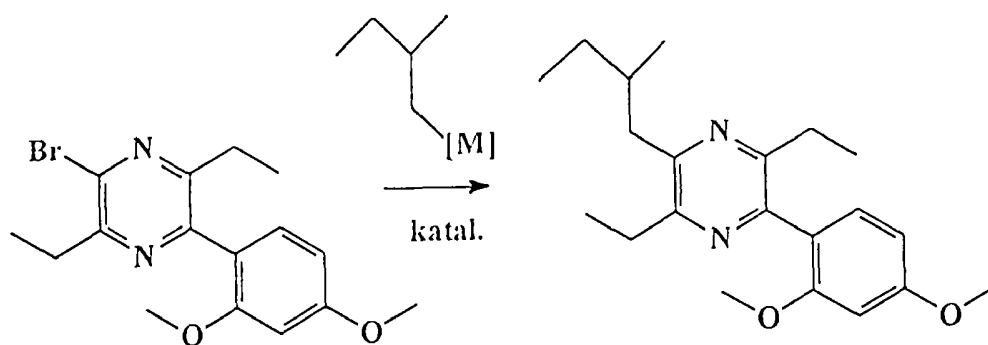
2-*sek*-Butylsulfanyl-3-etyl-6-metoxy-5-(2-metoxy-4-trifluórmetoxyfenyl)pyrazín

Podobným postupom, avšak z východzieho 2-bróm-3-etyl-6-metoxy-5-(2-metoxy-4-trifluórmetoxyfenyl)pyrazínu získaného ako v príklade 49, kroky A až C, sa získal 2-*sek*-Butylsulfanyl-3-etyl-6-metoxy-5-(2-metoxy-4-trifluórmetoxyfenyl)pyrazín. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ 7,37 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,91 (1H, m), 6,80 (1H, s), 3,94 (3H, s), 3,89 (1H, m), 3,79 (3H, s), 2,78 (2H, kvart., J = 7,6 Hz), 1,7 až 1,9 (m, 4H), 1,46 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,27 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,07 (3H, t, J = 7,2 Hz). ^{13}C 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. ^{19}F NMR $-58,04(\text{s})$, MS 417,2 ($\text{M}+1$, pozitívna CI).

Príklad 94

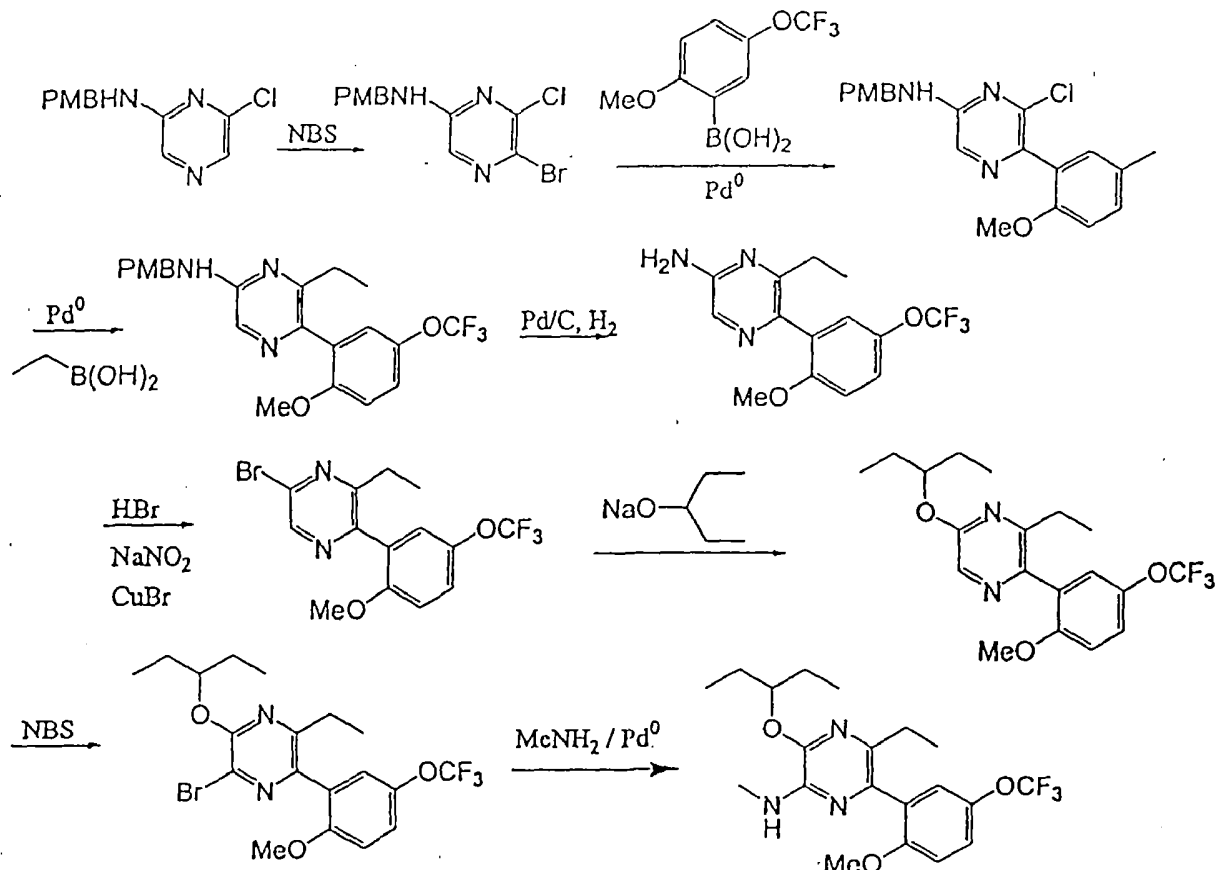
1-[3,6-Dietyl-5-(2-metylbutyl)pyrazín-2-yl]-2,4-dimetoxybenzén



K roztoku 2-metyl-1-buténu (210 mg, 3,0 mmol) v THDF sa pridá roztok 9-BBN (9-borabicyklo[3.3.1]nonán) v THF (0,5 M, 6,0 ml, 3,0 mmol). Zmes sa zahrieva 12 hodín pod spätným tokom v atmosfére dusíka a ochladí. K roztoku sa pridá 1-(5-bróm-3,6-dietylpyrazín-2-yl)-2,4-dimetoxybenzén (664 mg, 2,0 mmol) získaný ako v príklade 49, kroky A až C, tetrakis(trifenyľfosfín)paládium(0) (50 mg) a hydroxid sodný (3,0 M, 3,0 ml, 3,0 mmol). Zmes sa 12 hodín zahrieva na 50 °C a ochladí. Pridá sa 30 % peroxid vodíka (1 ml), roztok sa 1 hodinu mieša a reakčná zmes sa extrahuje éterom. Spojené extrakty sa vysušia (síran sodný), prefiltrujú a zakoncentrujú. Odparok sa prečistí rýchľouchromatografiou, s elúciou 40 % éterom v hexáne a získa sa 1-[3,6-dietyl-5-(2-metylbutyl)pyrazín-2-yl]-2,4-dimetoxybenzén (393 mg).

Príklad 95

2-(2-Metoxy-5-trifluórmetyloxyfenyl)-3-etyl-6-metylamino-5-(1-etylpropoxy)pyrazín



(6-Chlórpyrazín-2-yl)[(4-metoxifyenyl)metyl]amín sa pripraví krokom A príkladu 91.

A. Roztok (6-chlórpyrazín-2-yl)[(4-metoxifyenyl)metyl]amínu v chloroforme (4 ml/mmol NBS) sa ochladí na 0 °C a po častiach sa pridá N-brómsukcínimid (1,25 ekv.), pričom sa reakčná zmes mieša. Po ukončení pridávania sa reakčná zmes ďalej 1 hodinu mieša, pričom sa nechá ohriať na laboratórnu teplotu. Zmes sa potom zriedi dichlórmetánom, premyje nasýteným NaHCO₃, vodou, soľankou a potom sa vysuší a prefiltruje. Filtrát sa zakoncentruje a prečistí chromatografiou na silikagéli, čím sa získa (5-bróm-6-chlórpyrazín-2-yl)[(4-metoxifyenyl)metyl]amín.

B. V tlakovej skúmavke sa zahrieva 16 hodín pri 80 °C zmes produktu z kroku A (1 ekvivalent), kyseliny 2-metoxy-5-trifluórmetyloxyfenylborónoej (1,6 ekvivalentu) a Pd(PPh₃)₄ (0,04 ekvivalentu) v toluéne (4 ml/mmol produktu z kroku A), etanolu (0,2 ml/mmol produktu z kroku A) a vodného K₂CO₃ (2 M, 2 ml/mmol produktu z kroku A). Zmes sa zriedi etylacetátom a organická frakcia sa premyje NaOH (2 M, 20 ml/mmol produktu z kroku A) a soľankou (trikrát 20 ml/mmol produktu z kroku A), potom sa vysuší (siran horečnatý),

prefiltruje a za zníženého tlaku sa odstráni rozpúšťadlo. Chromatografovaním odparku sa získa (3-(2-metoxi-5-trifluórmetoxifenyl)-6-chlórpirazín-2-yl)[(4-metoxifenyl)metyl]amín.

C. (5-(2-Metoxi-5-trifluórmetoxifenyl)-6-etylpirazín-2-yl)[(4-metoxifenyl)metyl]amín možno pripraviť spôsobom príkladu 1, krokom A, nahradením (5-(2-metoxi-5-trifluórmetoxifenyl)-6-chlórpirazín-2-yl)[(4-metoxifenyl)metyl]amínu za 2-chlór-3,6-dimetylpirazín.

D. (5-(2-Metoxi-5-trifluórmetoxifenyl)-6-etylpirazín-2-yl)amín možno pripraviť hydrogenačným postupom príkladu 91, krokom G, nahradením (5-(2-metoxi-5-trifluórmetoxifenyl)-6-etylrazín-2-yl)[(4-metoxifenyl)metyl]amínu za {3-etyl-6-metoxi-5-[2-metoxi-4-trifluórmetoxifenyl]pirazín-2-yl}[(4-metoxifenyl)metyl]amín.

E. 2-Bróm-5-(2-metoxi-5-trifluórmetoxifenyl)-6-etylpirazín možno pripraviť halogenačným postupom príkladu 91, krokom H, nahradením (5-(2-metoxi-5-trifluórmetoxifenyl)-6-etylpirazín-2-yl)amínu za {3-etyl-6-metoxi-5-[2-metoxi-4-trifluórmetoxifenyl]pirazín-2-yl}amín.

F. 2-(3-Pentoxi)-5-(2-metoxi-5-trifluórmetoxifenyl)-6-etylpirazín možno pripraviť postupom príkladu 91, krokom I, nahradením 2-bróm-(5-(2-metoxi-5-trifluórmetoxifenyl)-6-etylpirazín-2-yl)[(4-metoxifenyl)metyl]amínu za [4-(5-bróm-6-etyl-3-metoxypirazín-2-yl)-3-metoxifenoxy]trifluórmetan.

G. 2-(3-Pentoxi)-3-bróm-5-(2-metoxi-5-trifluórmetoxifenyl)-6-etylpirazín možno pripraviť postupom kroku A tohto príkladu nahradením 2-(3-pentoxi)-3-bróm-(5-(2-metoxi-5-trifluórmetoxifenyl)-6-etylpirazínu za (6-chlórpirazín-2-yl)[4-(metoxifenyl)metyl]amín.

H. K zmesi 2-(3-pentoxi)-3-bróm-5-(2-metoxi-5-trifluórmetoxifenyl)-6-etylpirazínu (1 ekvivalent), tris(dibenzylidénacetón)dipaládia(0) (2 mol. %) a 1,1'-binaftyl-2,2'-di(difenylfosfinu) (BINAP) (6 mol. %) v etylénglykoldimetyléteri (2,4 ml/mmol substrátu) sa v atmosfére dusíka pridá metylamín (1,2 ekvivalentu) a potom *tert*-butoxid sodný (1,5 ekvivalentu). Zmes sa mieša 2,5 hodiny pri 70 až 80 °C, zriedi sa vodným chloridom amónnym a extrahuje sa zmesou hexán – dietyléter, 1:1. Spojené extrakty sa vysušia (síran sodný), prefiltrujú, zakoncentrujú a potom prečistia chromatografiou na silikagéli a získa sa 2-(3-pentoxi)-3-(N-metylamino)-5-(2-metoxi-5-trifluórmetoxifenyl)-6-etylpirazín.

Príklad 96

Test aktivity naväzovania na CRF receptor

Nasledujúci test, ako bolo diskutované vyššie, je tu definovaný ako štandardný in vitro test naväzovania na CRF receptor.

Farmaceutická užitočnosť zlúčenín tohto vynálezu je indikovaná nasledujúcim testom aktivity CRF1 receptora. Naväzovanie na CRF receptor sa uskutoční pomocou modifikovanej verzie popísaného Grigoriadisom a De Souzaom (Methods in Neurosciences, zv. 5, 1991). Ľudské neuroblastomové bunky IMR-32, bunková línia, ktorá prirodzene uskutočňuje expresiu CRF1 receptora, sa v prostredí FBS obsahujúcom DMEM pestujú do štádia splývajúcich buniek.

Pre prípravu membrán obsahujúcich receptor sa bunky zhomogenizujú v premývacom tlmiacom roztoku (50 mM Tris HCl, 10 mM MgCl₂, 2 mM EDTA, pH 7,4) a centrifugujú pri 48 000g po dobu 10 minút pri 4 °C. Peletky sa resuspendujú v premývacom tlmiacom roztoku a kroky homogenizácie a centrifugácie sa uskutočnia ešte dvakrát.

Membránové peletky obsahujúce CRF receptory sa resuspendujú v 50 mM Tris tlmiacom roztoku s pH 7,7 obsahujúcom 10 mM MgCl₂ a 2 mM EDTA a centrifugujú sa 10 minút pri 48 000g. Membrány sa opäť premyjú a upravujú na výslednú koncentráciu 1 500 mg/ml vo viazacom tlmiacom roztoku (vyššie uvedený Tris tlmiaci roztok s 0,1 % BSA, 15 mM bacitracínom a 0,01 mg/ml aprotinínu). Pre otestovanie naväzovania sa 100 ml membránového prípravku pridá do doštičky s 96 jamkami na mikroskúmvky, ktoré obsahujú 100 ml ¹²⁵I-CRF (SA 2200 Ci/mmol, výsledná koncentrácia 100 pM) a 50 ml testovanej zlúčeniny. Naväzovanie sa uskutočňuje 2 hodiny pri laboratórnej teplote. Doštičky sa potom spracujú systémom Wallac 1205 Betaplate kvapalinového scintilačného počítača. Nešpecifické naväzovanie je definované pomocou prostého 1 mM CRF. Hodnoty IC₅₀ sa vypočítajú pomocou programu na preloženie nelineárnych kriviek RS/1 (BBN Software Products Corp., Cambridge, MA). Afinita naväzovania zlúčenín všeobecného vzorca I vyjadrená ako hodnota IC₅₀ je všeobecne v rozsahu 0,5 nM až 10 μM. Zvýhodnené zlúčeniny všeobecného vzorca I majú hodnoty IC₅₀ menšie alebo rovné 1,5 μM, zvýhodnenejšie zlúčeniny všeobecného vzorca I majú hodnoty IC₅₀ menšie než 500 nM, ešte zvýhodnenejšie zlúčeniny všeobecného vzorca I majú hodnoty IC₅₀ menšie než 100 nM a najvýhodnejšia zlúčenina všeobecného vzorca I má hodnoty IC₅₀ menšiu než 10 nM. Zlúčeniny uvedené v príkladoch 1 až 95 a príkladoch 100 až 396 boli týmto testom otestované a zistilo sa, že majú hodnoty IC₅₀ menšie alebo rovné 1,5 μM.

Príprava rádioznačených sondážnych zlúčenín vynálezu

Ako rádioznačené sondy sa zlúčeniny vynálezu pripravujú pomocou ich syntézy použitím prekursorov obsahujúcich aspoň jeden atóm, ktorý má rádioaktívny izotop. Rádioizotop sa s výhodou vyberie z aspoň jedného uhlíka (s výhodou ^{14}C), vodíka (s výhodou ^3H), síry (s výhodou ^{35}S) alebo jódu (s výhodou ^{125}I). Tieto rádioznačené sondy sa výhodne syntetizujú dodávateľom rádioizotopu špecializujúcim sa na bežnú syntézu rádioznačených sondážnych zlúčenín. Títo dodávatelia zahŕňajú firmy Amersham Corporation, Arlington Heights, IL, Cambridge Isotope Laboratories, Inc., Andover, MA, SRI International, Menlo Park, CA, Wizard Laboratories, West Sacramento, CA, ChemSyn Laboratories, Lexena, KS, American Radiolabeled Chemicals, Inc., St. Louis, MO a Moravек Biochemicals Inc., Brea, CA.

Trítium značené sondážne zlúčeniny sa tiež výhodne pripravujú katalytickou cestou platinou katalyzovanej výmeny trítiovej kyseliny octovej, kyslo katalyzovanou výmenou u trítiovej kyseliny trifluórooctovej alebo heterogénne katalyzovanou výmenou s plynným trítiumom. Tieto prípravky sa tiež výhodne vyrobujú ako bežné rádioznačenie akýmkoľvek z vyššie uvedených dodávateľov uvedených v zozname v predchádzajúcom odstavci, a to použitím zlúčenín vynálezu ako substrátu. Navyše možno určité prekursory podrobiť výmene trítium-ahlogén s plynným trítiumom, redukciou nenasýtených väzieb plynným trítiumom alebo redukciou použitím borotritidu sodného, ako je to vhodné.

Príklad 98

Autorádiografia receptorov

Audiorádiografia receptora (mapovanie receptora) sa uskutoční in vitro, ako popísal Kuhar v oddieloch 8.1.1 až 8.1.9 publikácie *Súčasné postupy vo farmakológii* (Current Protocols in Pharmacology) (1998), John Wiley & Sons, New York, použitím rádioznačených zlúčenín vynálezu pripravených podľa popisov v predchádzajúcom príklade.

Príklad 99

Ďalšie aspekty zvýhodnených zlúčenín vynálezu

Najvýhodnejšie zlúčeniny vynálezu sú vhodné pre farmaceutické použitie pri liečení ľudských pacientov. Tieto zvýhodnené zlúčeniny sú preto netoxické. Nevykazujú akútnu ani dlhodobú toxicitu pri jednorázovej alebo viaczasovej dávke, mutagenitu (napr. stanovenú

testom reverzie mutácie baktérií ako je Amesov test), teratogenitu, schopnosť tvoriť nádory alebo podobne a zriedka majú nepriaznivé účinky (vedľajšie účinky), keď sa podávajú v terapeuticky účinnom dávkovaní.

Podávanie týchto zvýhodnených zlúčenín vynálezu v určitých dávkach (napr. v dávkach koncentrácií terapeuticky účinných in vivo alebo s výhodou dávkach 10, 50, 100, 150 alebo 200 mg/kg, s výhodou 150 mg/kg, podávaných parenterálne alebo s výhodou orálne) nemá za výsledok predĺženie srdečných QT intervalov (to jest určených elektrokardiografiou, napr. u morčiat, zakrslych prasiat alebo psov). Keď sa podávajú denne 5 alebo s výhodou 10 dní, nespôsobujú tieto dávky týchto zvýhodnených zlúčenín tiež zväčšenie pečene, ktorého následkom je zvýšenie hmotnostného pomeru pečene k telu o viac než 100 %, s výhodou nie viac než o 75 % a výhodnejšie nie viac než o 50 % vo vzťahu ku kontrolným pokusom na laboratórnych hlodavcoch (napr. myši alebo krýs). V ďalšom aspekte tieto dávky týchto zvýhodnených zlúčenín tiež nespôsobujú zväčšenie pečene, ktorého následkom je zvýšenie hmotnostného pomeru pečene k telu o viac než 50 %, s výhodou nie viac než o 25 % a výhodnejšie nie viac než o 10 % vo vzťahu ku kontrolným pokusom na psoch alebo iných zvieratách, ktorými nie sú hlodavce.

V ešte ďalšom aspekte tieto dávky týchto zvýhodnených zlúčenín tiež s výhodou nepodporujú uvoľňovanie pečeneových enzýmov (napr. ALT, LDH alebo AST) z hepatocytov in vivo. Tieto dávky s výhodou nezvyšujú tieto enzýmy o viac než 100 %, s výhodou nie viac než o 75 % a výhodnejšie nie viac než o 50 % vzhľadom ku kontrolným pokusom na laboratórnych hlodavcoch. Podobne koncentrácia (v kultivačnom médiu alebo iných takýchto roztokoch, ktoré sú v styku a inkubujú sa s bunkami in vitro) ekvivalentná dvojnásobku, s výhodou päťnásobku a najvýhodnejšie desaťnásobku minimálnej in vivo terapeutickkej koncentrácie nespôsobujú uvoľnenie akéhokoľvek z týchto pečeneových enzýmov z hepatocytov in vitro.

Pretože vedľajšie účinky sú často spôsobené nežiadúcou aktiváciou receptora alebo antagonistom, majú zvýhodnené zlúčeniny vynálezu vysokú selektivitu ich receptorovo-modulačných účinkov. To znamená, že sa neviažu na určité ďalšie receptor (to jest iné, než receptory CRF) s vysokou afinitou, ale skôr sa len viažu, aktivujú alebo inhibujú aktivitu týchto iných receptorov s afinitnými konštantami väčšími než 100 nM, s výhodou väčšími než 1 μ M, výhodnejšie väčšími než 10 μ M a najvýhodnejšie väčšími než 100 μ M. Tieto receptory sa s výhodou vyberú zo skupiny zahŕňajúcej receptory iónových kanálikov, čo zahŕňa receptory kanálikov sodíkových iónov, neurotransmitterové receptory ako sú α - a β -adrenergické receptory, muskarínové receptory (najmä m1, m2 a m3 receptory), dopamínové

receptory a metabotropné glutamátové receptory a tiež zahŕňajú histamínové receptory a receptory cytokínov, napr. interleukínové receptory, konkrétne IL-8 receptory. Skupina ďalších receptorov, na ktoré sa zvýhodnené zlúčeniny neviažu s vysokou afinitou tiež zahŕňa GABA_A receptory, bioaktívne peptidové receptory (čo zahŕňa NPY a VIP receptory), neurokinínové receptory, bradykinínové receptory (napr. BK1 receptory a BK2 receptory) a hormónové receptory (čo zahŕňa receptory hormónu uvoľňujúceho tyreotropín a receptory hormónu koncentrujúceho melanín (MCH)).

Príklad 99a

Absencia účinku na kanáliky sodíkových iónov

Zvýhodnené zlúčeniny vynálezu nespôsobia ako blokátory kanálikov sodíkových iónov. Aktivitu sodíkových kanálikov možno merať štandardnými in vitro testami naväzovania na sodíkové kanáliky, ako je test, ktorý popisuje Brown et al. (J. Neurosci. 265, 17 995 až 18 004 (1986)). Zvýhodnené zlúčeniny vynálezu vykazujú menej než 15 % inhibíciu a výhodnejšie menej než 10 % inhibíciu špecifického naväzovania ligandu na sodíkové kanáliky, keď sú prítomné v koncentrácii 4 μ M. Použitým špecifickým ligandom na kanáliky sodíkových iónov môže byť značený batrachotoxinín, tetodotosín alebo saxitoxín. Tieto testy, ktoré zahŕňajú Brownov test odkázaný vyššie, sa uskutočnia ako komerčná služba firmou CEREP, INC., Redmont, WA.

Alternatívne možno aktivitu kanálikov sodíkových iónov merať in vivo testom antiepileptického účinku. Antiepileptický účinok zlúčenín možno merať schopnosťou zlúčenín inhibovať pretiahnutie zadného ramena v modeli supramaximálneho elektrošoku. Samci krýs Han Wistar (150 až 200 mg) sa intraperitoneálne dávajú suspenziou 1 až 20 mg testovanej zlúčeniny v 0,25 % metylcelulóze 2 hodiny pred testom. Tesne pred testovaním sa uskutoční vizuálne pozorovanie na prítomnosť ataxie. Pomocou aurikulárnych elektród sa aplikuje prúd 200 mA v dĺžke 200 ms a zaznamenáva sa prítomnosť alebo neprítomnosť pretiahnutia zadného ramena. Zvýhodnené zlúčeniny vynálezu nevykazujú významný antiepileptický účinok na hladine významnosti $p < 0,1$ alebo výhodnejšie na hladine významnosti $p < 0,05$, čo sa určí štandardným parametrickým testom štatistickej významnosti, ako je Studentov t-test.

Príklad 99b

Optimálny polčas in vitro

Hodnoty polčasu zlúčeniny (hodnoty $t_{1/2}$) možno stanoviť pomocou nasledujúceho štandardného pečenevého mikrozomálneho testu na polčas. Pečenevé mikrozómy zo združených pečenevých vzoriek sa pripravujú tak, že obsah enzýmu P-450 je asi 0,5 nmol/mg proteínu. Reakcie sa uskutočnia nasledujúcim spôsobom v päťmililitrovej jamke doštičky s hlbokými jamkami: fosfátový tlmivý roztok: 19 ml 0,1 M NaH_2PO_4 , 81 ml 0,1 M Na_2HPO_4 , pH 7,4 s H_3PO_4 . Zmes kofaktora: 16,2 mg NADP, 45,4 mg glukóza-6-fosfátu v 4 ml 100 mM MgCl_2 . Glukóza-6-fosfátdehydrogenáza: 214,3 μM glukóza-6-fosfátdehydrogenázy, 1285,7 μl destilovanej vody.

Východisková reakčná zmes: Pripraví sa 3 ml kofaktorovej zmesi, 1,2 ml glukóza-6-fosfátdehydrogenáza v 6 identických vzorkách v jamkách, pričom každá obsahuje 25 μl mikrozómov, 5 μl testovanej zlúčeniny (zo 100 μM zásobného roztoku) a 399 μl 0,1 M fosfátového tlmivého roztoku, pH 7,4. Ako pozitívna kontrolná vzorka sa použije siedma jamka obsahujúca 25 μl mikrozómov, 399 μl 0,1 M fosfátového pufru, pH 7,4 a 5 μl (zo 100 μM zásobného roztoku) zlúčeniny, ako je napr. DIAZEPAM, CLOZEPIN so známymi metabolickými vlastnosťami. Reakčné zmesi sa 10 minút preinkubujú pri 39 °C. Do 5 z 6 reakčných jamiek a pozitívnej kontrolnej jamky sa pridá 71 μl východiskovej reakčnej zmesi, do šiestej reakčnej jamky sa pridá 71 μl 100 mM MgCl_2 , ktorý sa použije ako negatívna kontrolná vzorka. V každom časovom okamihu (0, 1, 3, 5 a 10 minút) sa pipetuje 75 μl reakčnej zmesi do reakčnej jamky doštičky s 96 hlbokými reakčnými jamkami, obsahujúcej 75 μl ľadovo studeného acetonitrilu. Vzorky sa miešajú na Vortexe a centrifugujú 10 minút pri 6000 otáčkach za minútu (Sorval T 6000D rotor). 75 μl supernatantu z každej reakčnej jamky sa preniesie na doštičku s 96 jamkami, kde každá jamka obsahuje 150 μl interného štandardu. Zostávajúca testovaná zlúčenina sa vyhodnotí pomocou LC-MS a vynesie sa závislosť koncentrácie zlúčeniny od času a na vyhodnotenie $t_{1/2}$ testovanej zlúčeniny extrapoláciou sa použije komerčne dostupný štatistický program.

Zvýhodnené zlúčeniny vynálezu majú in vitro hodnoty $t_{1/2}$ väčšie než 10 minút a menšie než 4 hodiny. Najviac zvýhodnené zlúčeniny vynálezu majú v ľudských pečenevých mikrozómoch in vitro hodnoty $t_{1/2}$ 30 minút až 1 hodinu.

Príklad 99c

Toxicita voči MDCK

Toxicitu testovanej zlúčeniny možno vyhodnotiť meraním účinku zlúčeniny na produkciu ATP bunkami MDCK.

MDCK bunky, výrobok s číslom CCL-34, sa získajú od firmy ATCC, Manassas, VA a udržiujú sa v sterilných podmienkach spôsobmi popísanými vo výrobnom informačnom liste dodávateľa. K monitorovaniu produkcie ATP bunkami MDCK možno použiť luminiscenčnú detekčnú súpravu na ATP PACKARD BIOSCIENCE, (Groningen, Holandsko) ATP-LITE-M, číslo výrobku 6016941.

Pred testom sa do jamiek doštičiek PACKARD (Meriden, CT) s 96 jamkami s čírym dnom napipetuje 1 μ l testovanej zlúčeniny alebo kontrolnej vzorky. Testované zlúčeniny a kontrolné vzorky sa zriedia v DMSO tak, aby sa získali roztoky s koncentráciami 10 μ M, 100 μ M alebo 200 μ M. Kontrolnými vzorkami sú zlúčeniny liečiv so známymi toxickými vlastnosťami.

Na splyvajúce MDCK bunky sa pôsobí trypsínom, odoberú sa a zriedia teplým základným médiom ATCC Eagle's Minimum Essential Medium (MEM) na koncentráciu $0,1 \times 10^6$ buniek/ml (katalógové číslo 30-2003). Teplé médium Eagle's MEM bez buniek (100 μ l) sa napipetuje do 5 jamiek doštičky s 96 jamkami. Tieto jamky sa použijú pre určenie kalibračnej čiary. Bunky v médiu Eagle's MEM (100 μ l alebo 10 000 buniek) sa napipetujú do zostávajúcich jamiek doštičiek s 96 jamkami. Všetky vzorky sa za neustáleho pretrepávania 2 hodiny inkubujú pri 37 °C v atmosfére 95 % O₂ a 5 % CO₂. Po inkubácii sa do jamky doštičiek s 96 jamkami pridá 50 μ l roztoku rozložených cicavčích buniek, jamky sa prekryjú samolepkami pre povrchové uzavretie od firmy Packard a doštičky sa 2 minúty pretrepávajú pri asi 700 otáčkach za minútu na mikrotrepačke.

V priebehu inkubácie sa činidlá Packard ATP Lite-M nechajú ustáliť do rovnovážneho stavu pri laboratórnej teplote. Po ustálení rovnováhy sa lyofilizovaný substrátový roztok zriedi v 5,5 ml substrátového tlmivého roztoku (zo súpravy). Lyofilizovaný štandardný roztok ATP sa zriedi deionizovanou vodou tak, aby sa získal 10 mM zásobný roztok. Do každej z 5 jamiek pre kalibračnú čiaru, ktoré neobsahujú bunky, sa pridá štandard (10 μ l) zriedený tak, že 10 μ l alikvot poskytne výslednú koncentráciu 200 nM, 100 nM, 50 nM, 25 nM alebo 12,5 nM.

Do všetkých jamiek sa pridá roztok substrátu (50 μ l). Jamky sa prikryjú samolepkami pre povrchové uzavretie od firmy Packard a doštičky sa pretrepávajú 2 minúty pri asi 700 otáčkach za minútu na mikrotrepačke. Na dno každej doštičky sa upevní biela samolepka Packard a vzorky sa zatemnia zabalením doštičiek do fólie a umiestnia sa do tmy na 10 minút. Pri 22 °C sa potom vyhodnotí luminiscencia použitím luminiscenčného čítača, napr. Packard

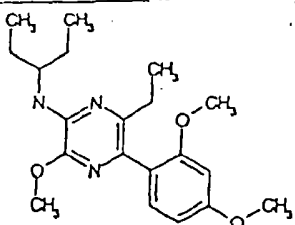
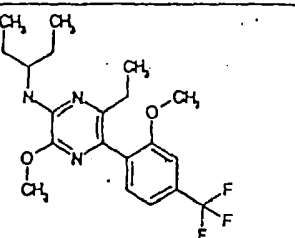
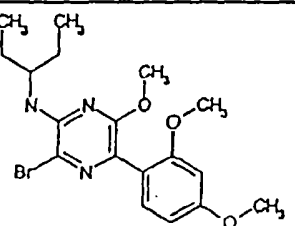
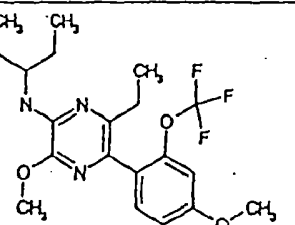
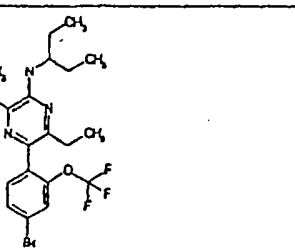
TopCount Microplate Scintillation and Luminiscence alebo zariadenia Tecan Spectrafluor plus.

Luminiscenčné hodnoty pri každej koncentrácii sa porovnávajú s hodnotami vypočítanými z kalibračnej čiary pre túto koncentráciu. Zvýhodnené testované zlúčeniny majú luminiscenčné hodnoty 80 % alebo viac z hodnoty štandardu alebo s výhodou hodnoty 90 % alebo viac z hodnoty štandardu, keď sa použije koncentrácia 10 μM testovanej zlúčeniny. Keď sa použije koncentrácia testovanej zlúčeniny 100 μM , majú zvýhodnené testované zlúčeniny luminiscenčné hodnoty 50 % alebo viac z hodnoty štandardu alebo výhodnejšie 80 alebo viac z hodnoty štandardu.

Príklady 100 až 396

V tabuľke VIII sú uvedené ďalšie zlúčeniny vynálezu, ktoré sa pripravili spôsobmi popísanými pre zlúčeniny v príkladoch 1 až 95.

Příklad

číslo	Struktúra	IUPAC Názov
100		5-(2,4-dimethoxyfenyl)-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoxypyrazín-2-amín
101		6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoxy-5-[2-metoxy-4-(trifluórmetyl)fenyl]pyrazín-2-amín
102		3-bróm-5-(2,4-dimethoxyfenyl)-N-(1-etylpropyl)-6-metoxypyrazín-2-amín
103		6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoxy-5-[4-metoxy-2-(trifluórmetyl)fenyl]pyrazín-2-amín
104		5-[4-bróm-2-(trifluórmetoxi)fenyl]-3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)pyrazín-2-amín

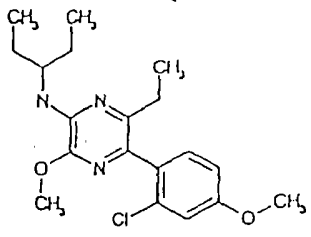
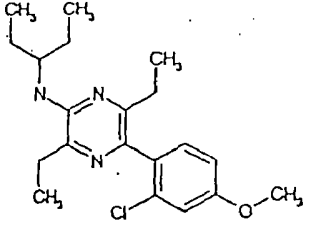
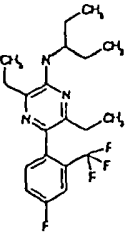
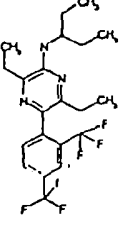
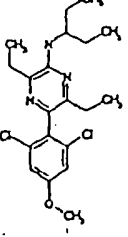
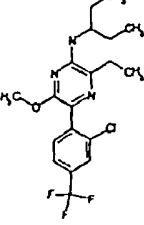
105		6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoxý-5-[2-metoxý-4-(trifluórmetoxý)fenyl]pyrazín-2-amin
106		2,5-dietyl-3-(1-etylpropyl)-6-[4-metoxý-2-(trifluórmetoxý)fenyl]pyrazín
107		5-(2,4-dimetoxýfenyl)-3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-N-propylpyrazín-2-amin
108		3-etyl-N-(1-etylpropyl)-6-metoxý-5-[2-metoxý-4-(trifluórmetoxý)fenyl]pyrazín-2-amin
109		5-(2,4-dimetoxýfenyl)-N-(1-etylpropyl)-3,6-dimetoxypyrazín-2-amin
110		5-(5-chlór-4-metoxý-2-metylfenyl)-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoxypyrazín-2-amin

111		5-(5-chlór-4-metoxý-2-metylfenýl)-3,6-dietyl-N-(1-etylpropýl)pyrazín-2-amin
112		5-(4-chlór-2-metylfenýl)-6-etyl-N-(1-etylpropýl)-3-metoxypyrazín-2-amin
113		5-[2-chlór-4-(trifluórmetoxý)fenýl]-3,6-dietyl-N-(1-etylpropýl)pyrazín-2-amin
114		5-(5-bróm-2,4-dimetoxýfenýl)-3-etyl-N-(1-etylpropýl)-6-metoxypyrazín-2-amin
115		5-(2,4-dichlór-6-metylfenýl)-3,6-dietyl-N-(1-etylpropýl)pyrazín-2-amin
116		3,6-dietyl-N-(1-etylpropýl)-5-(2,3,4-trimetoxýfenýl)pyrazín-2-amin

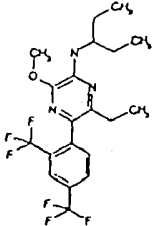
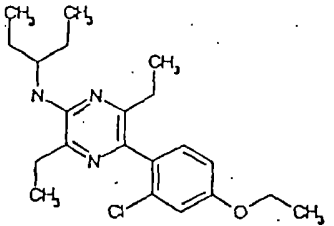
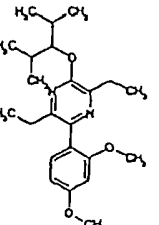
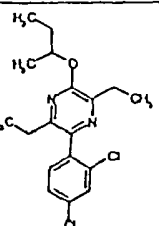
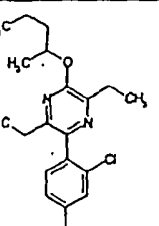
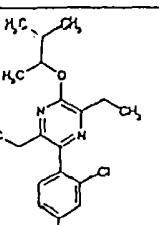
117		5-[2-chlór-4-(trifluórmetyl)fényl]-6-etyl-N-(1-etylpropyl)pyrazín-2-amin
118		5-[4-(difluórmetoxi)2-metoxifényl]-3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)pyrazín-2-amin
119		2-[2-chlór-4-(trifluórmetyl)fényl]-3,6-dietyl-5-(1-etylpropoxi)pyrazín
120		2-[2,4-bis-(trifluórmetyl)fényl]-3,6-dietyl-5-(1-etylpropoxi)pyrazín
121		5-(2,4-difluórfényl)-3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)pyrazín-2-amin
122		3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(1-naftyl)pyrazín-2-amin

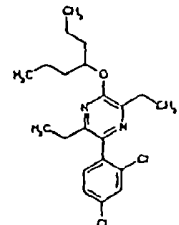
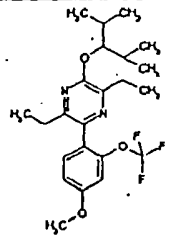
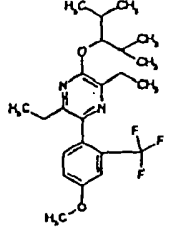
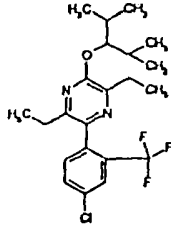
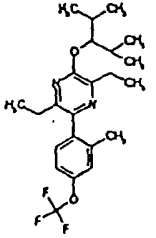
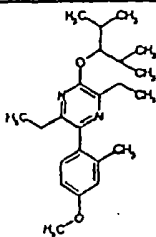
123		3,6-dietyl- <i>N</i> -(1-etylpropyl)-5-(2-naftyl)pyrazin-2-amin
124		6-etyl- <i>N</i> -(1-etylpropyl)-3-metoxy-5-[4-metoxy-2-(trifluórmetyl)fenyl]pyrazin-2-amin
125		5-(2,4-dimetoxifenyl)-3,6-dietyl- <i>N</i> -(1-etylpropyl)- <i>N</i> -metylpyrazin-2-amin
126		5-[4-chlór-2-(trifluórmetyl)fenyl]-3,6-dietyl- <i>N</i> -(1-etylpropyl)pyrazin-2-amin
127		5-[2-chlór-4-(trifluórmetoxi)fenyl]-3,6-dietyl- <i>N</i> -(1-etylpropyl)pyrazin-2-amin
128		5-(2,4-dichlórfenyl)-3,6-dietyl-5-(1-izopropyl-2-metylpropoxi)pyrazin

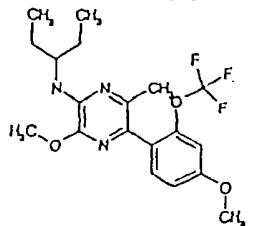
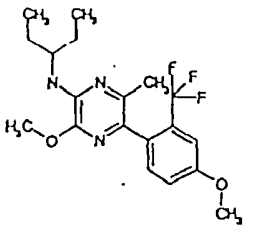
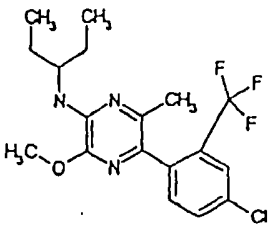
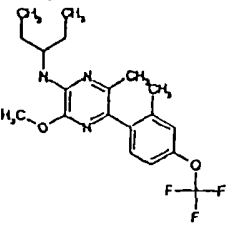
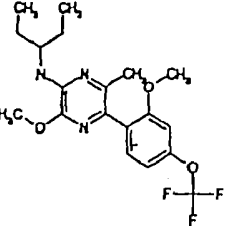
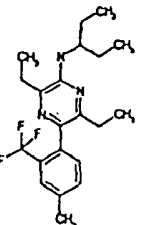
129		2-(2,4-dichlórfenyl)-3,6-dietyl-5-(1-etylbutoxy)pyrazin
130		2-(2,4-dichlórfenyl)-3,6-dietyl-5-(1-etyl-2-metylpropoxy)pyrazin
131		3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-[2-metoxi-6-(trifluórmetoxi)fenyl]pyrazin-2-amin
132		2-(2,4-dichlórfenyl)-3,6-dietyl-5-(1-fenylpropoxy)pyrazin
133		2-(2,4-dichlórfenyl)-3,6-dietyl-5-[(1-etylpentyl)oxy]pyrazin
134		5-[2,6-dichlórfenyl]-3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)pyrazin-2-amin

135		5-(2-chlor-4-metoxifenyl)-6-etyl- <i>N</i> -(1-etylpropyl)-3-metoxypyrazin-2-amin
136		5-(2-chlór-4-metoxifenyl)-3,6-dietyl- <i>N</i> -(1-etylpropyl)pyrazin-2-amin
137		3,6-dietyl- <i>N</i> -(1-etylpropyl)-5-[4-fluór-2-(trifluórmetyl)fenyl]pyrazin-2-amin
138		5-[2,4-bis(trifluórmetyl)fenyl]-3,6-dietyl- <i>N</i> -(1-etylpropyl)pyrazin-2-amin
139		5-(2,6-dichlór-4-metoxifenyl)-3,6-dietyl- <i>N</i> -(1-etylpropyl)pyrazin-2-amin
140		5-[2-chlór-4-(trifluórmetyl)fenyl]-3-etyl- <i>N</i> -(1-etylpropyl)-6-metoxypyrazin-2-amin

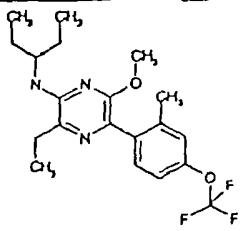
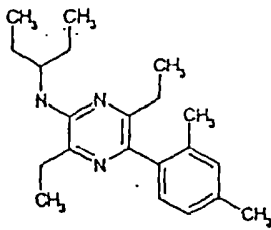
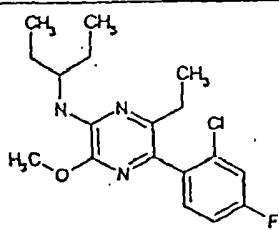
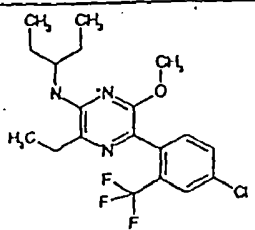
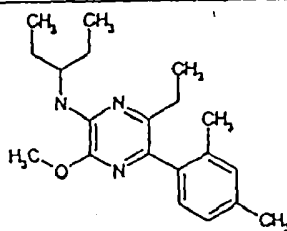
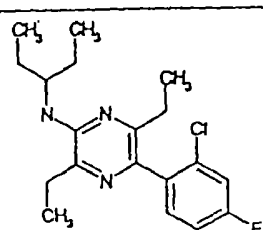
141		2-[(cyklopropyl(fenyl)methoxy]-5-(2,4-dichlórfenyl)-3,6-dietylpyrazin
142		5-[2-chlór-4-(trifluórmethoxy)fenyl]-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoxypyrazin-2-amin
143		3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(3-metyl-1,1'-bifenyl-4-yl)pyrazin-2-amin
144		2-[2-chlór-4-(trifluórmethoxy)fenyl]-3,6-dietyl-5-(1-etylpropoxy)pyrazin
145		3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-[2-metyl-4-(trifluórmethoxy)fenyl]pyrazin-2-amin
146		6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoxý-5-[2-metyl-4-(trifluórmethoxy)fenyl]pyrazin-2-amin

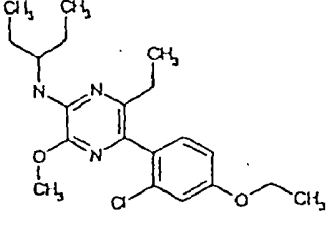
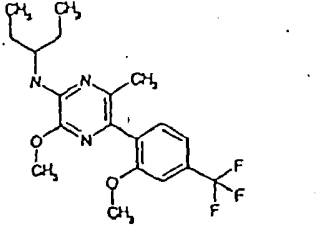
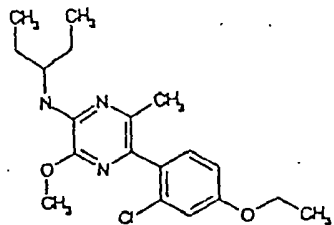
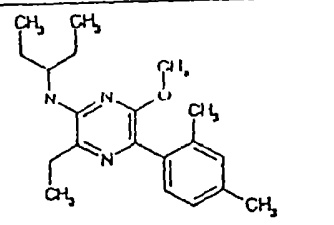
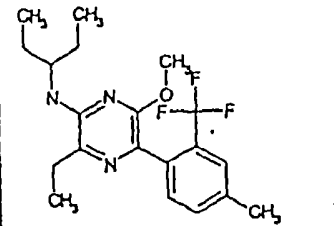
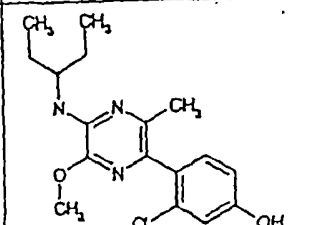
147		5-[2,4-bis-(trifluórmetyl)fényl]-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoxypyrazin-2-amin
148		5-(2-chlór-4-etoxyfényl)-3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)pyrazin-2-amin
149		2-(2,4-dimetoxyfényl)-5,6-dietyl-5-(1-izopropyl-2-metylpropoxy)pyrazin
150		2- <i>sek</i> -butoxy-5-(2,4-dichlórfényl)-3,6-dietylpyrazin
151		2-(2,4-dichlórfényl)-3,6-dietyl-5-(1-metylbutoxy)pyrazin
152		2-(2,4-dichlórfényl)-5-(1,2-dimetylpropoxy)-3,6-dietylpyrazin

153		2-(2,4-dichlórfenyl)-3,6-dietyl-5-(1-propylbutoxy)pyrazin
154		2,5-dietyl-3-(1-izopropyl-2-metylpropoxy)-6-[4-metoxi-2-(trifluórmetoxi)fenyl]pyrazin
155		2,5-dietyl-3-(1-izopropyl-2-metylpropoxy)-6-[4-metoxi-2-(trifluórmetyl)fenyl]pyrazin
156		2-[4-chlór-2-(trifluórmetyl)fenyl]-3,6-dietyl-5-(1-izopropyl-2-metylpropoxy)pyrazin
157		2,5-dietyl-3-(1-izopropyl-2-metylpropoxy)-6-[2-metyl-4-(trifluórmetoxi)fenyl]pyrazin
158		2,5-dietyl-3-(1-izopropyl-2-metylpropoxy)-6-(4-metoxi-2-metylfenyl)pyrazin

159		N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-5-[4-methoxy-2-(trifluoromethyl)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-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoxi-5-[4-metyl-2-(trifluórmetyl)fenyl]pyrazin-2-amin
166		5-(4- <i>tert</i> -butyl-2,6-dimetylfenyl)-3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)pyrazin-2-amin
167		5-[4-chlór-2-(trifluórmetyl)fenyl]-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoxypyrazin-2-amin
168		2,5-dietyl-3-(1-izopropyl-2-metylpropoxy)-6-(2-metoxi-4,6-dimetylfenyl)pyrazin
169		5-[2,4-bis(trifluórmetyl)fenyl]-3,6-dietyl-5-(1-izopropyl-2-metylpropoxy)pyrazin
170		2,5-dietyl-3-(izopropyl-2-metylpropoxy)-6-[4-metyl-2-(trifluórmetyl)fenyl]pyrazin

171		3-etyl-N-(1-etylpropyl)-6-metoxý-5-[2-metyl-4-(trifluórmetoxy)fenyl]pyrazin-2-amin
172		5-(2,4-dimetylfenyl)-3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)pyrazin-2-amin
173		5-(2-chlór-4-fluórfenyl)-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoxypyrazin-2-amin
174		5-[4-chlór-4-(trifluórmetyl)fenyl]-3-etyl-N-(1-etylpropyl)-6-metoxypyrazin-2-amin
175		5-(2,4-dimetylfenyl)-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoxypyrazin-2-amin
176		5-(2-chlór-4-fluórfenyl)-3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)pyrazin-2-amin

177		5-(2-chlór-4-etoxyfenyl)-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoxypyrazin-2-amin
178		N-(1-etylpropyl)-3-metoxo-5-[2-metoxo-4-(trifluórmetyl)fenyl]-6-metylpyrazin-2-amin
179		5-(2-chlór-4-etoxyfenyl)-N-(1-etylpropyl)-3-metoxo-6-metylpyrazin-2-amin
180		5-(2,4-dimetylfenyl)-3-etyl-N-(1-etylpropyl)-6-metoxypyrazin-2-amin
181		3-etyl-N-(1-etylpropyl)-6-metoxo-5-[4-metyl-2-(trifluórmetyl)fenyl]pyrazin-2-amin
182		3-chlór-4-{5-[(1-etylpropyl)amino]-6-metoxo-3-metylpyrazin-2-yl}fenol

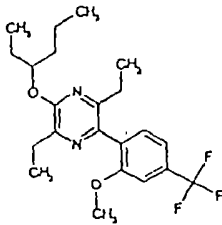
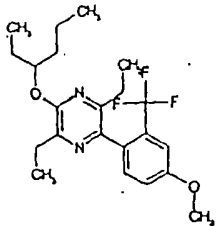
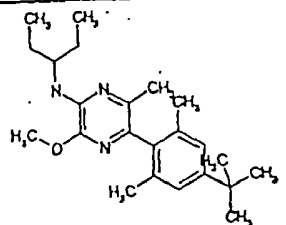
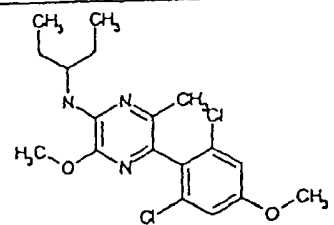
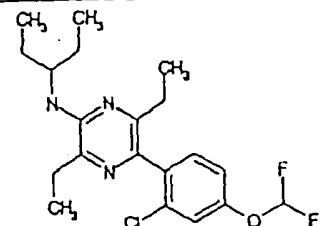
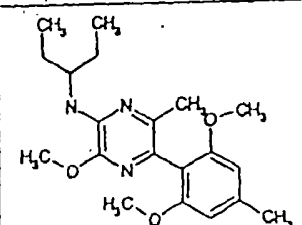
183		6-(3-chlór-4-((1-etylpropyl)amino)-6-metoxi-3-metylpyrazin-2-yl)fenyl-s-propyl(ditiokarbonát)
184		5-[(2-chlór-4-(tri fluórmetoxy)fenyl)-N-(1-etylpropyl)-3-metoxi-6-metylpyrazin-2-amin
185		2,5-dietyl-3-(1-izopropyl-2-metylpropoxy)-6-[(2-metoxi-4-(tri fluórmetoxy)fenyl)]pyrazin
186		2,5-dietyl-3-(4-fluór-2-metoxifeny)-6-(1-izopropyl-2-metylpropoxy)pyrazin
187		2,5-dietyl-3-(1-etylpropoxy)-6-[2-metoxi-4,6-bis(tri fluórmetyl)fenyl]pyrazin
188		5-(2,6-dichlórfeny)-3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)pyrazin-2-amin

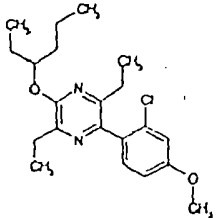
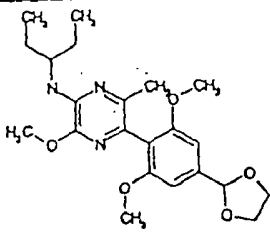
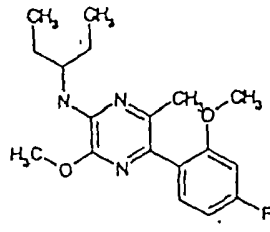
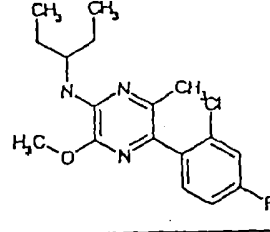
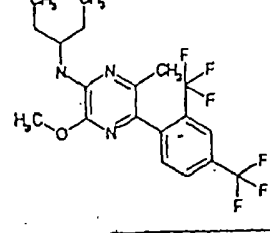
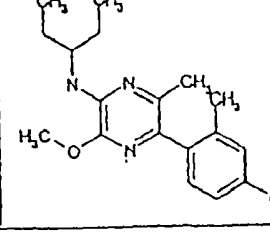
189		5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)pyrazin-2-amin
190		5-(2,6-dimethylphenyl)-3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)pyrazin-2-amin
191		3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)-5-(4-fluór-2-metoxifyfenyl)-3-metoxypyrazin-2-amin
192		6-etyl-N-(1-etylpropyl)-5-(4-fluór-2-metoxifyfenyl)-6-metoxypyrazin-2-amin
193		3-etyl-N-(1-etylpropyl)-5-(4-fluór-2-metoxifyfenyl)-6-metoxypyrazin-2-amin
194		3-etyl-N-(1-etylpropyl)-6-metoxy-5-[4-(trifluórmetyl)fenyl]pyrazin-2-amin

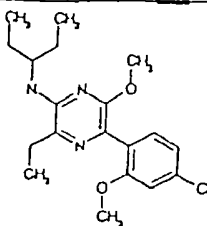
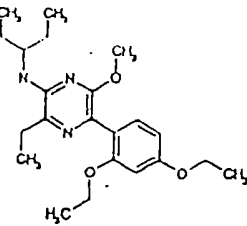
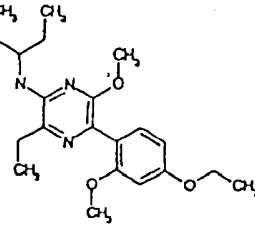
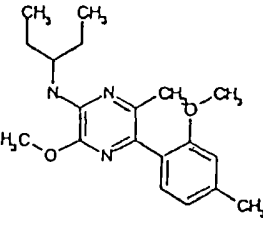
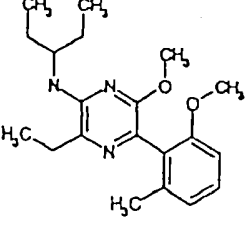
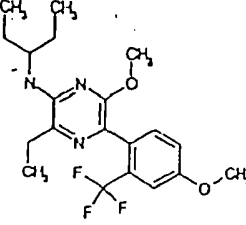
195		5-(2-chlór-4-metylfenyl)-3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)pyrazin-2-amin
196		2,5-dietyl-3-(1-etylbutoxy)-6-[2-metoxi-4-(tri fluórmetil)fenil]pyrazin
197		2,5-dietyl-3-(1-etylpropoxy)-6-[2-metoxi-4-(tri fluórmetil)fenil]pyrazin
198		5-(2-chlór-4-metylfenyl)-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoxypyrazin-2-amin
199		5-(2-chlór-4-metylfenyl)-N-(1-etylpropyl)-3-metoxi-6-metylpyrazin-2-amin
200		5-(4-chlór-2-metoxifenil)-3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)pyrazin-2-amin

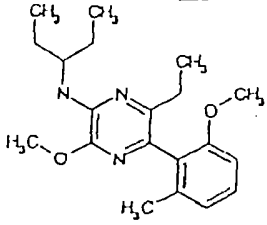
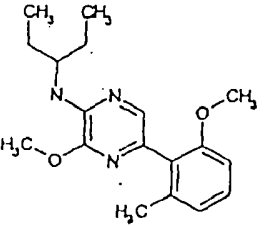
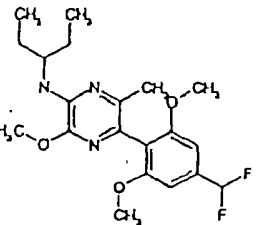
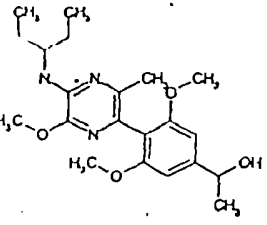
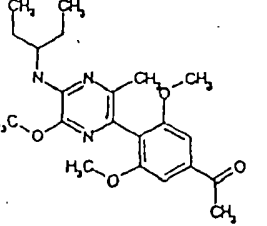
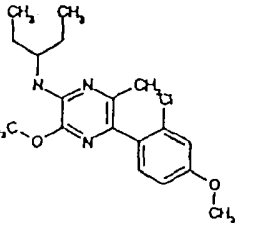
201		5-(4-chlór-2-metoxifenyl)-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoxypyrazin-2-amin
202		5-(4-chlór-2-metoxifenyl)-N-(1-etylpropyl)-3-metoxi-6-metylpyrazin-2-amin
203		5-(2-chlór-4-izopropoxyfenyl)-3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)pyrazin-2-amin
204		5-(2-chlór-4-{3,6-dietyl-5-[(1-etylpropyl)amino]pyrazin-2-yl}fenyl)-s-propyl(ditiokarbonát)
205		5-(2,6-dimetylfenyl)-N-(1-etylpropyl)-3-metoxi-6-metylpyrazin-2-amin
206		5-(2,6-dimetoxifenyl)-N-(1-etylpropyl)-3-metoxi-6-metylpyrazin-2-amin

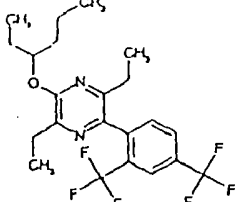
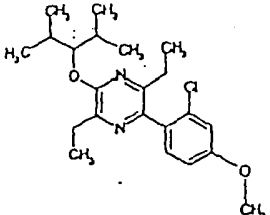
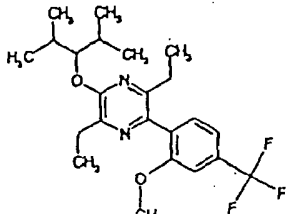
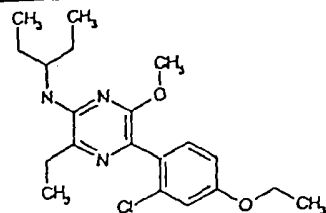
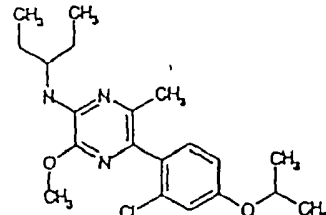
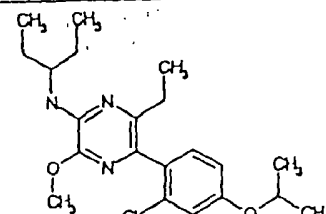
207		5-(4-chlór-2,6-dimetoxyfenyl)-N-(1-etylpropyl)-3-metoxý-6-metylpyrazín-2-amín
208		5-(4-chlór-2,6-dimetoxyfenyl)-3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)pyrazín-2-amín
209		5-(3,5-dichlórtién-2-yl)-3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)pyrazín-2-amín
210		5-(3,5-dichlórtién-2-yl)-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoxypyrazín-2-amín
211		2-(2,4-dimetoxyfenyl)-3,6-dietyl-5-(1-etylbutoxy)pyrazín
212		2-(cyklopentyloxy)-5-(2,4-dimetoxyfenyl)-3,6-dietylpyrazín

213		2,5-diethyl-3-(1-ethylbutoxy)-6-[2-methoxy-4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazin
214		2,5-diethyl-3-(1-ethylbutoxy)-6-[4-methoxy-2-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazin
215		5-(4-tert-butyl-2,6-dimethylphenyl)-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amin
216		5-(2,6-dichlor-4-metoxifenyl)-N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-6-methylpyrazin-2-amin
217		5-[2-chlor-4-(difluorometoxy)fenyl]-3,6-diethyl-N-(1-ethylpropyl)pyrazin-2-amin
218		5-(2,6-dimethoxy-4-metylfenyl)-N-(1-ethylpropyl)-3-metoxi-6-metylpirazin-2-amin

219		2-(2-chlór-4-metoxylfenyl)-3,6-dietyl-5-(1-etylbutoxy)pyrazin
220		5-[4-(1,3-dioxalan-2-yl)-2,6-dimetoxylfenyl)-N-(1-etylpropyl)-3-metoxi-6-metylpyrazin-2-amín
221		N-(1-etylpropyl)-5-(4-fluór-2-metoxylfenyl)-3-metoxi-6-metylpyrazin-2-amín
222		5-(2-chlór-4-fluórfenyl)-N-(1-etylpropyl)-3-metoxi-6-metylpyrazin-2-amín
223		5-[2,4-bis(trifluórmetyl)fenyl]-N-(1-etylpropyl)-3-metoxi-6-metylpyrazin-2-amín
224		5-(4-chlór-2-metyl)fenyl)-N-(1-etylpropyl)-3-metoxi-6-metylpyrazin-2-amín

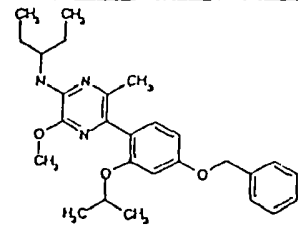
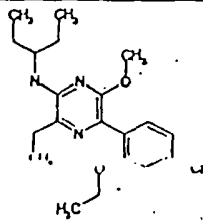
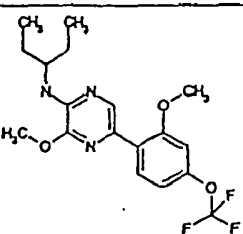
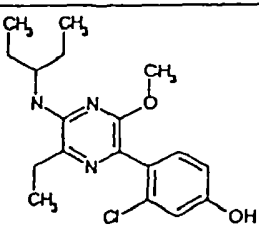
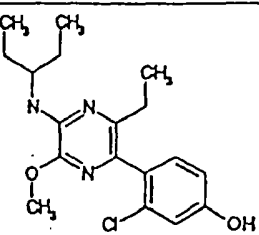
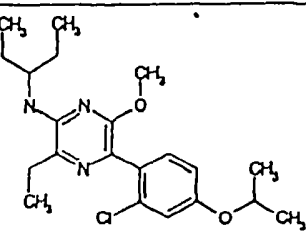
225		5-(4-chloro-2-methoxyphenyl)-6-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-6-methoxypyrazin-2-amin
226		5-(2,4-dimethoxyphenyl)-3-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-6-methoxypyrazin-2-amin
227		5-(4-ethoxy-2-methoxyphenyl)-3-ethyl-N-(1-ethylpropyl)-6-methoxypyrazin-2-amin
228		N-(1-ethylpropyl)-3-methoxy-5-(2-methoxy-4-methylphenyl)-6-methylpyrazin-2-amin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

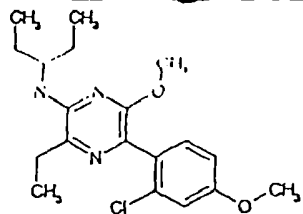
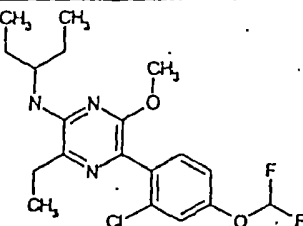
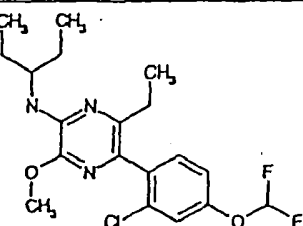
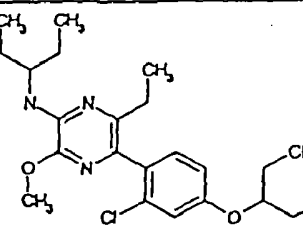
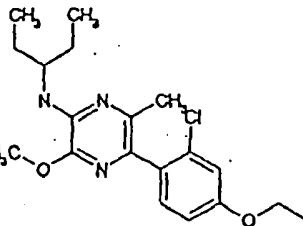
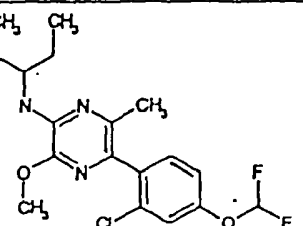
231		6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoxý-5-(2-metoxý-6-metylfeñyl)pyrazin-2-amin
232		N-(1-etylpropyl)-3-metoxý-5-(2-metoxý-6-metylfeñyl)pyrazin-2-amin
233		5-[4-(difluórmetyl)-2,6-dimetoxýfeñyl]-N-(1-etylpropyl)-3-metoxý-6-metylpyrazin-2-amin
234		1-(4-{5-[(1-etylpropyl)amino]-6-metoxý-3-metylpyrazin-2-yl}-3,5-dimetoxýfeñyl)etanól
235		1-(4-{5-[(1-etylpropyl)amino]-6-metoxý-3-metylpyrazin-2-yl}-3,5-dimetoxýfeñyl)etanón
236		5-(2-chlór-4-metoxýfeñyl)-N-(1-etylpropyl)-3-metoxý-6-metylpyrazin-2-amin

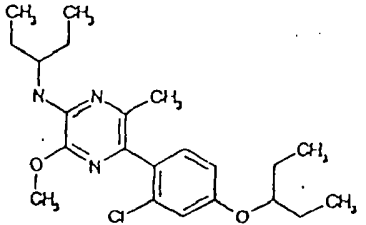
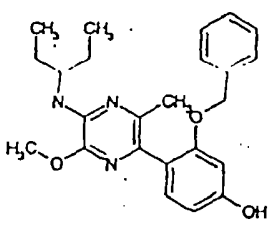
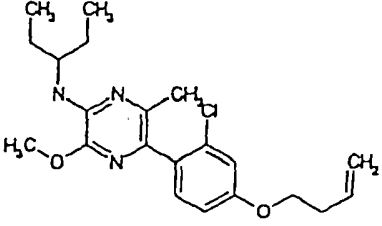
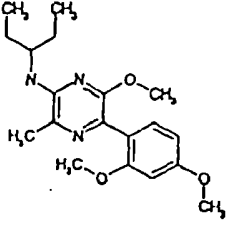
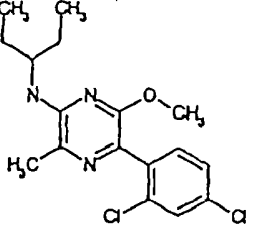
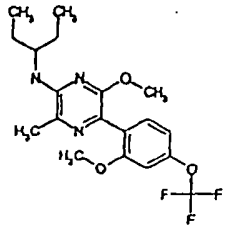
237		2-[2,4-bis(trifluórmetyl)feny]-3,6-dietyl-5-(1-etylbutoxy)pyrazín
238		2-(2-chlór-4-metoxifyeny)-3,6-dietyl-5-(1-izopropyl-2-metylpropoxy)pyrazín
239		2,5-dietyl-3-(1-izopropyl-2-metylpropoxy)-6-[2-metoxi-4-(trifluórmetyl)feny]pyrazín
240		5-(2-chlór-4-etoxifyeny)-3-etyl-N-(1-etylpropyl)-6-metoxypyrazín-2-amín
241		5-(2-chlór-4-izopropoxyfenyl)-N-(1-etylpropyl)-3-metoxi-6-metylpyrazín-2-amín
242		5-(2-chlór-4-izopropoxyfenyl)-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoxypyrazín-2-amín

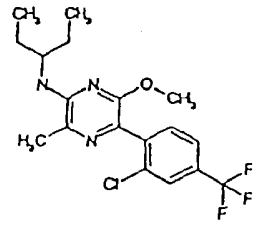
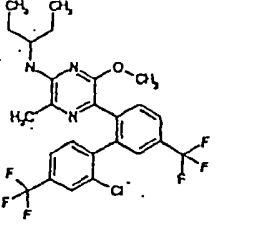
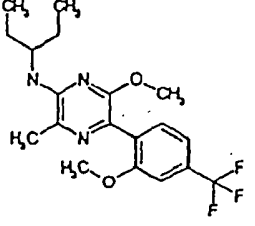
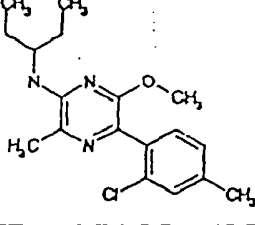
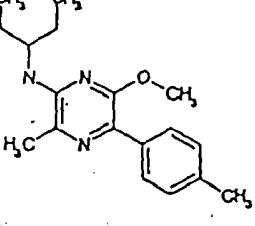
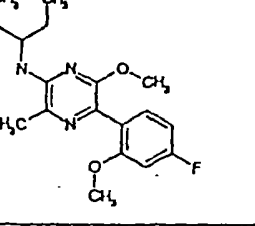
243		2-(4-{5-[(1-ethylpropyl)amino]-6-methoxy-3-methylpyrazin-2-yl}-3,5-dimethoxyphenyl)propan-2-ol
244		2,5-diethyl-3-(1-ethylbutoxy)-6-(2-methoxy-4,6-dimethylphenyl)pyrazin
245		2,5-diethyl-3-(1-ethylbutoxy)-6-[4-methoxy-2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrazin
246		5-(4-chlor-2-etoxyfenyl)-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoxypyrazin-2-amin
247		5-(4-chlor-2-etoxyfenyl)-N-(1-etylpropyl)-3-metoxi-6-metylpyrazin-2-amin
248		3-etyl-6-metoxi-N-(4-metoxibenzyl)-5-[2-metoxi-4-(trifluoromethoxy)fenyl]pyrazin-2-amin

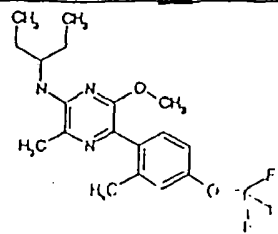
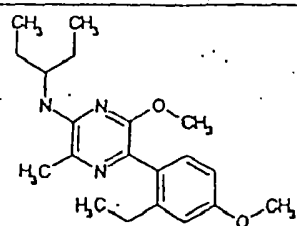
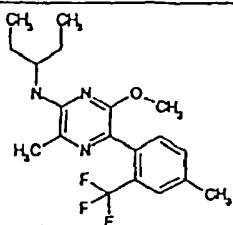
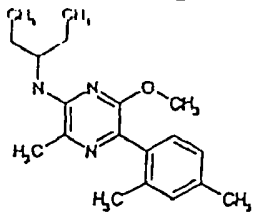
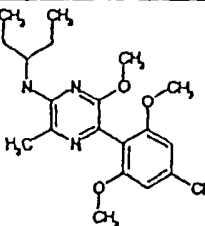
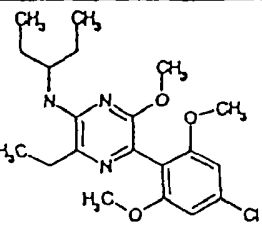
249		5-(2,4-dimethoxyphenyl)-3-etyl-6-metoxý-N-(4-metoxýbenzyl)pyrazín-2-amín
250		2-(2,4-dichlór-6-metylfeñyl)-3,6-dietyl-5-(1-etylpropoxy)pyrazín
251		2-(4-chlór-2,6-dimetoxýfeñyl)-3,6-dietyl-5-(1-etylpropoxy)pyrazín
252		3-etyl-5-(2-etyl-4-metoxýfeñyl)-N-(1-etylpropyl)-6-metoxýpyrazín-2-amín
253		5-(2-etyl-4-metoxýfeñyl)-N-(1-etylpropyl)-3-metoxý-6-metylpyrazín-2-amín
254		6-etyl-5-(2-etyl-4-metoxýfeñyl)-N-(1-etylpropyl)-3-metoxýpyrazín-2-amín

255		5-[4-(benzyloxy)-2-izopropoxyfenyl]-N-(1-etylpropyl)-3-metoxi-6-metylpyrazin-2-amin
256		5-(4-chlór-2-etoxifenyl)-3-etyl-N-(1-etylpropyl)-6-metoxypyrazin-2-amin
257		N-(1-etylpropyl)-3-metoxi-5-[2-metoxi-4-(trifluórmetoxifenyl)pyrazin-2-amin
258		3-chlór-4-{6-etyl-5-[(1-etylpropyl)amino]-3-metoxypyrazin-2-yl}fenol
259		3-chlór-4-{3-etyl-5-[(1-etylpropyl)amino]-6-metoxypyrazin-2-yl}fenol
260		5-(2-chlór-4-izopropoxyfenyl)-3-etyl-N-(1-etylpropyl)-6-metoxypyrazin-2-amin

261		5-(2-chlór-4-metoxifeny)-3-etyl-N-(1-etylpropyl)-6-metoxypyrazin-2-amin
262		5-[2-chlór-4-(difluórmetoxi)feny]-3-etyl-N-(1-etylpropyl)-6-metoxypyrazin-2-amin
263		5-[2-chlór-4-(difluórmetoxi)feny]-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoxypyrazin-2-amin
264		5-[2-chlór-4-(1-etylpropoxi)feny]-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoxypyrazin-2-amin
265		5-[2-chlór-4-(2-fluóretoxi)feny]-N-(1-etylpropyl)-3-metoxi-6-metylpyrazin-2-amin
266		5-[2-chlór-4-(difluórmetoxi)feny]-N-(1-etylpropyl)-3-metoxi-6-metylpyrazin-2-amin

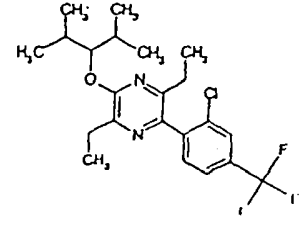
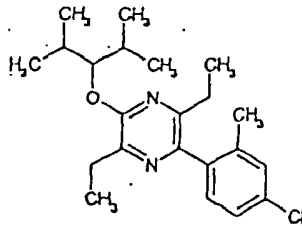
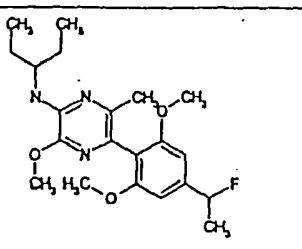
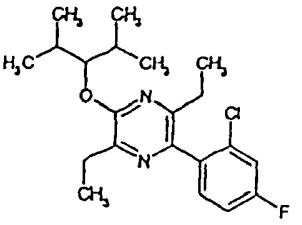
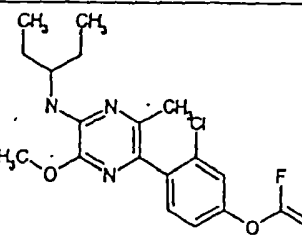
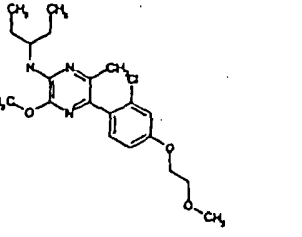
267		5-[2-chlór-4-(1-etylpropoxy)fenyl]-N-(1-etylpropyl)-3-metóxy-6-metylpyrazín-2-amín
268		3-(benzyloxy)-4-{5-[(1-etylpropyl)amino]-6-metóxy-3-metylpyrazín-2-yl}fenol
269		5-[4-(but-3-enyloxy)-2-chlórfenyl]-N-(1-etylpropyl)-3-metóxy-6-metylpyrazín-2-amín
270		5-(2,4-dichlórfenyl)-N-(1-etylpropyl)-6-metóxy-3-metylpyrazín-2-amín
271		5-(2,4-dichlórfenyl)-N-(1-etylpropyl)-6-metóxy-3-metylpyrazín-2-amín
272		N-(1-etylpropyl)-6-metóxy-5-[2-metóxy-4-(trifluórmetóxy)fenyl]-3-metylpyrazín-2-amín

273		5-[2-chlór-4-(triľuórmetyl)fenyl]-N-(1-etylpropyl)-6-metoxý-3-metylpyrazín-2-amín
274		5-[2'-chlór-4',5-bis(triľuórmetyl)fenyl-1,1'-bifenyl-2-yl]-N-(1-etylpropyl)-6-metoxý-3-metylpyrazín-2-amín
275		N-(1-etylpropyl)-6-metoxý-5-[2-metoxý-4-(triľuórmetyl)fenyl]-3-metylpyrazín-2-amín
276		5-(2-chlór-4-metylfenyl)-N-(1-etylpropyl)-6-metoxý-3-metylpyrazín-2-amín
277		N-(1-etylpropyl)-6-metoxý-3-metyl-5-(4-metylfenyl)pyrazín-2-amín
278		N-(1-etylpropyl)-5-(4-ľuór-2-metoxýfenyl)-6-metoxý-3-metylpyrazín-2-amín

279		N-(1-etylpropyl)-6-metoxý-3-metyl-5-[2-metyl-4-(triľuórmetoxý)fenyl]pyrazin-2-amin
280		5-(2-etyl-4-metoxýfenyl)-N-(1-etylpropyl)-6-metoxý-3-metylpyrazin-2-amin
281		N-(1-etylpropyl)-6-metoxý-3-metyl-5-[4-metyl-2-(triľuórmetyl)fenyl]pyrazin-2-amin
282		5-(2,4-dimetylfenyl)-N-(1-etylpropyl)-6-metoxý-3-metylpyrazin-2-amin
283		5-(4-chlór-2,6-dimetoxýfenyl)-N-(1-etylpropyl)-6-metoxý-3-metylpyrazin-2-amin
284		5-(4-chlór-2,6-dimetoxýfenyl)-3-etyl-N-(1-etylpropyl)-6-metoxýpyrazin-2-amin

285		2,5-dietyl-3-(2-etyl-4-metoxifyenyl)-6-(1-izopropyl-2-metylpropoxy)pyrazin
286		2-(4-chlór-2,6-dimetoxifyenyl)-3,6-dietyl-5-(1-izopropyl-2-metylpropoxy)pyrazin
287		4-{5-[(1-etylpropyl)amino]-6-metoxi-3-metylpyrazin-2-yl}-3-izopropoxyfenol
288		5-(2,4-diizopropoxyfenyl)-N-(1-etylpropyl)-3-metoxi-6-metylpyrazin-2-amin
289		N-(1-etylpropyl)-5-(2-izopropoxy-4-propoxyfenyl)-3-metoxi-6-metylpyrazin-2-amin
290		5-(4-etoxy-2-izopropoxyfenyl)-N-(1-etylpropyl)-3-metoxi-6-metylpyrazin-2-amin

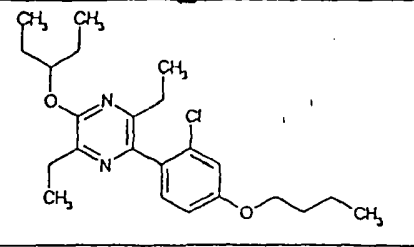
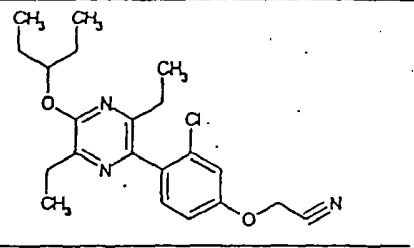
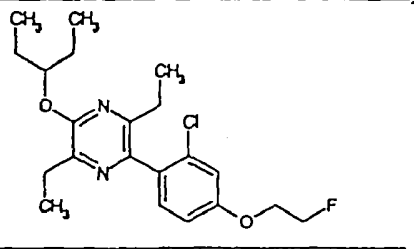
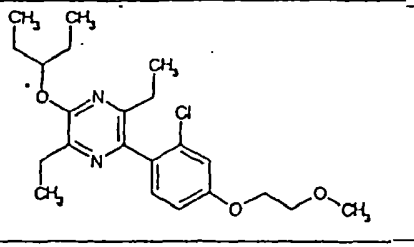
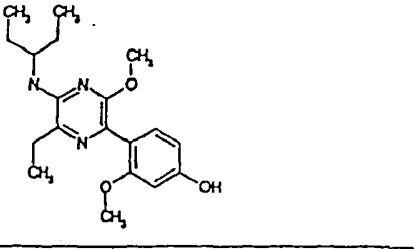
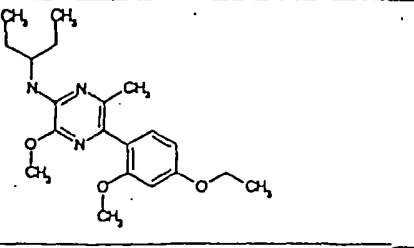
291		(3-chlór-4-{5-[(1-etylpropyl)amino]-6-metoxi-3-metylpyrazin-2-yl}fenoxy)acetonitril
292		5-(2-chlór-4-fluórfenyl)-N-(1-etylpropyl)-6-metoxi-3-metylpyrazin-2-amin
293		5-[2-chlór-4-(etylpropoxi)fenyl]-3-etyl-N-(1-etylpropyl)-6-metoxypyrazin-2-amin
294		5-(4-cyklopentyloxi-2-izopropoxi)fenyl)-N-(1-etylpropyl)-3-metoxi-6-metylpyrazin-2-amin
295		5-[4-(allyloxi)-2-izopropoxi)fenyl]-N-(1-etylpropyl)-3-metoxi-6-metylpyrazin-2-amin
296		2-[2-chlór-4-(trifluórmetil)fenyl]-3,6-dietyl-5-(1-etylbutoxi)pyrazin

297		2-[2-chlór-4-(tri-fluór-metyl)-fenyl]-3,6-dietyl-5-(1-izopropyl-2-metylpropoxy)pyrazín
298		2-(4-chlór-2-metyl-fenyl)-3,6-dietyl-5-(1-izopropyl-2-metylpropoxy)pyrazín
299		N-(1-etylpropyl)-5-[4-(1-fluóretyl)-2,6-dimetoxyfenyl]-3-metoxy-6-metylpyrazín-2-amin
300		2-(2-chlór-4-fluór-fenyl)-3,6-dietyl-5-(1-izopropyl-2-metylpropoxy)pyrazín
301		5-(2-chlór-4-{[(z)-1-fluór-2-jódetenyl]oxy}-fenyl)-N-(1-etylpropyl)-3-metoxy-6-metylpyrazín-2-amin
302		2-[2-chlór-4-(2-metoxyetoxi)-fenyl]-N-(1-etylpropyl)-3-metoxy-6-metylpyrazín-2-amin

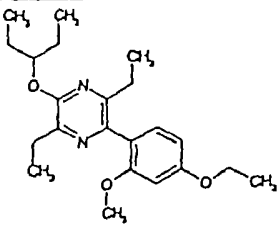
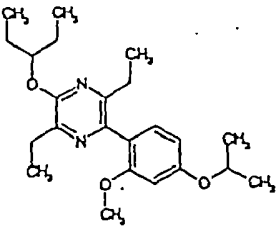
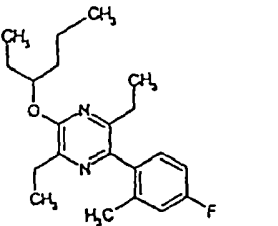
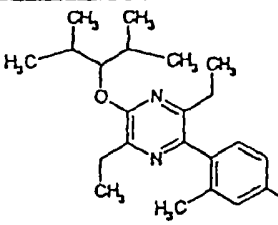
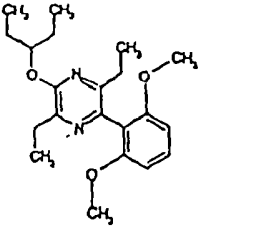
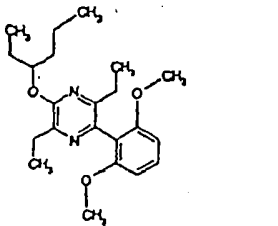
303		5-(4-([<i>tert</i> -butyl(dimethyl)silyl]oxy)-2-methoxyfenyl)-N-(1-etylpropyl)-3-metoxi-6-metylpyrazin-2-amín
304		4-{5-[(1-etylpropyl)amino]-6-metoxi-3-metylpyrazin-2-yl}-3-metoxifenol
305		5-[4-(difluórmetoxi)-2-metoxifenyl]-N-(1-etylpropyl)-3-metoxi-6-metylpyrazin-2-amín
306		2-(2-chlór-4-fluórfenyl)-3,6-dietyl-5-(etylpropoxi)pyrazin
307		2-{5-[(1-etylpropyl)amino]-6-metoxi-3-metylpyrazin-2-yl}-5-metoxibenzaldehyd
308		5-{2-[(dimetylamino)metyl]-4-metoxifenyl}-N-(1-etylpropyl)-3-metoxi-6-metylpyrazin-2-amín

310		<i>N</i> -(1-etylpropyl)-3-metoxý-5-[4-metoxý-2-morfolín-4-ylmetyl]fenyl]-6-metylpyrazín-2-amín
310		<i>N</i> -(1-etylpropyl)-3-metoxý-5-[4-metoxý-2-piperidín-1-ylmetyl]fenyl]-6-metylpyrazín-2-amín
311		(2-{5-[(1-etylpropyl)amín]-6-metoxý-3-metylpyrazín-2-yl}-5-metoxýfenyl)metanol
312		1-(2-{5-[(1-etylpropyl)amín]-6-metoxý-3-metylpyrazín-2-yl}-5-metoxýfenyl)etanol
313		1-(2-{5-[(1-etylpropyl)amín]-6-metoxý-3-metylpyrazín-2-yl}-5-metoxýfenyl)etanón
314		5-[4-(difluórmetoxý)-2-metoxýfenyl]-3-etyl- <i>N</i> -(1-etylpropyl)-6-metoxýpyrazín-2-amín

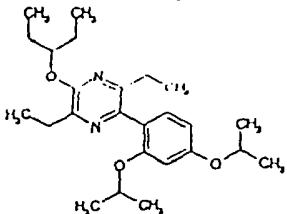
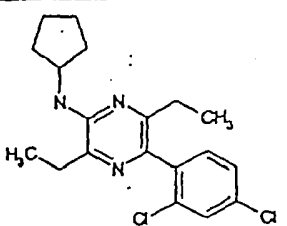
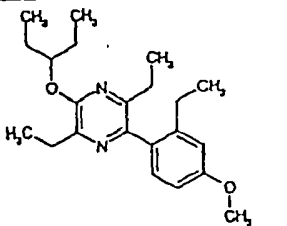
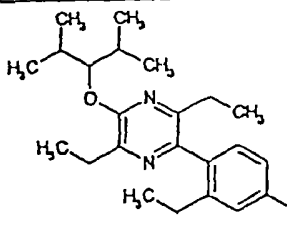
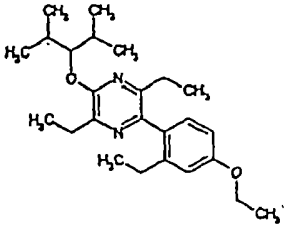
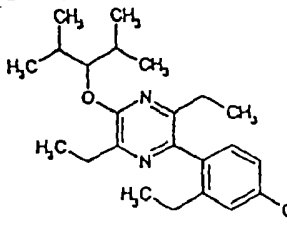
315		3-chlór-4-[3,6-dietyl-5-(1-etylpropoxy)pyrazin-2-yl]fenol
316		2-(2-chlór-4-etoxyfenyl)-3,6-dietyl-5-(1-etylpropoxy)pyrazin
317		2-(2-chlór-4-propoxyfenyl)-3,6-dietyl-5-(1-etylpropoxy)pyrazin
318		2-(2-chlór-4-izopropoxyfenyl)-3,6-dietyl-5-(1-etylpropoxy)pyrazin
319		2-(2-chlór-4-izobutoxyfenyl)-3,6-dietyl-5-(1-etylpropoxy)pyrazin
320		2-[2-chlór-4-(cyklopropylmetoxy)fenyl]-3,6-dietyl-5-(1-etylpropoxy)pyrazin

321		2-(4-butoxy-2-chlórfenyl)-3,6-dietyl-5-(1-etylpropoxy)pyrazin
322		{3-chlórf-4-[3,6-dietyl-5-(1-etylpropoxy)pyrazin-2-yl]fenoxy}acetonitril
323		2-[2-chlórf-4-(2-fluóretoxy)fenyl]-3,6-dietyl-5-(1-etylpropoxy)pyrazin
324		2-[2-chlórf-4-(2-metoxyetoxy)fenyl]-3,6-dietyl-5-(1-etylpropoxy)pyrazin
325		4-{6-etyl-5-[(1-etylpropyl)amino]-3-metoxypyrazin-2-yl}-3-metoxifenol
326		5-(4-etoxy-2-metoxifenol)-N-(1-etylpropyl)-3-metoxý-6-metylpyrazin-2-amín

327		N-(1-etylpropyl)-5-(4-izopropoxy-2-metoxifenyl)-3-metoxi-6-metylpyrazin-2-amin
328		3-etyl-N-(1-etylpropyl)-5-(4-izopropoxy-2-metoxifenyl)-6-metoxypyrazin-2-amin
329		2-(4-([terc-butyl(dimetyl)silyl]oxy)-2-izopropoxyfenyl)-3,6-dietyl-5-(1-etylpropoxy)pyrazin
330		2-[2-chlór-4-(difluórmetoxi)fenyl]-3,6-dietyl-5-(1-etylpropoxy)pyrazin
331		2-[4-(difluórmetoxi)-2-metoxifenyl]-3,6-dietyl-5-(1-etylpropoxy)pyrazin
332		4-[3,6-dietyl-5-(1-etylpropoxy)pyrazin-2-yl]-3-metoxifenol

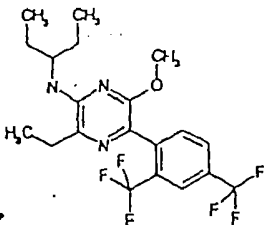
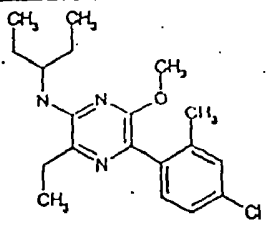
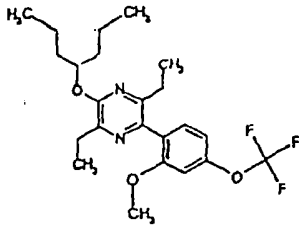
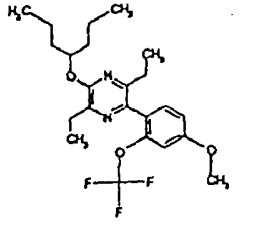
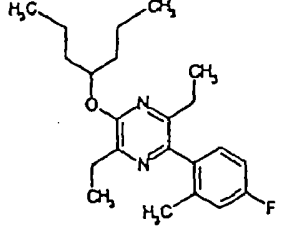
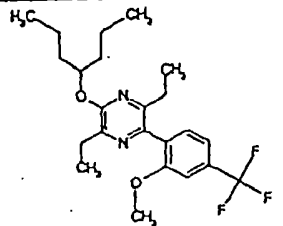
333		2-(4-ethoxy-2-methoxyphenyl)-3,6-diethyl-5-(1-ethylpropoxy)pyrazin
334		2,5-diethyl-3-(1-ethylpropoxy)-6-(4-izopropoxy-2-methoxyfenyl)pyrazin
335		2,5-diethyl-3-(1-ethylbutoxy)-6-(4-fluór-2-metylfenyl)pyrazin
336		2,5-diethyl-3-(4-fluór-2-metylfenyl)-6-(1-izopropyl-2-metylpropoxy)pyrazin
337		2-(2,6-dimethoxyfenyl)-3,6-diethyl-5-(1-ethylpropoxy)pyrazin
338		2-(2,6-dimethoxyfenyl)-3,6-diethyl-5-(1-ethylbutoxy)pyrazin

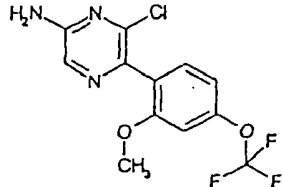
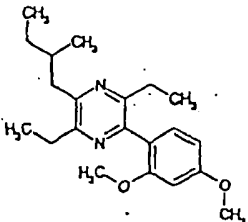
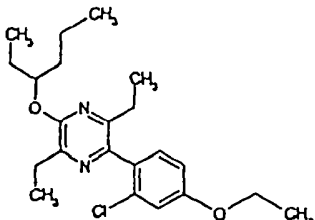
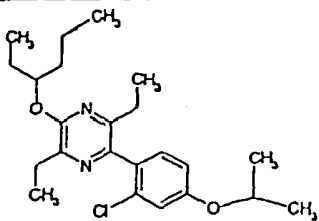
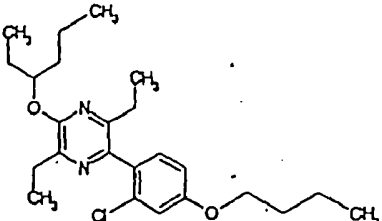
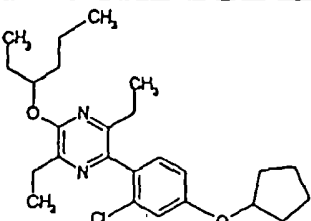
339		2-(2,6-dimetoxyfenyl)-3,6-dietyl-5-(1-izopropyl-2-metylpropoxy)pyrazin
340		4-[3,6-dietyl-5-(1-etylpropoxy)pyrazin-2-yl]-3-izopropoxyfenol
341		4-{3-etyl-5-[(1-etylpropyl)amino]-6-metoxypyrazin-2-yl}-3-metoxifenol
342		5-[4-(difluórimetoxi)-2-metoxifenyl]-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoxypyrazin-2-amin
343		5-(4-etoxy-2-metoxifenyl)-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoxypyrazin-2-amin
344		6-etyl-N-(1-etylpropyl)-5-(4-izopropoxy-2-metoxifenyl)-3-metoxypyrazin-2-amin

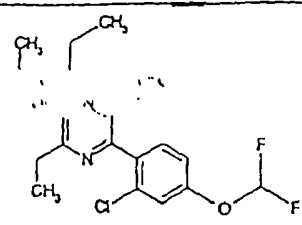
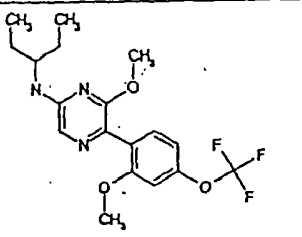
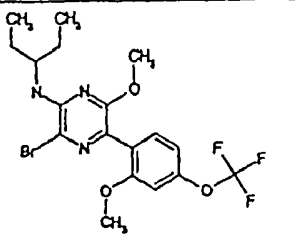
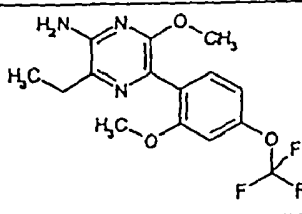
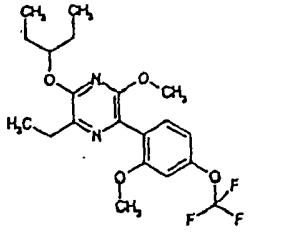
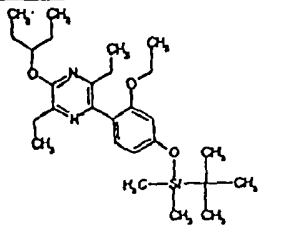
345		2-(2,4-diisopropoxyfenyl)-3,6-dietyl-5-(1-etylpropoxy)pyrazin
346		N-cyklopentyl-5-(2,4-dichlórfenyl)-3,6-dietylpyrazin-2-amin
347		2,5-dietyl-3-(2-etyl-4-metoxifyenyl)-6-(1-etylpropoxy)pyrazin
348		4-[3,6-dietyl-5-(1-izopropyl-2-metylpropoxy)pyrazin-2-yl]-3-etylfenol
349		2-(4-etoxy-2-etylfenyl)-3,6-dietyl-5-(1-izopropyl-2-metylpropoxy)pyrazin
350		2,5-dietyl-3-(2-etyl-4-izopropoxyfenyl)-6-(1-izopropyl-2-metylpropoxy)pyrazin

351		2-[4-(cyklopentyloxy)-2-etylfenyl]-3,6-dietyl-5-(1-izopropyl-2-metylpropoxy)pyrazin
352		2-(4-etoxy-2-izopropoxyfenyl)-3,6-dietyl-5-(1-etylbutoxy)pyrazin
353		2-(2,4-dimetoxyfenyl)-3,6-dietyl-5-(1-propylbutoxy)pyrazin
354		2-(2-chlór-4-metoxyfenyl)-3,6-dietyl-5-(1-propylbutoxy)pyrazin
355		3-etyl-N-(1-etylpropyl)-5-[4-fluór-2-(tri-fluór-metyl)fenyl]-6-metoxypyrazin-2-amin
356		3-chlór-4-{3,6-dietyl-5-[(1-etylpropyl)amino]pyrazin-2-yl}fenol

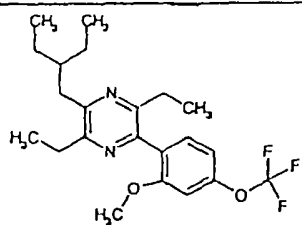
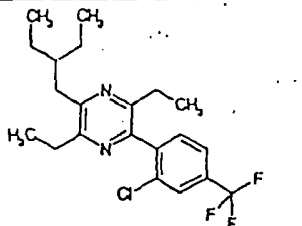
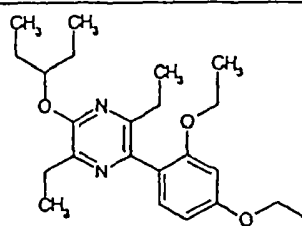
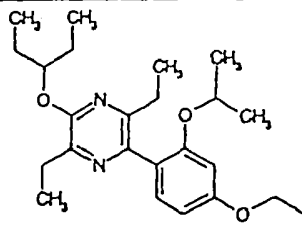
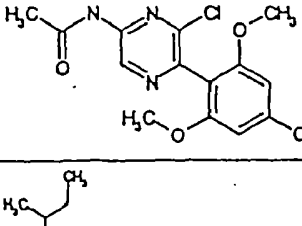
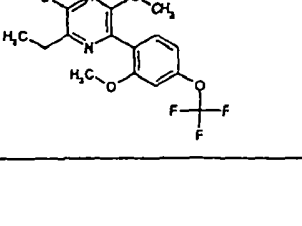
357		2,5-dietyl-3-(1-izopropyl-2-metylpropoxy)-6-[2-metoxi-4,6-bis(trifluórmetyl)fenyl]pyrazin
358		2,5-dietyl-3-(1-izopropyl-2-metylpropoxy)-6-mezitylpyrazin
359		2-(2,4-dimetylfenyl)-3,6-dietyl-5-(1-izopropyl-2-metylpropoxy)pyrazin
360		2,5-dietyl-3-(1-etylpropoxy)-6-mezitylpyrazin
361		2,5-dietyl-3-(1-etylpropoxy)-6-[4-metoxi-2-(trifluórmetyl)fenyl]pyrazin
362		2,5-dietyl-3-(1-etylpropoxy)-6-(4-metoxi-2-metylfenyl)pyrazin

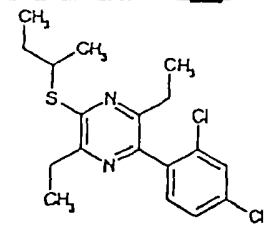
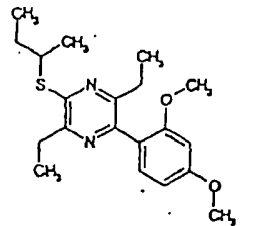
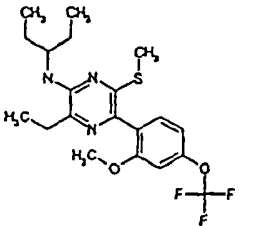
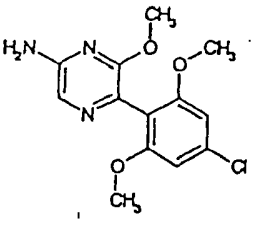
363		5-[2,4-bis(trifluórmetyl)fenyl]-3-etyl-N-(1-etylpropyl)-6-metoxypyrazin-2-amin
364		5-(4-chlór-2-metylfenyl)-3-etyl-N-(1-etylpropyl)-6-metoxypyrazin-2-amin
365		2,5-dietyl-3-[2-metoxy-4-(trifluórmetyl)fenyl]-6-(1-propylbutoxy)pyrazin
366		2,5-dietyl-3-[4-metoxy-2-(trifluórmetoxy)fenyl]-6-(1-propylbutoxy)pyrazin
367		2,5-dietyl-3-(4-fluór-2-metylfenyl)-6-(1-propylbutoxy)pyrazin
368		2,5-dietyl-3-[2-metoxy-4-(trifluórmetyl)fenyl]-6-(1-propylbutoxy)pyrazin

369		6-chlór-5-[2-metoxý-4-(trifluórmetoxy)fenyl]pyrazín-2-amin
370		2-(2,4-dimetoxýfenyl)-3,6-dietyl-5-(2-metylbutyl)pyrazín
371		2-(2-chlór-4-etoxýfenyl)-3,6-dietyl-5-(1-etylbutoxy)pyrazín
372		2-(2-chlór-4-izopropoxýfenyl)-3,6-dietyl-5-(1-etylbutoxy)pyrazín
373		2-(4-butoxy-2-chlórfenyl)-3,6-dietyl-5-(1-etylbutoxy)pyrazín
374		2-[2-chlór-4-(cyklopentyloxy)fenyl]-3,6-dietyl-5-(1-etylbutoxy)pyrazín

375		2-[2-chlór-4-(difluórmethoxy)fenyl]-3,6-dietyl-5-(1-etylbutoxy)pyrazín
376		N-(1-etylpropyl)-6-metoxý-5-[2-metoxý-4-(trifluórmethoxy)fenyl]pyrazín-2-amín
377		2-bróm-N-(1-etylpropyl)-6-metoxý-5-[2-metoxý-4-(trifluórmethoxy)fenyl]pyrazín-2-amín
378		3-etyl-6-metoxý-5-[2-metoxý-4-(trifluórmethoxy)fenyl]pyrazín-2-amín
379		2-etyl-N-(1-etylpropoxy)-5-metoxý-6-[2-metoxý-4-(trifluórmethoxy)fenyl]pyrazín
380		2-(4-{[terc-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-2-metoxýfenyl)-3,6-dietyl-5-(1-etylpropoxy)pyrazín

381		4-[3,6-diethyl-5-(1-ethylpropoxy)pyrazin-2-yl]-3-ethoxyfenol
382		2-(2,4-diethoxyfenyl)-3,6-diethyl-5-(1-ethylpropoxy)pyrazin
383		2-(2-ethoxy-4-izopropoxyfenyl)-3,6-diethyl-5-(1-ethylpropoxy)pyrazin
384		6-metoxi-5-[2-metoxi-4-(trifluórmetoxi)fenyl]pyrazin-2-ylformamid
385		3-etyl-N-(1-etylpropyl)-5-[2-metoxi-4-(trifluórmetoxi)fenyl]pyrazin-2-amin-4-oxid
386		6-chlór-3-etyl-N-(1-etylpropyl)-5-[2-metoxi-4-(trifluórmetoxi)fenyl]pyrazin-2-amin

387		2,5-diethyl-3-(2-ethylbutyl)-6-[2-methoxy-4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrazin
388		2-[2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-3,6-diethyl-5-(2-ethylbutyl)pyrazin
389		2-(2-ethoxy-4-propoxyphenyl)-3,6-diethyl-5-(1-ethylpropoxy)pyrazin
390		2,5-diethyl-3-(1-ethylpropoxy)-6-(2-izopropoxy-4-propoxyfenyl)pyrazin
391		N-[6-chloro-5-(4-chloro-2,6-dimethoxyphenyl)pyrazin-2-yl]acetamid
392		2-(sek-butyltio)-3-etyl-6-metoxi-5-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil]pyrazin

393		2-(<i>sek</i> -butyltio)-5-(2,4-dichlórfenyl)-3,6-dietilpyrazin
394		2-(<i>sek</i> -butyltio)-5-(2,4-dimetoxyfenyl)-3,6-dietilpyrazin
395		3-etyl-N-(1-etylpropyl)-5-[2-metoxy-4-(trifluórmetoxy)fenyl]-6-(metyltio)pyrazin-2-amin
396		5-(4-chlórfenyl)-6-metoxypyrazin-2-amin

Vynález a spôsob a proces výroby a jeho použitie sú teraz popísané v tak úplných, jasných, stručných a presných termínoch, aby umožnili ktorémukoľvek skúsenému odborníkovi v odbore, ku ktorému sa vzťahujú, vyrobiť a použiť to isté. Je jasné, že predchádzajúci text popisuje zvýhodnené prevedenia predloženého vynálezu a že tam možno uskutočniť modifikáciu bez toho, aby sa odbočilo od ducha alebo rámca predloženého vynálezu, ako je uvedené v nárokoch. Tento popis uzatvárajú nasledujúce nároky, a to konkrétnym uvedením a jasným nárokováním predmetu považovaného za vynález.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zlúčenina všeobecného vzorca I,



kde Ar je substituovaná fenylová skupina, výhodne substituovaná naftylová skupina alebo výhodne substituovaná heterocyklická skupina obsahujúca 1 až 3 kruhy a 3 až 8 členov kruhu v každom kruhu a 1 až 3 héteroatómy,

R₁ a R₃ sú každá nezávisle vodík, halogén, kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina, výhodne substituovaná alkylová skupina, výhodne substituovaná alkenylová skupina, výhodne substituovaná alkinylová skupina, výhodne substituovaná monoalkylaminoskupina alebo dialkylaminoskupina, výhodne substituovaná alkoxykupina, výhodne substituovaná alkyltioskupina, výhodne substituovaná alkylsulfinylová skupina alebo výhodne substituovaná alkylsulfonylová skupina a

R₂ je halogén, kyanoskupina, nitroskupina, aminoskupina, výhodne substituovaná alkylová skupina, výhodne substituovaná alkenylová skupina, výhodne substituovaná alkinylová skupina, výhodne substituovaná alkylaminoskupina, výhodne substituovaná alkoxykupina, výhodne substituovaná alkyltioskupina, výhodne substituovaná alkylsulfinylová skupina alebo výhodne substituovaná alkylsulfonylová skupina,

pod podmienkou, že keď Ar je fenylová skupina substituovaná halogénom, naftylová skupina alebo naftylová skupina substituovaná halogénom, potom zlúčeniny, kde R₃ je vodík alebo aminoskupina, sú vylúčené.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, kde Ar je substituovaná fenylová skupina, výhodne substituovaná naftylová skupina alebo výhodne substituovaná heterocyklická skupina obsahujúca aspoň jeden dusíkový kruhový atóm alebo aspoň jeden kruhový atóm síry.

3. Zlúčenina všeobecného vzorca Ia,



kde R_1 sa vyberie z vodíka, C_1 až C_4 alkylovej skupiny, C_2 až C_4 alkenylovej skupiny, C_2 až C_4 alkinylovej skupiny, halogénu, kyanoskupiny, C_1 až C_4 halogénalkylovej skupiny, trifluórmetylovej skupiny, trifluórmtoxyskupiny, $-NH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-N(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej), $-O(C_1$ až C_4 alkylovej) a $-S(O)_n(C_1$ až C_4 alkylovej) skupiny,

R_2 sa vyberie zo skupiny obsahujúcej $-XR_A$ a Y , kde $-X$, R_A a Y sú definované nižšie a

R_3 sa vyberie z vodíka, C_1 až C_4 alkylovej skupiny, $-O(C_1$ až C_4 alkylovej), $-NH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-N(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej) a $-S(O)_n(C_1$ až C_4 alkylovej) skupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny, trifluórmtoxyskupiny a $-XR_A$ a Y ,

R_4 nie je prítomná alebo je to atóm kyslíka,

Ar je skupinou R_C monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná skupina alebo sa

Ar sa vyberie zo skupiny obsahujúcej naftylové, pyridylové, pyridonylové, pyrimidinylové a tiofenylové skupiny, z ktorých sú všetky nesubstituované alebo monosubstituované, disubstituované alebo trisubstituované skupinou R_C pod podmienkou, že keď Ar je fenylová skupina substituovaná halogénom, naftylová skupina alebo naftylová skupina substituovaná halogénom, potom zlúčeniny, kde R_3 je vodík alebo aminoskupina, sú vylúčené.

R_A a R_B , ktoré môžu byť rôzne alebo rovnaké, sa pri každom výskyte nezávisle vyberú zo skupiny obsahujúcej vodík a lineárne, rozvetvené alebo cyklické alkylové skupiny obsahujúce 1 až 8 uhlíkových atómov, ktoré môžu obsahovať jednu alebo viac dvojitých alebo trojitých väzieb, z ktorých každá môže byť ďalej substituovaná jedným alebo viacerými substituentami vybranými z oxoskupiny, hydroxyskupiny, halogénu, $-O(C_1$ až C_4 alkylovej), $-NH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-N(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej), $-NHC(O)(C_1$ až C_4 alkylovej), $-N(C_1$ až C_4 alkyl) $C(=O)(C_1$ až C_4 alkylovej) a $-NHS(O)_n(C_1$ až C_4 alkylovej), $-S(O)_n(C_1$ až C_4 alkylovej), $-S(O)_nNH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-S(O)_nN(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej) skupiny a Z ,

R_C sa pri každom výskyte nezávisle vyberie zo skupiny obsahujúcej halogén, kyanoskupinu, halogénalkylovú, trifluórmetylovú skupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu a C_1 až C_6 alkylovú skupinu výhodne substituovanú 0 až 2 skupinami R_D , C_2 až C_6 alkenylovú skupinu substituovanú 0 až 2 skupinami R_D , C_1 až C_4 alkinylovú skupinu substituovanú 0 až 2 skupinami R_D , C_3 až C_7 cykloalkylovú skupinu substituovanú 0 až 2 skupinami R_D , (C_1 až C_4 cykloalkyl), C_1 až C_4 alkylovú skupinu substituovanú 0 až 2 skupinami R_D , $-O(C_1$ až C_4 alkylovú) skupinu substituovanú 0 až 2 skupinami R_D , $-NH(C_1$ až C_4 alkylovú) skupinu substituovanú 0 až 2 skupinami R_D , $-N(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovú) skupinu, každé nezávisle substituované 0 až 2 skupinami R_D , $-XR_A$ a Y ,

R_D sa pri každom výskyte nezávisle vyberie zo skupiny skladajúcej sa z halogénu, hydroxyskupiny, kyanoskupiny, C_1 až C_4 alkylovej, $-O(C_1$ až C_4 alkylovej), $-NH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-N(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej) skupiny, morfolínovej, pyrrolidínovej, piperidínovej, tiomorfolínovej, piperazínovej, 4-hydroxypiperidínovej skupiny, $-S(O)_n(C_1$ až C_4 alkylovej), trifluórmetylovej skupiny, trifluórmetyloxy skupiny, $-CO(C_1$ až C_4 alkylovej), $-CONH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-CON(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej) skupiny, $-XR_A$ a Y ,
 X sa pri každom výskyte nezávisle vyberie zo skupiny obsahujúcej skupiny $-CH_2-$, $-CHR_{B-}$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S(O)_n-$, $-NH-$, NR_{B-} , $-C(=O)NH-$, $-C(=O)NR_{B-}$, $-S(O)_nNH-$, $-S(O)_nNR_{B-}$, $-OC(=S)S-$, $-NHC(=O)-$, $-NR_{B-}C(=O)-$, $-NHS(O)_n-$, $-OSiH_n(C_1$ až C_4 alkylovú) $_{2-n}-$ skupinu a $-NR_{B-}S(O)_n-$ a

Y a Z sa pri každom výskyte nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa z trojčlenných až sedemčlenných karbocyklických a heterocyklických skupín, ktoré sú nasýtené, nenasýtené alebo aromatické, ktoré môžu byť substituované jedným alebo viacerými substituentami vybranými z halogénu, halogénalkylovej skupiny, oxoskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny, C_1 až C_4 alkylovej, $-O(C_1$ až C_4 alkylovej), $-NH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-N(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej) skupiny, $-S(O)_n(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej) skupiny a uvedené trojčlenné až sedemčlenné heterocyklické skupiny obsahujú jeden alebo viac heteroatómov vybraných z dusíka, kyslíka a síry a miesto väzby je alebo na uhlíku alebo dusíku a

index n sa nezávisle vyberie pri každom výskyte z 0, 1 a 2
alebo ich farmaceuticky prijateľná soľ.

4. Zlúčenina podľa nároku 1, kde Ar je substituovaná fenylová skupina.

5. Zlúčenina podľa nároku 3, kde R_4 nie je prítomná a Ar je fenylová skupina, monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná skupinou R_C .

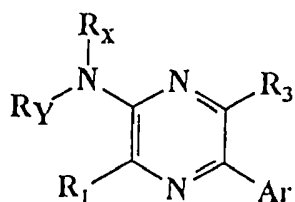
6. Zlúčenina podľa nároku 3, kde R_4 nie je prítomná a Ar je fenylová skupina, monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná skupinou R_C a skupiny R_1 a R_3 sa nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, halogénu, metylovej, etylovej skupiny, etoxyskupiny a metoxyskupiny.

7. Zlúčenina podľa nároku 3, kde R_4 nie je prítomná a Ar je fenylová skupina, monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná skupinou R_C a skupiny R_A a R_B ,

ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú nezávisle lineárne, rozvetvené alebo cyklické alkylové skupiny obsahujúce 1 až 8 uhlíkových atómov, ktoré môžu obsahovať jednu alebo viac dvojítých alebo trojitých väzieb.

8. Zlúčenina podľa nároku 3, kde R_4 nie je prítomná a Ar je fenylová skupina, monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná skupinou R_C a skupiny R_A a R_B , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sa pri každom výskyte nezávisle vyberú zo skupiny obsahujúcej lineárne, rozvetvené alebo cyklické alkylové skupiny obsahujúce 1 až 8 uhlíkových atómov, ktoré môžu obsahovať jednu alebo viac dvojítých alebo trojitých väzieb a R_1 a R_3 sa nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, halogénu, metylovej, etylovej skupiny, etoxyskupiny a metoxyskupiny.

9. Zlúčenina všeobecného vzorca II



(II)

kde R_X a R_Y sú rovnaké alebo rôzne a nezávisle sa vyberú z lineárnych, rozvetvených alebo cyklických alkylových skupín obsahujúcich 1 až 8 atómov uhlíka, ktoré môžu obsahovať jednu alebo viac dvojítých alebo trojitých väzieb, z ktorých každá môže byť ďalej substituovaná jedným alebo viacerými substituentami nezávisle vybraných z hydroxyskupiny, halogénu, $-O(C_1 \text{ až } C_4 \text{ alkylovej})$, $-NH(C_1 \text{ až } C_4 \text{ alkylovej})$, $-N(C_1 \text{ až } C_4 \text{ alkyl})(C_1 \text{ až } C_4 \text{ alkylovej})$ skupiny a výhodne substituovanej fenylovej skupiny.

10. Zlúčenina podľa nároku 9, kde Ar je fenylová skupina, monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná skupinou R_C a skupiny R_1 a R_3 sa nezávisle vyberú zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, halogénu, metylovej, etylovej skupiny, etoxyskupiny a metoxyskupiny.

11. Zlúčenina podľa nároku 9, kde R_1 a R_3 sa nezávisle vyberú spomedzi halogénu, C_1 až C_4 alkylovej, $-O(C_1 \text{ až } C_4 \text{ alkylovej})$, $-NH(C_1 \text{ až } C_4 \text{ alkylovej})$, $-N(C_1 \text{ až } C_4 \text{ alkyl})(C_1 \text{ až } C_4 \text{ alkylovej})$ skupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny a trifluórmetyloxy skupiny a Ar je fenylová skupina, ktorá je monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná jedným alebo viacerými substituentami nezávisle vybranými spomedzi halogénu,

kyanoskupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny, trifluórmtoxyskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny a C_1 až C_6 alkylovej skupiny, C_1 až C_4 alkoxyskupiny, C_1 až C_4 alkoxy(C_1 až C_4 alkoxy)skupiny, mono- alebo di(C_1 až C_4)amino(C_1 až C_4 alkoxy)skupiny a mono- alebo di(C_1 až C_4 alkyl)aminoskupiny.

12. Zlúčenina podľa nároku 9, kde R_X je vodík,

R_Y sa vyberie zo skupiny obsahujúcej lineárne, rozvetvené alebo cyklické alkylové skupiny obsahujúce 1 až 8 atómov uhlíka, ktoré môžu obsahovať jednu alebo viac dvojité alebo trojitých väzieb,

R_1 a R_3 sa nezávisle vyberú spomedzi halogénu, C_1 až C_4 alkylovej, $-O(C_1$ až C_4 alkylovej), $-NH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-N(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej) skupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny a trifluórmtoxyskupiny a

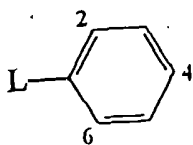
Ar je fenylová skupina, ktorá je monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná jedným alebo viacerými substituentami nezávisle vybranými spomedzi halogénu, kyanoskupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny, trifluórmtoxyskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny a C_1 až C_6 alkylovej skupiny, C_1 až C_4 alkoxyskupiny, C_1 až C_4 alkoxy(C_1 až C_4 alkoxy)skupiny, mono- alebo di(C_1 až C_4)amino(C_1 až C_4 alkoxy)skupiny a mono- alebo di(C_1 až C_4 alkyl)aminoskupiny .

13. Zlúčenina podľa nároku 9, kde R_X je vodík,

R_Y sa vyberie zo skupiny obsahujúcej lineárne, rozvetvené alebo cyklické alkylové skupiny obsahujúce 1 až 8 atómov uhlíka, ktoré môžu obsahovať jednu alebo viac dvojité alebo trojitých väzieb,

R_1 a R_3 sa nezávisle vyberú spomedzi halogénu, C_1 až C_4 alkylovej, $-O(C_1$ až C_4 alkylovej), $-NH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-N(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej) skupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny a trifluórmtoxyskupiny a

Ar je fenylová skupina všeobecného vzorca



kde L označuje väzbu na pyrazínový kruh vo vzorci II

a fenylová skupina je substituovaná v jednej, dvoch alebo troch polohách 2, 4 a 6 substituentom alebo substituentami nezávisle vybranými z halogénu, kyanoskupiny,

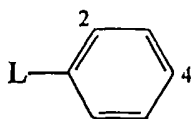
halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny, trifluórmetoxyskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny a C_1 až C_6 alkylovej skupiny, C_1 až C_4 alkoxyskupiny, C_1 až C_4 alkoxy(C_1 až C_4 alkoxy)skupiny, mono- alebo di(C_1 až C_4)amino(C_1 až C_4 alkoxy)skupiny a mono- alebo di(C_1 až C_4 alkyl)aminoskupiny.

14. Zlúčenina podľa nároku 9, kde R_X je vodík,

R_Y sa vyberie zo skupiny obsahujúcej lineárne, rozvetvené alebo cyklické alkylové skupiny obsahujúce 1 až 8 atómov uhlíka, ktoré môžu obsahovať jednu alebo viac dvojitých alebo trojitých väzieb,

R_1 a R_3 sa nezávisle vyberú spomedzi halogénu, C_1 až C_4 alkylovej, $-O(C_1$ až C_4 alkylovej), $-NH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-N(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej) skupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny a trifluórmetoxyskupiny a

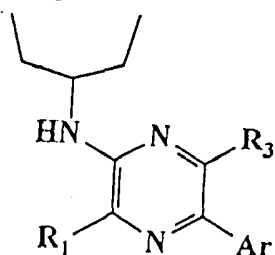
Ar je fenylová skupina všeobecného vzorca



kde L označuje väzbu na pyrazínový kruh vo vzorci II

a fenylová skupina je substituovaná v polohách 2 a 4 substituentami nezávisle vybranými z halogénu, kyanoskupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny, trifluórmetoxyskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny a C_1 až C_6 alkylovej skupiny, C_1 až C_4 alkoxyskupiny, C_1 až C_4 alkoxy(C_1 až C_4 alkoxy)skupiny, mono- alebo di(C_1 až C_4)amino(C_1 až C_4 alkoxy)skupiny a mono- alebo di(C_1 až C_4 alkyl)aminoskupiny.

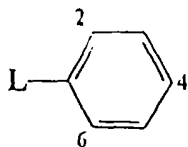
15. Zlúčenina podľa nároku 9 všeobecného vzorca II f,



(II f)

R_1 a R_3 sa nezávisle vyberú spomedzi halogénu, C_1 až C_4 alkylovej, $-O(C_1$ až C_4 alkylovej), $-NH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-N(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej) skupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny a trifluórmetoxyskupiny a

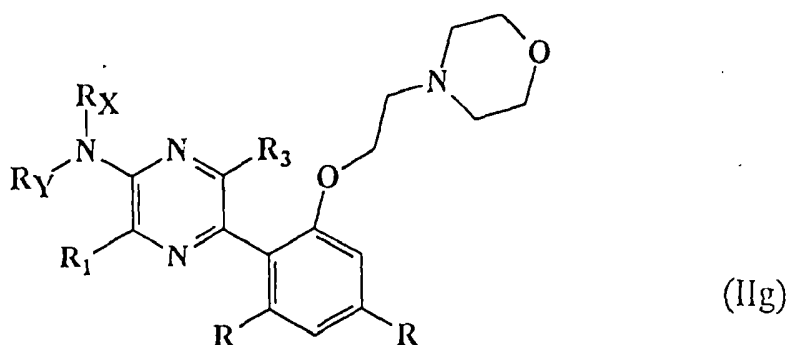
Ar je fenylová skupina všeobecného vzorca



kde L označuje väzbu na pyrazínový kruh vo vzorci II

a fenylová skupina je substituovaná v jednej, dvoch alebo troch polohách 2, 4 a 6 substituentom alebo substituentami nezávisle vybranými z halogénu, kyanoskupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny, trifluórmtoxyskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny a C_1 až C_6 alkylovej skupiny, C_1 až C_4 alkoxykupiny, C_1 až C_4 alkoxy(C_1 až C_4 alkoxy)skupiny, mono- alebo di(C_1 až C_4)amino(C_1 až C_4 alkoxy)skupiny a mono- alebo di(C_1 až C_4 alkyl)aminoskupiny.

16. Zlúčenina podľa nároku 9 všeobecného vzorca IIg,



kde R sa pri každom výskyte nezávisle vyberie zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, halogénu, kyanoskupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny, trifluórmtoxyskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny a C_1 až C_6 alkylovej skupiny, C_1 až C_4 alkoxykupiny, C_1 až C_4 alkoxy(C_1 až C_4 alkoxy)skupiny, mono- alebo di(C_1 až C_4)amino(C_1 až C_4 alkoxy)skupiny a mono- alebo di(C_1 až C_4 alkyl)aminoskupiny a

R_1 a R_3 sa nezávisle vyberú spomedzi halogénu, C_1 až C_4 alkylovej, $-O(C_1$ až C_4 alkylovej), $-NH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-N(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej) skupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny a trifluórmtoxyskupiny.

17. Zlúčenina podľa nároku 9, kde Ar je skupinou R_C monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná fenylová skupina,

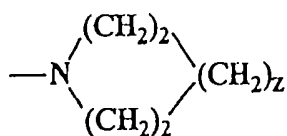
R_X a R_Y sú rovnaké alebo rôzne a pri každom výskyte sa nezávisle vyberú z lineárnych, rozvetvených alebo cyklických alkylových skupín obsahujúcich 1 až 8 atómov uhlíka, ktoré môžu obsahovať jednu alebo viac dvojité alebo trojitých väzieb a

R_1 a R_3 sa nezávisle vyberú spomedzi vodíka, halogénu, metylovej, etylovej skupiny, etoxyskupiny a metoxyskupiny.

18. Zlúčenina podľa nároku 3 všeobecného vzorca II



R_X a R_Y sú nezávisle vodík alebo C_1 až C_8 alkylová skupina alebo skupina $-NR_XR_Y$ je



kde index z je 0 alebo 1.

19. Zlúčenina všeobecného vzorca III,



kde R_X sa vyberie zo skupiny obsahujúcej lineárne, rozvetvené alebo cyklické alkylové skupiny, zahŕňajúc (cykloalkyl)alkylové skupiny, obsahujúce 1 až 8 atómov uhlíka, ktoré môžu obsahovať jednu alebo viac dvojité alebo trojitých väzieb, z ktorých každá môže byť ďalej substituovaná jedným alebo viacerými substituentami nezávisle vybranými z

a) hydroxyskupiny, halogénu, $-O(C_1$ až C_4 alkylovej), $-NH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-N(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej) skupiny a

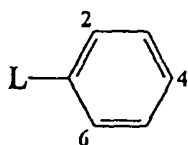
b) trojčlenných až sedemčlenných karbocyklických a heterocyklických skupín, ktoré sú nasýtené, nenásýtené alebo aromatické, ktoré môžu byť substituované jednými alebo viacerými substituentami vybranými z halogénu, halogénalkylovej skupiny, oxoskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny, C_1 až C_4 alkylovej, $-O(C_1$ až C_4 alkylovej), $-NH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-N(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej) skupiny a kde uvedené trojčlenné až sedemčlenné heterocyklické skupiny obsahujú jeden alebo viac heteroatómov vybraných z dusíka, kyslíka, síry, s miestom napojenia alebo na uhlíku alebo na dusíku.

20. Zlúčenina podľa nároku 19, kde R_x sa vyberie zo skupiny obsahujúcej lineárne, rozvetvené alebo cyklické alkylové skupiny, obsahujúce 1 až 8 atómov uhlíka, ktoré môžu obsahovať jednu alebo viac dvojité alebo trojitých väzieb

R_1 a R_3 sa nezávisle vyberú spomedzi halogénu, C_1 až C_4 alkylovej, $-O(C_1$ až C_4 alkylovej), $-NH(C_1$ až C_4 alkylovej), $-N(C_1$ až C_4 alkyl)(C_1 až C_4 alkylovej) skupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny a trifluórmetyloxyskupiny a

Ar je fenylová skupina, ktorá je monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná substituentom alebo substituentami nezávisle vybranými spomedzi halogénu, kyanoskupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny, trifluórmetyloxyskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny a C_1 až C_6 alkylovej skupiny, C_1 až C_4 alkoxyskupiny, C_1 až C_4 alkoxy(C_1 až C_4 alkoxy)skupiny, mono- alebo di(C_1 až C_4)amino(C_1 až C_4 alkoxy)skupiny a mono- alebo di(C_1 až C_4 alkyl)aminoskupiny.

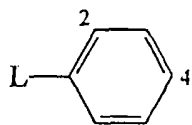
21. Zlúčenina podľa nároku 20, kde Ar je fenylová skupina všeobecného vzorca



kde L označuje väzbu na pyrazínový kruh vo vzorci III

a fenylová skupina je substituovaná v jednej, dvoch alebo troch polohách 2, 4 a 6 substituentom alebo substituentami nezávisle vybranými z halogénu, kyanoskupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny, trifluórmetyloxyskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny a C_1 až C_6 alkylovej skupiny, C_1 až C_4 alkoxyskupiny, C_1 až C_4 alkoxy(C_1 až C_4 alkoxy)skupiny, mono- alebo di(C_1 až C_4)amino(C_1 až C_4 alkoxy)skupiny a mono- alebo di(C_1 až C_4 alkyl)aminoskupiny.

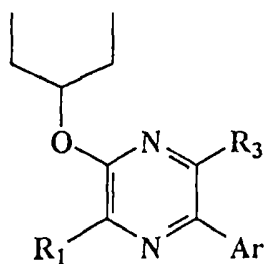
22. Zlúčenina podľa nároku 20, kde Ar je fenylová skupina všeobecného vzorca



kde L označuje väzbu na pyrazínový kruh vo vzorci III

a fenylová skupina je substituovaná v jednej, dvoch alebo troch polohách 2 a 4 substituentami nezávisle vybranými z halogénu, kyanoskupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny, trifluórmtoxyskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny a C₁ až C₆ alkylovej skupiny, C₁ až C₄ alkoxyskupiny, C₁ až C₄ alkoxy(C₁ až C₄alkoxy)skupiny, mono- alebo di(C₁ až C₄)amino(C₁ až C₄ alkoxy)skupiny a mono- alebo di(C₁ až C₄ alkyl)aminoskupiny.

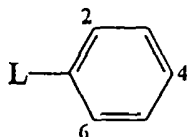
23. Zlúčenina podľa nároku 19 všeobecného vzorca IIIc,



(IIIc)

kde R₁ a R₃ sa nezávisle vyberú spomedzi halogénu, C₁ až C₄ alkylovej, -O(C₁ až C₄ alkylovej), -NH(C₁ až C₄ alkylovej), -N(C₁ až C₄ alkyl)(C₁ až C₄ alkylovej) skupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny a trifluórmtoxyskupiny a

Ar je fenylová skupina všeobecného vzorca



kde L označuje väzbu na pyrazínový kruh vo vzorci III

a fenylová skupina je substituovaná v jednej, dvoch alebo troch polohách 2, 4 a 6 substituentom alebo substituentami nezávisle vybranými z halogénu, kyanoskupiny, halogénalkylovej, trifluórmetylovej skupiny, trifluórmtoxyskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny, C₁ až C₆ alkylovej skupiny, C₁ až C₄ alkoxyskupiny, C₁ až C₄ alkoxy(C₁ až C₄ alkoxy)skupiny, mono- alebo di(C₁ až C₄)amino(C₁ až C₄ alkoxy)skupiny a mono- alebo di(C₁ až C₄ alkyl)aminoskupiny.

24. Zlúčenina podľa nároku 19, kde R_1 a R_3 sa nezávisle vyberú spomedzi vodíka, halogénu, metylovej, etylovej skupiny, etoxyskupiny a metoxyskupiny.

25. Zlúčenina podľa nároku 3 všeobecného vzorca 1e



kde A je skupina NR_A alebo O.

26. Zlúčenina podľa nároku 1, kde v štandardnom in vitro teste naväzovania na CRF receptor má zlúčenina hodnotu IC_{50} menšiu alebo rovnú $1 \mu M$.

27. Spôsob modulácie funkcie CRF receptora, vyznačujúci sa tým, že pacientovi, ktorý túto moduláciu potrebuje, sa podáva účinné množstvo zlúčeniny podľa nároku 1.

28. Spôsob liečby poruchy alebo ochorenia CNS, vyznačujúci sa tým, že pacientovi, ktorý toto liečenie potrebuje, sa podáva účinné množstvo zlúčeniny podľa nároku 1.

29. Spôsob podľa nároku 28, vyznačujúci sa tým, že poruchou alebo ochorením CNS je porucha spojená so stavom úzkosti, porucha spojená so stresom alebo porucha prijímania potravy.

30. Zlúčenina podľa nároku 1, kde pri štandardnom in vitro funkčnom teste sodíkových kanálikov zlúčenina nevykazuje akúkoľvek štatisticky významnú aktivitu na hladine pravdepodobnosti $p < 0,05$.

31. Spôsob podľa nároku 28, vyznačujúci sa tým, že ochorením alebo poruchou CNS je depresia alebo bipolárna porucha.

32. Spôsob podľa nároku 28, vyznačujúci sa tým, že ochorením alebo poruchou CNS je anorexia nervosa, bulimia nervosa alebo obezita.

33. Spôsob podľa nároku 28, vyznačujúci sa tým, že v štandardnom in vitro teste naväzovania na CRF receptor má zlúčenina hodnotu IC_{50} menšiu alebo rovnú $1\ \mu M$.
34. Spôsob podľa nároku 28, vyznačujúci sa tým, že v štandardnom in vitro teste naväzovania na CRF receptor má zlúčenina hodnotu IC_{50} menšiu alebo rovnú $100\ nM$.
35. Spôsob podľa nároku 28, vyznačujúci sa tým, že v štandardnom in vitro teste naväzovania na CRF receptor má zlúčenina hodnotu IC_{50} menšiu alebo rovnú $10\ nM$.
36. Spôsob podľa nároku 28, vyznačujúci sa tým, že pacientom je človek.
37. Spôsob lokalizácie CRF receptorov vo vzorkách rezu tkaniva, vyznačujúci sa tým, že sa vzorka tkaniva uvedie do kontaktu s detekovateľne značenou zlúčeninou podľa nároku 1, za podmienok, ktoré dovoľujú naväzovanie zlúčeniny na CRF receptory vo vzorke tkaniva, vzorka tkaniva sa premyje, aby sa odstránila neviazaná zlúčenina a detekuje sa zostávajúca naviazaná zlúčenina.
38. Spôsob inhibície naväzovania na CRF až CRF1 receptor, vyznačujúci sa tým, že do kontaktu sa uvedie roztok obsahujúci CRF a zlúčeninu podľa nároku 3 s bunkou receptora, kde zlúčenina je v roztoku prítomná v koncentrácii dostatočnej pre inhibíciu naväzovania CRF na bunky IMR32 in vitro.
39. Spôsob zmeny aktivity prenosu signálu CRF1 receptora vyznačujúci sa tým, že bunky uskutočňujúce expresiu receptora sa uvedú do kontaktu so zlúčeninou podľa nároku 3.
40. Spôsob modulácie receptorovej funkcie spriahnutej s G-proteínom, vyznačujúci sa tým, že bunky uskutočňujúce expresiu receptora spriahnutého s G-proteínom sa vystavia pôsobeniu účinného množstva zlúčeniny podľa nároku 3.
41. Spôsob podľa nároku 40, vyznačujúci sa tým, že receptorom spriahnutým s G-proteínom je CRF1 receptor.

42. Farmaceutický prípravok, vyznačujúci sa tým, že obsahuje farmaceuticky prijateľný nosič a zlúčeninu podľa nároku 1.
43. Balený farmaceutický prípravok, vyznačujúci sa tým, že balenie obsahuje farmaceutický prípravok podľa nároku 42 a návody pre použitie prípravku pre liečbu pacienta trpiaceho poruchou spojenou so stavmi úzkosti, poruchou spojenou so stresom alebo poruchou prijímania potravy.
44. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 5-(2,4-dimetoxyfenyl)-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoxypyrazín-2-amín.
45. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 5-[4-bróm-2-(trifluórmetoxy)fenyl]-3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)pyrazín-2-amín.
46. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 3-etyl-N-(1-etylpropyl)-6-metoxy-5-[2-metoxy-4-(trifluórmetoxy)fenyl]pyrazín-2-amín.
47. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 5-(4-chlór-2-metylfenyl)-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoxypyrazín-2-amín.
48. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 5-[2-chlór-4-(trifluórmetoxy)fenyl]-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoxypyrazín-2-amín.
49. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 2-[2,4-bis(trifluórmetyl)fenyl]-3,6-dietyl-5-(1-etylpropoxy)pyrazín.
50. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-naftyl)pyrazín-2-amín.
51. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 5-[4-chlór-2-(trifluórmetyl)fenyl]-3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)pyrazín-2-amín.
52. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-[2-metoxy-6-(trifluórmetoxy)fenyl]pyrazín-2-amín.

53. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 5-(2-chlór-4-metoxifynyl)-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoxypyrazín-2-amín.
54. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 5-(2,6-dichlór-4-metoxifynyl)-3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)pyrazín-2-amín.
55. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(3-metyl-1,1'-bifeny-4-yl)pyrazín-2-amín.
56. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 5-[2,4-bis(trifluórmetyl)fenyl]-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoxypyrazín-2-amín.
57. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 2-(2,4-dichlórfenyl)-3,6-dietyl-N-(1-metylbutoxy)pyrazín.
58. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 2,5-dietyl-3-(1-izopropyl-2-metylpropoxy)-6-[4-metoxy-2-(trifluórmetoxi)fenyl]pyrazín.
59. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 2,5-dietyl-3-(1-izopropyl-2-metylpropoxy)-6-[2-metyl-4-(trifluórmetoxi)fenyl]pyrazín.
60. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 5-[4-chlór-2-(trifluórmetyl)fenyl]-N-(1-etylpropyl)-3-metoxy-6-metylpyrazín-2-amín.
61. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je N-(1-etylpropyl)-3-metoxy-5-[2-metoxi-4-(trifluórmetoxi)fenyl]-6-metylpyrazín-2-amín.
62. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 5-[4-chlór-2-(trifluórmetyl)fenyl]-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoxypyrazín-2-amín.
63. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 3-etyl-N-(1-etylpropyl)-6-metoxi-5-[2-metyl-4-(trifluórmetoxi)fenyl]pyrazín-2-amín.

64. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 5-(2,4-dimetylfenyl)-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoxypyrazín-2-amín.
65. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 5-(2-chlór-4-etoxyfenyl)-N-(1-etylpropyl)-3-metoxy-6-metylpyrazín-2-amín.
66. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je O-(3-chlór-4-{5-[(1-etylpropyl)amino]-6-metoxy-3-metylpyrazín-2-yl}fenyl-S-propyl(ditiokarbonát).
67. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 2,5-dietyl-3-(1-etylpropoxy)-6-[2-metoxy-4,6-bis(trifluórmetyl)fenyl]pyrazín.
68. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(4-fluór-2-metoxyfenyl)pyrazín-2-amín.
69. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 5-(2-chlór-4-metylfenyl)-3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)pyrazín-2-amín.
70. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 5-(4-chlór-2-metoxyfenyl)-3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)pyrazín-2-amín.
71. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je O-(3-chlór-4-{3,6-dietyl-5-[(1-etylpropyl)amino]pyrazín-2-yl}fenyl-S-propyl(ditiokarbonát).
72. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 5-(4-chlór-2-dimetoxifyenyl)-N-(1-etylpropyl)-3-metoxy-6-metylpyrazín-2-amín.
73. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 2-(2,4-dimetoxifyenyl)-3,6-dietyl-5-(1-etylbutoxy)pyrazín.
74. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 5-[4-(1,3-dioxalan-2-yl)-2,6-dimetoxifyenyl)-N-(1-etylpropyl)-3-metoxy-6-metylpyrazín-2-amín.

75. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 5-(4-etoxy-2-metoxifyfenyl)-3-etyl-N-(1-etylpropyl)-6-metoxypyrazín-2-amín.
76. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoxy-5-(2-metoxy-6-metylphenyl)pyrazín-2-amín.
77. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 2-(2-chlór-4-metoxifyfenyl)-3,6-dietyl-5-(1-izopropyl-2-metylpropoxy)pyrazín.
78. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 2-(4-{5-[(1-etylpropyl)amino]-6-metoxy-3-metylpyrazín-2-yl}-3,5-dimetoxifyfenyl)propán-2-ol.
79. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 5-(4-chlór-2-etoxyfenyl)-N-(1-etylpropyl)-3-metoxy-6-metylpyrazín-2-amín.
80. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 3-etyl-5-(2-etyl-4-metoxifyfenyl)-N-(1-etylpropyl)-6-metoxypyrazín-2-amín.
81. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 5-(4-chlór-2-etoxyfenyl)-3-etyl-N-(1-etylpropyl)-6-metoxypyrazín-2-amín.
82. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 5-(2-chlór-4-izopropoxyfenyl)-3-etyl-N-(1-etylpropyl)-6-metoxypyrazín-2-amín.
83. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 5-[2-chlór-4-(1-etylpropoxy)fenyl]-6-etyl-N-(1-etylpropyl)-3-metoxypyrazín-2-amín.
84. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 5-[2-chlór-4-(1-etylpropoxy)fenyl]-N-(1-etylpropyl)-3-metoxy-6-metylpyrazín-2-amín.
85. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 5-(2,4-dichlórfenyl)-N-(1-etylpropyl)-6-metoxy-3-metylpyrazín-2-amín.

86. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 5-[2'-chlór-4',5-bis(trifluórmetyl)fenyl-1,1'-bifenyl-2-yl]-N-(1-etylpropyl)-6-metoxy-3-metylpyrazín-2-amín.
87. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je N-(1-etylpropyl)-5-(4-fluór-2-metoxyfenyl)-6-metoxy-3-metylpyrazín-2-amín.
88. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 5-(2,4-dimetylphenyl)-N-(1-etylpropyl)-6-metoxy-3-metylpyrazín-2-amín.
89. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 2,5-dietyl-3-(2-etyl-4-metoxyfenyl)-6-(1-izopropyl-2-metylpropoxy)pyrazín.
90. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 5-(4-etoxy-2-izopropoxyfenyl)-N-(1-etylpropyl)-3-metoxy-6-metylpyrazín-2-amín.
91. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 5-[2-chlór-4-(etylpropoxy)fenyl]-3-etyl-N-(1-etylpropyl)-6-metoxypyrazín-2-amín.
92. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 2-[2-chlór-4-(trifluórmetyl)fenyl]-3,6-dietyl-5-(1-etylbutoxy)pyrazín.
93. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je N-(1-etylpropyl)-5-[4-(1-fluóretyl)-2,6-dimetoxifenyl]-3-metoxy-6-metylpyrazín-2-amín.
94. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 2-[2-chlór-4-(2-metoxyetoxy)fenyl]-N-(1-etylpropyl)-3-metoxy-6-metylpyrazín-2-amín.
95. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 5-[4-(difluórmetoxy)-2-metoxifenyl]-N-(1-etylpropyl)-3-metoxy-6-metylpyrazín-2-amín.
96. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 5-{2-[(dimetylamino)metyl]-4-metoxifenyl}-N-(1-etylpropyl)-3-metoxy-6-metylpyrazín-2-amín.

97. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je (2-{5-[(1-etylpropyl)amino]-6-metoxy-3-metylpyrazín-2-yl}-5-metoxifenyl)metanol.
98. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 5-[4-(difluórmetyoxy)-2-metoxifenyl]-3-etyl-N-(1-etylpropyl)-6-metoxypyrazín-2-amín.
99. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 2-(2-chlór-4-propoxyfenyl)-3,6-dietyl-5-(1-etylpropoxy)pyrazín.
100. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 2-[2-chlór-4-(cyklopropylmetoxy)fenyl]-3,6-dietyl-5-(1-etylpropoxy)pyrazín.
101. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 2-[2-chlór-4-(2-fluóretoxy)fenyl]-3,6-dietyl-5-(1-etylpropoxy)pyrazín.
102. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je N-(1-etylpropyl)-5-(4-izopropoxy-2-metoxifenyl)-3-metoxy-6-metylpyrazín-2-amín.
103. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 2-(4-{[*terc*-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-2-izopropoxyfenyl)-3,6-dietyl-5-(1-etylpropoxy)pyrazín.
104. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 2-(4-etoxy-2-metoxifenyl)-3,6-dietyl-5-(1-etylpropoxy)pyrazín.
105. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 2-(2,6-dimetoxifenyl)-3,6-dietyl-5-(1-etylbutoxy)pyrazín.
106. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 4-{3-etyl-5-[(1-etylpropyl)amino]-6-metoxypyrazín-2-yl}-3-metoxyfenol.
107. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 6-etyl-N-(1-etylpropyl)-5-(4-izopropoxy-2-metoxifenyl)-3-metoxypyrazín-2-amín.

108. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 4-[3,6-dietyl-5-(1-izopropyl-2-metylpropoxy)pyrazín-2-yl]-3-etylfenol.
109. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 3-etyl-N-(1-etylpropyl)-5-[4-fluór-2-(trifluórmetyl)fenyl]-6-metoxypyrazín-2-amín.
110. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 2,5-dietyl-3-(1-izopropyl-2-metylpropoxy)-6-mezitylpyrazín.
111. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 2,5-dietyl-3-(1-etylpropoxy)-6-(4-metoxy-2-metylfenyl)pyrazín.
112. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 2,5-dietyl-3-[4-metoxy-2-(trifluórmetyl)fenyl]-6-(1-propylbutoxy)pyrazín.
113. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 6-chlór-5-[2-metoxy-4-(trifluórmetoxi)fenyl]pyrazín-2-amín.
114. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 2-(4-butoxy-2-chlórfenyl)-3,6-dietyl-5-(1-etylbutoxy)pyrazín.
115. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 3-bróm-N-(1-etylpropyl)-6-metoxy-5-[2-metoxy-4-(trifluórmetoxi)fenyl]pyrazín-2-amín.
116. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 2-(4-{{*tert*-butyl(dimetyl)silyl}oxy}-2-etoxifyenyl)-3,6-dietyl-5-(1-etylpropoxy)pyrazín.
117. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 6-metoxy-5-[2-metoxy-4-(trifluórmetoxi)fenyl]pyrazín-2-ylformamid.
118. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 2,5-dietyl-3-(2-etylbutyl)-6-[2-metoxy-4-(trifluórmetoxi)fenyl]pyrazín.

119. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 2,5-dietyl-3-(1-etylpropoxy)-6-(2-izopropoxy-4-propoxyfenyl)pyrazín.
120. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 2-(*sek*-butyltio)-5-(2,4-dichlórfenyl)-3,6-dietylpyrazín.
121. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 5-(4-chlór-2,6-dimetoxyfenyl)-6-metoxypyrazín-2-amín.
122. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-metyl-4-chlórfenyl)pyrazín-2-amín.
123. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-metyl-4-fluórfenyl)pyrazín-2-amín.
124. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 3,6-dietyl-N,N-(2-metoxyetyl)-5-(2,4-dichlórfenyl)pyrazín-2-amín.
125. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 3,6-dietyl-N-propyl-N-(cyklopropylmetyl)-5-(2,4-dichlórfenyl)pyrazín-2-amín.
126. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 3,6-dietyl-2-(1-etylpropoxy)-5-(2-metoxy-4,6-dimetylfenyl)pyrazín.
127. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 3,6-dietyl-2-(1-etylpropoxy)-5-(2,4-dichlórfenyl)pyrazín.
128. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 3,6-dietyl-2-(1-etylpropoxy)-5-(2-hydroxy-4,6-dimetylfenyl)pyrazín.
129. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 3,6-dietyl-2-(1-etylpropoxy)-5-(2,4-dichlórfenyl)pyrazín.

130. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 3,6-dietyl-N-(1-metoxo-2-butyl)-5-(2,4-dimetoxyfenyl)pyrazín-2-amín.
131. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 2-(2,4-dichlórfenyl)-5-[2-(metoxymetyl)pyrolidín-1-yl]-3,6-dimetylpyrazín.
132. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 2-(2,4-dimetoxyfenyl)-5-[2-(metoxymetyl)pyrolidín-1-yl]-3,6-dimetylpyrazín.
133. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 3,6-dimetyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-metyl-4-chlórfenyl)pyrazín-2-amín.
134. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 3,6-dimetyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-trifluórmetyl-4-dimetylaminofenyl)pyrazín-2-amín.
135. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-trifluórmetoxo-4-metoxifenyl)pyrazín-2-amín.
136. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-metoxo-trifluórmetylfenyl)pyrazín-2-amín.
137. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-trifluórmetyl-4-metoxifenyl)pyrazín-2-amín.
138. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 3,6-dietyl-N-(1-etylpropyl)-5-(2-metoxo-4-metylfenyl)pyrazín-2-amín.
139. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 3,6-dietyl-N-(1-metoxo-2-butyl)-5-(2-chlór-4-dimetylaminofenyl)pyrazín-2-amín.
140. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 3,6-dietyl-N-(1-metylpropyl)-5-(2-chlór-4-dimetylaminofenyl)pyrazín-2-amín.

141. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 3,6-dietyl-N-(2-metylpropyl)-5-(2-chlór-4-dimetylaminofenyl)pyrazín-2-amín.
142. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 3,6-dietyl-N-(2-fenyletyl)-5-(2-chlór-4-dimetylfenyl)pyrazín-2-amín.
143. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 3,6-dietyl-N-(1-propylbutyl)-5-(2-trifluórmetyl-4-dimetylaminofenyl)pyrazín-2-amín.
144. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 3,6-dietyl-N-(1-metoxi-2-butyl)-5-(2-trifluórmetyl-4-dimetylaminofenyl)pyrazín-2-amín.
145. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 2-(2,6-dimetoxi-4-chlórfenyl)-6-etyl-5-(1-etylpropoxy)-3-metoxypyrazín.
146. Zlúčenina podľa nároku 3, ktorou je 2-(2-metoxi-5-trifluórmetoxifyfenyl)-3-etyl-6-metylamino-5-(1-etylpropoxy)pyrazín.
147. Spôsob liečenia poruchy alebo ochorenia CNS, vyznačujúci sa tým, že pacientovi, ktorý takéto liečenie potrebuje, sa podáva 0,1 až 140 mg na kg telesnej hmotnosti na deň zlúčeniny podľa nároku 3.
148. Spôsob podľa nároku 147, vyznačujúci sa tým, že poruchou alebo ochorením CNS je porucha spojená so stavom úzkosti, porucha spojená so stresom alebo porucha prijímania potravy.
149. Farmaceutický prípravok, vyznačujúci sa tým, že obsahuje farmaceutický prijateľný nosič a zlúčeninu podľa nároku 3.
150. Zlúčenina podľa nároku 3, kde pri štandardnom in vitro teste naväzovania na CRF receptor má zlúčenina hodnotu IC_{50} menšiu alebo rovnú 1 μM .
151. Spôsob modulácie funkcie CRF receptora, vyznačujúci sa tým, že pacientovi, ktorý túto modifikáciu potrebuje, sa podáva účinné množstvo zlúčeniny podľa nároku 3.

152. Spôsob liečenia poruchy alebo ochorenia CNS, vyznačujúci sa tým, že pacientovi, ktorý toto liečenie potrebuje, sa podáva účinné množstvo zlúčeniny podľa nároku 3.
153. Spôsob podľa nároku 152, vyznačujúci sa tým, že poruchou alebo ochorením CNS je porucha spojená so stavom úzkosti, porucha spojená so stresom alebo porucha prijímania potravy.
154. Zlúčenina podľa nároku 3, kde pri štandardnom in vitro funkčnom teste sodíkových kanálikov zlúčenina nevykazuje akúkoľvek štatisticky významnú aktivitu na hladine významnosti $p < 0,05$.
155. Spôsob podľa nároku 152, vyznačujúci sa tým, že ochorením alebo poruchou CNS je depresia alebo bipolárna porucha.
156. Spôsob podľa nároku 152, vyznačujúci sa tým, že ochorením alebo poruchou CNS je anorexia nervosa, bulimia nervosa alebo obezita.
157. Spôsob podľa nároku 152 vyznačujúci sa tým, že pri štandardnom in vitro teste naväzovania na CRF receptor má zlúčenina hodnotu IC_{50} menšiu alebo rovnú $1 \mu M$.
158. Spôsob podľa nároku 152 vyznačujúci sa tým, že pri štandardnom in vitro teste naväzovania na CRF receptor má zlúčenina hodnotu IC_{50} menšiu alebo rovnú 100 nM .
159. Spôsob podľa nároku 152 vyznačujúci sa tým, že pri štandardnom in vitro teste naväzovania na CRF receptor má zlúčenina hodnotu IC_{50} menšiu alebo rovnú 10 nM .
160. Spôsob podľa nároku 152 vyznačujúci sa tým, pacientom je človek.
161. Spôsob lokalizácie CRF receptorov vo vzorkách rezov tkaniva, vyznačujúci sa tým, že vzorka tkaniva sa uvedie do kontaktu s detekovateľne značenou zlúčeninou podľa nároku 3, za podmienok, ktoré dovoľujú naväzovanie zlúčeniny na CRF receptory vo vzorke tkaniva, vzorka tkaniva sa premyje, aby sa odstránila nenaviazaná zlúčenina a detekuje sa zostávajúca naviazaná zlúčenina.

162. Balený farmaceutický prípravok, vyznačujúci sa tým, že balenie obsahuje farmaceutický prípravok podľa nároku 149 a návody pre použitie prípravku k liečbe pacienta trpiaceho poruchou spojenou so stavom úzkosti, poruchou spojenou so stresom alebo poruchou prijímania potravy.