



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 06 960 T2 2004.01.29**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 075 478 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 06 960.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP99/03100**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 923 540.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/058533**

(86) PCT-Anmeldetag: **04.05.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **18.11.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **14.02.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **16.04.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.01.2004**

(51) Int Cl.7: **C07D 471/04**
A61K 31/44

(30) Unionspriorität:

9809972 **08.05.1998** **GB**

9809988 **08.05.1998** **GB**

9903268 **12.02.1999** **GB**

(73) Patentinhaber:

**SmithKline Beecham plc, Brentford, Middlesex,
GB**

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

BE, CH, DE, ES, FR, GB, IT, LI, NL

(72) Erfinder:

**JOHNS, Amanda, Harlow, Essex CM19 5AW, GB;
PORTER, Alan,, Roderick, Harlow, Essex CM19
5AW, GB**

(54) Bezeichnung: **PHENYLUREA UND PHENYLTHIO UREA DERIVATE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft Phenylharnstoff und Phenylthioharnstoffderivate und ihre Verwendung als Arzneimittel.

[0002] Viele medizinisch bedeutende biologische Vorgänge werden durch Proteine herbeigeführt, die an den Signaltransduktionswegen beteiligt sind, an denen G-Proteine und/oder sekundäre Boten beteiligt sind.

[0003] Polypeptide und Polynukleotide, die den Human-7-Transmembran-G-Protein-gekoppelten Neuropeptidrezeptor Orexin-1 (HFGAN72) codieren, sind identifiziert worden und in der EP-A-875565, der EP-A-875566 und der WO 96/34877 offenbart.

[0004] Polypeptide und Polynukleotide, die einen zweiten Human-Orexinrezeptor, Orexin-2 (HFGANP), codieren, sind identifiziert worden und in der EP-A-893498 offenbart.

[0005] Polypeptide und Polynukleotide, die Polypeptide codieren, die Liganden für den Orexin-1 Rezeptor darstellen, z.B. Orexin-A (Lig72A), sind in der EP-A-849361 offenbart.

[0006] Orexinrezeptoren finden sich im Säuger als Wirt und können für viele biologische Funktionen verantwortlich sein, wie zum Beispiel pathologische Befunde, einschließlich, jedoch nicht darauf beschränkt, Depression; Ängstlichkeit; Sucht; obsessiv-kompulsive Erkrankung; affektive Neurose/Psychose; depressive Neurose/Erkrankung; Angstneurose; Dysthymie; Verhaltensstörung; affektive Psychose; sexuelle Dysfunktion; psychosexuelle Dysfunktion; Geschlechterkrankung; sexuelle Erkrankung; Schizophrenie; manische Depression; Delirium; Demenz; Imbezillität und Dyskinesie, wie zum Beispiel Chorea Huntington und Gilles-de-la-Tourette-Syndrom; Ernährungsstörungen, wie zum Beispiel Anorexie, Bulimie, Kachexie und Fettleibigkeit; Diabetes, Appetit-/Geschmacksstörungen; Übergeben/Übelkeit; Asthma; Krebs, Parkinson-Krankheit; Cushing-Syndrom/-Krankheit; basophiles Adenoma Prolaktinom; Hyperprolaktinämie; Hypopituitarismus; Hypophysentumor/-adenom; hypothalamische Erkrankungen; Babinski-Fröhlich-Syndrom; Adreno-Hypophyse-Erkrankung; Hypophyse-Erkrankung; Hypophysentumor/-adenom; hypophysäres Wachstumshormon; adrenohypophysäre Hypofunktion; adrenohypophysäre Hyperfunktion; hypothalamischer Hypogonadismus; Kallmann-Syndrom (Anosmie, Hyposmie); funktionelle oder psychogene Amenorrhoe; Hypopituitarismus; hypothalamische Hypothyreose; hypothalamische Funktionsstörung der Nebenniere; idiopathische Hyperprolaktinämie; hypothalamische Störungen des Wachstumshormonmangels; idiopathischer Wachstumshormonmangel; Zwergenwuchs; Riesenwuchs; Akromegalie; gestörte biologische und zirkadiane Rhythmen, und Schlafstörungen im Zusammenhang mit Erkrankungen wie zum Beispiel neurologische Störungen, neuropathischer Schmerz und Ekbon-Syndrom; Herz- und Lungenerkrankungen; akute und dekompensierte Herzinsuffizienz; Hypotension; Hypertension; Harnstauung; Osteoporose; Angina pectoris; Herzinfarkt; ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall; Subarachnoidalblutung; Geschwüre; Allergien; benigne Prostatavergrößerung; chronisches Nierenversagen; Nierenerkrankung; pathologische Glukosetoleranz; Migräne; Hyperalgesie; Schmerz; verstärkte oder übertriebene Schmerzempfindlichkeit, wie zum Beispiel Hyperalgesie, Kausalgie und Allodynie; akuter Schmerz; Verbrennungsschmerz; atypischer Gesichtsschmerz; neuropathischer Schmerz; Rückenschmerzen; komplexes lokales Schmerzsyndrom I und II; arthritische Schmerzen; Schmerzen durch eine Sportverletzung; Schmerzen im Zusammenhang mit einer Infektion, z.B. HIV, Postpolio-Syndrom und Post-Herpes-Neuralgie; Amputationstäuschung; Geburtsschmerzen; Krebschmerzen; nach einer Chemotherapie auftretende Schmerzen, nach einem Schlaganfall auftretende Schmerzen; nach einer Operation auftretende Schmerzen; Neuralgie; Zustände im Zusammenhang mit viszeralen Schmerzen, wie zum Beispiel Reizkolonsyndrom, Migräne und Angina; Harnblaseninkontinenz, z.B. Dranginkontinenz; Toleranz gegen Betäubungsmittel oder Entzug von Betäubungsmitteln; Schlafstörungen, Schlafapnoe; Narkolepsie; Schlaflosigkeit; Parasomnie; Jet-Lag-Syndrom, und neurodegenerative Störungen, einschließlich nosologische Entitäten, wie zum Beispiel Disinhibition-Demenz-Parkinsonoid-Amyotrophie-Komplex; Pallido-Ponto-Substantia nigra-Degeneration, Epilepsie und Krampfanfall auslösende Erkrankungen.

[0007] Versuche haben gezeigt, dass eine zentrale Verabreichung von Orexin-A die Nahrungsaufnahme bei sich frei ernährenden Ratten während eines Zeitraums von 4 Stunden anregt. Dieser Anstieg entspricht etwa dem Vierfachen im Vergleich zu Kontrollratten, die ein Vehikel erhielten. Diese Daten legen nahe, dass Orexin-A ein endogener Appetitregler sein kann. Daher können Antagonisten von Orexinrezeptoren bei der Behandlung von Fettleibigkeit und Diabetes nützlich sein, siehe Cell. 1998, 92, 573–585.

[0008] Untersuchungen durch die Abnahme eines EEG bei schlafenden Ratten haben auch gezeigt, dass eine zentrale Verabreichung von Orexin-A einen von der Dosis abhängigen Anstieg der Wachheit bewirkt, und zwar größtenteils auf Kosten einer Verringerung des REM-Schlafs und des NREM-Schlafs 2, wenn es zu Beginn der normalen Schlafperiode verabreicht wird. Daher können Antagonisten von Orexinrezeptoren bei der Behandlung von Schlafstörungen, einschließlich Schlaflosigkeit, nützlich sein.

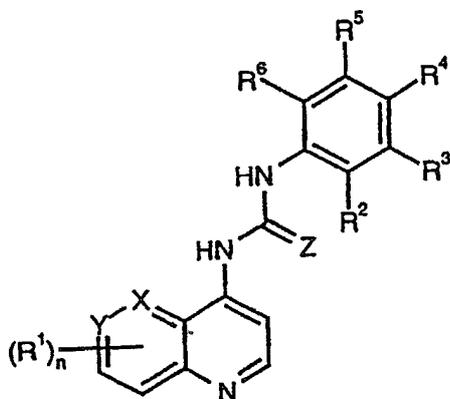
[0009] Die kanadische Anmeldung 2.222.687 offenbart Naphthyridinderivate oder Säureadditionssalze davon, die eine die Acyl-CoA-Cholesterinacyltransferase (ACAT) hemmende Aktivität zeigt, und die Verwendung als ein Mittel zur Behandlung von Hyperlipidämie und Atherosklerose.

[0010] Die vorliegende Erfindung stellt Phenylharnstoff und Phenylthioharnstoffderivate zur Verfügung, die

Nicht-Peptid-Antagonisten von Human-Orexinrezeptoren, insbesondere Orexin-1-Rezeptoren, sind. Insbesondere sind diese Verbindungen potentiell bei der Behandlung von Fettleibigkeit, einschließlich der Fettleibigkeit, die in Diabetespatienten vom Typ 2 (nicht insulinabhängig) beobachtet wird, und/oder Schlafstörungen, nützlich.

[0011] Die Internationale Patentanmeldung PCT/GB98/02437 (veröffentlicht nach dem Prioritätstag der vorliegenden Anmeldung) offenbart verschiedene Phenylharnstoffderivate als Orexinrezeptor-Antagonisten.

[0012] Gemäß der Erfindung wird eine Verbindung der Formel (I) zur Verfügung gestellt:



in der:

einer der Reste X und Y für N steht und der andere für CH steht;

Z Sauerstoff oder Schwefel bedeutet;

R¹ C₁₋₆-Alkyl, (C₂₋₆)Alkenyl oder (C₁₋₆)Alkoxy, Halogen, R⁷CO- oder NR⁸R⁹CO- bedeutet;

R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ unabhängig (C₁₋₆)-Alkyl, (C₂₋₆)-Alkenyl, (C₁₋₆)-Alkoxy oder (C₁₋₆)-Alkylthio, Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, Phenoxy, Naphthyl, Phenyl(C₁₋₆)-alkoxy, Naphthyl(C₁₋₆)-alkoxy, Phenyl(C₁₋₆)-alkyl, Naphthyl(C₁₋₆)-alkyl, R⁷CO-, R⁷SO₂NH-, R⁷CON(R¹⁰)-, NR⁸R⁹-, NR⁸R⁹CO-, -COOR⁸, einen 5- bis 10-gliedrigen monocyclischen oder bicyclischen Ring, der ungesättigt oder gesättigt sein und 1 bis 3 Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, enthalten kann, oder (C₁₋₆)-Alkyl, substituiert durch einen 5- bis 10-gliedrigen monocyclischen oder bicyclischen Ring, der ungesättigt oder gesättigt sein und 1 bis 3 Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, enthalten kann, bedeuten; oder ein benachbartes Paar von R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen oder nicht-aromatischen carbocyclischen oder heterocyclischen Ring bilden, wobei der heterocyclische Ring 1, 2 oder 3 Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, enthält, und wobei der carbocyclische oder heterocyclische Ring unsubstituiert oder am Kohlenstoff oder Stickstoff durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus =O, (C₁₋₄)-Alkyl, -Phenyl(C₁₋₄)-alkyl, Naphthyl(C₁₋₄)-alkyl, Phenyl, Naphthyl, (C₁₋₄)-Alkoxy, (C₁₋₄)-Alkoxy(C₁₋₄)-alkylhydroxy, Hydroxy(C₁₋₄)-alkyl, R^aCO₂-, R^aCO₂(C₁₋₄)-alkyl, Cyano, Cyano(C₁₋₄)-alkyl, R^aR^bN und R^aR^bN(C₁₋₄)-alkyl substituiert sein kann; wobei R^a und R^b unabhängig voneinander aus Wasserstoff und (C₁₋₄)-Alkyl ausgewählt sind.

[0013] R⁷ (C₁₋₆)-Alkyl, Phenyl oder Naphthyl bedeutet; R⁸ und R⁹ unabhängig Wasserstoff, (C₁₋₆)-Alkyl, Phenyl, Naphthyl, Phenyl(C₁₋₆)-alkyl oder Naphthyl(C₁₋₆)-alkyl bedeuten; R¹⁰ Wasserstoff oder (C₁₋₆)-Alkyl bedeutet; und

n für 0, 1, 2 oder 3 steht;

wobei Alkyl geradkettig, verzweigt oder cyclisch sein kann;

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

[0014] Wenn ein Halogenatom in der Verbindung von Formel (I) vorliegt, kann es Fluor, Chlor, Brom oder Jod sein.

[0015] Z bedeutet vorzugsweise Sauerstoff.

[0016] n steht vorzugsweise für 0 oder 1.

[0017] X steht vorzugsweise für N und Y für CH.

[0018] Wenn n 1 ist, ist der Rest R¹ vorzugsweise in der 6- oder 8-Position, insbesondere in der 8-Position.

[0019] R¹ bedeutet vorzugsweise Halogen, z.B. Fluor, oder (C₁₋₆)-Alkoxy, z.B. Methoxy. R¹ ist am stärksten bevorzugt Fluor.

[0020] Wenn einer der Reste R¹ bis R⁶ einen (C₁₋₆)-Alkylrest umfasst, ob alleine oder als Teil eines größeren Restes, z.B. eines Alkoxy- oder Alkylthioestes, kann der Alkylrest geradkettig, verzweigt oder cyclisch sein, er enthält vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome und ist am stärksten bevorzugt Methyl oder Ethyl.

[0021] Wenn einer der Reste R¹ bis R⁶ einen (C₂₋₆)-Alkenylrest umfasst, ob alleine oder als Teil eines größeren Restes, kann der Alkenylrest geradkettig, verzweigt oder cyclisch sein.

[0022] Wenn einer der Reste R¹ bis R⁶ einen (C₂₋₆)-Alkenylrest umfasst, ob alleine oder als Teil eines größeren

ren Restes, kann der Alkenylrest geradkettig, verzweigt oder cyclisch sein, er enthält vorzugsweise 2 bis 4 Kohlenstoffatome und ist am stärksten bevorzugt Allyl.

[0023] Geeignete mögliche Substituenten für (C₁₋₆)-Alkyl-, (C₂₋₆)-Alkenyl-, (C₁₋₆)-Alkoxy- und (C₁₋₆)-Alkylthio-reste umfassen einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus Halogen, z.B. Fluor, (C₁₋₆)-Alkoxy, z.B. Methoxy, Hydroxy, Carboxy und (C₁₋₆)-Alkylester davon, Amino-, mono- oder di-(C₁₋₆)-Alkylamino und Cyano.

[0024] Wenn er hier verwendet wird, umfasst der Begriff "Aryl", ob alleine oder als Teil eines größeren Restes, gegebenenfalls substituierte Arylreste, wie zum Beispiel Phenyl und Naphthyl, vorzugsweise Phenyl. Der Arylrest kann bis zu 5, vorzugsweise 1, 2 oder 3 mögliche Substituenten aufweisen. Beispiele für geeignete Substituenten umfassen Halogen, (C₁₋₄)-Alkyl, z.B. Methyl, (C₁₋₄)-Halogenalkyl, z.B. Trifluormethyl, (C₁₋₄)-Alkoxy, z.B. Methoxy, (C₁₋₄)-Alkoxy(C₁₋₄)-alkyl, z.B. Methoxymethyl, Hydroxy, Carboxy und (C₁₋₆)-Alkylester davon, Amino, Nitro, Arylsulphonyl, z.B. p-Toluolsulphonyl, und (C₁₋₄)-Alkylsulphonyl, z.B. Methansulphonyl.

[0025] Wenn einer der Reste R² bis R⁶ Heterocyclyl oder Heterocyclyl(C₁₋₆)-alkyl bedeutet, ist der Heterocyclrest ein 5- bis 10-gliedriger monocyclischer oder bicyclischer Ring, der gesättigt oder ungesättigt sein kann und 1, 2 oder 3 Heteroatome enthält, ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel; zum Beispiel Pyrrolidin, Oxazol, Morpholin, Pyrimidin oder Phthalimid. Ein Ring, der ein oder zwei Stickstoffatome enthält, wird bevorzugt.

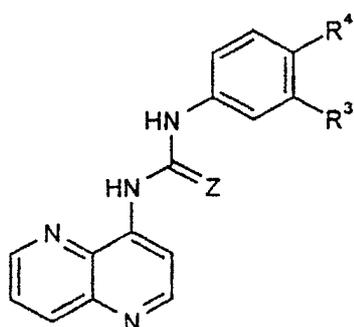
[0026] Der Heterocyclylrest kann bis zu 5, vorzugsweise 1, 2 oder 3 mögliche Substituenten aufweisen. Beispiele für geeignete Substituenten umfassen Halogen, (C₁₋₄)-Alkyl, z.B. Methyl, (C₁₋₄)-Halogenalkyl, z.B. Trifluormethyl, (C₁₋₄)-Alkoxy, z.B. Methoxy, (C₁₋₄)-Alkoxy(C₁₋₄)-alkyl, z.B. Methoxymethyl, Hydroxy, Carboxy und (C₁₋₆)-Alkylester davon, Amino, Nitro, Aryl-sulphonyl, z.B. p-Toluolsulphonyl, und (C₁₋₄)-Alkylsulphonyl, z.B. Methansulphonyl.

[0027] Wenn ein benachbartes Paar von R² bis R⁶ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen carbocyclischen oder heterocyclischen Ring bilden, ist dies ein 5- bis 7-gliedriger Ring, der aromatisch oder nicht aromatisch sein kann. Heterocyclische Ringe enthalten vorzugsweise 1, 2 oder 3 Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel; zum Beispiel Oxazol, Imidazol, Thiophen, Pyran, Dioxan, Pyrrol oder Pyrrolidin. Ein Ring, der ein oder zwei Stickstoffatome und ein Sauerstoffatom enthält, wird bevorzugt. Es wird besonders bevorzugt, dass der Stickstoff direkt an die R⁴-Position gebunden ist. Ein carbocyclischer oder heterocyclischer Ring, der durch ein benachbartes Paar von R² bis R⁶ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, gebildet wird, kann gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten, z.B. bis zu 3 Substituenten, am Kohlenstoff oder Stickstoff substituiert sein. Beispiele für geeignete Substituenten umfassen =O, (C₁₋₄)-Alkyl, z.B. Methyl, Aryl(C₁₋₄)-alkyl, z.B. Benzyl oder 3-Phenylpropyl, Aryl, z.B. Phenyl, (C₁₋₄)-Alkoxy, z.B. Methoxy, (C₁₋₄)-Alkoxy(C₁₋₄)-alkyl, z.B. Methoxymethyl, Hydroxy, Hydroxy(C₁₋₄)-alkyl, z.B. Hydroxyethyl, R^aCO₂-, R^aCO₂(C₁₋₄)-Alkyl, z.B. Carboethoxypropyl, Cyano, Cyano(C₁₋₄)-alkyl, z.B. 3-Cyanopropyl, R^aR^bN und R^aR^bN(C₁₋₄)-Alkyl; wobei R^a und R^b unabhängig aus Wasserstoff und (C₁₋₄)-Alkyl ausgewählt sind.

[0028] Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen ist diejenige, in der R² bis R⁶ unabhängig Wasserstoff, Halogen, (C₁₋₆)-Alkoxy, z.B. Methoxy, (C₁₋₆)-Alkylthio, z.B. Methylthio, oder NR⁸R⁹ bedeuten, wobei R⁸ und R⁹ vorzugsweise (C₁₋₆)-Alkyl, z.B. Dimethylamino, bedeuten, und mindestens einer der Reste R² bis R⁶ nicht Wasserstoff ist; oder ein benachbartes Paar von R² bis R⁶ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen gegebenenfalls substituierten 5- bis 7-gliedrigen heterocyclischen Ring, z.B. einen 6- oder 7-gliedrigen, nicht aromatischen heterocyclischen Ring oder einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen heterocyclischen Ring bilden.

[0029] Weitere bevorzugte Gruppen von Verbindungen sind diejenigen, in denen R², R⁵ und R⁶ Wasserstoff oder R², R^a und R⁶ Wasserstoff bedeuten. Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen ist diejenige, in der entweder R³ und R^a oder R³ und R⁵ kein Wasserstoff sind.

[0030] Eine Gruppe von Verbindungen gemäß der Erfindung, die erwähnt werden kann, sind die Verbindungen der Formel (Ia):



in der:

Z Sauerstoff oder Schwefel bedeutet;

R^3 und R^4 unabhängig Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{1-6}) -Alkoxy, Aryloxy, CF_3O , (C_{1-6}) -Alkylthio, R^7CO- , R^7SO_2NH- , $R^7CON(R^{10})-$, NR^8R^9 , NR^8R^9CO- oder Heterocyclyl bedeuten; oder R^3 und R^4 zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen gegebenenfalls substituierten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring bilden;

R^7 (C_{1-6}) -Alkyl oder Aryl bedeutet;

R^8 und R^9 unabhängig Wasserstoff, (C_{1-6}) -Alkyl, Aryl oder (C_{1-6}) -Alkylaryl bedeuten; und

R^{10} Wasserstoff oder (C_{1-6}) -Alkyl bedeutet;

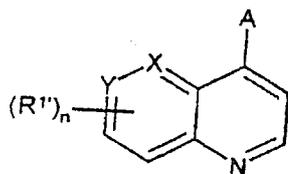
oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

[0031] Besondere Verbindungen gemäß der Erfindung umfassen diejenigen, die in den Beispielen erwähnt sind, sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze.

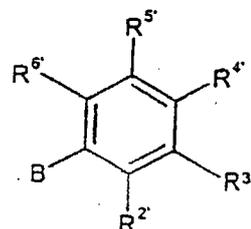
[0032] Es ist ersichtlich, dass zur Verwendung in Medizin die Salze der Verbindungen der Formel (I) pharmazeutisch verträglich sein sollten. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Salze sind für die Fachleute offensichtlich und umfassen Säureadditionssalze, die mit anorganischen Säuren, z.B. Salz-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Salpeter- oder Phosphorsäure; und organischen Säuren gebildet sind, z.B. Bernstein-, Malein-, Essig-, Fumar-, Zitronen-, Wein-, Benzoe-, p-Toluolsulphon-, Methansulphon- oder Naphthalensulphonsäure. Andere Salze, z.B. Oxalate, können zum Beispiel bei der Isolation von Verbindungen der Formel (I) verwendet werden und sind im Umfang dieser Erfindung enthalten. Im Umfang der Erfindung sind auch Solvate und Hydrate von Verbindungen der Formel (I) enthalten.

[0033] Die Erfindung erstreckt sich auf alle isomeren Formen, einschließlich Stereoisomere und geometrische Isomere der Verbindungen der Formel (I), einschließlich Enantiomere und Gemische davon, z. B. Raze-mate. Die verschiedenen isomeren Formen können durch herkömmliche Verfahren getrennt oder aufgelöst werden, oder es kann jedes gegebene Isomer durch herkömmliche synthetische Verfahren oder durch stereospezifische oder asymmetrische Synthesen erhalten werden.

[0034] Nach einem weiteren Merkmal der Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) und Salzen davon zur Verfügung gestellt, umfassend das Kuppeln einer Verbindung der Formel (II):



mit einer Verbindung der Formel (III):



wobei A und B geeignete funktionelle Gruppen sind, um bei Kupplung die $-NHCONH-$ oder $-NHCSNH-$ Einheit zu bilden; n, X und Y wie in Formel (I) definiert sind; und R^1 bis R^6 die in Formel (I) definierten Reste R^1 bis R^6 oder dazu umwandelbare Reste sind; und danach gegebenenfalls und falls erforderlich und in jeder beliebigen Reihenfolge Umwandeln irgendeines der Reste R^1 bis R^6 , wenn sie von R^1 bis R^6 verschieden sind, jeweils in R^1 bis R^6 , und/oder Bilden eines pharmazeutisch verträglichen Salzes.

[0035] Geeignete Beispiele der Reste A und B sind

(i) A und B stehen für $-NH_2$

(ii) einer der Reste A und B steht für $-CON_3$ und der andere für $-NH_2$

(iii) einer der Reste A und B steht für $-CO_2H$ und der andere für $-NH_2$

(iv) einer der Reste A und B steht für $-N=C=O$ und der andere für $-NH_2$

(v) einer der Reste A und B steht für $-N=C=S$ und der andere für $-NH_2$

(vi) einer der Reste A und B steht für $-NHCOL$ und der andere für $-NH_2$

(vii) einer der Reste A und B steht für Halogen und der andere für $-NHCONH_2$.

wobei L eine Abgangsgruppe ist, wie zum Beispiel Chlor, Brom, Imidazol oder Phenoxy oder Phenylthio, gegebenenfalls zum Beispiel mit Halogen, z. B. Chlor, substituiert.

[0036] Wenn A und B beide für $-NH_2$ stehen, erfolgt die Umsetzung im Allgemeinen in Gegenwart eines Harnstoff-Kupplungsreagens, wie zum Beispiel Carbonyldiimidazol.

[0037] Wenn einer der Reste A und B für $-CO_2H$ und der andere für $-NH_2$ steht, erfolgt die Umsetzung im Allgemeinen in Gegenwart eines Mittels wie zum Beispiel Diphenylphosphorylazid und in Gegenwart einer Base, wie zum Beispiel Triethylamin.

[0038] Wenn einer der Reste A und B für $-N=C=O$ oder $-N=C=S$ und der andere für $-NH_2$ steht, wird die Umsetzung geeigneterweise in einem inerten Lösungsmittel, z.B. Dimethylformamid oder Dichlormethan und/oder Toluol bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur, vorzugsweise Raumtemperatur, durchgeführt.

[0039] Wenn einer der Reste A und B für $-CON_3$ oder $-CO_2H$ und der andere für $-NH_2$ steht, wird die Umsetzung geeigneterweise in einem inerten Lösungsmittel, z.B. Toluol oder Dimethylformamid bei erhöhter Temperatur durchgeführt.

[0040] Wenn einer der Reste A und B für $-NHCOL$ und der andere für $-NH_2$ steht, wird die Umsetzung geeigneterweise in einem inerten Lösungsmittel, z.B. Dichlormethan, bei Umgebungstemperatur, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, z. B. Triethylamin; oder in Dimethylformamid bei Umgebungstemperatur oder erhöhter Temperatur durchgeführt.

[0041] Wenn einer der Reste A und B für Halogen und der andere für $-NHCONH_2$ steht, wird die Umsetzung geeigneterweise in einem inerten Lösungsmittel, z.B. Toluol, bei erhöhter Temperatur, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, durchgeführt.

[0042] Geeignete Beispiele für Verbindungen mit den Resten $R^{1'}$ bis $R^{6'}$, die jeweils zu R^1 bis R^6 umwandelbar sind, umfassen Verbindungen, in denen einer oder mehrere der Reste $R^{2'}$ bis $R^{6'}$ für OH oder NH_2 stehen, und Verbindungen, in denen ein benachbartes Paar von $R^{2'}$ bis $R^{6'}$ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen kondensierten Pyrrol-ring bedeuten, der am Stickstoff unsubstituiert ist, in diesem Fall ergibt die Behandlung mit einer Base, z.B. Natriumhydrid, und Umsetzung mit einem Elektrophil, z.B. Methyljod, Benzylchlorid oder Benzolsulfonylchlorid, den entsprechenden Substituenten am Pyrrolstickstoff.

[0043] Verbindungen der Formeln (II) und (III), in denen die Reste A und B für $-NH_2$, $-N=C=S$ oder Halogen stehen, sind bekannte Verbindungen oder können analog zu bekannten Verbindungen hergestellt werden.

[0044] Verbindungen der Formeln (II) und (III), in denen die Reste A und B für $-N=C=O$ stehen, können durch Behandeln einer Verbindung der Formel (II) hergestellt werden, in der:

- (i) A oder B für Amino steht, mit Phosgen oder einem Phosgenäquivalent in Gegenwart eines Basenüberschusses oder eines inerten Lösungsmittels;
- (ii) A oder B für Acylazid (CON_3) steht, über das Nitren, durch thermische Umlagerung unter Verwendung von herkömmlichen Bedingungen (Ref. L. S. Trifonov et al., Helv. Chim. Acta, 1987, 70, 262); oder
- (iii) A oder B für $-CONH_2$ steht, über das Nitren-Zwischenprodukt unter Verwendung von herkömmlichen Bedingungen.

[0045] Verbindungen der Formeln (II) und (III), wobei A oder B für $-NHCOL$ steht, können durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (II) oder (III), in der A oder B für $-NH_2$ steht, mit Phosgen oder einem Phosgenäquivalent in einem inerten Lösungsmittel bei einer geringen Temperatur, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, z.B. Triethylamin, hergestellt werden.

[0046] Beispiele für Phosgenäquivalente umfassen Triphosgen, Carbonyldiimidazol, Phenylchlorformiat und Phenylchlorthioformiat.

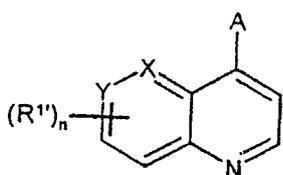
[0047] Verbindungen der Formeln (II) und (III), wobei A oder B für $-NHCONH_2$ steht, können aus Verbindungen der Formeln (II) und (III), wobei A oder B für $-NH_2$ steht, durch Umsetzen mit einem Isocyanat unter herkömmlichen Bedingungen hergestellt werden.

[0048] Die Verbindungen der Formel (I) können alleine oder als Verbindungsbibliotheken, die mindestens 2, z. B. 5 bis 1000, vorzugsweise 10 bis 100, Verbindungen der Formel (I) umfassen, hergestellt werden. Verbindungsbibliotheken können durch einen kombinatorischen "Teilen-und-Mischen"-Ansatz ("split and mix") oder durch eine mehrfache parallele Synthese unter Verwendung entweder einer Lösungsphasen- oder einer Festphasenchemie durch Verfahren, die den Fachleuten bekannt sind, hergestellt werden.

[0049] Somit wird nach einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung eine Verbindungsbibliothek, umfassend mindestens 2 Verbindungen der Formel (I) oder pharmazeutisch verträgliche Salze davon, zur Verfügung gestellt.

[0050] Neuartige Zwischenprodukte der Formeln (II) und (III) sind auch Teil dieser Erfindung.

[0051] Nach einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung wird eine Verbindung der Formel (II) zur



wobei A für $-CON_3$, $-NH_2$, $-CO_2H$, $-N=C=O$, $-N=C=S$, $-NHCOL$, $-NHCONH_2$ oder Halogen steht; L eine Abgangsgruppe ist; n, X und Y wie in Formel (I) definiert sind; und $R^{1'}$ der wie in Formel (I) definierte Rest R^1 oder ein dazu umwandelbarer Rest ist.

[0052] Pharmazeutisch verträgliche Salze können auf herkömmliche Weise durch Umsetzen mit der geeigneten Säure oder dem Säureabkömmling hergestellt werden.

[0053] Die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze sind nützlich zur Behandlung von Erkrankungen oder Störungen, bei denen ein Antagonist eines Human-Orexinrezeptors erforderlich ist, wie zum Beispiel Fettleibigkeit und Diabetes; Prolaktinom; Hypoprolaktinämie; hypothalamische Störungen des Wachstumshormonmangels; idiopathischer Wachstumshormonmangel; Cushing-Syndrom/Erkrankung; hypothalamisch-adrenale Dysfunktion; Zwergwuchs; Schlafstörungen; Schlafapnoe; Narkolepsie; Schlaflosigkeit; Parasomnie; Jet-Lag-Syndrom; Schlafstörungen im Zusammenhang mit Erkrankungen, wie zum Beispiel neurologische Störungen, neurophatische Schmerzen und Ekbon-Syndrom; Herz- und Lungenerkrankungen; Depression; Ängstlichkeit; Sucht; obsessiv-kompulsive Erkrankung; affektive Neurose/Psychose; depressive Neurose/Erkrankung; Angstneurose; Dysthymie; Verhaltensstörung; affektive Psychose; sexuelle Dysfunktion; psychosexuelle Dysfunktion; Geschlechterkrankung; sexuelle Erkrankung; Schizophrenie; manische Depression; Delirium; Demenz; Bulimie und Hypopituitarismus.

[0054] Die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze sind besonders nützlich zur Behandlung von Fettleibigkeit, einschließlich Fettleibigkeit im Zusammenhang mit Diabetes vom Typ 2 und Schlafstörungen.

[0055] Andere Krankheiten oder Störungen, die gemäß der Erfindung behandelt werden können, umfassen gestörte biologische und zirkadiane Rhythmen; adrenehypophysäre Erkrankung; Hypophysenkrankung; Hypophysentumor/-adenom; adrenehypophysäre Hypofunktion; funktionelle oder psychogenische Amenorrhoe; adrenehypophysäre Hyperfunktion; Migräne, Hyperalgesie; Schmerz; verstärkte oder übertriebene Schmerzempfindlichkeit, wie zum Beispiel Hyperalgesie, Kausalgie und Allodynie; akuter Schmerz; Verbrennungsschmerz; atypischer Gesichtsschmerz; neuropathischer Schmerz; Rückenschmerzen; komplexes lokales Schmerzsyndrom I und II; arthritische Schmerzen; Schmerzen durch eine Sportverletzung; Schmerzen im Zusammenhang mit einer Infektion, z.B. HIV, Postpolio-Syndrom und Post-Herpes-Neuralgie; Amputationstäuschung; Geburtsschmerzen; Krebschmerzen; nach einer Chemotherapie auftretende Schmerzen, nach einem Schlaganfall auftretende Schmerzen; nach einer Operation auftretende Schmerzen; Neuralgie; und Toleranz gegen Betäubungsmittel oder Entzug von Betäubungsmitteln.

[0056] Die Erfindung stellt auch die Verwendung einer Verbindung (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von oder Vorbeugung gegen Erkrankungen oder Störungen zur Verfügung, bei denen ein Antagonist eines Human-Orexinrezeptors erforderlich ist, umfassend das Verabreichen an einen Patienten, der dies benötigt, einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon.

[0057] Die Erfindung stellt auch eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung in der Behandlung oder Prophylaxe von Erkrankungen oder Störungen zur Verfügung, bei denen ein Antagonist eines Human-Orexinrezeptors erforderlich ist.

[0058] Die Erfindung stellt auch die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon bei der Herstellung eines Medikaments für die Behandlung oder Prophylaxe von Erkrankungen oder Störungen zur Verfügung, bei denen ein Antagonist eines Human-Orexinrezeptors erforderlich ist.

[0059] Zur Verwendung in der Therapie werden die Verbindungen der Erfindung normalerweise als ein Arzneimittel verabreicht. Die Erfindung stellt auch ein Arzneimittel zur Verfügung, umfassend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

[0060] Die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze können durch jedes günstige Verfahren verabreicht werden, z.B. durch orale, parenterale, bukkale, sublinguale, nasale, rektale oder transdermale Verabreichung, und die Arzneimittel können entsprechend angepasst werden.

[0061] Die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, die wirksam sind, wenn sie oral gegeben werden, können als Flüssigkeiten oder Feststoffe formuliert werden, z.B. als Sirupe, Suspensionen, Emulsionen, Tabletten, Kapseln oder Pastillen.

[0062] Eine flüssige Formulierung wird im Allgemeinen aus einer Suspension oder Lösung des Wirkstoffs in einem oder mehreren geeigneten flüssigen Träger(n), z. B. einem wässrigen Lösungsmittel, wie zum Beispiel Wasser, Ethanol oder Glycerin, oder einem nicht wässrigen Lösungsmittel, wie zum Beispiel Polyethylenglykol oder einem Öl, bestehen. Die Formulierung kann auch ein Suspensionsmittel, Konservierungsmittel, Geschmacks- und/oder Färbemittel enthalten.

[0063] Eine Zusammensetzung in Form einer Tablette kann unter Verwendung jedes geeigneten Arzneimittels, das routinemäßig zur Herstellung von festen Formulierungen verwendet wird, wie zum Beispiel Magnesiumstearat, Stärke, Lactose, Saccharose und Cellulose, hergestellt werden. Eine Zusammensetzung in Form einer Kapsel kann unter Verwendung von routinemäßigen Einkapselungsverfahren hergestellt werden, z. B. können Pellets, die den Wirkstoff enthalten, unter Verwendung von Standardträgern hergestellt und dann in eine harte Gelatinekapsel gefüllt werden; alternativ kann eine Dispersion oder Suspension unter Verwendung jedes geeigneten pharmazeutischen Trägers hergestellt werden, z. B. wässrige Gumme, Cellulosen, Silikate oder Öle, und die Dispersion oder Suspension kann dann in eine weiche Gelatinekapsel gefüllt werden.

[0064] Typische parenterale Zusammensetzungen bestehen aus einer Lösung oder Suspension des Wirk-

stoffs in einem sterilen wässrigen Träger oder einem parenteral verträglichen Öl, z. B. Polyethylenglykol, Polyvinylpyrrolidon, Lecithin, Erdnussöl oder Sesamöl. Alternativ kann die Lösung lyophilisiert und dann mit einem geeigneten Lösungsmittel kurz vor der Verabreichung rekonstituiert werden.

[0065] Zusammensetzungen für die nasale Verabreichung können zweckmäßig als Aerosole, Tropfen, Gel und Pulver formuliert werden. Aerosol-Formulierungen umfassen typischerweise eine Lösung oder feine Suspension des Wirkstoffs in einem pharmazeutisch verträglichen, wässrigen oder nicht wässrigen Lösungsmittel und werden normalerweise in einfachen oder mehrfachen Dosismengen in steriler Form in einem versiegelten Behälter angeboten, der die Form einer Kartusche oder einer Nachfüllpackung zur Verwendung mit einer Sprühhvorrichtung haben kann. Alternativ kann der versiegelte Behälter eine Einweg-Abgabevorrichtung sein, wie zum Beispiel ein nasaler Inhalator mit einer Dosis oder eine Aerosol-Abgabevorrichtung mit einem Dosierventil. Wenn die Dosierungsform eine Aerosol-Abgabevorrichtung umfasst, enthält sie ein Treibmittel, das ein Druckgas, z. B. Luft, oder ein organisches Treibmittel sein kann, wie zum Beispiel ein Fluorchlorkohlenwasserstoff oder Fluorkohlenwasserstoff. Aerosol-Dosierungsformen können auch die Form von Pumpzerstäubern haben.

[0066] Zusammensetzungen, die für eine bukkale oder sublinguale Verabreichung geeignet sind, umfassen Tabletten und Pastillen, bei denen der Wirkstoff mit einem Träger, wie zum Beispiel Zucker und Akazie, Tragantgummi oder Gelatine und Glycerin, formuliert wird.

[0067] Zusammensetzungen zur rektalen Verabreichung liegen zweckmäßig in der Form von Zäpfchen vor, die eine herkömmliche Zäpfchengrundlage, wie zum Beispiel Kakaobutter, enthalten.

[0068] Zusammensetzungen, die zur transdermalen Verabreichung geeignet sind, umfassen Salben, Gele und Pflaster.

[0069] Vorzugsweise liegt die Zusammensetzung in einer Einheitsdosisform, wie zum Beispiel Tablette, Kapsel oder Ampulle, vor.

[0070] Die Dosis der Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, die bei der Behandlung oder Prophylaxe der oben erwähnten Störungen oder Erkrankungen verwendet wird, variiert auf übliche Weise in Abhängigkeit von der besonderen Störung oder Erkrankung, die behandelt wird, dem Gewicht des Patienten und anderen ähnlichen Faktoren. Als allgemeine Regel können jedoch geeignete Einheitsdosen 0,05 bis 1000 mg, eher geeignet 0,05 bis 500 mg, sein. Einheitsdosen können mehr als einmal am Tag verabreicht werden, zum Beispiel zwei- oder dreimal am Tag, so dass die gesamte Tagesdosis im Bereich von etwa 0,01 bis 100 mg/kg liegt; und eine derartige Therapie kann sich über mehrere Wochen oder Monate erstrecken. Im Fall von pharmazeutisch verträglichen Salzen werden die obigen Zahlen als die Stammverbindung von Formel (I) berechnet.

[0071] Es werden keine toxikologischen Wirkungen angezeigt/erwartet, wenn eine Verbindung der Formel (I) im vorstehend erwähnten Dosierungsbereich verabreicht wird.

[0072] Das Human-Orexin-A hat die Aminosäuresequenz:

pyroGlu Pro Leu Pro Asp Cys Cys Arg Gln Lys Thr Cys Ser Cys Arg Leu

1 5 10 15

Tyr Glu Leu Leu His Gly Ala Gly Asn His Ala Ala Gly Ile Leu Thr

20 25 30

Leu-NH₂

[0073] Orexin-A kann in Screeningverfahren für Verbindungen verwendet werden, die die Ligeandenaktivierung des Orexin-1-Rezeptors hemmen.

[0074] Im Allgemeinen beinhalten derartige Screeningverfahren das Bereitstellen von geeigneten Zellen, die den Orexin-1-Rezeptor auf ihrer Oberfläche exprimieren. Derartige Zellen umfassen Zellen von Säugern, Hefe, Drosophila oder E.coli. Insbesondere wird ein Polynukleotid, das den Orexin-1-Rezeptor codiert, verwendet, um Zellen zu transfizieren, um den Rezeptor zu exprimieren. Der exprimierte Rezeptor wird dann mit einer Testverbindung und einem Orexin-1-Liganden in Kontakt gebracht, um die Hemmung einer funktionellen Antwort zu beobachten. Eines dieser Screeningverfahren beinhaltet die Verwendung von Melanophoren, die transfiziert werden, um den Orexin-1-Rezeptor zu exprimieren, wie in der WO 92/01810 beschrieben.

[0075] Ein weiteres Screeningverfahren beinhaltet das Einführen von RNA, die den Orexin-1-Rezeptor codiert, in Xenopusovozyten, um den Rezeptor transient zu exprimieren.

[0076] Die Rezeptorovozyten werden dann mit einem Rezeptorliganden und einer Testverbindung in Kontakt gebracht, gefolgt von einem Nachweis der Hemmung eines Signals im Fall des Screenings von Verbindungen, von denen angenommen wird, dass sie eine Aktivierung des Rezeptors durch den Liganden hemmen.

[0077] Ein weiteres Verfahren beinhaltet das Screening nach Verbindungen, die die Aktivierung des Rezeptors hemmen durch Bestimmen der Bindungshemmung eines markierten Orexin-1-Rezeptor-Liganden an Zel-

len, die den Rezeptor auf ihrer Oberfläche tragen. Dieses Verfahren beinhaltet das Transfizieren einer eukaryontischen Zelle mit DNA, die den Orexin-1-Rezeptor codiert, so dass die Zelle den Rezeptor auf ihrer Oberfläche exprimiert und das in Kontaktbringen der Zelle oder das Zellmembranpräparat mit einer Verbindung in Gegenwart einer markierten Form eines Orexin-1-Rezeptor-Liganden. Der Ligand kann eine radioaktive Markierung enthalten. Die Menge des markierten Liganden, der an die Rezeptoren gebunden ist, wird z. B. durch Messen der Radioaktivität gemessen.

[0078] Noch eine weitere Screeningtechnik beinhaltet die Verwendung einer FLIPR-Ausrüstung zum High-Throughput-Screening von Testverbindungen, die die Mobilisierung von intrazellulären Kalziumionen oder anderen Ionen hemmen, indem sie die Interaktion eines Orexin-1-Rezeptor-Liganden mit dem Orexin-1-Rezeptor beeinflussen.

[0079] Alle Publikationen, einschließlich, jedoch nicht darauf beschränkt, Patente und Patentanmeldungen, die in dieser Patentschrift zitiert sind, sind durch Bezugnahme eingeschlossen, als ob von jeder einzelnen Veröffentlichung spezifisch und einzeln angegeben wäre, dass sie durch Bezugnahme eingeschlossen wird und als wäre sie vollständig angegeben.

[0080] Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Herstellung von pharmakologisch wirksamen Verbindungen der Erfindung. Die Beschreibungen D1–D10 veranschaulichen die Herstellung von Zwischenprodukten von Verbindungen der Erfindung.

[0081] In den Beispielen wurden die ^1H NMRs bei 250 MHz in d_6 -DMSO gemessen, wenn es nicht anders angegeben ist. Alle Hydrochloridsalze wurden, wenn es nicht anders angegeben ist, durch Lösen/Suspendieren der freien Base in Methanol und Behandeln mit einem Überschuss an etherischem HCl (1M) hergestellt.

Beschreibung 1

4-Chlor-[1,5]naphthyridin

[0082] 4-Hydroxy-[1,5]naphthyridin-3-carbonsäure (14,00 g, Joe T. Adams et al., J Amer. Chem. Soc., 1946, 68, 1317) in Chinolin (150 ml) wurde unter Rückfluss unter Argon 1 Stunde lang erwärmt. Das Umsetzungsgemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt und dann auf Diethylether (500 ml) gegossen. Das ausgefällte rohe 4-Hydroxy-[1,5]naphthyridin wurde durch Filtrieren aufgefangen, mit Diethylether gewaschen (4×300 ml) und in Vakuum getrocknet. Eine Probe des Feststoffs (5,00 g) wurde in Phosphoroxychlorid (100 ml) bei 115°C 1 Stunde lang erwärmt. Das Umsetzungsgemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt und das resultierende schwarze Öl wurde mit zerstoßenem Eis mit einer Eis-Salz-Bad-Kühlung behandelt. Das Gemisch wurde mit 0,880 Ammoniak basisch eingestellt, dann durch Kieselguhr gefiltert und mit Ethylacetat gewaschen. Die organische Phase des Filtrats wurde abgetrennt und die wässrigen Rückstände wurden mit Ethylacetat gewaschen. Die kombinierten organischen Verbindungen wurden mit gesättigtem wässrigem Natriumchlorid gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Das Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck ergab die Titelverbindung als einen wachsartigen gelben Feststoff (1,90 g).

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,74 (2H, m), 8,46 (1H, dd, $J=2+9$ Hz), 8,87 (1H, d, $J=5$ Hz), 9,11 (1H, dd, $J=2+4$ Hz).
m/z (API⁺): 165, 167 (MH⁺).

Beschreibung 2

4-Amino-[1,5]naphthyridin

[0083] Eine Lösung von D1 (1,90 g) in Pyridin (80 ml) wurde mit n-Propylaminhydrochlorid (5,59 g) behandelt und das Gemisch bei Rückfluss unter Argon 5 Stunden lang erwärmt. Das Umsetzungsgemisch wurde gekühlt und das Pyridin unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit wässrigem Natriumhydroxid (10%) behandelt und die resultierende Lösung mit Diethylether extrahiert. Die kombinierten organischen Verbindungen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und sie ergaben einen klebrigen Feststoff. Verreiben mit Pentan ergab die Titelverbindung als einen dunkelgelben Feststoff (1,39 g).

^1H NMR (CDCl_3) δ : 5,54 (2H, bs), 6,74 (1H, d, $J=5$ Hz), 7,58 (1H, dd, $J=4+8$ Hz), 8,25 (1H, dd, $J=2+8$ Hz), 8,53 (1H, d, $J=5$ Hz), 8,75 (1H, dd, $J=2+4$ Hz).
m/z (APT⁺): 146 (MH⁺).

Beschreibung 3

4-Hydroxy-[1,5]naphthyridin-3-carbonsäureethylester

[0084] 4-Aminopyridin (15,84 g) und Diethylethoxymethylenmalonat (34,3 ml) wurden auf 110°C erwärmt und

dann 16 Stunden lang bei Raumtemperatur stehen gelassen. Der resultierende Feststoff wurde durch Filtrieren aufgefangen, mit Diethylether und dann Pentan gewaschen und in Vakuum getrocknet. Eine Probe des resultierenden Enamins (10,0 g) wurde portionsweise unter Rückfluss stehendem Dowtherm A (400 ml) zugegeben. Nach Erwärmen für weitere 0,25 Stunden wurde das Umsetzungsgemisch gekühlt und dann mit Pentan (400 ml) verdünnt. Der ausgefällte Feststoff wurde durch Filtrieren aufgefangen und mit Diethylether gewaschen und ergab die Titelverbindung als einen beigen Feststoff (3,84 g).

$^1\text{H NMR } \delta$: 1,29 (3H, t, J=7 Hz), 4,23 (2H, q, J=7 Hz), 7,53 (1H, d, J=6 Hz), 8,64 (1H, s), 8,68 (1H, d, J=6 Hz), 9,25 (1H, s), 12,5 (1H, bs).

m/z (APT⁺): 219 (MH⁺).

Beschreibung 4

4-Hydroxy-[1,6]naphthyridin-3-carbonsäure

[0085] D3 (7,50 g) in 10% wässrigem Natriumhydroxid (115 ml) wurde unter Rückfluss 1,5 Stunden lang erwärmt. Das Umsetzungsgemisch wurde gekühlt und dann mit Eisessig sauer eingestellt. Der ausgefällte Feststoff wurde durch Filtrieren aufgefangen und mit Wasser gewaschen. Trocknen in Vakuum ergab die Titelverbindung als einen beigen Feststoff (6,41 g).

$^1\text{H NMR } \delta$: 7,72 (1H, dd, J=1+6 Hz), 8,84 (1H, d, J=6 Hz), 9,03 (1H, s), 9,46 (1H, s), 13,55 (1H, bs), 14,70 (1H, bs).

m/z (API⁺): 191 (MH⁺).

Beschreibung 5

4-Chlor-[1,5]naphthyridin

[0086] D4 (6,3 g) wurde decarboxyliert und eine Probe (2,00 g) durch Behandlung mit Phosphoroxychlorid wie in Beschreibung 1 zur Titelverbindung (0,76 g) umgewandelt.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ : 7,60 (1H, d, J=5 Hz), 7,95 (1H, d, J=6 Hz), 8,86 (1H, d, J=6 Hz), 8,97 (1H, d, J=5 Hz), 9,68 (1H, s).

m/z (API⁺): 165, 167 (MH⁺).

Beschreibung 6

4-Amino-[1,6]naphthyridin

[0087] Eine Lösung von D5 (0,700 g) in Pyridin (20 ml) wurde mit n-Propylaminhydrochlorid (2,064 g) behandelt und das Gemisch bei Rückfluss 16 Stunden lang erwärmt. Das Umsetzungsgemisch wurde gekühlt und mit Wasser und Ethylacetat ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat gewaschen, die kombinierten organischen Verbindungen getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Verreiben mit Pentan ergab die Titelverbindung als einen braunen Feststoff (0,100 g).

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ : 5,12 (2H, bs), 6,66 (1H, d, J=5 Hz), 7,78 (1H, d, J=6 Hz), 6,66 (2H, m), 9,24 (1H, s).

m/z (API⁺): 146 (MH⁺).

[0088] Außerdem wurde eine Probe des Hydrochloridsalzes (0,200 g) der Titelverbindung aus der wässrigen Phase, die bei der Aufarbeitung erhalten wurde, isoliert.

$^1\text{H NMR } \delta$: 6,91 (1H, d, J=7 Hz), 7,83 (1H, d, J=6 Hz), 8,48 (1H, d, J=7 Hz), 8,84 (1H, d, J=6 Hz), 9,65 (2H, bs), 9,85 (1H, s).

m/z (API⁺): 146 (MH⁺).

Beschreibung 7

4-Hydroxy-6-methoxy-[1,5]naphthyridin-3-carbonsäureethylester

[0089] 3-Amino-6-methoxypyridin (12,41 g) und Diethylethoxymethylenmalonat (20,2 ml) in Dowtherm A (400 ml) wurden bei Rückfluss unter Argon 1 Stunde lang erwärmt. Das gekühlte Umsetzungsgemisch wurde auf Pentan (1 Liter) gegossen. Der ausgefällte Feststoff wurde durch Filtrieren aufgefangen und mit Pentan gewaschen. Trocknen ergab die Titelverbindung (24,78 g, roh).

Beschreibung 8

4-Hydroxy-6-methoxy-[1,5]naphthyridin-3-Carbonsäure

[0090] D7 (642 mg) wurde durch Behandlung mit wässrigem Natriumhydroxid (10%) wie in Beschreibung 4 zur Titelverbindung (542 mg) umgewandelt.
m/z: 221 (MH⁺).

Beschreibung 9

4-Chlor-6-methoxy-[1,5]naphthyridin

[0091] D8 (6,82 g) wurde decarboxyliert und eine Probe (3,87 g) durch Behandlung mit Phosphoroxychlorid wie in Beschreibung 1 zur Titelverbindung (3,00 g) umgewandelt.
m/z: 195, 197 (MH⁺).

Beschreibung 10

4-Amino-6-methoxy-[1,5]naphthyridin

[0092] D6 (2,00 g) wurde durch Behandlung mit n-Propylaminhydrochlorid wie in Beschreibung 2 zu Pyridin umgewandelt. Reinigung durch Chromatographie auf Silikagel eluiert mit 5–10% Methanol in Dichlormethan, ergab die Titelverbindung als einen gelben Feststoff (1,00 g).
¹H NMR (CDCl₃) δ: 4,05 (3H, s), 5,36 (2H, bs), 6,71 (1H, d, J=5 Hz), 7,08 (1H, d, J=9 Hz), 8,10 (1 H, d, J=9 Hz), 8,40 (1 H, d, J=5 Hz).
m/z: 176 (MH⁺).

Beispiel 1

1-(4-Dimethylaminophenyl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff-dihydrochlorid

Verfahren 1

[0093] Natriumhydrid (0,024 g, 60% in Mineralöl) wurde einer Lösung von D2 (0,073 g) in Dimethylformamid (5 ml) unter Argon zugegeben. Das Gemisch wurde 0,5 Stunden lang gerührt, dann wurde 4-N,N-Dimethylaminophenylisocyanat (0,081 g) auf einmal zugegeben. Das Gemisch wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, dann 1 Stunde lang auf 80°C erwärmt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt und vorsichtig Wasser (20 ml) zugegeben. Der ausgefällte Feststoff wurde durch Filtrieren aufgefangen und ergab die Titelverbindung als die freie Base, und das Hydrochloridsalz (0,040 g) wurde hergestellt.
¹H NMR δ: 3,06 (6H, s), 7,60 (4H, m), 8,15 (1H, dd, J=4+9 Hz), 8,67 (1H, dd, J=1+9 Hz), 8,74 (1H, d, J=6 Hz), 9,07 (1H, d, J=6 Hz), 9,20 (1H, dd, J=1+4 Hz), 10,74 (1H, bs), 10,86 (1H, s).
m/z (API⁺): 308 (MH⁺).

Verfahren 2

[0094] Natriumhydrid (0,096 g, 60% in Mineralöl) wurde einer Lösung von D2 (0,292 g) in Dimethylformamid (15 ml) unter Argon zugegeben. Das Gemisch wurde 0,5 Stunden lang gerührt, dann wurde 4-N,N-Dimethylaminophenylisocyanat (0,324 g) auf einmal zugegeben. Das Gemisch wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Umsetzungsgemisch wurde vorsichtig Wasser (20 ml) zugegeben und mit Ethylacetat extrahiert (3 × 15 ml). Die kombinierten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen (2 × 75 ml), getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt. Chromatographie auf Silikagel eluiert mit 20–100% Ethylacetat in Hexan ergab die Titelverbindung als die freie Base. Das Hydrochloridsalz (0,306 g) wurde hergestellt. Dieses Material war spektroskopisch mit dem Material aus Verfahren 1 identisch.

Verfahren 3

[0095] Ein Gemisch von D2 (0,145 g) und 4-N,N-Dimethylaminophenylisocyanat (0,162 g) in Dichlormethan (10 ml) unter Argon wurde 16 Stunden lang gerührt. 4-Dimethylaminopyridin (0,002 g) wurde zugegeben und das Rühren 2 Stunden lang fortgesetzt. Ein weiterer Anteil des Isocyanats (0,100 g) wurde zugegeben und das Rühren 4 Stunden lang fortgesetzt. Das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck entfernt und der Rück-

stand mit Methanol verrieben. Das feste Material wurde durch Filtrieren entfernt und das Filtrat bis zur Trockne eingedampft. Chromatographie auf Silikagel, eluiert mit 20–100% Ethylacetat in Hexan, ergab die Titelverbindung als die freie Base. Das Hydrochloridsalz (0,060 g) wurde hergestellt. Dieses Material war spektroskopisch mit dem Material aus Verfahren 1 identisch.

Beispiel 2

1-(4-Methylthiophenyl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff-hydrochlorid

[0096] Die Titelverbindung (0,050 g) wurde nach dem Verfahren aus Beispiel 1, Verfahren 2 unter Verwendung von D2 (0,073 g) und 4-Methylthiophenylisocyanat (0,083 g) hergestellt. Das rohe Umsetzungsgemisch wurde durch Verreiben mit Diethylether gereinigt und das Hydrochloridsalz wurde hergestellt.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,49 (3H, s), 7,30 (2H, d, $J=9$ Hz), 7,53 (2H, d, $J=9$ Hz), 8,14 (1H, dd, $J=4+9$ Hz), 8,66 (1H, dd, $J=1+9$ Hz), 8,72 (1H, d, $J=7$ Hz), 9,05 (1H, d, $J=7$ Hz), 9,19 (1H, dd, $J=1+4$ Hz), 10,57 (1H, s), 10,81 (1H, s).
m/z (API^+): 311 (MH^+).

Beispiel 3

1-(4-Dimethylaminophenyl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-thioharnstoff-dihydrochlorid

[0097] Die Titelverbindung (0,020 g) wurde nach dem Verfahren aus Beispiel 1, Verfahren 2 aus D2 (0,073 g) und 4-N,N-Dimethylaminophenylisothiocyanat (0,089 g) hergestellt. Nach dem Gießen in Wasser wurde der ausgefällte Feststoff durch Filtrieren aufgefangen. Der Feststoff wurde in Methanol/Dichlormethan gelöst, die Lösung gefiltert und das Filtrat bis zur Trockne eingedampft. Der resultierende Feststoff wurde mit Diethylether verrieben und ergab die Titelverbindung als die freie Base, und das Hydrochloridsalz wurde hergestellt. $^1\text{H NMR}$ δ : 3,04 (6H, s), 7,28 (2H, bs), 7,64 (7,65 (2H, bd), 8,16 (1H, dd, $J=4+9$ Hz), 8,70 (1H, d, $J=9$ Hz), 9,10 (1H, d, $J=7$ Hz), 9,19 (1H, bs), 9,61 (1H, d, $J=7$ Hz), 11,45 (1H, bs), 11,96 (1H, bs).

m/z (API^+): 324 (MH^+).

[0098]

Beispiel 4

1-(4-Dimethylaminophenyl)-3-[1,6]naphthyridin-4-yl-harnstoff

[0099] Die Titelverbindung (0,100 g) wurde aus D6 (0,073 g) und 4-N,N-Dimethylaminophenylisocyanat (0,081 g) nach dem Verfahren aus Beispiel 1, Verfahren 2 hergestellt. Chromatographie auf Silikagel eluiert mit 40–100% Ethylacetat in Pentan ergab die Titelverbindung.

$^1\text{H NMR}$ δ : 2,67 (6H, s), 6,75 (2H, d, $J=9$ Hz), 7,35 (2H, d, $J=9$ Hz), 7,82 (1H, d, $J=6$ Hz), 8,33 (1H, d, $J=5$ Hz), 8,72 (1H, d, $J=6$ Hz), 8,87 (1H, d, $J=5$ Hz), 8,98 (1H, s), 9,57 (1H, s), 9,64 (1H, s).

m/z (API^+): 308 (MH^+), 330 (Na-Addukt).

Beispiel 5

1-(1-Methylindol-5-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff-hydrochlorid

[0100] 1-Methyl-5-aminoindol (0,142 g) in Dichlormethan (5 ml) wurde tropfenweise einer gerührten Lösung von 1,1'-Carbonyldiimidazol (0,157 g) in Dichlormethan (5 ml) unter Argon zugegeben. Das Gemisch wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Dimethylformamid (3 ml) gelöst und einer Lösung von D2 (0,142 g), die 0,5 Stunden lang mit Natriumhydrid (0,096 g, 60% in Öl) vorbehandelt worden war, in Dimethylformamid (4 ml) zugegeben. Das Gemisch wurde 0,5 Stunden lang bei Raumtemperatur und 0,5 Stunden lang bei 100°C gerührt, auf Raumtemperatur gekühlt und in Wasser gegossen (75 ml). Das resultierende Gemisch stand über Nacht bei 0°C, wurde dann mit Ethylacetat extrahiert (2 × 30 ml). Die kombinierten organischen Extrakte wurden mit Wasser (2 × 30 ml), dann mit gesättigtem wässrigem Natriumchlorid, gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), und das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Silikagel behandelt, eluiert mit 20–100% Ethylacetat in Hexan, und ergab die Titelverbindung als die freie Base (0,095 g). Das Hydrochloridsalz (0,065 g) wurde hergestellt.

$^1\text{H NMR}$ δ : 3,79 (3H, s), 6,41 (1H, d, $J=3$ Hz), 7,26 (1H, d, $J=9$ Hz), 7,34 (1H, d, $J=3$ Hz), 7,43 (1H, d, $J=9$ Hz), 7,84 (1H, s), 8,15 (1H, dd, $J=4+9$ Hz), 8,67 (1H, d, $J=9$ Hz), 8,76 (1H, d, $J=7$ Hz), 9,05 (1H, d, $J=7$ Hz), 9,20 (1H, d, $J=4$ Hz), 10,40 (1H, s), 10,85 (1H, s).

m/z (API⁺): 318 (MH⁺).

Beispiel 6

1-(2-Methylbenzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthridin-4-yl-harnstoff-hydrochlorid

[0101] Eine Aufschlammung von 2-Methyl-6-benzoxazolcarbonsäure (0,953 g) in Toluol (100 ml) wurde mit Triethylamin (0,78 ml), dann mit Diphenylphosphorylazid (1,48 ml) behandelt. Dimethylformamid (20 ml) wurde zugegeben und das Gemisch 0,75 Stunden lang unter Argon auf 65°C erwärmt. Das Umsetzungsgemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt und D2 (0,781 g) wurde zugegeben. Das Erwärmen auf 65°C wurde weitere 72 Stunden fortgesetzt. Das gekühlte Umsetzungsgemisch wurde mit Ethylacetat eluiert und mit gesättigtem wässrigem Natriumcarbonat gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und ergab die freie Base der Titelverbindung (roh). Das Hydrochloridsalz wurde hergestellt und mit kaltem Methanol verrieben und ergab die Titelverbindung als einen gelben Feststoff (0,920 g).

¹H NMR δ: 2,61 (3H, s), 7,30 (1H, dd, J=2+9 Hz), 7,63 (1H, d, J=9 Hz), 8,08 (1H, d, J=2 Hz), 8,13 (1H, dd, J=4+9 Hz), 8,62 (1H, dd, J=1+9 Hz), 8,73 (1H, d, J=6 Hz), 9,09 (1H, d, J=6 Hz), 9,19 (1H, dd, J=1+4 Hz), 10,71 (1H, s), 10,79 (1H, s).

m/z (API⁺): 320 (MH⁺).

Beispiel 7

1-(4-Methyl-3,4-dihydro-2-H-benzo[1,4]oxazin-7-yl)-3-[1,5] naphthyridin-4-yl-harnstoffdihydrochlorid

[0102] Eine Lösung von 1,1-Carbonyldiimidazol (0,099 g) in Dichlormethan (5 ml) wurde tropfenweise mit einer Lösung von 4-Methyl-3,4-dihydro-2-H-benzo[1,4]oxazin-7-ylamin (0,100 g) in Dichlormethan (5 ml) unter Argon behandelt. Nach Rühren über 2 Stunden bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und der Rückstand wurde in Dimethylformamid (5 ml) gelöst. Dieser wurde einem gerührten Gemisch von D2 (0,088 g) und Natriumhydrid (0,0610 g, 60% Dispersion in Mineralöl) in Dimethylformamid (5 ml) zugegeben. Das Gemisch wurde 0,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, dann mit Wasser und Ethylacetat ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt. Chromatographie auf Silikagel, eluiert mit 20–60% Ethylacetat in Pentan, ergab ein unreines Produkt, das ein zweites Mal (unter den obigen Bedingungen) chromatographiert wurde, um die freie Base der Titelverbindung zu ergeben. Das Hydrochloridsalz wurde hergestellt und aus Methanol kristallisiert und ergab die Titelverbindung (0,011 g).

¹H NMR δ: 2,83 (3H, s), 3,23 (2H, bt), 4,28 (2H, bt), 5,69 (bs), 6,75 (1H, d, J=9 Hz), 6,94 (1H, dd, J=2+9 Hz), 7,02 (1H, d, J=2 Hz), 8,16 (1H, dd, J=4+9 Hz), 8,69 (1H, dd, J=1+9 Hz), 8,74 (1H, d, J=6 Hz), 9,05 (1H, d, J=6 Hz), 9,20 (1H, dd, J=1+4 Hz), 10,32 (1H, s), 10,83 (1H, s).

m/z (API⁺): 336 (MH⁺).

Beispiel 8

1-(2-Methylbenzoxazol-6-yl)-3-[1,6]naphthyridin-4-yl-harnstoff-hydrochlorid

[0103] Eine Aufschlammung von 2-Methyl-6-benzoxazolcarbonsäure (0,089 g) in Toluol (10 ml) wurde mit Triethylamin (0,071 ml), dann Diphenylphosphorylazid (0,139 ml) behandelt und das Gemisch 0,75 Stunden lang unter Argon auf 65°C erwärmt. Das Umsetzungsgemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt und D6 (0,091 g) in Dimethylformamid (2 ml) und Triethylamin (0,071 ml) wurden zugegeben. Das Erwärmen auf 65°C wurde weitere 16 Stunden fortgesetzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt und das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt. Chromatographie auf Silikagel, eluiert mit 20–100% Ethylacetat in Pentan, dann 1–5% Methanol in Ethylacetat, ergab die Titelverbindung als die freie Base. Das Hydrochloridsalz (0,040 g) wurde hergestellt.

¹H NMR δ: 2,61 (3H, s), 7,32 (1H, dd, J=2+8 Hz), 7,65 (1H, d, J=8 Hz), 8,06 (1H, d, J=2 Hz), 8,10 (1H, d, J=6 Hz), 8,77 (1H, d, J=7 Hz), 8,99 (1H, d, J=6 Hz), 9,13 (1H, d, J=7 Hz), 10,54 (1H, s), 11,42 (1H, s), 11,74 (1H, bs).

m/z (APT⁺): 320 (MH⁺).

Beispiel 9

1-(4-Dimethylaminophenyl)-3-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-harnstoff

[0104] Ein Gemisch von D10 (50 mg), 4-Dimethylaminopyridin (2 mg) und 4-Dimethylaminophenylisocyanat (47 mg) in Dichlormethan (8 ml) wurde bei Raumtemperatur unter Argon 16 Stunden lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Chromatographie auf Silikagel, eluiert mit 1–3% Methanol in Dichlormethan ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (8 mg).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,99 (6H, s), 3,50 (3H, s), 6,40 (1H, bs), 6,75 (1H, d, J=9 Hz), 7,02 (1H, d, J=9 Hz), 7,27 (3H, m), 8,12 (1H, d, J=9 Hz), 8,41 (1H, d, J=5 Hz), 8,64 (1H, d, J=5 Hz), 8,90 (1H, bs).

m/z: 337 (MH^+).

Bestimmung der antagonistischen Wirkung am Orexin-1-Rezeptor

[0105] Die antagonistische Wirkung der Verbindungen der Formel (I) am Orexin-1-Rezeptor wurde gemäß dem folgenden experimentellen Verfahren bestimmt.

Experimentelles Verfahren

[0106] HEK293-Zellen, die den Human-Orexin-1-Rezeptor exprimieren, wurden in Zellmedium (MEM-Medium mit Earl-Salzen), enthaltend 2 mM L-Glutamin, 0,4 mg/ml G418 Sulphat von GIBCO BRL™ und 10% wärmeinaktiviertes nicht aktiviertes Kälberserum von GIBCO BRL gezogen. Die Zellen wurden mit 20.000 Zellen/100 μl Vertiefung in schwarze sterile Platten mit freiem Boden und 96 Vertiefungen von Costar™ geimpft, welche mit 10 μg /Vertiefung Poly-L-lysin von SIGMA™ vorbeschichtet worden waren. Die angeimpften Platten wurden über Nacht bei 37°C in 5% CO_2 inkubiert.

[0107] Agonisten wurden als 1 mM-Ansätze in Wasser:DMSO (1:1) hergestellt. EC_{50} -Werte (die Konzentration, die notwendig ist, um 50% der maximalen Reaktion hervorzurufen) wurden unter Verwendung von 11× halblogarithmischen Verdünnungen (Biomek 2000™, Beckman) in Tyrodes Puffer, enthaltend Probenecid (10 mM HEPES mit 145 mM NaCl, 10 mM Glucose, 2,5 mM KCl, 1,5 mM CaCl_2 , 1,2 mM MgCl_2 und 2,5 mM Probenecid; pH-Wert 7,4), abgeschätzt. Antagonisten wurden als 10 mM-Ansätze in DMSO (100%) hergestellt. Antagonist- IC_{50} -Werte (die Konzentration der Verbindung, die nötig ist, um 50% der Agonistenreaktion zu hemmen) wurden gegenüber 3,0 nM Human-Orexin-A unter Verwendung von 11× halblogarithmischen Verdünnungen in Tyrodes Puffer, enthaltend 10% DMSO und Probenecid, bestimmt.

[0108] Am Tag des Tests wurden 50 μl Zellmedium, enthaltend Probenecid (Sigma) und Fluo3AM™ (Texas Fluorescence Laboratories) jeder Vertiefung zugegeben (Quadra™, Tomtec) und ergaben endgültige Konzentrationen von 2,5 mM bzw. 4 μM . Die Platten mit 96 Vertiefungen wurden 90 Minuten lang bei 37°C in 5% CO_2 inkubiert. Die Beschickungslösung, die Farbstoff enthielt, wurde dann angesaugt und Zellen wurden mit 4 × 150 μl Tyrodes Puffer, enthaltend Probenecid und 0,1% Gelatine (Denley Cell Wash™), gewaschen. Das Volumen des in jeder Vertiefung verbliebenen Puffers betrug 125 μl . Ein Antagonist oder Puffer (25 μl) wurde zugegeben (Quadra™), die Zellplatten leicht geschüttelt und bei 37°C in 5% CO_2 30 Minuten lang inkubiert. Dann wurden Zellplatten in den Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR™, Molecular Devices) überführt und bei 37°C in angefeuchteter Luft gehalten. Vor der Arzneistoffzugabe wurde ein einziges Bild der Zellplatte (Signaltest) genommen, um die Konsistenz der Farbstoffbeschickung zu bewerten. Das Verlaufsprotokoll verwendete 60 Bilder, die in einem Intervall von 1 Sekunde aufgenommen wurden, gefolgt von weiteren 24 Bildern, die in einem Intervall von 5 Sekunden aufgenommen wurden. Es wurden nach 20 Sekunden Agonisten zugegeben (durch das FLIPR™) (während fortlaufenden Ablesens). Für jede Vertiefung wurde das maximale Fluoreszenzsignal über den gesamten Testzeitraum gemessen und das Mittel der Ablesungen 1 bis einschließlich 19 wurde von dieser Zahl abgezogen. Der Anstieg des maximalen Fluoreszenzsignals wurde gegen die Verbindungskonzentration aufgetragen und unter Verwendung eines Vier-Parameter-Logistik-Fits, wie von Bowen and Jeraman, TIPS, 1995, 16, 413–417 beschrieben wurde, iterativ einer Kurve angepaßt, um einen Konzentrationswirkungswert zu erzeugen. Die K_b -Werte der Antagonisten wurden unter Verwendung der folgenden Gleichung berechnet:

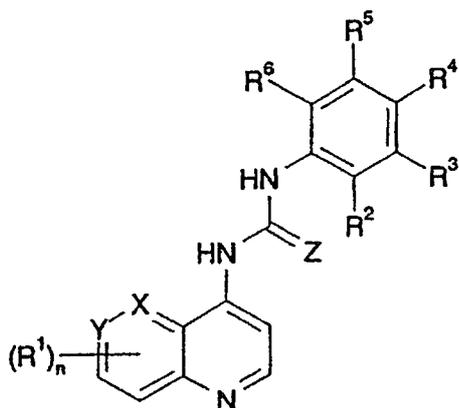
$$K_b = \text{IC}_{50} / (1 + ([3/\text{EC}_{50}]))$$

wobei EC_{50} die Potenz von Human-Orexin-A war, wie sie in dem Test bestimmt wurde (bezogen auf nM) und IC_{50} ist molar angegeben.

[0109] Als Veranschaulichung der Aktivität der Verbindungen der Formel (I) hatten die Verbindungen der Beispiele 1 und 2 in diesem Test jeweils einen $\text{pK}_b > 7$.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I): wobei:



einer der Reste X und Y für N steht und der andere für CH steht;

Z Sauerstoff oder Schwefel bedeutet;

R¹ (C₁₋₆)-Alkyl, (C₂₋₆)-Alkenyl oder (C₁₋₆)-Alkoxy; Halogen, R⁷CO- oder NR⁸R⁹CO- bedeutet;

R², R³, R₄, R⁵ und R⁶ unabhängig (C₁₋₆)-Alkyl, (C₂₋₆)-Alkenyl, (C₁₋₆)-Alkoxy oder (C₁₋₆)-Alkylthio; Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, Phenoxy, Naphthoxy, Phenyl(C₁₋₆)-alkoxy, Naphthyl(C₁₋₆)-alkoxy, Phenyl(C₁₋₆)-alkyl, Naphthyl(C₁₋₆)-alkyl, R⁷CO-, R⁷O₂NH-, R⁷CON(R¹⁰)-, NR⁸R⁹-, NR⁸R⁹CO-, -COOR⁸, einen 5- bis 10-gliedrigen monocyclischen oder bicyclischen Ring, der ungesättigt oder gesättigt sein und 1 bis 3 Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, enthalten kann, oder (C₁₋₆)-Alkyl, substituiert durch einen 5- bis 10-gliedrigen monocyclischen oder bicyclischen Ring, der ungesättigt oder gesättigt sein und 1 bis 3 Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, enthalten kann, bedeuten; oder ein benachbartes Paar von R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen oder nicht-aromatischen carbocyclischen oder heterocyclischen Ring bilden, wobei der heterocyclische Ring 1, 2 oder 3 Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, enthält, und wobei der carbocyclische oder heterocyclische Ring unsubstituiert oder am Kohlenstoff oder Stickstoff durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus =O, (C₁₋₄)-Alkyl, Phenyl(C₁₋₄)-alkyl, Naphthyl(C₁₋₄)-alkyl, Phenyl, Naphthyl, (C₁₋₄)-Alkoxy, (C₁₋₄)-Alkoxy(C₁₋₄)-alkylhydroxy, Hydroxy(C₁₋₄)-alkyl, R^aCO₂⁻, R^aCO₂(C₁₋₄)alkyl, Cyano, Cyano(C₁₋₄)alkyl, R^aR^bN und R^aR^bN-(C₁₋₄)alkyl, substituiert ist; wobei R^a und R^b unabhängig aus Wasserstoff und (C₁₋₄)-Alkyl ausgewählt sind;

R⁷ (C₁₋₆)-Alkyl, Phenyl oder Naphthyl bedeutet;

R⁸ und R⁹ unabhängig Wasserstoff, (C₁₋₆)-Alkyl, Phenyl, Naphthyl, Phenyl(C₁₋₆)-alkyl oder Naphthyl(C₁₋₆)-alkyl bedeuten;

R¹⁰ Wasserstoff oder (C₁₋₆)-Alkyl bedeutet; und

n für 0, 1, 2 oder 3 steht;

wobei Alkyl geradkettig, verzweigt oder cyclisch sein kann;

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei X für N steht und Y für CH steht.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, wobei Z Sauerstoff bedeutet.

4. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei n für 0 oder 1 steht.

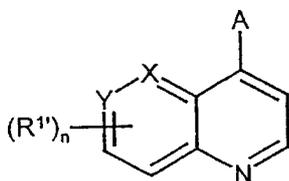
5. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei R² bis R⁶ unabhängig Wasserstoff, Halogen, (C₁₋₆)-Alkoxy, (C₁₋₆)-Alkylthio oder NR⁸R⁹ bedeuten und mindestens einer der Reste R² bis R⁶ von Wasserstoff verschieden ist; oder ein benachbartes Paar von R² bis R⁶ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen oder nicht-aromatischen carbocyclischen oder heterocyclischen Ring bilden, wobei der heterocyclische Ring 1, 2 oder 3 Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, enthält und wobei der carbocyclische oder heterocyclische Ring unsubstituiert oder am Kohlenstoff oder Stickstoff durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus =O, (C₁₋₄)-Alkyl, Phenyl(C₁₋₄)-alkyl, Naphthyl(C₁₋₄)-alkyl, Phenyl, Naphthyl, (C₁₋₄)-Alkoxy, (C₁₋₄)-Alkoxy(C₁₋₄)-alkylhydroxy, Hydroxy(C₁₋₄)-alkyl, R^aCO₂⁻, R^aCO₂(C₁₋₄)alkyl, Cyano, Cyano(C₁₋₄)alkyl, R^aR^bN und R^aR^bN(C₁₋₄)alkyl, substituiert ist; wobei R^a und R^b unabhängig aus Wasserstoff und (C₁₋₄)-Alkyl ausgewählt sind.

6. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei R^2 , R^5 und R^6 Wasserstoff bedeuten oder R^2 , R^4 und R^6 Wasserstoff bedeuten.

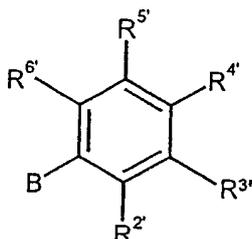
7. Verbindung nach einem vorhergehenden Anspruch, ausgewählt aus
 1-(4-Dimethylaminophenyl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff-Dihydrochlorid
 1-(4-Methylthiophenyl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff-Hydrochlorid
 1-(4-Dimethylaminophenyl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-thioharnstoff-Dihydrochlorid
 1-(4-Dimethylaminophenyl)-3-[1,6]naphthyridin-4-yl-harnstoff
 1-(1-Methylindol-5-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff-Hydrochlorid
 1-(2-Methylbenzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff-Hydrochlorid
 1-(4-Methyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff-Dihydrochlorid
 1-(2-Methylbenzoxazol-6-yl)-3-[1,6]naphthyridin-4-yl-harnstoff-Hydrochlorid
 1-(4-Dimethylaminophenyl)-3-(6-methoxy-[1,5]naphthyridin-4-yl)-harnstoff.

8. 1-(2-Methylbenzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff-Hydrochlorid.

9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der vorhergehenden Ansprüche definiert, oder eines Salzes davon, umfassend das Kuppeln einer Verbindung der Formel (II):

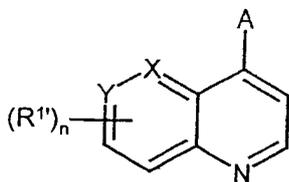


mit einer Verbindung der Formel (III):



wobei A und B geeignete funktionelle Gruppen sind, um bei Kupplung die -NHCONH- oder -NHCSNH-Einheit zu bilden; n, X und Y wie in Formel (I) definiert sind; und R^1 bis R^6 die in Formel (I) definierten Reste R^1 bis R^6 oder dazu umwandelbare Reste sind; und danach gegebenenfalls und falls erforderlich und in jeder beliebigen Reihenfolge Umwandeln irgendeines der Reste R^1 bis R^6 , wenn sie von R^1 bis R^6 verschieden sind, in R^1 bis R^6 , und/oder Bilden eines pharmazeutisch verträglichen Salzes.

10. Verbindung der Formel (II):



wobei A für $-\text{CON}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$, $-\text{N}=\text{C}=\text{S}$, $-\text{NHCOL}$, $-\text{NHCONH}_2$ oder Halogen steht, L eine Abgangsgruppe ist; n, X und Y wie in Formel (I) definiert sind; und R^1 der wie in Formel (I) definierte Rest R^1 oder ein dazu umwandelbarer Rest ist; mit der Maßgabe, dass die Verbindung nicht eine der folgenden ist:

- 4,7-Dichlor-1,5-naphthyridin,
- 4-Amino-1,5-naphthyridin,
- 4,5-Dichlor-1,6-naphthyridin,
- 4,7-Dibrom-1,5-naphthyridin,
- 4-Iod-1,5-naphthyridin,
- 4-Chlor-1,5-naphthyridin,

- g) 4,8-Dichlor-1,5-naphthyridin,
- h) 4-Brom-1,6-naphthyridin,
- i) 4,8-Dibrom-1,6-naphthyridin,
- j) 4-Chlor-1,6-naphthyridin,
- k) 4-Amino-1,6-naphthyridin oder
- l) 4-Brom-1,5-naphthyridin.

11. Arzneimittel, umfassend eine Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 8 definiert, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, und einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

12. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Erkrankungen oder Störungen, bei denen ein Antagonist eines Human-Orexinrezeptors erforderlich ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen