

n означає 1, 2 або 3;

коли m та n присутні, сума m+n є більшою ніж або дорівнює 2 та є меншою ніж або дорівнює 4;

R^a та R^b незалежно являють собою -H, -C₁₋₇алкіл або -C₃₋₇циклоалкіл, або R^a та R^b , взяті разом з азотом приєднання, утворюють піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл або піперазиніл, де кожний R^a та R^b необов'язково та незалежно заміщений -C₁₋₄алкілом;

q означає 0 або 1;

A являє собою $>NR^1$, $>CHNR^cR^d$, $>CHOH$ або -CH₂- , де

R^1 вибраний з групи, що включає -H, -C₁₋₇алкіл, -C₃₋₇циклоалкіл та бензил, де кожний алкіл, циклоалкіл або бензил є необов'язково моно-, ди- або тризаміщений R^e ;

R^e вибраний з групи, що включає -C₁₋₄алкіл, -C₂₋₄алкеніл, -C₂₋₄алкініл, -C₃₋₆циклоалкіл, галоген, -CF₃, -OH, -OC₁₋₄алкіл, -OCF₃, -N(R^f)R^g (де R^f та R^g незалежно являють собою -H або -C₁₋₄алкіл, або R^f та R^g , взяті разом з азотом приєднання, утворюють піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл або піперазиніл), -C(O)N(R^f)R^g, -N(R^h)C(O)R^h, -N(R^h)SO₂C₁₋₇алкіл (де R^h являє собою -H або -C₁₋₄алкіл, або два R^h в одному заміснику, взяті разом з амідом приєднання, утворюють інше аліфатичне 4-6-членне кільце), -S(O)₀₋₂-C₁₋₄алкіл, -SO₂N(Rⁱ)R^g, -SCF₃, -C(O)C₁₋₄алкіл, -CN, -COOH та -COOC₁₋₄алкіл;

R^c та R^d незалежно вибрані з групи, що включає -H, -C₁₋₇алкіл, -C₃₋₇алкеніл, -C₃₋₇алкініл, -C₃₋₇циклоалкіл, -C₁₋₇алкілC₃₋₇циклоалкіл та -C₃₋₇циклоалкілC₁₋₇алкіл, або R^c та R^d , взяті разом з азотом приєднання, утворюють піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл або піперазиніл, де кожний R^c та R^d необов'язково та незалежно заміщений R^e ;

R^3 являє собою -C₁₋₄алкіл, -C₁₋₄алкеніл або бензил, кожний необов'язково заміщений -C₁₋₃алкілом, -OH або галогеном, або два замісники R^3 , взяті разом, утворюють C₂₋₅алкілен, необов'язково заміщений -C₁₋₃алкілом, -OH або галогеном;

г означає 0 або ціле число, яке менше ніж або дорівнює сумі m+n+1;

Ag являє собою арильне або гетероарильне кільце, вибране з групи, що включає:

a) феніл, необов'язково моно-, ди- або тризаміщений R^i або дизаміщений на сусідніх атомах вуглецю -OC₁₋₄алкіленO-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(C₁₋₄алкіл)- або -(CH₂)₁₋₂N(C₁₋₄алкіл)(CH₂)-

R^i вибраний з групи, що включає -C₁₋₇алкіл, -C₂₋₇алкеніл, -C₂₋₇алкініл, -C₃₋₇циклоалкіл, галоген, -CF₃, -OH, -OC₁₋₇алкіл, -OCF₃, -OC₃₋₇алкеніл, -OC₃₋₇алкініл, -N(R^j)R^k (де R^j та R^k незалежно являють собою -H або -C₁₋₄алкіл), -C(O)N(R^j)R^k, -N(R^j)C(O)R^k, -N(R^j)SO₂C₁₋₆алкіл, -S(O)₀₋₂C₁₋₆алкіл, -SO₂N(R^j)R^k, -SCF₃, -C(O)C₁₋₆алкіл, -NO₂, -CN, -COOH та -COOC₁₋₇алкіл;

b) моноциклічну ароматичну вуглеводневу групу, що містить п'ять кільцевих атомів, містить атом вуглецю, який є точкою приєднання, містить один атом вуглецю, замінений на >O, >S, >NH або >N(C₁₋₄алкіл), містить до двох додаткових атомів

вуглецю, необов'язково замінених на -N=, необов'язково моно- або дизаміщену R^i ;

(c) моноциклічну ароматичну вуглеводневу групу, що містить шість кільцевих атомів, містить атом вуглецю, який є точкою приєднання, містить один або два атоми вуглецю, замінені на -N=, необов'язково моно- або дизаміщену R^i ; та

(d) феніл або піридил, заміщений замісником, вибраним з групи, що включає феніл, фенокси, піридил, тіофеніл, оксазоліл та тетразоліл, де одержаний заміщений компонент необов'язково додатково моно-, ди- або тризаміщений R^i ;

ALK являє собою розгалужений або нерозгалужений C₁₋₇алкілен, C₂₋₇алкенілен, C₂₋₇алкінілен, C₃₋₇циклоалкілен або C₃₋₇циклоалкенілен, необов'язково моно-, ди- або тризаміщений R^m ;

R^m вибраний з групи, що включає галоген, -CF₃, -OH, -OC₁₋₇алкіл, -OC₃₋₇циклоалкіл, -OCF₃, -N(R^p)R^s (де R^p та R^s незалежно являють собою -H або -C₁₋₇алкіл), -C(O)N(R^p)R^s, -N(R^t)C(O)R^t, -N(R^t)SO₂C₁₋₆алкіл (де R^t являє собою -H або -C₁₋₇алкіл), -S(O)₀₋₂-C₁₋₆алкіл, -SO₂N(R^p)R^s, -SCF₃, -CN, -NO₂, -C(O)C₁₋₇алкіл, -COOH та -COOC₁₋₇алкіл;

СУС являє собою -H або кільцеву систему, вибрану з групи, що включає:

i) феніл, необов'язково моно-, ди- або тризаміщений R^u або дизаміщений на сусідніх атомах вуглецю -OC₁₋₄алкіленO-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(C₁₋₄алкіл)- або -(CH₂)₁₋₂N(C₁₋₄алкіл)(CH₂)-

R^u вибраний з групи, що включає C₁₋₄алкіл, -C₃₋₇циклоалкіл, феніл, бензил, галоген, -CF₃, -OH, -OC₁₋₇алкіл, -OC₃₋₇циклоалкіл, -Офеніл, -Обензил, -OCF₃, -N(R^v)R^w (де R^v та R^w незалежно являють собою -H або -C₁₋₇алкіл, або R^v та R^w , взяті разом з азотом приєднання, утворюють піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл або піперазиніл, де кожний R^v та R^w необов'язково та незалежно заміщений -OH або -C₁₋₇алкілом), -C(O)N(R^v)R^w, -N(R^x)C(O)R^x, -N(R^x)SO₂C₁₋₆алкіл (де R^x являє собою -H або -C₁₋₇алкіл, або два R^x в одному заміснику, взяті разом з амідом приєднання, утворюють інше аліфатичне 4-6-членне кільце), -N(SO₂C₁₋₆алкіл)₂, -S(O)₀₋₂-C₁₋₆алкіл, -SO₂N(R^v)R^w, -SCF₃, -C(O)C₁₋₆алкіл, -NO₂, -CN, -COOH та -COOC₁₋₇алкіл;

ii) моноциклічну ароматичну вуглеводневу групу, що містить п'ять кільцевих атомів, містить атом вуглецю, який є точкою приєднання, містить один атом вуглецю, замінений на >O, >S, >NH або >N(C₁₋₄алкіл), містить до одного додаткового атома вуглецю, необов'язково заміненого на -N=, необов'язково моно- або дизаміщену R^u ;

iii) моноциклічну ароматичну вуглеводневу групу, що містить шість кільцевих атомів, містить атом вуглецю, який є точкою приєднання, містить один або два атоми вуглецю, замінені на -N-, необов'язково моно- або дизаміщену R^u ; та

iv) неароматичне гетероциклічне кільце, що містить 4-8 членів, зазначене кільце містить 0, 1 або 2 несуміжні гетероатомні члени, вибрані з групи, що включає O, S, -N=, >NH та >N(C₁₋₄алкіл), містить 0, 1 або 2 подвійні зв'язки, містить 0, 1 або 2 вуглецеві члени, які є карбонілом, необов'язково містить один вуглецевий член, який утворює місток, міс-

тять 0-5 замісників R^u , та де, коли q означає 0, зазначене кільце містить атом вуглецю, який є точкою приєднання;

та її енантіомери, діастереомери, гідрати, сольвати та фармацевтично прийнятні солі, ефіри та амід;

за умови, що у Формулі (I):

(a) коли ALK являє собою метилен, етилен, пропілен або ізопропілен, CYC являє собою -H, Ag являє собою феніл або монозаміщений феніл, m означає 2, n означає 1, та A являє собою $>NR^1$, тоді R^1 не являє собою -C₁₋₄алкіл або бензил;

(b) коли q означає 0, CYC являє собою феніл, Ag являє собою феніл або 3-хлорфеніл, m означає 2, та n означає 1, тоді A не являє собою незаміщений -CH₂-; та

(c) коли q означає 0, CYC являє собою 2-піридил, Ag являє собою 2-піридил, m означає 2, та n означає 1, тоді A не являє собою незаміщений -CH₂-.

2. Сполука за пунктом 1, де m означає 1 та n означає 1.

3. Сполука за пунктом 1, де m означає 1 та n означає 2.

4. Сполука за пунктом 1, де m означає 2 та n означає 1.

5. Сполука за пунктом 1, де m означає 2 та n означає 2.

6. Сполука за пунктом 1, де m означає 1 та n означає 3.

7. Сполука за пунктом 1, де m означає 3 та n означає 1.

8. Сполука за пунктом 1, де n означає 1 у Формулі (II).

9. Сполука за пунктом 1, де n означає 2 у Формулі (II).

10. Сполука за пунктом 1, де q означає 1.

11. Сполука за пунктом 1, де -N(R^a)R^b являє собою аміно, метиламіно, етиламіно, ізопропіламіно, диметиламіно, діетиламіно, діізопропіламіно, циклопропіламіно, циклопентиламіно, піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл або піперазиніл.

12. Сполука за пунктом 1, де -N(R^a)R^b являє собою аміно, метиламіно, диметиламіно або N-метилпіперазиніл.

13. Сполука за пунктом 1, де A являє собою $>NR^1$.

14. Сполука за пунктом 1, де R^1 вибраний з групи, що включає водень, метил, етил, ізопропіл, бутил, гексил, циклопропіл, циклобутил, циклопентил та бензил, кожний необов'язково моно-, ди- або тризаміщений R^e.

15. Сполука за пунктом 1, де R^1 , необов'язково заміщений R^c, вибраний з групи, що включає водень, метил, етил, ізопропіл та бензил.

16. Сполука за пунктом 1, де R^1 являє собою водень або метил.

17. Сполука за пунктом 1, де R³, необов'язково заміщений, вибраний з групи, що включає метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, метилен, аліл та бензил.

18. Сполука за пунктом 1, де два замісники R³, взяті разом, утворюють етилен.

19. Сполука за пунктом 1, де R³ являє собою метил.

20. Сполука за пунктом 1, де g означає 0, 1 або 2.

21. Сполука за пунктом 1, де Ag, необов'язково заміщений, вибраний з групи, що включає:

a) феніл, 5-, 6-, 7-, 8-бензо-1,4-діоксаніл, 4-, 5-, 6-, 7-бензо-1,3-діоксоліл, 4-, 5-, 6-, 7-індолініл, 4-, 5-, 6-, 7-ізоіндолініл, 1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-, -5, -6 або -7-іл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-, -5, -6 або -7-іл,

b) фураніл, оксазоліл, ізоксазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, тіофеніл, тіазоліл, ізотіазоліл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл,

c) піридиніл, піридиніл-N-оксид, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, та

d) біфеніл та 4-тетразолілфеніл.

22. Сполука за пунктом 1, де Ag, необов'язково заміщений, вибраний з групи, що включає феніл, піридил, тіофен-2-іл та тіофен-3-іл.

23. Сполука за пунктом 1, де Ag вибраний з групи, що включає феніл, 2-метоксифеніл, 3-метоксифеніл, 4-метоксифеніл, 2-метилфеніл, 3-метилфеніл, 4-метилфеніл, 4-етилфеніл, 2-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 2-фторфеніл, 3-фторфеніл, 4-фторфеніл, 2-бромфеніл, 3-бромфеніл, 4-бромфеніл, 2-трифторметилфеніл, 3-трифторметилфеніл, 4-трифторметилфеніл, 3-трифторметоксифеніл, 4-трифторметоксифеніл, 3-ціанофеніл, 4-ціанофеніл, 3-ацетилфеніл, 4-ацетилфеніл, 3,4-дифторфеніл, 3,4-дихлорфеніл, 2,3-дифторфеніл, 2,3-дихлорфеніл, 2,4-дифторфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 3-нітрофеніл, 4-нітрофеніл, 3-хлор-4-фторфеніл, 3-фтор-4-хлорфеніл, бензо[1,3]діоксол-4 або -5-іл, 3-гідроксифеніл, 4-гідроксифеніл, 4-гідрокси-2-метилфеніл, 4-гідрокси-3-фторфеніл, 3,4-дигідроксифеніл, 4-диметиламінофеніл, 4-карбамоїлфеніл, 4-фтор-3-метилфеніл, 2-феноксифеніл, фуран-2-іл, фуран-3-іл, 5-метилфуран-2-іл, тіофен-2-іл, тіофен-3-іл, 5-хлортіофен-2-іл, 5-метилтіофен-2-іл, 5-хлортіофен-3-іл, 5-метилтіофен-3-іл, оксазол-2-іл, 4,5-диметилноксазол-2-іл, тіазол-2-іл, 3H-[1,2,3]триазол-4-іл, 2H-піразол-3-іл, 1H-піразол-4-іл, 4-піридил, 5-фторпіридин-2-іл, 4'-хлорбіфеніл та 4-тетразолілфеніл.

24. Сполука за пунктом 1, де ALK, необов'язково заміщений, вибраний з групи, що включає метилен, етилен, пропілен, бутилен, втор-бутилен, трет-бутилен, пентилен, 1-етилпропілен, 2-етилпропілен, 2-етилбутилен, ізопропілен, бут-3-енілен, ізобутилен, 3-метилбутилен, алілен, проп-2-інілен, циклопропілен, циклобутилен, циклопентилен, циклогексилен та циклогептилен.

25. Сполука за пунктом 1, де ALK вибраний з групи, що включає метилен, гідроксиметилен, фторметилен, дифторметилен, трифторметилметилен, 2,2,2-трифтор-1-трифторметилетилен, метоксикарбонілметил, метилкарбамоїлметил, етилен, 2-диметиламіноетилен, 2-ціаноетилен, 2-метоксietiлен, 1-карбоксииетилен, пропілен, 3-метоксикарбоніл, пропілен, 3-карбоксиипропілен, ізопропілен, 1-фтор-1-метилетилен, 1-гідрокси-1-метилетилен, 1-карбоксии-1-метилетилен, 1-етилпропілен, 2-етилпропілен, бутилен, трет-бутилен, втор-бутилен, ізобутилен, 4-

гідроксибутилен, 4-метоксикарбоніл, бутилен, 4-карбоксибутилен, 2-етилбутилен, ізобутилен, 3-метилбутилен, проп-2-інілен, бут-3-енілен, пентілен, 5-гідроксипентилілен, циклопропілен, циклобутилен, циклопентилілен, циклопентенілен, 3,3-дифторциклопентилілен, 3-гідроксициклогексилілен, 4-фторциклогексилілен, 4,4-дифторциклогексилілен та 1-метилциклопропілен.

26. Сполука за пунктом 1, де СУС, необов'язково заміщений, являє собою водень або кільцеву систему, вибрану з групи, що включає:

i) феніл, 5-, 6-, 7-, 8-бензо-1,4-діоксаніл, 4-, 5-, 6-, 7-бензо-1,3-діоксоліл, 4-, 5-, 6-, 7-індолініл, 4-, 5-, 6-, 7-ізоіндолініл, 1,2,3,4-тетрагідрохіноліл-4-, -5-, -6 або -7-іл, 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліл-4-, -5-, -6 або -7-іл,

ii) фураніл, оксазоліл, ізоксазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, тіофеніл, тіазоліл, ізотіазоліл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл,

iii) піридиніл, піридиніл-N-оксид, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, та

iv) піролініл, піролідиніл, піразолініл, піперидиніл, гомопіперидиніл, азепаніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл та піперидиноніл.

27. Сполука за пунктом 1, де СУС, необов'язково заміщений, вибраний з групи, що включає водень, феніл, тіофен-2-іл, тіофен-3-іл, фуран-2-іл, фуран-3-іл, піридиніл, піперидин-1-, -2-, -3 або -4-іл, 2-піролін-2-, -3-, -4 або -5-іл, 3-піролін-2 або -3-іл, 2-піразолін-3-, -4 або -5-іл, тетрагідрофуран-3-іл, тетрагідропіран-4-іл, морфолін-2-, -3 або -4-іл, тіоморфолін-2-, -3 або -4-іл, піперазин-1-, -2-, -3 або -4-іл, піролідин-1-, -2 або -3-іл та гомопіперидиніл.

28. Сполука за пунктом 1, де СУС, необов'язково заміщений, вибраний з групи, що включає водень, феніл, піридил, тіофен-2-іл, тіофен-3-іл, тетрагідропіраніл, фуран-2-іл, фуран-3-іл, тетрагідрофуран-3-іл та піперидиніл.

29. Сполука за пунктом 1, де СУС вибраний з групи, що включає водень, феніл, 2-метоксифеніл, 3-метоксифеніл, 4-метоксифеніл, 2-метилфеніл, 3-метилфеніл, 4-метилфеніл, 4-етилфеніл, 2-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 2-фторфеніл, 3-фторфеніл, 4-фторфеніл, 2-бромфеніл, 3-бромфеніл, 4-бромфеніл, 2-трифторметилфеніл, 3-трифторметилфеніл, 4-трифторметилфеніл, 3-трифторметоксифеніл, 4-трифторметоксифеніл, 2-ціанофеніл, 3-ціанофеніл, 4-ціанофеніл, 3-ацетилфеніл, 4-ацетилфеніл, 3,4-дифторфеніл, 3,4-дихлорфеніл, 2,3-дифторфеніл, 2,3-дихлорфеніл, 2,4-дифторфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 2,6-дифторфеніл, 2,6-дихлорфеніл, 2,6-диметилфеніл, 2,4,6-трифторфеніл, 2,4,6-трихлорфеніл, 3,4,5-триметоксифеніл, 4-фтор-3-метилфеніл, 3-нітрофеніл, 4-нітрофеніл, 4-метил-3-фторфеніл, 3,4-диметилфеніл, 4-метокси-3-фторфеніл, 4-метокси-2-метилфеніл, 3-амінофеніл, 4-амінофеніл, 4-карбометоксифеніл, 3-метансульфоніламінофеніл, 4-метансульфоніламінофеніл, 3-диметансульфоніламінофеніл, 4-

диметансульфоніламінофеніл, тіофен-2-іл, тіофен-3-іл, 5-хлортіофен-2-іл, бензо[1,3]діоксол-4 або -5-іл, тетрагідрофуран-3-іл, тетрагідропіран-2-, -3 або -4-іл, фуран-2-іл, фуран-3-іл, 5-карбоксietилфуран-2-іл, піперидиніл, 3,4-бісбензилоксифеніл, 2-гідроксифеніл, 3-гідроксифеніл, 4-гідроксифеніл, 4-гідрокси-2-метилфеніл, 4-гідрокси-3-фторфеніл, 3,4-дигідроксифеніл, 1-піперидиніл, 4-піперидиніл та 1-метил-4-піперидиніл.

30. Сполука, вибрана з групи, що включає:

2-трет-бутил-4-(4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин;
2-бензил-4-(4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин;
гідрохлорид 2-втор-бутил-4-(4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідину;
гідрохлорид 2-втор-бутил-4-р-толіл-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідину;
гідрохлорид 2-циклобутил-4-(4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідину;
2-циклобутил-4-р-толіл-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин;
2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин;
2-бензил-4-р-толіл-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин;
2-бензил-4-(4-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин;
2-бензил-4-(3,4-дифторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин;
2-бензил-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин;
2-бензил-4-(3-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин;
2-(4-фторбензил)-4-(4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин;
2-(4-фторбензил)-4-(4-фторфеніл)-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин;
4-[2-(4-фторбензил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-4-іл]-бензонітрил;
4-[2-(4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-4-іл]-бензонітрил;
2-циклопентил-4-(4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин;
2-циклопентил-4-р-толіл-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин;
2-циклопентил-4-(4-метоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин;
4-(2-циклопентил-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-4-іл)-бензонітрил;
гідрохлорид 4-(4-фторфеніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідину;
4-(4-фторфеніл)-2-ізопропіл-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин;
гідрохлорид 4-(3,4-дихлорфеніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідину;
гідрохлорид 4-(3,4-дифторфеніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідину;
4-(3-фторфеніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин;
4-(2-фторфеніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин;
4-(2,4-дифторфеніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин;

2-циклопентил-4-(4-метоксифеніл)-7-метил-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін;
2-бензил-7-метил-4-р-толіл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін;
2-(4-фторбензил)-4-(4-фторфеніл)-7-метил-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін;
2-(4-фторбензил)-4-(4-фторфеніл)-7-метил-9-метилен-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін;
гідрохлорид 2-бензил-4-(4-фторфеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-c]азепіну;
гідрохлорид 4-(4-фторфеніл)-2-ізопропіл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-c]азепіну;
гідрохлорид 2-ізопропіл-4-р-толіл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-c]азепіну;
2-ізопропіл-4-(4-метоксифеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-c]азепін;
2-ізопропіл-4-феніл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-c]азепін;
гідрохлорид 2-бензил-4-(4-фторфеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-1,3,6-триазабензоциклопентен;
гідрохлорид 2,7-дibenзил-4-(4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,4-d]піримідину;
2,7-дibenзил-4-р-толіл-5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,4-d]піримідин;
2,7-дibenзил-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,4-d]піримідин;
2,7-дibenзил-4-(4-метоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,4-d]піримідин;
7-бензил-4-(4-фторфеніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,4-d]піримідин;
7-бензил-2-ізопропіл-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,4-d]піримідин;
гідрохлорид 2-бензил-4-(4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,4-d]піримідину;
гідрохлорид 2-бензил-4-р-толіл-5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,4-d]піримідину;
2-бензил-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,4-d]піримідин;
2-бензил-4-(4-метоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,4-d]піримідин;
гідрохлорид 4-(4-фторфеніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,4-d]піримідину;
2-ізопропіл-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,4-d]піримідин;
гідрохлорид 2-бензил-4-(4-фторфеніл)-7-метил-5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,4-d]піримідину;
2-бензил-4-(4-фторфеніл)-7-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,4-d]піримідин;
гідрохлорид 4-(4-фторфеніл)-2-ізопропіл-7-метил-5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,4-d]піримідину;
2-ізопропіл-7-метил-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,4-d]піримідин;
гідрохлорид 7-бензил-2-ізопропіл-4-(5-метилтіофен-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,4-d]піримідину;
гідрохлорид 7-бензил-2-ізопропіл-4-тіофен-3-іл-5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,4-d]піримідину;
гідрохлорид 2-ізопропіл-4-(5-метилтіофен-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,4-d]піримідину;
гідрохлорид 2-ізопропіл-4-тіофен-3-іл-5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,4-d]піримідину;
гідрохлорид 2-ізопропіл-7-метил-4-(5-метилтіофен-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,4-d]піримідину;

гідрохлорид 2-ізопропіл-7-метил-4-тіофен-3-іл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-d]піримідину;
 6-бензил-4-(4-фторфеніл)-2-ізопропіл-8-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 6-бензил-4-(3-хлор-4-фторфеніл)-2-ізопропіл-8-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 6-бензил-2-ізопропіл-8-метил-4-р-толіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 6-бензил-2-ізопропіл-8-метил-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 6-бензил-2-ізопропіл-8-метил-4-(4-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 6-бензил-4-(4-хлорфеніл)-2-ізопропіл-8-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 6-бензил-2-ізопропіл-8-метил-4-тіофен-3-іл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 6-бензил-4-(4'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-ізопропіл-8-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 гідрохлорид 4-(4-фторфеніл)-2-ізопропіл-8-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідину;
 гідрохлорид 4-(3-хлор-4-фторфеніл)-2-ізопропіл-8-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідину;
 гідрохлорид 2-ізопропіл-8-метил-4-р-толіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідину;
 2-ізопропіл-8-метил-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 2-ізопропіл-8-метил-4-(4-трифторметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 2-ізопропіл-8-метил-4-тіофен-3-іл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 гідрохлорид 4-(4-фторфеніл)-2-ізопропіл-6,7-дигідро-5Н-піроло[3,4-d]піримідину;
 4-(4-фторфеніл)-2-ізопропіл-7-піролідін-1-іл-5,6,7,8-тетрагідрокіназолін;
 гідрохлорид [4-(4-фторфеніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідрокіназолін-7-іл]-метиламін;
 гідрохлорид [4-(4-фторфеніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідрокіназолін-6-іл]-метиламін;
 4-(4-фторфеніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідрокіназолін-7-ол;
 4-(4-фторфеніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідрокіназолін;
 (2-бензил-6-р-толілпіримідин-4-ілметил)-диметиламін;
 2-бензил-4-(4-метилпіперазин-1-ілметил)-6-р-толілпіримідин;
 [6-(4-фторфеніл)-2-ізопропілпіримідин-4-ілметил]-метиламін;
 2-(2-бензил-6-р-толілпіримідин-4-іл)-етиламін;
 [2-(4-фторбензил)-4-р-толілпіримідин-5-ілметил]-диметиламін;
 4-(4-фторфеніл)-2-феніл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 2-(3,3-дифторциклопентил)-4-(4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 4-(4-фторфеніл)-2-(тетрагідрофуран-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 4-(4-фторфеніл)-2-(2-піперидин-1-ілетил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 2-(1-фтор-1-метилетил)-4-(4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 3-(4-фторфеніл)-5-ізопропіл-4,6,12-триазатрицикло[7.2.1.0^{2,7}]додека-2,4,6-триєн;

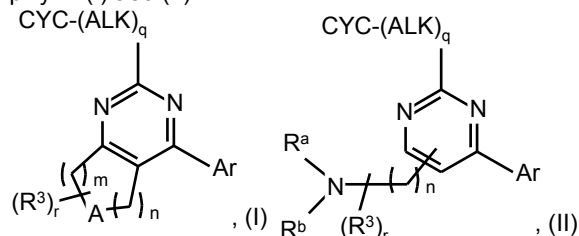
7-(4-фторфеніл)-5-ізопропіл-4,6,13-триазатрицикло[8.2.1.0^{3,8}]тридека-3,5,7-триєн;
 4-(4-фторфеніл)-2-(тетрагідропіран-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 4-(4-фторфеніл)-2-(тетрагідропіран-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 4-(4-фторфеніл)-2-(2-метоксіетил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 2-[4-(4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-2-іл]-пропан-2-ол;
 4-(4-фторфеніл)-2-(1-метил-1-фенілетил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 2-циклопент-3-еніл-4-(4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 3-[4-(4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-2-іл]-циклогексанол;
 4-(4-фторфеніл)-2-піперидин-4-іл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 4-(4-фторфеніл)-2-(1-метилпіперидин-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 [4-(4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-2-іл]-фенілметанол;
 4-(4-фторфеніл)-2-(фторфенілметил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 2-(дифторфенілметил)-4-(4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 4-(4-фторфеніл)-2-феніл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 4-(4-фторфеніл)-2-(3-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 4-(4-фторфеніл)-2-(4-метоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 4-(4-фторфеніл)-2-о-толіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 3-[4-(4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-2-іл]-бензонітрил;
 4-(4-фторфеніл)-2-(2,2,2-трифтор-1-трифторметилетил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 4-(4-фторфеніл)-2-(1-метилциклопропіл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 2-[4-(4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-2-іл]-2-метилпропіонову кислоту;
 2-[4-(4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-2-іл]-пропіонову кислоту;
 2-(4-фторциклогексил)-4-(4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(4-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 4-(4-фторфеніл)-2-фенетил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 4-фуран-2-іл-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 2-ізопропіл-4-(5-метилфуран-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 4-фуран-3-іл-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 4-(5-фторпіридин-2-іл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 2-ізопропіл-4-оксазол-2-іл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 4-(4,5-диметилксазол-2-іл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 2-ізопропіл-4-тіазол-2-іл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;

2-ізопропіл-4-(3H-[1,2,3]триазол-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 2-ізопропіл-4-(2H-піразол-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 2-ізопропіл-4-(1H-піразол-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 4-(4-фторфеніл)-2,6-діізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 6-етил-4-(4-фторфеніл)-2-ізопротл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 6-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 6-циклобутил-4-(4-фторфеніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 6-циклопентил-4-(4-фторфеніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин;
 6-бутил-4-(4-фторфеніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин та
 4-(4-фторфеніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин, цитрат.

31. Сполука за пунктом 1, де зазначена фармацевтично прийнятна сіль являє собою ефективну адитивну сіль аміну.

32. Сполука за пунктом 1, де зазначена фармацевтично прийнятна сіль вибрана з групи, що включає гідробромід, гідрохлорид, сульфат, бісульфат, нітрат, ацетат, оксалат, валерат, олеат, пальмітат, стеарат, лаурат, борат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, нафтилат, мезилат, глюкогептонат, лактіобіонат та лаурилсульфонат.

33. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та терапевтично ефективну кількість принаймні однієї сполуки Формули (I) або (II):



де

m означає 1, 2 або 3;

n означає 1, 2 або 3;

де, коли m та n обидва присутні, сума m+n є більшою ніж або дорівнює 2 та є меншою ніж або дорівнює 4;

R^a та R^b незалежно являють собою -H, -C₁₋₇алкіл або -C₃₋₇циклоалкіл, або R^a та R^b, взяті разом з азотом приєднання, утворюють піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл або піперазиніл, де кожний R^a та R^b необов'язково та незалежно заміщений -C₁₋₄алкілом;

q означає 0 або 1;

A являє собою >NR¹, >CHNR^cR^d, >CHON або -CH₂- , де

R¹ вибраний з групи, що включає -H, -C₁₋₇алкіл, -C₃₋₇циклоалкіл та бензил, де кожний алкіл, циклоалкіл або бензил є необов'язково моно-, ди- або тризаміщений R^e;

R^e вибраний з групи, що включає -C₁₋₄алкіл, -C₁₋₄алкеніл, -C₂₋₄алкініл, -C₃₋₆циклоалкіл, галоген, -

CF₃, -OH, -OC₁₋₄алкіл, -OCF₃, -N(R^f)R^g (де R^f та R^g незалежно являють собою -H або -C₁₋₄алкіл, або R^f та R^g, взяті разом з азотом приєднання, утворюють піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл або піперазиніл), -C(O)N(R^f)R^g, -N(R^h)C(O)R^h, -N(R^h)SO₂C₁₋₇алкіл (де R^h являє собою -H або -C₁₋₄алкіл, або два R^h в одному заміснику, взяті разом з амідом приєднання, утворюють інше аліфатичне 4-6-членне кільце), -S(O)₀₋₂-C₁₋₇алкіл, -SO₂N(R^f)R^g, -SCF₃, -C(O)C₁₋₄алкіл, -CN, -COOH та -COOC₁₋₄алкіл;

R^c та R^d незалежно вибрані з групи, що включає -H, -C₁₋₇алкіл, -C₃₋₇алкеніл, -C₃₋₇алкініл, -C₃₋₇циклоалкіл, -C₁₋₇алкілC₃₋₇циклоалкіл та -C₃₋₇циклоалкілC₁₋₇алкіл, або R^c та R^d, взяті разом з азотом приєднання, утворюють піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл або піперазиніл, де кожний R^c та R^d необов'язково та незалежно заміщений R^e;

R³ являє собою -C₁₋₄алкіл, -C₁₋₄алкеніл або бензил, кожний необов'язково заміщений -C₁₋₃алкілом, -OH або галогеном, або два замісники R³, взяті разом, утворюють C₂₋₅алкілен, необов'язково заміщений -C₁₋₃алкілом, -OH або галогеном;

г означає 0 або ціле число, яке менше ніж або дорівнює сумі m+n+1;

Ag являє собою арильне або гетероарильне кільце, вибране з групи, що включає:

а) феніл, необов'язково моно-, ди- або тризаміщений R' або дизаміщений на сусідніх атомах вуглецю -OC₁₋₄алкіленO, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂H(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(C₁₋₄алкіл)- або -(CH₂)₁₋₂N(C₁₋₄алкіл)(CH₂)-; R' вибраний з групи, що включає -C₁₋₇алкіл, -C₂₋₇алкеніл, -C₂₋₇алкініл, -C₃₋₇циклоалкіл, галоген, -CF₃, -OH, -OC₁₋₇алкіл, -OCF₃, -OC₃₋₇алкеніл, -C₃₋₇алкініл, -N(Rⁱ)R^k (де Rⁱ та R^k незалежно являють собою -H або -C₁₋₄алкіл), -C(O)N(Rⁱ)R^k, -N(Rⁱ)C(O)R^k, -N(Rⁱ)SO₂C₁₋₆алкіл, -S(O)₀₋₂C₁₋₆алкіл, -SO₂N(Rⁱ)R^k, -SCF₃, -C(O)C₁₋₆алкіл, -NO₂, -CN, -COOH та -COOC₁₋₇алкіл;

б) моноциклічну ароматичну вуглеводневу групу, що містить п'ять кільцевих атомів, містить атом вуглецю, який є точкою приєднання, містить один атом вуглецю, замінений на >O, >S, >NH або >N(C₁₋₄алкіл), містить до двох додаткових атомів вуглецю, необов'язково заміщених на -N=, необов'язково моно- або дизаміщену Rⁱ;

в) моноциклічну ароматичну вуглеводневу групу, що містить шість кільцевих атомів, містить атом вуглецю, який є точкою приєднання, містить один або два атоми вуглецю, замінені на -N=, необов'язково моно- або дизаміщену Rⁱ; та

г) феніл або піридил, заміщений замісником, вибраним з групи, що включає феніл, фенокси, піридил, тіофеніл, оксазоліл та тетразоліл, де одержаний заміщений компонент необов'язково додатково моно-, ди- або тризаміщений Rⁱ;

ALK являє собою розгалужений або нерозгалужений C₁₋₇алкілен, C₂₋₇алкенілен, C₂₋₇алкінілен, C₃₋₇циклоалкілен або C₃₋₇циклоалкенілен, необов'язково моно-, ди- або тризаміщений R^m;

R^m вибраний з групи, що включає галоген, -CF₃, -OH, -OC₁₋₇алкіл, -OC₃₋₇циклоалкіл, -OCF₃, -N(R^p)R^s (де R^p та R^s незалежно являють собою -H або -C₁₋₇алкіл), -C(O)N(R^p)R^s, -N(R^p)C(O)R^t, -N(R^p)SO₂C₁₋

алкіл (де R^t являє собою -H або -C₁₋₇алкіл), -S(O)₀₋₂-C₁₋₆алкіл, -SO₂N(R^p)R^s, -SCF₃, -CN, -NO₂, -C(O)C₁₋₇алкіл, -COOH та -COOC₁₋₇алкіл;

CYC являє собою -H або кільцеву систему, вибрану з групи, що включає:

i) феніл, необов'язково моно-, ди- або тризаміщений R^u або дизаміщений на сусідніх атомах вуглецю -OC₁₋₄алкіленO-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(C₁₋₄алкіл)- або -(CH₂)₁₋₂N(C₁₋₄алкіл)(CH₂)₂;

R^u вибраний з групи, що включає C₁₋₇алкіл, -C₃₋₇циклоалкіл, феніл, бензил, галоген, -CF₃, -OH, -OC₁₋₇алкіл, -OC₃₋₇циклоалкіл, -Офеніл, -Обензил, -OCF₃, -N(R^v)R^w (де R^v та R^w незалежно являють собою -H або -C₁₋₇алкіл, або R^v та R^w , взяті разом з азотом приєднання, утворюють піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл або піперазиніл, де кожний R^v та R^w необов'язково та незалежно заміщений -OH або -C₁₋₇алкілом), -C(O)N(R^v)R^w, -N(R^x)C(O)R^x, -N(R^x)SO₂C₁₋₆алкіл (де R^x являє собою -H або -C₁₋₇алкіл, або два R^x в одному заміснику, взяті разом з амідом приєднання, утворюють інше аліфатичне 4-6-членне кільце), -N-(SO₂C₁₋₆алкіл)₂, -S(O)₀₋₂-C₁₋₆алкіл, -SO₂N(R^v)R^w, -SCF₃, -C(O)C₁₋₆алкіл, -NO₂, -CN, -COOH та -COOC₁₋₇алкіл;

ii) моноциклічну ароматичну вуглеводневу групу, що містить п'ять кільцевих атомів, містить атом вуглецю, який є точкою приєднання, містить один атом вуглецю, замінений на >O, >S, >NH або >N(C₁₋₄алкіл), містить до одного додаткового атома вуглецю, необов'язково заміненого на -N=, необов'язково моно- або дизаміщену R^u ;

iii) моноциклічну ароматичну вуглеводневу групу, що містить шість кільцевих атомів, містить атом вуглецю, який є точкою приєднання, містить один або два атоми вуглецю, замінені на -N=, необов'язково моно- або дизаміщену R^u ; та

iv) неароматичне гетероциклічне кільце, що містить 4-8 членів, зазначене кільце містить 0, 1 або 2 несуміжні гетероатомні члени, вибрані з групи, що включає O, S, -N=, >NH та >N(C₁₋₄алкіл), містить 0, 1 або 2 подвійні зв'язки, містить 0, 1 або 2 вуглецеві члени, які є карбонілом, необов'язково містить один вуглецевий член, який утворює місток, містить 0-5 замісників R^u , та де, коли q означає 0, зазначене кільце містить атом вуглецю, який є точкою приєднання;

та її енантіомерів, діастереомерів, гідратів, сольватів та фармацевтично прийнятних солей, ефірів та амідів;

за умови, що у Формулі (I):

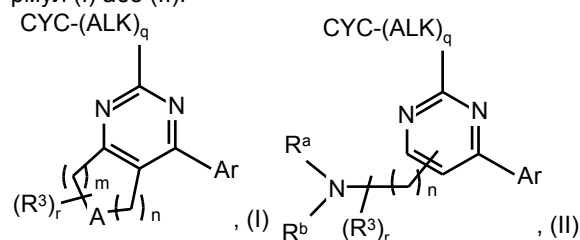
(a) коли ALK являє собою метилен, етилен, пропілен або ізопропілен, CYC являє собою -H, Ag являє собою феніл або монозаміщений феніл, m означає 2, n означає 1, та A являє собою >NR¹, тоді R^1 не являє собою -C₁₋₄алкіл або бензил;

(b) коли q означає 0, CYC являє собою феніл, Ag являє собою феніл або 3-хлорфеніл, m означає 2, та n означає 1, тоді A не являє собою незаміщений -CH₂-; та

(c) коли q означає 0, CYC являє собою 2-піридил, Ag являє собою 2-піридил, m означає 2, та n означає 1, тоді A не являє собою незаміщений -CH₂-.

34. Спосіб лікування або попередження розладу ЦНС, вибраного з групи, що включає: розлади сну,

депресію/тривогу, генералізований тривожний розлад, шизофренію, біполярний психоз, психотичні розлади, обсесивно-компульсивний розлад, розлади настрою, розлади, пов'язані з посттравматичним стресом та іншими стресами, мігрень, біль, розлади харчування, ожиріння, сексуальну дисфункцію, порушення обміну речовин, гормональний дисбаланс, зловживання алкоголем, розлади, викликані залежністю, нудоту, запалення, підвищений кров'яний тиск, опосередкований центральною нервовою системою, порушення циклу сон/неспанья, порушення добового ритму організму та порушення циркадного ритму, у ссавців, який включає введення ссавцю, що цього потребує, ефективною кількістю принаймні однієї сполуки Формул (I) або (II):



де

m означає 1, 2 або 3;

n означає 1, 2 або 3;

де, коли m та n обидва присутні, сума m+n є більшою ніж або дорівнює 2 та є меншою ніж або дорівнює 4;

R^a та R^b незалежно являють собою -H, -C₁₋₇алкіл або -C₃₋₇циклоалкіл, або R^a та R^b , взяті разом з азотом приєднання, утворюють піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл або піперазиніл, де кожний R^a та R^b необов'язково та незалежно заміщений -C₁₋₄алкілом;

q означає 0 або 1;

A являє собою >NR¹, >CHNR^cR^d, >CHOH або -CH₂-

, де

R^1 вибраний з групи, що включає -H, -C₁₋₇алкіл, -C₃₋₇циклоалкіл та бензил, де кожний алкіл, циклоалкіл або бензил є необов'язково моно-, ди- або тризаміщений R^e ;

R^e вибраний з групи, що включає -C₁₋₄алкіл, -C₂₋₄алкеніл, -C₂₋₄алкініл, -C₃₋₆циклоалкіл, галоген, -CF₃, -OH, -OC₁₋₄алкіл, -OCF₃, -N(R^f)R^g (де R^f та R^g незалежно являють собою -H або -C₁₋₄алкіл, або R^f та R^g , взяті разом з азотом приєднання, утворюють піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл або піперазиніл), -C(O)N(R^f)R^g, -N(R^h)C(O)R^h, -N(R^h)SO₂C₁₋₇алкіл (де R^h являє собою -H або -C₁₋₄алкіл, або два R^h в одному заміснику, взяті разом з амідом приєднання, утворюють інше аліфатичне 4-6-членне кільце), -S(O)₀₋₂-C₁₋₄алкіл, -SO₂N(R^f)R^g, -SCF₃, -C(O)C₁₋₄алкіл, -CN, -COOH та -COOC₁₋₄алкіл;

R^c та R^d незалежно вибрані з групи, що включає -H, -C₁₋₇алкіл, -C₃₋₇алкеніл, -C₃₋₇алкініл, -C₃₋₇циклоалкіл, -C₁₋₇алкіл C₃₋₇циклоалкіл та -C₃₋₇циклоалкілC₁₋₇алкіл, або R^c та R^d , взяті разом з азотом приєднання, утворюють піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл або піперазиніл, де кожний R^c та R^d необов'язково та незалежно заміщений R^e ;

R^3 являє собою $-C_{1-4}$ алкіл, $-C_{1-4}$ алкеніл або бензил, кожний необов'язково заміщений $-C_{1-3}$ алкілом, $-OH$ або галогеном, або два замісники R^3 , взяті разом, утворюють C_{2-5} алкілен, необов'язково заміщений $-C_{1-3}$ алкілом, $-OH$ або галогеном;

g означає 0 або ціле число, яке менше ніж або дорівнює сумі $m+n+1$;

Ag являє собою арильне або гетероарильне кільце, вибране з групи, що включає:

a) феніл, необов'язково моно-, ди- або тризаміщений R^i або дизаміщений на сусідніх атомах вуглецю $-OC_{1-4}$ алкілено-, $-(CH_2)_{2-3}NH-$, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$, $-(CH_2)_2-NH(C_{1-4}алкіл)-$ або $-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-4}алкіл)(CH_2)-$;

R^i вибраний з групи, що включає $-C_{1-7}$ алкіл, $-C_{2-7}$ алкеніл, $-C_{2-7}$ алкініл, $-C_{3-7}$ циклоалкіл, галоген, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{3-7}$ алкіл, $-OCF_3$, $-OC_{3-7}$ алкеніл, $-OC_{3-7}$ алкініл, $-N(R^j)R^k$ (де R^j та R^k незалежно являють собою $-H$ або $-C_{1-4}$ алкіл), $-C(O)N(R^j)R^k$, $-N(R^j)C(O)R^k$, $-N(R^j)SO_2C_{1-6}$ алкіл, $-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ алкіл, $-SO_2N(R^j)R^k$, $-SCF_3$, $-C(O)C_{1-6}$ алкіл, $-NO_2$, $-CN$, $-COOH$ та $-COOC_{1-7}$ алкіл;

b) моноциклічну ароматичну вуглеводневу групу, що містить п'ять кільцевих атомів, містить атом вуглецю, який є точкою приєднання, містить один атом вуглецю, замінений на $>O$, $>S$, $>NH$ або $>N(C_{1-4}алкіл)$, містить до двох додаткових атомів вуглецю, необов'язково замінених на $-N=$, необов'язково моно- або дизаміщену R^i ;

(c) моноциклічну ароматичну вуглеводневу групу, що містить шість кільцевих атомів, містить атом вуглецю, який є точкою приєднання, містить один або два атоми вуглецю, замінені на $-N=$, необов'язково моно- або дизаміщену R^i ; та

(d) феніл або піридил, заміщений замісником, вибраним з групи, що включає феніл, фенокси, піридил, тіофеніл, оксазоліл та тетразоліл, де одержаний заміщений компонент необов'язково додатково моно-, ди- або тризаміщений R^i ;

ALK являє собою розгалужений або нерозгалужений C_{1-7} алкілен, C_{2-7} алкенілен, C_{2-7} алкінілен, C_{3-7} циклоалкілен або C_{3-7} циклоалкенілен, необов'язково моно-, ди- або тризаміщений R^m ;

R^m вибраний з групи, що включає галоген, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-7}$ алкіл, $-OC_{3-7}$ циклоалкіл, $-OCF_3$, $-N(R^p)R^s$ (де R^p та R^s незалежно являють собою $-H$ або $-C_{1-7}$ алкіл), $-C(O)N(R^p)R^s$, $-N(R^p)C(O)R^t$, $-N(R^p)SO_2C_{1-6}$ алкіл (де R^t являє собою $-H$ або $-C_{1-7}$ алкіл), $-S(O)_{0-2}C_{1-4}$ алкіл, $-SO_2N(R^p)R^s$, $-SCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)C_{1-7}$ алкіл, $-COOH$ та $-COOC_{1-7}$ алкіл;

CYC являє собою $-H$ або кільцеву систему, вибрану з групи, що включає:

i) феніл, необов'язково моно-, ди- або тризаміщений R'' або дизаміщений на сусідніх атомах вуглецю $-OC_{1-4}$ алкілено-, $-(CH_2)_{2-3}NH-$, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$, $-(CH_2)_{2-3}N(C_{1-4}алкіл)-$ або $-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-4}алкіл)(CH_2)-$;

R'' вибраний з групи, що включає C_{1-7} алкіл, $-C_{3-7}$ циклоалкіл, феніл, бензил, галоген, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-7}$ алкіл, $-OC_{3-7}$ циклоалкіл, $-Ofеніл$, $-Obензил$, $-OCF_3$, $-N(R^v)R^w$ (де R^v та R^w незалежно являють собою $-H$ або $-C_{1-7}$ алкіл, або R^v та R^w , взяті разом з азотом приєднання, утворюють піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл або піперазиніл, де кожний R^v та R^w необов'язково та незалеж-

но заміщений $-OH$ або $-C_{1-7}$ алкілом), $-C(O)N(R^v)R^w$, $-N(R^x)C(O)R^x$, $-N(R^x)SO_2C_{1-6}$ алкіл (де R^x являє собою $-H$ або $-C_{1-7}$ алкіл, або два R^x в одному заміснику, взяті разом з амідом приєднання, утворюють інше аліфатичне 4-6-членне кільце), $-N(SO_2C_{1-6}алкіл)_2$, $-S(O)_{0-2}C_{1-6}алкіл$, $-SO_2N(R^v)R^w$, $-SCF_3$, $-C(O)C_{1-6}алкіл$, $-NO_2$, $-CN$, $-COOH$ та $-COOC_{1-7}алкіл$;

ii) моноциклічну ароматичну вуглеводневу групу, що містить п'ять кільцевих атомів, містить атом вуглецю, який є точкою приєднання, містить один атом вуглецю, замінений на $>O$, $>S$, $>NH$ або $>N(C_{1-4}алкіл)$, містить до одного додаткового атома вуглецю, необов'язково заміненого на $-N=$, необов'язково моно- або дизаміщену R'' ;

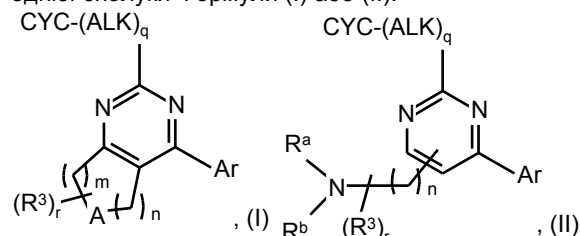
iii) моноциклічну ароматичну вуглеводневу групу, що містить шість кільцевих атомів, містить атом вуглецю, який є точкою приєднання, містить один або два атоми вуглецю, замінені на $-N=$, необов'язково моно- або дизаміщену R'' ; та

iv) неароматичне гетероциклічне кільце, що містить 4-8 членів, зазначене кільце містить 0, 1 або 2 несуміжні гетероатомні члени, вибрані з групи, що включає O , S , $-N=$, $>NH$ та $>N(C_{1-4}алкіл)$, містить 0, 1 або 2 подвійні зв'язки, містить 0, 1 або 2 вуглецеві члени, які є карбонілом, необов'язково містить один вуглецевий член, який утворює місток, містить 0-5 замісників R'' , та де, коли q означає 0, зазначене кільце містить атом вуглецю, який є точкою приєднання;

та її енантіомерів, діастереомерів, гідратів, сольватів та фармацевтично прийнятних солей, ефірів та амідів.

35. Спосіб за пунктом 34, де зазначений розлад ЦНС вибраний з групи, що включає: депресію/тривогу, розлади сну та порушення циркадного ритму.

36. Спосіб лікування або попередження хвороби або стану, вибраного з групи, що включає: гіпотонію, розлади периферійних кровоносних судин, серцево-судинний шок, розлади нирок, розлад перистальтики шлунка, діарею, спастичний коліт, синдром подразненої товстої кишки, ішемію, септичний шок, нетримання сечі та інші розлади, пов'язані з шлунково-кишковою та судинною системами, у ссавців, який включає введення ссавцю, що цього потребує, ефективної кількості принаймні однієї сполуки формули (I) або (II):



де

m означає 1, 2 або 3;

n означає 1, 2 або 3;

де, коли m та n обидва присутні, сума $m+n$ є більшою ніж або дорівнює 2 та є меншою ніж або дорівнює 4;

R^a та R^b незалежно являють собою $-H$, $-C_{1-7}$ алкіл або $-C_{3-7}$ циклоалкіл, або R^a та R^b , взяті разом з азотом приєднання, утворюють піперидиніл, піро-

лідиніл, морфолініл, тіоморфолініл або піперазинілі, де кожний R^a та R^b необов'язково та незалежно заміщений - C_{1-4} алкілом;

q означає 0 або 1;

A являє собою $>NR^1$, $>CHNR^cR^d$, $>CHOH$ або $-CH_2-$, де

R^1 вибраний з групи, що включає -H, - C_{1-7} алкіл, - C_{3-7} циклоалкіл та бензил, де кожний алкіл, циклоалкіл або бензил є необов'язково моно-, ди- або тризаміщений R^e ;

R^e вибраний з групи, що включає - C_{1-4} алкіл, - C_{2-4} алкеніл, - C_{2-4} алкініл, - C_{3-6} циклоалкіл, галоген, - CF_3 , -OH, - OC_{1-4} алкіл, - OCF_3 , - $N(R^f)R^g$ (де R^f та R^g незалежно являють собою -H або - C_{1-4} алкіл, або R^f та R^g , взяті разом з азотом приєднання, утворюють піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл або піперазиніл), - $C(O)N(R^f)R^g$, - $N(R^h)C(O)R^h$, - $N(R^h)SO_2C_{1-7}$ алкіл (де R^h являє собою -H або - C_{1-4} алкіл, або два R^h в одному заміснику, взяті разом з амідом приєднання, утворюють інше аліфатичне 4-6-членне кільце), - $S(O)_{0-2}C_{1-4}$ алкіл, - $SO_2N(R^f)R^g$, - SCF_3 , - $C(O)C_{1-4}$ алкіл, -CN, -COOH та -COOC $_{1-4}$ алкіл;

R^c та R^d незалежно вибрані з групи, що включає -H, - C_{1-7} алкіл, - C_{3-7} алкеніл, - C_{3-7} алкініл, - C_{3-7} циклоалкіл, - C_{1-7} алкіл C_{3-7} циклоалкіл та - C_{3-7} циклоалкіл C_{1-7} алкіл, або R^c та R^d , взяті разом з азотом приєднання, утворюють піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл або піперазиніл, де кожний R^e та R^d необов'язково та незалежно заміщений R^e ;

R^3 являє собою - C_{1-4} алкіл, - C_{1-4} алкеніл або бензил, кожний необов'язково заміщений - C_{1-3} алкілом, -OH або галогеном, або два замісники R^3 , взяті разом, утворюють C_{2-5} алкілен, необов'язково заміщений - C_{1-3} алкілом, -OH або галогеном;

g означає 0 або ціле число, яке менше ніж або дорівнює сумі $m+n+1$;

Ag являє собою арильне або гетероарильне кільце, вибране з групи, що включає:

a) феніл, необов'язково моно-, ди- або тризаміщений R^1 або дизаміщений на сусідніх атомах вуглецю - OC_{1-4} алкіленO-, $-(CH_2)_{2-3}NH-$, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$, $-(CH_2)_{2-3}N(C_{1-4}алкіл)-$ або $-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-4}алкіл)(CH_2)-$;

R^1 вибраний з групи, що включає - C_{1-7} алкіл, - C_{2-7} алкеніл, - C_{2-7} алкініл, - C_{3-7} циклоалкіл, галоген, - CF_3 , -OH, - OC_{1-7} алкіл, - OCF_3 , - OC_{3-7} алкеніл, - OC_{3-7} алкініл, - $N(R^j)R^k$ (де R^j та R^k незалежно являють собою -H або - C_{1-4} алкіл), - $C(O)N(R^j)R^k$, - $N(R^j)C(O)R^k$, - $N(R^j)SO_2C_{1-6}$ алкіл, - $S(O)_{0-2}C_{1-6}$ алкіл, - $SO_2N(R^j)R^k$, - SCF_3 , - $C(O)C_{1-6}$ алкіл, - NO_2 , -CN, -COOH та -COOC $_{1-7}$ алкіл;

b) моноциклічну ароматичну вуглеводневу групу, що містить п'ять кільцевих атомів, містить атом вуглецю, який є точкою приєднання, містить один атом вуглецю, замінений на $>O$, $>S$, $>NH$ або $>N(C_{1-4}алкіл)$, містить до двох додаткових атомів вуглецю, необов'язково замічених на $-N=$, необов'язково моно- або дизаміщену R^1 ;

(c) моноциклічну ароматичну вуглеводневу групу, що містить шість кільцевих атомів, містить атом вуглецю, який є точкою приєднання, містить один або два атоми вуглецю, замінені на $-N=$, необов'язково моно- або дизаміщену R^1 ; та

(d) феніл або піридил, заміщений замісником, вибраним з групи, що включає феніл, фенокси, піридил, тіофеніл, оксазоліл та тетразоліл, де одержаний заміщений компонент необов'язково додатково моно-, ди- або тризаміщений R^1 ;

ALK являє собою розгалужений або нерозгалужений C_{1-7} алкілен, C_{2-7} алкенілен, C_{2-7} алкінілен, C_{3-7} циклоалкілен або C_{3-7} циклоалкенілен, необов'язково моно-, ди- або тризаміщений R^m ;

R^m вибраний з групи, що включає галоген, - CF_3 , -OH, - OC_{1-7} алкіл, - OC_{3-7} циклоалкіл, - OCF_3 , - $N(R^p)R^s$ (де R^p та R^s незалежно являють собою -H або - C_{1-7} алкіл), - $C(O)N(R^p)R^s$, - $N(R^p)C(O)R^s$, - $N(R^p)SO_2C_{1-6}$ алкіл (де R^p являє собою -H або - C_{1-7} алкіл), - $S(O)_{0-2}C_{1-6}$ алкіл, - $SO_2N(R^p)R^s$, - SCF_3 , -CN, - NO_2 , - $C(O)C_{1-7}$ алкіл, -COOH та -COOC $_{1-7}$ алкіл;

CYC являє собою -H або кільцеву систему, вибрану з групи, що включає:

i) феніл, необов'язково моно-, ди- або тризаміщений R^u або дизаміщений на сусідніх атомах вуглецю - OC_{1-4} алкіленO-, $-(CH_2)_{2-3}NH-$, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$, $-(CH_2)_{2-3}N(C_{1-4}алкіл)-$ або $-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-4}алкіл)(CH_2)-$;

R^u вибраний з групи, що включає C_{1-7} алкіл, - C_{3-7} циклоалкіл, феніл, бензил, галоген, - CF_3 , -OH, - OC_{1-7} алкіл, - OC_{3-7} циклоалкіл, -Офеніл, -Обензил, - OCF_3 , - $N(R^v)R^w$ (де R^v та R^w незалежно являють собою -H або - C_{1-7} алкіл, або R^v та R^w , взяті разом з азотом приєднання, утворюють піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл або піперазиніл, де кожний R^v та R^w необов'язково та незалежно заміщений -OH або - C_{1-7} алкілом), - $C(O)N(R^v)R^w$, - $N(R^v)C(O)R^w$, - $N(R^v)SO_2C_{1-6}$ алкіл (де R^v являє собою -H або - C_{1-7} алкіл, або два R^v в одному заміснику, взяті разом з амідом приєднання, утворюють інше аліфатичне 4-6-членне кільце), - $N(SO_2C_{1-6}алкіл)_2$, - $S(O)_{0-2}C_{1-6}$ алкіл, - $SO_2N(R^v)R^w$, - SCF_3 , - $C(O)C_{1-6}$ алкіл, - NO_2 , -CN, -COOH та -COOC $_{1-7}$ алкіл;

ii) моноциклічну ароматичну вуглеводневу групу, що містить п'ять кільцевих атомів, містить атом вуглецю, який є точкою приєднання, містить один атом вуглецю, замінений на $>O$, $>S$, $>NH$ або $>N(C_{1-4}алкіл)$, містить до одного додаткового атома вуглецю, необов'язково заміненого на $-N=$, необов'язково моно- або дизаміщену R^u ;

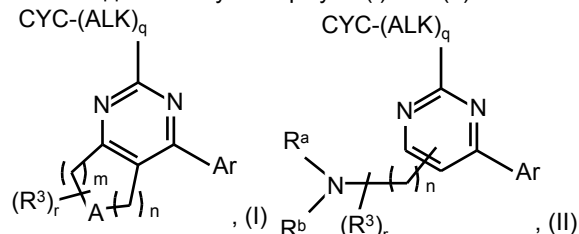
iii) моноциклічну ароматичну вуглеводневу групу, що містить шість кільцевих атомів, містить атом вуглецю, який є точкою приєднання, містить один або два атоми вуглецю, замінені на $-N=$, необов'язково моно- або дизаміщену R^u ; та

iv) неароматичне гетероциклічне кільце, що містить 4-8 членів, зазначене кільце містить 0, 1 або 2 несуміжні гетероатомні члени, вибрані з групи, що включає O, S, $-N=$, $>NH$ та $>N(C_{1-4}алкіл)$, містить 0, 1 або 2 подвійні зв'язки, містить 0, 1 або 2 вуглецеві члени, які є карбонілом, необов'язково містить один вуглецевий член, який утворює місток, містить 0-5 замісників R^u , та де, коли q означає 0, зазначене кільце містить атом вуглецю, який є точкою приєднання;

та її енантіомерів, діастереомерів, гідратів, сольватів та фармацевтично прийнятних солей, ефірів та амідів.

37. Спосіб лікування або попередження очного розладу, вибраного з групи, що включає: глаукому,

ретробульбарний неврит, діабетичну ретинопатію, набряк сітківки та пов'язану з віком макулярну дегенерацію, у свавців, який включає введення свавців, що цього потребує, ефективною кількістю принаймні однієї сполуки Формули (I) або (II):



де

m означає 1, 2 або 3;

n означає 1, 2 або 3;

де, коли m та n обидва присутні, сума m+n є більшою ніж або дорівнює 2 та є меншою ніж або дорівнює 4;

R^a та R^b незалежно являють собою -H, -C₁₋₇алкіл або -C₃₋₇циклоалкіл, або R^a та R^b, взяті разом з азотом приєднання, утворюють піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл або піперазиніл, де кожний R^a та R^b необов'язково та незалежно заміщений -C₁₋₄алкілом;

q означає 0 або 1;

A являє собою >NR¹, >CHNR^cR^d, >CHOH або -CH₂- , де

R¹ вибраний з групи, що включає -H, -C₁₋₇алкіл, -C₃₋₇циклоалкіл та бензил, де кожний алкіл, циклоалкіл або бензил є необов'язково моно-, ди- або тризаміщений R^e;

R^e вибраний з групи, що включає -C₁₋₄алкіл, -C₂₋₄алкеніл, -C₂₋₄алкініл, -C₃₋₆циклоалкіл, галоген, -CF₃, -OH, -OC₁₋₄алкіл, -OCF₃, -N(R^f)R^g (де R^f та R^g незалежно являють собою -H або -C₁₋₄алкіл, або R^f та R^g, взяті разом з азотом приєднання, утворюють піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл або піперазиніл), -C(O)N(R^f)R^g, -N(R^h)C(O)R^h, -N(R^h)SO₂C₁₋₇алкіл (де R^h являє собою -H або -C₁₋₄алкіл, або два R^h в одному заміснику, взяті разом з амідом приєднання, утворюють інше аліфатичне 4-6-членне кільце), -S(O)₀₋₂C₁₋₄алкіл, -SO₂N(Rⁱ)Rⁱ, -SCF₃, -C(O)C₁₋₄алкіл, -CN, -COOH та -COOC₁₋₄алкіл;

R^c та R^d незалежно вибрані з групи, що включає -H, -C₁₋₇алкіл, -C₃₋₇алкеніл, -C₃₋₇алкініл, -C₃₋₇циклоалкіл, -C₁₋₇алкілC₃₋₇циклоалкіл та -C₃₋₇циклоалкілC₁₋₇алкіл, або R^c та R^d, взяті разом з азотом приєднання, утворюють піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл або піперазиніл, де кожний R^c та R^d необов'язково та незалежно заміщений R^e;

R³ являє собою -C₁₋₄алкіл, -C₁₋₄алкеніл або бензил, кожний необов'язково заміщений -C₁₋₃алкілом, -OH або галогеном, або два замісники R³, взяті разом, утворюють C₂₋₅алкілен, необов'язково заміщений -C₁₋₃алкілом, -OH або галогеном;

г означає 0 або ціле число, яке менше ніж або дорівнює сумі m+n+1;

Ar являє собою арильне або гетероарильне кільце, вибране з групи, що включає:

а) феніл, необов'язково моно-, ди- або тризаміщений R¹ або дизаміщений на сусідніх атомах вугле-

цю -OC₁₋₄алкіленO-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(C₁₋₄алкіл)- або -(CH₂)₁₋₂N(C₁₋₄алкіл)(CH₂)-

Rⁱ вибраний з групи, що включає -C₁₋₇алкіл, -C₂₋₇алкеніл, -C₂₋₇алкініл, -C₃₋₇циклоалкіл, галоген, -CF₃, -OH, -OC₁₋₇алкіл, -OCF₃, -OC₃₋₇алкеніл, -OC₃₋₇алкініл, -N(R^j)R^k (де R^j та R^k незалежно являють собою -H або -C₁₋₄алкіл), -C(O)N(R^j)R^k, -N(R^j)C(O)R^k, -N(R^j)SO₂C₁₋₆алкіл, -S(O)₀₋₂C₁₋₆алкіл, -SO₂N(R^j)R^k, -SCF₃, -C(O)C₁₋₆алкіл, -NO₂, -CN, -COOH та -COOC₁₋₇алкіл;

б) моноциклічну ароматичну вуглеводневу групу, що містить п'ять кільцевих атомів, містить атом вуглецю, який є точкою приєднання, містить один атом вуглецю, замінений на >O, >S, >NH або >N(C₁₋₄алкіл), містить до двох додаткових атомів вуглецю, необов'язково заміщених на -N=, необов'язково моно- або дизаміщену Rⁱ;

в) моноциклічну ароматичну вуглеводневу групу, що містить шість кільцевих атомів, містить атом вуглецю, який є точкою приєднання, містить один або два атоми вуглецю, замінені на -N=, необов'язково моно- або дизаміщену Rⁱ; та

г) феніл або піридил, заміщений замісником, вибраним з групи, що включає феніл, фенокси, піридил, тіофеніл, оксазоліл та тетразоліл, де одержаний заміщений компонент необов'язково додатково моно-, ди- або тризаміщений Rⁱ;

ALK являє собою розгалужений або нерозгалужений C₁₋₇алкілен, C₂₋₇алкенілен, C₂₋₇алкінілен, C₃₋₇циклоалкілен або C₃₋₇циклоалкенілен, необов'язково моно-, ди- або тризаміщений R^m;

R^m вибраний з групи, що включає галоген, -CF₃, -OH, -OC₁₋₇алкіл, -OC₃₋₇циклоалкіл, -OCF₃, -N(R^p)R^s (де R^p та R^s незалежно являють собою -H або -C₁₋₇алкіл), -C(O)N(R^p)R^s, -N(R^p)C(O)R^s, -N(R^p)SO₂C₁₋₆алкіл (де R^p являє собою -H або -C₁₋₇алкіл), -S(O)₀₋₂C₁₋₆алкіл, -SO₂N(R^p)R^s, -SCF₃, -CN, -NO₂, -C(O)C₁₋₇алкіл, -COOH та -COOC₁₋₇алкіл;

CYC являє собою -H або кільцеву систему, вибрану з групи, що включає:

i) феніл, необов'язково моно-, ди- або тризаміщений R^u або дизаміщений на сусідніх атомах вуглецю -OC₁₋₄алкіленO-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(C₁₋₄алкіл)- або -(CH₂)₁₋₂N(C₁₋₄алкіл)(CH₂)-

R^u вибраний з групи, що включає C₁₋₇алкіл, -C₃₋₇циклоалкіл, феніл, бензил, галоген, -CF₃, -OH, -OC₁₋₇алкіл, -OC₃₋₇циклоалкіл, -Ofеніл, -Обензил, -OCF₃, -N(R^v)R^w (де R^v та R^w незалежно являють собою -H або -C₁₋₇алкіл, або R^v та R^w, взяті разом з азотом приєднання, утворюють піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл або піперазиніл, де кожний R^v та R^w необов'язково та незалежно заміщений -OH або -C₁₋₇алкілом), -C(O)N(R^v)R^w, -N(R^x)C(O)R^x, -N(R^x)SO₂C₁₋₆алкіл (де R^x являє собою -H або -C₁₋₇алкіл, або два R^x в одному заміснику, взяті разом з амідом приєднання, утворюють інше аліфатичне 4-6-членне кільце), -N-(SO₂C₁₋₆алкіл)₂, -S(O)₀₋₂C₁₋₆алкіл, -SO₂N(R^v)R^w, -SCF₃, -C(O)C₁₋₆алкіл, -NO₂, -CN, -COOH та -COOC₁₋₇алкіл;

ii) моноциклічну ароматичну вуглеводневу групу, що містить п'ять кільцевих атомів, містить атом вуглецю, який є точкою приєднання, містить один атом вуглецю, замінений на >O, >S, >NH або

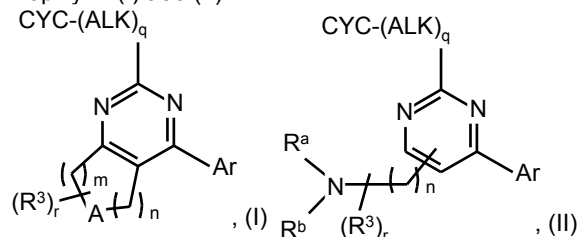
>N(C₁₋₄алкіл), містить до одного додаткового атома вуглецю, необов'язково заміненого на -N=, необов'язково моно- або дизаміщену R^u;

iii) моноциклічну ароматичну вуглеводневу групу, що містить шість кільцевих атомів, містить атом вуглецю, який є точкою приєднання, містить один або два атоми вуглецю, замінені на -N=, необов'язково моно- або дизаміщену R^u; та

iv) неароматичне гетероциклічне кільце, що містить 4-8 членів, зазначене кільце містить 0, 1 або 2 несуміжні гетероатомні члени, вибрані з групи, що включає O, S, -N=, >NH та >N(C₁₋₄алкіл), містить 0, 1 або 2 подвійні зв'язки, містить 0, 1 або 2 вуглецеві члени, які є карбонілом, необов'язково містить один вуглецевий член, який утворює місток, містить 0-5 замісників R^u, та де, коли q означає 0, зазначене кільце містить атом вуглецю, який є точкою приєднання;

та її енантіомерів, діастереомерів, гідратів, сольватів та фармацевтично прийнятних солей, ефірів та амідів.

38. Спосіб лікування або попередження хвороби або стану, вибраного з групи, що включає: депресію/тривогу, порушення циклу сон/неспанья, порушення добового ритму організму, мігрень, нетримання сечі, розлад перистальтики шлунка та синдром подразненої товстої кишки, у ссавців, який включає введення ссавцю, що цього потребує, ефективної кількості принаймні однієї сполуки Формули (I) або (II):



де

m означає 1, 2 або 3;

n означає 1, 2 або 3;

де, коли m та n обидва присутні, сума m+n є більшою ніж або дорівнює 2 та є меншою ніж або дорівнює 4;

R^a та R^b незалежно являють собою -H, -C₁₋₇алкіл або -C₁₋₇циклоалкіл, або R^a та R^b, взяті разом з азотом приєднання, утворюють піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл або піперазиніл, де кожний R^a та R^b необов'язково та незалежно заміщений -C₁₋₄алкілом;

q означає 0 або 1;

A являє собою >NR¹, >CHNR^cR^d, >CHON або -CH₂-, де

R¹ вибраний з групи, що включає -H, -C₁₋₇алкіл, -C₃₋₇циклоалкіл та бензил, де кожний алкіл, циклоалкіл або бензил є необов'язково моно-, ди- або тризаміщений R^e;

R^e вибраний з групи, що включає -C₁₋₄алкіл, -C₂₋₄алкеніл, -C₂₋₄алкініл, -C₃₋₆циклоалкіл, галоген, -CF₃, -OH, -OC₁₋₄алкіл, -OCF₃, -N(R^f)R^g (де R^f та R^g незалежно являють собою -H або -C₁₋₄алкіл, або R^f та R^g, взяті разом з азотом приєднання, утворюють піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл або піперазиніл), -C(O)N(R^f)R^g, -

N(R^h)C(O)R^h, -N(R^h)SO₂C₁₋₇алкіл (де R^h являє собою -H або -C₁₋₄алкіл, або два R^h в одному заміснику, взяті разом з амідом приєднання, утворюють інше аліфатичне 4-6-членне кільце), -S(O)₀₋₂C₁₋₄алкіл, -SO₂N(R^f)R^g, -SCF₃, -C(O)C₁₋₄алкіл, -CN, -COOH та -COOC₁₋₄алкіл;

R^c та R^d незалежно вибрані з групи, що включає -H, -C₁₋₇алкіл, -C₃₋₇алкеніл, -C₃₋₇алкініл, -C₃₋₇циклоалкіл, -C₁₋₇алкілC₃₋₇циклоалкіл та -C₃₋₇циклоалкілC₁₋₇алкіл, або R^c та R^d, взяті разом з азотом приєднання, утворюють піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл або піперазиніл, де кожний R^c та R^d необов'язково та незалежно заміщений R^e;

R³ являє собою -C₁₋₄алкіл, -C₁₋₄алкеніл або бензил, кожний необов'язково заміщений -C₁₋₃алкілом, -OH або галогеном, або два замісники R³, взяті разом, утворюють C₂₋₅алкілен, необов'язково заміщений -C₁₋₃алкілом, -OH або галогеном;

r означає 0 або ціле число, яке менше ніж або дорівнює сумі m+n+1;

Ag являє собою арильне або гетероарильне кільце, вибране з групи, що включає:

a) феніл, необов'язково моно-, ди- або тризаміщений R¹ або дизаміщений на сусідніх атомах вуглецю -OC₁₋₄алкіленO-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(C₁₋₄алкіл)- або -(CH₂)₁₋₂N(C₁₋₄алкіл)(CH₂)-

R¹ вибраний з групи, що включає -C₁₋₇алкіл, -C₂₋₇алкеніл, -C₂₋₇алкініл, -C₃₋₇циклоалкіл, галоген, -CF₃, -OH, -OC₁₋₇алкіл, -OCF₃, -OC₃₋₇алкеніл, -OC₃₋₇алкініл, -N(Rⁱ)R^k (де Rⁱ та R^k незалежно являють собою -H або -C₁₋₄алкіл), -C(O)N(Rⁱ)R^k, -N(Rⁱ)C(O)R^k, -N(Rⁱ)SO₂C₁₋₆алкіл, -S(O)₀₋₂C₁₋₆алкіл, -SO₂N(Rⁱ)R^k, -SCF₃, -C(O)C₁₋₆алкіл, -NO₂, -CN, -COOH та -COOC₁₋₇алкіл;

b) моноциклічну ароматичну вуглеводневу групу, що містить п'ять кільцевих атомів, містить атом вуглецю, який є точкою приєднання, містить один атом вуглецю, замінений на >O, >S, >NH або >N(C₁₋₄алкіл), містить до двох додаткових атомів вуглецю, необов'язково замічених на -N=, необов'язково моно- або дизаміщену Rⁱ;

(c) моноциклічну ароматичну вуглеводневу групу, що містить шість кільцевих атомів, містить атом вуглецю, який є точкою приєднання, містить один або два атоми вуглецю, замінені на -N=, необов'язково моно- або дизаміщену Rⁱ; та

(d) феніл або піридил, заміщений замісником, вибраним з групи, що включає феніл, фенокси, піридил, тіофеніл, оксазоліл та тетразоліл, де одержаний заміщений компонент необов'язково додатково моно-, ди- або тризаміщений Rⁱ;

ALK являє собою розгалужений або нерозгалужений C₁₋₇алкілен, C₂₋₇алкенілен, C₂₋₇алкінілен, C₃₋₇циклоалкілен або C₃₋₇циклоалкенілен, необов'язково моно-, ди- або тризаміщений R^m;

R^m вибраний з групи, що включає галоген, -CF₃, -OH, -OC₁₋₇алкіл, -OC₃₋₇циклоалкіл, -OCF₃, -N(R^p)R^s (де R^p та R^s незалежно являють собою -H або -C₁₋₇алкіл), -C(O)N(R^p)R^s, -N(R^p)C(O)R^s, -N(R^p)SO₂C₁₋₆алкіл (де R^p являє собою -H або -C₁₋₇алкіл), -S(O)₀₋₂C₁₋₆алкіл, -SO₂N(R^p)R^s, -SCF₃, -CN, -NO₂, -C(O)C₁₋₇алкіл, -COOH та -COOC₁₋₇алкіл;

СУС являє собою -Н або кільцеву систему, вибрану з групи, що включає:

i) феніл, необов'язково моно-, ди- або тризаміщений R^u або дизаміщений на сусідніх атомах вуглецю $-\text{OC}_{1-4}\text{алкіленO}-$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NH}(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})-$ або $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})(\text{CH}_2)-$;

R^u вибраний з групи, що включає C_{1-7} алкіл, $-\text{C}_{3-7}$ циклоалкіл, феніл, бензил, галоген, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-7}\text{алкіл}$, $-\text{OC}_{3-7}\text{циклоалкіл}$, $-\text{Офеніл}$, $-\text{Обензил}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{N}(\text{R}^v)\text{R}^w$ (де R^v та R^w незалежно являють собою -Н або $-\text{C}_{1-7}$ алкіл, або R^v та R^w , взяті разом з азотом приєднання, утворюють піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл або піперазиніл, де кожний R^v та R^w необов'язково та незалежно заміщений $-\text{OH}$ або $-\text{C}_{1-7}$ алкілом), $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^v)\text{R}^w$, $-\text{N}(\text{R}^x)\text{C}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{N}(\text{R}^x)\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$ (де R^x являє собою -Н або $-\text{C}_{1-7}$ алкіл, або два R^x в одному заміснику, взяті разом з амідом приєднання, утворюють інше аліфатичне 4-6-членне кільце), $-\text{N}(\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{алкіл})_2$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^v)\text{R}^w$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COOH}$ та $-\text{COOC}_{1-7}\text{алкіл}$;

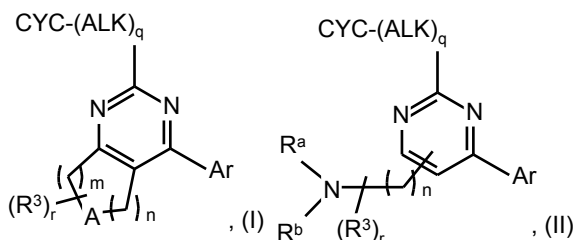
ii) моноциклічну ароматичну вуглеводневу групу, що містить п'ять кільцевих атомів, містить атом вуглецю, який є точкою приєднання, містить один атом вуглецю, замінений на $>\text{O}$, $>\text{S}$, $>\text{NH}$ або $>\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$, містить до одного додаткового атома вуглецю, необов'язково заміненого на $-\text{N}=$, необов'язково моно- або дизаміщену R^u ;

iii) моноциклічну ароматичну вуглеводневу групу, що містить шість кільцевих атомів, містить атом вуглецю, який є точкою приєднання, містить один або два атоми вуглецю, замінені на $-\text{N}=$, необов'язково моно- або дизаміщену R^u ; та

iv) неароматичне гетероциклічне кільце, що містить 4-8 членів, зазначене кільце містить 0, 1 або 2 несуміжні гетероатомні члени, вибрані з групи, що включає O , S , $-\text{N}=$, $>\text{NH}$ та $>\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$, містить 0, 1 або 2 подвійні зв'язки, містить 0, 1 або 2 вуглецеві члени, які є карбонілом, необов'язково містить один вуглецевий член, який утворює місток, містить 0-5 замісників R^u , та де, коли q означає 0, зазначене кільце містить атом вуглецю, який є точкою приєднання;

та її енантіомерів, діастереомерів, гідратів, сольватів та фармацевтично прийнятних солей, ефірів та амідів.

39. Спосіб лікування або попередження хвороби або стану, вибраного з групи, що включає: депресію/тривогу, генералізований тривожний розлад, шизофренію, біполярний психоз, психотичні розлади, обсесивно-компульсивний розлад, розлади настрою, розлади, пов'язані з посттравматичним стресом, порушення сну, сексуальну дисфункцію, розлади харчування, мігрень, розлади, викликані залежністю, та розлади периферійних кровоносних судин, у ссавців, який включає введення ссавцю, що цього потребує, ефективної кількості принаймні однієї сполуки Формули (I) або (II):



де

m означає 1, 2 або 3;

n означає 1, 2 або 3;

де, коли m та n обидва присутні, сума $m+n$ є більшою ніж або дорівнює 2 та є меншою ніж або дорівнює 4;

R^a та R^b незалежно являють собою -Н, $-\text{C}_{1-7}$ алкіл або $-\text{C}_{3-7}$ циклоалкіл, або R^a та R^b , взяті разом з азотом приєднання, утворюють піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл або піперазиніл, де кожний R^a та R^b необов'язково та незалежно заміщений $-\text{C}_{1-4}$ алкілом;

q означає 0 або 1;

A являє собою $>\text{NR}^1$, $>\text{CHNR}^d$, $>\text{CHOH}$ або $-\text{CH}_2-$, де

R^1 вибраний з групи, що включає -Н, $-\text{C}_{1-7}$ алкіл, $-\text{C}_{3-7}$ циклоалкіл та бензил, де кожний алкіл, циклоалкіл або бензил є необов'язково моно-, ди- або тризаміщений R^e ;

R^e вибраний з групи, що включає $-\text{C}_{1-4}$ алкіл, $-\text{C}_{2-4}$ алкеніл, $-\text{C}_{2-4}$ алкініл, $-\text{C}_{3-6}$ циклоалкіл, галоген, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-4}\text{алкіл}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{N}(\text{R}^f)\text{R}^g$ (де R^f та R^g незалежно являють собою -Н або $-\text{C}_{1-4}$ алкіл, або R^f та R^g , взяті разом з азотом приєднання, утворюють піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл або піперазиніл), $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^f)\text{R}^g$, $-\text{N}(\text{R}^h)\text{C}(\text{O})\text{R}^h$, $-\text{N}(\text{R}^h)\text{SO}_2\text{C}_{1-7}\text{алкіл}$ (де R^h являє собою -Н або $-\text{C}_{1-4}$ алкіл, або два R^h в одному заміснику, взяті разом з амідом приєднання, утворюють інше аліфатичне 4-6-членне кільце), $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{C}_{1-4}\text{алкіл}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^f)\text{R}^g$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}\text{алкіл}$, $-\text{CN}$, $-\text{COOH}$ та $-\text{COOC}_{1-4}\text{алкіл}$;

R^c та R^d незалежно вибрані з групи, що включає -Н, $-\text{C}_{1-7}$ алкіл, $-\text{C}_{3-7}$ алкеніл, $-\text{C}_{3-7}$ алкініл, $-\text{C}_{3-7}$ циклоалкіл, $-\text{C}_{1-7}$ алкіл $-\text{C}_{3-7}$ циклоалкіл та $-\text{C}_{3-7}$ циклоалкіл $-\text{C}_{1-7}$ алкіл, або R^c та R^d , взяті разом з азотом приєднання, утворюють піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл або піперазиніл, де кожний R^c та R^d необов'язково та незалежно заміщений R^e ;

R^3 являє собою $-\text{C}_{1-4}$ алкіл, $-\text{C}_{1-4}$ алкеніл або бензил, кожний необов'язково заміщений $-\text{C}_{1-3}$ алкілом, $-\text{OH}$ або галогеном, або два замісники R^3 , взяті разом, утворюють C_{2-5} алкілен, необов'язково заміщений $-\text{C}_{1-3}$ алкілом, $-\text{OH}$ або галогеном;

g означає 0 або ціле число, яке менше ніж або дорівнює сумі $m+n+1$;

Ar являє собою арильне або гетероарильне кільце, вибране з групи, що включає:

a) феніл, необов'язково моно-, ди- або тризаміщений R^1 або дизаміщений на сусідніх атомах вуглецю $-\text{OC}_{1-4}\text{алкіленO}-$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NH}(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})-$ або $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})(\text{CH}_2)-$;

R^1 вибраний з групи, що включає $-\text{C}_{1-7}$ алкіл, $-\text{C}_{2-7}$ алкеніл, $-\text{C}_{2-7}$ алкініл, $-\text{C}_{3-7}$ циклоалкіл, галоген, -

CF₃, -OH, -OC₁₋₇алкіл, -OCF₃, -OC₃₋₇алкеніл, -OC₃₋₇алкініл, -N(R^j)R^k (де R^j та R^k незалежно являють собою -H або -C₁₋₄алкіл), -C(O)N(R^j)R^k, -N(R^j)C(O)R^k, -N(R^j)SO₂C₁₋₆алкіл, -S(O)₀₋₂C₁₋₆алкіл, -SO₂N(R^j)R^k, -SCF₃, -C(O)C₁₋₆алкіл, -NO₂, -CN, -COOH та -COOC₁₋₇алкіл;

b) моноциклічну ароматичну вуглеводневу групу, що містить п'ять кільцевих атомів, містить атом вуглецю, який є точкою приєднання, містить один атом вуглецю, замінений на >O, >S, >NH або >N(C₁₋₄алкіл), містить до двох додаткових атомів вуглецю, необов'язково замінені на -N=, необов'язково моно- або дизаміщену Rⁱ;

(c) моноциклічну ароматичну вуглеводневу групу, що містить шість кільцевих атомів, містить атом вуглецю, який є точкою приєднання, містить один або два атоми вуглецю, замінені на -N=, необов'язково моно- або дизаміщену Rⁱ; та

(d) феніл або піридил, заміщений замісником, вибраним з групи, що включає феніл, фенокси, піридил, тіофеніл, оксазоліл та тетразоліл, де одержаний заміщений компонент необов'язково додатково моно-, ди- або тризаміщений Rⁱ;

ALK являє собою розгалужений або нерозгалужений C₁₋₇алкілен, C₂₋₇алкенілен, C₂₋₇алкінілен, C₃₋₇циклоалкілен або C₃₋₇циклоалкенілен, необов'язково моно-, ди- або тризаміщений R^m;

R^m вибраний з групи, що включає галоген, -CF₃, -OH, -OC₁₋₇алкіл, -OC₃₋₇циклоалкіл, -OCF₃, -N(R^p)R^s (де R^p та R^s незалежно являють собою -H або -C₁₋₇алкіл), -C(O)N(R^p)R^s, -N(Rⁱ)C(O)R^t, -N(Rⁱ)SO₂C₁₋₆алкіл (де Rⁱ являє собою -H або -C₁₋₇алкіл), -S(O)₀₋₂C₁₋₆алкіл, -SO₂N(R^p)R^s, -SCF₃, -CN, -NO₂, -C(O)C₁₋₇алкіл, -COOH та -COOC₁₋₇алкіл;

CYC являє собою -H або кільцеву систему, вибрану з групи, що включає:

i) феніл, необов'язково моно-, ди- або тризаміщений R^u або дизаміщений на сусідніх атомах вуглецю -OC₁₋₄алкіленO-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(C₁₋₄алкіл)- або -(CH₂)₁₋₂N(C₁₋₄алкіл)(CH₂)-;

R^u вибраний з групи, що включає C₁₋₇алкіл, -C₃₋₇циклоалкіл, феніл, бензил, галоген, -CF₃, -OH, -OC₁₋₇алкіл, -OC₃₋₇циклоалкіл, -Офеніл, -Обензил, -OCF₃, -N(R^v)R^w (де R^v та R^w незалежно являють собою -H або -C₁₋₇алкіл, або R^v та R^w, взяті разом з азотом приєднання, утворюють піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл або піперазин-

ніл, де кожний R^v та R^w необов'язково та незалежно заміщений -OH або -C₁₋₇алкілом), -C(O)N(R^v)R^w, -N(R^x)C(O)R^x, -N(R^x)SO₂C₁₋₆алкіл (де R^x являє собою -H або -C₁₋₇алкіл, або два R^x в одному заміснику, взяті разом з амідом приєднання, утворюють інше аліфатичне 4-6-членне кільце), -N-(SO₂C₁₋₆алкіл)₂, -S(O)₀₋₂C₁₋₆алкіл, -SO₂N(R^v)R^w, -SCF₃, -C(O)C₁₋₆алкіл, -NO₂, -CN, -COOH та -COOC₁₋₇алкіл;

ii) моноциклічну ароматичну вуглеводневу групу, що містить п'ять кільцевих атомів, містить атом вуглецю, який є точкою приєднання, містить один атом вуглецю, замінений на >O, >S, >NH або >N(C₁₋₄алкіл), містить до одного додаткового атома вуглецю, необов'язково заміненого на -N=, необов'язково моно- або дизаміщену R^u;

iii) моноциклічну ароматичну вуглеводневу групу, що містить шість кільцевих атомів, містить атом вуглецю, який є точкою приєднання, містить один або два атоми вуглецю, замінені на -N=, необов'язково моно- або дизаміщену R^u; та

iv) неароматичне гетероциклічне кільце, що містить 4-8 членів, зазначене кільце містить 0, 1 або 2 несуміжні гетероатомні члени, вибрані з групи, що включає O, S, -N=, >NH та >N(C₁₋₄алкіл), містить 0, 1 або 2 подвійні зв'язки, містить 0, 1 або 2 вуглецеві члени, які є карбонілом, необов'язково містить один вуглецевий член, який утворює місток, містить 0-5 замісників R^u, та де, коли q означає 0, зазначене кільце містить атом вуглецю, який є точкою приєднання;

та її енантіомерів, діастереомерів, гідратів, сольватів та фармацевтично прийнятних солей, ефірів та амідів.

40. Сполука за пунктом 1, яка є ізотопічно міченою для виявлення за допомогою PET або SPECT.

41. Спосіб дослідження розладів, опосередкованих серотоніном, який включає використання ¹⁸F-міченої або ¹¹C-міченої сполуки за пунктом 1 як молекулярного зонду в позитронній емісійній томографії (SPECT).

42. Сполука, вибрана з групи, що включає {2-[2-трет-бутил-6-(4-фторфеніл)-піримідин-4-іл]-етил}-метиламін та {2-[2-трет-бутил-6-(4-фторфеніл)-піримідин-4-іл]-етил}-диметиламін.

43. Сполука, яка являє собою 4-(4-фторфеніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин або його фармацевтично прийнятну сіль.

Область винаходу

Даний винахід забезпечує сполуки, які є модуляторами рецептора серотоніну. Більш особливо, даний винахід забезпечує піримідинові сполуки, які є модуляторами рецептора серотоніну, корисні для лікування хворобливих станів, опосередкованих активністю рецептора серотоніну.

Передумови створення винаходу

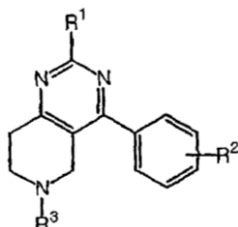
Серотонін (5-гідрокситриптамін, 5-HT) є головним нейротрансмітером, що викликає ефекти за допомогою множинності рецепторів. Дотепер, було ідентифіковано, принаймні, п'ятнадцять різних 5-HT рецепторів, в значній мірі як результат клону-

вання кДНК, та ці рецептори були згруповані в сім сімейств (від 5-HT₁ до 5-HT₇) (Hoyer, D. et al. Pharmacol. Biochem. Behav. 2002, 71, 533-554). Чотирнадцять з п'ятнадцяти клонованих 5-HT рецепторів експресуються у мозку. 5-HT залучений в багато хворобливих станів, особливо у стани центральної нервової системи, включаючи: депресію, тривогу, шизофренію, розлади харчування, obsесивно-компульсивний розлад, порушення функції навчання та пам'яті, мігрень, хронічний біль, чуттєве сприйняття, рухову активність, регулювання температури, ноцицепцію, сексуальну поведінку, секрецію гормонів та пізнання. Ідентифікація

різних 5-HT рецепторів забезпечила можливість характеристики існуючих терапевтичних засобів, які, як вважають, діють через серотонінергічну систему. Тому, це привело до розуміння того, що багато лікарських засобів мають неселективні властивості (Roth, B.L. et al. *Neurosciencist* 2000, 6(4), 252-262). Наприклад, антипсихотичні лікарські засоби, клозапін, хлорпромазин, галоперідол та оланзапін проявляють спорідненість до різних рецепторів серотоніну на додаток до інших сімейств рецепторів. Подібна поведінка була відмічена у антидепресантів, включаючи іміпрамін, нортрипталін, флуоксетин та сертралін. Так само, засіб проти мігрені суматриптан виявляє високу спорідненість до деяких рецепторів серотоніну. Хоча відсутність селективності часто сприяє сприятливому терапевтичному результату, вона також може викликати небажані та обмежуючі дозу побічні ефекти (Stahl, S.M. *Essential Psychopharmacology*, 2nd ed., Cambridge University Press, Cambridge, U.K., 2000). Таким чином, інгібування повторного поглинання серотоніну та норадреналіну разом з блокадою 5-HT₂ рецептора є відповідальним за терапевтичні ефекти трициклічних антидепресантів. На відміну від цього, блокада рецепторів гістаміну H₁, мускаринових та альфа-адренергічних рецепторів може привести до седативного ефекту, затуманеного зору та артеріальної ортостатичної гіпертензії відповідно. Також, вважають, що атипіві антипсихотичні засоби, включаючи оланзапін та клозапін, мають позитивні терапевтичні ефекти, що приписуються їх дії на 5-HT₂, D₂ та 5-HT₇ рецептори. З іншого боку, їх схильність до побічних ефектів є результатом їх спорідненості до цілого ряду допамінових, серотонінергічних на адренергічних рецепторів.

Таким чином, більш селективні ліганди мають здатність поліпшити несприятливу фармакологію та забезпечити нові терапії. Більш важливим є те, що здатність отримувати сполуки з селективністю до відомих рецепторів, надає можливість націлюватися на різні терапевтичні механізми та покращувати клінічні реакції на окремий лікарський засіб.

4-Фенілтетрагідропіrido[4,3-d]піримідини, які корисні для лікування шлунково-кишкових хвороб, були описані у патенті US 5,137,890 (Sanfilippo та інші.):



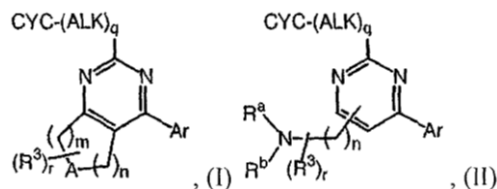
Особливості та переваги винаходу очевидні фахівцю в даній галузі техніки. Базуючись на цьому описі, включаючи короткий опис, детальний опис, передумови створення винаходу, приклади та формулу винаходу, фахівець в даній галузі техніки буде здатний здійснити модифікації та адаптації до різних умов та використань. Публікації,

описані в даній заявці, включені шляхом посилання в повному обсязі.

В даній заявці описана група піримідинових сполук, що має здатність модулювати активність рецепторів серотоніну.

Короткий опис суті винаходу

Винахід розкриває сполуку Формул (I) або (II).



де

m означає 1, 2 або 3;

n означає 1, 2 або 3;

де коли m та n обидва присутні, сума m+n є більшою, ніж або дорівнює 2, та є меншою, ніж або дорівнює 4;

R^a та R^b незалежно являють собою -H, -C₁₋₇алкіл або -C₃₋₇циклоалкіл, або R^a та R^b, взяті разом з азотом приєднання, утворюють піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл або піперазиніл, де кожний R^a та R^b необов'язково та незалежно заміщений -C₁₋₄алкілом;

q означає 0 або 1;

А являє собою >NR¹, >CHNR^cR^d, >CHON або -CH₂-, де

R¹ вибраний з групи, що включає -H, -C₁₋₇алкіл, -C₃₋₇циклоалкіл та бензил, де кожний алкіл, циклоалкіл або бензил є необов'язково моно-, ди- або три-заміщений R^e;

R^e вибраний з групи, що включає -C₁₋₄алкіл, -C₂₋₄алкеніл, -C₂₋₄алкініл, -C₃₋₆циклоалкіл, галоген, -CF₃, -OH, -OC₁₋₄алкіл, -OCF₃, -N(R^f)R^g (де R^f та R^g незалежно являють собою -H або -C₁₋₄алкіл, або R^f та R^g, взяті разом з азотом приєднання, утворюють піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл або піперазиніл), -C(O)N(R^f)R^g, -N(R^h)C(O)R^h, -N(R^h)SO₂C₁₋₇алкіл (де R^h являє собою -H або -C₁₋₄алкіл, або два R^h в одному заміснику, взяті разом з амідом приєднання, утворюють інше аліфатичне 4-6-членне кільце), -S(O)₀₋₂-C₁₋₄алкіл, -SO₂N(R^f)R^g, -SCF₃, -C(O)C₁₋₄алкіл, -CN, -COOH та -COOC₁₋₄алкіл;

R^c та R^d незалежно вибрані з групи, що включає -H, -C₁₋₇алкіл, -C₃₋₇алкеніл, -C₃₋₇алкініл, -C₃₋₇циклоалкіл, -C₁₋₇алкілC₃₋₇циклоалкіл та -C₃₋₇циклоалкілC₁₋₇алкіл, або R^c та R^d, взяті разом з азотом приєднання, утворюють піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл або піперазиніл, де кожний R^c та R^d необов'язково та незалежно заміщений R^e;

R³ являє собою -C₁₋₄алкіл, -C₁₋₄алкеніл або бензил, кожний необов'язково заміщений -C₁₋₃алкілом, -OH або галогеном, або два замісники R³, взяті разом, утворюють C₂₋₅алкілен, необов'язково заміщений -C₁₋₃алкілом, -OH або галогеном;

r означає 0 або ціле число, яке менше ніж або дорівнює сумі m+n+1;

Ar являє собою арильне або гетероарильне кільце, вибране з групи, що включає:

а) феніл, необов'язково моно-, ди- або три-заміщений R^1 або ди-заміщений на сусідніх атомах вуглецю $-\text{OC}_{1-4}\text{алкіленO}-$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NH}(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})-$ або $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкілXCH}_2)-$;

R^1 вибраний з групи, що включає $-\text{C}_{1-7}\text{алкіл}$, $-\text{C}_{2-7}\text{алкеніл}$, $-\text{C}_{2-7}\text{алкініл}$, $-\text{C}_{3-7}\text{циклоалкіл}$, галоген, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-7}\text{алкіл}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OC}_{3-7}\text{алкеніл}$, $-\text{OC}_{3-7}\text{алкініл}$, $-\text{N}(\text{R}^j)\text{R}^k$ (де R^j та R^k незалежно являють собою $-\text{H}$ або $-\text{C}_{1-4}\text{алкіл}$), $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^j)\text{R}^k$, $-\text{N}(\text{R}^j)\text{C}(\text{O})\text{R}^k$, $-\text{N}(\text{R}^j)\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^j)\text{R}^k$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COOH}$ та $-\text{COOC}_{1-7}\text{алкіл}$;

б) моноциклічну ароматичну вуглеводневу групу, що містить п'ять кільцевих атомів, містить атом вуглецю, який є точкою приєднання, містить один атом вуглецю, замінений на $>\text{O}$, $>\text{S}$, $>\text{NH}$ або $>\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$, містить до двох додаткових атомів вуглецю, необов'язково замічених на $-\text{N}=\text{}$, необов'язково моно- або ди-заміщену R^1 ;

(с) моноциклічну ароматичну вуглеводневу групу, що містить шість кільцевих атомів, містить атом вуглецю, який є точкою приєднання, містить один або два атоми вуглецю, замінені на $-\text{N}=\text{}$, необов'язково моно- або ди-заміщену R^1 ; та

(d) феніл або піридил, заміщений замісником, вибраним з групи, що включає феніл, фенокси, піридил, тіофеніл, оксазоліл та тетразоліл, де одержаний заміщений компонент необов'язково додатково моно-, ди- або три-заміщений R^1 ;

ALK являє собою розгалужений або нерозгалужений $\text{C}_{1-7}\text{алкілен}$, $\text{C}_{2-7}\text{алкенілен}$, $\text{C}_{2-7}\text{алкінілен}$, $\text{C}_{3-7}\text{циклоалкілен}$ або $\text{C}_{3-7}\text{циклоалкенілен}$, необов'язково моно-, ди- або три-заміщений R^m ;

R^m вибраний з групи, що включає галоген, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-7}\text{алкіл}$, $-\text{OC}_{3-7}\text{циклоалкіл}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{N}(\text{R}^p)\text{R}^s$ (де R^p та R^s незалежно являють собою $-\text{H}$ або $-\text{C}_{1-7}\text{алкіл}$), $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^p)\text{R}^s$, $-\text{N}(\text{R}^1)\text{C}(\text{O})\text{R}^t$, $-\text{N}(\text{R}^1)\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$ (де R^t являє собою $-\text{H}$ або $-\text{C}_{1-7}\text{алкіл}$), $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^p)\text{R}^s$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-7}\text{алкіл}$, $-\text{COOH}$ та $-\text{COOC}_{1-7}\text{алкіл}$;

CYC являє собою $-\text{H}$ або кільцеву систему, вибрану з групи, що включає:

i) феніл, необов'язково моно-, ди- або три-заміщений R^u або ди-заміщений на сусідніх атомах вуглецю $-\text{OC}_{1-4}\text{алкіленO}-$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NH}(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})-$ або $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})(\text{CH}_2)-$;

R^u вибраний з групи, що включає $\text{C}_{1-7}\text{алкіл}$, $-\text{C}_{3-7}\text{циклоалкіл}$, феніл, бензил, галоген, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-7}\text{алкіл}$, $-\text{OC}_{3-7}\text{циклоалкіл}$, $-\text{Ofеніл}$, $-\text{Obензил}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{N}(\text{R}^v)\text{R}^w$ (де R^v та R^w незалежно являють собою $-\text{H}$ або $-\text{C}_{1-7}\text{алкіл}$, або R^v та R^w , взяті разом з азотом приєднання, утворюють піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл або піперазиніл, де кожний R^v та R^w необов'язково та незалежно заміщений $-\text{OH}$ або $-\text{C}_{1-7}\text{алкілом}$), $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^v)\text{R}^w$, $-\text{N}(\text{R}^x)\text{C}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{N}(\text{R}^x)\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$ (де R^x являє собою $-\text{H}$ або $-\text{C}_{1-7}\text{алкіл}$, або два R^x в одному заміснику, взяті разом з амідом приєднання, утворюють інше аліфатичне 4 - 6-членне кільце), $-\text{N}(\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{алкіл})_2$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^v)\text{R}^w$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COOH}$ та $-\text{COOC}_{1-7}\text{алкіл}$;

ii) моноциклічну ароматичну вуглеводневу групу, що містить п'ять кільцевих атомів, містить атом

вуглецю, який є точкою приєднання, містить один атом вуглецю, замінений на $>\text{O}$, $>\text{S}$, $>\text{NH}$ або $>\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$, містить до одного додаткового атому вуглецю, необов'язково заміненого на $-\text{N}=\text{}$, необов'язково моно- або ди-заміщену R^u ;

iii) моноциклічну ароматичну вуглеводневу групу, що містить шість кільцевих атомів, містить атом вуглецю, який є точкою приєднання, містить один або два атоми вуглецю, замінені на $-\text{N}=\text{}$, необов'язково моно- або ди-заміщену R^u ; та

iv) неароматичне гетероциклічне кільце, що містить 4-8 членів, зазначене кільце містить 0, 1 або 2 несуміжні гетероатомні члени, вибрані з групи, що включає O , S , $-\text{N}=\text{}$, $>\text{NH}$ та $>\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$, містить 0, 1 або 2 подвійні зв'язки, містить 0, 1 або 2 вуглецеві члени, які є карбонілом, необов'язково містить один вуглецевий член, який утворює місток, містить 0-5 замісників R^u , та де, коли q означає 0, зазначене кільце містить атом вуглецю, який є точкою приєднання;

та її енантіомери, діастереомери, гідрати, сольвати та фармацевтично прийнятні солі, ефіри та аміді;

за умови, що у Формулі (I):

(а) коли ALK являє собою метилен, етилен, пропілен або ізопропілен, CYC являє собою $-\text{H}$, Ar являє собою феніл або моно-заміщений феніл, m означає 2, n означає 1, та A являє собою $>\text{NR}^1$, тоді R^1 не являє собою $-\text{C}_{1-4}\text{алкіл}$ або бензил;

(b) коли q означає 0, CYC являє собою феніл, Ar являє собою феніл або 3-хлорфеніл, m означає 2, та n означає 1, тоді A не являє собою незаміщений $-\text{CH}_2-$; та

(с) коли q означає 0, CYC являє собою 2-піридил, Ar являє собою 2-піридил, m означає 2, та n означає 1, тоді A не являє собою незаміщений $-\text{CH}_2-$.

Ізомерні форми сполук формули (I) і (II) та їх фармацевтично прийнятні солі, ефіри та аміді включені в межі даного винаходу, та мається на увазі, що посилання в даній заявці на одну з таких ізомерних форм відноситься до, принаймні, однієї з таких ізомерних форм. Фахівець в даній галузі техніки визнає, що сполуки відповідно до даного винаходу можуть існувати, наприклад, в окремій ізомерній формі, тоді як інші сполуки можуть існувати у формі регіоізомерної суміші.

Даний винахід забезпечує способи лікування або попередження хвороб та станів, опосередкованих рецепторами серотоніну, особливо, 5-HT₇ та/або 5-HT₂ підтипів рецептора.

Винахід також розкриває фармацевтичні композиції, що містять такі сполуки, та способи застосування таких композицій при лікуванні або попередженні хворобливих станів, опосередкованих рецепторами серотоніну, особливо, 5-HT₇ та/або 5-HT₂ підтипами рецептора.

Сполуки за даним винаходом корисні в комбінації з іншими терапевтичними агентами як спосіб комбінаційної терапії, який включає застосування в комбінації із селективними інгібіторами повторного поглинання серотоніну (SSR1), антипсихотичними засобами, інгібіторами повторного поглинання норадреналіну (NRI), заспокійливими

засобами, інгібіторами моноаміноксидази (МАО) або трициклічними антидепресантами (ТСА).

Додаткові особливості та переваги винаходу будуть очевидні з детального опису та прикладів, наведених нижче, та доданої формули винаходу.

Детальний опис

Конкретні переважні сполуки за винаходом включають сполуку Формули (I) або (II), або її енантіомер, діастереомер, гідрат, сольват або її фармацевтично прийнятну сіль, амід або ефір, де m, n, R^a, R^b, q, A, R³, r, Ag, ALK та CYC приймають будь-яке зі значень, визначених вище, та їх еквівалентів, або, принаймні, одне з наступних позначень та їх еквівалентів. Такі позначення можуть бути використані, коли вони відповідають будь-яким з визначень, тверджень або втілень, визначених в даній заявці:

Переважно, m означає 1 та n означає 1.

Переважно, m означає 1 та n означає 2.

Переважно, m означає 2 та n означає 1.

Переважно, m означає 2 та n означає 2.

Переважно, m означає 1 та n означає 3.

Переважно, m означає 3 та n означає 1.

Переважно, у Формулі (II), n означає 1.

Переважно, у Формулі (II), n означає 2.

Переважно, q означає 1.

Переважно, -N(R^a)R^b являє собою аміно, метиламіно, етиламіно, ізопропіламіно, диметиламіно, діетиламіно, діізопропіламіно, циклопропіламіно, циклопентиламіно, піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл або піперазиніл.

Більш переважно, -N(R^a)R^b являє собою аміно, метиламіно, диметиламіно або N-метилпіперазиніл.

Переважно, A являє собою >NR¹.

Переважно, R¹ вибраний з групи, що включає водень, метил, етил, ізопропіл, бутил, гексил, циклопропіл, циклобутил, циклопентил та бензил, кожний необов'язково моно-, ди- або тризаміщений R^e.

Більш переважно, R¹, необов'язково заміщений R^e, вибраний з групи, що включає водень, метил, етил, ізопропіл та бензил.

Навіть більш переважно, R¹ являє собою водень або метил.

Переважно, R³, необов'язково заміщений, вибраний з групи, що включає метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, метилен, аліл та бензил. Альтернативно, два замісники R³, взяті разом, утворюють етилен.

Більш переважно, R³ являє собою метил.

Переважно, r означає 0, 1 або 2.

Переважно Ag, необов'язково заміщений, вибраний з групи, що включає:

(a) феніл, 5-, 6-, 7-, 8-бензо-1,4-діоксаніл, 4-, 5-, 6-, 7-бензо-1,3-діоксоліл, 4-, 5-, 6-, 7-індолініл, 4-, 5-, 6-, 7-ізоіндолініл, 1,2,3,4-тетрагідро-хінолін-4, 5, 6 або 7-іл, 1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін-4, 5, 6 або 7-іл,

(b) фураніл, оксазоліл, ізоксазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, тіофеніл, тіазоліл, ізотіазоліл, піроліділ, імідазоліл, піразоліл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл,

(c) піридиніл, піридиніл-N-оксид, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, та

(d) біфеніл та 4-тетразолілфеніл.

Більш переважно, Ag, необов'язково заміщений, вибраний з групи, що включає феніл, піридил, тіофен-2-іл та тіофен-3-іл.

Конкретний Ag може бути вибраний з групи, що включає феніл, 2-метоксифеніл, 3-метоксифеніл, 4-метоксифеніл, 2-метилфеніл, 3-метилфеніл, 4-метилфеніл, 4-етилфеніл, 2-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 2-фторфеніл, 3-фторфеніл, 4-фторфеніл, 2-бромфеніл, 3-бромфеніл, 4-бромфеніл, 2-трифторметилфеніл, 3-трифторметилфеніл, 4-трифторметилфеніл, 3-трифторметоксифеніл, 4-трифторметоксифеніл, 3-ціанофеніл, 4-ціанофеніл, 3-ацетилфеніл, 4-ацетилфеніл, 3,4-дифторфеніл, 3,4-дихлорфеніл, 2,3-дифторфеніл, 2,3-дихлорфеніл, 2,4-дифторфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 3-нітрофеніл, 4-нітрофеніл, 3-хлор-4-фторфеніл, 3-фтор-4-хлорфеніл, бензо[1,3]діоксол-4 або 5-іл, 3-гідроксифеніл, 4-гідроксифеніл, 4-гідрокси-2-метилфеніл, 4-гідрокси-3-фторфеніл, 3,4-дигідроксифеніл, 4-диметиламінофеніл, 4-карбамоїлфеніл, 4-фтор-3-метилфеніл, 2-феноксифеніл, фуран-2-іл, фуран-3-іл, 5-метилфуран-2-іл, тіофен-2-іл, тіофен-3-іл, 5-хлортіофен-2-іл, 5-метилтіофен-2-іл, 5-хлортіофен-3-іл, 5-метилтіофен-3-іл, оксазол-2-іл, 4,5-диметил-оксазол-2-іл, тіазол-2-іл, 3H-[1,2,3]тріазол-4-іл, 2H-піразол-3-іл, 1H-піразол-4-іл, 4-піридил, 5-фтор-піридин-2-іл, 4'-хлорбіфеніл та 4-тетразолілфеніл.

Переважно, ALK, необов'язково заміщений, вибраний з групи, що включає метилен, етилен, пропілен, бутілен, втор-бутилен, трет-бутилен, пентілен, 1-етилпропілен, 2-етилпропілен, 2-етилбутилен, ізопропілен, бут-3-енілен, ізобутилен, 3-метилбутилен, алілен, проп-2-інілен, циклопропілен, циклобутилен, циклопентілен, циклогексилілен, та циклогептілен.

Конкретні ALK можуть вибрані з групи, що включає метилен, гідроксиметилен, фторметилен, дифторметилен, трифторметилен, метоксикарбонілметил, метилкарбамоїлметил, етилен, 2-диметиламіноетилен, 2-ціаноетилен, 2-метоксіетилен, 1-карбокси-етилен, пропілен, 3-метоксикарбоніл пропілен, 3-карбокси пропілен, ізопропілен, 1-фтор-1-метил-етилен, 1-гідрокси-1-метил-етилен, 1-карбокси-1-метил-етилен, 1-етилпропілен, 2-етилпропілен, бутілен, трет-бутилен, втор-бутилен, ізобутилен, 4-гідроксибутилен, 4-метоксикарбоніл бутілен, 4-карбокси бутілен, 2-етилбутилен, ізобутилен, 3-метилбутилен, проп-2-інілен, бут-3-енілен, пентілен, 5-гідроксипентілен, циклопропілен, циклобутилен, циклопентілен, циклопентенілен, 3,3-дифтор-циклопентілен, 3-гідрокси-циклогексилілен, 4-фторциклогексилілен, 4,4-дифтор-циклогексилілен та 1-метил-циклопропілен.

Переважно CYC, необов'язково заміщений, являє собою водень або кільцеву систему, вибрану з групи, що включає:

i) феніл, 5-, 6-, 7-, 8-бензо-1,4-діоксаніл, 4-, 5-, 6-, 7-бензо-1,3-діоксоліл, 4-, 5-, 6-, 7-індолініл, 4-, 5-, 6-, 7-ізоіндолініл, 1,2,3,4-тетрагідро-хінолін-4, 5, 6 або 7-іл, 1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін-4, 5, 6 або 7-іл,

ii) фураніл, оксазоліл, ізоксазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, тіофеніл, тiazоліл, ізотіазоліл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл,

iii) піридиніл, піридиніл-N-оксид, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, та

iv) піролініл, піролідиніл, піразолініл, піперидиніл, гомопіперидиніл, азепаніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл та піперидиноніл.

Більш переважно, CYC, необов'язково заміщений, вибраний з групи, що включає водень, феніл, тіофен-2-іл, тіофен-3-іл, фуран-2-іл, фуран-3-іл, піридиніл, піперидин-1, 2, 3 або 4-іл, 2-піролін-2, 3, 4 або 5-іл, 3-піролін-2 або 3-іл, 2-піразолін-3, 4 або 5-іл, тетрагідрофуран-3-іл, тетрагідропіран-4-іл, морфолін-2, 3 або 4-іл, тіоморфолін-2, 3 або 4-іл, піперазин-1, 2, 3 або 4-іл, піролідин-1, 2 або 3-іл та гомопіперидиніл.

Найбільш переважно, CYC, необов'язково заміщений, вибраний з групи, що включає водень, феніл, піридиніл, тіофен-2-іл, тіофен-3-іл, тетрагідропіраніл, фуран-2-іл, фуран-3-іл, тетрагідрофуран-3-іл та піперидиніл.

Конкретний CYC може бути вибраний з групи, що включає водень, феніл, 2-метоксифеніл, 3-метоксифеніл, 4-метоксифеніл, 2-метилфеніл, 3-метилфеніл, 4-метилфеніл, 4-етилфеніл, 2-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 2-фторфеніл, 3-фторфеніл, 4-фторфеніл, 2-бромфеніл, 3-бромфеніл, 4-бромфеніл, 2-трифторметилфеніл, 3-трифторметилфеніл, 4-трифторметилфеніл, 3-трифторметоксифеніл, 4-трифторметоксифеніл, 2-ціанофеніл, 3-ціанофеніл, 4-ціанофеніл, 3-ацетилфеніл, 4-ацетилфеніл, 3,4-дифторфеніл, 3,4-дихлорфеніл, 2,3-дифторфеніл, 2,3-дихлорфеніл, 2,4-дифторфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 2,6-дифторфеніл, 2,6-дихлорфеніл, 2,6-диметилфеніл, 2,4,6-трифторфеніл, 2,4,6-трихлорфеніл, 3,4,5-триметоксифеніл, 4-фтор-3-метилфеніл, 3-нітрофеніл, 4-нітрофеніл, 4-метил-3-фторфеніл, 3,4-диметилфеніл, 4-метокси-3-фторфеніл, 4-метокси-2-метилфеніл, 3-амінофеніл, 4-амінофеніл, 4-карбометоксифеніл, 3-метансульфоніламіно-феніл, 4-метансульфоніламіно-феніл, 3-диметансульфоніламіно-феніл, 4-диметансульфоніламіно-феніл, тіофен-2-іл, тіофен-3-іл, 5-хлортіофен-2-іл, бензо[1,3]діоксол-4 або 5-іл, тетрагідрофуран-3-іл, тетрагідропіран-2, 3 або 4-іл, фуран-2-іл, фуран-3-іл, 5-карбоксіетилфуран-2-іл, піперидиніл, 3,4-бісбензилоксифеніл, 2-гідроксифеніл, 3-гідроксифеніл, 4-гідроксифеніл, 4-гідрокси-2-метилфеніл, 4-гідрокси-3-фторфеніл, 3,4-дигідроксифеніл, 1-піперидиніл, 4-піперидиніл та 1-метил-4-піперидиніл.

В одному втіленні Формули (1), CYC-(ALK)_q являє собою -C₃₋₈циклоалкіл.

В іншому втіленні Формули (I), CYC-(ALK)_q не являє собою метил, етил, пропіл або ізопропіл, коли A являє собою >NR¹. В іншому втіленні Формули (I), CYC-(ALK)_q не являє собою метил, етил, пропіл або ізопропіл. В іншому втіленні Формули (I), m не означає 2. В іншому втіленні Формули (I), A не являє собою незаміщений -CH₂-, коли q означає 0.

Сполуки Формул (I) та (II) включають сполуки, які задовольняють будь-якій з комбінацій визначень, наданих в даній заявці, та їх еквівалентам.

Розуміють, що позначення ">", коли його використовують в даній заявці безпосередньо перед атомом, означає, що атом, який наведено відразу після цього позначення, є двовалентним.

Розуміють, що деякі сполуки, на які посилаються в даній заявці, є хіральними та/або мають геометричні ізомерні центри, наприклад E- та Z-ізомери. Даний винахід включає всі такі оптичні ізомери, включаючи діастереоізомери та рацемічні суміші, атропізомери та геометричні ізомери, та їх суміші, що мають активність, яка характеризує сполуки за даним винаходом. Крім того, певні сполуки, на які посилаються в даній заявці, можуть існувати в сольватованій, а також і в несольватованій формах. Розуміють, що даний винахід включає всі такі сольватовані та несольватовані форми, що мають активність, яка характеризує сполуки за даним винаходом.

Сполуки відповідно до даного винаходу, які були модифіковані для виявлення за допомогою деяких аналітичних способів, також включені в межі даного винаходу. Сполуки за даним винаходом можуть бути мічені радіоактивними елементами, такими як ¹²⁵I, ¹⁸F, ¹¹C, ⁶⁴Cu, ³H, ¹⁴C та подібні, для використання у візуалізації або для радіоактивного лікування пацієнтів. Прикладом таких сполук є ізотопічно мічена сполука, як наприклад ¹⁸F ізотопічно мічена сполука, яка може бути використана як проба при виявленні та/або в засобах формування зображень, як наприклад в позитронній емісійній томографії (PET) або одnofотонній емісійній комп'ютерній томографії (SPECT). Переважно, сполуки за даним винаходом, мічені ¹⁸F або ¹¹C, можуть бути використані як молекулярний зонд в позитронній емісійній томографії (PET) для вивчення розладів, опосередкованих серотоніном. Альтернативно, сполуки за даним винаходом, мічені ¹⁴C, можуть бути використані в метаболічних дослідженнях. Іншим прикладом таких сполук є ізотопічно мічена сполука, така як сполука, мічена дейтерієм та/або іритієм, яка може бути використана в кінетичних дослідженнях реакцій. Сполуки, описані в даній заявці, можуть бути піддані реакції з відповідним функціоналізованим радіоактивним реагентом, використовуючи стандартні хімічні методи одержання радіоактивно мічених сполук. Переважні сполуки, які є піримідинами, вибрані з групи, що включає:

Пр.	Хімічна назва
1	2-трет-Бутил-4-(4-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
2	2-Бензил-4-(4-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
3	Гідрохлорид 2-втор-бутил-4-(4-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідину;
4	Гідрохлорид 2-втор-бутил-4-р-толіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідину;
5	Гідрохлорид 2-циклобутил-4-(4-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідину;
6	2-Циклобутил-4-р-толіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
7	2-Циклопропіл-4-(4-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
8	2-Бензил-4-р-толіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
9	2-Бензил-4-(4-трифторметил-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
10	2-Бензил-4-(3,4-дифтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
11	2-Бензил-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
12	2-Бензил-4-(3-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
13	2-(4-Фтор-бензил)-4-(4-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
14	2-(4-Фтор-бензил)-4-(4-фтор-феніл)-6-метил-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
15	4-[2-(4-Фтор-бензил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин-4-іл]-бензонітрил;
16	4-[2-(4-Фтор-бензил)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин-4-іл]-бензонітрил;
17	2-Циклопентил-4-(4-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
18	2-Циклопентил-4-р-толіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
19	2-Циклопентил-4-(4-метокси-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
20	4-(2-Циклопентил-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин-4-іл)-бензонітрил;
21	Гідрохлорид 4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідину;
22	4-(4-Фтор-феніл)-2-ізопропіл-6-метил-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
23	Гідрохлорид 4-(3,4-дихлор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідину;
24	Гідрохлорид 4-(3,4-дифтор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідину;
25	4-(3-Фтор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
26	4-(2-Фтор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
27	4-(2,4-Дифтор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
28	2-Ізопропіл-4-р-толіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
29	4-(4-Хлор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
30	2-Ізопропіл-4-(4-метокси-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
31	2-Ізопропіл-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
32	2-Ізопропіл-4-(4-трифторметил-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
33	2-Ізопропіл-4-(2-фенокси-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
34	2-Ізобутил-4-тіофен-3-іл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
35	2-Ізобутил-4-тіофен-2-іл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
36	2-Ізобутил-4-піридин-4-іл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
37	4-(4-Фтор-феніл)-2-ізобутил-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
38	2-Ізобутил-4-р-толіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
39	4-(4-Фтор-3-метил-феніл)-2-ізобутил-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
40	4-(2-Ізобутил-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин-4-іл)-бензонітрил;
41	2-Ізобутил-4-(4-метокси-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
42	Гідрохлорид 2-втор-бутил-4-(2-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідину;
43	2-втор-Бутил-4-(3-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
44	2-втор-Бутил-4-(4-метокси-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
45	2-втор-Бутил-4-(4-трифторметокси-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
46	2-Циклопентил-4-(4-фтор-феніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін;
47	2-Циклопентил-4-р-толіл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін;
48	2-Циклопентил-4-(4-метокси-феніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін;
49	4-(2-Циклопентил-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)-бензонірипін;
50	Гідрохлорид 4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепіну;
51	4-(4-Хлор-феніл)-2-метил-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін;
52	2-Метил-4-феніл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін;
53	4-(3-Хлор-феніл)-2-метил-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін;
54	2-Бензил-4-(4-фтор-феніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін;
55	2-Бензил-4-р-толіл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін;
56	2-Бензил-4-(4-трифторметил-феніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін;
57	2-(4-Фтор-бензил)-4-(4-фтор-феніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін;
58	2-Циклопентил-4-(4-фтор-феніл)-7-метил-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін;
59	2-Циклопентил-7-метил-4-р-толіл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін;

60	2-Циклопентил-4-(4-метокси-феніл)-7-метил-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін;
61	2-Бензил-7-метил-4-р-толіл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін;
62	2-(4-Фтор-бензил)-4-(4-фтор-феніл)-7-метил-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін;
63	2-(4-Фтор-бензил)-4-(4-фтор-феніл)-7-метил-9-метилен-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін;
64	Гідрохлорид 2-бензил-4-(4-фтор-феніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-c]азепіну;
65	Гідрохлорид 4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-c]азепіну;
66	Гідрохлорид 2-ізопропіл-4-р-толіл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-c]азепіну;
67	2-Ізопропіл-4-(4-метокси-феніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-c]азепін;
68	2-Ізопропіл-4-феніл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-c]азепін;
69	Гідрохлорид 2-бензил-4-(4-фтор-феніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-1,3,6-триаза-бензоциклопентену;
70	Гідрохлорид 2,7-добензил-4-(4-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[3,4-d]піримідину;
71	2,7-Добензил-4-р-толіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[3,4-d]піримідин;
72	2,7-Добензил-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[3,4-d]піримідин;
73	2,7-Добензил-4-(4-метокси-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[3,4-d]піримідин;
74	7-Бензил-4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[3,4-d]піримідин;
75	7-Бензил-2-ізопропіл-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[3,4-d]піримідин;
76	Гідрохлорид 2-бензил-4-(4-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[3,4-d]піримідину;
77	Гідрохлорид 2-бензил-4-р-толіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[3,4-d]піримідину;
78	2-Бензил-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[3,4-d]піримідин;
79	2-Бензил-4-(4-метокси-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[3,4-d]піримідин;
80	Гідрохлорид 4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[3,4-d]піримідину;
81	2-Ізопропіл-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[3,4-d]піримідин;
82	Гідрохлорид 2-бензил-4-(4-фтор-феніл)-7-метил-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[3,4-d]піримідину;
83	2-Бензил-4-(4-фтор-феніл)-7-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[3,4-d]піримідин;
84	Гідрохлорид 4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-7-метил-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[3,4-d]піримідину;
85	2-Ізопропіл-7-метил-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[3,4-d]піримідин;
86	Гідрохлорид 7-бензил-2-ізопропіл-4-(5-метил-тіофен-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[3,4-d]піримідину;
87	Гідрохлорид 7-бензил-2-ізопропіл-4-тіофен-3-іл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[3,4-d]піримідину;
88	Гідрохлорид 2-ізопропіл-4-(5-метил-тіофен-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[3,4-d]піримідину;
89	Гідрохлорид 2-ізопропіл-4-тіофен-3-іл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[3,4-d]піримідину;
90	Гідрохлорид 2-ізопропіл-7-метил-4-(5-метил-тіофен-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[3,4-d]піримідину;
91	Гідрохлорид 2-ізопропіл-7-метил-4-тіофен-3-іл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[3,4-d]піримідину;
92	6-Бензил-4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-8-метил-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
93	6-Бензил-4-(3-хлор-4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-8-метил-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
94	6-Бензил-2-ізопропіл-8-метил-4-р-толіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
95	6-Бензил-2-ізопропіл-8-метил-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
96	6-Бензил-2-ізопропіл-8-метил-4-(4-трифторметил-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
97	6-Бензил-4-(4-хлор-феніл)-2-ізопропіл-8-метил-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
98	6-Бензил-2-ізопропіл-8-метил-4-тіофен-3-іл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
99	6-Бензил-4-(4'-хлор-біфеніл-4-іл)-2-ізопропіл-8-метил-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
100	Гідрохлорид 4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-8-метил-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідину;
101	Гідрохлорид 4-(3-хлор-4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-8-метил-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідину;
102	Гідрохлорид 2-ізопропіл-8-метил-4-р-толіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідину;
103	2-Ізопропіл-8-метил-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
104	2-Ізопропіл-8-метил-4-(4-трифторметил-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
105	2-Ізопропіл-8-метил-4-тіофен-3-іл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
106	Гідрохлорид 4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-6,7-дигідро-5Н-піроло[3,4-d]піримідину;
107	4-(4-Фтор-феніл)-2-ізопропіл-7-піролідін-1-іл-5,6,7,8-тетрагідро-хіназолін;
108	Гідрохлорид [4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-хіназолін-7-іл]-метил-амін;
109	Гідрохлорид [4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-хіназолін-6-іл]-метил-амін;
110	4-(4-Фтор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-хіназолін-7-ол;
111	4-(4-Фтор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-хіназолін;
112	(2-Бензил-6-р-толіл-піримідин-4-ілметил)-диметил-амін;
113	2-Бензил-4-(4-метил-піперазин-1-ілметил)-6-р-толіл-піримідин;
114	[6-(4-Фтор-феніл)-2-ізопропіл-піримідин-4-ілметил]-метил-амін;
115	2-(2-Бензил-6-р-толіл-піримідин-4-іл)-етиламін;
116	[2-(4-Фтор-бензил)-4-р-толіл-піримідин-5-ілметил]-диметил-амін;
117	4-(4-Фтор-феніл)-2-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
118	2-(3,3-Дифтор-циклопентил)-4-(4-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;

119	4-(4-Фтор-феніл)-2-(тетрагідро-фуран-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
120	4-(4-Фтор-феніл)-2-(2-піперидин-1-іл-етил)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
121	2-(1-Фтор-1-метил-етил)-4-(4-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
122	3-(4-Фтор-феніл)-5-ізопропіл-4,6,12-триаза-трицикло[7.2.1.0 ^{2,7}]додека-2,4,6-триєн;
123	7-(4-Фтор-феніл)-5-ізопропіл-4,6,13-триаза-трицикло[8.2.1.0 ^{3,8}]тридека-3,5,7-триєн;
124	4-(4-Фтор-феніл)-2-(тетрагідро-піран-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
125	4-(4-Фтор-феніл)-2-(тетрагідро-піран-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
126	4-(4-Фтор-феніл)-2-(2-метокси-етил)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
127	2-[4-(4-Фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин-2-іл]-пропан-2-ол;
128	4-(4-Фтор-феніл)-2-(1-метил-1-феніл-етил)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
129	2-Циклопент-3-еніл-4-(4-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
130	3-[4-(4-Фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин-2-іл]-циклогексанол;
131	4-(4-Фтор-феніл)-2-піперидин-4-іл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
132	4-(4-Фтор-феніл)-2-(1-метил-піперидин-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
133	[4-(4-Фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин-2-іл]-феніл-меганол;
134	4-(4-Фтор-феніл)-2-(фтор-феніл-метил)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
135	2-(Дифтор-феніл-метил)-4-(4-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
136	4-(4-Фтор-феніл)-2-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
137	4-(4-Фтор-феніл)-2-(3-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
138	4-(4-Фтор-феніл)-2-(4-метокси-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
139	4-(4-Фтор-феніл)-2-о-толіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
140	3-[4-(4-Фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин-2-іл]-бензонітрил;
141	4-(4-Фтор-феніл)-2-(2,2,2-трифтор-1-трифторметил-етил)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
142	4-(4-Фтор-феніл)-2-(1-метил-циклопропіл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
143	2-[4-(4-Фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин-2-іл]-2-метил-пропіонову кислоту;
144	2-[4-(4-Фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин-2-іл]-пропіонову кислоту;
145	2-(4-Фтор-циклогексил)-4-(4-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
146	2-(4,4-Дифтор-циклогексил)-4-(4-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
147	4-(4-Фтор-феніл)-2-фенетил-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
148	4-Фуран-2-іл-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
149	2-Ізопропіл-4-(5-метил-фуран-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
150	4-Фуран-3-іл-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
151	4-(5-Фтор-піридин-2-іл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
152	2-Ізопропіл-4-оксазол-2-іл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
153	4-(4,5-Диметил-оксазол-2-іл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
154	2-Ізопропіл-4-тіазол-2-іл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
155	2-Ізопропіл-4-(3H-[1,2,3]триазол-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
156	2-Ізопропіл-4-(2H-піразол-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
157	2-Ізопропіл-4-(1H-піразол-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
158	4-(4-Фтор-феніл)-2,6-діізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
159	6-Етил-4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
160	6-Циклопропіл-4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
161	6-Циклобутил-4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
162	6-Циклопентил-4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
163	6-Бутил-4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин;
165	4-(4-Фтор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин, цитрат;
166	{2-[2-трет-Бутил-6-(4-фтор-феніл)-піримідин-4-іл]-етил}-метил-амін; та
167	{2-[2-трет-Бутил-6-(4-фтор-феніл)-піримідин-4-іл]-етил}-диметил-амін.

Переважно, сполука являє собою 4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин або його фармацевтично прийнятну сіль.

Особливості та переваги винаходу очевидні фахівцю в даній області техніки. Базуючись на цьому описі, включаючи короткий опис суті винаходу, детальний опис, передумови створення винаходу, приклади та формулу винаходу, фахівець в даній області техніки буде здатний здійснити модифікації та адаптації до різних умов та використань. Публікації, описані в даній заявці, включені за допомогою посилань в повному об-

сязі. При використанні хімічних позначень, розуміють, що їх слід читати зліва направо, та що інша їх просторова орієнтація не має ніякого значення.

Сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути одержані відповідно до способів, що відомі з рівня техніки, та/або способів, які описані на схемах та в прикладах, які наведено далі. Для отримання різних сполук в даній заявці можуть бути використані вихідні речовини, які мають бажані кінцеві замісники протягом схеми реакції з або без захисту, як прийнятно. Це може бути досягнуто за допомогою традиційних захисних груп,

таких як групи, описані в "Protective Groups in Organic Chemistry", ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; та T. W. Greene & P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd ed., John Wiley & Sons, 1999. Захисні групи можуть бути видалені на придатній подальшій стадії, використовуючи способи, відомі з рівня техніки. Альтернативно, може бути необхідним використання в місці бажаного кінцевого замісника прийнятної групи, яка може бути збережена до кінця схеми реакції та замінена, як прийнятно, на бажаний замісник. Такі сполуки, попередники або проліки також включені в межі винаходу. Реакції можуть бути проведені при температурі в діапазоні від температури плавлення до температури кипіння розчинника зі зворотним холодильником, та переважно від 0°C до температура кипіння розчинника зі зворотним холодильником.

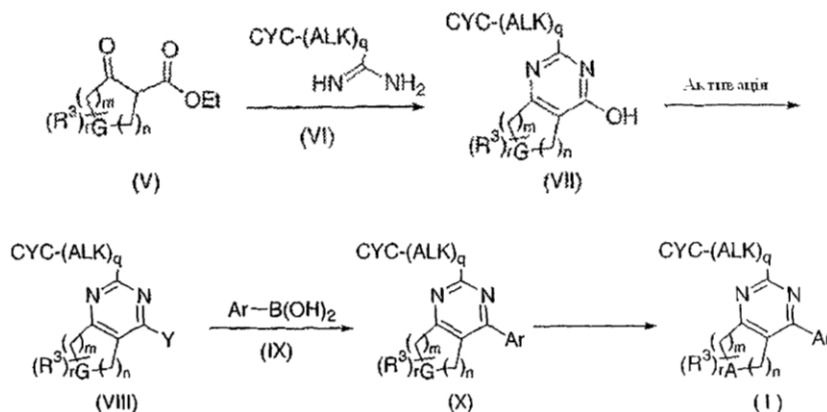
Піримідинові сполуки Формул (I) та (II) можуть бути одержані за допомогою цілого ряду схем реакцій. Одержання сполук Формул (I) та (II) описане на Схемах 1-5. Фахівець в даній галузі техніки визнає, що певні сполуки більш вигідно одержувати за допомогою однієї схеми, порівняно з іншою. На додаток до Схем, наведених нижче, для одержання сполук Формул (I) або (II)

можуть бути використані альтернативні способи. Такі способи описані в патентній заявці US 10/941,664 (Carruthers та інші.), яка включена в дану заявку шляхом посилання.

Таблиця скорочень

Термін	Скорочення
Тетрагідрофуран	THF
N,N-Диметилформамід	DMF
N,N-Диметилацетамід	DMA
Диметил сульфоксид	DMSO
трет-Бутилкарбамоїл	Boc
Високоєфективна рідинна хроматографія	ВЕРХ
Тонкошарова хроматографія	ТШХ
N,N-Діізопропілетиламін	DIEA
1,2-Дихлоретан	DCE
Диметиловий ефір етилен гліколю	DME
Ацетил	Ac
Гідрид діізобутилалюмінію	DIBAL-H
Етил ацетат	EtOAc
Трифтороцтова кислота	TFA
Метансульфоніл хлорид	MsCl

Схема 1



Посилаюсь на Схему 1, сполуки Формули (I) можуть бути одержані з бета-кетоефірів (V), в яких G може являти собою A або захищену форму A. Коли A містить аміногрупу, амінокомпонент прийнятним чином може бути захищений як алкіл або бензил амін, амід, карбамат або інша прийнятна група. Переважні захисні групи для амінів включають трет-бутил карбаматну (Boc) або бензильну групи. Бета-кетоефіри (V) є доступними відповідно до способів, відомих фахівцю в даній галузі техніки. Сполуки формули (V) піддають реакції з амідинами (VI), отриманими, наприклад, в присутності KOtBu або третинної амінової основи, такої як Et₃N, в розчиннику, такому як трет-БуОН, при температурі в діапазоні від кімнатної температури до температури кипіння розчинника зі зворотним холодильником, з одержанням гідрокси піримідинів (VII). (Див. також: патентну заявку US 60/326,662; Tetrahedron 1989, 45(20), 6511). Піримідини (VII) можуть бути перетворені на попередники для реакцій перехресного сполу-

чення, каталізованих перехідними металами, таких як реакції Стіла, Сузукі, Негіші, або інших таких реакцій сполучення, відомих фахівцю в даній галузі техніки. Наприклад, обробкою POCl₃, PCl₃, PCl₅, PBr₃ або POBr₃ можна одержати відповідні галогенпіримідини, в яких Y являє собою бромід або хлорид. Переважно, піримідини (VII) обробляють триметилсульфонуєм агентом, таким як наприклад ангідрид трифторметансульфонової кислоти або N-феніл-біс(трифторметансульфонімід), в DCE, CH₂Cl₂, THF або подібний, в присутності основи, такої як піридин, Et₃N, DIEA або KOtBu, з одержанням трифлатів формули (VII), в яких Y являє собою OTf. Сполученням галогенідів та трифлатів (VIII) з арилбороновими кислотами (IX) або їх бороновими ефірними аналогами, в присутності каталізатора, такого як Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, PdCl₂(Po-Тол₃)₂, PdCl₂(dppe) або PdCl₂(dppf), в розчиннику, такому як THF, 1,4-діоксан, DMA, DMF, DME, толуол, толуол/етанол, або суміші

толуол/ H_2O , в присутності основи, такої як Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , K_3PO_4 , KF , CsF або KOAc , одержують піримідини (X). Переважними каталізаторами є $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ та $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, з або без добавок, таких як dppf та каталітичний Bu_4NBr . Переважні умови включають $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, каталітичний dppf та K_3PO_4 в 1,4-діоксані.

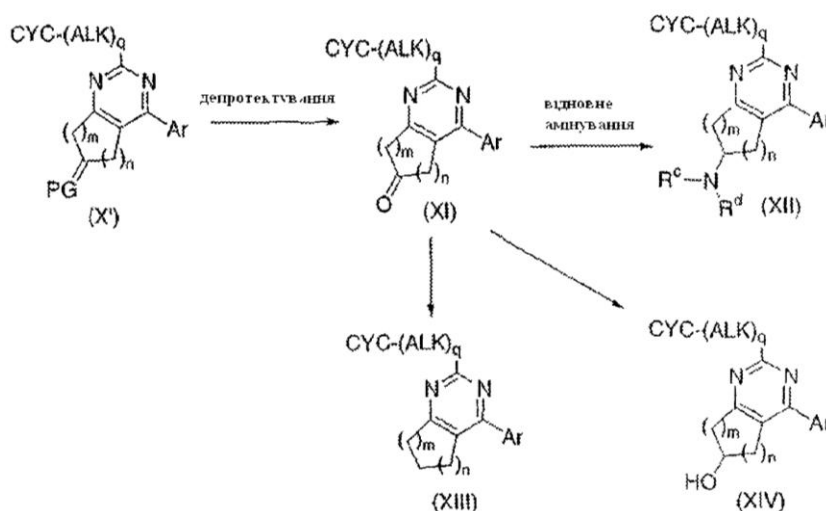
Коли G містить захисну групу, вона може бути видалена, використовуючи загальновідомі способи, або може бути іншим чином перетворена на Формули (I). Більш особливо, група, така як трет-бутил карбамат, може бути видалена обробкою кислотою, такою як трифтороцтова кислота або HCl , в розчиннику, такому як CH_2Cl_2 , діоксан, EtOH або MeOH , з одержанням сполуки Формули (I). Коли G містить бензильну групу, зазначена група може бути видалена відповідно до стандартних способів, включаючи гідрогенізацію в присутності каталізатора на основі паладію, такого як Pd/C , в розчиннику, такому як EtOH , або за допомогою реакції 1-хлоретилхлорформіатом в DCE .

Сполуки формули (X), в яких G являє собою $>\text{NH}$, додатково можуть бути перетворені на додаткові втілення Формули (I), в яких A являє собою $>\text{NR}^1$, використовуючи стандартні синтетичні

способи, такі як методики відновного амінування або алкілювання. Таким чином, обробкою амінів (X) прийнятним альдегідом в присутності відновника, такого як NaBH_4 , NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ або $\text{H}_2(\text{газ})$, в присутності каталізатора, в розчиннику, такому як CH_2Cl_2 , DCE , THF , EtOH або MeOH , одержують сполуки Формули (I), в яких A являє собою $>\text{NR}^1$. Фахівець в даній галузі техніки визнає, що може бути потрібне додавання кислоти, такої як AcOH , $\text{Ti}(\text{O-iPr})_4$, трифтороцтова кислота або HCl . Альтернативно, сполуки (X), в яких G являє собою $>\text{NH}$, можуть бути оброблені алкілюючим агентом, таким як алкіл хлорид, бромід, йодид, мезилат або тозилат, в розчиннику, такому як DMF , DMA , THF або EtOH , та в присутності основи, такої як NaHCO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 або Cs_2CO_3 , з одержанням сполуки Формули (I), де A являє собою $>\text{NR}^1$.

На наступних Схемах, замісники R^3 у Формулі (I) та проміжних сполуках були виключені для спрощення структурних зображень, але фахівець в даній галузі техніки визнає, що за допомогою наведених методик одержують сполуки Формули (I), які містять замісники R^3 .

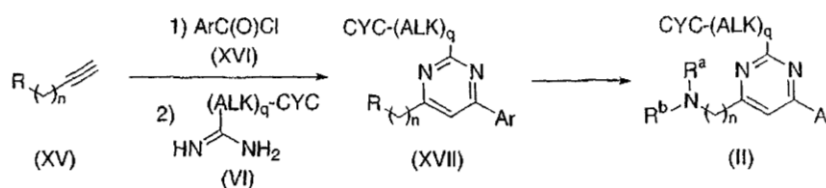
Схема 2



Посилаюся на Схему 2, сполуки формули (X), в яких PG являє собою кетон-захисну групу, можуть бути одержані відповідно до способів, описаних на Схемі 1. Сполуки (X) потім можуть бути перетворені на додаткові втілення Формули (I), які є прикладами сполук (XII), (XIII) та (XIV). Відновне амінування кетонів (XI) може бути здійсне-

не, як описано на Схемі 1. Альтернативно, кетони (XI) можуть бути відновлені, використовуючи стандартні способи, такі як NaBH_4 в EtOH або DIBAL-H в THF , до відповідних вторинних спиртів (XIV), або повністю відновлені за допомогою гідрогенізації, відновлення Вольфа-Кіжнера або інших методик, з одержанням карбоциклів (XIII).

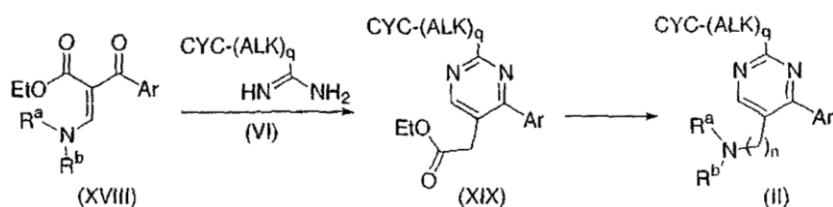
Схема 3



Сполуки Формули (II) можуть бути одержані відповідно до Схеми 3. Алкіни (XV), в яких R являє собою прийнятно захищений спирт або амін, спочатку сполучають з прийнятним хлорангідридом кислоти (XVI), в присутності каталізатора на основі паладію, такого як $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, основи, такої як Et_3N , добавки, такої як CuI , в розчиннику, такому як THF, з одержанням проміжних алкінілових кетонів. Зазначені кетони піддають реакції in situ з амідинами (VI), в умовах, як описано на Схемі 1, з одержанням піримідинів (XVII). Спирт- та амінозахисні групи потім можуть бути видалені в стандартних умовах. Одержані вільні аміни самі є сполуками Формули (II), але вони можуть бути додатково перетворені на додаткові втілення Формули (II) за допомогою відновного амінуван-

ня, як описано на Схемі 2. Коли виділяється вільний спирт, зазначений спирт може бути перетворений на $-\text{N}(\text{R}^a)\text{R}^b$ за допомогою 1) утворення прийнятої групи, що відходить (алкіл галогенід, мезилат або тозилат); та 2) заміни на $\text{HN}(\text{R}^a)\text{R}^b$. Альтернативно, група, що відходить, може бути витіснена обробкою азидом натрію. Подальше відновлення азидогрупи в умовах Штаудінгера надає вільний амін. В іншому втіленні, вільний спирт може бути окиснений до відповідного альдегіду, використовуючи, наприклад, періодинан Дес-Мартіна або умови окиснення по Сверну, та одержаний альдегід перетворюють на $-\text{N}(\text{R}^a)\text{R}^b$, використовуючи способи відновного амінування, як описано в Схемі 1.

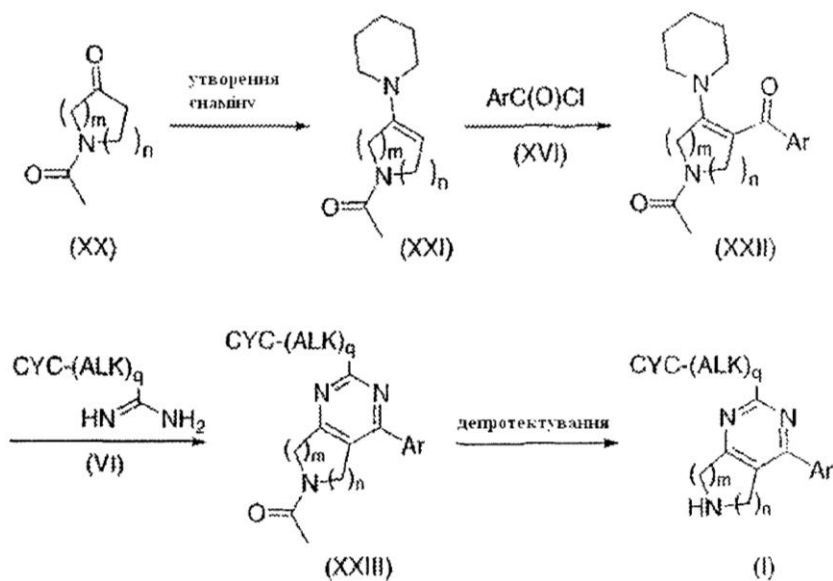
Схема 4



Альтернативно, сполуки Формули (II) можуть бути одержані відповідно до Схеми 4. Акрилатні ефіри (XVIII) можуть бути конденсовані з амідинами (VI), як описано на Схемі 1, з одержанням піримідинів (XIX). Підвішена ефірна група може бути перетворена на аміни, в яких $n=1$, за допомогою відновлення до спирту, та або: 1) окиснення до відповідного альдегіду, та проведення відновного амінування з введенням замісника -

$\text{N}(\text{R}^a)\text{R}^b$; або 2) активування спирту, як групи, що відходить, такої як тозилат, бромід або хлорид, та витіснення прийнятим реагентом $\text{HN}(\text{R}^a)\text{R}^b$. Для $n=2$, ефір може бути перетворений на амід за допомогою методів пептидного сполучення та амід відновлюють до відповідного аміну. Для $n=3$, для введення двох вуглецевих одиниць можуть бути використані методики гомологізації, відомі фахівцю в даній галузі техніки.

Схема 5



Сполуки Формули (I), в яких A являє собою $>\text{NH}$, та m і n є такими, як визначено у Формулі (I), можуть бути одержані відповідно до Схеми 5. Кетони (XX) є комерційно доступними або можуть

бути одержані, використовуючи способи, відомі фахівцю в даній галузі техніки. Азотзахисна група може бути ацильною групою або карбамоїльною групою (як наприклад група Boc). Переважно,

азотзахисною групою є ацетил. Перетворення єнамінів формули (XXI) здійснюють за допомогою реакції з вторинним аміном в стандартних умовах видалення води. Переважно, реакцію проводять з піперидином як вторинним аміном, та використовуючи пастку Діна-Старка, з каталізатором, таким як *p*-толуолсульфонова кислота, в розчиннику, такому як толуол. Переважними є підвищені температури. Єнаміни перетворюють на 1,3-дикеґони (XXII) за допомогою реакції з ацил хлоридами (XVI), в присутності прийнятної основи, такої як Et_3N , в розчиннику, такому як CH_2Cl_2 . Див. також: Breitenbucher, та інші, міжнародна заявка РСТ WO 02/014314. Конденсація з амідинами формули (VI) з одержанням піримідинів (XXIII) може бути здійснена, як описано на Схемі 1. Переважно, конденсації проводять в присутності Et_3N , в розчиннику, такому як трет-аміловий спирт, при температурах в діапазоні від кімнатної температури до температури кипіння розчинника зі зворотним холодильником. Депротектування азотзахисної групи може бути проведене, використовуючи умови, відомі фахівцю в даній галузі техніки. Переважно, коли захисна група являє собою ацетил, депротектування проводять в присутності 10% водної HCl при температурі кипіння зі зворотним холодильником. Фахівець в даній галузі техніки визнає, що сполуки Формули (I), одержані на Схемі 5, потім можуть бути перетворені на інші втілення, де А являє собою $>\text{NR}^1$, як описано на Схемі 1.

Сполуки Формул (I) або (II) можуть бути перетворені на їх відповідні солі, використовуючи способи, відомі до фахівцю в даній галузі техніки. Наприклад, аміни Формул (I) або (II) можуть бути оброблені трифтороцтовою кислотою, HCl або лимонною кислотою, в розчиннику, такому як MeOH , з одержанням відповідних сольових форм.

Сполуки, одержані відповідно до схем, описаних вище, можуть бути отримані у формі окремих енантіомерів, діастереомерів або регіоізомерів, або у вигляді рацемічних сумішей або сумішей енантіомерів, діастереомерів або регіоізомерів. Коли отримують регіоізомерні або діастереомерні суміші, ізомери можуть бути розділені, використовуючи стандартні способи, такі як хроматографія або кристалізація. Коли отримують рацемічні (1:1) та нерацемічні (не 1:1) суміші енантіомерів, окремі енантіомери можуть бути виділені, використовуючи стандартні способи розділення, відомі фахівцю в даній галузі техніки. Особливо корисні способи розділення можуть включати хіральну хроматографію, перекристалізацію, розкладання, утворення діастереомерних солей або дериватизація у діастереомерні адукти, з наступним розділенням.

Даний винахід включає в свої межі проліки сполук за даним винаходом. Взагалі, такі проліки будуть функціональними похідними сполук, які легко перетворюються *in vivo* на необхідні сполуки. Таким чином, в способах лікування за винаходом термін "введення" повинен включати лікування різних описаних розладів сполукою Формули (I) або (II) чи сполукою, яка перетворю-

ється на сполуку Формули (I) або (II) *in vivo* після введення пацієнту. Стандартні методики виділення та одержання прийнятних пролікарських похідних описані, наприклад, в "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985. На додаток до солей, винахід забезпечує ефіри, амідни та інші захищені або дериватизовані форми описаних сполук.

Для терапевтичного використання, солі сполук за даним винаходом являють собою солі, які є фармацевтично прийнятними. Проте, солі кислот та основ, які є фармацевтично неприйнятними, також можуть знайти використання, наприклад, при одержанні або очищенні фармацевтично прийнятої сполуки. Всі солі, або фармацевтично прийнятні, або ні, включені в межі даного винаходу.

Фармацевтично прийнятні солі, ефіри та амідни сполук за даним винаходом відносяться до тих сольових, ефірних та амідних форм сполук за даним винаходом, які будуть очевидні фармацевтичному хіміку, тобто, тих, що є нетоксичними та які будуть сприятливо впливати на фармакологічні властивості зазначених сполук за даним винаходом. Такі сполуки, що мають сприятливі фармакокінетичні властивості, будуть очевидні фармацевтичному хіміку, тобто, ті, які є нетоксичними та які мають такі фармакокінетичні властивості, забезпечуючи достатню смакову привабливість, абсорбцію, розповсюдження, метаболізм та виділення. Інші чинники, більш практичні по природі, які також важливі при виборі, являють собою витрати сировини, легкість кристалізації, вихід, стабільність, гігроскопічність та текучість одержаних масових ліків.

Приклади кислот, які можуть бути використані для одержання фармацевтично прийнятних солей, включають наступні: оцтову кислоту, 2,2-дихлороцтову кислоту, ацильовані амінокислоти, адипінову кислоту, альгінову кислоту, аскорбінову кислоту, L-аспарагінову кислоту, бензолсульфонову кислоту, бензойну кислоту, 4-ацетамідобензойну кислоту, (+)-камфорну кислоту, камфорсульфонову кислоту, (+)-(1S)-камфор-10-сульфонову кислоту, капринову кислоту, капронову кислоту, каприлову кислоту, коричну кислоту, лимонну кислоту, цикламову кислоту, циклогексансульфамінову кислоту, додецилсірчану кислоту, етан-1,2-дисульфонову кислоту, етансульфонову кислоту, 2-гідроксі-етансульфонову кислоту, мурашину кислоту, фумарову кислоту, галактарову кислоту, гентизинову кислоту, глюкогептонову кислоту, D-глюконову кислоту, D-глюкуронову кислоту, L-глутамінову кислоту, α -оксо-глутарову кислоту, гліколеву кислоту, гіпурову кислоту, бромистоводневу кислоту, соляну кислоту, йодистоводневу кислоту, (+)-L-молочну кислоту, (\pm)-DL-молочну кислоту, лактобіонову кислоту, лауринову кислоту, малеїнову кислоту, (-)-L-яблучну кислоту, малонову кислоту, (\pm)-DL-мигдальну кислоту, метансульфонову кислоту, нафтален-2-сульфонову кислоту, нафтален-1,5-дисульфонову кислоту, 1-гідрокси-2-нафтойну кислоту, ніотинову кислоту, азотну кислоту, олеїнову кислоту, оротову кислоту, щавлеву кислоту,

пальмітинову кислоту, памову кислоту, перхлорну кислоту, фосфорну кислоту; L-піроглутамінову кислоту, цукрову кислоту, саліцилову кислоту, 4-аміно-саліцилову кислоту, себацінову кислоту, стеаринову кислоту, бурштинову кислоту, сірчану кислоту, дубильну кислоту, (+)-L-винну кислоту, тіоціанову кислоту, p-толуолсульфонову кислоту, ундециленову кислоту та валеріанову кислоту.

Сполуки за даним винаходу, які містять кислотні протони, можуть бути перетворені на їх терапевтично активні нетоксичні адитивні сольові форми з металами або амінами шляхом обробки відповідними органічними та неорганічними основами. Відповідні основні сольові форми включають, наприклад, солі амонію; солі з лужними та лужноземельними металами (наприклад, солі літію, натрію, калію, магнію, кальцію, які можуть бути одержані обробкою, наприклад, гідроксидом магнію, гідроксидом кальцію, гідроксидом калію, гідроксидом цинку або гідроксидом натрію); та солі амінів, отримані з органічними основами (наприклад, первинними, вторинними та третинними аліфатичними та ароматичними амінами, такими як L-аргінін, бенетамін, бензатин, холін, динол, діетаноламін, діетиламін, диметиламін, дипропіламін, діізопропіламін, 2-(діетиламіно)-етанол, етаноламін, етиламін, етилендіамін, ізопропіламін, N-метил-глюкамін, гідрабамін, 1H-імідазол, L-лізин, морфолін, 4-(2-гідроксіетил)-морфолін, метиламін, піперидин, піперазин, пропіламін, піролідин, 1-(2-гідроксіетил)-піролідин, піридин, хінуклідин, хінолін, ізохінолін, вторинні аміни, триетаноламін, триметиламін, триетиламін, N-метил-D-глюкамін, 2-аміно-2-(гідроксиметил)-1,3-пропандіол та трометамін). Див., наприклад, S.M. Beige, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, та Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use; Stahl, P.H., Wermuth, C.G., Eds.; Wiley-VCH and VHC: Zurich, 2002, яка включена в дану заяву як посилання.

Фармацевтично прийнятні ефіри та амідні являє собою ефіри та амідні, які існують в межах розумного співвідношення користь/ризик, фармакологічно ефективні та прийнятні для контакту з тканинами пацієнтів без надмірної токсичності, подразнення або алергічної реакції. Характерні фармацевтично прийнятні амідні за винаходом включають амідні, отримані з аміаку, первинних C₁₋₆алкіл амінів та вторинних ді(C₁₋₆алкіл)амінів. Вторинні аміни включають 5- або 6-членні гетероциклічні або гетероароматичні кільцеві компоненти, що містять, принаймні, один атом азоту та необов'язково 1-2 додаткові гетероатоми. Переважними є амідні, отримані з аміаку, C₁₋₃алкільних первинних амінів та ді(C₁₋₂ алкіл)амінів.

Характерні фармацевтично прийнятні ефіри за винаходом включають C₁₋₇алкілові, C₅₋₇циклоалкілові, фенілові, заміщені фенілові та фенілC₁₋₆алкілові-ефіри. Переважні ефіри включають метилові ефіри. Крім того, приклади прийнятних ефірів включають такі ефіри, в яких один або більше карбоксильних замісників замінені на p-метоксибензилокси-карбоніл, 2,4,6-триметилбензилоксикарбоніл, 9-антрилоксикарбоніл, CH₃SCH₂COO-, тетрагідро-

фур-2-илоксикарбоніл, тетрагідропіран-2-илоксикарбоніл, фур-2-илоксикарбоніл, бензоілметоксикарбоніл, p-нітробензилокси-карбоніл, 4-піридилметоксикарбоніл, 2,2,2-трихлоретоксикарбоніл, 2,2,2-триброметоксикарбоніл, трет-бутилоксикарбоніл, трет-амілоксикарбоніл, дифенілметоксикарбоніл, трифенілметоксикарбоніл, адамантилоксикарбоніл, 2-бензилоксифенілоксикарбоніл, 4-метилтіофенілоксикарбоніл або тетрагідропіран-2-илоксикарбоніл.

Сполуки за даним винаходом являють собою модулятори рецептора серотоніна, та, як такі, сполуки корисні для лікування хворобливих станів, опосередкованих серотоніном. Особливо, сполуки можуть бути використані в способах лікування або попередження розладів ЦНС, таких як розлади сну, депресія/тривога, генералізований тривожний розлад, шизофренія, біполярний психоз, когнітивні розлади, помірне когнітивне порушення, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, психотичні розлади, фобічні розлади, обсесивно-компульсивний розлад, розлади настрою, розлади, пов'язані з посттравматичним стресом та іншими стресами, мігрень, біль, розлади харчування, ожиріння, сексуальна дисфункція, порушення обміну речовин, гормональний дисбаланс, приливи, пов'язані з менопаузою, зловживання алкоголем, зловживання лікарськими засобами, розлади, викликані залежністю, включаючи наркоманію та хронічний алкоголізм, нудота, запалення, підвищений кров'яний тиск, опосередкований центральною нервовою системою, порушення циклу сон/неспанья, порушення добового ритму організму та порушення циркадного ритму. Сполуки також можуть бути використані при лікуванні та попередженні гіпотонії, розладів периферійних кровоносних судин, серцево-судинного шоку, розладів нирок, розладу перистальтики шлунку, діареї, спастичного коліту, синдрому подразненої товстої кишки, ішемії, септичного шоку, нетримання сечі та інших розладів, пов'язаних з шлунково-кишковою та судинною системами. Крім того, сполуки за даним винаходом можуть бути використані в способах лікування або попередження ряду очних розладів, включаючи глаукому, ретробульбарний неврит, діабетичну ретинопатію, набряк сітківки та пов'язану з віком макулярну дегенерацію.

Сполуки за даним винаходом є 5-HT₇ модуляторами та багато з них є 5-HT₇ антагоністами. Як такі, сполуки корисні в способах лікування або попередження хворобливих станів, опосередкованих 5-HT₇. Коли сполуки мають істотну активність 5-HT₇ антагоніста, вони можуть бути особливо корисні в способах лікування або попередження депресії/тривоги, порушення циклу сон/неспанья, порушення добового ритму організму, мігрені, нетримання сечі, розладу перистальтики шлунку та синдрому подразненої товстої кишки.

Велика кількість сполук за даним винаходом є 5-HT₂ модуляторами та багато з них є 5-HT₂ антагоністами. Як такі, сполуки корисні в способах лікування або попередження хвороб та ста-

нів, опосередкованих 5-HT₂. Коли сполуки мають істотну активність 5-HT₂ антагоніста, вони можуть бути особливо корисні в способах лікування або попередження депресії/тривоги, генералізованого тривожного розладу, шизофренії, біполярного психозу, психотичних розладів, obsесивно-компульсивного розладу, розладів настрою, розладів, пов'язаних з посттравматичним стресом, порушення сну, сексуальної дисфункції, приливів, пов'язаних з менопаузою, розладів харчування, мігрені, розладів, викликаних залежністю, та розладів периферійних кровоносних судин.

Сполуки за даним винаходом є 5-HT₆ модуляторами та багато з них є 5-HT₆ антагоністами. Як такі, сполуки корисні в способах лікування або попередження хворобливих станів, опосередкованих 5-HT₆. Коли сполуки мають істотну активність 5-HT₆ антагоніста, вони можуть бути особливо корисні в способах лікування або попередження шизофренії, когнітивних розладів, помірного когнітивного порушення, хвороби Альцгеймера та хвороби Паркінсона.

Зазначені способи лікування та попередження включають введення ссавцю, що цього потребує, ефективною кількістю, принаймні, однієї сполуки за даним винаходом.

Даний винахід також передбачає спосіб лікування або попередження хвороби або стану, опосередкованих серотоніном, з комбінаційною терапією, який включає введення, принаймні, однієї сполуки за даним винаходом в комбінації з одним або більше нейроактивним засобом. Прийнятні нейроактивні засоби включають: селективні інгібітори повторного поглинання серотоніну (SSRI) антипсихотичні засоби, інгібітори повторного поглинання норадреналіну (NRI), заспокійливі засоби, інгібітори моноаміноксидази (MAO) або трициклічні антидепресанти (TCA). В іншому втіленні, даний винахід включає композиції, що містять, принаймні, одну сполуку за даним винаходом та один або більше нейроактивний засіб.

Сполуки за даним винаходом можуть бути введені в фармацевтичних композиціях для лікування пацієнтів (людей та інших ссавців) з розладами, опосередкованими рецепторами серотоніну. Таким чином, винахід розкриває фармацевтичні композиції, що містять, принаймні, одну сполуку за даним винаходом та фармацевтично прийнятний носій. Композиція за винаходом може, крім того, містити, принаймні, один інший терапевтичний агент (наприклад, комбінаційний препарат або комбінація по-різному виготовлених активних агентів для використання в способі комбінаційної терапії).

Даний винахід також розкриває способи використання або одержання чи виготовлення таких фармацевтичних композицій. Фармацевтичні композиції можуть бути одержані, використовуючи традиційні фармацевтичні ексципієнти та методи складання суміші, відомі фахівцю в галузі одержання дозованих форм. Передбачають, що сполуки за винаходом можуть бути введені пероральним, парентеральним, ректальним, місцевим або офтальмологічним шляхом, або за допомогою інгаляції. Препарати також можуть бути при-

значені для надання повільного вивільнення активного інгредієнта. Препарат може бути виготовлений у формі таблеток, капсул, саше, ампул, порошків, гранул, пастилок, порошків для розведення, рідких препаратів або супориторіїв. Переважно, сполуки можуть бути введені за допомогою внутрішньовенного вливання або місцевого введення, але більш переважно за допомогою перорального введення.

Для перорального введення сполуки за винаходом можуть бути забезпечені у формі таблеток або капсул, або у вигляді розчину, емульсії або суспензії. Таблетки для перорального використання можуть включати активний інгредієнт, змішаний з фармацевтично прийнятними ексципієнтами, такими як інертні розріджувачі, агенти дезинтеграції, зв'язуючі агенти, змазуючі агенти, підсолоджуючі агенти, ароматизатори, барвники та консерванти. Прийнятні інертні розріджувачі включають карбонат натрію та кальцію, фосфат натрію та кальцію, лактозу, крохмаль, цукор, глюкозу, метил целюлозу, стеарат магнію, маніт, сорбіт та подібні; типові рідкі пероральні ексципієнти включають етанол, гліцерин, воду та подібні. Крохмаль, полівініл-піролідон, натрію крохмалю гліколат, мікрокристалічна целюлоза та альгінова кислота є прийнятними агентами дезинтеграції. Зв'язуючі агенти можуть включати крохмаль та желатин. Змазуючий агент, якщо присутній, звичайно являє собою стеарат магнію, стеаринову кислоту або тальк. Якщо бажано, таблетки можуть бути покриті речовиною, такою як гліцерил моностеарат або гліцерил дистеарат, щоб затримати абсорбцію в шлунково-кишковому тракті, або можуть бути покриті кишковою оболонкою. Капсули для перорального використання включають тверді желатинові капсули, в яких активний інгредієнт змішаний з твердим, напівтвердим або рідким розріджувачем, та м'які желатинові капсули, в яких активний інгредієнт змішаний з водою або маслом, таким як арахісова олія, оливкова олія, рідкий парафін, суміш моно- та дигліцеридів жирних кислот з коротким ланцюгом, поліетиленгліколь 400 або поліпропіленгліколь.

Рідкі препарати для перорального введення можуть бути суспензіями, розчинами, емульсіями чи сиропами або можуть бути представлені у вигляді сухого продукту для розведення водою або іншими прийнятними засобами перед використанням. Композиції таких препаратів можуть містити фармацевтично прийнятні ексципієнти, такі як суспендуючі агенти (наприклад, сорбіт, метил целюлоза, альгінат натрію, желатин, гідроксипропілцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гель стеарату алюмінію та подібні); неводні засоби, які включають масла (наприклад, мигдалеве масло або фракціоноване кокосове масло), пропіленгліколь, етиловий спирт або воду; консерванти (наприклад, метил або пропіл р-гідроксибензоат або сорбінова кислота); речовини, що змочують, такі як лецитин; та, якщо потрібно, ароматизатори або барвники.

Сполуки за даним винаходом також можуть бути введені непероральними шляхами. Композиції можуть бути виготовлені у вигляді супозито-

рію для ректального введення. Для парентерального використання, включаючи внутрішньовенний, внутрішньом'язовий, інтраперітонеальний або підшкірний шлях, сполуки за винаходом загалом будуть надані в вигляді стерильних водних розчинів або суспензій, буферизованих до відповідного рН та ізотонічності, або в парентерально прийнятному маслі. Прийнятні водні засоби включають розчин Рінгера та ізотонічний хлорид натрію. Такі форми будуть представлені у формі одиничного дозування, таких як ампули або доступні пристрої для ін'єкцій, у мультидозованих формах, таких як пляшечки, з яких може бути відібрана відповідна доза, або в твердій формі чи в попередньо концентрованій формі, яка може бути використана для приготування препарату для ін'єкції. Іншим способом введення сполук за винаходом може бути застосування препарату у форму пластиру, призначеного для трансдермальної доставки. Сполуки за даним винаходом також можуть бути введені за допомогою інгаляції, назальним або пероральним шляхом, використовуючи препарат у формі спрею, що містить сполуку за винаходом та прийнятний носій.

З рівня техніки відомі способи визначення ефективних доз для терапевтичних (лікування) та профілактичних (попередження) цілей фармацевтичних композицій або лікарських комбінацій за даним винаходом, виготовлених в єдиній композиції або окремих композиціях. Конкретний рівень дозування, що необхідний для будь-якого конкретного пацієнта, буде залежати від цілого ряду чинників, включаючи тяжкість стану, що лікують, шлях введення та вагу пацієнта. Для терапевтичних цілей, "ефективна доза" або "ефективна кількість" відноситься до тієї кількості кожної активної сполуки або фармацевтичного агента, самого по собі або в комбінації, яка викликає біологічну або лікарську реакцію в тканинній системі, тварині або людині, яку шукає дослідник, ветеринар, медичний лікар або інший клінічний лікар, яка включає полегшення симптомів хвороби або розладу, які лікують. Для профілактичних цілей (тобто, попередження або інгібування початку чи розвитку розладу) термін "ефективна доза" або "ефективна кількість" відноситься до тієї кількості кожної активної сполуки або фармацевтичного агента, самого по собі або в комбінації, яка інгібує у суб'єкта початок або розвиток розладу, яку шукає дослідник, ветеринар, медичний лікар або інший клінічний лікар, затримка цього розладу опосередкована, принаймні частково, модуляцією рецепторів серотоніну. Способи комбінаційної терапії включають спільне введення одного препарату, що містить всі активні агенти; по суті одночасне введення більше, ніж одного препарату; та введення двох або більше активних агентів, виготовлених окремо.

Передбачають, що денна доза (введена як єдина доза або як розділені дози) буде знаходитися в діапазоні від 0,01 до 1000 мг на день, більш звичайно від 1 до 500 мг на день та найбільш звичайно від 10 до 200 мг на день. Виражена як дозування за одиницю ваги тіла, очікують, що типова доза складає від 0,0001 мг/кг до

15 мг/кг, особливо від 0,01 мг/кг до 7 мг/кг, та найбільш особливо від 0,15 мг/кг до 2,5 мг/кг.

Переважно, дози для перорального введення знаходяться в діапазоні від приблизно 0,05 до 200 мг/кг щоденно, взяті в 1-4 окремих дозах. Деякі сполуки за винаходом можуть бути перорально дозовані в діапазоні від приблизно 0,05 до приблизно 50 мг/кг щоденно, інші можуть бути дозовані від 0,05 до приблизно 20 мг/кг щоденно, тоді як ще інші можуть бути дозовані від 0,1 до приблизно 10 мг/кг щоденно. Дози для вливання можуть знаходитися в діапазоні від приблизно 1 до 1000 мкг/кг/хв інгібітора, змішаного з фармацевтичним носієм протягом періоду від декількох хвилин до декількох днів. Для місцевого введення сполуки за даним винаходом можуть бути змішані з фармацевтичним носієм з концентрацією від приблизно 0,1% до приблизно 10% лікарського засобу до наповнювача.

Приклади

З метою ілюстрації винаходу включено наступні приклади. Дані приклади не обмежують винахід. Мається на увазі, що вони пропонують спосіб здійснення винаходу. Фахівці в даній галузі техніки можуть знайти інші способи здійснення винаходу, які будуть їм очевидні. Проте, вважається, що ці способи включені в межі даного винаходу.

Препаративну обернено-фазову ВЕРХ виконували наступним чином:

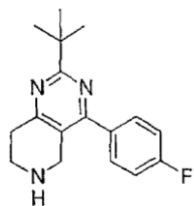
Спосіб А. Прилад, Hewlett Packard Series 1100; колонка, Agilent ZORBAX® Bonus RP, 5 мкм, 4,6x250 мм; швидкість потоку, 1 мл/хв; виявлення, λ 220 та 254 нм; градієнт, від 1 до 99% ацетонітрилу/вода, 0,05% трифтороцтової кислоти за 20 хв.

Спосіб В. Прилад, Hewlett Packard HPLC; колонка, Agilent ZORBAX® Eclipse XDB-C8, 5 мкм, 4,6x150 мм; швидкість потоку, 1 мл/хв; виявлення, λ 220 та 254 нм; градієнт, від 1 до 99% ацетонітрилу/вода, 0,05% трифтороцтової кислоти за 8 хв.

Мас-спектри були отримані на Agilent серії 1100 MSD, використовуючи електророзпилювальну іонізацію (ESI) або в позитивному, або в негативному стані, як вказано.

Тонкошарову хроматографію проводили, використовуючи попередньо покриті силікагелем пластинки Merck silica gel 60 F₂₅₄ 2,5 см x 7,5 см 250 мкм або 5,0 см x 10,0 см 250 мкм. Препаративну тонкошарову хроматографію проводили, використовуючи попередньо покриті пластинки EM Science silica gel 60 F₂₅₄ 20 см x 20 см 0,5 мм з зоною концентрації 20 см x 4 см.

Спектри ЯМР були отримані на спектрометрі Bruker модель DPX400 (400 МГц), DPX500 (500 МГц) або на DPX600 (600 МГц). Дані ¹H ЯМР наведено у такому форматі: хімічний зсув в м.ч. відносно області тетраметилсилану (мультиплетність, коефіцієнт зв'язку J в Гц, інтеграція).



Приклад 1; 2-трет-Бутил-4-(4-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-*d*]піримідин.

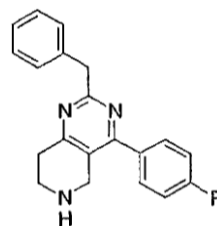
Стадія А. Гідрохлорид 2-трет-бутил-4-(4-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-*d*]піримідину. До трет-бутилового ефіру 3-етилового ефіру 4-оксо-піперидин-1,3-дикарбонової кислоти (2,18 г, 8,05 ммоль) та гідрохлориду 2,2-диметилпропіонамідину (1,0 г, 7,3 ммоль) додавали Et₃N (3,0 мл, 22,0 ммоль). Реакційний розчин нагрівати при кипінні зі зворотним холодильником протягом 48 год, охолоджували до кт та концентрували. Отриману тверду речовину розчиняли в CH₂Cl₂ та промивали водою. Водний шар екстрагували CH₂Cl₂. Об'єднані органічні шари сушили та концентрували, одержуючи жовту тверду речовину, яку розтирали з Et₂O, одержуючи 1,74 г (70%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI): точна маса, розрах. для C₁₆H₂₅N₃O₃, 307,19; *m/z* знайдений, 308,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃): 4,35 (s, 2H), 3,68-3,67 (m, 2H), 2,74-2,65 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,37 (s, 9H).

Стадія В. трет-Бутиловий ефір 2-трет-бутил-4-трифторметансульфонілокси-7,8-дигідро-5H-піrido[4,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти. До охолодженого до 0°C розчину продукту зі Стадії А (1,0 г, 3,25 ммоль) в CH₂Cl₂ (16 мл) по краплях додавали Et₃N (0,53 мл, 3,80 ммоль) та трифторметансульфоновий ангідрид (0,64 мл, 3,8 ммоль) протягом 10 хв. Через 2 год при 0°C, суміш розбавляли CH₂Cl₂ та промивали водою. Водний шар екстрагували CH₂Cl₂. Об'єднані органічні шари сушили та концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою SiO₂ хроматографії (10-30% EtOAc/гексани), одержуючи 1,28 г (91%) зазначеної у заголовку сполуки. MS (ESI): точна маса, розрах. для C₁₇H₂₄F₃N₃O₃S, 439,14; *m/z* знайдений, 440,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃): 4,56 (s, 2H), 3,77 (t, J=5,7, 2H), 2,99-2,95 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,36 (s, 9H).

Стадія С. трет-Бутиловий ефір 2-трет-бутил-4-(4-фтор-феніл)-7,8-дигідро-5H-піrido[4,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти. До продукту зі Стадії В (0,17 г, 0,39 ммоль) додавали 4-фторфенілборонову кислоту (0,082 г, 0,586 ммоль), K₃PO₄ (0,124 г, 0,584 ммоль), Pd(Cl)₂dppf·CH₂Cl₂ (0,018 г, 0,022 ммоль) та dppf (0,008 г, 0,014 ммоль). Суміш вакуумували N₂, додавали діоксан (4 мл) та суміш нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури (кт), суміш розбавляли Et₂O, фільтрували через невелику пробку з SiO₂ та фільтрат концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою SiO₂ хроматографії (5-30% EtOAc/гексани), одержуючи 0,134 г (89%) зазначеної у заголовку сполуки. MS (ESI): точна маса, розрах. для

C₂₂H₂₆FN₃O², 385,22; *m/z* знайдений, 386,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃): 7,60 (dd, J=5,4, 8,8, 2H), 7,17-7,14 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,76 (t, J=6,1, 2H), 3,09 (t, J=6,1, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,41 (s, 9H).

Стадія D. Гідрохлорид 2-трет-бутил-4-(4-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-*d*]піримідину. До EtOAc розчину продукту зі Стадії D (0,130 г, 0,337 ммоль) додавали 4 M HCl в діоксані. Після перемішування протягом 18 год леткі речовини видаляли та тверду речовину розділяли між водою та EtOAc. Водний шар підлужували 1 N NaOH та екстрагували EtOAc (2 х). Об'єднані органічні шари сушили MgSO₄, фільтрували та концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою SiO₂ хроматографії (1-7% 2 M NH₃ в MeOH/CH₂Cl₂), одержуючи 0,079 г (82%) зазначеної у заголовку сполуки. Відповідну сіль HCl одержували після обробки вільної основи в Et₂O 1 M HCl в Et₂O. MS (ESI): точна маса, розрах. для C₁₇H₂₀FN₃, 285,16; *m/z* знайдений, 286,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): 9,74 (s, 2H), 7,71 (dd, J=5,5, 8,6, 2H), 7,42 (d, J=8,8, 2H), 4,31 (m, 2H), 3,49 - 3,48 (m, 2H), 3,16 (t, J=6,2, 2H), 1,38 (s, 9H).



Приклад 2; 2-Бензил-4-(4-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-*d*]піримідин.

Стадія А. трет-Бутиловий ефір 2-бензил-4-трифторметансульфонілокси-7,8-дигідро-5H-піrido[4,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти. До розчину трет-бутилового ефіру 2-бензил-4-гідрокси-7,8-дигідро-5H-піrido[4,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (2,0 г, 5,9 ммоль; одержували з гідрохлориду 2-феніл-ацетамідину, як описано в Приклад 1, Стадія А) в THF (15 мл) додавали KOtBu (0,408 г, 3,6 ммоль). Через 15 хв, суміш обробляли

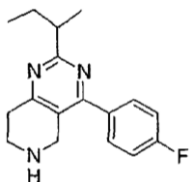
N-феніл-біс(трифторметансульфонідом) (1,18 г, 3,3 ммоль) та суміш перемішували протягом 18 год. Суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc (2 х). Об'єднані органічні шари сушили та концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою SiO₂ хроматографії (10-40% EtOAc/гексани), одержуючи 1,15 г (81%) зазначеної у заголовку сполуки, яка була забруднена побічними продуктами з N-феніл-біс(трифторметансульфоніду).

Стадія В. трет-Бутиловий ефір 2-бензил-4-(4-фтор-феніл)-7,8-дигідро-5H-піrido[4,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти. Зазначену у заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 1, Стадія С. MS (ESI): точна маса, розрах. для C₂₅H₂₆FN₃O₂, 419,20; *m/z* знайдений, 420,5 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃): 7,53 (dd, J=5,3, 8,7, 2H), 7,43-7,41 (m, 2H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,23-7,14 (m, 3H), 4,55 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,75 (t, J=6,1, 2H), 3,00 (t, J=6,0, 2H), 1,43 (s, 9H).

Стадія С. 2-Бензил-4-(4-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-*d*]піримідин.

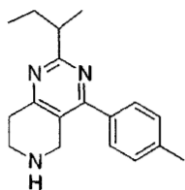
Розчин продукту зі Стадії В (0,131 г, 0,312 ммоль) в CH_2Cl_2 обробляли TFA. Після перемішування протягом 4 год, суміш концентрували та розділяли між насиченим (насич.) водн. NaHCO_3 та CH_2Cl_2 (2 х). Об'єднані органічні шари сушили та концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою SiO_2 хроматографії (1-7% 2 М NH_3 в $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), одержуючи 0,084 г (84%) зазначеної у заголовку сполуки. MS (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_3$, 319,15; m/z знайдений, 320,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (CDCl_3): 7,51 (dd, $J=5,4, 8,8, 2\text{H}$), 7,41 (d, $J=7,4, 2\text{H}$), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,15 (dd, $J=8,7, 2\text{H}$), 4,27 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,24 (t, $J=6,1, 2\text{H}$), 2,97 (t, $J=6,1, 2\text{H}$).

Якщо не зазначено інше, сполуки Прикладів 3-57 були одержані, використовуючи способи, подібні описані в Прикладах 1 та 2, використовуючи відповідні β -кетоефіри, гідрохлориди амінів та арилборонові кислоти.



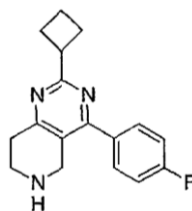
Приклад 3; Гідрохлорид 2-втор-бутил-4-(4-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-*d*]піримідину.

MS (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FN}_3$, 285,16; m/z знайдений, 286,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 9,72 (s, 2H), 7,69 (dd, $J=5,5, 8,8, 2\text{H}$), 7,42 (dd, $J=8,8, 2\text{H}$), 4,33-4,27 (m, 2H), 3,52-3,44 (m, 2H), 3,16 (t, $J=6,4, 2\text{H}$), 2,96-2,88 (m, 1H), 1,88-1,77 (m, 1H), 1,66-1,56 (m, 1H), 1,26 (d, $J=6,9, 3\text{H}$), 0,83 (t, $J=7,4, 3\text{H}$).



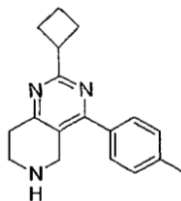
Приклад 4; Гідрохлорид 2-втор-бутил-4-р-толіл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-*d*]піримідину.

MS (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3$, 281,19; m/z знайдений, 282,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 9,69 (s, 2H), 7,52 (d, $J=8,1, 2\text{H}$), 7,38 (d, $J=7,4, 2\text{H}$), 4,33-4,26 (m, 2H), 3,52-3,54 (m, 2H), 3,15 (t, $J=6,3, 2\text{H}$), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,88-1,77 (m, 1H), 1,67-1,55 (m, 1H), 1,26 (d, $J=6,9, 3\text{H}$), 0,83 (t, $J=7,4, 3\text{H}$).

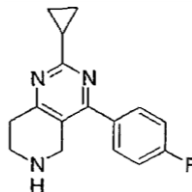


Приклад 5; Гідрохлорид 2-циклобутил-4-(4-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-*d*]піримідину.

MS (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_3$, 283,15; m/z знайдений, 284,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 9,72 (m, 2H), 7,70 (dd, $J=5,5, 8,8, 2\text{H}$), 7,44-7,40 (m, 2H), 4,32-4,26 (m, 2H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,50-3,45 (m, 2H), 3,16 (t, $J=6,4, 2\text{H}$), 2,42-2,27 (m, 4H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H).

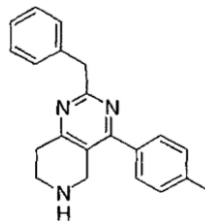


Приклад 6; 2-Циклобутил-4-р-толіл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-*d*]піримідин.



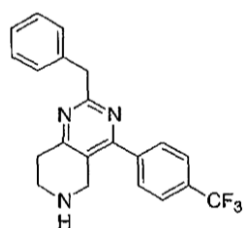
Приклад 7; 2-Циклопропіл-4-(4-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-*d*]піримідин.

MS (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}_3$, 269,13; m/z знайдений, 270,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 9,81 (m, 2H), 7,67 (dd, $J=5,4, 8,6, 2\text{H}$), 7,40 (dd, $J=8,8, 2\text{H}$), 4,26-4,22 (m, 2H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,11 (t, $J=6,3, 2\text{H}$), 2,24-2,19 (m, 1H), 1,08-1,01 (m, 4H).

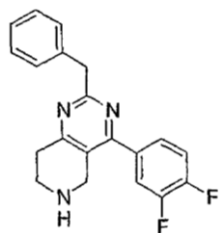


Приклад 8; 2-Бензил-4-р-толіл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-*d*]піримідин.

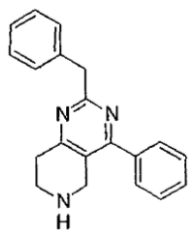
MS (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3$, 315,17; m/z знайдений, 316,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (CDCl_3): 7,43-7,41 (m, 4H), 7,30-7,25 (m, 4H), 7,21-7,18 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,23 (t, $J=6,1, 2\text{H}$), 2,96 (t, $J=6,1, 2\text{H}$), 2,40 (s, 3H).



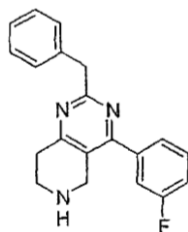
Приклад 9; 2-Бензил-4-(4-трифторметил-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-*d*]піримідин.



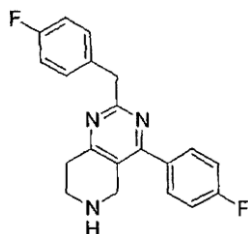
Приклад 10; 2-Бензил-4-(3,4-дифтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-*d*]піримідин.



Приклад 11; 2-Бензил-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-*d*]піримідин.



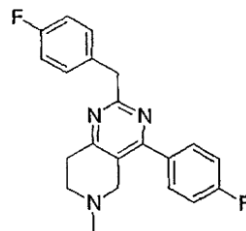
Приклад 12; 2-Бензил-4-(3-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-*d*]піримідин.



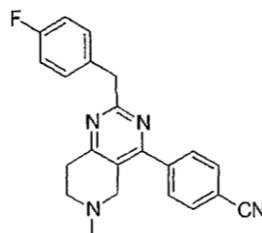
Приклад 13; 2-(4-Фтор-бензил)-4-(4-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-*d*]піримідин.

MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{17}F_2N_3$, 337,14; m/z знайдений, 338,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,53-7,49 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,18-

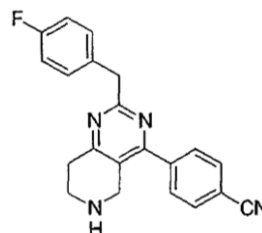
7,13 (m, 2H), 6,99-6,95 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,25 (t, $J=6,1$, 2H), 2,97 (t, $J=6,1$, 2H).



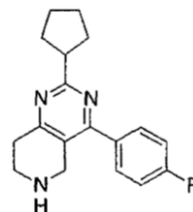
Приклад 14; 2-(4-Фтор-бензил)-4-(4-фтор-феніл)-6-метил-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-*d*]піримідин.



Приклад 15; 4-[2-(4-Фтор-бензил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-*d*]піримідин-4-іл]-бензонітрил.

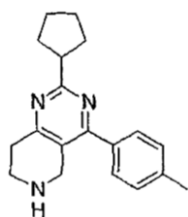


Приклад 16; 4-[2-(4-Фтор-бензил)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-*d*]піримідин-4-іл]-бензонітрил.



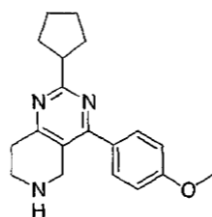
Приклад 17; 2-Циклопентил-4-(4-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-*d*]піримідин.

MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{20}FN_3$, 297,16; m/z знайдений, 298,4 $[M+H]^+$. $CDCl_3$ ($CDCl_3$): 7,55 (dd, $J=5,4$, 8,8, 2H), 7,15 (t, $J=8,8$, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,36-3,28 (m, 1H), 3,26 (t, $J=6,1$, 2H), 2,97 (t, $J=6,1$, 2H), 2,12-1,64 (m, 8H).

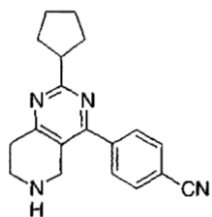


Приклад 18; 2-Циклопентил-4-р-толіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-*d*]піримідин.

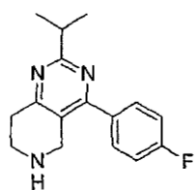
MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{19}H_{23}N_3$, 293,19; m/z знайдений, 294,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,55 (dd, $J=5,4, 8,8, 2H$), 7,15 (t, $J=8,8, 2H$), 3,97 (s, 2H), 3,36-3,27 (m, 1H), 3,26 (t, $J=6,1, 2H$), 2,97 (t, $J=6,1, 2H$), 2,12-1,64 (m, 8H).



Приклад 19; 2-Циклопентил-4-(4-метокси-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-*d*]піримідин.

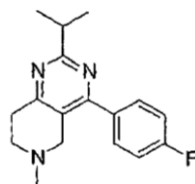


Приклад 20; 4-(2-Циклопентил-5,6,7,8-тетрагідронпіридо[4,3-*d*]піримідин-4-іл)-бензонітрил.

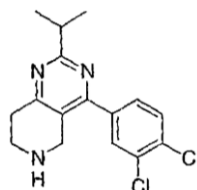


Приклад 21; Гідрохлорид 4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-*d*]піримідину.

MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{16}H_{18}FN_3$, 271,15; m/z знайдений, 272,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($MeOH-d_4$): 7,75-7,70 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,72-3,68 (m, 2H), 3,37-3,32 (m, 2H), 3,30-3,22 (m, 1H), 1,39 (d, $J=6,9, 6H$).

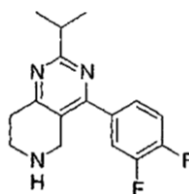


Приклад 22; 4-(4-Фтор-феніл)-2-ізопропіл-6-метил-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-*d*]піримідин.



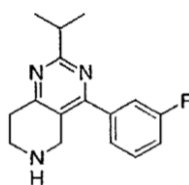
Приклад 23; Гідрохлорид 4-(3,4-дихлор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-*d*]піримідину.

MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{16}H_{17}Cl_2N_3$, 321,08; m/z знайдений, 322,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($MeOH-d_4$): 7,86-7,84 (m, 1H), 7,77-7,14 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,71-3,67 (m, 2H), 3,35-3,32 (m, 2H), 3,29-3,21 (m, 1H), 1,38 (d, $J=6,9, 6H$).

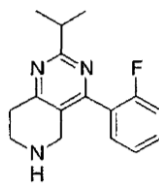


Приклад 24; Гідрохлорид 4-(3,4-дифтор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-*d*]піримідину.

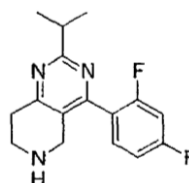
MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{16}H_{17}F_2N_3$, 289,14; m/z знайдений, 290,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($MeOH-d_4$): 7,67-7,62 (m, 1H), 7,54-7,47 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,71-3,67 (m, 2H), 3,35-3,32 (m, 2H), 3,29-3,21 (m, 1H), 1,38 (d, $J=6,9, 6H$).



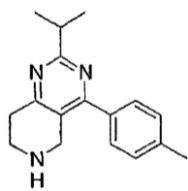
Приклад 25; 4-(3-Фтор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-*d*]піримідин.



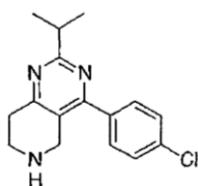
Приклад 26; 4-(2-Фтор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-*d*]піримідин.



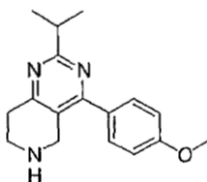
Приклад 27; 4-(2,4-Дифтор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



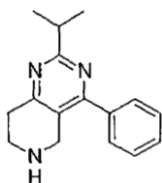
Приклад 28; 2-Ізопропіл-4-р-толіл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



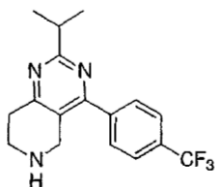
Приклад 29; 4-(4-Хлор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



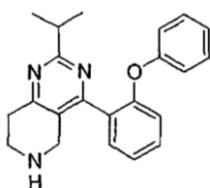
Приклад 30; 2-Ізопропіл-4-(4-метокси-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



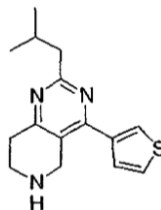
Приклад 31; 2-Ізопропіл-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



Приклад 32; 2-Ізопропіл-4-(4-трифторметил-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.

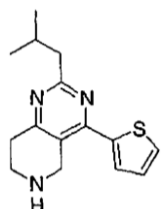


Приклад 33; 2-Ізопропіл-4-(2-фенокси-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



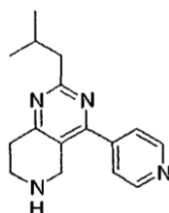
Приклад 34; 2-Ізобутил-4-тіофен-3-іл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.

MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{15}H_{19}N_3S$, 273,13; m/z знайдений, 274,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,67 (dd, $J=1,3, 2,9$, 1H), 7,52 (dd, $J=1,3, 5,0$, 1H), 7,40 (dd, $J=2,9, 5,0$, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,2 (t, $J=6,1$, 2H), 2,96 (t, $J=6,1$, 2H), 2,80 (d, $J=7,3$, 2H), 2,35-2,25 (m, 1H), 0,98 (d, $J=6,7$, 6H).



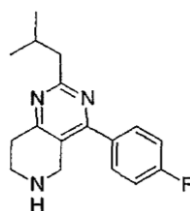
Приклад 35; 2-Ізобутил-4-тіофен-2-іл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.

MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{15}H_{19}N_3S$, 273,13; m/z знайдений, 274,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,52 (dd, $J=1,0, 5,1$, 1H), 7,48 (dd, $J=1,0, 3,8$, 1H), 7,16 (dd, $J=3,8, 5,1$, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,27 (t, $J=6,0$, 2H), 2,96 (t, $J=6,0$, 2H), 2,78 (d, $J=7,3$, 2H), 2,36-2,26 (m, 1H), 0,99 (d, $J=6,7$, 6H).

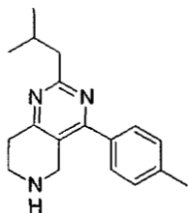


Приклад 36; 2-Ізобутил-4-піридин-4-іл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.

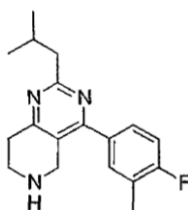
MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{16}H_{20}N_4$, 268,17; m/z знайдений, 269,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 8,75-8,74 (m, 2H), 7,44-7,43 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,28 (t, $J=6,0$, 2H), 3,01 (t, $J=6,0$, 2H), 2,83 (d, $J=7,3$, 2H), 2,34-2,23 (m, 1H), 0,98 (d, $J=6,7$, 6H).



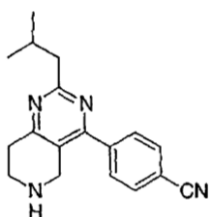
Приклад 37; 4-(4-Фтор-феніл)-2-ізобутил-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин



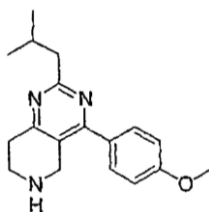
Приклад 38; 2-Ізобутил-4-р-толіл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



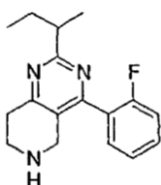
Приклад 39; 4-(4-Фтор-3-метил-феніл)-2-ізобутил-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



Приклад 40; 4-(2-Ізобутил-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин-4-іл)-бензонітрил.



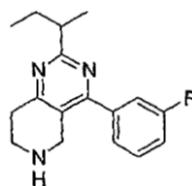
Приклад 41; 2-Ізобутил-4-(4-метокси-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



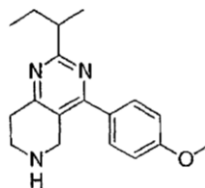
Приклад 42; Гідрохлорид 2-втор-бутил-4-(2-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідину.

MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{20}FN_3$, 285,16; m/z знайдений, 286,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (DMSO- d_6): 9,62 (s, 2H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,51-7,39 (m, 3H), 4,08-4,06 (m, 2H), 3,55-3,47 (m, 2H),

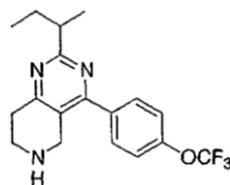
3,17 (dd, $J=6,3$, 2H), 2,93 (tq, $J=6,9$, 7,4, 1H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,66-1,55 (m, 1H), 1,25 (d, $J=6,9$, 3H), 0,82 (t, $J=7,4$, 3H).



Приклад 43; 2-втор-Бутил-4-(3-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.

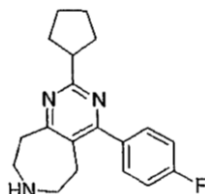


Приклад 44; 2-втор-Бутил-4-(4-метокси-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



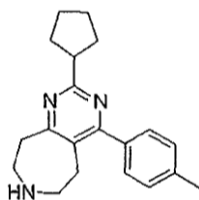
Приклад 45; 2-втор-Бутил-4-(4-трифторметокси-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.

Наступні Приклади 46-57 були одержані, як описано в Прикладах 1 та 2, замінюючи 1-трет-бутиловий ефір 3-етиловий ефір 4-оксо-піперидин-1,3-дикарбонової кислоти на 1-трет-бутиловий ефір 4-етиловий ефір 5-оксо-азепан-1,4-ди карбонової кислоти (J. Het. Chem. 1992, 29(4), 779-786).



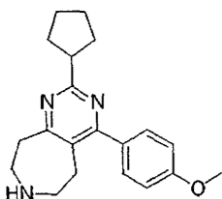
Приклад 46; 2-Циклопентил-4-(4-фтор-феніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін.

MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{19}H_{22}FN_3$, 311,18; m/z знайдений, 312,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (CDCl₃): 7,46 (dd, $J=5,4$, 8,6, 2H), 7,14 (dd, $J=8,7$, 2H), 3,32-3,26 (m, 1H), 3,18-3,16 (m, 2H), 3,07-3,05 (m, 2H), 2,96-2,92 (m, 4H), 2,12-2,06 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,87-1,80 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 2H).



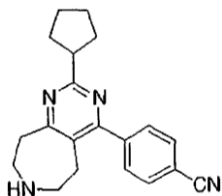
Приклад 47; 2-Циклопентил-4-р-толіл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін.

MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{25}N_3$, 307,2; m/z знайдений, 308,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,37 (d, $J=8,1$, 2H), 7,26 (m, 2H), 3,32-3,26 (m, 1H), 3,17-3,15 (m, 2H), 3,07-3,05 (m, 2H), 2,94 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,11-2,05 (m, 2H), 2,0-1,93 (m, 2H), 1,86-1,79 (m, 2H), 1,71-1,62 (m, 2H).

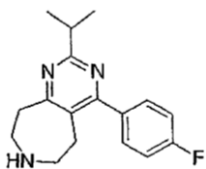


Приклад 48; 2-Циклопентил-4-(4-метокси-феніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін.

MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{25}N_3O$, 323,2; m/z знайдений, 324,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,44 (d, $J=8,9$, 2H), 6,98 (d, $J=8,9$, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,35-3,26 (m, 1H), 3,17-3,15 (m, 2H), 3,07-3,05 (m, 2H), 2,12-2,05 (m, 2H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,87-1,80 (m, 2H), 1,71-1,64 (m, 2H).

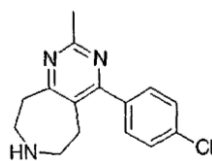


Приклад 49; 4-(2-Циклопентил-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл)-бензонітріл.

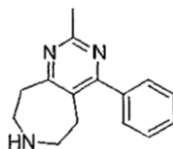


Приклад 50; Гідрохлорид 4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепіну.

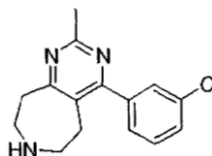
MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{20}FN_3$, 285,16; m/z знайдений, 286,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($MeOH-d_4$): 7,76-7,71 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 2H), 3,69-3,65 (m, 2H), 3,63-3,59 (m, 2H), 3,49-3,45 (m, 2H), 3,42-3,34 (m, 3H), 1,45 (d, $J=6,9$, 6H).



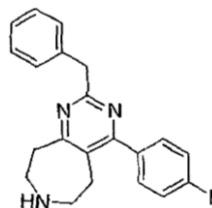
Приклад 51; 4-(4-Хлор-феніл)-2-метил-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін.



Приклад 52; 2-Метил-4-феніл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін.

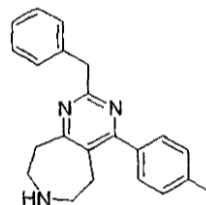


Приклад 53; 4-(3-Хлор-феніл)-2-метил-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін.



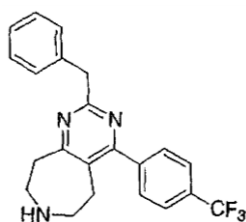
Приклад 54; 2-Бензил-4-(4-фтор-феніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін.

MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{21}H_{20}FN_3$, 333,16; m/z знайдений, 334,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,44-7,42 (m, 4H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,16-7,13 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,18-3,16 (m, 2H), 3,06-3,03 (m, 2H), 2,94-2,90 (m, 4H).



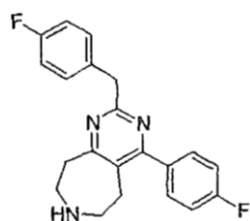
Приклад 55; 2-Бензил-4-р-толіл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін.

MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{22}H_{23}N_3$, 329,19; m/z знайдений, 330,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,45-7,43 (m, 2H), 7,35-7,33 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 4H), 7,22-7,19 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,17-3,15 (m, 2H), 3,05-3,03 (m, 2H), 2,41 (s, 3H).



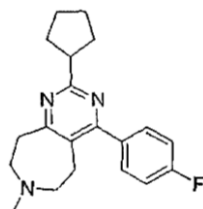
Приклад 56; 2-Бензил-4-(4-трифторметил-феніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін.

MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{22}H_{20}F_3N_3$, 383,16; m/z знайдений, 384,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,72 (d, $J=8,1$, 2H), 7,55 (d, $J=8,0$, 2H), 7,43 (d, $J=7,5$, 2H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,23-7,20 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,20-3,18 (m, 2H), 3,06-3,04 (m, 2H), 2,95-2,93 (m, 2H), 2,90-2,88 (m, 2H).



Приклад 57; 2-(4-Фтор-бензил)-4-(4-фтор-феніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін.

MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{21}H_{19}F_2N_3$, 351,15; m/z знайдений, 352,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,44-7,41 (m, 2H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,18-7,12 (m, 2H), 7,01-6,95 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,19-3,17 (m, 2H), 3,07-3,04 (m, 2H), 2,96-2,92 (m, 4H).

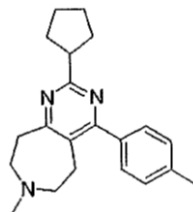


Приклад 58; 2-Циклопентил-4-(4-фтор-феніл)-7-метил-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін.

До розчину 2-циклопентил-4-(4-фтор-феніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепіну (0,035 г, 0,112 ммоль) в MeOH (1 мл) додавали формальдегід (37% у воді; 0,10 мл) та $NaBH(OAc)_3$ (0,032 г, 0,151 ммоль). Після завершення реакції суміш розбавляли 1 N NaOH та екстрагували CH_2Cl_2 (3 х). Об'єднані органічні шари сушили та концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою SiO_2 хроматографії (1-7% 2 M NH_3 в MeOH/ CH_2Cl_2), одержуючи 0,031 г (87%) зазначеної у заголовку сполуки. MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{20}H_{24}FN_3$, 325,20; m/z знайдений, 326,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,47 (dd, $J=5,4$, 8,8, 2H), 7,15 (t, $J=8,7$, 2H), 3,38-3,30 (m, 1H), 3,20 (dd, $J=4,1$, 6,3, 2H), 2,97 (dd, $J=4,2$, 5,9, 2H), 2,71-2,70 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,41 (s,

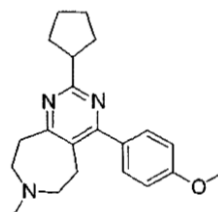
3H), 2,12-2,05 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,87-1,79 (m, 2H), 1,73-1,63 (m, 2H).

Наступні сполуки в Прикладах 59-62 були одержані, використовуючи способи, подібні описаним в Прикладі 58, виходячи з відповідних неметильованих азепінів з попередніх Прикладів.



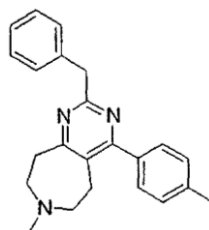
Приклад 59; 2-Циклопентил-7-метил-4-р-толіл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін.

MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{21}H_{27}N_3$, 321,22; m/z знайдений, 322,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,39-7,37 (m, 2H), 7,27-7,25 (m, 2H), 3,35-3,26 (m, 1H), 3,20-3,18 (m, 2H), 3,0-2,97 (m, 2H), 2,7-2,68 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,12-2,04 (m, 2H), 2,0-1,91 (m, 2H), 1,88-1,79 (m, 2H), 1,72-1,61 (m, 2H).



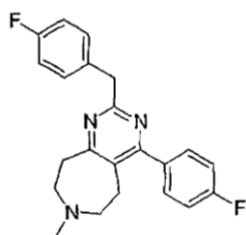
Приклад 60; 2-Циклопентил-4-(4-метокси-феніл)-7-метил-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін.

MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{21}H_{27}N_3O$, 337,22; m/z знайдений, 338,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,44 (d, $J=8,8$, 2H), 6,98 (d, $J=8,8$, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,34-3,26 (m, 1H), 3,19 (dd, $J=4,2$, 6,2, 2H), 3,01 (dd, $J=4,3$, 5,5, 2H), 2,71-2,69 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,12-2,05 (m, 2H), 2,0-1,91 (m, 2H), 1,87-1,79 (m, 2H), 1,71-1,63 (m, 2H).



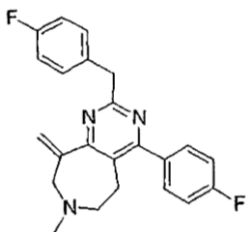
Приклад 61; 2-Бензил-7-метил-4-р-толіл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін.

MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{23}H_{25}N_3$, 343,2; m/z знайдений, 344,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,43 (d, $J=7,3$, 2H), 7,35 (d, $J=8,0$, 2H), 7,30-7,25 (m, 4H), 7,21-7,19 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,18-3,16 (m, 2H), 2,97-2,95 (m, 2H), 2,66-2,65 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).



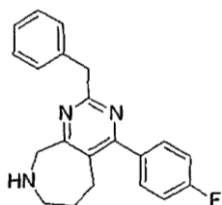
Приклад 62; 2-(4-Фтор-бензил)-4-(4-фтор-феніл)-7-метил-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін.

MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{22}H_{21}F_2N_3$, 365,17; m/z знайдений, 366,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,46-7,42 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 2H), 7,0-6,95 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,20-3,17 (m, 2H), 2,96-2,93 (m, 2H), 2,67-2,65 (m, 2H), 2,58-2,55 (m, 2H), 2,39 (s, 3H).



Приклад 63; 2-(4-Фтор-бензил)-4-(4-фтор-феніл)-7-метил-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін.

До розчину трет-бутилового ефіру 2-(4-фтор-бензил)-4-(4-фтор-феніл)-5,6,8,9-тетрагідро-піримідо[4,5-*d*]азепін-7-карбонової кислоти в мурашиній кислоті додавали параформальдегід (10 еквів.). Суміш нагрівали при 80°C протягом 6 год. Суміш розбавляли водою та підлучували до pH ~10 1 M NaOH. Суміш екстрагували CH_2Cl_2 , сушили та концентрували. Хроматографією на SiO_2 (0-5% 2 M NH_3 в MeOH/ CH_2Cl_2) одержували бажану сполуку. Також одержували 2-(4-фтор-бензил)-4-(4-фтор-феніл)-7-метил-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін. MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{23}H_{21}F_2N_3$, 377,17; m/z знайдений, 378,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,50-7,46 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 2H), 6,99-6,94 (m, 4H), 6,03-6,01 (m, 1H), 5,47-5,46 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,87-2,83 (m, 2H), 2,76-2,72 (m, 2H), 2,41 (s, 3H).



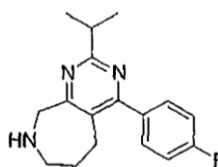
Приклад 64; Гідрохлорид 2-бензил-4-(4-фтор-феніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*c*]азепіну.

Стадія А. 1-трет-Бутиловий ефір 4-етилівий ефір 3-оксо-азепан-1,4-дикарбонової кислоти та 1-трет-бутиловий ефір 3-етилівий ефір 4-оксо-

азепан-1,3-дикарбонової кислоти. До охолодженого до 0°C розчину трет-бутилового ефіру 3-оксо-піперидин-і-карбонової кислоти (11,3 г, 56,7 ммоль) в Et_2O (170 мл) по краплях додавали $BF_3 \cdot Et_2O$ (7,2 мл, 56,7 ммоль) та етил діазоацетат (7,2 мл, 68,0 ммоль) протягом 30 хв. Через додавкову 1 год, додавали насич. водн. $NaHCO_3$ та розчин перемішували протягом 1 год, потім екстрагували Et_2O (2 х). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили та концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою SiO_2 хроматографії (10-30% $EtOAc$ /гексани), одержуючи 5,48 г (34%) 1-трет-бутилового ефіру 4-етилівий ефіру 3-оксо-азепан-1,4-дикарбонової кислоти. Крім того, виділяли 5,25 г (32%) більш полярного 1-трет-бутилового ефіру 3-етилівий ефіру 4-оксо-азепан-1,3-дикарбонової кислоти.

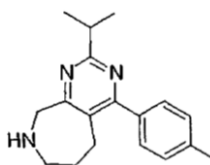
Стадія В. 2-Бензил-4-(4-фтор-феніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*c*]азепін. Зазначену у заголовку сполуку одержували з 1-трет-бутилового ефіру 4-етилівий ефіру 3-оксо-азепан-1,4-дикарбонової кислоти відповідно до способів, описаних в Прикладі 1. MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{21}H_{20}FN_3$, 333,16; m/z знайдений, 334,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$): 9,81 (m, 2H), 7,55 (dd, $J=5,5, 8,7$, 2H), 7,40-7,35 (m, 4H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 1H), 4,46-4,43 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,43-3,33 (m, 2H), 3,00-2,93 (m, 2H), 1,98-1,88 (m, 2H).

Наступні сполуки в Прикладах 65-68 були одержані, використовуючи способи, подібні описаним в Прикладі 64.



Приклад 65; Гідрохлорид 4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*c*]азепіну.

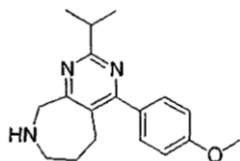
MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{20}FN_3$, 285,16; m/z знайдений, 286,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$): 9,77 (s, 2H), 7,57 (dd, $J=5,5, 8,7$, 2H), 7,40-7,37 (m, 2H), 4,49-4,44 (m, 2H), 3,43-3,36 (m, 2H), 3,19-3,10 (m, 1H), 2,99-2,97 (m, 2H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,30 (d, $J=6,9$, 6H).



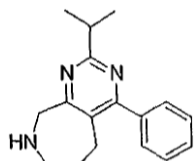
Приклад 66; Гідрохлорид 2-ізопропіл-4-*p*-толіл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*c*]азепіну.

MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{23}N_3$, 281,19; m/z знайдений, 282,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$): 9,80 (s, 2H), 7,41 (d, $J=8,0$, 2H), 7,35 (d, $J=8,0$, 2H), 4,46 (m, 2H), 3,50-3,36 (m, 2H),

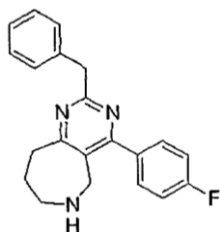
3,18-3,10 (m, 1H), 3,90-2,98 (m, 2H), 2,8 (s, 3H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,29 (d, J=6,9, 6H).



Приклад 67; 2-Ізопропіл-4-(4-метокси-феніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-с]азепін.

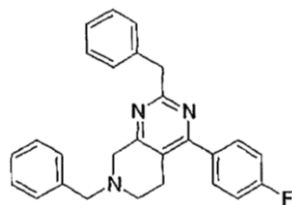


Приклад 68; 2-Ізопропіл-4-феніл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-с]азепін.



Приклад 69; Гідрохлорид 2-бензил-4-(4-фтор-феніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-1,3,6-триаза-бензоциклогептену.

Зазначену у заголовку сполуку синтезували, як описано в Прикладі 64, використовуючи 1-трет-бутиловий ефір 3-етиловий ефір 4-оксо-азепан-1,3-дикарбонової кислоти. MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{21}H_{20}FN_3$, 333,16; m/z знайдений, 334,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$): 9,59 (s, 2H), 7,66 (dd, J=5,5, 8,8, 2H), 7,42-7,27 (m, 6H), 7,22-7,19 (m, 1H), 4,29-4,26 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,42-3,36 (m, 2H), 3,22-3,20 (m, 2H), 2,01-1,95 (m, 2H).

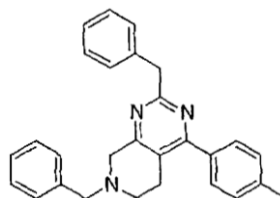


Приклад 70; Гідрохлорид 2,7-добензил-4-(4-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[3,4-д]піримідину.

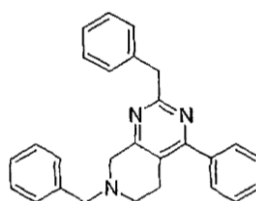
Зазначену у заголовку сполуку синтезували, як описано в Прикладі 1. Стадії А-С, використовуючи гідрохлорид етилового ефіру 1-бензил-3-оксо-піперидин-4-карбонової кислоти. Очищення проводили, використовуючи SiO_2 хроматографію (2 М NH_3 в $MeOH/CH_2Cl_2$). MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{27}H_{24}FN_3$, 409,2; m/z знайдений,

410,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($MeOH-d_4$): 7,74-7,70 (m, 2H), 7,66-7,63 (m, 2H), 7,56-7,53 (m, 3H), 7,36-7,18 (m, 7H), 4,59 (s, 2H), 4,49 (br s, 2H), 4,29 (s, 2H).

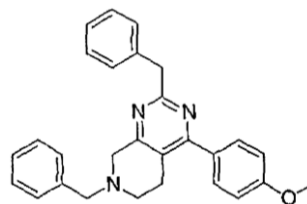
Сполуки в Прикладах 71-75 були одержані, використовуючи способи, подібні описаним в Прикладі 70.



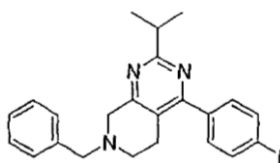
Приклад 71; 2,7-Дибензил-4-р-толіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[3,4-д]піримідин.



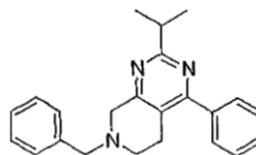
Приклад 72; 2,7-Дибензил-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[3,4-д]піримідин.



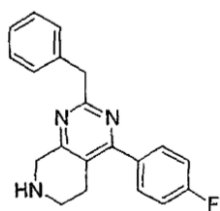
Приклад 73; 2,7-Дибензил-4-(4-метокси-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[3,4-д]піримідин.



Приклад 74; 7-Бензил-4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[3,4-д]піримідин.



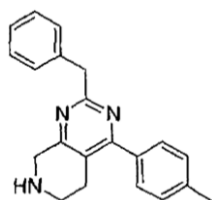
Приклад 75; 7-Бензил-2-ізопропіл-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[3,4-д]піримідин.



Приклад 76; Гідрохлорид 2-бензил-4-(4-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[3,4-d]піримідину.

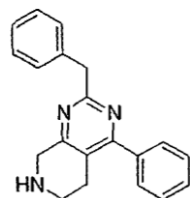
До розчину гідрохлориду 2,7-добензил-4-(4-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[3,4-d]піримідину в EtOH додавали 10% Pd/C (1 еквів.), потім додавали 1,4-циклогексادیєн (5 еквів.), потім нагрівали при 85°C протягом 5 год, фільтрували та концентрували. Залишок розчиняли в CH₂Cl₂ та обробляли смолою Dowex 550A. Через 1 год, смолу видаляли за допомогою фільтрування та фільтрат концентрували. Хроматографією на SiO₂ (2 M NH₃ в MeOH/CH₂Cl₂) одержували зазначену у заголовку сполуку. MS (ESI): точна маса, розрах. для C₂₀H₁₈FN₃, 319,15; m/z знайдений, 320,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (MeOH-d₄): 7,70-7,67 (m, 2H), 7,36-7,35 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 4H), 7,20-7,17 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,48 (t, J=6,1, 2H), 3,09 (t, J=6,1, 2H).

Сполуки в Прикладах 77-81 були одержані, використовуючи способи, подібні описаним в Прикладі 76.

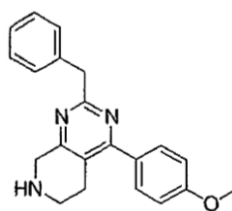


Приклад 77; Гідрохлорид 2-бензил-4-р-толіл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[3,4-d]піримідину.

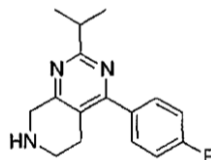
MS (ESI): точна маса, розрах. для C₂₁H₂₁N₃, 315,17; m/z знайдений, 316,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (MeOH-d₄): 7,55-7,54 (m, 2H), 7,44-7,36 (m, 4H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,48 (t, J=6,1, 2H), 3,12 (t, J=6,1, 2H), 2,44 (s, 3H).



Приклад 78; 2-Бензил-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[3,4-d]піримідин.

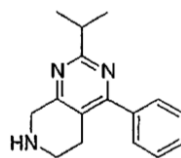


Приклад 79; 2-Бензил-4-(4-метокси-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[3,4-d]піримідин.



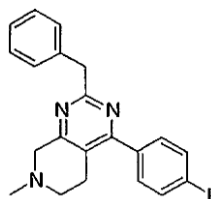
Приклад 80; Гідрохлорид 4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[3,4-d]піримідину.

MS (ESI): точна маса, розрах. для C₁₆H₁₈FN₃, 271,15; m/z знайдений, 272,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (MeOH-d₄): 7,74-7,72 (m, 2H), 7,33-7,30 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,51 (t, J=6,0, 2H), 3,26-3,20 (m, 1H), 3,12 (t, J=6,0, 2H), 1,37 (d, J=7,2, 6H).



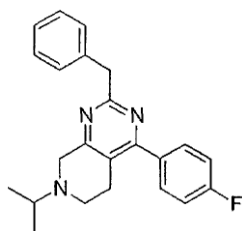
Приклад 81; 2-Ізопропіл-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[3,4-d]піримідин.

Сполуки в Прикладах 82-85 були одержані, використовуючи способи, подібні описаним в Прикладі 58.

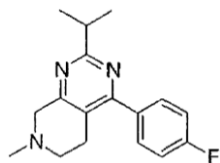


Приклад 82; Гідрохлорид 2-бензил-4-(4-фтор-феніл)-7-метил-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[3,4-d]піримідину.

MS (ESI): точна маса, розрах. для C₂₁H₂₀FN₃, 333,16; m/z знайдений, 334,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (MeOH-d₄): 7,70-7,68 (m, 2H), 7,36-7,17 (m, 7H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,76 (br s, 1H), 3,11-3,01 (m, 4H).

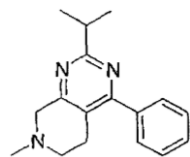


Приклад 83; 2-Бензил-4-(4-фтор-феніл)-7-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[3,4-d]піримідин.

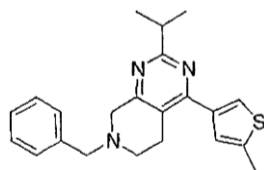


Приклад 84; Гідрохлорид 4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-7-метил-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[3,4-d]піримідину.

MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{20}FN_3$, 285,16; m/z знайдений, 286,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (MeOH- d_4): 7,74-7,71 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 2H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,49-4,37 (m, 1H), 3,79 (br s, 1H), 3,43-3,32 (m, 2H), 3,25-3,19 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,09-2,99 (m, 1H), 1,35 (d, $J=6,6$, 6H).



Приклад 85; 2-Ізопропіл-7-метил-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[3,4-d]піримідин.

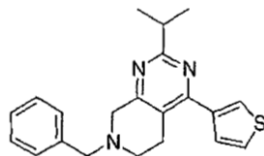


Приклад 86; Гідрохлорид 7-бензил-2-ізопропіл-4-(5-метил-тіофен-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[3,4-d]піримідину.

Стадія А. 4-(7-Бензил-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[3,4-d]піримідин-4-іл)-тіофен-2-карбальдегід. Зазначену у заголовку сполуку одержували, як описано в Прикладі 1, Стадії А-С.

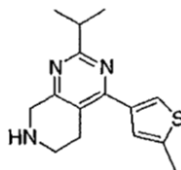
Стадія В. 7-Бензил-2-ізопропіл-4-(5-метил-тіофен-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[3,4-d]піримідин. До розчину продукту зі Стадії А (0,230 г) в етилен гліколі додавали гідрат гідразину (0,1 мл). Суміш нагрівали при 200°C протягом 1 год, потім додавали KOH (0,150 г) та нагрівання продовжували протягом 6 год. Суміш залишали охолоджуватися, потім розбавляли водою та екстрагували Et_2O . Об'єднані органічні екстракти сушили та концентрували, одержуючи 0,210 г біло-жовтої твердої речовини. Хроматографією

на SiO_2 (EtOAc/гексани) одержували 0,146 г зазначеної у заголовку сполуки. MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{22}H_{25}N_3S$, 363,18; знайдений m/z 364,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (MeOH- d_4): 7,85-7,84 (m, 1H), 7,65-7,63 (m, 2H), 7,56-7,55 (m, 3H), 7,37-7,36 (m, 1H), 4,60 (br s, 2H), 4,44 (br s, 2H), 3,46-3,32 (m, 2H), 3,22-3,17 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,34 (d, $J=7,2$, 6H).



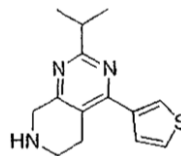
Приклад 87; Гідрохлорид 7-бензил-2-ізопропіл-4-тіофен-3-іл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[3,4-d]піримідину.

Зазначену у заголовку сполуку одержували відповідно до способів, описаних в Прикладі 86. MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{21}H_{23}N_3S$, 349,16; m/z знайдений, 350,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (MeOH- d_4): 8,29-8,28 (m, 1H), 7,72-7,69 (m, 4H), 7,56-7,55 (m, 3H), 4,65 (s, 2H), 4,59 (br s, 2H), 3,89 (br s, 1H), 3,57-3,32 (m, 4H), 1,40 (d, $J=6,6$, 6H).



Приклад 88; Гідрохлорид 2-ізопропіл-4-(5-метил-тіофен-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[3,4-d]піримідину.

Розчин гідрохлориду 7-бензил-2-ізопропіл-4-(5-метил-тіофен-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[3,4-d]піримідину (0,133 г) в 1,2-дихлоретані (7 мл) обробляли 1-хлоретилхлорформіатом (0,105 мл). Суміш нагрівали при 95°C протягом 16 год, концентрували, розчиняли в MeOH та нагрівали при 50°C протягом додаткових 2 год. Суміш концентрували та хроматографували на SiO_2 (2 M NH_3 в MeOH/ CH_2Cl_2). MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{15}H_{19}N_3S$, 273,13; m/z знайдений, 274,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (MeOH- d_4): 7,81-7,80 (m, 1H), 7,36-7,35 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,55 (t, $J=6,0$, 2H), 3,25 (t, $J=6,0$, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,35 (d, $J=7,2$, 6H).

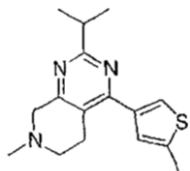


Приклад 89; Гідрохлорид 2-ізопропіл-4-тіофен-3-іл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[3,4-d]піримідину.

Зазначену у заголовку сполуку одержували відповідно до способів, описаних в Прикладі 88. MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{14}H_{17}N_3S$.

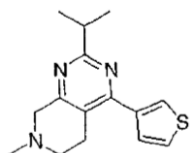
259,11; m/z знайдений, 260,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (MeOH- d_4): 8,16-8,15 (m, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,57 (t, $J=6,0$, 2H), 3,31-3,23 (m, 3H), 1,39 (d, $J=7,2$, 6H).

Наступні сполуки в Прикладах 90-91 були одержані, використовуючи способи, подібні описаним в Прикладі 58.



Приклад 90; Гідрохлорид 2-ізопропіл-7-метил-4-(5-метил-тіофен-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[3,4- d]піримідину.

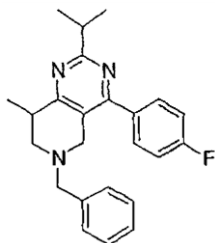
MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{16}H_{21}N_3S$, 287,15; m/z знайдений, 288,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (MeOH- d_4): 7,79 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,65-4,54 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 3,83 (br s, 1H), 3,41 (br s, 1H), 3,27 (br s, 1H), 3,20-3,13 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 1,34 (d, $J=7,2$, 6H).



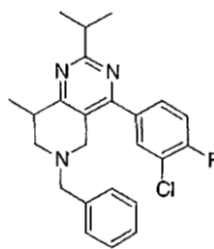
Приклад 91; Гідрохлорид 2-ізопропіл-7-метил-4-тіофен-3-іл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[3,4- d]піримідину.

MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{16}H_{19}N_3S$, 273,13; m/z знайдений, 274,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (MeOH- d_4): 8,27 (t, $J=1,8$, 1H), 7,71 (d, $J=1,8$, 2H), 4,82-4,71 (m, 1H), 4,63-4,49 (m, 1H), 3,95-3,81 (m, 1H), 3,57-3,41 (m, 1H), 3,34-3,32 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 1,41 (d, $J=6,6$, 6H).

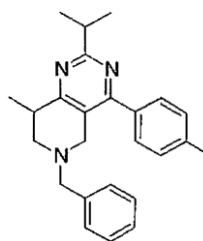
Наступні сполуки в Прикладах 92 - 99 були одержані, використовуючи способи, подібні описаним для Прикладу 70, використовуючи етиловий ефір 1-бензил-5-метил-4-оксо-піперидин-3-карбонової кислоти замість гідрохлориду етилового ефіру 1-бензил-3-оксо-піперидин-4-карбонової кислоти.



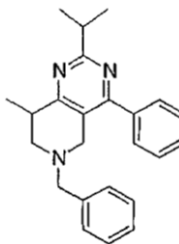
Приклад 92; 6-Бензил-4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-8-метил-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3- d]піримідин.



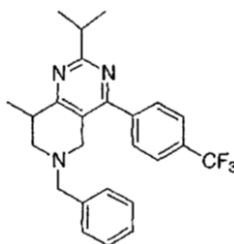
Приклад 93; 6-Бензил-4-(3-хлор-4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-8-метил-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3- d]піримідин.



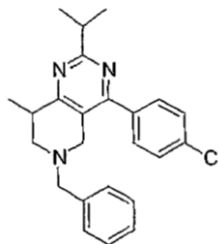
Приклад 94; 6-Бензил-2-ізопропіл-8-метил-4-р-толіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3- d]піримідин.



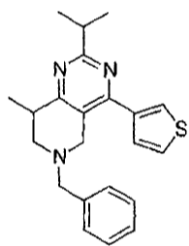
Приклад 95; 6-Бензил-2-ізопропіл-8-метил-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3- d]піримідин.



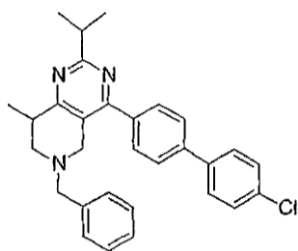
Приклад 96; 6-Бензил-2-ізопропіл-8-метил-4-(4-трифторметил-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3- d]піримідин.



Приклад 97; 6-Бензил-4-(4-хлор-феніл)-2-ізопропіл-8-метил-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.

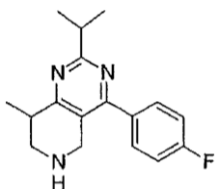


Приклад 98; 6-Бензил-2-ізопропіл-8-метил-4-тіофен-3-іл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



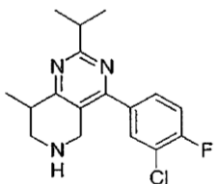
Приклад 99; 6-Бензил-4-(4'-хлор-біфеніл-4-іл)-2-ізопропіл-8-метил-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.

Наступні сполуки в Прикладах 100-105 були одержані, використовуючи способи, подібні описаним в Прикладі 76.



Приклад 100; Гідрохлорид 4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-8-метил-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідину.

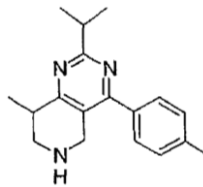
MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{20}FN_3$, 285,16; m/z знайдений, 286,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (MeOH- d_4): 7,69-7,66 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 2H), 4,56-4,53 (m, 1H), 4,32-4,29 (m, 1H), 3,81-3,78 (m, 1H), 3,45-3,38 (m, 1H), 3,36-3,30 (m, 1H), 3,26-3,24 (m, 1H), 1,55 (d, J=7,2, 3H), 1,37 (d, J=6,6, 6H).



Приклад 101; Гідрохлорид 4-(3-хлор-4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-8-метил-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідину.

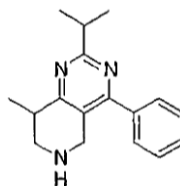
MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{19}ClFN_3$, 319,13; m/z знайдений, 320,3 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (MeOH- d_4): 7,79-7,77 (m, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 4,56-4,54 (m, 1H), 4,32-4,29 (m, 1H), 3,80-3,77 (m, 1H), 3,40-3,32 (m, 2H), 3,26-3,20 (m, 1H), 1,54 (d, J=7,2, 3H), 1,36 (d, J=7,2, 6H).

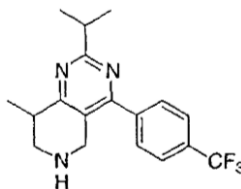


Приклад 102; Гідрохлорид 2-ізопропіл-8-метил-4-p-толіл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідину.

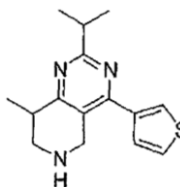
MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{23}N_3$, 281,19; m/z знайдений, 282,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (MeOH- d_4): 7,57-7,56 (m, 2H), 7,45-7,44 (m, 2H), 4,59-4,56 (m, 1H), 4,35-4,33 (m, 1H), 3,83-3,80 (m, 1H), 3,52-3,49 (m, 1H), 3,40-3,30 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,58 (d, J=7,2, 3H), 1,41 (d, J=6,6, 6H).



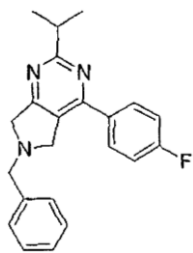
Приклад 103; 2-Ізопропіл-8-метил-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



Приклад 104; 2-Ізопропіл-8-метил-4-(4-трифторметил-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



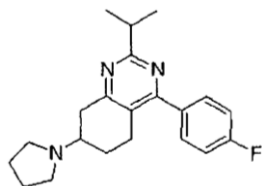
Приклад 105; 2-Ізопропіл-8-метил-4-тіофен-3-іл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



Приклад 106; Гідрохлорид 4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-6,7-дигідро-5Н-піроло[3,4-*d*]піримідину.

Стадія А. 6-Бензил-2-ізопропіл-6,7-дигідро-5Н-піроло[3,4-*d*]піримідин-4-ол. До розчину гідрохлориду етилового ефіру 1-бензил-4-оксопіролідін-3-карбонової кислоти (патент US 3,312,716; 0,568 г, 2,30 ммоль) в трет-БуОН додавали гідрохлорид ізобутирамідину (0,282 г, 2,30 ммоль) та KOtBu (0,516 г, 4,6 ммоль). Після нагрівання протягом 6 год при 100°C, реакційну суміш охолоджували до кт, концентрували, розбавляли водою та промивали Et₂O. Органічний шар відкидали. Водний шар коректували до pH 7 та екстрагували Et₂O. Потім органічні шари сушили та концентрували, одержуючи 0,145 г (23%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення.

Стадії В та С. Зазначену у заголовку сполуку одержували відповідно до способів, описаних в Прикладі 1, Стадії В та С. MS (ESI): точна маса, розрах. для C₂₂H₂₂FN₃, 347,18; m/z знайдений, 348,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (MeOH-d₄): 7,99-7,96 (m, 2H), 7,61-7,60 (m, 2H), 7,53-7,51 (m, 3H), 7,34-7,32 (m, 2H), 5,09 (br s, 2H), 4,71 (br s, 4H), 3,31-3,25 (m, 1H), 1,38 (d, J=7,2, 6H).



Приклад 107; 4-(4-Фтор-феніл)-2-ізопропіл-7-піролідін-1-іл-5,6,7,8-тетрагідро-хіназолін.

Стадія А. Етиловий ефір 4-етокси-2-оксоциклогекс-3-енкарбонової кислоти. До охолодженого до -78°C розчину LDA (192 ммоль) в THF (200 мл) по краплях додавали 3-етоксидциклогекс-2-енон (23 мл). Після перемішування протягом 1 год при -78°C, додавали етил ціаноформіат (16 мл). Суміш перемішували при -78°C протягом 4 год та потім нагрівали до кт та перемішували протягом 1 год. Суміш концентрували, розбавляли водн. NH₄Cl (300 мл) та виливали у воду. Одержані тверді речовини збирали за допомогою вакуумного фільтрування та промивали гексанами, потім водою, потім сушили та концентрували, одержуючи 17,1 г коричневої твердої речовини. ТШХ (SiO₂, 33% EtOAc/гексани): R_f=0,43.

Стадія В. Етиловий ефір 7-оксо-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-карбонової кислоти. До розчину продукту зі Стадії А (25,4 г, отриманих в результаті повторюваних реакцій) в толуолі (500 мл) додавали етилен гліколь (8,5 мл) та p-TsOH (1,9 г). Суміш нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 4 год у колбі, постаченій пасткою Діна-Старка. Суміш потім охолоджували та концентрували. Хроматографією на SiO₂ (від 0 до 15% EtOAc/гексани) одержували 7,76 г бажаної сполуки. ТШХ (SiO₂, 25% EtOAc/гексани): R_f=0,42.

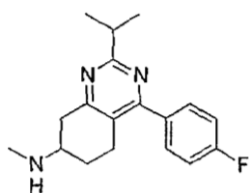
Стадія С. 2-Ізопропіл-7-(2-[1,3]діоксолан)-5,6,7,8-тетрагідро-хіназолін-4-ол. Зазначену у заголовку сполуку одержували відповідно до способу, описаного в Прикладі 1, Стадія А. MS (ESI): точна маса, розрах. для C₁₃H₁₈N₂O₃, 250,13; m/z знайдений, 251,3 [M+H]⁺.

Стадія D. 2-Ізопропіл-7-(2-[1,3]діоксолан)-5,6,7,8-тетрагідро-хіназолін-4-іловий ефір трифтор-метансульфонової кислоти. Зазначену у заголовку сполуку одержували відповідно до способу, описаного в Прикладі 1, Стадія В. ТШХ (SiO₂, 25% EtOAc/гексани): R_f=0,46. MS (ESI): точна маса, розрах. для C₁₄H₁₇F₃N₂O₅S, 382,08; m/z знайдений, 383,2 [M+H]⁺.

Стадія Е. 4-(4-Фтор-феніл)-2-ізопропіл-7-(2-[1,3]діоксолан)-5,6,7,8-тетрагідро-хіназолін. Зазначену у заголовку сполуку одержували відповідно до способу, описаного в Прикладі 1, Стадія С. ТШХ (SiO₂, 25% EtOAc/гексани): R_f=0,40. MS (ESI): точна маса, розрах. для C₁₉H₂₁FN₂O₂, 328,16; m/z знайдений, 329,3 [M+H]⁺.

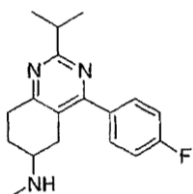
Стадія F. 4-(4-Фтор-феніл)-2-ізопропіл-5,8-дигідро-6Н-хіназолін-7-он. До розчину продукту зі Стадії Е (1,15 г) в THF (70 мл) додавали 1 M HCl (6 мл). Суміш нагрівали при 60°C протягом 10 год, охолоджували до кт та виливали в 350 мл води. Водну суміш підлужували до pH ~9 1 M NaOH, та екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар сушили та концентрували, одержуючи 0,98 г бажаної сполуки, яку використовували на наступній стадії без очищення. MS (ESI): точна маса, розрах. для C₁₇H₁₇FN₂O, 284,13; m/z знайдений, 285,3 [M+H]⁺.

Стадія G. 4-(4-Фтор-феніл)-2-ізопропіл-7-піролідін-1-іл-5,6,7,8-тетрагідро-хіназолін. До розчину продукту зі Стадії F (0,128 г) в MeOH (4 мл) додавали бромкрезоловий зелений (0,003 г), піролідін (0,06 мл) та NaBH₃CN (0,20 г). До цієї суміші додавали 1 M HCl в MeOH, поки не буде спостерігатися зміна стійкого кольору на жовтий. Через 30 хв, суміш гасили 1 M NaOH та виливали у воду (50 мл). Суміш екстрагували CH₂Cl₂, сушили та концентрували. Хроматографією на SiO₂ (від 0 до 5% 2 M NH₃ в MeOH/CH₂Cl₂) одержували 0,015 г бажаної сполуки. MS (ESI): точна маса, розрах. для C₂₁H₂₆FN₃, 339,21; m/z знайдений, 340,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃): 7,59-7,54 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 2H), 3,76-3,68 (m, 1H), 3,50-3,44 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,28-3,14 (m, 2H), 3,0-2,93 (m, 1H), 2,88-2,70 (m, 4H), 2,36-2,23 (m, 3H), 2,19-2,09 (m, 1H), 1,98-1,87 (m, 2H).



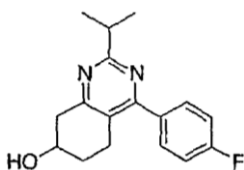
Приклад 108; Гідрохлорид [4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-хіназолін-7-іл]-метил-аміну.

Зазначену у заголовку сполуку одержували відповідно до способу, описаного для Прикладу 107. MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{22}FN_3$, 299,18; m/z знайдений, 300,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (MeOH- d_4): 7,80-7,72 (m, 2H), 7,37-7,30 (m, 2H), 3,81-3,71 (m, 1H), 3,65-3,56 (m, 1H), 3,35-3,26 (m, 1H), 3,22-3,14 (m, 1H), 3,11-3,00 (m, 1H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,42-2,33 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,43-1,38 (m, 6H).



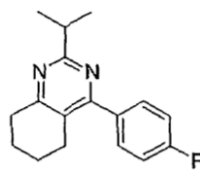
Приклад 109; Гідрохлорид [4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-хіназолін-6-іл]-метил-аміну.

Зазначену у заголовку сполуку одержували відповідно до способів, описаних для Прикладу 107, використовуючи 1,4-діокса-спіро[4,5]декан-8-он. MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{22}FN_3$, 299,18; m/z знайдений, 300,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (MeOH- d_4): 7,87-7,82 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 2H), 3,59-3,52 (m, 1H), 3,41-3,24 (m, 4H), 3,20-3,13 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,54-2,47 (m, 1H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,45 (d, J=6,9, 3H), 1,44 (d, J=6,9, 3H).



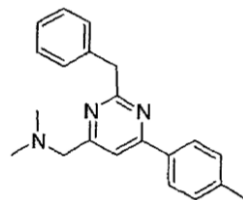
Приклад 110; 4-(4-Фтор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-хіназолін-7-ол.

До розчину 4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-5,8-дигідро-6H-хіназолін-7-ону (0,126 г) в EtOH (3 мл) додавали $NaBH_4$ (0,053 г). Через 16 год, суміш обробляли 1 M NaOH (5 мл) та водою (10 мл). Суміш перемішували протягом 30 хв, потім екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар сушили та концентрували. Хроматографією на SiO_2 (від 10 до 35% EtOAc/гексани) одержували 0,98 г зазначеної у заголовку сполуки ТШХ (SiO_2 , 50% EtOAc/гексани): $R_f=0,18$. MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{19}FN_2O$, 286,15; m/z знайдений, 287,3 $[M+H]^+$.



Приклад 111; 4-(4-Фтор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-хіназолін.

Зазначену у заголовку сполуку отримували як побічний продукт в результаті гідрогенізації 4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-5,8-дигідро-6H-хіназолін-7-ону 10% Pd/C в присутності піролідину. MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{19}FN_2$, 270,15; m/z знайдений, 271,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,59-7,55 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 2H), 3,21-3,13 (m, 1H), 2,95-2,91 (m, 2H), 2,71-2,67 (m, 2H), 1,95-1,89 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 2H), 1,35 (d, J=6,9, 6H).



Приклад 112; (2-Бензил-6-р-толіл-піримідин-4-іл)-метил-аміну.

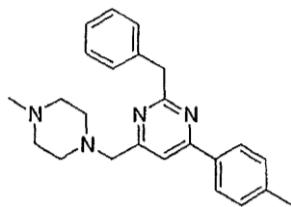
Стадія А, 2-Бензил-4-(тетрагідро-піран-2-ілоксиметил)-6-р-толіл-піримідин. До розчину $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,285 г, 0,41 ммоль) та CuI в THF (50 мл) (0,148 г, 0,777 ммоль) додавали Et_3N (1,5 мл, 11,0 ммоль), p-толуол хлорид (1,3 мл, 10,0 ммоль) та тетрагідро-2-(2-пропінілокси)-2H-піран (1,4 мл, 10,0 ммоль). Після перемішування протягом 2,5 год, додавали розчин гідрохлориду 2-фенілацетамідину (2,0 г, 11,7 ммоль) в THF/MeOH (1:1, 10 мл), потім додавали додатковий MeOH (5 мл) та Na_2CO_3 (3,2 г, 30,0 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 15 год, охолоджували до кт, розбавляли Et_2O та фільтрували через невелику прокладку з діатомової землі. Фільтрат концентрували та очищали за допомогою SiO_2 хроматографії (10-45% EtOAc/гексани), одержуючи 2,0 г (53%) зазначеної у заголовку сполуки. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 8,02-8,00 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 4H), 7,21-7,19 (m, 1H), 4,87 (d, J=14,7, 1H), 4,77 (t, J=3,5, 1H), 4,62 (d, J=15,1, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,57-3,52 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,84-1,72 (m, 2H), 1,66-1,55 (m, 3H).

Стадія В. (2-Бензил-6-р-толіл-піримідин-4-іл)-метанол. До розчину продукту зі Стадії А (2,0 г, 5,3 г) в MeOH (30 мл) додавали p-TsOH·H₂O. Через 18 год, реакційну суміш розбавляли насич. водн. $NaHCO_3$ та екстрагували EtOAc (2 х). Об'єднані органічні шари сушили та концентрували, одержуючи 1,53 г (99%) зазначеної у заголовку сполуки. MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{19}H_{19}N_2O$, 290,14; m/z знайдений, 291,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 8,00-7,98 (m, 2H), 7,45-7,43 (m, 3H), 7,32-7,28 (m, 4H), 7,23-7,20 (m, 1H), 4,74 (d,

$J=4,8$, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,62 (t, $J=5,1$, 1H), 2,42 (s, 3H).

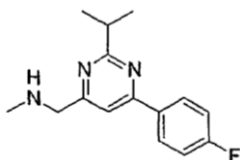
Стадія С. (2-Бензил-6-*p*-толіл-піримідин-4-ілметил)-диметил-амін. До розчину продукту зі Стадії В (0,102 г, 0,35 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл.) додавали періодинан Дес-Мартіна (0,228, 0,53 ммоль). Через 30 хв, суміш розбавляли насич. водн. NaHCO_3 та екстрагували CH_2Cl_2 (2 х). Об'єднані органічні шари сушили, концентрували, та фільтрували через невелику пробку з SiO_2 (25% EtOAc в гексанах). Фільтрат концентрували, одержуючи 2-бензил-6-*p*-толіл-піримідин-4-карбальдегід (0,55 г, 54%). До розчину цього альдегіду в CH_2Cl_2 (3 мл) додавали диметиламін (2 М в THF; 0,15 мл, 0,30 ммоль) та $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,058 мг, 0,27 ммоль). Через 15 год, реакційну суміш розбавляли CH_2Cl_2 та промивали 1 N NaOH . Водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (1 х). Об'єднані органічні шари сушили та концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою SiO_2 хроматографії (1-7% 2 М NH_3 в $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), одержуючи 0,050 г (79%) зазначеної у заголовку сполуки. MS (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3$, 317,19; m/z знайдений, 318,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (CDCl_3): 8,02 (d, $J=8,2$, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,22 (d, $J=7,5$, 2H), 7,31-7,26 (m, 4H), 7,22-7,18 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,32 (s, 6H).

Сполуки в Прикладах 113-114 були одержані, використовуючи способи, подібні описаним в Прикладі 112, із заміною відповідних замісників.



Приклад 113; 2-Бензил-4-(4-метил-піперазин-1-ілметил)-6-*p*-толіл-піримідин.

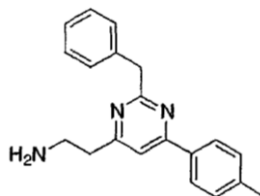
MS (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4$, 372,23; m/z знайдений, 373,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (CDCl_3): 8,02-7,99 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 4H), 7,22-7,18 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,58-2,50 (m, 8H), 2,42 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).



Приклад 114; [6-(4-Фтор-феніл)-2-ізопропіл-піримідин-4-ілметил]-метил-амін.

трет-Бутиловий ефір проп-2-ініл-карбамінової кислоти перетворювали на трет-бутиловий ефір [6-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-піримідин-4-ілметил]-метил-карбамінової кислоти, використовуючи способи, описані в Прикладі 112, Стадія А. Цей ефір депротектували відповідно до способів, описаних в Прикладі 1, Стадія D, одержуючи за-

значену у заголовку сполуку. MS (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{FN}_3$, 259,15; m/z знайдений, 260,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (DMSO-d_6): 9,45 (s, 2H); 8,31-8,28 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 4,35 (t, $J=6,0$, 2H), 3,26-3,18 (m, 1H), 2,69 (t, $J=5,4$, 3H), 1,37 (d, $J=6,9$, 6H).

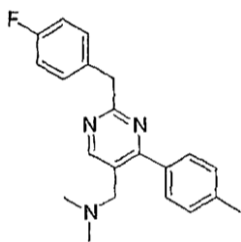


Приклад 115; 2-(2-Бензил-6-*p*-толіл-піримідин-4-іл)-етиламін.

Стадія А та В. 2-(2-Бензил-6-*p*-толіл-піримідин-4-іл)-етанол. Зазначену у заголовку сполуку одержували з 2-(3-бутинілокси)тетрагідро-2H-пірану, використовуючи способи, описані в Прикладі 112, Стадії А та В. MS (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$, 304,16; m/z знайдений, 305,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (CDCl_3): 7,98 (d, $J=8,2$, 2H), 7,42-7,42 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 4H), 7,25-7,22 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,98 (t, $J=5,3$, 2H), 2,97 (t, $J=5,3$, 2H), 2,42 (s, 3H).

Стадія С. 4-(2-Азидо-етил)-2-бензил-6-*p*-толіл-піримідин. До охолодженого до 0°C розчину продукту зі Стадії В (0,150 г, 0,493 ммоль) в THF (2,5 мл) додавали MsCl (0,042 мл, 0,54 ммоль), потім додавали Et_3N (0,76 мл, 0,54 ммоль). Через 1 год, додавали EtOAc та суміш промивали сольовим розчином, сушили та концентрували, одержуючи 2-(2-бензил-6-*p*-толіл-піримідин-4-іл)-етилівий ефір метансульфонової кислоти (0,185 г). До розчину цього мезилату (0,120 г, 0,32 ммоль) в DMF (1 мл) додавали азид натрію (0,105 г, 1,6 ммоль). Колбу нагрівали при 40°C протягом 10 год, потім охолоджували до кт, розбавляли водою та екстрагували EtOAc (3 х). Об'єднані органічні шари сушили та концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою SiO_2 хроматографії (5-15% EtOAc /гексани), одержуючи 0,080 г (76%) зазначеної у заголовку сполуки. MS (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5$, 329,16; m/z знайдений, 330,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (CDCl_3): 7,98 (d, $J=8,2$, 2H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 4H), 7,23-7,19 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,76 (t, $J=6,8$, 2H), 3,02 (t, $J=6,8$, 2H), 2,42 (s, 3H).

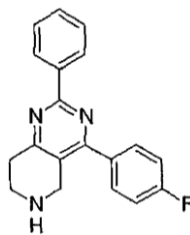
Стадія Р. До розчину продукту зі Стадії С (0,066 г, 0,2 ммоль) в THF (2 мл) додавали PPh_3 (0,059 г, 2,2 ммоль). Через 18 год, додавали воду (0,10 мл) та суміш перемішували протягом 48 год. Суміш розбавляли водою та екстрагували CH_2Cl_2 (2 х). Об'єднані органічні шари сушили та концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою SiO_2 хроматографії (5-15% EtOAc /гексани), одержуючи 0,060 г (99%) зазначеної у заголовку сполуки. MS (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3$, 303,17; m/z знайдений, 304,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (CDCl_3): 7,98-7,96 (m, 2H), 7,45-7,44 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 4H), 7,23-7,19 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,13 (t, $J=6,5$, 2H), 2,91 (t, $J=6,5$, 2H), 2,42 (s, 3H).



Приклад 116; [2-(4-Фтор-бензил)-4-р-толіл-піримідин-5-ілметил]-диметил-амін. Стадія А. Етиловий ефір 2-(4-фтор-бензил)-4-р-толіл-піримідин-5-карбонової кислоти. До розчину етилового ефіру 3-диметиламіно-2-(4-метил-бензоїл)-акрилової кислоти (Tetrahedron, 2002, 58, 8581-8589; 0,567 г, 2,15 ммоль) в EtOH (10 мл) додавали гідрохлорид 2-(4-фтор-феніл)-ацетамідину (0,405 г, 2,15 ммоль) та Et₃N (0,90 мл, 6,5 ммоль). Суміш нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 18 год, та потім розбавляли водою та екстрагували EtOAc (2 х). Об'єднані органічні шари сушили та концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою SiO₂ хроматографії (5-20% EtOAc/гексани), одержуючи 0,560 г (74%) зазначеної у заголовку сполуки. MS (ESI): точна маса, розрах. для C₂₁H₁₉FN₂O₂, 350,14; m/z знайдений, 351,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃): 8,97 (s, 1H), 7,51 (d, J=8,2, 2H), 7,38-7,35 (m, 2H), 1,21-1,26 (m, 2H), 7,01-6,97 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,23 (q, J=7,1, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,16 (t, J=7,1, 3H).

Стадія В. [2-(4-Фтор-бензил)-4-р-толіл-піримідин-5-іл]-метанол. До охолодженого до 0°C розчину продукту зі Стадії А (0,606 г, 1,73 ммоль) в THF (8 мл) додавали DIBAL-H (1,5 М в толуолі; 2,5 мл, 3,8 ммоль). Суміш залишали охолоджуватися до кт, та перемішували протягом 18 год. Суміш розбавляли 20% водн. тартратом натрію калію та екстрагували EtOAc (2 х). Об'єднані органічні шари сушили та концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою SiO₂ хроматографії (40-60% EtOAc/гексани), одержуючи 0,330 г (62%) зазначеної у заголовку сполуки. MS (ESI): точна маса, розрах. для C₁₉H₁₇FN₂O, 308,13; m/z знайдений, 309,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃): 8,77 (s, 1H), 7,58 (d, J=8,0, 2H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,29 (d, J=7,9, 2H), 6,99-6,96 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 2,42 (s, 3H).

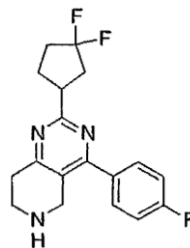
Стадія С. Зазначену у заголовку сполуку одержували, використовуючи способи, описані в Прикладі 112, Стадія С MS (ESI): точна маса, розрах. для C₂₁H₂₂FN₃, 335,18; m/z знайдений, 336,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃): 8,67 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,1, 2H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,29 (d, J=7,9, 2H), 7,01-6,96 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,22 (s, 6H).



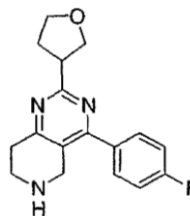
Приклад 117; 4-(4-Фтор-феніл)-2-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-*d*]піримідин.

Зазначену у заголовку сполуку одержували, як описано в попередніх Прикладах. MS (ESI): точна маса, розрах. для C₁₉H₁₆FN₃, 305,35; m/z знайдений, 306,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃): 8,48-8,46 (m, 2H), 7,66 (dd, J=5,4, 8,7, 2H), 7,49-7,45 (m, 3H), 7,21-7,17, (m, J=8,7, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,31 (t, J=6,1, 2H), 3,08 (t, J=6,1, 2H).

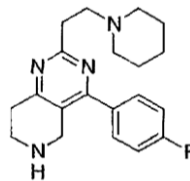
Наступні сполуки в Прикладах 118-163 можуть бути одержані відповідно до способів, описаних у попередніх Прикладах.



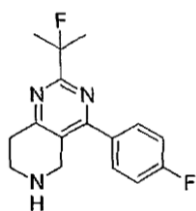
Приклад 118; 2-(3,3-Дифтор-циклопентил)-4-(4-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-*d*]піримідин.



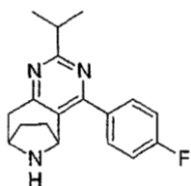
Приклад 119; 4-(4-Фтор-феніл)-2-(тетрагідро-фуран-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-*d*]піримідин.



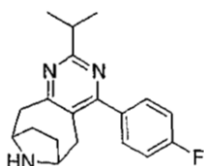
Приклад 120; 4-(4-Фтор-феніл)-2-(2-піперидин-1-іл-етил)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-*d*]піримідин.



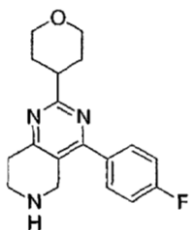
Приклад 121; 2-(1-Фтор-1-метил-етил)-4-(4-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



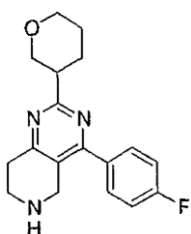
Приклад 122; 3-(4-Фтор-феніл)-5-ізопропіл-4,6,12-триаза-трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додека-2,4,6-триєн.



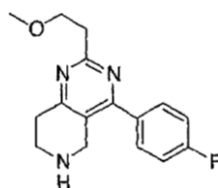
Приклад 123; 7-(4-Фтор-феніл)-5-ізопропіл-4,6,13-триаза-трицикло[8.2.1.0^{3,8}]тридека-3,5,7-триєн.



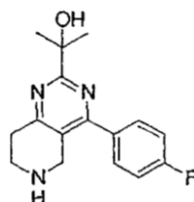
Приклад 124; 4-(4-Фтор-феніл)-2-(тетрагідропіран-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



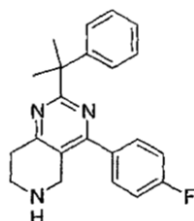
Приклад 125; 4-(4-Фтор-феніл)-2-(тетрагідропіран-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



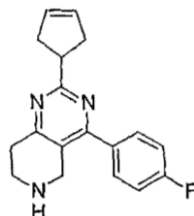
Приклад 126; 4-(4-Фтор-феніл)-2-(2-метоксіетил)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



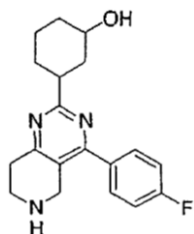
Приклад 127; 2-[4-(4-Фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин-2-іл]-пропан-2-ол.



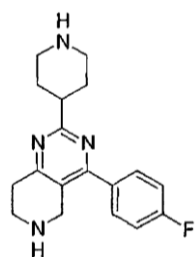
Приклад 128; 4-(4-Фтор-феніл)-2-(1-метил-1-феніл-етил)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



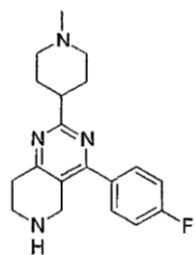
Приклад 129; 2-Циклопент-3-еніл-4-(4-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



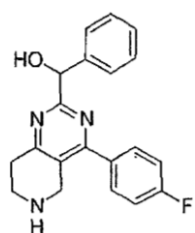
Приклад 130; 3-[4-(4-Фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин-2-іл]-циклогексанол.



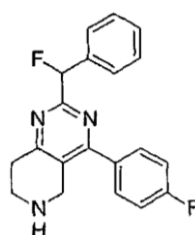
Приклад 131; 4-(4-Фтор-феніл)-2-піперидин-4-іл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



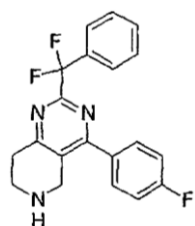
Приклад 132; 4-(4-Фторфеніл)-2-(1-метил-піперидин-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



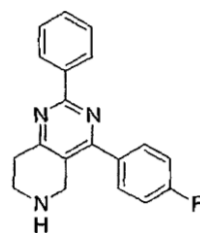
Приклад 133; [4-(4-Фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин-2-іл]-феніл-метанол.



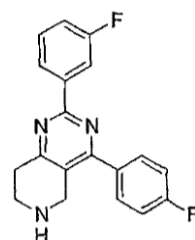
Приклад 134; 4-(4-Фтор-феніл)-2-(фтор-феніл-метил)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



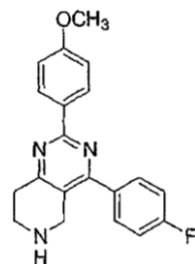
Приклад 135; 2-(Дифтор-феніл-метил)-4-(4-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



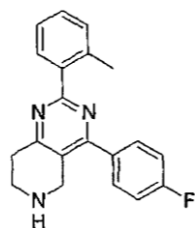
Приклад 136; 4-(4-Фтор-феніл)-2-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



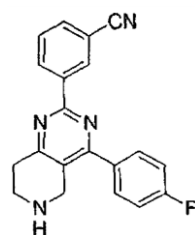
Приклад 137; 4-(4-Фтор-феніл)-2-(3-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



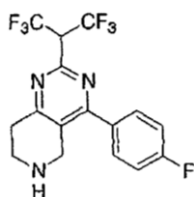
Приклад 138; 4-(4-Фтор-феніл)-2-(4-метокси-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



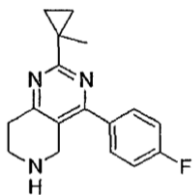
Приклад 139; 4-(4-Фтор-феніл)-2-о-толіл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



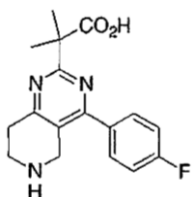
Приклад 140; 3-[4-(4-Фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин-2-іл]-бензонітрил.



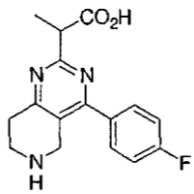
Приклад 141; 4-(4-Фтор-феніл)-2-(2,2,2-трифтор-1-трифторметил-етил)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин.



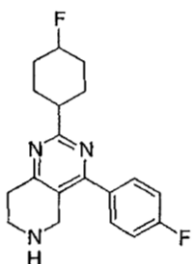
Приклад 142; 4-(4-Фтор-феніл)-2-(1-метил-циклопропіл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин.



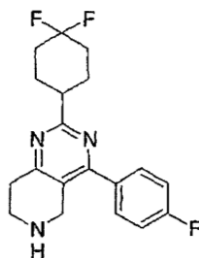
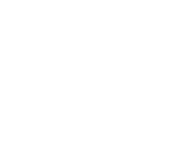
Приклад 143; 2-[4-(4-Фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин-2-іл]-2-метил-пропіонова кислота.



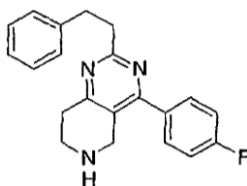
Приклад 144; 2-[4-(4-Фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин-2-іл]-пропіонова кислота.



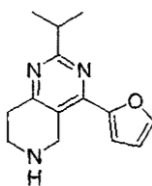
Приклад 145; 2-(4-Фтор-циклогексил)-4-(4-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин.



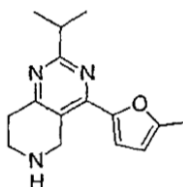
Приклад 146; 2-(4,4-Дифтор-циклогексил)-4-(4-фтор-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин.



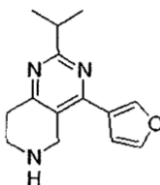
Приклад 147; 4-(4-Фтор-феніл)-2-фенетил-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин.



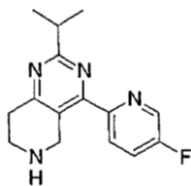
Приклад 148; 4-Фуран-2-іл-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин.



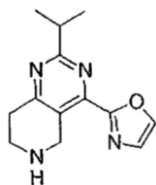
Приклад 149; 2-Ізопропіл-4-(5-метил-фуран-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин.



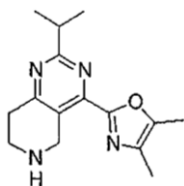
Приклад 150; 4-Фуран-3-іл-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[4,3-d]піримідин.



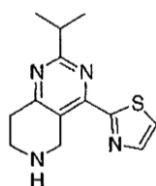
Приклад 151; 4-(5-Фтор-піридин-2-іл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



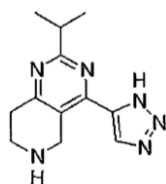
Приклад 152; 2-Ізопропіл-4-оксазол-2-іл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



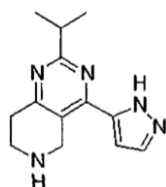
Приклад 153; 4-(4,5-Диметил-оксазол-2-іл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



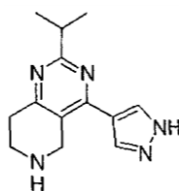
Приклад 154; 2-Ізопропіл-4-тіазол-2-іл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



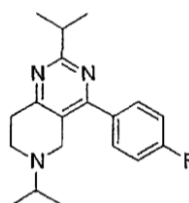
Приклад 155; 2-Ізопропіл-4-(3H-[1,2,3]триазол-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



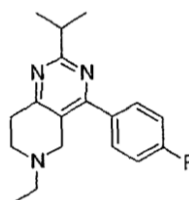
Приклад 156; 2-Ізопропіл-4-(2H-піразол-3-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



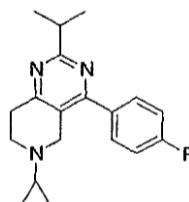
Приклад 157; 2-Ізопропіл-4-(1H-піразол-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



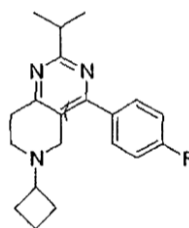
Приклад 158; 4-(4-Фтор-феніл)-2,6-діізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



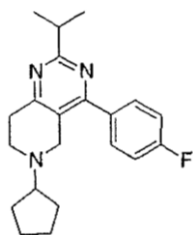
Приклад 159; 6-Етил-4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



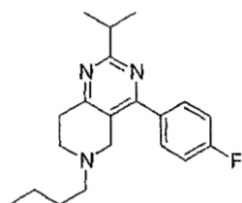
Приклад 160; 6-Циклопропіл-4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



Приклад 161; 6-Циклобутил-4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



Приклад 162; 6-Циклопентил-4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.



Приклад 163; 6-Бутил-4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин.

Приклад 164; Альтернативне одержання 4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідину.

Стадія А. 1-(3,4,5,6,3',6'-Гексагідро-2Н,2'Н-[1,4']біпіридиніл-1'-іл)-етанон. У колбу, постачену пасткою Діна-Старка та зворотним холодильником, поміщали 1-ацетил-піперидин-4-он (100 г, 0,71 моль) та толуол (1 л). Додавали піперидин (63,4 г, 0,75 моль) та моногідрат р-толуолсульфонової кислоти (0,27 г, 1,4 ммоль, 0,2 моль %) та одержаний розчин нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 8 год. Суміш охолоджували до кт та концентрували, одержуючи неочищений продукт, який безпосередньо використовували на наступній стадії.

Стадія В. 1-[5'-(4-Фтор-бензоїл)-3,4,5,6,3',6'-гексагідро-2Н,2'Н-[1,4']біпіридиніл-1'-іл]-етанон. Розчин неочищеного 1-(3,4,5,6,3',6'-гексагідро-2Н,2'Н-[1,4']біпіридиніл-1'-іл)-етанону в CH_2Cl_2 (1,5 л) обробляли Et_3N (108 мл, 0,78 моль) та потім охолоджували до 0°C . Додавали розчин 4-фторбензоїл хлориду (107 г, 0,68 моль) в CH_2Cl_2 (150 мл) протягом 1 год. Реакційну суміш перемішували при кт протягом 2 год, потім концентрували, одержуючи неочищену речовину, яку безпосередньо використовували на наступній стадії. ВЕРХ: $R_T=7,52$ хв. MS (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_2$, 330,17; m/z знайдений, 331,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія С. 1-[4-(4-Фтор-феніл)-2-ізопропіл-7,8-дигідро-5Н-піrido[4,3-d]піримідин-6-іл]-етанон. Розчин неочищеного 1-[5'-(4-фтор-бензоїл)-3,4,5,6,3',6'-гексагідро-2Н,2'Н-[1,4']біпіридиніл-1'-іл]-етанону в трет-аміловому спирті (1,5 л) обробляли Et_3N (108 мл, 0,78 моль) та гідрохлоридом 2-метил пропанімідамідом (82,6 г, 0,67 моль). Реакційну суміш нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 16 год та потім охолоджували до кт. Суміш концентрували та залишок розбавляли водою (2 л), та екстрагували

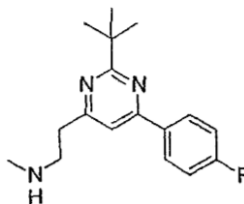
EtOAc (2 х). Об'єднані органічні шари сушили (MgSO_4) та концентрували, одержуючи неочищену зазначену у заголовку сполуку, яку використовували без додаткового очищення. ВЕРХ: $R_T=8,11$ хв. MS (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}$, 313,16; m/z знайдений, 314,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (CDCl_3 ; суміш ротамерів): 7,60-7,50 (m, 2H), 7,24-7,12 (m, 2H), 4,71 (s, 1,4H), 4,56 (s, 0,6H), 3,93 (t, $J=6,2$, 0,6H), 3,80 (t, $J=6,2$, 1,4H), 3,18 (sept, $J=6,8$, 1H), 3,07 (t, $J=6,2$, 1,4H), 3,02 (t, $J=6,2$, 0,6H), 2,15 (s, 2,1 H), 2,00 (s, 0,9H), 1,34 (d, $J=6,8$, 6H).

Стадія D. Суміш неочищеного 1-[4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-7,8-дигідро-5Н-піrido[4,3-d]піримідин-6-іл]-етанону в 10% водн. HCl (800 мл) нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 2 год та потім охолоджували до кт. Водний розчин промивали EtOAc (400 мл) та потім підлужували гранулами NaOH (~120 г) до $\text{pH}>12$. Основний розчин екстрагували CH_2Cl_2 (2x500 мл). Об'єднані органічні шари промивали 1 N NaOH (400 мл), сушили (MgSO_4) та концентрували, одержуючи неочищений продукт (100 г), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ВЕРХ: $R_T=6,89$ хв. MS (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FN}_3$, 271,15; m/z знайдений, 271,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

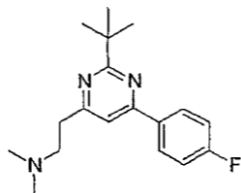
Приклад 165; 4-(4-Фтор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідин, цитрат.

Розчин неочищеного 4-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[4,3-d]піримідину (Приклад 164) в EtOH (1 L) обробляли лимонною кислотою (71 г, 0,37 моль). Розчин нагрівали до 50°C , одержуючи гомогенний розчин, який потім охолоджували до кт та перемішували протягом 16 год. Суміш розбавляли Et_2O (750 мл) та перемішували протягом 1 год. Осаджену білу тверду речовину збирали фільтруванням та промивали холодним EtOH (приблизно 100 мл). Білу тверду речовину сушили у вакуумній шафі при 55°C , одержуючи не зовсім білу тверду речовину (157,3 г, запальний вихід 50%). ВЕРХ: $R_T=6,86$ хв. MS (ESI): точна маса, розрах. для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FN}_3$, 271,15; m/z знайдений, 271,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (D_2O): 7,49-7,43 (m, 2H), 7,27-7,19 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,60 (t, $J=6,5$, 2H), 3,20 (t, $J=6,5$, 2H), 3,11 (sept, $J=6,9$, 1H), 2,77 (d, $J=15,4$, 2H), 2,65 (d, $J=15,4$, 2H), 1,23 (d, $J=6,9$, 6H). ^{13}C ЯМР (D_2O): 176,59, 172,69, 171,99, 162,59 (d, $J_{\text{C-F}}=11,6$), 160,67, 159,41, 129,42, 128,53 (d, $J_{\text{C-F}}=8,8$), 115,91, 113,89 (d, $J_{\text{C-F}}=22,4$), 71,78, 41,61, 40,10, 38,77, 34,78, 25,33, 18,64.

Сполуки в Прикладах 166-167 були одержані, використовуючи способи, аналогічні описаним у попередніх Прикладах.



Приклад 166; {2-[2-трет-Бутил-6-(4-фтор-феніл)-піримідин-4-іл]-етил}-метил-амін. MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{17}H_{22}FN_3$, 287,18; m/z знайдений, 288,7 $[M+H]^+$.



Приклад 167; {2-[2-трет-Бутил-6-(4-фтор-феніл)-піримідин-4-іл]-етил}-диметиламін.

MS (ESI): точна маса, розрах. для $C_{18}H_{24}FN_3$, 301,20; m/z знайдений, 302,7 $[M+H]^+$.

Способи дослідження Фармакологія in vitro

Вихідний розчин лікарського засобу (10 мМ) одержували в DMSO (кінцева концентрація DMSO у дослідженні не перевищувала 0,4%). Розведення лікарського засобу проводили в буфері дослідження.

Одержували сигмоїдальні криві інгібування та їх підганяли за допомогою аналізу нелінійної регресії (GraphPad Prism). Значення K_i розраховували відповідно до рівняння Ченга та Пруссофа (Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 3099-3108), $IC_{50}/(1+[S]/K_d)$, де використовували наступні значення: 5-HT₇ ([S]=1 нМ; $K_d=0,42$); 5-HT_{2A} ([S]=1 нМ; $K_d=0,4$ нМ); 5-HT_{2B} ([S]=4 нМ; $K_d=3,5$ нМ); 5-HT_{2C} ([S]=3 нМ; $K_d=3$ нМ); 5-HT₆ ([S]=1,7 нМ; $K_d=1,7$ нМ).

Дані, отримані для сполук, які тестували у Дослідженнях 1-4, представлені в Таблиці 1 нижче.

1. Спорідненість до зв'язуючих сайтів 5-HT₇ рецептора

Спорідненість сполук, описаних в даному виноді, до зв'язуючого сайту 5-HT₇ рецептора, оцінювали за допомогою дослідження зв'язування окремого конкурентного радіоліганду. Дослідження проводили на мембранах, отриманих з НЕК-293 клітин, які були піддані стійкій трансфекції 5-HT_{7a} рецептором щура (GB: NM022938). Клітини зішкрібали з планшетів для культивування, суспендованих в Tris-HCl 50 мМ рН 7,5, та збирали за допомогою центрифугування (1000 об/хв протягом 5 хв). Клітинні гранули гомогенізували (Polytron, 15 с, настройка 5) в 50 мМ Tris-HCl (рН 7,5), 5 мМ EDTA. Після центрифугування (15,000 об/хв протягом 25 хв), мембрани (135 мкг протеїн/мл) повторно суспендували в такому самому буфері та інкубували протягом 60 хв при КТ 1 нМ [³H]5-СТ в присутності зростаючої концент-

рації тестових сполук. Неспецифічне зв'язування визначали в присутності 10 мМ 5-НТ. Інкубацію зупиняли швидким фільтруванням, використовуючи колектор клітин (Packard). Радіоактивність підраховували на TopCount-NXT (Packard). Експерименти проводили тричі.

2. Спорідненість до зв'язуючих сайтів 5-HT_{2A} рецептора

Спорідненість сполук до 5-HT_{2A} рецептора щурів оцінювали за допомогою дослідження зв'язування конкурентного радіоліганду, використовуючи [³H]кетансерин як радіоліганд. Дослідження проводили на мембранах з кори головного мозку щурів (Schotte, A. et al. Psychopharmacology 1996, 124, 57-73). Тканину мозку (головного мозку щурів) гомогенізувала в 20 об'ємах на масу вологої тканини у буфері Tris-HCl (50 мМ, рН 7,4). Повна фракція мембрани збирали за допомогою центрифугування та промивали за допомогою подальших серій центрифугування (25 хв при 25,000 г при 4°C). Мембрани повторно суспендували в буфері Tris-HCl (50 мМ, рН 7,4), що містив 1 нМ [³H]кетансерин. Неспецифічне зв'язування оцінювали в присутності 10 мМ рисперидону. Інкубацію закінчували швидким фільтруванням через фільтри Whatman GF/B, попередньо замочені в 0,1% поліетиленіміну, та один раз промивали 1 мл крижаного буферу Tris-HCl, рН 7,4.

3. Спорідненість до зв'язуючих сайтів 5HT₂ рецептора

Зв'язування рецептора проводили, використовуючи рекомбінантні 5-HT_{2A} ((GB: X57830), 5-HT_{2B} (GB: Z36748) та 5-HT_{2C} (GB: M81778) рецептори людини. Спорідненість сполук до 3 різних 5-HT₂ підтипів рецептора людини оцінювали за допомогою досліджень зв'язування конкурентного радіоліганду, використовуючи [³H]кетансерин (h5-HT_{2A}) або [³H]мезулергін (h5-HT_{2B} та h5-HT_{2C}). Дослідження проводили на мембранах, отриманих з NIH3T3, стабільно трансфектованих h5-HT_{2A}, або CHO, стабільно трансфектованих h5-HT_{2B} та h5-HT_{2C}.

4. Спорідненість до зв'язуючих сайтів 5-HT₆ рецептора

Зв'язування рецептора проводили, використовуючи рекомбінантний 5-HT₆ (GB: BC0794995) рецептора людини. Спорідненість сполук до 5-HT₆ рецептора людини оцінювали за допомогою дослідження зв'язування конкурентного радіоліганду, використовуючи [³H]LSD. Дослідження проводили на мембранах, отриманих з НЕК-293, стабільно трансфектованих h5-HT₆. Неспецифічне зв'язування оцінювали в присутності 1 мМ клозапіну.

Таблиця 1

Спорідненість до зв'язування (нМ)

Пр.	K _i 5-НТ ₇	K _i 5-НТ _{2A}	K _i 5-НТ _{2B}	K _i 5-НТ _{2C}	K _i 5-НТ ₆
1	540	4	70	90	НД
2	>10000	20	5000	510	НД
3	>10000	11	2250	1020	>10000
4	>10000	20	250	200	НД
5	>10000	13	350	250	НД
6	>10000	50	200	300	НД
7	>10000	25	900	900	НД
8	1000	20	1000	320	200
9	5000	1350	>10000	7500	НД
10	>10000	200	>10000	5000	НД
11	>10000	100	>10000	2000	НД
12	>10000	300	>10000	5000	НД
13	>10000	12,5	2200	1000	НД
14	>10000	30	4000	4000	НД
15	>10000	1000	>10000	>10000	НД
16	>10000	2000	>10000	>10000	НД
17	>10000	4	250	70	НД
18	525	10	80	60	330
19	>10000	100	140	200	НД
20	>10000	700	1200	>10000	НД
21	>10000	25	1185	1170	>10000
22	>10000	32	500	1300	НД
23	>10000	500	>10000	>10000	НД
24	>10000	240	>10000	>10000	НД
25	>10000	300	>10000	>10000	НД
26	>10000	300	>10000	>10000	НД
27	>10000	60	>10000	>10000	НД
28	>10000	100	400	3000	НД
29	>10000	240	1600	2000	>10000
30	>10000	800	1000	2500	НД
31	>10000	70	2000	>10000	НД
32	>10000	2000	>10000	>10000	НД
33	>10000	>10000	>10000	>10000	НД
34	>10000	150	400	1000	НД
35	500	70	400	2000	НД
36	>10000	>10000	>10000	>10000	НД
37	>10000	40	400	1000	НД
38	>10000	40	50	800	НД
39	>10000	150	>10000	>10000	НД
40	>10000	500	>10000	>10000	НД
41	>10000	2000	5000	5000	НД
42	>10000	120	>10000	>10000	НД
43	>10000	200	>10000	>10000	НД
44	>10000	400	500	1000	НД
45	>10000	>10000	>10000	>10000	НД
46	120	14	30	200	100
47	30	2,5	1	22	12
48	40	20	3	100	24
49	300	50	25	400	200
50	240	3,7	20	80	260
51	>10000	470	140	9000	НД
52	>10000	725	1150	9000	НД
53	>10000	1000	>10000	>10000	НД
54	5000	0,55	30	20	30
55	35	0,42	2,5	16	8,5

56	180	0,80	22	38	30
57	550	0,70	40	50	80
58	>10000	2	40	30	100
59	100	1,5	7,8	29	20
60	400	6	10	60	60
61	250	1,9	15	35	20
62	5275	0,75	21	21	27
63	>10000	1,5	52	46	60
64	>10000	10	1300	70	1300
65	>10000	20	300	570	>10000
66	300	8	30	145	НД
67	5400	56	80	495	НД
68	>10000	80	660	7100	НД
69	>10000	140	>10000	650	7100
70	>10000	117	>10000	3733	250
71	>10000	1027	4333	3583	300
72	>10000	130	>10000	>10000	НД
73	>10000	140	>10000	>10000	НД
74	>10000	47	1900	>10000	НД
75	5000	70	3000	>10000	НД
76	150	9	315	75	300
77	22	15	200	130	400
78	400	25	900	380	НД
79	300	115	435	900	НД
80	>10000	11	158	940	2800
81	>10000	25	450	6000	НД
82	>10000	2	500	20	230
83	>10000	30	1000	300	230
84	>10000	14	400	5000	НД
85	>10000	82	1150	>10000	НД
86	9000	100	4100	>10000	НД
87	>10000	600	2000	>10000	НД
88	550	13	60	185	НД
89	>10000	25	40	1400	НД
90	2300	17	130	1000	НД
91	>10000	75	200	9000	НД
92	>10000	300	>10000	>10000	НД
93	>10000	>10000	>10000	>10000	НД
94	>10000	>10000	>10000	>10000	НД
95	>10000	2000	>10000	>10000	НД
96	>10000	>10000	>10000	>10000	НД
97	>10000	>10000	>10000	>10000	НД
98	>10000	>10000	>10000	>10000	НД
99	>10000	>10000	>10000	>10000	НД
100	>10000	14	900	300	НД
101	>10000	400	>10000	>10000	НД
102	>10000	20	150	230	370
103	>10000	40	1000	1000	НД
104	>10000	700	500	3000	НД
105	>10000	40	100	400	НД
106	>10000	90	6300	>10000	НД
107	>10000	12	275	500	4000
108	>10000	18	42	1000	НД
109	>10000	400	>10000	>10000	>10000
110	>10000	220	1200	4000	НД
111	>10000	300	3500	>10000	НД
112	>10000	130	>10000	>10000	НД
113	>10000	650	>10000	>10000	НД
114	>10000	35	300	1000	НД
115	5000	1000	5000	>10000	НД
116	>10000	2000	>10000	>10000	НД

117	>10000	50	1000	4000	НД
166	НД	11	18	170	НД
167	450	7	14	200	НД

НД = не досліджували

5. Функціональне дослідження для 5-HT₂ рецептора in vitro (внутрішньоклітинний кальцій)

Визначали функціональні властивості даних сполук in vitro на різних 5-HT₂ підтипах рецептора, використовуючи флуометричний планшет-рідер для візуалізації (FLIPR) на основі аналізу кальцію, як попередньо описано (Porter, R.H. et al. Br. J. Pharmacol. 1999, 128, 13-20; Jerman, J.C. et al. Eur. J. Pharmacol. 2001, 414, 23-30). 5-HT₂ рецеп-

тори зв'язуються з Gq сімейством G протеїнів та це приводить до подальшої активації фосфоліпази C, індукції метаболізму фосфоінозитидів та до збільшення концентрації внутрішньоклітинного кальцію. Для експериментів FLIPR використовували такі ж самі клітинні лінії, як описано в попередній секції (зв'язування рецепторів). Дані, отримані для тестових сполук, представлені в Таблиці 2.

Таблиця 2

Пр.	pK _b 5-HT _{2A}	pK _b 5-HT _{2B}	pK _b 5-HT _{2C}
13	7,1	5	НД
17	8,1	5,4	НД
18	7,6	6,7	НД
21	7,5	5	5
50	8,3	8,3	НД
57	8,2	6,9	НД
62	8,8	7,3	НД
63	7,8	6,3	НД
64	7,1	5	НД
69	6	5	НД
76	7	5	НД
78	7,1	5	НД
82	8,1	5,4	НД
100	7	5	НД

НД = не досліджували