



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- (45) Дата публикации и выдачи патента: 2010.12.30
 (21) Номер заявки: 200800525
 (22) Дата подачи: 2006.07.27

- (51) Int. Cl. A61K 31/505 (2006.01)
 C07D 487/04 (2006.01)
 C07D 239/74 (2006.01)
 C07D 239/26 (2006.01)
 C07D 471/18 (2006.01)
 C07D 487/18 (2006.01)
 C07D 471/04 (2006.01)
 A61K 31/506 (2006.01)
 A61K 31/517 (2006.01)
 A61K 31/519 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ ПИРИМИДИНА В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ СЕРОТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

- (31) 60/705,719
 (32) 2005.08.04
 (33) US
 (43) 2008.06.30
 (86) PCT/US2006/029437
 (87) WO 2007/019083 2007.02.15
 (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В. (BE)
- (72) Изобретатель:
Дворак Курт А., Рудольф Дейл А., Шайрман Брок Т. (US)
- (74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

- (56) US-A-3969355
 JP-A-03148265
 WO-A-0059510
 EP-A1-1211246
 WO-A-02072558

HERRERA A. ET AL.: "On the mechanism of reaction between ketones and nitriles. Unexpected results from benzyl nitriles", TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 58, no. 19, 6 May 2002 (2002-05-06), pages 3755-3764, XP004350399, ISSN: 0040-4020, Scheme 10, compound 23

DUBE, HENRY ET AL.: "Synthesis of chiral alpha.-aminoalkylpyrimidines using an enantioselective three-component reaction", SYNTHESIS, (12), 2015-2025 CODEN: SYNTBF; ISSN: 0039-7881, 2004, XP002411606, Scheme 4, compound 10

KAWAMURA, SHINICHI ET AL.: "Fused heterocycles, furo[3,2-d]pyrimidines and dihydropylopenta[d]pyrimidines, as potential new

herbicides", BIOSCIENCE, BIOTECHNOLOGY, AND BIOCHEMISTRY, 56(11), 1897-9
 CODEN: BBBIEJ; ISSN: 0916-8451, 1992, XP009076153, compounds 15, 18

HERRERA, ANTONIO ET AL.: "1H and 13C NMR spectral assignments of 2,4-diaryl-substituted cycloalkyl[d]pyrimidines", MAGNETIC RESONANCE IN CHEMISTRY, 40(4), 293-299 CODEN: MRCHEG; ISSN: 0749-1581, 2002, XP001248275, Scheme 1, compounds 2a-2c, 3b-c, 4a-c

VOITENKO, Z.V. ET AL.: "Conversions of 2-(2-oxocyclohexylcarbonyl)benzoic acid derivatives to pyrazolo[5,1-a]isoindole and pyrimidine rings", PHOSPHORUS, SULFUR AND SILICON AND THE RELATED ELEMENTS, 180(1), 163-177 CODEN: PSSLEC; ISSN: 1042-6507, 2005, XP001248745, Scheme 7, compounds XIIa-b

APPELL, MICHAEL ET AL.: "An Analysis of the Binding of Cocaine Analogues to the Monoamine Transporters Using Tensor Decomposition 3-D QSAR", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, 10(5), 1197-1206 CODEN: BMECEP; ISSN: 0968-0896, 2002, XP002411608, Compound 3e

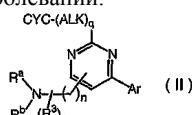
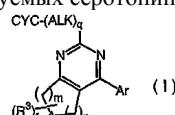
US-A-5137890
 WO-A-9747601
 EP-A1-1264820
 WO-A-9529909

BONHAUS D.W. ET AL.: "RS-127445: A SELECTIVE, HIGH AFFINITY, ORALLY BIOAVAILABLE 5-HT 2B RECEPTOR ANTAGONIST", BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, BASINGSTOKE, HANTS, GB, vol. 127, no. 5, July 1999 (1999-07), pages 1075-1082, XP000980373, ISSN: 0007-1188, the whole document

B1

014495

- (57) Некоторые пиримидинсодержащие соединения являются модуляторами серотониновых рецепторов, полезными при лечении опосредуемых серотонином заболеваний.



014495

B1

Область техники, к которой относится изобретение

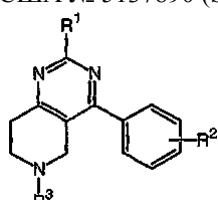
Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются модуляторами серотониновых рецепторов. Более конкретно, настоящее изобретение относится к соединениям пиримидина, которые являются модуляторами серотониновых рецепторов, полезных для лечения болезненных состояний, опосредуемых активностью серотониновых рецепторов.

Предпосылки создания изобретения

Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-HT) является основным нейротрансмиттером, проявляющим действие через множество рецепторов. На настоящий момент идентифицировано по меньшей мере пятнадцать различных рецепторов 5-HT в основном в результате клонирования гДНК, и такие рецепторы сгруппированы в семь семейств (5-HT₁-5HT₇) (Hoyer D. et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2002, 71, 533-554). Четырнадцать из пятнадцати клонированных рецепторов 5-HT экспрессируются в головном мозге. 5-HT вовлекается во многие болезненные состояния, в частности состояния центральной нервной системы, включая депрессию, тревогу, шизофрению, расстройства, связанные с приемом пищи, обсессивно-компульсивное расстройство, дисфункцию обучаемости и памяти, мигрень, хроническую боль, чувственное восприятие, двигательную активность, терморегуляцию, ноцицепцию, сексуальное поведение, секрецию гормонов и познавательную способность. Идентификация множества рецепторов 5-HT обеспечивает возможность характеризовать существующие лечебные средства согласно представлению о действии через серотонинергическую систему. В результате это привело к пониманию того, что многие лекарственные средства обладают неселективными свойствами (Roth B.L. et al., *Neuroscientist*, 2000, 6(4), 252-262). Например, антипсихотические лекарственные средства клозапин, хлорпромазин, галоперидол и оланzapин обнаруживают аффинность в отношении нескольких серотониновых рецепторов в дополнение к другим семействам рецепторов. Подобное поведение отмечено для антидепрессантов, включая имипрамин, нортриптиллин, флуоксетин и сертралин. Подобным образом средство против мигрени суматриптан обнаруживает высокую аффинность в отношении нескольких серотониновых рецепторов. Хотя отсутствие селективности часто вносит вклад в благоприятный терапевтический результат, оно также может вызвать нежелательные и дозоограничивающие побочные эффекты (Stahl S.M., *Essential Psychopharmacology*, 2nd ed., Cambridge University Press, Cambridge, U.K., 2000). Так, ингибирование поглощения серотонина и норэpineфрина вместе с блокадой рецептора 5-HT₂ ответственно за терапевтическое действие трициклических антидепрессантов. Напротив, их блокада рецепторов гистамина H₁, мускариновых и альфа-адреноергических рецепторов может привести к седативному действию, неясному зрению и ортостатической гипертензии соответственно. Подобным образом, считается, что атипичные антипсихотические средства, в том числе оланzapин и клозапин, оказывают положительное терапевтическое действие, связанное с их воздействием на рецепторы 5-HT₂, D₂ и 5-HT₇. Напротив, их предрасположенность к побочным эффектам имеет место из-за их аффинности в отношении ряда дофаминергических, серотонинергических и адренергических рецепторов.

Следовательно, более селективные лиганды обладают потенциалом для ослабления нежелательной фармакологии и обеспечивают новые способы лечения. Важнее, что возможность получать соединения с известной селективностью в отношении рецепторов создает перспективу направленности многих лечебных механизмов и улучшение клинических ответов с одним лекарственным средством.

4-Фенилтетрагидропиридо[4,3-*d*]пиримидины и их применимость при лечении желудочно-кишечных заболеваний описаны в патенте США № 5137890 (Sanfilippo et al.).

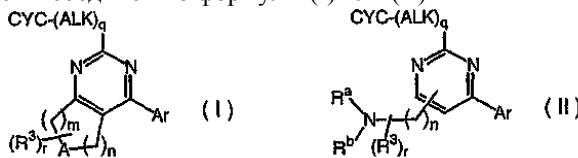


Особенности и преимущества изобретения очевидны для специалиста в данной области. Основываясь на раскрытии изобретения, включающем краткое изложение сущности изобретения, подробное описание, описание уровня техники, примеры и формулу изобретения, специалист в данной области сможет осуществить модификации и адаптации для различных условий и применений. Публикации, указанные в описании, включены в него посредством ссылок.

В данном описании описан ряд соединений пиримидина, способных модулировать активность серотониновых рецепторов.

Сущность изобретения

Изобретение относится к соединению формулы (I) или (II)



где m равен 1, 2 или 3;

n равен 1, 2 или 3;

в случае когда m и n присутствуют оба, $m+n$ больше или равно 2 и меньше или равно 4;

R^a и R^b представляют собой, независимо, -H, -C₁₋₇алкил или -C₃₋₇циклоалкил или R^a и R^b , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил или пиперазинил, где каждый из R^a и R^b , необязательно и независимо, замещен -C₁₋₄алкилом;

q равен 0 или 1;

A представляет собой >NR¹, >CHNR^cR^d, >CHOH или -CH₂-, где

R^1 выбирают из группы, состоящей из -H, -C₁₋₇алкила, -C₃₋₇циклоалкила и бензила, где каждый алкил, циклоалкил или бензил необязательно моно-, ди- или тризамещен R^e ;

R^e выбирают из группы, состоящей из -C₁₋₄алкила, -C₂₋₄алкенила, -C₂₋₄алкинила, -C₃₋₆циклоалкила, галогена, -CF₃, -OH, -OC₁₋₄алкила, -OCF₃, -N(R^f)R^g (где R^f и R^g представляют собой, независимо, -H или -C₁₋₄алкил или R^f и R^g, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил или пиперазинил), -C(O)N(R^f)R^g, -N(R^h)C(O)R^h, -N(R^h)SO₂C₁₋₇алкила (где R^h представляет собой -H или -C₁₋₄алкил или два R^h в одном и том же заместителе, взятые вместе с амидогруппой, к которой они присоединены, образуют другое алифатическое 4-6-членное кольцо), -S(O)₀₋₂C₁₋₄алкила, -SO₂N(R^f)R^g, -SCF₃, -C(O)C₁₋₄алкила, -CN, -COOH и -COOC₁₋₄алкила;

R^c и R^d независимо выбирают из группы, состоящей из -H, -C₁₋₇алкила, -C₃₋₇циклоалкила, -C₃₋₇циклоалкилC₁₋₇алкила, или R^c и R^d , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил или пиперазинил, где каждый R^c и R^d , необязательно и независимо, замещен R^e ;

R^3 представляет собой -C₁₋₄алкил, -C₂₋₄алкенил или бензил, каждый из которых необязательно замещен -C₁₋₃алкилом, -OH или галогеном, или два заместителя R³, взятые вместе, образуют C₂₋₅алкилен, необязательно замещенный -C₁₋₃алкилом, -OH или галогеном;

$i=0$ или целому числу, меньше или равному $m+n+1$;

Аг представляет собой арильное или гетероарильное кольцо, выбранное из группы, состоящей из:

а) фенила, необязательно моно-, ди- или тризамещенного Rⁱ, или дизамещенного у соседних атомов углерода группой -OC₁₋₄алкилен-O-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(C₁₋₄алкил)- или -(CH₂)₁₋₂N(C₁₋₄алкил)(CH₂)-;

R^i выбирают из группы, состоящей из -C₁₋₇алкила, -C₂₋₇алкенила, -C₂₋₇алкинила, -C₃₋₇циклоалкила, галогена, -CF₃, -OH, -OC₁₋₇алкила, -OCF₃, -OC₃₋₇алкенила, -OC₃₋₇алкинила, -N(R^j)R^k (где R^j и R^k представляют собой, независимо, -H или -C₁₋₄алкил), -CON(R^j)R^k, -N(R^j)C(O)R^k, -N(R^j)SO₂C₁₋₆алкила, -S(O)₀₋₂C₁₋₆алкила, -SO₂N(R^j)R^k, -SCF₃, -C(O)C₁₋₆алкила, -NO₂, -CN, -COOH и -COOC₁₋₇алкила;

б) моноциклической ароматической углеводородной группы с пятью атомами в кольце, с атомом углерода, который является точкой присоединения, с одним атомом углерода, замененным >O, >S, >NH или >N(C₁₋₄алкилом), содержащей до двух дополнительных атомов углерода, необязательно замененных -N=, необязательно моно- или дизамещенной Rⁱ;

с) моноциклической ароматической углеводородной группы с шестью атомами в кольце, с атомом углерода, который является точкой присоединения, с одним или двумя атомами углерода, замененными -N=, необязательно моно- или дизамещенной Rⁱ;

д) фенила или пиридила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фенила, фенокси, пиридила, тиофенила, оксазолила и тетразолила, где образовавшаяся замещенная группа необязательно дополнительно моно-, ди- или тризамещена Rⁱ;

ALK представляет собой разветвленный или линейный C₁₋₇алкилен, C₂₋₇алкенилен, C₂₋₇алкинилен, C₃₋₇циклоалкилен или C₃₋₇циклоалкенилен, необязательно моно-, ди- или тризамещенный R^m;

R^m выбирают из группы, состоящей из галогена, -CF₃, -OH, -OC₁₋₇алкила, -OC₃₋₇циклоалкила, -OCF₃, -N(R^p)R^s (где R^p и R^s представляют собой, независимо, -H или -C₁₋₇алкил), -CON(R^p)R^s, -N(R^t)C(O)R^t, -N(R^t)SO₂C₁₋₆алкила (где R^t представляет собой -H или -C₁₋₇алкил), -S(O)₀₋₂C₁₋₆алкила, -SO₂N(R^p)R^s, -SCF₃, -CN, -NO₂, -C(O)C₁₋₇алкила, -COOH и -COOC₁₋₇алкила;

CYC представляет собой -H или кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из:

i) фенила, необязательно моно-, ди- или тризамещенного R^u или дизамещенного у соседних атомов углерода группой -OC₁₋₄алкилен-O-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(C₁₋₄алкил)- или -(CH₂)₁₋₂N(C₁₋₄алкил)(CH₂)-;

R^u выбирают из группы, состоящей из -C₁₋₇алкила, -C₃₋₇циклоалкила, фенила, бензила, галогена, -CF₃, -OH, -OC₁₋₇алкила, -OC₃₋₇циклоалкила, -O-фенила, -O-бензила, -OCF₃, -N(R^v)R^w (где R^v и R^w представляют собой, независимо, -H или -C₁₋₇алкил, или R^v и R^w, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил или пиперазинил, где каждый R^v и R^w, необязательно и независимо, замещен -OH или -C₁₋₇алкилом), -CON(R^v)R^w, -N(R^x)C(O)R^x, -N(R^x)SO₂C₁₋₆алкила (где R^x представляет собой -H или -C₁₋₇алкил или два R^x в одном и том же заместителе, взятые вместе с амидогруппой, к которой они присоединены, образуют другое алифатическое 4-6-членное кольцо), -N(SO₂C₁₋₆алкил)₂, -S(O)₀₋₂C₁₋₆алкила, -SO₂N(R^v)R^w, -SCF₃, -C(O)C₁₋₆алкила,

-NO₂, -CN, -COOH и -COOC₁₋₇алкила;

ii) моноциклической ароматической углеводородной группы с пятью атомами в кольце, с атомом углерода, который является точкой присоединения, с одним атомом углерода, замененным >O, >S, >NH или >N(C₁₋₄алкилом), содержащей до одного дополнительного атома углерода, необязательно замененного -N=, необязательно моно- или дизамещенной R^u;

iii) моноциклической ароматической углеводородной группы с шестью атомами в кольце, с атомом углерода, который является точкой присоединения, с одним или двумя атомами углерода, замененными -N=, необязательно моно- или дизамещенной R^u; и

iv) неароматического гетероциклического 4-8-членного кольца, причем указанное кольцо имеет 0, 1 или 2 несмежных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, S, -N=, >NH и >N(C₁₋₄алкила), содержит 0, 1 или 2 двойные связи, имеет 0, 1 или 2 углеродных члена, представляющих собой карбонил, необязательно содержит один атом углерода, который образует мостик, имеет 0-5 заместителей R^u, и где в случае когда q=0, указанное кольцо содержит атом углерода, который является точкой присоединения;

и его энантиомерам, диастереомерам, гидратам, сольватам и фармацевтически приемлемым солям, сложным эфирам и амидам при условии, что в формуле (I):

(a) когда ALK представляет собой метилен, этилен, пропилен или изопропилен, CYC представляет собой -H, Ar представляет собой фенил или монозамещенный фенил, m=2, n=1 и A представляет собой >NR¹, тогда R¹ не является -C₁₋₄алкилом или бензилом;

(b) когда q=0, CYC представляет собой фенил, Ar представляет собой фенил или 3-хлорфенил, m=2 и n=1, тогда A не является незамещенным -CH₂-; и

(c) когда q=0, CYC представляет собой 2-пиридинил, Ar представляет собой 2-пиридинил, m=2 и n=1, тогда A не является незамещенным -CH₂-.

Изомерные формы соединений формулы (I) и (II) и их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры и амиды входят в объем настоящего изобретения, и подразумевается, что ссылка в данном описании на одну из таких изомерных форм относится по меньшей мере к одной из таких изомерных форм. Специалисту в данной области будет ясно, что соединения по данному изобретению могут существовать, например, в форме отдельного изомера, в то время как другие соединения могут существовать в форме региоизомерной смеси.

Настоящее изобретение относится к способам лечения или предупреждения заболеваний и состояний, опосредуемых серотониновыми рецепторами, в частности подтипами рецепторов 5-HT₇ и/или 5-HT₂.

Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения и способам применения таких композиций при лечении или предупреждении болезненных состояний, опосредуемых серотониновыми рецепторами, в частности подтипами рецепторов 5-HT₇ и/или 5-HT₂.

Соединения настоящего изобретения могут быть использованы в комбинации с другими лечебными средствами в качестве метода комбинированной терапии, включая применение в комбинации с селективными ингибиторами повторного поглощения серотонина (SSR), антидепрессантами, ингибиторами повторного поглощения норэpineфрина (NRI), седативными средствами, ингибиторами моноаминооксидазы (MAO) или трициклическими антидепрессантами (TCA).

Другие особенности и преимущества изобретения станут очевидны из подробного описания и примеров, приведенных ниже, и прилагаемой формулы изобретения.

Подробное описание изобретения

Особенно предпочтительные соединения настоящего изобретения включают соединение формулы (I) или (II) или его энантиомер, диастереомер, гидрат, сольват или его фармацевтически приемлемую соль, амид или эфир, где m , n , R^a , R^b , q , A , R^3 , r , Ar , ALK и CYC имеют любое значение из определенных выше и их эквивалентов или по меньшей мере одно из приведенных ниже значений и их эквивалентов. Такие значения можно использовать в соответствующем случае с любым из определений, пунктов формулы изобретения или вариантов осуществления, указанных в данном описании.

Предпочтительно $m=1$ и $n=1$.

Предпочтительно $m=1$ и $n=2$.

Предпочтительно $m=2$ и $n=1$.

Предпочтительно $m=2$ и $n=2$.

Предпочтительно $m=1$ и $n=3$.

Предпочтительно $m=3$ и $n=1$.

Предпочтительно в формуле (II) $n=1$.

Предпочтительно в формуле (II) $n=2$.

Предпочтительно $q=1$.

Предпочтительно $-N(R^a)R^b$ представляет собой амино, метиламино, этиламино, изопропиламино, диметиламино, диэтиламино, дизопропиламино, циклопропиламино, циклопентиламино, пиперидинил, пирролидинил, мофролинил, тиомофролинил или пiperазинил.

Более предпочтительно $-N(R^a)R^b$ представляет собой амино, метиламино, диметиламино или N -метилпiperазинил.

Предпочтительно A представляет собой $>NR^1$.

Предпочтительно R^1 выбирают из группы, состоящей из водорода, метила, этила, изопропила, бутила, гексила, циклопропила, циклобутила, циклопентила и бензила, каждый из которых необязательно моно-, ди- или тризамещен R^e .

Более предпочтительно R^1 , необязательно замещенный R^e , выбирают из группы, состоящей из водорода, метила, этила, изопропила и бензила.

Еще более предпочтительно R^1 представляет собой водород или метил.

Предпочтительно R^3 , необязательно замещенный, выбирают из группы, состоящей из метила, этила, пропила, изопропила, бутила, метилена, аллила и бензила. Альтернативно, два заместителя R^3 , взятые вместе, образуют этилен.

Более предпочтительно R^3 представляет собой метил.

Предпочтительно r равен 0, 1 или 2.

Предпочтительно Ar , необязательно замещенный, выбирают из группы, состоящей из:

а) фенила, 5-, 6-, 7-, 8-бензо-1,4-диоксанила, 4-, 5-, 6-, 7-бензо-1,3-диоксолила, 4-, 5-, 6-, 7-индолинила, 4-, 5-, 6-, 7-изоиндолинила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-, -5-, -6- или -7-ила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-, -5-, -6- или -7-ила;

б) фуанила, оксазолила, изоксазолила, 1,2,3-оксациазолила, 1,2,4-оксациазолила, 1,2,5-оксациазолила, 1,3,4-оксациазолила, тиофенила, тиазолила, изотиазолила, пирролила, имидазолила, пиразолила, 1,2,3-триазолила, 1,2,4-триазолила;

с) пиридинила, пиридинил- N -оксида, пиразинила, пирамидинила, пиридазинила и

д) бифенила и 4-тетразолилфенила.

Более предпочтительно Ar , необязательно замещенный, выбирают из группы, состоящей из фенила, пиридила, тиофен-2-ила и тиофен-3-ила.

Конкретный Ar можно выбрать из группы, состоящей из фенила, 2-метоксифенила, 3-метоксифенила, 4-метоксифенила, 2-метилфенила, 3-метилфенила, 4-метилфенила, 4-этилфенила, 2-хлорфенила, 3-хлорфенила, 4-хлорфенила, 2-фторфенила, 3-фторфенила, 4-фторфенила, 2-бромфенила, 3-бромфенила, 4-бромфенила, 2-трифторметилфенила, 3-трифторметилфенила, 4-трифторметилфенила, 3-трифторметоксифенила, 4-трифторметоксифенила, 3-цианофенила, 4-цианофенила, 3-ацетилфенила, 4-ацетилфенила, 3,4-дифторфенила, 3,4-дихлорфенила, 2,3-дифторфенила, 2,3-дихлорфенила, 2,4-дифторфенила, 2,4-дихлорфенила, 3-нитрофенила, 4-нитрофенила, 3-хлор-4-фторфенила, 3-фтор-4-хлорфенила, бензо[1,3]диоксол-4- или -5-ила, 3-гидроксифенила, 4-гидроксифенила, 4-гидрокси-2-метилфенила, 4-гидрокси-3-фторфенила, 3,4-дигидроксифенила, 4-диметиламинофенила, 4-карбамоилфенила, 4-фтор-3-метилфенила, 2-феноксифенила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, 5-метилфуран-2-ила, тиофен-2-ила, тиофен-3-ила, 5-хлортиофен-2-ила, 5-метилтиофен-2-ила, 5-хлортиофен-3-ила, 5-метилтиофен-3-ила, оксазол-2-ила, 4,5-диметилоксазол-2-ила, тиазол-2-ила, 3Н-[1,2,3]триазол-4-ила, 2Н-пиразол-3-ила, 1Н-пиразол-4-ила, 4-пиридила, 5-фторпиридин-2-ила, 4'-хлорбифенила и 4-тетразолилфенила.

Предпочтительно ALK, необязательно замещенный, выбирают из группы, состоящей из метилена, этилена, пропилена, бутилена, втор-бутилена, трет-бутилена, пентилена, 1-этилпропилена, 2-этилпропилена, 2-этилбутилена, изопропилена, бут-3-енилена, изобутилена, 3-метилбутилена, аллилена, проп-2-инилена, циклопропилена, циклобутилена, циклопентилена, циклогексилена и циклогептилена.

Конкретный ALK можно выбрать из группы, состоящей из метилена, гидроксиметилена, фторметилена, дифторметилена, трифторметилметилена, 2,2,2-трифторметилэтилена, метоксикарбонилметила, метилкарбамоилметила, этилена, 2-диметиламиноэтилена, 2-цианоэтилена, 2-метоксиэтилена, 1-карбоксиэтилена, пропилена, 3-метоксикарбонилпропилена, 3-карбоксипропилена, изопропилена, 1-фтор-1-метилэтилена, 1-гидрокси-1-метилэтилена, 1-карбокси-1-метилэтилена, 1-этилпропилена, 2-этилпропилена, бутилена, трет-бутилена, втор-бутилена, изобутилена, 4-гидроксибутилена, 4-метоксикарбонилбутилена, 4-карбоксибутилена, 2-этилбутилена, 3-метилбутилена, проп-2-инилена, бут-3-енилена, пентилена, 5-гидроксипентилена, циклопропилена, циклобутилена, циклопентилена, циклопентенилена, 3,3-дифторцикlopентилена, 3-гидроксициклогексилена, 4-фторциклогексилена, 4,4-дифторциклогексилена и 1-метилциклопропилена.

Предпочтительно CYC, необязательно замещенный, представляет собой водород или представляет собой кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из:

i) фенила, 5-, 6-, 7-, 8-бензо-1,4-диоксанила, 4-, 5-, 6-, 7-бензо-1,3-диоксолила, 4-, 5-, 6-, 7-индолинила, 4-, 5-, 6-, 7-изоиндолинила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-, -5-, -6- или -7-ила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-, -5-, -6- или -7-ила;

ii) фуанила, оксазолила, изоксазолила, 1,2,3-оксалиазолила, 1,2,4-оксациазолила, 1,2,5-оксадиазолила, 1,3,4-оксадиазолила, тиофенила, тиазолила, изотиазолила, пирролила, имидазолила, пиразолила, 1,2,3-триазолила, 1,2,4-триазолила;

iii) пиридинила, пиридинил-N-оксида, пиразинила, пиримидинила, пиридазинила и

iv) пирролинила, пирролидинила, пиразолинила, пиперидинила, гомопиперидинила, азепанила, тетрагидрофуанила, тетрагидропирианила, пиперазинила, морфолинила, тиоморфолинила и пиперидонила.

Более предпочтительно CYC, необязательно замещенный, выбирают из группы, состоящей из водорода, фенила, тиофен-2-ила, тиофен-3-ила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, пиридинила, пиперидин-1-, -2-, -3- или -4-ила, 2-пирролин-2-, -3-, -4- или -5-ила, 3-пирролин-2- или -3-ила, 2-пиразолин-3-, -4- или -5-ила, тетрагидрофуран-3-ила, морфолин-2-, -3- или -4-ила, тиоморфолин-2-, -3- или -4-ила, пиперазин-1-, -2-, -3- или -4-ила, пирролидин-1-, -2- или -3-ила и гомопиперидинила.

Наиболее предпочтительно CYC, необязательно замещенный, выбирают из группы, состоящей из водорода, фенила, пиридила, тиофен-2-ила, тиофен-3-ила, тетрагидропирианила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, тетрагидрофуран-3-ила и пиперидинила.

Конкретный CYC можно выбрать из группы, состоящей из водорода, фенила, 2-метоксифенила, 3-метоксифенила, 4-метоксифенила, 2-метилфенила, 3-метилфенила, 4-метилфенила, 4-этилфенила, 2-хлорфенила, 3-хлорфенила, 4-хлорфенила, 2-фторфенила, 3-фторфенила, 4-фторфенила, 2-бромфенила, 3-бромфенила, 4-бромфенила, 2-трифторметилфенила, 3-трифторметилфенила, 4-трифторметилфенила, 3-трифторметоксифенила, 4-трифторметоксифенила, 2-цианофенила, 3-цианофенила, 4-цианофенила, 3-ацетилфенила, 4-ацетилфенила, 3,4-дифторфенила, 3,4-дихлорфенила, 2,3-дифторфенила, 2,3-дихлорфенила, 2,4-дифторфенила, 2,4-дихлорфенила, 2,6-дифторфенила, 2,6-дихлорфенила, 2,6-диметилфенила, 2,4,6-трифторметилфенила, 2,4,6-трихлорфенила, 3,4,5-триметоксифенила, 4-фтор-3-метилфенила, 3-нитрофенила, 4-нитрофенила, 4-метил-3-фторфенила, 3,4-диметилфенила, 4-метокси-3-фторфенила, 4-метокси-2-метилфенила, 3-аминофенила, 4-аминофенила, 4-карбометоксифенила, 3-метансульфониламинофенила, 4-метансульфониламинофенила, 3-диметансульфониламинофенила, 4-диметансульфониламинофенила, тиофен-2-ила, тиофен-3-ила, 5-хлортиофен-2-ила, бензо[1,3]диоксол-4- или -5-ила, тетрагидрофуран-3-ила, тетрагидропиран-2-, -3- или -4-ила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, 5-карбоксиэтилфуран-2-ила, пиперидинила, 3,4-бис-бензилоксифенила, 2-гидроксифенила, 3-гидроксифенила, 4-гидроксифенила, 4-гидрокси-2-метилфенила, 4-гидрокси-3-фторфенила, 3,4-дигидроксифенила, 1-пиперидинила, 4-пиперидинила и 1-метил-4-пиперидинила.

В одном варианте осуществления формулы (I) CYC-(ALK)_q- представляет собой -C₃₋₈циклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (I) CYC-(ALK)_q- не является метилом, этилом, пропилем или изопропилем, когда А представляет собой >NR¹.

В другом варианте осуществления формулы (I) CYC-(ALK)_q- не является метилом, этилом, пропилем или изопропилем.

В другом варианте осуществления формулы (I) m не равен 2.

В другом варианте осуществления формулы (I) A не является незамещенным -CH₂-⁻, когда q=0.

Соединения формул (I) и (II) включают соединения, которые удовлетворяют любой комбинации определений, приведенных в данном описании, и их эквивалентов.

Подразумевается, что символ ">", когда используется непосредственно перед атомом, означает, что атом, непосредственно следующий за указанным символом, является двухвалентным.

Подразумевается, что некоторые соединения, указанные в данном описании, являются хиральными и/или имеют геометрические изомерные центры, например Е- и Z-изомеры. Настоящее изобретение охватывает все такие оптические изомеры, включая диастереомеры и рацемические смеси, атропоизомеры и геометрические изомеры и их смеси, обладающие активностью, которая характеризует соединения данного изобретения. Кроме того, некоторые соединения, указанные в данном описании, могут существовать как в сольватированной, так и в несольватированной форме. Подразумевается, что данное изобретение охватывает все такие сольватированные и несольватированные формы, обладающие активностью, которая характеризует соединения данного изобретения.

Соединения по настоящему изобретению, модифицированные для того, чтобы их можно было обнаруживать некоторыми аналитическими методами, также входят в объем данного изобретения. Соединения настоящего изобретения можно метить радиоактивными элементами, такими как ^{125}I , ^{18}F , ^{11}C , ^{64}Cu , ^3H , ^{14}C и т.п., для применения при получении изображения или для лечения пациентов облучением. Примером таких соединений является меченное изотопом соединение, такое как соединение, меченное изотопом ^{18}F , которое можно использовать в качестве зонда в методах детекции и/или визуализации изображения, таких как позитронэмиссионная томография (PET) и эмиссионная компьютерная томография одиночных фотонов (SPECT).

Предпочтительно соединения настоящего изобретения, меченные ^{18}F или ^{11}C , можно использовать в качестве молекулярного зонда в позитронэмиссионной томографии (PET) для исследования опосредуемых серотонином расстройств. Альтернативно, соединения настоящего изобретения, меченные ^{14}C , можно использовать при метаболических исследованиях. Другим примером таких соединений является меченное изотопом соединение, такое как соединение, меченное дейтерием и/или тритием, которое можно использовать в исследованиях кинетики реакций. Соединения, описанные в данном описании, можно ввести во взаимодействие с соответствующим содержащим функциональную группу радиоактивным реагентом с использованием обычной химии и получить меченные радиоактивными изотопами соединения.

Предпочтительные соединения, которые представляют собой пиримидины, выбирают из группы, включающей следующие соединения.

Пример	Химическое название
1	2-трет-Бутил-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d] пиримидин
2	2-Бензил-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d] пиримидин
3	Гидрохлорид 2-втор-бутил-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d] пиримидина
4	Гидрохлорид 2-втор-бутил-4-п-толил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d] пиримидина
5	Гидрохлорид 2-цикlobутил-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d] пиримидина
6	2-Циклобутил-4-п-толил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d] пиримидин
7	2-Циклопропил-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d] пиримидин
8	2-Бензил-4-п-толил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d] пиримидин
9	2-Бензил-4-(4-трифторметилфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d] пиримидин
10	2-Бензил-4-(3,4-дифторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d] пиримидин
11	2-Бензил-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d] пиримидин
12	2-Бензил-4-(3-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d] пиримидин
13	2-(4-Фторбензил)-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d] пиримидин
14	2-(4-Фторбензил)-4-(4-фторфенил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d] пиримидин
15	4-[2-(4-Фторбензил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d] пиримидин-4-ил] бензонитрил
16	4-[2-(4-Фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d] пиримидин-4-ил] бензонитрил
17	2-Циклопентил-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d] пиримидин

18	2-Циклопентил-4-п-толил-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d]пиrimидин
19	2-Циклопентил-4-(4-метоксифенил)-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d]пиrimидин
20	4-(2-Циклопентил-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d]пиrimидин-4-ил)бензонитрил
21	Гидрохлорид 4-(4-Фторфенил)-2-изопропил-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d]пиrimидина
22	4-(4-Фторфенил)-2-изопропил-6-метил-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d]пиrimидин
23	Гидрохлорид 4-(3, 4-дихлорфенил)-2-изопропил-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d]пиrimидина
24	Гидрохлорид 4-(3, 4-дифторфенил)-2-изопропил-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d]пиrimидина
25	4-(3-Фторфенил)-2-изопропил-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d]пиrimидин
26	4-(2-Фторфенил)-2-изопропил-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d]пиrimидин
27	4-(2, 4-Дифторфенил)-2-изопропил-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d]пиrimидин
28	2-Изопропил-4-п-толил-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d]пиrimидин
29	4-(4-Хлорфенил)-2-изопропил-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d]пиrimидин
30	2-Изопропил-4-(4-метоксифенил)-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d]пиrimидин
31	2-Изопропил-4-фенил-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d]пиrimидин
32	2-Изопропил-4-(4-трифторметилфенил)-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d]пиrimидин
33	2-Изопропил-4-(2-феноксифенил)-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d]пиrimидин
34	2-Изобутил-4-тиофен-3-ил-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d]пиrimидин

35	2-Изобутил-4-тиофен-2-ил-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d] пиrimидин
36	2-Изобутил-4-пиридин-4-ил-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d] пиrimидин
37	4-(4-Фторфенил)-2-изобутил-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d] пиrimидин
38	2-Изобутил-4-п-толил-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d] пиrimидин
39	4-(4-Фтор-3-метилфенил)-2-изобутил-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d] пиrimидин
40	4-(2-Изобутил-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d] пиrimидин-4-ил) бензонитрил
41	2-Изобутил-4-(4-метоксифенил)-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d] пиrimидин
42	Гидрохлорид 2-втор-бутил-4-(2-фторфенил)-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d] пиrimидина
43	2-втор-Бутил-4-(3-фторфенил)-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d] пиrimидин
44	2-втор-Бутил-4-(4-метоксифенил)-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d] пиrimидин
45	2-втор-Бутил-4-(4-трифторметоксифенил)-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d] пиrimидин
46	2-Циклопентил-4-(4-фторфенил)-6, 7, 8, 9-тетрагидро-5Н-пиrimидо[4, 5-d] азепин
47	2-Циклопентил-4-п-толил-6, 7, 8, 9-тетрагидро-5Н-пиrimидо[4, 5-d] азепин
48	2-Циклопентил-4-(4-метоксифенил)-6, 7, 8, 9-тетрагидро-5Н-пиrimидо[4, 5-d] азепин
49	4-(2-Циклопентил-6, 7, 8, 9-тетрагидро-5Н-пиrimидо[4, 5-d] азепин-4-ил) бензонитрил
50	Гидрохлорид 4-(4-фторфенил)-2-изопропил-6, 7, 8, 9-тетрагидро-5Н-пиrimидо[4, 5-d] азепина
51	4-(4-Хлорфенил)-2-метил-6, 7, 8, 9-тетрагидро-5Н-пиrimидо[4, 5-d] азепин

52	2-Метил-4-фенил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиrimидо[4,5-d]азепин
53	4-(3-Хлорфенил)-2-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиrimидо[4,5-d]азепин
54	2-Бензил-4-(4-фторфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиrimидо[4,5-d]азепин
55	2-Бензил-4-п-толил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиrimидо[4,5-d]азепин
56	2-Бензил-4-(4-трифторметилфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиrimидо[4,5-d]азепин
57	2-(4-Фторбензил)-4-(4-фторфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиrimидо[4,5-d]азепин
58	2-Циклопентил-4-(4-фторфенил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиrimидо[4,5-d]азепин
59	2-Циклопентил-7-метил-4-п-толил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиrimидо[4,5-d]азепин
60	2-Циклопентил-4-(4-метоксифенил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиrimидо[4,5-d]азепин
61	2-Бензил-7-метил-4-п-толил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиrimидо[4,5-d]азепин
62	2-(4-Фторбензил)-4-(4-фторфенил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиrimидо[4,5-d]азепин
63	2-(4-Фторбензил)-4-(4-фторфенил)-7-метил-9-метилен-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиrimидо[4,5-d]азепин
64	Гидрохлорид 2-бензил-4-(4-фторфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиrimидо[4,5-c]азепина
65	Гидрохлорид 4-(4-фторфенил)-2-изопропил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиrimидо[4,5-c]азепина
66	Гидрохлорид 2-изопропил-4-п-толил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиrimидо[4,5-c]азепина
67	2-Изопропил-4-(4-метоксифенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиrimидо[4,5-c]азепин
68	2-Изопропил-4-фенил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиrimидо[4,5-c]азепин

69	Гидрохлорид 2-бензил-4-(4-фторфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиrimидо-1,3,6-триазабензоциклогептена
70	Гидрохлорид 2,7-дibenзил-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиrimидина
71	2,7-Дibenзил-4-п-толил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиrimидин
72	2,7-Дibenзил-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиrimидин
73	2,7-Дibenзил-4-(4-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиrimидин
74	7-Бензил-4-(4-фторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиrimидин
75	7-Бензил-2-изопропил-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиrimидин
76	Гидрохлорид 2-бензил-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиrimидина
77	Гидрохлорид 2-бензил-4-п-толил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиrimидина
78	2-Бензил-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиrimидин
79	2-Бензил-4-(4-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиrimидин
80	Гидрохлорид 4-(4-фторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиrimидина
81	2-Изопропил-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиrimидин
82	Гидрохлорид 2-бензил-4-(4-фторфенил)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиrimидина
83	2-Бензил-4-(4-фторфенил)-7-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиrimидина
84	Гидрохлорид 4-(4-фторфенил)-2-изопропил-7-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиrimидина
85	2-Изопропил-7-метил-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиrimидин

86	Гидрохлорид 7-бензил-2-изопропил-4-(5-метилтиофен-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиrimидина
87	Гидрохлорид 7-бензил-2-изопропил-4-тиофен-3-ил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиrimидина
88	Гидрохлорид 2-изопропил-4-(5-метилтиофен-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиrimидина
89	Гидрохлорид 2-изопропил-4-тиофен-3-ил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиrimидина
90	Гидрохлорид 2-изопропил-7-метил-4-(5-метилтиофен-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиrimидина
91	Гидрохлорид 2-изопропил-7-метил-4-тиофен-3-ил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиrimидина
92	6-Бензил-4-(4-фторфенил)-2-изопропил-8-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин
93	6-Бензил-4-(3-хлор-4-фторфенил)-2-изопропил-8-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин
94	6-Бензил-2-изопропил-8-метил-4-п-толил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин
95	6-Бензил-2-изопропил-8-метил-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин
96	6-Бензил-2-изопропил-8-метил-4-(4-трифторметилфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин
97	6-Бензил-4-(4-хлорфенил)-2-изопропил-8-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин
98	6-Бензил-2-изопропил-8-метил-4-тиофен-3-ил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин
99	6-Бензил-4-(4'-хлорбифенил-4-ил)-2-изопропил-8-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин
100	Гидрохлорид 4-(4-фторфенил)-2-изопропил-8-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидина
101	Гидрохлорид 4-(3-хлор-4-фторфенил)-2-изопропил-8-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидина
102	Гидрохлорид 2-изопропил-8-метил-4-п-толил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидина

103	2-Изопропил-8-метил-4-фенил-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d]пиrimидин
104	2-Изопропил-8-метил-4-(4-тритформетилфенил)-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d]пиrimидин
105	2-Изопропил-8-метил-4-тиофен-3-ил-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d]пиrimидин
106	Гидрохлорид 4-(4-фторфенил)-2-изопропил-6, 7-дигидро-5Н-пирроло[3, 4-d]пиrimидина
107	4-(4-Фторфенил)-2-изопропил-7-пирролидин-1-ил-5, 6, 7, 8-тетрагидрохиназолин
108	Гидрохлорид [4-(4-Фторфенил)-2-изопропил-5, 6, 7, 8-тетрагидрохиназолин-7-ил]метиламина
109	Гидрохлорид [4-(4-Фторфенил)-2-изопропил-5, 6, 7, 8-тетрагидрохиназолин-6-ил]метиламина
110	4-(4-Фторфенил)-2-изопропил-5, 6, 7, 8-тетрагидрохиназолин-7-ол
111	4-(4-Фторфенил)-2-изопропил-5, 6, 7, 8-тетрагидрохиназолин
112	(2-Бензил-6-п-толилпиrimидин-4-илметил)диметиламин
113	2-Бензил-4-(4-метилпиперазин-1-илметил)-6-п-толилпиrimидин
114	[6-(4-Фторфенил)-2-изопропилпиrimидин-4-илметил]метиламин
115	2-(2-Бензил-6-п-толилпиrimидин-4-ил)этиламин
116	[2-(4-Фторбензил)-4-п-толилпиrimидин-5-илметил]диметиламин
117	4-(4-Фторфенил)-2-фенил-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d]пиrimидин
118	2-(3, 3-Дифторцикlopентил)-4-(4-Фторфенил)-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d]пиrimидин
119	4-(4-Фторфенил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d]пиrimидин
120	4-(4-Фторфенил)-2-(2-пиперидин-1-илэтил)-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d]пиrimидин

121	2-(1-Фтор-1-метилэтил)-4-(4-Фторфенил)-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d] пирамидин
122	3-(4-Фторфенил)-5-изопропил-4, 6, 12-триазатрицикло[7.2.1.0 ^{2,7}]додека-2, 4, 6-триен
123	7-(4-Фторфенил)-5-изопропил-4, 6, 13-триазатрицикло[8.2.1.0 ^{3,8}]тридека-3, 5, 7-триен
124	4-(4-Фторфенил)-2-(тетрагидропиран-4-ил)-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d] пирамидин
125	4-(4-Фторфенил)-2-(тетрагидропиран-3-ил)-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d] пирамидин
126	4-(4-Фторфенил)-2-(2-метоксиэтил)-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d] пирамидин
127	2-[4-(4-Фторфенил)-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d] пирамидин-2-ил]пропан-2-ол
128	4-(4-Фторфенил)-2-(1-метил-1-фенилэтил)-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d] пирамидин
129	2-Циклопент-3-енил-4-(4-Фторфенил)-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d] пирамидин
130	3-[4-(4-Фторфенил)-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d] пирамидин-2-ил]циклогексанол
131	4-(4-Фторфенил)-2-пиперидин-4-ил-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d] пирамидин
132	4-(4-Фторфенил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d] пирамидин
133	[4-(4-Фторфенил)-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d] пирамидин-2-ил]фенилметанол
134	4-(4-Фторфенил)-2-(Фторфенилметил)-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d] пирамидин
135	2-(Дифторфенилметил)-4-(4-Фторфенил)-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d] пирамидин
136	4-(4-Фторфенил)-2-фенил-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d] пирамидин
137	4-(4-Фторфенил)-2-(3-Фторфенил)-5, 6, 7, 8-тетрагидропиридо[4, 3-d] пирамидин

138	4-(4-Фторфенил)-2-(4-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин
139	4-(4-Фторфенил)-2-о-толил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин
140	3-[4-(4-Фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин-2-ил]бензонитрил
141	4-(4-Фторфенил)-2-(2,2,2-трифтор-1-трифторметилэтил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин
142	4-(4-Фторфенил)-2-(1-метилциклогексил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин
143	2-[4-(4-Фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин-2-ил]-2-метилпропионовая кислота
144	2-[4-(4-Фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин-2-ил]пропионовая кислота
145	2-(4-Фторциклогексил)-4-(4-Фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин
146	2-(4,4-Дифторциклогексил)-4-(4-Фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин
147	4-(4-Фторфенил)-2-фенетил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин
148	4-Фуран-2-ил-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин
149	2-Изопропил-4-(5-метилфуран-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин
150	4-Фуран-3-ил-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин
151	4-(5-Фторпиридин-2-ил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин
152	2-Изопропил-4-оксазол-2-ил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин
153	4-(4,5-Диметилоксазол-2-ил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин
154	2-Изопропил-4-тиазол-2-ил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин

155	2-Изопропил-4-(3Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин
156	2-Изопропил-4-(2Н-пиразол-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин
157	2-Изопропил-4-(1Н-пиразол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин
158	4-(4-Фторфенил)-2,6-дизопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин
159	6-Этил-4-(4-фторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин
160	6-Циклопропил-4-(4-фторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин
161	6-Циклобутил-4-(4-фторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин
162	6-Циклопентил-4-(4-фторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин
163	6-Бутил-4-(4-фторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин
165	Цитратная соль 4-(4-фторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидина
166	{2-[2-трет-Бутил-6-(4-фторфенил)пиrimидин-4-ил]этил}метиламин
167	{2-[2-трет-Бутил-6-(4-фторфенил)пиrimидин-4-ил]этил}диметиламин

Предпочтительно соединение представляет собой 4-(4-фторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин или его фармацевтически приемлемую соль.

Особенности и преимущества настоящего изобретения очевидны для специалиста в данной области. Основываясь на данном раскрытии, включая краткое изложение сущности изобретения, подробное описание, описание уровня техники, примеры и формулу изобретения, специалист в данной области сможет осуществить модификации и адаптации для различных условий и применений. Публикации, указанные в описании, включены в него посредством ссылок. Когда используются химические символы, предполагается, что они читаются слева направо, и что в ином случае их пространственная ориентация не имеет значения.

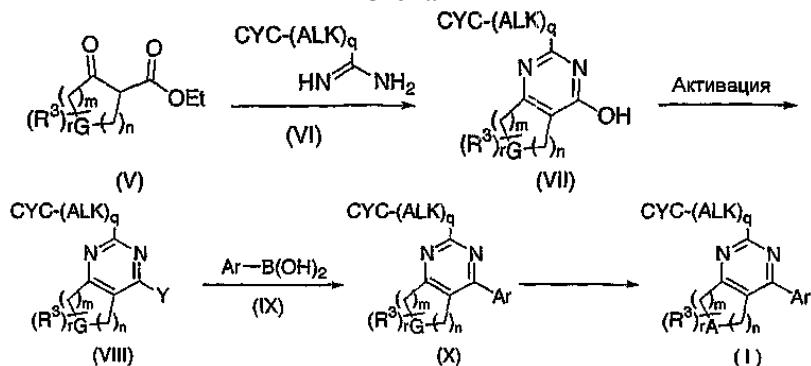
Соединения, описанные выше, можно получить согласно способам, известным в данной области и/или описанным на схемах и в примерах, следующих ниже. Для того чтобы получить различные описанные в данном описании соединения, можно использовать исходные вещества, содержащие в конечном счете нужные заместители, тем не менее, по схеме реакции без защитных групп или с ними в случае необходимости. Этого можно достичь с помощью обычных защитных групп, таких как описано в "Protective Groups in Organic Chemistry", ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973 и в T.W. Greene & P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd ed., John Wiley&Sons, 1999. Защитные группы можно удалить на удобной последовательной стадии с использованием способов, известных в данной области. Альтернативно, может оказаться необходимым использование, вместо конечного желаемого заместителя, подходящей группы, с которой можно осуществить схему реакций и которую, соответственно, можно заменить требуемым заместителем. Такие соединения-предшественники или пролекарства также входят в объем настоящего изобретения. Реакции можно осуществлять в интервале от температуры плавления до температуры кипения растворителя с обратным холодильником и предпочтительно от 0°C и до температуры кипения растворителя с обратным холодильником.

Пиrimидины формул (I) и (II) можно получать по нескольким реакционным схемам. Подход к соединениям формул (I) и (II) описан на схемах 1-5. Специалистам в данной области будет понятно, что определенные соединения выгоднее получать по одной схеме по сравнению с другой. Кроме схем, приведенных ниже, можно использовать другие способы получения соединений формул (I) и (II). Такие способы описаны в заявке на патент США № 10/941664 (Carruthers et al.), включенной в данное описание посредством ссылки.

Таблица акронимов

Название	Акроним
Тетрагидрофуран	ТГФ
N,N-Диметилформамид	ДМФА
N,N-Диметилацетамид	DMA
Диметилсульфоксид	ДМСО
трет-Бутилкарбамоил	Вос
Высокоэффективная жидкостная хроматография	ВЭЖХ
Тонкослойная хроматография	ТСХ
N,N-Дизопропилэтамин	DIEA
1,2-Дихлорэтан	DCE
Диметиловый эфир этиленгликоля	DME
Ацетил	Ac
Диизобутилалюминогидрид	DIBAL-H
Этилацетат	EtOAc
Трифторуксусная кислота	ТФУК
Метансульфонилхлорид	MsCl

Схема 1



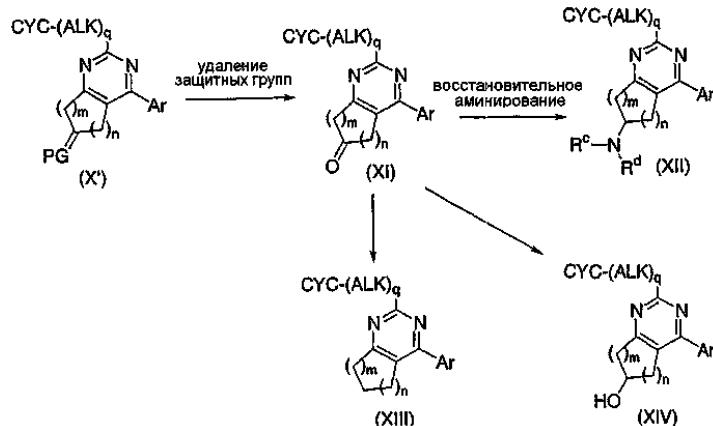
Согласно схеме 1, соединения формулы (I) можно получить из бета-кетоэфиров (V), где G может представлять собой A или защищенную форму A. Когда A содержит аминогруппу, аминную группу можно подходящим образом защитить в виде алкил- или бензиламина, амида, карбамида, карбамата или другой подходящей группы. Предпочтительные защитные группы для аминов включают трет-бутилкарбаматные (Вос) или бензильные группы. Бета-кетоэфиры (V) доступны согласно способам, известным специалистам в данной области. Соединения формулы (V) подвергают взаимодействию с аминами (VI), полученными, например, в присутствии KO-трет-Ви или основания третичного амина, такого как Et₃N, в растворителе, таком как трет-ВиOH, при температурах, колеблющихся от комнатной температуры до температуры кипения растворителя с обратным холодильником, с образованием гидроксипиридинов (VII), (см. также заявку на патент США 60/326662; Tetrahedron, 1989, 45(20), 6511). Пиридины (VII) можно превратить в предшественники для реакций перекрестного сочетания, катализируемых переходными металлами, таких как реакции Штиля, Сузуки, Негиши, или других таких реакций сочетания, известных специалистам в данной области. Например, обработка POCl₃, PCl₃, PCl₅, PBr₃ или POBr₃ дает соответствующие галогенипиридины, где Y представляет собой бромид или хлорид. Предпочтительно пиридины (VII) обрабатывают трифлатирующим агентом, таким как трифторметансульфоновый ангидрид или N-фенил-бис-(трифторметансульфонамид), в DCE, CH₂Cl₂, ТГФ или подобном растворителе, в присутствии основания, такого как пиридин, Et₃N, DIEA или KO-трет-Ви, получая трифлаты формулы (VII), где Y представляет собой OTf. Сочетание галогенидов или трифлатов (VII) с арилбороновыми кислотами (IX) или их эфирными бороновыми аналогами в присутствии катализатора, такого как Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(P₀-tol₃)₂, PdCl₂(dppe) или PdCl₂(dppf), в растворителе, таком как ТГФ, 1,4-диоксан, DMA, ДМФА, DME, толуол, смеси толуол/этанол или толуол/H₂O, в присутствии основания, такого как Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, K₃PO₄, KF, CsF или KOAc, дает пиридины (X). Предпочтительными катализаторами являются Pd(PPh₃)₄ и PdCl₂(dppf) с добавками, такими как dppf или каталитический Bu₄NBr, или без них. Предпочтительные условия включают PdCl₂(dppf), каталитический dppf и K₃PO₄ в 1,4-диоксане.

Когда G содержит защитную группу, ее можно удалить с использованием обычно используемых способов или, с другой стороны, можно превратить в A формулы (I). Более конкретно, группу, такую как трет-бутилкарбаматная, можно удалить кислотой, такой как трифторуксусная кислота или HCl, в растворителе, таком как CH_2Cl_2 , диоксан, EtOH или MeOH, и получить соединения формулы (I). Когда G содержит бензильную группу, указанную группу можно удалить согласно стандартным способам, включая гидрирование в присутствии палладиевого катализатора, такого как Pd/C, в растворителе, таком как EtOH, или взаимодействием с 1-хлорэтилхлорформиатом в DCE.

Соединения формулы (X), где G представляет собой $>\text{NH}$, затем можно превратить в другие варианты осуществления соединений формулы (I), где A представляет собой $>\text{NR}^1$, с использованием способов синтеза, таких как методы восстановительного аминирования или алкилирования. Так, обработка аминов (X) подходящим альдегидом в присутствии восстановителя, такого как NaBH_4 , NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ или $\text{H}_{2(\text{газ})}$, в присутствии катализатора в растворителе, таком как CH_2Cl_2 , DCE, ТГФ, EtOH или MeOH, дает соединения формулы (I), где A представляет собой $>\text{NR}^1$. Специалисту в данной области будет понятно, что может потребоваться добавление кислоты, такой как AcOH, $\text{Ti}(\text{O-изо-Pr})_4$, трифторуксусная кислота или HCl. Альтернативно, соединения (X), где G представляет собой $>\text{NH}$, можно обработать алкилирующим агентом, таким как алкилхлорид, бромид, иодид, мезилат или тозилат, в растворителе, таком как ДМФА, DMA, ТГФ или EtOH, и в присутствии основания, такого как NaHCO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 или Cs_2CO_3 , с получением соединения формулы (I), где A представляет собой $>\text{NR}^1$.

На схемах, приведенных ниже, заместители R^3 в формуле (I) и промежуточных соединениях удалены для упрощения структурных изображений, но специалисту в данной области будет понятно, что показанные методики предоставляют подход к соединениям формулы (I), содержащим заместители R^3 .

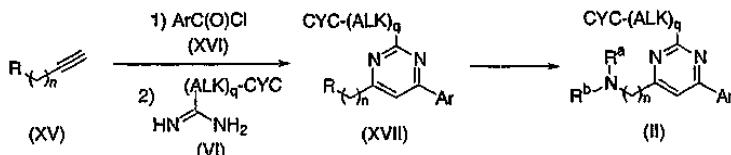
Схема 2



Что касается схемы 2, то соединения формулы (X'), где PG представляет собой кетозащитную группу, можно получить согласно способам, описанным на схеме 1. Затем соединения (X') можно превратить в другие варианты осуществления соединений формулы (I), например, соединения (XII), (XIII) и (XIV).

Восстановительное аминирование кетонов (XI) можно осуществить, как описано на схеме 1. Альтернативно, кетоны (X) можно восстановить с использованием обычных способов, таких как использование NaBH_4 в EtOH или DIBAL-H в ТГФ, до соответствующих вторичных спиртов (XIV) или восстановить полностью через гидрирование, восстановление по Вольфу-Кишнеру или по другим методикам с образованием карбоциклических соединений (XIII).

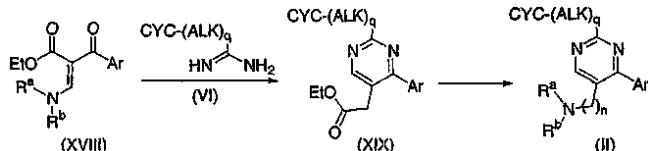
Схема 3



Соединения формулы (II) можно получить согласно схеме 3. Алкины (XV), где R представляет собой подходящую защищенную спиртовую группу или аминогруппу, сначала подвергают сочетанию с подходящим хлорангидридом (XVI) в присутствии палладиевого катализатора, такого как $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, основания, такого как Et_3N , добавки, такой как CuI , в растворителе, таком как ТГФ, с образованием промежуточных алкинилкетонов. Указанные кетоны подвергают взаимодействию *in situ* с амидинами (VI) в условиях, как описано на схеме 1, с образованием пиримидинов (XVII). Затем группы, защитные группы спирта и амина удаляют в стандартных условиях. Полученные свободные амины сами по себе представляют собой соединения формулы (II), но могут быть обработаны далее до других вариантов осуществления соединений формулы (II) восстановительным аминированием, как описано на схеме 2. Когда выделяется свободный спирт, его можно превратить в $-\text{N}(\text{R}^a)\text{R}^b$ 1) образованием подходящей удаляемой группы (алкилгалогенидной, мезилатной или тозилатной) и 2) заменой $\text{HN}(\text{R}^a)\text{R}^b$. Альтернативно, удаляемую

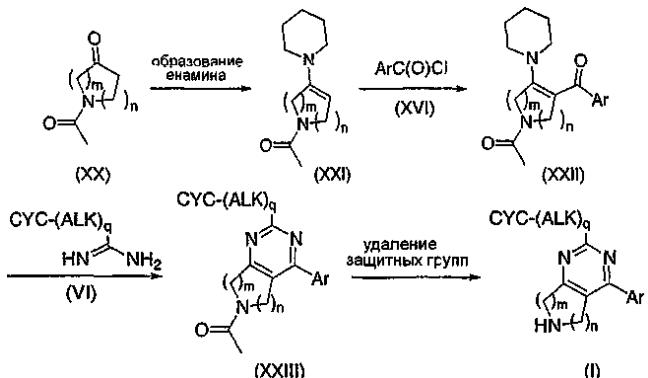
группу можно заменить обработкой азидом натрия. Последующее восстановление азидогруппы в условиях по Штадингеру дает свободный амин. В другом варианте осуществления свободный спирт можно окислить до соответствующего альдегида с использованием, например, периодинана Десс-Мартина или окисления в условиях по Сверну, и полученный альдегид превратить в $-N(R^a)R^b$ с использованием способов восстановительного аминирования, используя методы аминирования, описанные на схеме 1.

Схема 4



Альтернативно, соединения формулы (II) можно получить согласно схеме 4. Акрилатные эфиры (XVIII) можно конденсировать с амидинами (VI), как описано на схеме 1, с образованием пиримидинов (XIX). Боковую сложноэфирную группу можно превратить в амины, где $n=1$, восстановлением до спирта, или 1) окислением до соответствующего альдегида и осуществлением восстановительного аминирования с образованием заместителя $-N(R^a)R^b$; или 2) активацией спирта, например, удалаемой группой, такой как тозилат, бромид или хлорид, и заменой подходящим реагентом $HN(R^a)R^b$. В случае $n=2$ сложный эфир можно превратить в амид методами сочетания пептидов и восстановить амид до соответствующего амина. В случае $n=3$ можно использовать известные специалистам в данной области методы гомологенизации с получением звеньев с двумя атомами углерода.

Схема 5



Соединения формулы (I), где А представляет собой $>NH$ и m и n имеют значения, указанные для формулы (I), можно получить согласно схеме 5. Кетоны (XX) являются коммерчески доступными или их можно получить с использованием способов, известных специалистам в данной области. Азотзащитная группа может представлять собой ацильную или карбонильную группу (такую как группа Вос). Предпочтительно азотзащитная группа представляет собой ацетил. Преобразование в енамины формулы (XXI) осуществляют взаимодействием с вторичным амином в стандартных условиях удаления воды. Предпочтительно взаимодействие осуществляют с пиперидином в качестве вторичного амина и с использованием ловушки Дина-Старка, с катализатором, таким как π -толуолсульфоновая кислота, в растворителе, таком как толуол. Предпочтительны повышенные температуры. Енамины превращают в 1,3-дикетоны (XXII) взаимодействием с хлорангидридами (XVI) в присутствии подходящего основания, такого как Et_3N , в растворителе, таком как CH_2Cl_2 . См. также Breitenbucher et al., заявка РСТ WO 02/014314. Конденсацию с амидинами формулы (VI) с образованием пиримидинов (XXIII) можно осуществить, как описано на схеме 1. Предпочтительно конденсацию осуществляют в присутствии Et_3N в растворителе, таком как трет-амиловый спирт, при температурах от комнатной температуры до температуры кипения растворителя с обратным холодильником. Удаление азотзащитной группы можно осуществить с использованием условий, известных специалистам в данной области. Предпочтительно, когда защитной группой является ацетил, удаление защитной группы осуществляют в присутствии 10% хлористо-водородной кислоты при температуре кипения с обратным холодильником. Специалисту в данной области будет понятно, что соединения формулы (I), полученные по схеме 5, затем можно превратить в другие варианты осуществления соединения, где А представляет собой $>NR^1$, как описано на схеме 1.

Соединения формул (I) или (II) можно превратить в их соответствующие соли с использованием способов, известных специалистам в данной области. Например, амины формул (I) или (II) можно обработать трифтормуксусной кислотой, HCl или лимонной кислотой в растворителе, таком как $MeOH$, с получением соответствующих солевых форм.

Соединения, полученные согласно схемам, описанным выше, можно получить в виде отдельных энантиомеров, диастереомеров или региоизомеров или в виде рацемических смесей или смесей энантиомеров, диастереомеров или региоизомеров. Когда получают смеси региоизомеров или диастереомеров, изомеры можно разделить с использованием обычных методов, таких как хроматография или кристалли-

зация. Когда получают рацемические (1:1) и нерацемические (не 1:1) смеси энантиомеров, отдельные энантиомеры можно извлечь с использованием обычных методов разделения, известных специалистам в данной области. Особенno используемые методы разделения могут включать хиральную хроматографию, перекристаллизацию, расщепление, образование диастереомерной соли или дериватизацию в диастереомерные аддукты с последующим разделением.

В объем настоящего изобретения включены пролекарства соединений данного изобретения. Как правило, такие пролекарства будут представлять собой функциональные производные соединений, которые легко могут превращаться *in vivo* в требуемое соединение.

Таким образом, в способах лечения по настоящему изобретению термин "введение" будет охватывать лечение различных описанных расстройств соединением формулы (I) или (II) или соединением, которое превращается в соединение формулы (I) или (II) *in vivo* после введения пациенту. Общепринятые методики отбора и получения подходящих пролекарственных производных описаны, например, в "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985. Кроме солей, изобретение относится к эфирам, амидам и другим содержащим защитные группы или дериватизированным формам требуемых соединений.

Соли соединений по настоящему изобретению для лечебного применения представляют собой соли, которые являются фармацевтически приемлемыми. Однако соли кислот и оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, также могут найти применение, например, при получении или очистке фармацевтически приемлемого соединения. Все соли, являются ли они фармацевтически приемлемыми или нет, входят в объем настоящего изобретения.

Фармацевтически приемлемые соли, эфиры и амиды соединений по настоящему изобретению относятся к таким формам солей, эфиров и амидов соединений по настоящему изобретению, которые должны быть очевидны химику-фармацевту, т.е. таким соединениям, которые являются нетоксичными и которые должны благоприятно имитировать фармакокинетические свойства указанных соединений настоящего изобретения. Такие соединения с благоприятными фармакокинетическими свойствами должны быть очевидны для химика-фармацевта, т.е. соединения являются нетоксичными и обладают такими фармакокинетическими свойствами, обеспечивая достаточно приятный вкус, абсорбцию, распределение, метаболизм и выведение. Другими факторами, более практическими по характеру, которые также важны при отборе, являются стоимость исходных веществ, легкость кристаллизации, выход, устойчивость, гигроскопичность и текучесть полученного в массе лекарственного средства.

Примерами кислот, которые можно использовать при получении фармацевтически приемлемых солей, являются уксусная кислота, 2,2-дихлоруксусная кислота, ацетилированные аминокислоты, адипиновая, альгиновая, аскорбиновая, L-аспарагиновая, бензолсульфоновая, бензойная, 4-ацетамидобензойная, борная, (+)-камфорная, камфорсульфоновая, (+)-(1S)-камфор-10-сульфоновая, каприновая, капроновая, каприловая, коричная, лимонная, цикламовая, циклогексансульфаминовая, додецилсерная, этан-1,2-дисульфоновая, этансульфоновая, 2-гидрокситансульфоновая, муравьиная, галактаровая, гентизиновая, глюкогептоновая, D-глюконовая, D-глюкуроновая, D-глутаминовая, α -оксоглутаровая, гликоловая, гиппуровая, бромисто-водородная, хлористо-водородная, йодисто-водородная, (+)-L-молочная, (\pm)-DL-молочная, лактобионовая, лауриновая, малеиновая, (-)-L-яблочная, малоновая, (\pm)-DL-миндальная, метансульфоновая, нафталин-2-сульфоновая, нафталин-1,5-дисульфоновая, 1-гидрокси-2-нафтойная, никотиновая, азотная, олеиновая, оротовая, щавелевая, пальмитовая, памовая, перхлорная, фосфорная, L-пироглутамовая, сахарная, салициловая, 4-аминосалициловая, себациновая, стеариновая, янтарная, серная, дубильная, (+)-L-винная, тиоциановая, п-толуолсульфоновая, ундециленовая и валериановая кислоты.

Соединения настоящего изобретения, содержащие кислотные протоны, можно превратить в формы их терапевтически активных нетоксичных солей металлов или присоединения аминов обработкой соответствующими органическими или неорганическими основаниями. Соответствующие формы солей оснований включают, например, соли аммония; соли щелочных и щелочно-земельных металлов (например, литиевые, натриевые, калиевые, магниевые, кальциевые соли, которые можно получить обработкой, например, гидроксидом магния, гидроксидом кальция, гидроксицом калия, гидроксидом цинка или гидроксидом натрия) и соли аминов, полученные с органическими основаниями (например, первичными, вторичными и третичными алифатическими и ароматическими аминами, такими как L-аргинин, бенетамин, бензатин, холин, деанол, дистаноламин, дистиламин, диметиламин, дипропиламин, дизопропиламин, 2-(диэтиламино)этанол, этанолдиамин, этиламин, этилендиамин, изопропиламин, N-метилглюкамин, гидрабамин, 1Н-имидазол, L-лизин, морфолин, 4-(2-гидроксизтил)морфолин, метиламин, пиперидин, пиперазин, пропиламин, пирролидин, 1-(2-гидроксизтил)пирролидин, пиридин, хинукидин, хинолин, изохинолин, вторичные амины, триэтаноламин, триметиламин, триэтиламин, N-метил-D-глюкамин, 2-амино-2-(гидроксиметил)-1,3-пропандиол и трометамин). См., например, S.M. Berge et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66: 1-19 и Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use; Stahl P.H., Wermuth C.G., Eds., Wiley-VCH and VHCA; Zurich, 2002; которые включены в данное описание посредством ссылок.

Фармацевтически приемлемые сложные эфиры и амиды представляют собой такие эфиры и амиды, которые находятся в разумных пределах соотношения польза/риск, являются фармакологически эффективными и подходят для контакта с тканями пациентов без нежелательной токсичности, раздражения или аллергической реакции. Примеры фармацевтически приемлемых амидов настоящего изобретения включают производные аммиака, первичных C₁-алкиламинов и вторичных ди(C₁-алкил)аминов. Вторичные амины включают 5- или 6-членные гетероциклические или гетероароматические циклические соединения, содержащие по меньшей мере один атом азота и, необязательно, 1 или 2 других гетероатома. Предпочтительными амидами являются производные аммиака, первичных C₁-алкиламинов и вторичных ди(C₁-алкил)аминов.

Примеры фармацевтически приемлемых сложных эфиров настоящего изобретения включают C₁-алкиловый, C₅-7циклоалкиловый, фениловый, (замещенный фениловый) и фенилC₁-алкиловый эфиры. Предпочтительными эфирами являются метиловые эфиры. Кроме того, примеры подходящих сложных эфиров включают такие эфиры, где один или несколько карбоксильных заместителей заменены

п-метоксибензилоксикарбонилом,
2,4,6-триметилбензилоксикарбонилом,
9-антранилоксикарбонилом, CH₃SCH₂COO-,
тетрагидрофур-2-илоксикарбонилом,
тетрагидропиран-2-илоксикарбонилом,
фур-2-илоксикарбонилом, бензоилметоксикарбонилом,
п-нитробензилоксикарбонилом, 4-пиридинилметоксикарбонилом,
2,2,2-трихлорэтоксикарбонилом, 2,2,2-трибромэтоксикарбонилом,
трет-бутилоксикарбонилом, трет-амилоксикарбонилом,
дифенилметоксикарбонилом, трифенилметоксикарбонилом,
адамантилоксикарбонилом, 2-бензилоксифенилоксикарбонилом или
4-метилтиофенилоксикарбонилом.

Соединения настоящего изобретения являются модуляторами серотониновых рецепторов, и как таковые, соединения полезны при лечении опосредуемых серотонином болезненных состояний. В частности, соединения можно использовать в способах лечения или предупреждения расстройств ЦНС, таких как расстройства сна, депрессия/тревога, расстройство генерализованной тревоги, шизофрения, биполярные расстройства, когнитивные расстройства, умеренное когнитивное ухудшение, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, психотические расстройства, фобии, обсессивно-компульсивное расстройство, расстройства настроения, посттравматический стресс и другие связанные со стрессом расстройства, мигрень, боль, расстройства, связанные с приемом пищи, ожирение, половая дисфункция, метаболические нарушения, гормональный дисбаланс, приливы крови, связанные с менопаузой, алкоголизм, лекарственная зависимость, расстройства привыкания, включая наркоманию и хронический алкоголизм, тошнота, воспаление, центрально опосредованная гипертензия, расстройства чередования сон/бодрствование, расстройства нормального циркадного ритма и нарушения циркадного ритма. Соединения также можно использовать при лечении и предупреждении гипотензии, расстройств периферических сосудов, сердечно-сосудистого шока, почечных расстройств, расстройств двигательной функции желудка, диареи, синдрома раздраженного кишечника, расстройства раздраженного кишечника, ишемии, септического шока, недержания мочи и других расстройств, связанных с желудочно-кишечной и сосудистой системами. Кроме того, соединения настоящего изобретения можно использовать в способах лечения или предупреждения ряда глазных расстройств, включая глаукому, ретробульбарный неврит, диабетическую ретинопатию, отек сетчатки и связанную с возрастом дегенерацию желтого пятна.

Соединения настоящего изобретения являются модуляторами 5-HT₇, и многие являются антагонистами 5-HT₇. Как таковые соединения могут быть использованы в способах лечения или предупреждения болезненных состояний, опосредуемых 5-HT₇. Когда соединения обладают существенной 5-HT₇-антагонистической активностью, они могут быть особенно полезными в способах лечения или предупреждения депрессии/тревоги, расстройств чередования сон/бодрствование, расстройств циркадного ритма, мигрени, недержания мочи, расстройств двигательной функции желудка и расстройств раздраженного кишечника.

Многие соединения настоящего изобретения являются антагонистами 5-HT₂. Как таковые соединения могут быть использованы в способах лечения или предупреждения заболеваний и состояний, опосредуемых 5-HT₂. Когда соединения обладают существенной 5-HT₂-антагонистической активностью, они могут быть особенно полезными в способах лечения или предупреждения депрессии/тревоги, расстройства генерализованной тревоги, шизофрении, биполярных расстройств, психотических расстройств, обсессивно-компульсивного расстройства, расстройств настроения, расстройств посттравматического стресса, расстройств сна, половой дисфункции, приливов крови, связанных с менопаузой, расстройств, связанных с приемом пищи, мигрени, расстройств привыкания и расстройств периферических сосудов.

Соединения настоящего изобретения являются модуляторами 5-HT₆, и многие являются антагонистами 5-HT₆. Как таковые соединения могут быть использованы в способах лечения или предупреждения болезненных состояний, опосредуемых 5-HT₆. Когда соединения обладают существенной

5-НТ₆-антагонистической активностью, они могут быть особенно полезными в способах лечения или предупреждения шизофрении, когнитивных расстройств, умеренного когнитивного ухудшения, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

Указанные способы лечения и предупреждения включают стадию введения млекопитающему, страдающему от расстройства, эффективного количества по меньшей мере одного соединения настоящего изобретения.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения или предупреждения опосредованного серотонином заболевания или состояния методом комбинированной терапии, включающему введение по меньшей мере одного соединения настоящего изобретения в комбинации с одним или несколькими нейроактивными средствами. Подходящие нейроактивные средства включают селективные ингибиторы повторного поглощения серотонина (SSRI), антидепрессивные средства, ингибиторы повторного поглощения норэpineфрина (NRI), седативные средства, ингибиторы моноаминоксидазы (MAO) и трициклические антидепрессанты (TCA). В другом варианте осуществления настоящего изобретение относится к композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение настоящего изобретения и одно или несколько нейроактивных средств.

Соединения настоящего изобретения можно вводить в фармацевтических композициях для лечения пациентов (людей и других млекопитающих) с расстройствами, опосредуемыми серотониновыми рецепторами. Таким образом, изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение настоящего изобретения и фармацевтически приемлемый носитель. Композиция настоящего изобретения также может содержать по меньшей мере одно другое лечебное средство (например, комбинированная композиция или комбинацию средств в различных составах для применения в методе комбинированной терапии).

Настоящее изобретение также относится к способам применения или получения или составления таких фармацевтических композиций. Фармацевтические композиции можно получить с использованием обычных фармацевтических эксципиентов и методов смешения, известных специалистам в области получения дозированных форм. Предполагается, что соединения настоящего изобретения можно вводить оральным, парентеральным, ректальным, местным способами, через глаза или ингаляцией. Препараты также можно создать для получения постепенного высвобождения активного ингредиента. Препарат также может быть в форме таблеток, капсул, саше, флаконов, порошков, гранул, пастилок, порошков для восстановления, жидких препаратов или суппозиториев. Предпочтительно соединения можно вводить внутривенной инфузии или местным способом, но более предпочтительно оральным введением.

Для орального введения соединения изобретения можно предоставлять в форме таблеток или капсул или раствора, эмульсии или супспензии. Таблетки для орального введения могут включать активный ингредиент, смешанный с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как инертные разбавители, дезинтегрирующие вещества, связующие вещества, лубриканты, подслащающие вещества, корригенты, красители и консерванты. Подходящие инертные наполнители включают карбонат натрия и кальция, фосфат натрия и кальция, лактозу, крахмал, сахар, глюкозу, метилцеллюлозу, стеарат магния, маннит, сорбит и т.п.; типичные оральные жидкие эксципиенты включают этианол, глицерин, воду и т.п. Крахмал, поливинилпирролидон, натрийкрахмалгликолят, микрокристаллическая целлюлоза и альгиновая кислота являются подходящими дезинтегрантами. Связующие вещества могут включать крахмал и желатин. Лубрикант, если он присутствует, как правило, представляет собой стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. Если желательно, на таблетки можно нанести покрытие из такого материала, как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, для замедления поглощения в желудочно-кишечном тракте, или можно нанести энтеросолюбильное покрытие. Капсулы для орального применения включают твердые желатиновые капсулы, в которых активный ингредиент смешан с твердым, полутвердым или жидким разбавителем, и мягкие желатиновые капсулы, в которых активный ингредиент смешан с водой, маслом, таким как арахисовое масло или оливковое масло, смесью моно- и диглицеридов жирных кислот с короткой цепью, полиэтиленгликолем 400 или пропиленгликолем.

Жидкости для орального введения могут представлять собой супспензии, растворы, эмульсии или сиропы, или могут быть представлены в виде сухого продукта для восстановления водой или другой подходящей средой перед применением. Такие жидкие композиции могут содержать фармацевтически приемлемые эксципиенты, такие как супспендирующие агенты (например, сорбит, метилцеллюлоза, альгинат натрия, желатин, гидроксигидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, стеарат алюминия и т.п.); неводные среды, которые включают масла (например, миндальное масло или фракционированное кокосовое масло), пропиленгликоль, этиловый спирт или вода; консерванты (например, метил- или пропил-пидроксибензоат или сорбиновая кислота); смачивающие вещества, такие как лецитин; и, при необходимости, корригенты или красители.

Соединения данного изобретения также можно вводить неоральными способами. Для парентерального применения, включая внутривенный, внутримышечный, интраперитонеальный или подкожный способы, соединения настоящего изобретения, как правило, будут предоставляться в стерильных водных растворах или супспензиях, забуференных до соответствующего pH и изотоничности, или в парентерально приемлемом масле. Подходящие водные среды включают раствор Рингера и изотоничный раствор

хлорида натрия. Такие формы будут предоставляться в единичной дозированной форме, такой как ампулы или устройства для одноразовой инъекции, в многодозовых формах, таких как флаконы, из которых можно извлечь соответствующую дозу, или в твердой форме или преконцентрате, которые можно использовать для получения композиции для инъекции. При другом способе введения соединений настоящего изобретения можно использовать композицию в форме пэта для осуществления трансдермальной доставки. Соединения данного изобретения также можно вводить ингаляцией назальным или оральным путем с использованием композиции-спрея, состоящей из соединения настоящего изобретения и подходящего носителя.

В данной области известны способы определения эффективных доз для терапевтических (лечение) и профилактических (предупреждение) целей фармацевтических композиций или комбинаций лекарственных средств по настоящему изобретению, входят они или нет в одну и ту же композицию. Конкретный уровень дозировки, требуемый для какого-либо отдельного пациента, будет зависеть от ряда факторов, включая тяжесть состояния, подвергаемого лечению, способ введения и массу тела пациента. В случае терапевтических целей термин "эффективная доза" относится к такому количеству каждого активного соединения или фармацевтического средства, одного или в комбинации, которое вызывает биологический или медицинский ответ в системе тканей, у животного или человека, которого добивается исследователь, ветеринар, врач-терапевт или другой врач, который включает ослабление симптомов заболевания или расстройства, подвергаемого лечению. В случае профилактических целей (т.е. предупреждения или подавления возникновения или развития расстройства) термин "эффективная доза" или "эффективное количество" относится к такому количеству каждого активного соединения или фармацевтического средства, одного или в комбинации, которое ингибирует у субъекта начало или развитие расстройства, чего добивается исследователь, ветеринар, врач-терапевт или другой врач, опосредуя замедление такого расстройства, по меньшей мере частично, модуляцией серотонинового рецептора. Способы комбинированной терапии включают совместное введение одной композиции, содержащей все активные вещества; по существу, одновременное введение нескольких композиций и введение двух или более активных веществ в отдельных композициях.

Предполагается, что суточная доза (вводится ли она как единичная доза или в виде раздельных доз) будет находиться в интервале от 0,01 до 1000 мг в сутки, конкретно от 1 до 500 мг в сутки и более конкретно от 10 до 200 мг в сутки. Следует ожидать, что выраженная в дозировке на единицу массы тела конкретная доза будет составлять от 0,0001 до 15 мг/кг, в частности от 0,01 до 7 мг/кг и наиболее предпочтительно от 0,15 до 2,5 мг/кг.

Предпочтительно оральные дозы колеблются примерно от 0,05 до 200 мг/кг в сутки, принимаемые в виде 1 или до 4 раздельных доз. Некоторые соединения настоящего изобретения можно дозировать орально в интервале примерно от 0,05 до примерно 50 мг/кг в сутки, другие можно дозировать примерно от 0,05 до примерно 20 мг/кг в сутки, в то время как некоторые можно дозировать от 0,1 до примерно 10 мг/кг в сутки. Дозы при инфузии могут колебаться примерно от 1 до 1000 мкг/кг/мин ингибитора в смеси с фармацевтическим носителем за период от нескольких минут до нескольких суток. Для местного введения соединения настоящего изобретения можно смешивать с фармацевтическим носителем в концентрации примерно от 0,1 до примерно 10% лекарственного средства относительно носителя.

Примеры

Для того чтобы проиллюстрировать изобретение, включены следующие примеры. Приведенные примеры не ограничивают настоящее изобретение. Они предназначены только для представления способа практического осуществления изобретения. Специалисты в данной области могут найти другие способы практического осуществления изобретения. Однако считается, что такие способы входят в объем данного изобретения.

Препартивную ВЭЖХ с обращенной фазой осуществляют следующим образом.

Способ А. Прибор Hewlett Packard Series 1100; колонка Agilent ZORBAX® Bonus RP, 5 мкм, 4,6×250 мм; скорость потока 1 мл/мин; детекция, λ =220 и 254 нм; градиент: от 1 до 99% ацетонитрил/вода, 0,05% трифторуксусной кислоты в течение 20 мин.

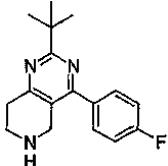
Способ В. Прибор Hewlett Packard HPLC; колонка Agilent ZORBAX® Eclipse XDB-C8, 5 мкм, 4,6×150 мм; скорость потока 1 мл/мин; детекция, λ =220 и 254 нм; градиент: от 1 до 99% ацетонитрил/вода, 0,05% трифторуксусной кислоты в течение 8 мин.

Масс-спектры снимают на приборе Agilent, серия 11000 MSD с использованием ионизации электронным распылением (ESI) или по положительному или отрицательному типу, как указано.

Тонкослойную хроматографию осуществляют с использованием пластин, предварительно покрытых силикагелем Merck 60 F₂₅₄, 2,5×7,5 см, 250 мкм или 5,0×10,0 см, 250 мкм. Препартивную тонкослойную хроматографию осуществляют с использованием пластин, предварительно покрытых силикагелем EM Science 60 F₂₅₄, 20×20 см, 0,5 мм с концентрирующей зоной 20×4 см.

Спектры ЯМР снимают на спектрометре Brucker, модель или DPX400 (400 МГц), или DPX500 (500 МГц), или DPX600 (600 МГц). Формат приведенных ниже данных ^1H ЯМР следующий: химический сдвиг в м.д. вниз по полю от эталона тетраметилсилана (мультиплетность, константа взаимодействия J в Гц, интеграция).

Пример 1. 2-трет-Бутил-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиrimидин



Стадия А. Гидрохлорид 2-трет-бутил-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиrimидина.

К раствору в трет-БuOH (17 мл) 3-этилового эфира 1-трет-бутилового эфира 4-оксопиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты (2,18 г, 8,05 ммоль) и гидрохлорида 2,2-диметилпропионамида (1,0 г, 7,3 ммоль) добавляют Et_3N (3,0 мл, 22,0 ммоль). Реакционный раствор кипятят с обратным холодильником в течение 48 ч, охлаждают до комнатной температуры (к.т.) и концентрируют. Полученное твердое вещество растворяют в CH_2Cl_2 и промывают водой. Водный слой экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат и концентрируют, получая желтое твердое вещество, которое растирают с Et_2O , с получением 1,74 г (70%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

MC (ESI): точная вычисленная масса для $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ 307,19; найдено m/z 308,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (CDCl_3): 4,35 (с, 2H), 3,68-3,67 (м, 2H), 2,74-2,65 (м, 2H), 1,49 (с, 9H), 1,37 (с, 9H).

Стадия В. трет-Бутиловый эфир 2-трет-бутил-4-трифторметансульфонилокси-7,8-дигидро-5Н-пиридо[4,3-д]пиrimидин-6-карбоновой кислоты.

К раствору продукта со стадии А (1,0 г, 3,25 ммоль) в CH_2Cl_2 (16 мл) при 0°C добавляют по каплям в течение 10 мин Et_3N (0,53 мл, 3,80 ммоль) и трифторметансульфоновый ангидрид (0,64 мл, 3,8 ммоль). После выдерживания в течение 2 ч при 0°C смесь разбавляют CH_2Cl_2 и промывают водой. Водный слой экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат и концентрируют. Полученный остаток очищают хроматографией на SiO_2 (10-30% EtOAc /гексан), и получают 1,28 г (91%) указанного в заголовке соединения.

MC (ESI): точная вычисленная масса для $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 439,14; найдено m/z 440,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (CDCl_3): 4,56 (с, 2H), 3,77 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 2,99-2,95 (м, 2H), 1,50 (с, 9H), 1,36 (с, 9H).

Стадия С. трет-Бутиловый эфир 2-трет-бутил-4-(4-фторфенил)-7,8-дигидро-5Н-пиридо[4,3-д]пиrimидин-6-карбоновой кислоты.

К продукту со стадии В (0,17 г, 0,39 ммоль) добавляют 4-фторфенилбороновую кислоту (0,082 г, 0,586 ммоль), K_3PO_4 (0,124 г, 0,584 ммоль), $\text{Pd}(\text{Cl})_2\text{dppf}$ CH_2Cl_2 (0,018 г, 0,022 ммоль) и dppf (0,008 г, 0,014 ммоль). Смесь продувают N_2 , добавляют диоксан (4 мл) и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры (к.т) смесь разбавляют Et_2O , фильтруют через небольшой слой SiO_2 и фильтрат концентрируют. Полученный остаток очищают хроматографией на SiO_2 (5-30% EtOAc /гексан) и получают 0,134 г (89%) указанного в заголовке соединения.

MC (ESI): точная вычисленная масса для $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_2$ 385,22; найдено m/z 386,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (CDCl_3): 7,66 (дд, $J=5,4, 8,8$ Гц, 2H), 7,17-7,14 (м, 2H), 4,59 (с, 2H), 3,76 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,09 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,41 (с, 9H).

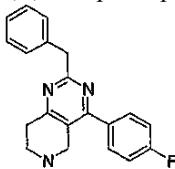
Стадия Д. Гидрохлорид 2-трет-бутил-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиrimидина.

К раствору в EtOAc продукта со стадии С (0,130 г, 0,337 ммоль) добавляют 4 М раствор HCl в диоксане. После перемешивания в течение 18 ч летучие вещества удаляют и твердое вещество обрабатывают водой и EtOAc . Водный слой подщелачивают 1н. раствором NaOH и экстрагируют EtOAc (2×). Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Полученный остаток очищают хроматографией на SiO_2 (1-7% 2 М NH_3 в $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) и получают 0,079 г (82%) указанного в заголовке соединения. Соответствующую соль HCl получают после обработки свободного основания в Et_2O 1 М раствором HCl в Et_2O .

MC (ESI): точная вычисленная масса для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FN}_3$ 285,16; найдено m/z 286,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): 9,74 (с, 2H), 7,71 (дд, $J=5,5, 8,6$ Гц, 2H), 7,42 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,31 (м, 2H), 3,49-3,48 (м, 2H), 3,16 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 1,38 (с, 9H).

Пример 2. 2-Бензил-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиrimидин



Стадия А. трет-Бутиловый эфир 2-бензил-4-трифторметансульфонилокси-7,8-дигидро-5Н-пиридо[4,3-д]пиrimидин-6-карбоновой кислоты.

К раствору трет-бутилового эфира 2-бензил-4-гидрокси-7,8-дигидро-5Н-пиридо[4,3-*d*]пиrimидин-6-карбоновой кислоты (2,0 г, 5,9 ммоль; получен из гидрохлорида 2-фенилацетамидина, как описано в примере 1, стадия А) в ТГФ (15 мл) добавляют KO-трет-Bu (0,408 г, 3,6 ммоль). Через 15 мин смесь обрабатывают N-фенил-бис-(трифторметансульфонимидом) (1,18 г, 3,3 ммоль) и смесь перемешивают в течение 18 ч. Смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc (2×). Объединенные органические слои сушат и концентрируют. Полученный остаток очищают хроматографией на SiO₂ (10-40% EtOAc/гексан) и получают 1,15 г (81%) указанного в заголовке соединения, которое загрязнено побочными продуктами N-фенил-бис-(трифторметансульфонимида).

Стадия В. трет-Бутиловый эфир 2-бензил-4-(4-фторфенил)-7,8-дигидро-5Н-пиридо[4,3-*d*]пиrimидин-6-карбоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают, как описано в примере 1, стадия С.

MC (ESI): точная вычисленная масса для C₂₅H₂₆FN₃O₂ 419,20; найдено m/z 420,5 [M+H]⁺.

¹Н ЯМР (CDCl₃): 7,53 (dd, J=5,3, 8,7 Гц, 2H), 7,43-7,41 (m, 2H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,23-7,14 (m, 3H), 4,55 (c, 2H), 4,27 (c, 2H), 3,75 (t, J=6,1 Гц, 2H), 3,00 (t, J=6,0 Гц, 2H), 1,43 (c, 9H).

Стадия С. 2-Бензил-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиrimидин.

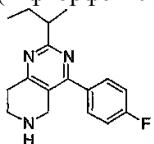
Раствор продукта со стадии В (0,131 г, 0,312 ммоль) в CH₂Cl₂ обрабатывают ТФУК. После перемешивания в течение 4 ч смесь концентрируют и обрабатывают насыщенным водным раствором NaHCO₃ и CH₂Cl₂ (2×). Объединенные органические слои сушат и концентрируют. Полученный остаток очищают хроматографией на SiO₂ (1-7% 2 M NH₃ в MeOH/CH₂Cl₂) и получают 0,084 г (84%) указанного в заголовке соединения.

MC (ESI): точная вычисленная масса для C₂₀H₁₈FN₃ 319,15; найдено m/z 320,4 [M+H]⁺.

¹Н ЯМР (CDCl₃): 7,51 (dd, J=5,4, 8,8 Гц, 2H), 7,41 (d, J=7,4 Гц, 2H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,15 (dd, J=8,7 Гц, 2H), 4,27 (c, 2H), 3,95 (c, 2H), 3,24 (t, J=6,1 Гц, 2H), 2,97 (t, J=6,1 Гц, 2H).

Если не указано иное, соединения примеров 3-57 получают с использованием способов, аналогично описанным в примерах 1 и 2, с использованием соответствующих β -кетоэфиров, гидрохлоридов амидинов и арилбороновых кислот.

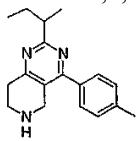
Пример 3. Гидрохлорид 2-втор-бутил-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиrimидина



MC (ESI): точная вычисленная масса для C₁₇H₂₀FN₃ 285,16; найдено m/z 286,4 [M+H]⁺.

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): 9,72 (c, 2H), 7,69 (dd, J=5,5, 8,8 Гц, 2H), 7,42 (dd, J=8,8 Гц, 2H), 4,33-4,27 (m, 2H), 3,52-3,44 (m, 2H), 3,16 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,96-2,88 (m, 1H), 1,88-1,77 (m, 1H), 1,66-1,56 (m, 1H), 1,26 (d, J=6,9 Гц, 3H), 0,83 (t, J=7,4 Гц, 3H).

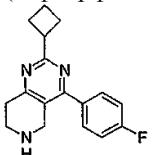
Пример 4. Гидрохлорид 2-втор-бутил-4-п-толил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиrimидина



MC (ESI): точная вычисленная масса для C₂₁H₂₁N₃ 281,19; найдено m/z 282,5 [M+H]⁺.

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): 9,69 (c, 2H), 7,52 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,38 (d, J=7,47 Гц, 2H), 4,33-4,26 (m, 2H), 3,52-3,54 (m, 2H), 3,15 (t, J=6,3 Гц, 2H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,40 (c, 3H), 1,88-1,77 (m, 1H), 1,67-1,55 (m, 1H), 1,26 (d, J=6,9 Гц, 3H), 0,83 (t, J=7,4 Гц, 3H).

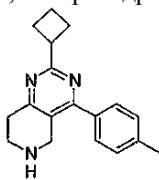
Пример 5. Гидрохлорид 2-цикlobутил-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиrimидина



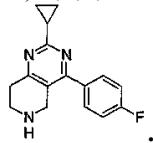
MC (ESI): точная вычисленная масса для C₁₇H₁₈FN₃ 283,15; найдено m/z 284,3 [M+H]⁺.

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): 9,72 (m, 2H), 7,70 (dd, J=5,5, 8,8 Гц, 2H), 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 Гц, 2H), 2,42-2,27 (m, 4H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H).

Пример 6. 2-Циклобутил-4-п-толил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пирамидин



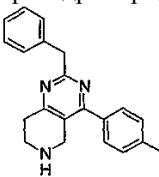
Пример 7. 2-Циклопропил-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пирамидин



MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{16}H_{16}FN_3$ 269,13; найдено m/z 270,3 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (DMSO-d_6): 9,81 (м, 2H), 7,67 (дд, $J=5,4$, 8,6 Гц, 2H), 7,40 (дд, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,26-4,22 (м, 2H), 3,48-3,42 (м, 2H), 3,11 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,24-2,19 (м, 1H), 1,08-1,01 (м, 4H).

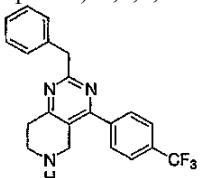
Пример 8. 2-Бензил-4-п-толил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пирамидин



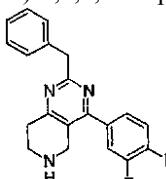
MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{21}H_{22}N_3$ 315,17; найдено m/z 316,4 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (CDCl_3): 7,43-7,41 (м, 4H), 7,30-7,25 (м, 4H), 7,21-7,18 (м, 1H), 4,27 (с, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,23 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,96 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,40 (с, 3H).

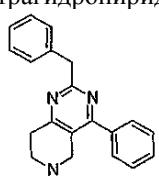
Пример 9. 2-Бензил-4-(4-трифторметилфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пирамидин



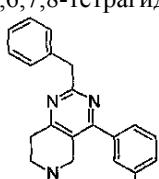
Пример 10. 2-Бензил-4-(3,4-дифторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пирамидин



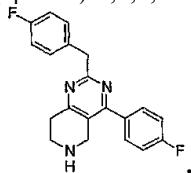
Пример 11. 2-Бензил-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пирамидин



Пример 12. 2-Бензил-4-(3-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пирамидин



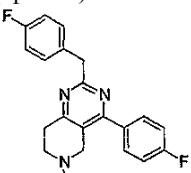
Пример 13. 2-(4-Фторбензил)-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пирамидин



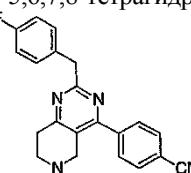
MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{20}H_{17}F_2N_3$ 337,14; найдено m/z 338,4 $[M+H]^+$.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,53-7,49 (м, 2H), 7,38-7,35 (м, 2H), 7,18-7,13 (м, 2H), 6,99-6,95 (м, 2H), 4,23 (с, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,25 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,97 (т, $J=6,1$ Гц, 2H).

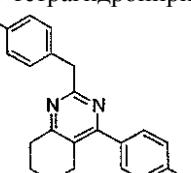
Пример 14. 2-(4-Фторбензил)-4-(4-фторфенил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пирамидин



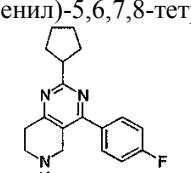
Пример 15. 4-[2-(4-Фторбензил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пирамидин-4-ил]бензонитрил



Пример 16. 4-[2-(4-Фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пирамидин-4-ил]бензонитрил



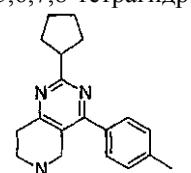
Пример 17. 2-Циклопентил-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пирамидин



MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{18}H_{20}FN_3$ 297,16; найдено m/z 298,4 $[M+H]^+$.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,55 (дд, $J=5,4, 8,8$ Гц, 2H), 7,15 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,36-3,28 (м, 1H), 3,26 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,97 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,12-1,64 (м, 8H).

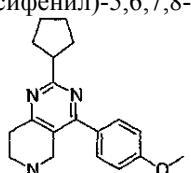
Пример 18. 2-Циклопентил-4-п-толил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пирамидин



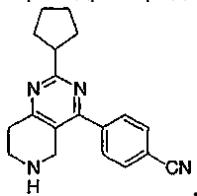
MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{19}H_{23}N_3$ 293,19; найдено m/z 294,5 $[M+H]^+$.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,55 (дд, $J=5,4, 8,8$ Гц, 2H), 7,15 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,36-3,27 (м, 1H), 3,26 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,97 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,12-1,64 (м, 8H).

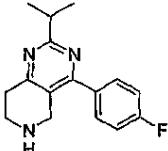
Пример 19. 2-Циклопентил-4-(4-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пирамидин



Пример 20. 4-(2-Циклопентил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиrimидин-4-ил)бензонитрил



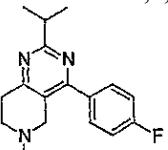
Пример 21. Гидрохлорид 4-(4-фторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиrimидина



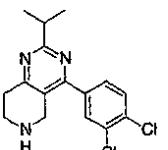
MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{16}H_{18}FN_3$ 271,15; найдено m/z 272,4 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (MeOH- d_4): 7,75-7,70 (м, 2H), 7,37-7,31 (м, 2H), 4,47 (с, 2H), 3,72-3,68 (м, 2H), 3,37-3,32 (м, 2H), 3,30-3,22 (м, 1H), 1,39 (д, $J=6,9$ Гц, 6H).

Пример 22. 4-(4-Фторфенил)-2-изопропил-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиrimидин



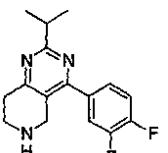
Пример 23. Гидрохлорид 4-(3,4-дихлорфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиrimидина



MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{16}H_{17}Cl_2N_3$ 321,08; найдено m/z 322,3 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (MeOH- d_4): 7,86-7,84 (м, 1H), 7,77-7,74 (м, 1H), 7,60-7,57 (м, 1H), 4,47 (с, 2H), 3,71-3,67 (м, 2H), 3,35-3,32 (м, 2H), 3,29-3,21 (м, 1H), 1,38 (д, $J=6,9$ Гц, 6H).

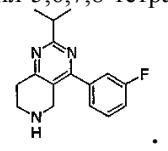
Пример 24. Гидрохлорид 4-(3,4-дифторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиrimидина



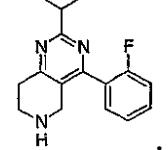
MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{16}H_{17}F_2N_3$ 289,14; найдено m/z 290,4 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (MeOH- d_4): 7,67-7,62 (м, 1H), 7,54-7,47 (м, 2H), 4,48 (с, 2H), 3,71-3,67 (м, 2H), 3,35-3,32 (м, 2H), 3,29-3,21 (м, 1H), 1,38 (д, $J=6,9$ Гц, 6H).

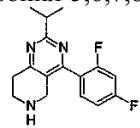
Пример 25. 4-(3-Фторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиrimидин



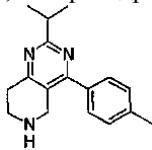
Пример 26. 4-(2-Фторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиrimидин



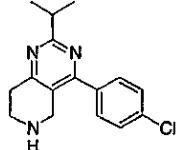
Пример 27. 4-(2,4-Дифторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пирамидин



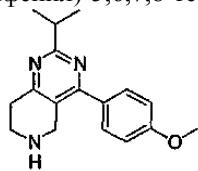
Пример 28. 2-Изопропил-4-п-толил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пирамидин



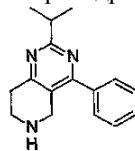
Пример 29. 4-(4-Хлорфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пирамидин



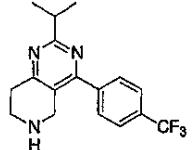
Пример 30. 2-Изопропил-4-(4-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пирамидин



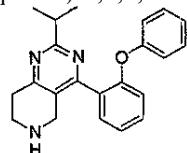
Пример 31. 2-Изопропил-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пирамидин



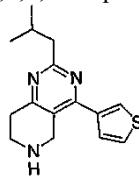
Пример 32. 2-Изопропил-4-(4-трифторметилфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пирамидин



Пример 33. 2-Изопропил-4-(2-феноксифенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пирамидин



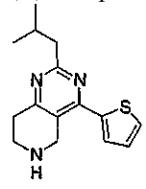
Пример 34. 2-Изобутил-4-тиофен-3-ил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пирамидин



MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{15}H_{19}N_3S$ 273,13; найдено m/z 274,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,67 (дд, $J=1,3, 2,9$ Гц, 1H), 7,52 (дд, $J=1,3, 5,0$ Гц, 1H), 7,40 (дд, $J=2,9, 5,0$ Гц, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,2 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,96 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,80 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,35-2,25 (м, 1H), 0,98 (д, $J=6,7$ Гц, 6H).

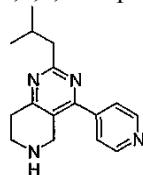
Пример 35. 2-Изобутил-4-тиофен-2-ил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пирамидин



MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{15}H_{19}N_3S$ 273,13; найдено m/z 274,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,52 (дд, $J=1,0, 5,1$ Гц, 1H), 7,48 (дд, $J=1,0, 3,8$ Гц, 1H), 7,16 (дд, $J=3,8, 5,1$ Гц, 1H), 4,22, (с, 2H), 3,27 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,96 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,78 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,36-2,26 (м, 1H), 0,99 (д, $J=6,7$, 6H).

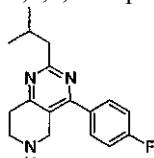
Пример 36. 2-Изобутил-4-пиридин-4-ил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиrimидин



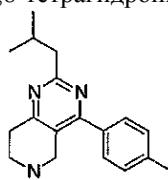
MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{16}H_{20}N_4$ 268,17; найдено m/z 269,2 $[M+H]^+$.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 8,75-8,74 (м, 2H), 7,44-7,43 (м, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,28 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,01 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,83 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,34-2,23 (м, 1H), 0,98 (д, $J=6,7$ Гц, 6H).

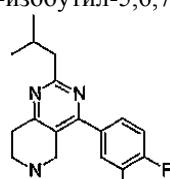
Пример 37. 4-(4-Фторфенил)-2-изобутил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиrimидин



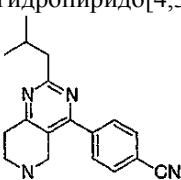
Пример 38. 2-Изобутил-4-п-толил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиrimидин



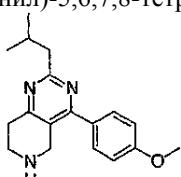
Пример 39. 4-(4-Фтор-3-метилфенил)-2-изобутил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиrimидин



Пример 40. 4-(2-Изобутил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиrimидин-4-ил)бензонитрил



Пример 41. 2-Изобутил-4-(4-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиrimидин



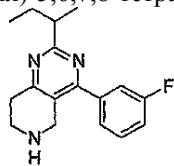
Пример 42. Гидрохлорид 2-втор-бутил-4-(2-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиrimидина



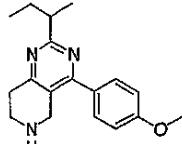
MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{17}H_{20}FN_3$ 285,16; найдено m/z 286,4 $[M+H]^+$.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 9,62 (с, 2H), 7,66-7,61 (м, 1H), 7,51-7,39 (м, 3H), 4,08-4,06 (м, 2H), 3,55-3,47 (м, 2H), 3,17 (дд, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,93 (ткв, $J=6,9, 7,4$ Гц, 14), 1,86-1,75 (м, 1H), 1,66-1,55 (м, 1H), 1,25 (д, $J=6,9$ Гц, 3H), 0,82 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

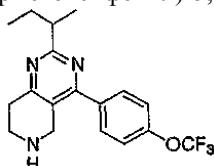
Пример 43. 2-втор-Бутил-4-(3-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин



Пример 44. 2-втор-Бутил-4-(4-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин

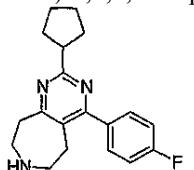


Пример 45. 2-втор-Бутил-4-(4-трифторометоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин



Соединения следующих примеров 46-57 получают, как описано в примерах 1 и 2, заменяя 4-этиловым эфиром 1-терт-бутилового эфира 5-оксоазепан-1,4-дикарбоновой кислоты (J. Het. Chem., 1992, 29(4), 779-786) 3-этиловый эфир 1-терт-бутилового эфира 4-оксопиридин-1,3-дикарбоновой кислоты.

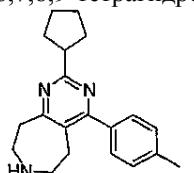
Пример 46. 2-Циклопентил-4-(4-фторфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пирамидо[4,5-d]азепин



MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{19}H_{22}FN_3$ 311,18; найдено m/z 312,4 $[M+H]^+$.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,46 (dd, $J=5,4, 8,6$ Гц, 2H), 7,14 (dd, $J=8,7$ Гц, 2H), 3,32-3,26 (м, 1H), 3,18-3,16 (м, 2H), 3,07-3,05 (м, 2H), 2,96-2,92 (м, 4H), 2,12-2,06 (м, 2H), 1,99-1,91 (м, 2H), 1,87-1,80 (м, 2H), 1,72-1,64 (м, 2H).

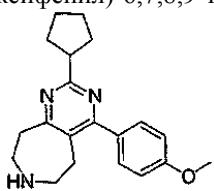
Пример 47. 2-Циклопентил-4-п-толил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пирамидо[4,5-d]азепин



MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{20}H_{25}N_3$ 307,2; найдено m/z 308,4 $[M+H]^+$.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,37 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,26 (м, 2H), 3,32-3,26 (м, 1H), 3,17-3,15 (м, 2H), 3,07-3,05 (м, 2H), 2,94 (м, 4H), 2,41 (с, 3H), 2,11-2,05 (м, 2H), 2,0-1,93 (м, 2H), 1,86-1,79 (м, 2H), 1,71-1,62 (м, 2H).

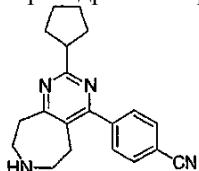
Пример 48. 2-Циклопентил-4-(4-метоксифенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пирамидо[4,5-d]азепин



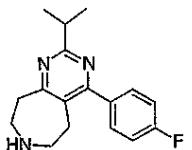
MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{20}H_{25}N_3O$ 323,2; найдено m/z 324,5 $[M+H]^+$.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,44 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,98 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,35-3,26 (м, 1H), 3,17-3,15 (м, 2H), 3,07-3,05 (м, 2H), 2,12-2,05 (м, 2H), 2,00-1,92 (м, 2H), 1,87-1,80 (м, 2H), 1,71-1,64 (м, 2H).

Пример 49. 4-(2-Циклопентил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пирамидо[4,5-*d*]азепин-4-ил)бензонитрил



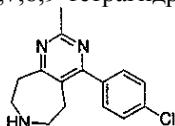
Пример 50. Гидрохлорид 4-(4-фторфенил)-2-изопропил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пирамидо[4,5-*d*]азепина



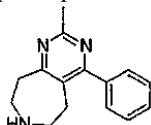
MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{17}H_{20}FN_3$ 285,16; найдено m/z 286,2 $[M+H]^+$.

1H ЯМР ($MeOH-d_4$): 7,76-7,71 (м, 2H), 7,41-7,36 (м, 2H), 3,69-3,65 (м, 2H), 3,63-3,59 (м, 2H), 3,49-3,45 (м, 2H), 3,42-3,34 (м, 3H), 1,45 (д, $J=6,9$ Гц, 6H).

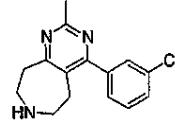
Пример 51. 4-(4-Хлорфенил)-2-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пирамидо[4,5-*d*]азепин



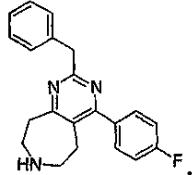
Пример 52. 2-Метил-4-фенил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пирамидо[4,5-*d*]азепин



Пример 53. 4-(3-Хлорфенил)-2-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пирамидо[4,5-*d*]азепин



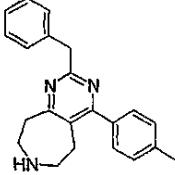
Пример 54. 2-Бензил-4-(4-фторфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пирамидо[4,5-*d*]азепин



MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{21}H_{20}FN_3$ 333,16; найдено m/z 334,4 $[M+H]^+$.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,44-7,42 (м, 4H), 7,31-7,28 (м, 2H), 7,23-7,20 (м, 1H), 7,16-7,13 (м, 2H), 4,25 (с, 2H), 3,18-3,16 (м, 2H), 3,06-3,03 (м, 2H), 2,94-2,90 (м, 4H).

Пример 55. 2-Бензил-4-п-толил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пирамидо[4,5-*d*]азепин



MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{22}H_{23}N_3$ 329,19; найдено m/z 330,5 $[M+H]^+$.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,45-7,43 (м, 2H), 7,35-7,33 (м, 2H), 7,30-7,25 (м, 4H), 7,22-7,19 (м, 1H), 4,25 (с, 2H), 3,17-3,15 (м, 2H), 3,05-3,03 (м, 2H), 2,41 (с, 3H).

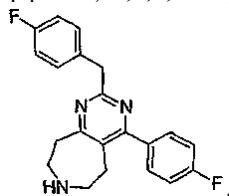
Пример 56. 2-Бензил-4-(4-трифторометилфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пирамидо[4,5-*d*]азепин



MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{22}H_{20}F_3N_3$ 383,16; найдено m/z 384,4 $[M+H]^+$.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,72 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,55 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,43 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,31-7,28 (м, 2H), 7,23-7,20 (м, 1H), 4,26 (с, 2H), 3,20-3,18 (м, 2H), 3,06-3,04 (м, 2H), 2,95-2,93 (м, 2H), 2,90-2,88 (м, 2H).

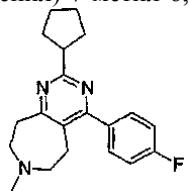
Пример 57. 2-(4-Фторбензил)-4-(4-фторфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пирамидо[4,5-д]азепин



MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{21}H_{19}F_2N_3$ 351,15; найдено m/z 352,4 $[M+H]^+$.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,44-7,41 (м, 2H), 7,40-7,36 (м, 2H), 7,18-7,12 (м, 2H), 7,01-6,95 (м, 2H), 4,21 (с, 2H), 3,19-3,17 (м, 2H), 3,07-3,04 (м, 2H), 2,96-2,92 (м, 4H).

Пример 58. 2-Циклопентил-4-(4-фторфенил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пирамидо[4,5-д]азепин



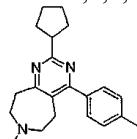
К раствору 2-цикlopентил-4-(4-фторфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пирамидо[4,5-д]азепина (0,035 г, 0,112 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляют формальдегид (37% в воде; 0,10 мл) и $NaBH(OAc)_3$ (0,032 г, 0,151 ммоль). После того как реакция считается завершенной, смесь разбавляют 1н. раствором NaOH и экстрагируют CH_2Cl_2 (3×). Объединенные органические слои сушат и концентрируют. Полученный остаток очищают хроматографией на SiO_2 (1-7% 2 М NH_3 в MeOH/ CH_2Cl_2) и получают 0,31 г (87%) указанного в заголовке соединения.

MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{20}H_{24}FN_3$ 325,20; найдено m/z 326,4 $[M+H]^+$.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,47 (дд, $J=5,4, 8,8$ Гц, 2H), 7,15 (т, $J=8,7$ Гц, 2H), 3,38-3,30 (м, 1H), 3,20 (дд, $J=4,1, 6,3$ Гц, 2H), 2,97 (дд, $J=4,2, 5,9$ Гц, 2H), 2,71-2,70 (м, 2H), 2,60 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,12-2,05 (м, 2H), 1,99-1,91 (м, 2H), 1,87-1,79 (м, 2H), 1,73-1,63 (м, 2H).

Соединения следующих примеров 59-62 получают с использованием способов, описанных в примере 58, исходя из соответствующих неметилированных азепинов из предшествующих примеров.

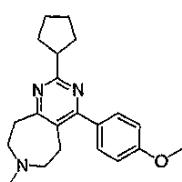
Пример 59. 2-Циклопентил-7-метил-4-п-толил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пирамидо[4,5-д]азепин



MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{21}H_{27}N_3$ 321,22; найдено m/z 322,5 $[M+H]^+$.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,39-7,37 (м, 2H), 7,27-7,25 (м, 2H), 3,35-3,26 (м, 1H), 3,20-3,18 (м, 2H), 3,0-2,97 (м, 2H), 2,7-2,68 (м, 2H), 2,59 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,12-2,04 (м, 2H), 2,0-1,91 (м, 2H), 1,88-1,79 (м, 2H), 1,72-1,61 (м, 2H).

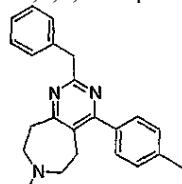
Пример 60. 2-Циклопентил-4-(4-метоксифенил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пирамидо[4,5-д]азепин



MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{21}H_{27}N_3O$ 337,22; найдено m/z 338,5 $[M+H]^+$.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,44 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,98 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,34-3,26 (м, 1H), 3,19 (дд, $J=4,2, 6,2$ Гц, 2H), 3,01 (дд, $J=4,3, 5,5$ Гц, 2H), 2,71-2,69 (м, 2H), 2,61 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,12-2,05 (м, 2H), 2,0-1,91 (м, 2H), 1,87-1,79 (м, 2H), 1,71-1,63 (м, 2H).

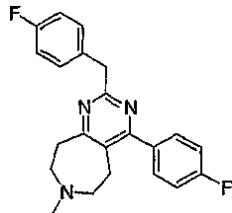
Пример 61. 2-Бензил-7-метил-4-п-толил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пирамидо[4,5-д]азепин



MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{23}H_{25}N_3$ 343,2; найдено m/z 344,5 $[M+H]^+$.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,43 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,35 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,30-7,25 (м, 4H), 7,21-7,19 (м, 1H), 4,26 (с, 2H), 3,18-3,16 (м, 2H), 2,97-2,95 (м, 2H), 2,66-2,65 (м, 2H), 2,56 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,38 (с, 3H).

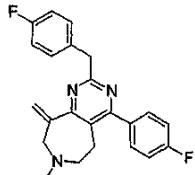
Пример 62. 2-(4-Фторбензил)-4-(4-фторфенил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пирамидо[4,5-d]азепин



MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{22}H_{21}F_2N_3$ 365,17; найдено m/z 366,4 $[M+H]^+$.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,46-7,42 (м, 2H), 7,39-7,36 (м, 2H), 7,18-7,13 (м, 2H), 7,0-6,95 (м, 2H), 4,22 (с, 2H), 3,20-3,17 (м, 2H), 2,96-2,93 (м, 2H), 2,67-2,65 (м, 2H), 2,58-2,55 (м, 2H), 2,39 (с, 3H).

Пример 63. 2-(4-Фторбензил)-4-(4-фторфенил)-7-метил-9-метилен-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пирамидо[4,5-d]азепин

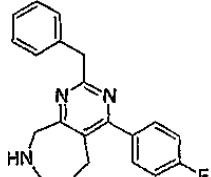


К раствору трет-бутилового эфира 2-(4-фторбензил)-4-(4-фторфенил)-5,6,8,9-тетрагидро-пирамидо[4,5-d]азепин-7-карбоновой кислоты в муравьиной кислоте добавляют параформальдегид (10 экв.). Смесь нагревают при 80°C в течение 6 ч. Смесь разбавляют водой и подщелачивают до pH~10 1 М раствором NaOH. Смесь экстрагируют CH_2Cl_2 , сушат и концентрируют. Хроматография на SiO_2 (0-5% 2 М NH_3 в $MeOH/CH_2Cl_2$) дает требуемое соединение. Также получают 2-(4-фторбензил)-4-(4-фторфенил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пирамидо[4,5-d]азепин.

MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{23}H_{21}F_2N_3$ 377,17; найдено m/z 378,4 $[M+H]^+$.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,50-7,46 (м, 2H), 7,42-7,37 (м, 2H), 7,17-7,12 (м, 2H), 6,99-6,94 (м, 4H), 6,03-6,01 (м, 1H), 5,47-5,46 (м, 1H), 4,25 (с, 2H), 3,51 (с, 2H), 2,87-2,83 (м, 2H), 2,76-2,72 (м, 2H), 2,41 (с, 3H).

Пример 64. Гидрохлорид 2-бензил-4-(4-фторфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пирамидо[4,5-d]азепина



Стадия А. 4-Этиловый эфир 1-трет-бутилового эфира 3-оксоазепан-1,4-дикарбоновой кислоты и 3-этиловый эфир 1-трет-бутилового эфира 4-оксоазепан-1,3-дикарбоновой кислоты.

К раствору трет-бутилового эфира 3-оксопиридин-1-карбоновой кислоты (11,3 г, 56,7 ммоль) в Et_2O (170 мл) при 0°C добавляют по каплям в течение 30 мин $BF_3\cdot Et_2O$ (7,2 мл, 5 6,7 ммоль) и этилдиазо-ацетат (7,2 мл, 68,0 ммоль). Еще через 1 ч добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$, раствор перемешивают в течение 1 ч и затем экстрагируют Et_2O (2×). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат и концентрируют. Полученный остаток очищают хроматографией на SiO_2 (10-30% $EtOAc/гексан$) и получают 5,48 г (34%) 4-этилового эфира 1-трет-бутилового эфира 3-оксоазепан-1,4-дикарбоновой кислоты. Дополнительно, выделяют 5,25 г (32%) более полярного 3-этилового эфира 1-трет-бутилового эфира 4-оксоазепан-1,3-дикарбоновой кислоты.

Стадия В. 2-Бензил-4-(4-фторфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пирамидо[4,5-d]азепин.

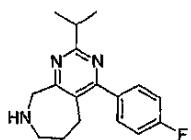
Указанное в заголовке соединение получают из 4-этилового эфира 1-трет-бутилового эфира 3-оксоазепан-1,4-дикарбоновой кислоты согласно способам, описанным в примере 1.

MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{21}H_{20}FN_3$ 333,16; найдено m/z 334,4 $[M+H]^+$.

1H ЯМР ($ДМСО-d_6$): 9,81 (м, 2H), 7,55 (dd, $J=5,5, 8,7$ Гц, 2H), 7,40-7,35 (м, 4H), 7,31-7,27 (м, 2H), 7,22-7,19 (м, 1H), 4,46-4,43 (м, 2H), 4,21 (с, 2H), 3,43-3,33 (м, 2H), 3,00-2,93 (м, 2H), 1,98-1,88 (м, 2H).

Соединения следующих примеров 65-68 получают с использованием способов, описанных в примере 64.

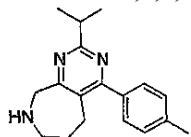
Пример 65. Гидрохлорид 4-(4-фторфенил)-2-изопропил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пирамидо[4,5-d]азепина



MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{17}H_{20}EN_3$ 285,16; найдено m/z 286,4 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (ДМСО- d_6): 9,77 (с, 2H), 7,57 (дд, $J=5,5, 8,7$ Гц, 2H), 7,40-7,37 (м, 2H), 4,49-4,44 (м, 2H), 3,43-3,36 (м, 2H), 3,19-3,10 (м, 1H), 2,99-2,97 (м, 2H), 1,99-1,92 (м, 2H), 1,30 (д, $J=6,9$ Гц, 6H).

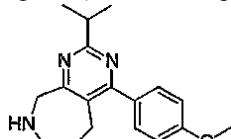
Пример 66. Гидрохлорид 2-изопропил-4-п-толил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пирамидо[4,5-d]азепина



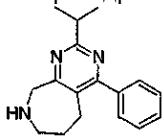
MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{18}H_{23}N_3$ 281,19; найдено m/z 282,4 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (ДМСО- d_6): 9,80 (с, 2H), 7,41 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,35 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,46 (м, 2H), 3,50-3,36 (м, 2H), 3,18-3,10 (м, 1H), 3,90-2,98 (м, 2H), 2,8 (с, 3H), 1,98-1,90 (м, 2H), 1,29 (д, $J=6,9$ Гц, 6H).

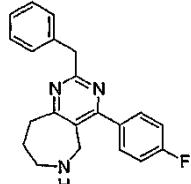
Пример 67. 2-Изопропил-4-(4-метоксифенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пирамидо[4,5-d]азепин



Пример 68. 2-Изопропил-4-фенил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пирамидо[4,5-d]азепин



Пример 69. Гидрохлорид 2-бензил-4-(4-фторфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пирамидо[4,5-d]азепина

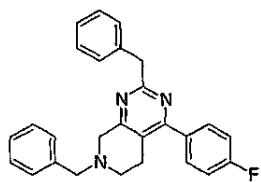


Указанное в заголовке соединение синтезируют, как описано в примере 64, с использованием 3-этилового эфира 1-трет-бутилового эфира 4-оксоазепан-1,3-дикарбоновой кислоты.

MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{21}H_{20}FN_3$ 333,16; найдено m/z 334,4 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (ДМСО- d_6): 9,59 (с, 2H), 7,66 (дд, $J=5,5, 8,8$ Гц, 2H), 7,42-7,27 (м, 6H), 7,22-7,19 (м, 1H), 4,29-4,26 (м, 2H), 4,21 (с, 2H), 3,42-3,36 (м, 2H), 3,22-3,20 (м, 2H), 2,01-1,95 (м, 2H).

Пример 70. Гидрохлорид 2,7-дibenзил-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пирамидина



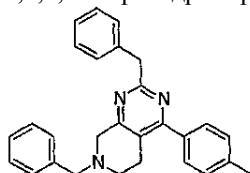
Указанное в заголовке соединение синтезируют, как описано в примере 1, стадии А-С, с использованием гидрохлорида этилового эфира 1-бензил-3-оксопиперидин-4-карбоновой кислоты. Очистку осуществляют с использованием хроматографии на SiO_2 (2 M NH_3 в $MeOH/CH_2Cl_2$).

MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{27}H_{24}FN_3$ 409,2; найдено m/z 410,5 $[M+H]^+$.

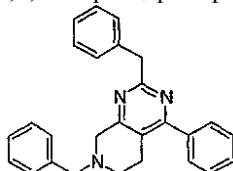
1H ЯМР ($MeOH-d_4$): 7,74-7,70 (м, 2H), 7,66-7,63 (м, 2H), 7,56-7,53 (м, 3H), 7,36-7,18 (м, 7H), 4,59 (с, 2H), 4,49 (широк.с, 2H), 4,29 (с, 2H).

Соединения примеров 71-75 получают с использованием способов, аналогично описанным в примере 70.

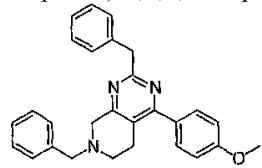
Пример 71. 2,7-Дибензил-4-п-толил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пирамидин



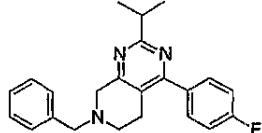
Пример 72. 2,7-Дибензил-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пирамидин



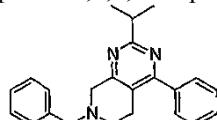
Пример 73. 2,7-Дибензил-4-(4-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пирамидин



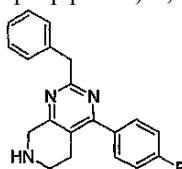
Пример 74. 7-Бензил-4-(4-фторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пирамидин



Пример 75. 7-Бензил-2-изопропил-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пирамидин



Пример 76. Гидрохлорид 7-бензил-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пирамидина



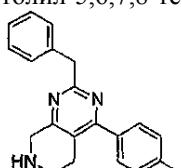
К раствору гидрохлорида 2,7-дибензил-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пирамидина в EtOH добавляют 10% Pd/C (1 экв.) и затем 1,4-циклогексадиен (5 экв.). Смесь нагревают при 85°C в течение 5 ч, фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в CH₂Cl₂ и обрабатывают смолой Dowex 550A. Через 1 ч смолу удаляют фильтрованием и фильтрат концентрируют. Хроматография на SiO₂ (2 М NH₃ в MeOH/CH₂Cl₂) дает указанное в заголовке соединение.

MC (ESI): точная вычисленная масса для C₂₀H₁₈FN₃ 319,15; найдено m/z 320,4 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (MeOH-d₄): 7,70-7,67 (м, 2H), 7,36-7,35 (м, 2H), 7,31-7,25 (м, 4H), 7,20-7,17 (м, 1H), 4,42 (с, 2H), 4,26 (с, 2H), 3,48 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,09 (т, J=6,1 Гц, 2H).

Соединения примеров 77-81 получают с использованием способов, аналогично описанным в примере 76.

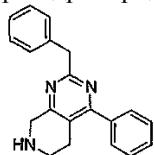
Пример 77. Гидрохлорид 2-бензил-4-п-толил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пирамидина



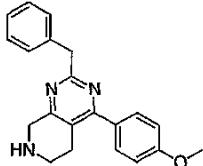
MC (ESI): точная вычисленная масса для C₂₁H₂₁N₃ 315,17; найдено m/z 316,4 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (MeOH-d₄): 7,55-7,54 (м, 2H), 7,44-7,36 (м, 4H), 7,29-7,26 (м, 2H), 7,22-7,19 (м, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 3,48 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,12 (т, J=6,1 Гц, 2H), 2,44 (с, 3H).

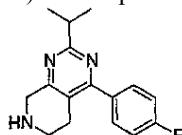
Пример 78. 2-Бензил-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пирамидин



Пример 79. 2-Бензил-4-(4-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пирамидин



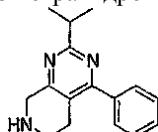
Пример 80. Гидрохлорид 4-(4-фторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пирамидина



MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{16}H_{18}FN_3$ 271,15; найдено m/z 272,4 $[M+H]^+$.

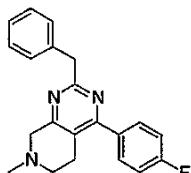
1H ЯМР (MeOH-d₄): 7,74-7,72 (м, 2H), 7,33-7,30 (м, 2H), 4,48 (с, 2H), 3,51 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,26-3,20 (м, 1H), 3,12 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,37 (д, $J=7,2$ Гц, 6H).

Пример 81. 2-Изопропил-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пирамидин



Соединения примеров 82-85 получают с использованием способов, аналогично описанным в примере 58.

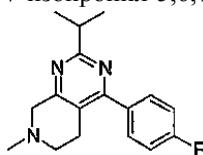
Пример 82. Гидрохлорид 2-бензил-4-(4-фторфенил)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пирамидина



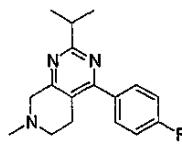
MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{21}H_{20}FN_3$ 333,16; найдено m/z 334,4 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (MeOH-d₄): 7,70-7,68 (м, 2H), 7,36-7,17 (м, 7H), 4,70-4,60 (м, 1H), 4,45-4,35 (м, 1H), 4,25 (с, 2H), 3,76 (шири.с, 1H), 3,11-3,01 (м, 4H).

Пример 83. 2-Бензил-4-(4-фторфенил)-7-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пирамидин



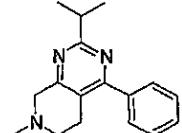
Пример 84. Гидрохлорид 4-(4-фторфенил)-2-изопропил-7-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пирамидина



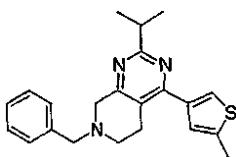
MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{17}H_{20}FN_3$ 285,16; найдено m/z 286,3 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (MeOH-d₄): 7,74-7,71 (м, 2H), 7,32-7,29 (м, 2H), 4,72-4,62 (м, 1H), 4,49-4,37 (м, 1H), 3,79 (шири.с, 1H), 3,43-3,32 (м, 2H), 3,25-3,19 (м, 1H), 3,13 (с, 3H), 3,09-2,99 (м, 1H), 1,35 (д, $J=6,6$ Гц, 6H).

Пример 85. 2-Изопропил-7-метил-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пирамидин



Пример 86. Гидрохлорид тетрагидропиридо[3,4-d]пирамидина



Стадия А. 4-(7-Бензил-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пирамидин-4-ил)тиофен-2-карбальдегид.

Указанное в заголовке соединение получают, как описано в примере 1, стадии А-С.

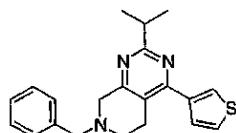
Стадия В. 7-Бензил-2-изопропил-4-(5-метилтиофен-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пирамидин.

К раствору продукта со стадии А (0,230 г) в этиленгликоле добавляют гидразингидрат (0,1 мл). Смесь нагревают при 200°C в течение 1 ч, затем добавляют KOH (0,150 г) и продолжают нагревание в течение 6 ч. Смесь охлаждают, затем разбавляют водой и экстрагируют Et₂O. Объединенные органические экстракты сушат и концентрируют, получая 0,210 г бледно-желтого твердого вещества. Хроматография на SiO₂ (EtOAc/гексан) дает 0,146 г указанного в заголовке соединения.

MC (ESI): точная вычисленная масса для C₂₂H₂₅N₃S 363,18; найдено m/z 364,4 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (MeOH-d₄): 7,85-7,84 (м, 1H), 7,65-7,63 (м, 2H), 7,56-7,55 (м, 3H), 7,37-7,36 (м, 1H), 4,60 (шири.с, 2H), 4,44 (шири.с, 2H), 3,46-3,32 (м, 2H), 3,22-3,17 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 1,34 (д, J=7,2 Гц, 6H).

Пример 87. Гидрохлорид 7-бензил-2-изопропил-4-тиофен-3-ил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пирамидина

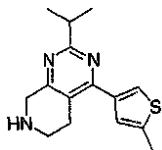


Указанное в заголовке соединение получают согласно способам, описанным в примере 86.

MC (ESI): точная вычисленная масса для C₂₁H₂₃N₃S 349,16; найдено m/z 350,4 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (MeOH-d₄): 8,29-8,28 (м, 1H), 7,72-7,69 (м, 4H), 7,56-7,55 (м, 3H), 4,65 (с, 2H), 4,59 (шири.с, 2H), 3,89 (шири.с, 1H), 3,57-3,32 (м, 4H), 1,40 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Пример 88. Гидрохлорид 2-изопропил-4-(5-метилтиофен-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пирамидина

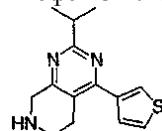


Раствор гидрохлорида 7-бензил-2-изопропил-4-(5-метилтиофен-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пирамидина (0,133 г) в 1,2-дихлорэтане (7 мл) обрабатывают 1-хлорэтилхлорформиатом (0,105 мл). Смесь нагревают при 95°C в течение 16 ч, концентрируют, растворяют в MeOH и нагревают при 50°C еще в течение 2 ч. Смесь концентрируют и подвергают хроматографии на SiO₂ (2 M NH₃ в MeOH/CH₂Cl₂).

MC (ESI): точная вычисленная масса для C₁₅H₁₉N₃S 273,13; найдено m/z 274,3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (MeOH-d₄): 7,81-7,80 (м, 1H), 7,36-7,35 (м, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,55 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,25 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,19 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 1,35 (д, J=7,2 Гц, 6H).

Пример 89. Гидрохлорид 2-изопропил-4-тиофен-3-ил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пирамидина



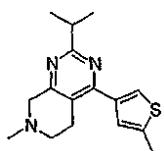
Указанное в заголовке соединение получают согласно способам, описанным в примере 88.

MC (ESI): точная вычисленная масса для C₁₄H₁₇N₃S 259,11; найдено m/z 260,3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (MeOH-d₄): 8,16-8,15 (м, 1H), 7,70-7,65 (м, 2H), 4,49 (с, 2H), 3,57 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,31-3,23 (м, 3H), 1,39 (д, J=7,2 Гц, 6H).

Соединения следующих примеров 90, 91 получают с использованием способов, аналогично описанным в примере 58.

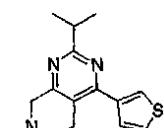
Пример 90. Гидрохлорид 2-изопропил-7-метил-4-(5-метилтиофен-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина



MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{16}H_{21}N_3S$ 287,15; найдено m/z 288,3 $[M+H]^+$.

1H ЯМР ($MeOH-d_4$): 7,79 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 4,65-4,54 (м, 1H), 4,45-4,35 (м, 1H), 3,83 (ущир.с, 1H), 3,41 (ущир.с, 1H), 3,27 (ущир.с, 1H), 3,20-3,13 (м, 4H), 2,55 (с, 3H), 1,34 (д, $J=7,2$ Гц, 6H).

Пример 91. Гидрохлорид 2-изопропил-7-метил-4-тиофен-3-ил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина

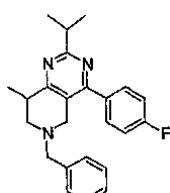


MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{15}H_{19}N_3S$ 273,13; найдено m/z 274,3 $[M+H]^+$.

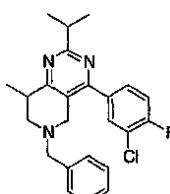
1H ЯМР ($MeOH-d_4$): 8,27 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=1,8$ Гц, 2H), 4,82-4,71 (м, 1H), 4,63-4,49 (м, 1H), 3,95-3,81 (м, 1H), 3,57-3,41 (м, 1H), 3,34-3,32 (м, 1H), 3,16 (с, 3H), 1,41 (д, $J=6,6$ Гц, 6H).

Соединения следующих примеров 92-99 получают с использованием способов, аналогично описанным в примере 70, с использованием этилового эфира 1-бензил-5-метил-4-оксопиперидин-3-карбоновой кислоты вместо гидрохлорида этилового эфира 1-бензил-3-оксопиперидин-4-карбоновой кислоты.

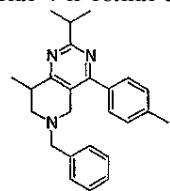
Пример 92. 6-Бензил-4-(4-фторфенил)-2-изопропил-8-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин



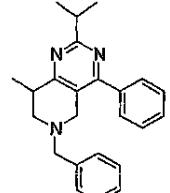
Пример 93. 6-Бензил-4-(3-хлор-4-фторфенил)-2-изопропил-8-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин



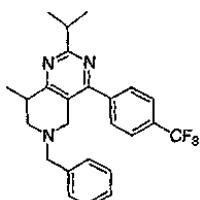
Пример 94. 6-Бензил-2-изопропил-8-метил-4-п-толил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин



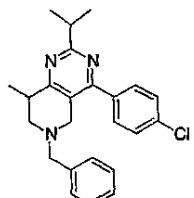
Пример 95. 6-Бензил-2-изопропил-8-метил-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин



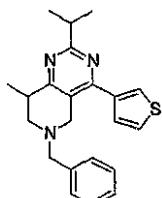
Пример 96. 6-Бензил-2-изопропил-8-метил-4-(4-трифторметилфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин



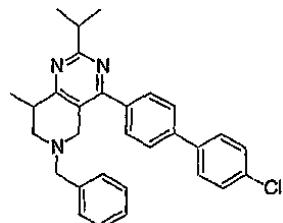
Пример 97. 6-Бензил-4-(4-хлорфенил)-2-изопропил-8-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин



Пример 98. 6-Бензил-2-изопропил-8-метил-4-тиофен-3-ил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин

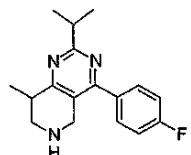


Пример 99. 6-Бензил-4-(4'-хлорбифенил-4-ил)-2-изопропил-8-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин



Соединения следующих примеров 100-105 получают с использованием способов, аналогично описанным в примере 76.

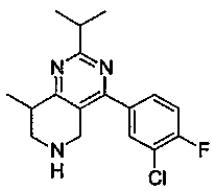
Пример 100. Гидрохлорид 4-(4-фторофенил)-2-изопропил-8-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидина



MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{17}H_{20}FN_3$ 285,16; найдено m/z 286,4 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (MeOH-d₄): 7,69-7,66 (м, 2H), 7,34-7,30 (м, 2H), 4,56-4,53 (м, 1H), 4,32-4,29 (м, 1H), 3,81-3,78 (м, 1H), 3,45-3,38 (м, 1H), 3,36-3,30 (м, 1H), 3,26-3,24 (м, 1H), 1,55 (д, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,37 (д, $J=6,6$ Гц, 6H).

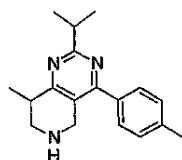
Пример 101. Гидрохлорид 4-(3-хлор-4-фторофенил)-2-изопропил-8-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидина



MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{17}H_{19}ClFN_3$ 319,13; найдено m/z 320,3 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (MeOH-d₄): 7,79-7,77 (м, 3H), 7,60-7,58 (м, 1H), 7,46-7,44 (м, 1H), 4,56-4,54 (м, 1H), 4,32-4,29 (м, 1H), 3,80-3,77 (м, 1H), 3,40-3,32 (м, 2H), 3,26-3,20 (м, 1H), 1,54 (д, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,36 (д, $J=7,2$ Гц, 6H).

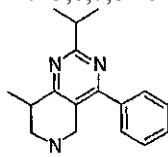
Пример 102. Гидрохлорид 2-изопропил-8-метил-4-п-толил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидина



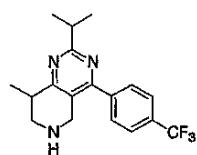
MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{18}H_{23}N_3$ 281,19; найдено m/z 282,4 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (MeOH-d₄): 7,57-7,56 (м, 2H), 7,45-7,44 (м, 2H), 4,59-4,56 (м, 1H), 4,35-4,33 (м, 1H), 3,83-3,80 (м, 1H), 3,52-3,49 (м, 1H), 3,40-3,30 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 1,58 (д, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,41 (д, $J=6,6$ Гц, 6H).

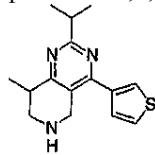
Пример 103. 2-Изопропил-8-метил-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин



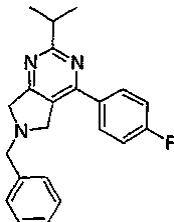
Пример 104. 2-Изопропил-8-метил-4-(4-трифторметилфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин



Пример 105. 2-Изопропил-8-метил-4-тиофен-3-ил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин



Пример 106. Гидрохлорид 4-(4-фторфенил)-2-изопропил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]пирамидина



Стадия А. 6-Бензил-2-изопропил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]пирамидин-4-ол.

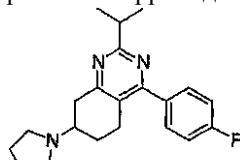
К раствору гидрохлорида этилового эфира 1-бензил-4-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты (патент США № 3312716; 0,568 г, 2,30 ммоль) в трет-ВиОН добавляют гидрохлорид изобутирамидина (0,282 г, 2,30 ммоль) и KO-трет-Bu (0,516 г, 4,6 ммоль). После нагревания в течение 6 ч при 100°C реакционную смесь охлаждают до к.т. концентрируют, разбавляют водой и промывают Et₂O. Органический слой отбрасывают. Водный слой доводят до pH 7 и экстрагируют Et₂O. Затем органические слои сушат и концентрируют, получая 0,145 г (23%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, которое используют без дополнительной очистки.

Стадии В и С. Указанное в заголовке соединение получают согласно способам, описанным в примере 1, стадии В и С.

MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{22}H_{22}FN_3$ 347,18; найдено m/z 348,3 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (MeOH-d₄): 7,99-7,96 (м, 2H), 7,61-7,60 (м, 2H), 7,53-7,51 (м, 3H), 7,34-7,32 (м, 2H), 5,09 (шири.с, 2H), 4,71 (шири.с, 4H), 3,31-3,25 (м, 1H), 1,38 (д, $J=7,2$ Гц, 6H).

Пример 107. 4-(4-Фторфенил)-2-изопропил-7-пирролидин-1-ил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин



Стадия А. Этиловый эфир 4-этокси-2-оксоциклогекс-3-енкарбоновой кислоты.

К раствору LDA (192 ммоль) в ТГФ (200 мл) при -78°C добавляют по каплям 3-этоксициклогекс-2-енон (23 мл). После перемешивания в течение 1 ч при -78°C добавляют этилцианоформиат (16 мл).

Смесь перемешивают при -78°C в течение 4 ч, затем нагревают до к.т. и перемешивают в течение 1 ч. Смесь концентрируют, разбавляют водным раствором NH₄Cl (300 мл) и выливают в воду. Полученное твердое вещество отделяют фильтрованием при отсасывании, промывают гексаном и затем водой, затем сушат и концентрируют, получая 17,1 г коричневого твердого вещества.

TCX (SiO₂, 33% EtOAc/гексан): R_f=0,43.

Стадия B. Этиловый эфир 7-оксо-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоновой кислоты.

К раствору продукта со стадии А (25,4 г, полученные при повторных взаимодействиях) в толуоле (500 мл) добавляют этиленгликоль (8,5 мл) и п-TsOH (1,9 г). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч в колбе, снабженной ловушкой Дина-Старка. Затем смесь охлаждают и концентрируют. Хроматография на SiO₂ (0-15% EtOAc/гексан) дает 7,76 г требуемого соединения.

TCX (SiO₂, 25% EtOAc/гексан): R_f=0,42.

Стадия C. 2-Изопропил-7-(2-[1,3]диоксолан)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ол.

Указанное в заголовке соединение получают согласно способу, описанному в примере 1, стадия А. MC (ESI): точная вычисленная масса для C₁₃H₁₈N₂O₃ 250,13; найдено m/z 251,3 [M+H]⁺.

Стадия D. 2-Изопропил-7-(2-[1,3]диоксолан)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-иловый эфир трифторметансульфоновой кислоты.

Указанное в заголовке соединение получают согласно способу, описанному в примере 1, стадия B.

TCX (SiO₂, 25% EtOAc/гексан): R_f=0,46.

MC (ESI): точная вычисленная масса для C₁₄H₁₇F₃N₂O₅S 382,08; найдено m/z 383,2 [M+H]⁺.

Стадия E. 4-(4-Фторфенил)-2-изопропил-7-(2-[1,3]диоксолан)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин.

Указанное в заголовке соединение получают согласно способу, описанному в примере 1, стадия С.

TCX (SiO₂, 25% EtOAc/гексан): R_f=0,40.

MC (ESI): точная вычисленная масса для C₁₉H₂₁FN₂O₂ 328,16; найдено m/z 329,3 [M+H]⁺.

Стадия F. 4-(4-Фторфенил)-2-изопропил-5,8-дигидро-6Н-хиназолин-7-он.

К раствору продукта со стадии Е (1,15 г) в ТГФ (70 мл) добавляют 1 М HCl (6 мл). Смесь нагревают при 60°C в течение 10 ч, охлаждают до к.т. и выливают в 350 мл воды. Водную смесь подщелачивают до pH~9 1 М раствором NaOH и экстрагируют CH₂Cl₂.

Органический слой сушат и концентрируют, получая 0,98 г требуемого соединения, которое используют на следующей стадии без очистки.

MC (ESI): точная вычисленная масса для C₁₇H₁₇FN₂O 284,13; найдено m/z 285,3 [M+H]⁺.

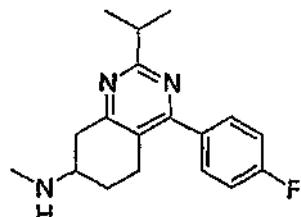
Стадия G. 4-(4-Фторфенил)-2-изопропил-7-пирролидин-1-ил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин.

К раствору продукта со стадии F (0,128 г) в MeOH (4 мл) добавляют бромкрезоловый зеленый (0,003 г), пирролидин (0,06 мл) и NaBH₃CN (0,20 г). К полученной смеси добавляют 1 М раствор HCl в MeOH до тех пор, пока не получат устойчивое изменение цвета до желтого. Через 30 мин смесь гасят 1 М раствором NaOH и выливают в воду (50 мл). Смесь экстрагируют CH₂Cl₂, сушат и концентрируют. Хроматография на SiO₂ (0-5% 2 М NH₃ в MeOH/CH₂Cl₂) дает 0,015 г требуемого соединения.

MC (ESI): точная вычисленная масса для C₂₁H₂₆FN₃ 339,21; найдено m/z 340,4 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃): 7,59-7,54 (м, 2H), 7,18-7,13 (м, 2H), 3,76-3,68 (м, 1H), 3,50-3,44 (м, 1H), 3,41-3,35 (м, 1H), 3,28-3,14 (м, 2H), 3,0-2,93 (м, 1H), 2,88-2,70 (м, 4H), 2,36-2,23 (м, 3H), 2,19-2,09 (м, 1H), 1,98-1,87 (м, 2H).

Пример 108. Гидрохлорид [4-(4-фторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-7-ил]метиламина

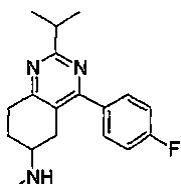


Указанное в заголовке соединение получают согласно способу, описанному в примере 107.

MC (ESI): точная вычисленная масса для C₁₈H₂₂FN₃ 299,18; найдено m/z 300,4 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (MeOH-d₄): 7,80-7,72 (м, 2H), 7,37-7,30 (м, 2H), 3,81-3,71 (м, 1H), 3,65-3,56 (м, 1H), 3,35-3,26 (м, 1H), 3,22-3,14 (м, 1H), 3,11-3,00 (м, 1H), 2,99-2,91 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,42-2,33 (м, 1H), 1,92-1,82 (м, 1H), 1,43-1,38 (м, 6H).

Пример 109. Гидрохлорид [4-(4-фторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-6-ил]метиламина

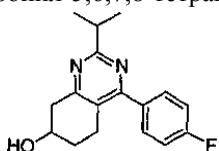


Указанное в заголовке соединение получают согласно способам, описанным в примере 107, с использованием 1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-она.

MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{18}H_{22}FN_3$ 299,18; найдено m/z 300,4 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (MeOH-d₄): 7,87-7,82 (м, 2H), 7,40-7,35 (м, 2H), 3,59-3,52 (м, 1H), 3,41-3,24 (м, 4H), 3,20-3,13 (м, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,54-2,47 (м, 1H), 2,21-2,11 (м, 1H), 1,45 (д, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,44 (д, $J=6,9$ Гц, 3H).

Пример 110. 4-(4-Фторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-7-ол

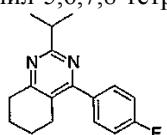


К раствору 4-(4-фторфенил)-2-изопропил-5,8-дигидро-6Н-хиназолин-7-она (0,126 г) в EtOH (3 мл) добавляют NaBH₄ (0,053 г). Через 16 ч смесь обрабатывают 1 М раствором NaOH (5 мл) и водой (10 мл). Смесь перемешивают в течение 30 мин и затем экстрагируют CH₂Cl₂. Органический слой сушат и концентрируют. Хроматография на SiO₂ (10-35% EtOAc/гексан) дает 0,98 г указанного в заголовке соединения.

TCX (SiO₂, 50% EtOAc/гексан): $R_f=0,18$.

MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{17}H_{19}FN_2O$ 286,15; найдено m/z 287,3 [M+H]⁺.

Пример 111. 4-(4-Фторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин

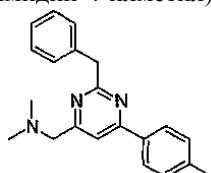


Указанное в заголовке соединение получают как второстепенный продукт при гидрировании 4-(4-фторфенил)-2-изопропил-5,8-дигидро-6Н-хиназолин-7-она с 10% Pd/C в присутствии пирролидина.

MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{17}H_{19}FN_2$ 270,12; найдено m/z 271,3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃): 7,59-7,55 (м, 2H), 7,16-7,12 (м, 2H), 3,21-3,13 (м, 1H), 2,95-2,91 (м, 2H), 2,71-2,67 (м, 2H), 1,95-1,89 (м, 2H), 1,77-1,72 (м, 2H), 1,35 (д, $J=6,9$ Гц, 6H).

Пример 112. (2-Бензил-6-п-толилпиримидин-4-илметил)диметиламин



Стадия А. 2-Бензил-4-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)-6-п-толилпиримидин.

К раствору Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,285 г, 0,41 ммоль) и CuI в ТГФ (50 мл) (0,148 г, 0,777 ммоль) добавляют Et₃N (1,5 мл, 11,0 ммоль), п-толуоилхлорид (1,3 мл, 10,0 ммоль) и тетрагидро-2-(2-пропенилокси)-2Н-пиран (1,4 мл, 10,0 ммоль). После перемешивания в течение 2,5 ч добавляют раствор гидрохлорида 2-фенилацетамидина (2,0 г, 11,7 ммоль) в смеси ТГФ/MeOH (1:1, 10 мл) с последующим добавлением MeOH (5 мл) и Na₂CO₃ (3,2 г, 30,0 ммоль). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 15 ч, охлаждают до к.т., разбавляют Et₂O и фильтруют через небольшой слой диатомовой земли. Фильтрат концентрируют, остаток очищают хроматографией на SiO₂ (10-45% EtOAc/гексан) и получают 2,0 г (53%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (CDCl₃): 8,02-8,00 (м, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,46-7,44 (м, 2H), 7,30-7,27 (м, 4H), 7,21-7,19 (м, 1H), 4,87 (д, $J=14,7$ Гц, 1H), 4,77 (т, $J=3,5$ Гц, 1H), 4,62 (д, $J=15,1$ Гц, 1H), 4,31 (с, 2H), 3,91-3,86 (м, 1H), 3,57-3,52 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 1,96-1,87 (м, 1H), 1,84-1,72 (м, 2H), 1,66-1,55 (м, 3H).

Стадия В. (2-Бензил-6-п-толилпиримидин-4-ил)метанол.

К раствору продукта со стадии А (2,0 г, 5,3 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляют п-TsOH·H₂O. Через 18 ч реакционную смесь разбавляют насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагируют EtOAc (2×). Объединенные органические слои сушат и концентрируют, получая 1,53 г (99%) указанного в заголовке соединения.

MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{19}H_{18}N_2O$ 290,14; найдено m/z 291,4 $[M+H]^+$.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 8,00-7,98 (м, 2H), 7,45-7,43 (м, 3H), 7,32-7,28 (м, 4H), 7,23-7,20 (м, 1H), 4,74 (д, $J=4,8$, 2H), 4,33 (с, 2H), 3,62 (т, $J=5,1$ Гц, 1H), 2,42 (с, 3H).

Стадия С. (2-Бензил-6-п-толилпиримидин-4-илметил)диметиламин.

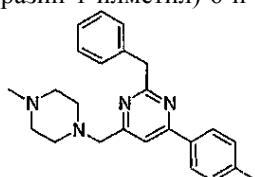
К раствору продукта со стадии В (0,102 г, 0,35 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) добавляют периодинан Десс-Мартина (0,228 г, 0,53 ммоль). Через 30 мин смесь разбавляют насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагируют CH_2Cl_2 (2×). Объединенные органические слои сушат, концентрируют и фильтруют через небольшой слой SiO_2 (25% EtOAc в гексане). Фильтрат концентрируют и получают 2-бензил-6-п-толилпиримидин-4-карбальдегид (0,55 г, 54%). К раствору полученного альдегида в CH_2Cl_2 (3 мл) добавляют диметиламин (2 М раствор в ТГФ; 0,15 мл, 0,30 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (0,058 мг, 0,27 ммоль). Через 15 ч реакционную смесь разбавляют CH_2Cl_2 и промывают 1н. раствором $NaOH$. Водный слой экстрагируют CH_2Cl_2 (1×). Объединенные органические слои сушат и концентрируют. Полученный остаток очищают хроматографией на SiO_2 (1-7% 2 М NH_3 в $MeOH/CH_2Cl_2$) и получают 0,050 г (79%) указанного в заголовке соединения.

MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{21}H_{23}N_3$ 317,19; найдено m/z 318,4 $[M+H]^+$.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 8,02 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,22 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,31-7,26 (м, 4H), 7,22-7,18 (м, 1H), 4,33 (с, 2H), 3,58 (с, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,32 (с, 6H).

Соединения примеров 113, 114 получают с использованием способов, аналогично описанных в примере 112, с соответствующими изменениями заместителей.

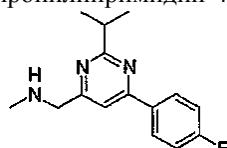
Пример 113. 2-Бензил-(4-метилпиперазин-1-илметил)-6-п-толилпиримидин



MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{24}H_{28}N_4$ 372,23; найдено m/z 373,5 $[M+H]^+$.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 8,02-7,99 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,46-7,44 (м, 2H), 7,31-7,27 (м, 4H), 7,22-7,18 (м, 1H), 4,32 (с, 2H), 3,66 (с, 2H), 2,58-2,50 (м, 8H), 2,42 (с, 3H), 2,32 (с, 3H).

Пример 114. [6-(4-Фторфенил)-2-изопропилпиримидин-4-илметил]метиламин

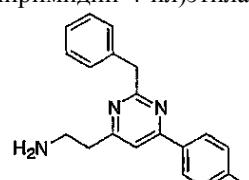


трет-Бутиловый эфир проп-2-инилкарбаминовой кислоты превращают в трет-бутиловый эфир [6-(4-фторфенил)-2-изопропилпиримидин-4-илметил]метилкарбаминовой кислоты с использованием способов, описанных в примере 112, стадия А. Из полученного эфира удаляют защитную группу согласно способам, описанным в примере 1, стадия D, и получают указанное в заголовке соединение.

MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{15}H_{18}FN_3$ 259,15; найдено m/z 260,3 $[M+H]^+$.

1H ЯМР ($DMCO-d_6$): 9,45 (с, 2H), 8,31-8,28 (м, 2H), 8,10 (с, 1H), 7,45-7,41 (м, 2H), 4,35 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,26-3,18 (м, 1H), 2,69 (т, $J=5,4$ Гц, 3H), 1,37 (д, $J=6,9$ Гц, 6H).

Пример 115. 2-(2-Бензил-6-п-толилпиримидин-4-ил)этанол



Стадии А и В. 2-(2-Бензил-6-п-толилпиримидин-4-ил)этанол.

Указанное в заголовке соединение получают из 2-(3-бутинилокси)тетрагидро-2Н-пирана с использованием способов, описанных в примере 112, стадии А и В.

MC (ESI): точная вычисленная масса для $C_{20}H_{22}N_2O$ 304,16; найдено m/z 305,4 $[M+H]^+$.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,98 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,42-7,42 (м, 2H), 7,34-7,29 (м, 4H), 7,25-7,22 (м, 1H), 4,31 (с, 2H), 3,98 (т, $J=5,3$ Гц, 2H), 2,97 (т, $J=5,3$ Гц, 2H), 2,42 (с, 3H).

Стадия С. 4-(2-Азидоэтил)-2-бензил-6-п-толилпиримидин.

К раствору продукта со стадии В (0,150 г, 0,493 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) при 0°C добавляют $MsCl$ (0,042 мл, 0,54 ммоль) и затем Et_3N (0,76 мл, 0,54 ммоль). Через 1 ч добавляют EtOAc и смесь промывают насыщенным раствором соли, сушат и концентрируют, получая 2-(2-бензил-6-п-толилпиримидин-4-ил)этиловый эфир метансульфновой кислоты (0,185 г). К раствору полученного мезилата (0,120 г, 0,32 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляют азид натрия (0,105 г, 1,6 ммоль). Колбу нагревают при 40°C в течение 10 ч, затем охлаждают до к.т., содержимое разбавляют водой и экстрагируют EtOAc (3×). Объеди-

ненные органические слои сушат и концентрируют. Полученный остаток очищают хроматографией на SiO_2 (5-15% EtOAc/гексан) и получают 0,080 г (76%) указанного в заголовке соединения.

MC (ESI): точная вычисленная масса для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5$ 329,16; найдено m/z 330,4 [M+H]⁺.

¹Н ЯМР (CDCl_3): 7,98 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,46-7,43 (м, 2H), 7,38 (с, 1H), 7,32-7,28 (м, 4H), 7,23-7,19 (м, 2H), 4,31 (с, 2H), 3,76 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,02 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,42 (с, 3H).

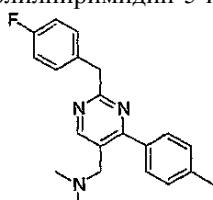
Стадия D.

К раствору продукта со стадии С (0,066 г, 0,2 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляют PPh_3 (0,059 г, 2,2 ммоль). Через 18 ч добавляют воду (0,10 мл) и смесь перемешивают в течение 48 ч. Смесь разбавляют водой и экстрагируют CH_2Cl_2 (2×). Объединенные органические слои сушат и концентрируют. Полученный остаток очищают хроматографией на SiO_2 (5-15% EtOAc/гексан) и получают 0,060 г (99%) указанного в заголовке соединения.

MC (ESI): точная вычисленная масса для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3$ 303,17; найдено m/z 304,4 [M+H]⁺.

¹Н ЯМР (CDCl_3): 7,98-7,96 (м, 2H), 7,45-7,44 (м, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,32-7,28 (м, 4H), 7,23-7,19 (м, 1H), 4,31 (с, 2H), 3,13 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,91 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,42 (с, 3H).

Пример 116. [2-(4-Фторбензил)-4-п-толилпиримидин-5-илметил]диметиламин



Стадия А. Этиловый эфир 2-(4-фторбензил)-4-п-толилпиримидин-5-карбоновой кислоты.

К раствору этилового эфира 3-диметиламино-2-(4-метилбензоил)акриловой кислоты (Tetrahedron, 2002, 58, 8581-8589; 0,567 г, 2,15 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляют гидрохлорид 2-(4-фторфенил) ацетамидина (0,405 г, 2,15 ммоль) и Et_3N (0,90 мл, 6,5 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 18 ч, затем разбавляют водой и экстрагируют EtOAc (2×). Объединенные органические слои сушат и концентрируют. Полученный остаток очищают хроматографией на SiO_2 (5-20% EtOAc/гексан) и получают 0,560 г (74%) указанного в заголовке соединения.

MC (ESI): точная вычисленная масса для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_2$ 350,14; найдено m/z 351,4 [M+H]⁺.

¹Н ЯМР (CDCl_3): 8,97 (с, 1H), 7,51 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,38-7,35 (м, 2H), 7,27-7,26 (м, 2H), 7,01-6,97 (м, 2H), 4,32 (с, 2H), 4,23 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,16 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Стадия В. [2-(4-Фторбензил)-4-п-толилпиримидин-5-ил]метанол.

К раствору продукта со стадии А (0,606 г, 1,73 ммоль) в ТГФ (8 мл) при 0°C добавляют DIBAL-H (1,5 М раствор в толуоле; 2,5 мл, 3,8 ммоль). Смеси дают возможность нагреваться до к.т. и перемешивают в течение 18 ч. Смесь разбавляют 20% водным раствором натрийкалийтартрата и экстрагируют EtOAc (2×). Объединенные органические слои сушат и концентрируют.

Полученный остаток очищают хроматографией на SiO_2 (40-60% EtOAc/гексан) и получают 0,330 г (62%) указанного в заголовке соединения.

MC (ESI): точная вычисленная масса для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}$ 308,13; найдено m/z 309,4 [M+H]⁺.

¹Н ЯМР (CDCl_3): 8,77 (с, 1H), 7,58 (д, $J=8,0$, 2H), 4,38-7,35 (м, 2H), 7,29 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 6,99-6,96 (м, 2H), 4,70 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 2,42 (с, 3H).

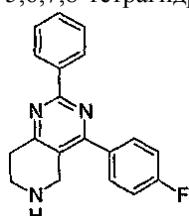
Стадия С.

Указанное в заголовке соединение получают с использованием способов, описанных в примере 112, стадия С.

MC (ESI): точная вычисленная масса для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_3$ 335,18; найдено m/z 336,4 [M+H]⁺.

¹Н ЯМР (CDCl_3): 8,67 (с, 1H), 7,69 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,40-7,36 (м, 2H), 7,29 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,01-6,96 (м, 2H), 4,29 (с, 2H), 3,36 (с, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,22 (с, 6H).

Пример 117. 4-(4-Фторфенил)-2-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиримидин



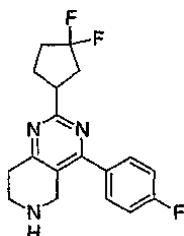
Указанное в заголовке соединение получают, как описано в предыдущих примерах.

MC (ESI): точная вычисленная масса для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_3$ 305,35; найдено m/z 306,4 [M+H]⁺.

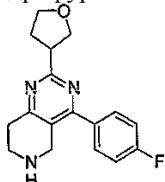
¹Н ЯМР (CDCl_3): 8,48-8,46 (м, 2H), 7,66 (дд, $J=5,4$, 8,7 Гц, 2H), 7,49-7,45 (м, 3H), 7,21-7,17 (м, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,06 (с, 2H), 3,31 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,08 (т, $J=6,1$ Гц, 2H).

Соединения следующих примеров 118-163 можно получить согласно способам, описанным в предыдущих примерах.

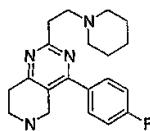
Пример 118. 2-(3,3-Дифторцикlopентил)-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин



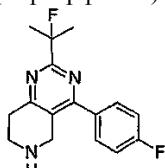
Пример 119. 4-(4-Фторфенил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин



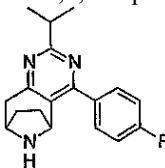
Пример 120. 4-(4-Фторфенил)-2-(2-пиперидин-1-илэтил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин



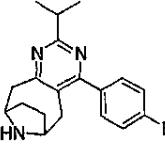
Пример 121. 2-(1-Фтор-1-метилэтил)-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин



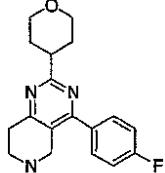
Пример 122. 3-(4-Фторфенил)-5-изопропил-4,6,12-триазатрицикло[7.2.1.0^{2,7}]додека-2,4,6-триен



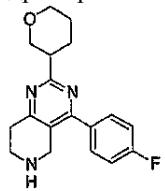
Пример 123. 7-(4-Фторфенил)-5-изопропил-4,6,13-триазатрицикло[8.2.1.0^{3,8}]тридека-3,5,7-триен



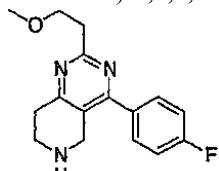
Пример 124. 4-(4-Фторфенил)-2-(тетрагидропиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин



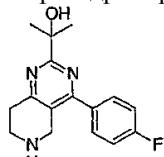
Пример 125. 4-(4-Фторфенил)-2-(тетрагидропиран-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин



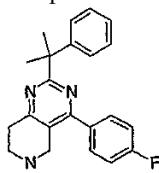
Пример 126. 4-(4-Фторфенил)-2-(2-метоксиэтил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиrimидин



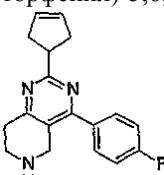
Пример 127. 2-[4-(4-Фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиrimидин-2-ил]пропан-2-ол



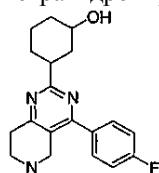
Пример 128. 4-(4-Фторфенил)-2-(1-метил-1-фенилэтил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиrimидин



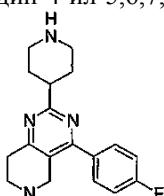
Пример 129. 2-Циклопент-3-енил-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиrimидин



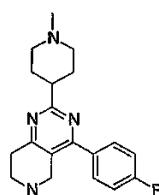
Пример 130. 3-[4-(4-Фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиrimидин-2-ил]циклогексанол



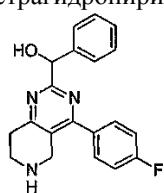
Пример 131. 4-(4-Фторфенил)-2-пиперидин-4-ил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиrimидин



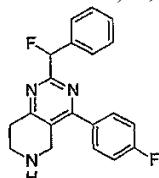
Пример 132. 4-(4-Фторфенил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиrimидин



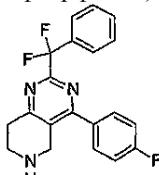
Пример 133. [4-(4-Фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиrimидин-2-ил]фенилметанол



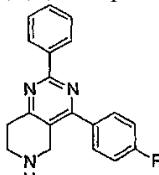
Пример 134. 4-(4-Фторфенил)-2-(фторфенилметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пирамидин



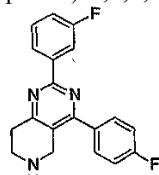
Пример 135. 2-(Дифторфенилметил)-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пирамидин



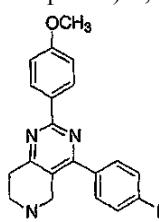
Пример 136. 4-(4-Фторфенил)-2-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пирамидин



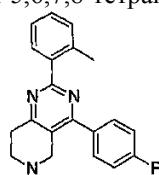
Пример 137. 4-(4-Фторфенил)-2-(3-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пирамидин



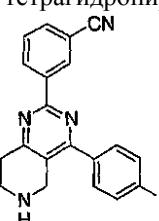
Пример 138. 4-(4-Фторфенил)-2-(4-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пирамидин



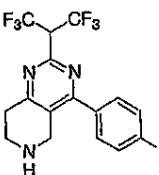
Пример 139. 4-(4-Фторфенил)-2-о-толил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пирамидин



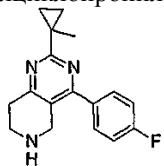
Пример 140. 3-[4-(4-Фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пирамидин-2-ил]бензонитрил



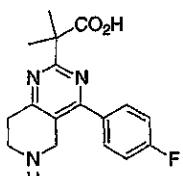
Пример 141. 4-(4-Фторфенил)-2-(2,2,2-трифтор-1-трифторметилэтил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пирамидин



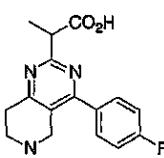
Пример 142. 4-(4-Фторфенил)-2-(1-метилциклогексил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пирамидин



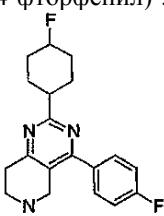
Пример 143. 2-[4-(4-Фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пирамидин-2-ил]-2-метилпропионовая кислота



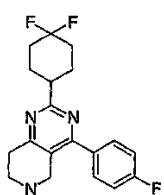
Пример 144. 2-[4-(4-Фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пирамидин-2-ил]пропионовая кислота



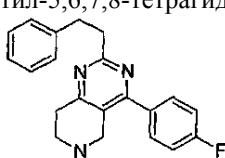
Пример 145. 2-(4-Фторциклогексил)-4-(4-фторфенил)-5,6,1,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пирамидин



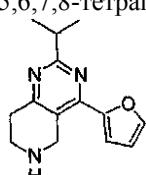
Пример 146. 2-(4,4-Дифторциклогексил)-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пирамидин



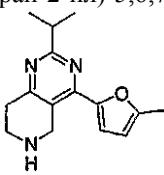
Пример 147. 4-(4-Фторфенил)-2-фенетил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пирамидин



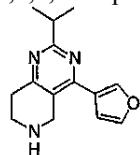
Пример 148. 4-Фуран-2-ил-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пирамидин



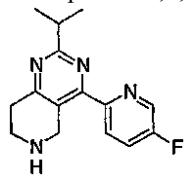
Пример 149. 2-Изопропил-4-(5-метилфуран-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пирамидин



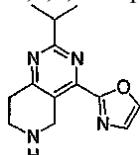
Пример 150. 4-Фуран-3-ил-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин



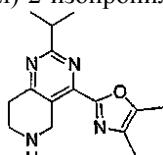
Пример 151. 4-(5-Фторпиридин-2-ил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин



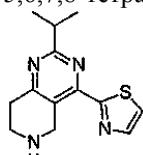
Пример 152. 2-Изопропил-4-оксазол-2-ил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин



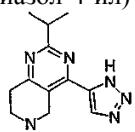
Пример 153. 4-(4,5-Диметилоксазол-2-ил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин



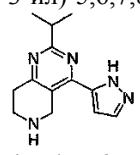
Пример 154. 2-Изопропил-4-тиазол-2-ил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин



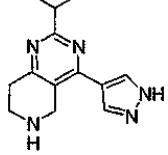
Пример 155. 2-Изопропил-4-(3H-[1,2,3]триазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин



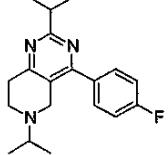
Пример 156. 2-Изопропил-4-(2H-пиразол-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин



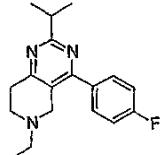
Пример 157. 2-Изопропил-4-(1H-пиразол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин



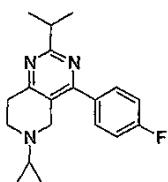
Пример 158. 4-(4-Фторфенил)-2,6-дизопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин



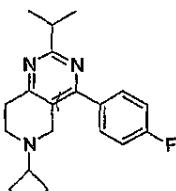
Пример 159. 6-Этил-4-(4-фторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин



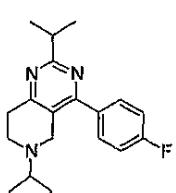
Пример 160. 6-Циклопропил-4-(4-фторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин



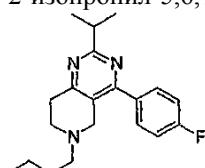
Пример 161. 6-Циклобутил-4-(4-фторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин



Пример 162. 6-Циклопентил-4-(4-фторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин



Пример 163. 6-Бутил-4-(4-фторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин



Пример 164. Альтернативное получение 4-(4-фторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидина.

Стадия А. 1-(3,4,5,6,3',6'-Гексагидро-2Н,2'Н-[1,4']бипиридинил-1'-ил)этанон.

В колбу, снабженную ловушкой Дина-Старка и обратным холодильником, загружают 1-ацетилпиперидин-4-он (100 г, 0,71 моль) и толуол (1 л). Добавляют пиперидин (63,4 г, 0,75 моль) и моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,27 г, 1,4 ммоль, 0,2% моль) и полученный раствор кипятят с обратным холодильником в течение 8 ч. Смесь охлаждают до к.т. и концентрируют, получая неочищенный продукт реакции, который используют непосредственно в следующей реакции.

Стадия В. 1-[5'-(4-Фторбензоил)-3,4,5,6,3',6'-гексагидро-2Н,2'Н-[1,4']бипиридинил-1'-ил]этанон.

Раствор неочищенного 1-(3,4,5,6,3',6'-гексагидро-2Н,2'Н-[1,4']бипиридинил-1'-ил)этанона в CH₂Cl₂ (1,5 л) обрабатывают Et₃N (108 мл, 0,76 моль) и затем охлаждают до 0°C. Добавляют в течение 1 ч раствор 4-фторбензоилхлорида (107 г, 0,68 моль) в CH₂Cl₂ (150 мл). Реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 2 ч, затем концентрируют и получают неочищенное вещество, которое используют непосредственно в следующей реакции.

ВЭЖХ: R_T=7,52 мин.

MC (ESI): точная вычисленная масса для C₁₉H₂₃FN₂O₂ 330,17; найдено m/z 331,0 [M+H]⁺.

Стадия С. 1-[4-(4-Фторфенил)-2-изопропил-7,8-дигидро-5Н-пиридо[4,3-d]пиrimидин-6-ил]этанон.

Раствор неочищенного 1-[5'-(4-фторбензоил)-3,4,5,6,3',6'-гексагидро-2Н,2'Н-[1,4']бипиридинил-1'-ил]этанона в трет-амиловом спирте (1,5 л) обрабатывают Et₃N (108 мл, 0,76 моль) и гидрохлоридом 2-метилпропанимидамида (82,6 г, 0,67 моль). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 16 ч и затем охлаждают до к.т. Смесь концентрируют, остаток разбавляют водой (2 л) и экстрагируют EtOAc (2×). Объединенные органические слои сушат (MgSO₄) и концентрируют, получая указанное в заголовке неочищенное соединение, которое используют в следующей реакции без дополнительной очистки.

ВЭЖХ: R_T=8,11 мин.

MC (ESI): точная вычисленная масса для C₁₈H₂₀FN₃O 313,16; найдено m/z 314,0 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃; смесь ротамеров): 7,60-7,50 (м, 2H), 7,24-7,12 (м, 2H), 4,71 (с, 1,4H), 4,56 (с, 0,6H), 3,93 (т, J=6,2, 0,6H), 3,80 (т, J=6,2, 1,4H), 3,18 (септ, J=6,8, 1H), 3,07 (т, J=6,2, 1,4H), 3,02 (т, J=6,2, 0,6H), 2,15 (с, 2,1H), 2,00 (с, 0,9H), 1,34 (д, J=6,8, 6H).

Стадия D.

Смесь неочищенного 1-[4-(4-фторфенил)-2-изопропил-7,8-дигидро-5Н-пиридо[4,3-*d*]пиrimидин-6-ил]этанона и 10% водной HCl кислоты (800 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч и затем охлаждают до к.т. Водный раствор промывают EtOAc (400 мл) и затем подщелачивают гранулами NaOH (~120 г) до pH>12. Щелочной раствор экстрагируют CH₂Cl₂ (2×500 мл). Объединенные органические слои промывают 1н. раствором NaOH (400 мл), сушат (MgSO₄) и концентрируют, получая неочищенный продукт реакции (100 г), который используют в следующей реакции без дополнительной очистки.

ВЭЖХ R_T=6,89 мин.

MC (ESI): точная вычисленная масса для C₁₆H₁₈FN₃ 271,15; найдено m/z 271,9 [M+H]⁺.

Пример 165. Соль цитрат 4-(4-фторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиrimидина.

Раствор неочищенного 4-(4-фторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиrimидина (пример 164) в EtOH (1 л) обрабатывают лимонной кислотой (71 г, 0,37 моль). Раствор нагревают до 50°C до образования гомогенного раствора, затем охлаждают до к.т. и перемешивают в течение 16 ч. Смесь разбавляют Et₂O (750 мл) и перемешивают в течение 1 ч. Выпавшее в осадок белое твердое вещество отделяют фильтрованием и промывают холодным EtOH (са. 100 мл). Белое твердое вещество сушат в вакуумном шкафу при 55°C, получая не совсем белое твердое вещество (157,3 г, общий выход 50%).

ВЭЖХ R_T=6,86 мин.

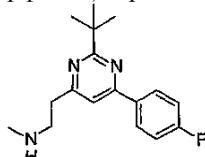
MC (ESI): точная вычисленная масса для C₁₆H₁₈FN₃ 271,15; найдено m/z 271,9 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (D₂O): 7,49-7,43 (м, 2H), 7,27-7,19 (м, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,60 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,20 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,11 (септ, J=6,9 Гц, 1H), 2,77 (д, J=15,4 Гц, 2H), 2,65 (д, J=15,4 Гц, 2H), 1,23 (д, J=6,9 Гц, 6H).

¹³C ЯМР (D₂O): 176,59, 172,69, 171,99, 162,59 (д, J_{C-F}=11,6 Гц), 160,67, 159,41, 129,42, 128,53 (д, J_{C-F}=Гц 8,8), 115,91, 113,89 (д, J_{C-F}=Гц 22,4), 71,78, 41,61, 40,10, 38,77, 34,78, 25,33, 18,64.

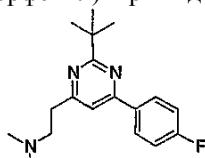
Соединения примеров 166-167 получают с использованием способов, аналогично описанным в предыдущих примерах.

Пример 166. {2-[2-трет-Бутил-6-(4-фторфенил)пиридин-4-ил]этил}метиламин



MC (ESI): точная вычисленная масса для C₁₇H₂₂FN₃ 287,18; найдено m/z 288,7 [M+H]⁺.

Пример 167. {2-[2-трет-Бутил-6-(4-фторфенил)пиридин-4-ил]этил}диметиламин



MC (ESI): точная вычисленная масса для C₁₈H₂₄FN₃ 301,20; найдено m/z 302,7 [M+H]⁺.

Методы анализов.

Фармакология *in vitro*.

Исходные растворы лекарственных средств (10 мМ) получают в ДМСО (конечная концентрация ДМСО в анализах не превышает 0,4%). Разведение лекарственных средств получают в буфере для анализа.

Сигмоидальные кривые ингибиции получают и подбирают методом нелинейного регрессионного анализа (GraphPad Prism).

Величины K_i вычисляют согласно уравнению Ченга и Пруссоффа (Biochem. Pharmacol., 1973, 22, 3099-3108) IC₅₀/(1+[S]/K_d), где используют следующие величины: 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).

Результаты, полученные для испытуемых соединений в анализы 1-4, приведены в табл. 1.

1. Аффинность в отношении сайтов связывания рецепторов 5-HT₇.

Аффинность соединений, описанных в данном изобретении, в отношении сайта связывания рецептора 5-HT₇ оценивают анализом конкурентного связывания с одним радиолигандом. Анализ осуществляют на мембранных, полученных из клеток HEK-293, которые подвергнуты устойчивой трансфекции рецептором 5-HT_{7A} крысы (GB: NM022938). Клетки сокрывают с культуральных планшетов, суспенсируют в трис-HCl, 50 мМ, pH 7,5 и собирают центрифугированием (1000 об/мин в течение 5 мин). Клеточные осадки гомогенизируют (Polytron, 15 с, позиция 5) в 50 мМ трис-HCl (pH 7,5), 5 мМ EDTA. После центрифугирования (15000 об/мин в течение 25 мин) мембранны (135 мкг белка/мл) ресуспенсируют в том же буфере и инкубируют в течение 60 мин при RT с 1 нМ [³H]5-СТ в присутствии возрастающих концентраций испытуемых соединений. Неспецифическое связывание определяют в присутствии

10 мкМ 5-НТ. Инкубацию прекращают быстрым фильтрованием с использованием харвестера клеток (Packard). Радиоактивность подсчитывают на счетчике TopCount-NXT (Packard). Эксперименты проводят при трехкратном повторении.

2. Аффинность в отношении сайтов связывания рецепторов 5-HT_{2A}.

Аффинность соединений в отношении сайта связывания крысиного рецептора 5-HT_{2A} оценивают анализом конкурентного связывания с радиолигандом с использованием в качестве радиолиганда [³H]-кетансерина. Анализ осуществляют на мембранах из коры головного мозга крысы (Shotte A. et al., Psychopharmacology, 1996, 124, 57-73). Ткань головного мозга (кора головного мозга крысы) гомогенизируют в 20 объемах буфера трис-HCl (50 мМ, рН 7,4) на массу влажной ткани. Всю мембранный фракцию собирают центрифугированием и промывают в последующих циклах центрифугирования (25 мин при 25000 g при 4°C). Мембранные ресуспензируют в буфере трис-HCl (50 мМ, рН 7,4), содержащем 1 нМ [³H]-кетансерина. Неспецифическое связывание определяют в присутствии 10 мкМ рисперидона. Инкубацию прекращают быстрым фильтрованием через фильтры Whatman GF/B, предварительно замоченные в 0,1% растворе полиэтиленимина, и одной стадией промывки 1 мл охлажденного на льду буфера трис-HCl, рН 7,4.

3. Аффинность в отношении сайтов связывания рецепторов 5-HT₂.

Связывание рецепторов осуществляют с использованием рекомбинантных рецепторов 5-HT_{2A} человека (GB: X57830), 5-HT_{2B} (GB: Z36748) и 5-HT_{2C} (GB: M81778). Аффинность соединений в отношении 3 различных подтипов рецепторов 5-HT₂ человека оценивают анализом конкурентного связывания с радиолигандом с использованием [³H]-кетансерина (h5-HT_{2A}) или [³H]-мезулергина (h5-HT_{2B} и h5-HT_{2C}). Анализ осуществляют на мембранах, полученных из NIH3T3, устойчиво трансфицированных h5-HT_{2A}, или СНО, устойчиво трансфицированных h5-HT_{2B} и h5-HT_{2C}.

4. Аффинность в отношении сайтов связывания рецепторов 5-HT₆.

Связывание рецепторов осуществляют с использованием рекомбинантного рецептора 5-HT₆ человека (GB: BC0794995). Аффинность соединений в отношении рецептора 5-HT₆ человека оценивают анализом конкурентного связывания с радиолигандом с использованием [³H]-LSD. Анализ осуществляют на мембранах, полученных из HEK-293, устойчиво трансфицированных h5-HT₆. Неспецифическое связывание оценивают в присутствии 1 мкМ клозапина.

Таблица 1
Аффинность связывания (нМ)

Пр.	Ki 5-HT ₇	Ki 5-HT _{2A}	Ki 5-HT _{2B}	Ki 5-HT _{2C}	Ki 5-HT ₆
1	540	4	70	90	NT
2	>10000	20	5000	510	NT
3	>10000	11	2250	1020	>10000
4	>10000	20	250	200	NT
5	>10000	13	350	250	NT
6	>10000	50	200	300	NT
7	>10000	25	900	900	NT
8	1000	20	1000	320	200
9	5000	1350	>10000	7500	NT
10	>10000	200	>10000	5000	NT
11	>10000	100	>10000	2000	NT
12	>10000	300	>10000	5000	NT
13	>10000	12,5	2200	1000	NT
14	>10000	30	4000	4000	NT
15	>10000	1000	>10000	>10000	NT
16	>10000	2000	>10000	>10000	NT
17	>10000	4	250	70	NT
18	525	10	80	60	330
19	>10000	100	140	200	NT
20	>10000	700	1200	>10000	NT
21	>10000	25	1185	1170	>10000
22	>10000	32	500	1300	NT
23	>10000	500	>10000	>10000	NT
24	>10000	240	>10000	>10000	NT
25	>10000	300	>10000	>10000	NT
26	>10000	300	>10000	>10000	NT
27	>10000	60	>10000	>10000	NT
28	>10000	100	400	3000	NT
29	>10000	240	1600	2000	>10000
30	>10000	800	1000	2500	NT
31	>10000	70	2000	>10000	NT
32	>10000	2000	>10000	>10000	NT
33	>10000	>10000	>10000	>10000	NT
34	>10000	150	400	1000	NT
35	500	70	400	2000	NT
36	>10000	>10000	>10000	>10000	NT
37	>10000	40	400	1000	NT
38	>10000	40	50	800	NT
39	>10000	150	>10000	>10000	NT
40	>10000	500	>10000	>10000	NT
41	>10000	2000	5000	5000	NT
42	>10000	120	>10000	>10000	NT
43	>10000	200	>10000	>10000	NT
44	>10000	400	500	1000	NT
45	>10000	>10000	>10000	>10000	NT
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	NT
52	>10000	725	1150	9000	NT
53	>10000	1000	>10000	>10000	NT
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	NT
67	5400	56	80	495	NT
68	>10000	80	660	7100	NT
69	>10000	140	>10000	650	7100
70	>10000	117	>10000	3733	250
71	>10000	1027	4333	3583	300
72	>10000	130	>10000	>10000	NT
73	>10000	140	>10000	>10000	NT
74	>10000	47	1900	>10000	NT
75	5000	70	3000	>10000	NT
76	150	9	315	75	300
77	22	15	200	130	400
78	400	25	900	380	NT
79	300	115	435	900	NT
80	>10000	11	158	940	2800
81	>10000	25	450	6000	NT
82	>10000	2	500	20	230
83	>10000	30	1000	300	230
84	>10000	14	400	5000	NT
85	>10000	82	1150	>10000	NT
86	9000	100	4100	>10000	NT
87	>10000	600	2000	>10000	NT
88	550	13	60	185	NT
89	>10000	25	40	1400	NT
90	2300	17	130	1000	NT
91	>10000	75	200	9000	NT
92	>10000	300	>10000	>10000	NT
93	>10000	>10000	>10000	>10000	NT
94	>10000	>10000	>10000	>10000	NT
95	>10000	2000	>10000	>10000	NT
96	>10000	>10000	>10000	>10000	NT
97	>10000	>10000	>10000	>10000	NT
98	>10000	>10000	>10000	>10000	NT
99	>10000	>10000	>10000	>10000	NT
100	>10000	14	900	300	NT
101	>10000	400	>10000	>10000	NT
102	>10000	20	150	230	370
103	>10000	40	1000	1000	NT
104	>10000	700	500	3000	NT
105	>10000	40	100	400	NT
106	>10000	90	6300	>10000	NT
107	>10000	12	275	500	4000
108	>10000	18	42	1000	NT
109	>10000	400	>10000	>10000	>10000
110	>10000	220	1200	4000	NT
111	>10000	300	3500	>10000	NT
112	>10000	130	>10000	>10000	NT
113	>10000	650	>10000	>10000	NT
114	>10000	35	300	1000	NT
115	5000	1000	5000	>10000	NT
116	>10000	2000	>10000	>10000	NT
117	>10000	50	1000	4000	NT
166	NT	11	18	170	NT
167	450	7	14	200	NT

NT=не испытывались.

5. Функциональный анализ *in vitro* в отношении рецептора 5-HT₂ (внутриклеточный кальций).

Функциональные свойства *in vitro* указанных соединений в отношении различных подтипов рецептора 5-HT₂ определяют с использованием планшет-ридера флуорометрических изображений (FLIPR) на основании анализа кальция, как описано ранее (Porter R.H. et al., Br. J. Pharmacol., 1999, 128, 13-20; Jerman J.C. et al., Eur. J. Pharmacol., 2001, 414, 23-30). Рецепторы 5-HT₂ связаны с семейством Gq G-белков и с последующей активацией фосфолипазы C, индукцией фосфоинозитидного метаболизма и с возрастанием концентрации внутриклеточного кальция. Для экспериментов FLIPR используют такие же клеточные линии, как описано в предыдущем разделе (рецепторное связывание). Результаты, полученные для испытуемых соединений, приведены в табл. 2.

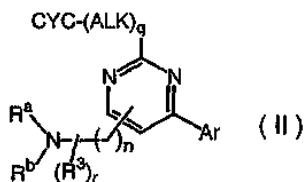
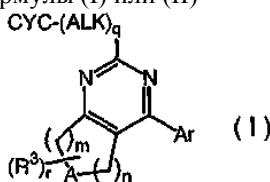
Таблица 2

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

NT=не испытывались

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или (II)



где m равен 1, 2 или 3;

n равен 1, 2 или 3;

где в случае, когда присутствуют m и n, m+n больше или равно 2 и меньше или равно 4;

где в формуле (II) n=2;

R^a и R^b представляют собой, независимо, -H, -C₁₋₇алкил или -C₃₋₇циклоалкил, или R^a и R^b, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил или пiperазинил, где каждый из R^a и R^b, необязательно и независимо, замещен -C₁₋₄алкилом;

q равен 0 или 1;

A представляет собой >NR¹, >CHNR^cR^d, >CHOH или -CH₂-, где

R¹ выбирают из группы, состоящей из -H, -C₁₋₇алкила, -C₃₋₇циклоалкила и бензила, где каждый алкил, циклоалкил или бензил необязательноmono-, ди- или тризамещен R^e;

R^e выбирают из группы, состоящей из -C₁₋₄алкила, -C₂₋₄алкенила, -C₂₋₄алкинила, -C₃₋₆циклоалкила, галогена, -CF₃, -OH, -OCF₁₋₄алкила, -OCF₃, -N(R^f)R^g (где R^f и R^g представляют собой независимо -H или -C₁₋₄алкил, или R^f и R^g, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил или пiperазинил), -C(O)N(R^f)R^g, -N(R^h)C(O)R^h, -N(R^h)SO₂C₁₋₇алкила (где R^h представляет собой -H или -C₁₋₄алкил, или два R^h в одном и том же заместителе, взятые вместе с амидогруппой, к которой они присоединены, образуют другое алифатическое 4-6-членное кольцо), -S(O)₀₋₂C₁₋₄алкила, -SO₂N(R^f)R^g, -SCF₃, -C(O)C₁₋₄алкила, -CN, -COOH и -COOC₁₋₄алкила;

R^c и R^d независимо выбирают из группы, состоящей из -H, -C₁₋₇алкила, -C₃₋₇циклоалкила, -C₃₋₇алкенила, -C₃₋₇алкинила, -C₃₋₇циклоалкила, -C₃₋₇алкилC₃₋₇циклоалкила и -C₃₋₇циклоалкилC₃₋₇алкила, или R^c и R^d, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил или пiperазинил, где каждый R^c и R^d необязательно и независимо замещен R^e;

R^3 представляет собой $-C_{1-4}alkil$, $-C_{2-4}alkenil$ или бензил, каждый из которых необязательно замещен $-C_{1-3}alkilom$, $-OH$ или галогеном, или два заместителя R^3 , взятые вместе, образуют $C_{2-5}alkilen$, необязательно замещенный $-C_{1-3}alkilom$, $-OH$ или галогеном;

г равен 0 или равен целому числу, меньшему или равному $m+n+1$;

Аг представляет собой арильное или гетероарильное кольцо, выбранное из группы, состоящей из:

а) фенила, необязательноmono-, ди- или тризамещенного R^i , или дизамещенного у соседних атомов углерода группой $-OC_{1-4}alkilen-O-$, $-(CH_2)_{2-3}NH-$, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$, $-(CH_2)_{2-3}N(C_{1-4}alkil)-$ или $-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-4}alkil)(CH_2)-$;

R^i выбирают из группы, состоящей из $-C_{1-7}alkila$, $-C_{2-7}alkenila$, $-C_{3-7}alkinila$, $-C_{3-7}alkinila$, галогена, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-7}alkila$, $-OCF_3$, $-OC_{3-7}alkenila$, $-OC_{3-7}alkinila$, $-N(R^j)R^k$ (где R^j и R^k представляют собой независимо $-H$ или $-C_{1-4}alkil$), $-CON(R^j)R^k$, $-N(R^j)C(O)R^k$, $-N(R^j)SO_2C_{1-6}alkila$, $-S(O)_{0-2}C_{1-6}alkila$, $-SO_2N(R^j)R^k$, $-SCF_3$, $-C(O)C_{1-6}alkila$, $-NO_2$, $-CN$, $-COOH$ и $-COOC_{1-7}alkila$;

б) моноциклической ароматической углеводородной группы с пятью атомами в кольце, с атомом углерода, который является точкой присоединения, с одним атомом углерода, замененным $>O$, $>S$, $>NH$ или $>N(C_{1-4}alkil)$, содержащей до двух дополнительных атомов углерода, необязательно замененных $-N=$, необязательно mono- или дизамещенной R^i ;

с) моноциклической ароматической углеводородной группы с шестью атомами в кольце, с атомом углерода, который является точкой присоединения, с одним или двумя атомами углерода, замененными $-N=$, необязательно mono- или дизамещенной R^i ; и

д) фенила или пиридила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фенила, фенокси, пиридила, тиофенила, оксазолила и тетразолила, где образовавшаяся замещенная группа необязательно дополнительно mono-, ди- или тризамещена R^i ;

ALK представляет собой разветвленный или линейный $C_{1-7}alkilen$, $C_{2-7}alkenilen$, $C_{2-7}alkinilen$, $C_{3-7}alkinilen$ или $C_{3-7}alkenilen$, необязательно mono-, ди- или тризамещенный R^m ;

R^m выбирают из группы, состоящей из галогена, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-7}alkila$, $-OC_{3-7}alkinila$, $-OCF_3$, $-N(R^p)R^s$ (где R^p и R^s представляют собой независимо $-H$ или $-C_{1-7}alkil$), $-CON(R^p)R^s$, $-N(R^t)C(O)R^t$, $-N(R^t)SO_2C_{1-6}alkila$ (где R^t представляет собой $-H$ или $-C_{1-7}alkil$), $-S(O)_{0-2}C_{1-6}alkila$, $-SO_2N(R^p)R^s$, $-SCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)C_{1-7}alkila$, $-COOH$ и $-COOC_{1-7}alkila$;

CYC представляет собой $-H$ или кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из:

и) фенила, необязательно mono-, ди- или тризамещенного R^u , или дизамещенного у соседних атомов углерода группой $-OC_{1-4}alkilen-O-$, $-(CH_2)_{2-3}NH-$, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$, $-(CH_2)_{2-3}N(C_{1-4}alkil)-$ или $-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-4}alkil)(CH_2)-$;

R^u выбирают из группы, состоящей из $-C_{1-7}alkila$, $-C_{3-7}alkinila$, фенила, бензила, галогена, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-7}alkila$, $-OC_{3-7}alkinila$, $-O-fenila$, $-O-benzila$, $-OCF_3$, $-N(R^v)R^w$ (где R^v и R^w представляют собой независимо $-H$ или $-C_{1-7}alkil$, или R^v и R^w , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил или пиперазинил, где каждый R^v и R^w , необязательно и независимо, замещен $-OH$ или $-C_{1-7}alkilom$), $-CON(R^v)R^w$, $-N(R^x)C(O)R^x$, $-N(R^x)SO_2C_{1-6}alkila$ (где R^x представляет собой $-H$ или $-C_{1-7}alkil$, или два R^x в одном и том же заместителе, взятые вместе с амидогруппой, к которой они присоединены, образуют другое алифатическое 4-6-членное кольцо), $-N(SO_2C_{1-6}alkil)_2$, $-S(O)_{0-2}C_{1-6}alkila$, $-SO_2N(R^v)R^w$, $-SCF_3$, $-C(O)C_{1-6}alkila$, $-NO_2$, $-CN$, $-COOH$ и $-COOC_{1-7}alkila$;

ii) моноциклической ароматической углеводородной группы с пятью атомами в кольце, с атомом углерода, который является точкой присоединения, с одним атомом углерода, замененным $>O$, $>S$, $>NH$ или $>N(C_{1-4}alkil)$, содержащей до одного дополнительного атома углерода, необязательно замененного $-N=$, необязательно mono- или дизамещенной R^u ;

iii) моноциклической ароматической углеводородной группы с шестью атомами в кольце, с атомом углерода, который является точкой присоединения, с одним или двумя атомами углерода, замененными $-N=$, необязательно mono- или дизамещенной R^u ; и

iv) неароматического гетероциклического 4-8-членного кольца, причем указанное кольцо имеет 0, 1 или 2 несмежных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O , S , $-N=$, $>NH$ и $>N(C_{1-4}alkila)$, содержит 0, 1 или 2 двойные связи, имеет 0, 1 или 2 углеродных члена, представляющих собой карбонил, необязательно содержит один атом углерода, который образует мостик, имеет 0-5 заместителей R^u , и где в случае, когда $q=0$, указанное кольцо содержит атом углерода, который является точкой присоединения;

и его энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты и фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры и амиды;

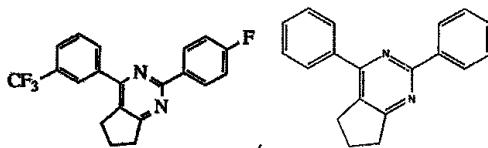
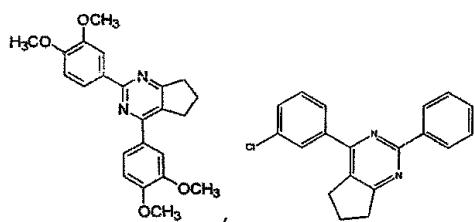
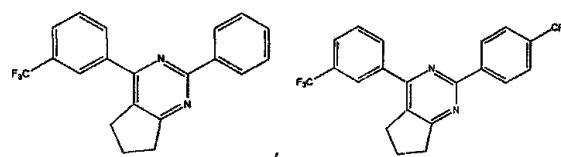
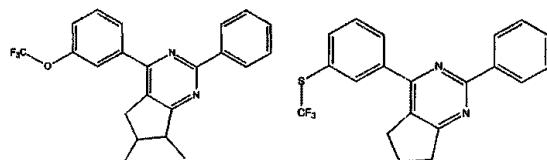
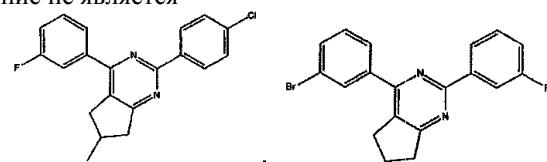
при условии, что в формуле (I):

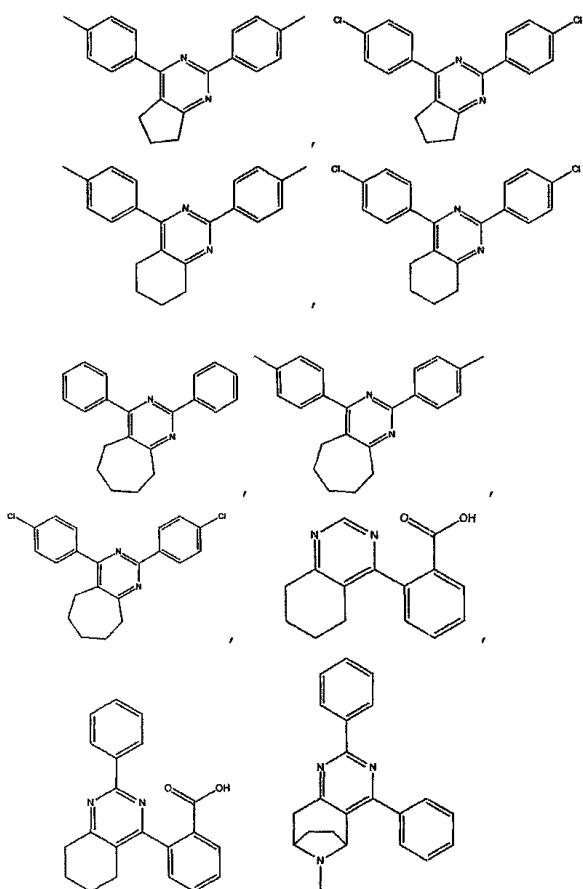
(а) когда ALK представляет собой метилен, этилен, пропилен или изопропилен, CYC представляет собой $-H$, Ar представляет собой фенил или монозамещенный фенил, $m=2$, $n=1$ и A представляет собой $>NR^1$, тогда R^1 не является $-C_{1-4}alkilom$ или бензилом;

(б) когда $q=0$, CYC представляет собой фенил, Ar представляет собой фенил или 3-хлорфенил, $m=2$ и $n=1$, тогда A не является незамещенным $-CH_2-$;

(с) когда $q=0$, CYC представляет собой 2-пиридил, Ar представляет собой 2-пиридил, $m=2$ и $n=1$,

тогда А не является незамещенным -CH₂-; и
где указанное соединение не является





7-бензил-2-метил-4-фенил-5,8-дигидро-6Н-пиридо[3,4-д]пиридином,
2-метил-4-фенил-5,8-дигидро-6Н-пиридо[3,4-д]пиридином или
4-(2-метил-4-нитрофенил)-6,7-дигидро-5Н-цикlopентапиридином.

2. Соединение по п.1, где $m=1$ и $n=1$.
3. Соединение по п.1, где $m=1$ и $n=2$.
4. Соединение по п.1, где $m=2$ и $n=1$.
5. Соединение по п.1, где $m=2$ и $n=2$.
6. Соединение по п.1, где $m=1$ и $n=3$.
7. Соединение по п.1, где $m=3$ и $n=1$.
8. Соединение по п.1, где $q=1$.
9. Соединение по п.1, где $-N(R^a)R^b$ представляет собой амино, метиламино, этиламино, изопропиламино, диметиламино, диэтиламино, диизопропиламино, циклопропиламино, циклопентиламино, пиперидинил, пирролидинил, мофролинил, тиомофролинил или пиперазинил.
10. Соединение по п.1, где $-N(R^a)R^b$ представляет собой амино, метиламино, диметиламино или N -метилпиперазинил.
11. Соединение по п.1, где А представляет собой $>NR^1$.
12. Соединение по п.1, где R^1 выбирают из группы, состоящей из водорода, метила, этила, изопропила, бутила, гексила, циклопропила, циклобутила, циклопентила и бензила, каждый из которых необязательноmono-, ди- или тризамещен R^e .
13. Соединение по п.1, где R^1 , необязательно замещенный R^e , выбирают из группы, состоящей из водорода, метила, этила, изопропила и бензила.
14. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой водород или метил.
15. Соединение по п.1, где R^3 , необязательно замещенный, выбирают из группы, состоящей из метила, этила, пропила, изопропила, бутила, метилена, аллила и бензила.
16. Соединение по п.1, где два заместителя R^3 , взятые вместе, образуют этилен.
17. Соединение по п.1, где R^3 представляет собой метил.
18. Соединение по п.1, где g равен 0, 1 или 2.
19. Соединение по п.1, где Ag , необязательно замещенный, выбирают из группы, состоящей из:
 - а) фенила, 5-, 6-, 7-, 8-бензо-1,4-диоксанила, 4-, 5-, 6-, 7-бензо-1,3-диоксолила, 4-, 5-, 6-, 7-индолинила, 4-, 5-, 6-, 7-изоиндолинила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-, -5-, -6- или -7-ила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-, -5-, -6- или -7-ила;
 - б) фуриила, оксазолила, изоксазолила, 1,2,3-оксадиазолила, 1,2,4-оксадиазолила, 1,2,5-оксадиазолила, 1,3,4-оксадиазолила, тиофенила, тиазолила, изотиазолила, пирролила, имидазолила,

пиразолила, 1,2,3-триазолила, 1,2,4-триазолила;

- c) пиридинила, пиридинил-N-оксида, пиразинила, пиримидинила, пиридазинила и
- d) бифенила и 4-тетразолилфенила.

20. Соединение по п.1, где Ar, необязательно замещенный, выбирают из группы, состоящей из фенила, пиридила, тиофен-2-ила и тиофен-3-ила.

21. Соединение по п.1, где Ar выбирают из группы, состоящей из фенила, 2-метоксифенила, 3-метоксифенила, 4-метоксифенила, 2-метилфенила, 3-метилфенила, 4-метилфенила, 4-этилфенила, 2-хлорфенила, 3-хлорфенила, 4-хлорфенила, 2-фторфенила, 3-фторфенила, 4-фторфенила, 2-бромфенила, 3-бромфенила, 4-бромфенила, 2-трифторметилфенила, 3-трифторметилфенила, 4-трифторметилфенила, 3-трифторметоксифенила, 4-трифторметоксифенила, 3-цианофенила, 4-цианофенила, 3-ацетилфенила, 4-ацетилфенила, 3,4-дифторфенила, 3,4-дихлорфенила, 2,3-дифторфенила, 2,3-дихлорфенила, 2,4-дифторфенила, 2,4-дихлорфенила, 3-нитрофенила, 4-нитрофенила, 3-хлор-4-фторфенила, 3-фтор-4-хлорфенила, бензо[1,3]диоксол-4- или -5-ила, 3-гидроксифенила, 4-гидроксифенила, 4-гидрокси-2-метилфенила, 4-гидрокси-3-фторфенила, 3,4-дигидроксифенила, 4-диметиламинофенила, 4-карбамоилфенила, 4-фтор-3-метилфенила, 2-феноксифенила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, 5-метилфуран-2-ила, тиофен-2-ила, тиофен-3-ила, 5-хлортиофен-2-ила, 5-метилтиофен-2-ила, 5-хлортиофен-3-ила, 5-метилтиофен-3-ила, оксазол-2-ила, 4,5-диметилюксазол-2-ила, тиазол-2-ила, 3H-[1,2,3]триазол-4-ила, 2H-пиразол-3-ила, 1H-пиразол-4-ила, 4-пиридила, 5-фторпиридин-2-ила, 4'-хлорбифенила и 4-тетразолилфенила.

22. Соединение по п.1, где ALK, необязательно замещенный, выбирают из группы, состоящей из метилена, этилена, пропилена, бутилена, втор-бутилена, трет-бутилена, пентилена, 1-этилпропилена, 2-этилпропилена, 2-этилбутилена, изопропилена, бут-3-енилена, изобутилена, 3-метилбутилена, аллилена, проп-2-инилена, циклопропилена, циклобутилена, циклопентилена, циклогексилена и циклогептилена.

23. Соединение по п.1, где ALK выбирают из группы, состоящей из метилена, гидроксиметилена, фторметилена, дифторметилена, трифторметилметилена, 2,2,2-трифтор-1-трифторметилэтоксилена, метоксикарбонилметила, метилкарбамоилметила, этилена, 2-диметиламиноэтоксилена, 2-цианоэтоксилена, 2-метоксиэтоксилена, 1-карбоксиэтоксилена, пропилена, 3-метоксикарбонилпропилена, 3-карбоксипропилена, изопропилена, 1-фтор-1-метилэтоксилена, 1-гидрокси-1-метилэтоксилена, 1-карбокси-1-метилэтоксилена, 1-этилпропилена, 2-этилпропилена, бутилена, трет-бутилена, втор-бутилена, изобутилена, 4-гидрокси-бутилена, 4-метоксикарбонилбутилена, 4-карбоксибутилена, 2-этилбутилена, 3-метилбутилена, проп-2-инилена, бут-3-енилена, пентилена, 5-гидроксипентилена, циклопропилена, циклобутилена, циклопентилена, циклопентенилена, 3,3-дифторцикlopентилена, 3-гидроксициклогексилена, 4-фторциклогексилена, 4,4-дифторциклогексилена и 1-метилцикlopропилена.

24. Соединение по п.1, где CYC, необязательно замещенный, представляет собой водород или представляет собой кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из

i) фенила, 5-, 6-, 7-, 8-бензо-1,4-диоксанила, 4-, 5-, 6-, 7-бензо-1,3-диоксолила, 4-, 5-, 6-, 7-индолинила, 4-, 5-, 6-, 7-изоиндолинила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-, -5-, -6- или -7-ила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-, -5-, -6- или -7-ила;

ii) фуанила, оксазолила, изоксазолила, 1,2,3-оксациазолила, 1,2,4-оксациазолила, 1,2,5-оксациазолила, 1,3,4-оксациазолила, тиофенила, тиазолила, изотиазолила, пирролила, имидазолила, пиразолила, 1,2,3-триазолила, 1,2,4-триазолила;

iii) пиридинила, пиридинил-N-оксида, пиразинила, пиримидинила, пиридазинила и

iv) пирролинила, пирролидинила, пиразолинила, пиперидинила, гомопиперидинила, азепанила, тетрагидрофуанила, тетрагидропианила, пиперазинила, морфолинила, тиоморфолинила и пиперидинона.

25. Соединение по п.1, где CYC, необязательно замещенный, выбирают из группы, состоящей из водорода, фенила, тиофен-2-ила, тиофен-3-ила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, пиридинила, пиперидин-1-, -2-, -3- или -4-ила, 2-пирролин-2-, -3-, -4- или -5-ила, 3-пирролин-2- или -3-ила, 2-пиразолин-3-, -4- или -5-ила, тетрагидрофуран-3-ила, морфолин-2-, -3- или -4-ила, тиоморфолин-2-, -3- или -4-ила, пиперазин-1-, -2-, -3- или -4-ила, пирролидин-1-, -2- или -3-ила и гомопиперидинила.

26. Соединение по п.1, где CYC, необязательно замещенный, выбирают из группы, состоящей из водорода, фенила, пиридила, тиофен-2-ила, тиофен-3-ила, тетрагидропианила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, тетрагидрофуран-3-ила и пиперидинила.

27. Соединение по п.1, где CYC выбирают из группы, состоящей из водорода, фенила, 2-метоксифенила, 3-метоксифенила, 4-метоксифенила, 2-метилфенила, 3-метилфенила, 4-метилфенила, 4-этилфенила, 2-хлорфенила, 3-хлорфенила, 4-хлорфенила, 2-фторфенила, 3-фторфенила, 4-фторфенила, 2-бромфенила, 3-бромфенила, 4-бромфенила, 2-трифторметилфенила, 3-трифторметилфенила, 4-трифторметоксифенила, 3-трифторметоксифенила, 4-трифторметоксифенила, 2-цианофенила, 3-цианофенила, 4-цианофенила, 3-ацетилфенила, 4-ацетилфенила, 3,4-дифторфенила, 3,4-дихлорфенила, 2,3-дифторфенила, 2,3-дихлорфенила, 2,4-дифторфенила, 2,4-дихлорфенила, 2,6-дифторфенила, 2,6-дихлорфенила, 2,6-диметилфенила, 2,4,6-трифторметоксифенила, 3,4,5-триметоксифенила, 4-фтор-3-метилфенила, 3-нитрофенила, 4-нитрофенила, 4-метил-3-фторфенила, 3,4-диметил-

фенила, 4-метокси-3-фторфенила, 4-метокси-2-метилфенила, 3-аминофенила, 4-аминофенила, 4-карбометоксифенила, 3-метансульфониламинофенила, 4-метансульфониламинофенила, 3-диметансульфониламинофенила, 4-диметансульфониламинофенила, тиофен-2-ила, тиофен-3-ила, 5-хлортиофен-2-ила, бензо[1,3]диоксол-4- или -5-ила, тетрагидрофуран-3-ила, тетрагидропиран-2-, -3- или -4-ила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, 5-карбоксизтилфуран-2-ила, пиперидинила, 3,4-бис-бензилоксифенила, 2-гидроксифенила, 3-гидроксифенила, 4-гидроксифенила, 4-гидрокси-2-метилфенила, 4-гидрокси-3-фторфенила, 3,4-дигидроксифенила, 1-пиперидинила и 1-метил-4-пиперидинила.

28. Соединение, выбранное из группы, включающей

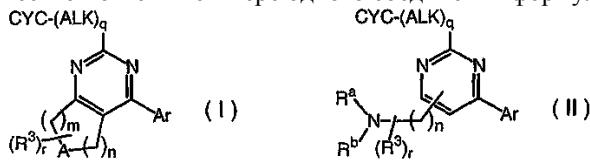
2-трет-бутил-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин;
 2-бензил-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин;
 гидрохлорид 2-втор-бутил-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидина;
 гидрохлорид 2-втор-бутил-4-п-толил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидина;
 гидрохлорид 2-цикlobутил-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидина;
 2-цикlobутил-4-п-толил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин;
 2-циклогропил-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин;
 2-бензил-4-п-толил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин;
 2-бензил-4-(4-трифторметилфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин;
 2-бензил-4-(3,4-дифторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин;
 2-бензил-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин;
 2-бензил-4-(3-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин;
 2-(4-фторбензил)-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин;
 2-(4-фторбензил)-4-(4-фторфенил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин;
 4-[2-(4-фторбензил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин-4-ил]бензонитрил;
 4-[2-(4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин-4-ил]бензонитрил;
 2-циклогентил-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин;
 2-циклогентил-4-п-толил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин;
 2-циклогентил-4-(4-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин;
 4-(2-циклогентил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин-4-ил)бензонитрил;
 гидрохлорид 4-(4-фторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидина;
 4-(4-фторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин;
 гидрохлорид 4-(3,4-дихлорфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидина;
 гидрохлорид 4-(3,4-дифторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидина;
 4-(3-фторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин;
 4-(2-фторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин;
 4-(2,4-дифторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин;
 2-изопропил-4-п-толил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин;
 4-(4-хлорфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин;
 2-изопропил-4-(4-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин;
 2-изопропил-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин;
 2-изопропил-4-(4-трифторметилфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин;
 2-изопропил-4-(2-феноксифенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин;
 2-изобутил-4-тиофен-3-ил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин;
 2-изобутил-4-тиофен-2-ил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин;
 2-изобутил-4-пиридин-4-ил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин;
 4-(4-фторфенил)-2-изобутил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин;
 2-изобутил-4-п-толил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин;
 4-(4-фтор-3-метилфенил)-2-изобутил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин;
 4-(2-изобутил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин-4-ил)бензонитрил;
 2-изобутил-4-(4-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин;
 гидрохлорид 2-втор-бутил-4-(2-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидина;
 2-втор-бутил-4-(3-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин;
 2-втор-бутил-4-(4-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин;
 2-втор-бутил-4-(4-трифторметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пирамидин;
 2-циклогентил-4-(4-фторфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пирамидо[4,5-d]азепин;
 2-циклогентил-4-п-толил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пирамидо[4,5-d]азепин;
 2-циклогентил-4-(4-метоксифенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пирамидо[4,5-d]азепин;
 4-(2-циклогентил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пирамидо[4,5-d]азепин-4-ил)бензонитрил;
 гидрохлорид 4-(4-фторфенил)-2-изопропил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пирамидо[4,5-d]азепина;
 4-(4-хлорфенил)-2-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пирамидо[4,5-d]азепин;
 4-(3-хлорфенил)-2-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пирамидо[4,5-d]азепин;
 2-бензил-4-(4-фторфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пирамидо[4,5-d]азепин;

[2-(4-фторбензил)-4-п-толилпиримидин-5-илметил]диметиламин;
 4-(4-фторфенил)-2-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин;
 2-(3,3-дифторцикlopентил)-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин;
 4-(4-фторфенил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин;
 4-(4-фторфенил)-2-(2-пиперидин-1-илэтил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин;
 2-(1-фтор-1-метилэтил)-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин;
 3-(4-фторфенил)-5-изопропил-4,6,12-триазатрицикло[7.2.1.0^{2,7}]додека-2,4,6-триен;
 7-(4-фторфенил)-5-изопропил-4,6,13-триазатрицикло[8.2.1.0^{3,8}]тридека-3,5,7-триен;
 4-(4-фторфенил)-2-(тетрагидропиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин;
 4-(4-фторфенил)-2-(тетрагидропиран-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин;
 4-(4-фторфенил)-2-(2-метоксиэтил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин;
 2-[4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин-2-ил]пропан-2-ол;
 4-(4-фторфенил)-2-(1-метил-1-фенилэтил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин;
 2-цикlopент-3-енил-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин;
 3-[4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин-2-ил]циклогексанол;
 4-(4-фторфенил)-2-пиперидин-4-ил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин;
 4-(4-фторфенил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин;
 [4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин-2-ил]фенилметанол;
 4-(4-фторфенил)-2-(фторфенилметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин;
 2-(дифторфенилметил)-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин;
 4-(4-фторфенил)-2-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин;
 4-(4-фторфенил)-2-(3-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин;
 4-(4-фторфенил)-2-(4-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин;
 4-(4-фторфенил)-2-о-толил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин;
 3-[4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин-2-ил]бензонитрил;
 4-(4-фторфенил)-2-(2,2,2-трифтор-1-трифторметилэтил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин;
 4-(4-фторфенил)-2-(1-метилцикlopропил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин;
 2-[4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин-2-ил]-2-метилпропионовую кислоту;
 2-[4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин-2-ил]пропионовую кислоту;
 2-(4-фторциклогексил)-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин;
 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин;
 4-(4-фторфенил)-2-фенетил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин;
 4-фуран-2-ил-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин;
 2-изопропил-4-(5-метилфуран-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин;
 4-фуран-3-ил-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин;
 4-(5-фторпиридин-2-ил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин;
 2-изопропил-4-оксазол-2-ил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин;
 4-(4,5-диметилоксазол-2-ил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин;
 2-изопропил-4-тиазол-2-ил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин;
 2-изопропил-4-(3Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин;
 2-изопропил-4-(2Н-пиразол-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин;
 2-изопропил-4-(1Н-пиразол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин;
 4-(4-фторфенил)-2,6-дизопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин;
 6-этил-4-(4-фторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин;
 6-цикlopропил-4-(4-фторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин;
 6-цикlopентил-4-(4-фторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин;
 6-бутил-4-(4-фторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин и
 цитратную соль 4-(4-фторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидина.

29. Соединение по п.1, где указанная фармацевтически приемлемая соль является эффективной аминоаддитивной солью.

30. Соединение по п.1, где указанную фармацевтически приемлемую соль выбирают из группы, состоящей из гидробромида, гидрохлорида, сульфата, бисульфата, нитрата, ацетата, оксалата, валерата, олеата, пальмитата, стеарата, лаурата, бората, бензоата, лактата, фосфата, тозилата, цитрата, малеата, фумарата, сукцинаты, тартрата, нафтилата, мезилата, глюкогентоната, лактиобионата и лаурилсульфоната.

31. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (I) или (II)



где m равен 1, 2 или 3;

n равен 1, 2 или 3;

где в случае, когда присутствуют оба m и n , $m+n$ больше или равно 2 и меньше или равно 4;

где в формуле (II) $n=2$;

R^a и R^b представляют собой независимо -H, -C₁₋₇алкил или -C₃₋₇циклоалкил, или R^a и R^b , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил или пiperазинил, где каждый из R^a и R^b , необязательно и независимо, замещен -C₁₋₄алкилом;

q равен 0 или 1;

А представляет собой >NR¹, >CHNR^cR^d, >CHOH или -CH₂-, где

R^1 выбирают из группы, состоящей из -H, -C₁₋₇алкила, -C₃₋₇циклоалкила и бензила, где каждый алкил, циклоалкил или бензил необязательноmono-, ди- или тризамещен R^e ;

R^e выбирают из группы, состоящей из -C₁₋₄алкила, -C₂₋₄алкенила, -C₂₋₄алкинила, -C₃₋₆циклоалкила, галогена, -CF₃, -OH, -OC₁₋₄алкила, -OCF₃, -N(R^f)R^g (где R^f и R^g представляют собой, независимо, -H или -C₁₋₄алкил, или R^f и R^g, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил или пiperазинил), -C(O)N(R^f)R^g, -N(R^h)C(O)R^h, -N(R^h)SO₂C₁₋₇алкила (где R^h представляет собой -H или -C₁₋₄алкил, или два R^h в одном и том же заместителе, взятые вместе с амидогруппой, к которой они присоединены, образуют другое алифатическое 4-6-членное кольцо), -S(O)₀₋₂C₁₋₄алкила, -SO₂N(R^f)R^g, -SCF₃, -C(O)C₁₋₄алкила, -CN, -COOH и -COOC₁₋₄алкила;

R^c и R^d независимо выбирают из группы, состоящей из -H, -C₁₋₇алкила, -C₃₋₇алкенила, -C₃₋₇алкинила, -C₃₋₇циклоалкила, -C₁₋₇алкилC₃₋₇циклоалкила и -C₃₋₇циклоалкилC₁₋₇алкила, или R^c и R^d , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил или пiperазинил, где каждый R^c и R^d , необязательно и независимо, замещен R^e ;

R^3 представляет собой -C₁₋₄алкил, -C₂₋₄алкенил или бензил, каждый из которых необязательно замещен -C₁₋₃алкилом, -OH или галогеном, или два заместителя R^3 , взятые вместе, образуют C₂₋₅алкилен, необязательно замещенный -C₁₋₃алкилом, -OH или галогеном;

$r=0$ или равен целому числу, меньше или равному $m+n+1$;

Ар представляет собой арильное или гетероарильное кольцо, выбранное из группы, состоящей из:

а) фенила, необязательно mono-, ди- или тризамещенного R^i , или дизамещенного у соседних атомов углерода группой -OC₁₋₄алкилен-O-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(C₁₋₄алкил)- или -(CH₂)₁₋₂N(C₁₋₄алкил)(CH₂)-;

R^i выбирают из группы, состоящей из -C₁₋₇алкила, -C₂₋₇алкенила, -C₂₋₇алкинила, -C₃₋₇циклоалкила, галогена, -CF₃, -OH, -OC₁₋₇алкила, -OCF₃, -OC₃₋₇алкенила, -OC₃₋₇алкинила, -N(R^j)R^k (где R^j и R^k представляют собой независимо -H или -C₁₋₄алкил), -CON(R^j)R^k, -N(R^j)C(O)R^k, -N(R^j)SO₂C₁₋₆алкила, -S(O)₀₋₂C₁₋₆алкила, -SO₂N(R^j)R^k, -SCF₃, -C(O)C₁₋₆алкила, -NO₂, -CN, -COOH и -COOC₁₋₇алкила;

б) моноциклической ароматической углеводородной группы с пятью атомами в кольце, с атомом углерода, который является точкой присоединения, с одним атомом углерода, замененным >O, >S, >NH или >N(C₁₋₄алкилом), содержащей до двух дополнительных атомов углерода, необязательно замененных -N=, необязательно mono- или дизамещенной R^i ;

с) моноциклической ароматической углеводородной группы с шестью атомами в кольце, с атомом углерода, который является точкой присоединения, с одним или двумя атомами углерода, замененными -N=, необязательно mono- или дизамещенной R^i ;

д) фенила или пиридила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фенила, фенокси, пиридила, тиофенила, оксазолила и тетразолила, где образовавшаяся замещенная группа необязательно дополнительно mono-, ди- или тризамещена R^i ;

ALK представляет собой разветвленный или линейный C₁₋₇алкилен, C₂₋₇алкенилен, C₂₋₇алкинилен, C₃₋₇циклоалкилен или C₃₋₇циклоалкенилен, необязательно mono-, ди- или тризамещенный R^m ;

R^m выбирают из группы, состоящей из галогена, -CF₃, -OH, -OC₁₋₇алкила, -OC₃₋₇циклоалкила, -OCF₃, -N(R^p)R^s (где R^p и R^s представляют собой независимо -H или -C₁₋₇алкил), -CON(R^p)R^s, -N(R^t)C(O)R^t, -N(R^t)SO₂C₁₋₆алкила (где R^t представляет собой -H или -C₁₋₇алкил), -S(O)₀₋₂C₁₋₆алкила, -SO₂N(R^p)R^s, -SCF₃, -CN, -NO₂, -C(O)C₁₋₇алкила, -COOH и -COOC₁₋₇алкила;

CYC представляет собой -H или кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из:

и) фенила, необязательно mono-, ди- или тризамещенного R^u , или дизамещенного у соседних атомов углерода группой -OC₁₋₄алкилен-O-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(C₁₋₄алкил)- или

$-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-4}\text{алкил})(CH_2)-$;

R^u выбирают из группы, состоящей из $-C_{1-7}\text{алкила}$, $-C_{3-7}\text{циклоалкила}$, фенила, бензила, галогена, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-7}\text{алкила}$, $-OC_{3-7}\text{циклоалкила}$, $-O\text{-фенила}$, $-O\text{-бензила}$, $-OCF_3$, $-N(R^v)R^w$ (где R^v и R^w представляют собой независимо $-H$ или $-C_{1-7}\text{алкил}$, или R^v и R^w , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил или пiperазинил, где каждый R^v и R^w необязательно и независимо замещен $-OH$ или $-C_{1-7}\text{алкилом}$), $-CON(R^v)R^w$, $-N(R^x)C(O)R^x$, $-N(R^x)SO_2C_{1-6}\text{алкила}$ (где R^x представляет собой $-H$ или $-C_{1-7}\text{алкил}$, или два R^x в одном и том же заместителе, взятые вместе с амидогруппой, к которой они присоединены, образуют другое алифатическое 4-6-членное кольцо), $-N(SO_2C_{1-6}\text{алкил})_2$, $-S(O)_{0-2}C_{1-6}\text{алкила}$, $-SO_2N(R^v)R^w$, $-SCF_3$, $-C(O)C_{1-6}\text{алкила}$, $-NO_2$, $-CN$, $-COOH$ и $-COOC_{1-7}\text{алкила}$;

ii) моноциклической ароматической углеводородной группы с пятью атомами в кольце, с атомом углерода, который является точкой присоединения, с одним атомом углерода, замененным $>O$, $>S$, $>NH$ или $>N(C_{1-4}\text{алкилом})$, содержащей до одного дополнительного атома углерода, необязательно замененного $-N=$, необязательноmono- или дизамещенной R^u ;

iii) моноциклической ароматической углеводородной группы с шестью атомами в кольце, с атомом углерода, который является точкой присоединения, с одним или двумя атомами углерода, замененными $-N=$, необязательно mono- или дизамещенной R^u ; и

iv) неароматического гетероциклического 4-8-членного кольца, причем указанное кольцо имеет 0, 1 или 2 несмежных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O , S , $-N=$, $>NH$ и $>N(C_{1-4}\text{алкила})$, содержит 0, 1 или 2 двойные связи, имеет 0, 1 или 2 углеродных члена, представляющих собой карбонил, необязательно содержит один атом углерода, который образует мостик, имеет 0-5 заместителей R^u , и где в случае, когда $q=0$, указанное кольцо содержит атом углерода, который является точкой присоединения;

и его энантиомеров, диастереомеров, гидратов, сольватов и фармацевтически приемлемых солей, сложных эфиров и амидов;

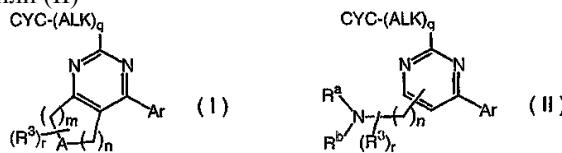
при условии, что в формуле (I):

(a) когда ALK представляет собой метилен, этилен, пропилен или изопропилен, CYC представляет собой $-H$, Ar представляет собой фенил или монозамещенный фенил, $m=2$, $n=1$ и A представляет собой $>NR^1$, тогда R^1 не является $-C_{1-4}\text{алкилом}$ или бензилом;

(b) когда $q=0$, CYC представляет собой фенил, Ar представляет собой фенил или 3-хлорфенил, $m=2$ и $n=1$, тогда A не является незамещенным $-CH_2-$; и

(c) когда $q=0$, CYC представляет собой 2-пиридилил, Ar представляет собой 2-пиридилил, $m=2$ и $n=1$, тогда A не является незамещенным $-CH_2-$.

32. Способ лечения или предупреждения у млекопитающих расстройства ЦНС, выбранного из группы, состоящей из расстройств сна, депрессии/тревоги, расстройства генерализованной тревоги, шизофрении, биполярных расстройств, психотических расстройств, обсессивно-компульсивного расстройства, расстройств настроения, посттравматического стресса и других связанных со стрессом расстройств, мигрени, боли, расстройств, связанных с приемом пищи, ожирения, половой дисфункции, метаболических нарушений, гормонального дисбаланса, алкоголизма, расстройств привыкания, тошноты, воспаления, центрально опосредованной гипертензии, расстройств чередования сон/бодрствование, расстройств нормального циркадного ритма и нарушений циркадного ритма, включающий стадию введения млекопитающему, страдающему от указанного расстройства, эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или (II)



где m равен 1, 2 или 3;

n равен 1, 2 или 3;

где в случае, когда присутствуют оба m и n , $m+n$ больше или равно 2 и меньше или равно 4;

R^a и R^b представляют собой независимо $-H$, $-C_{1-7}\text{алкил}$ или $-C_{3-7}\text{циклоалкил}$, или R^a и R^b , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил или пiperазинил, где каждый из R^a и R^b , необязательно и независимо, замещен $-C_{1-4}\text{алкилом}$;

q равен 0 или 1;

A представляет собой $>NR^1$, $>CHNR^cR^d$, $>CHOH$ или $-CH_2-$, где

R^1 выбирают из группы, состоящей из $-H$, $-C_{1-7}\text{алкила}$, $-C_{3-7}\text{циклоалкила}$ и бензила, где каждый алкил, циклоалкил или бензил необязательно mono-, di- или тризамещен R^e ;

R^e выбирают из группы, состоящей из $-C_{1-4}\text{алкила}$, $-C_{2-4}\text{алкенила}$, $-C_{2-4}\text{алкинила}$, $-C_{3-6}\text{циклоалкила}$, галогена, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-4}\text{алкила}$, $-OCF_3$, $-N(R^f)R^g$ (где R^f и R^g представляют собой независимо $-H$ или $-C_{1-4}\text{алкил}$, или R^f и R^g , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил или пiperазинил), $-C(O)N(R^f)R^g$, $-N(R^h)C(O)R^h$,

$-N(R^h)SO_2C_{1-7}$ алкила (где R^h представляет собой $-H$ или $-C_{1-4}$ алкил, или два R^h в одном и том же заместителе, взятые вместе с амидогруппой, к которой они присоединены, образуют другое алифатическое 4-6-членное кольцо), $-S(O)_{0-2}C_{1-4}$ алкила, $-SO_2N(R^f)R^g$, $-SCF_3$, $-C(O)C_{1-4}$ алкила, $-CN$, $-COOH$ и $-COOC_{1-4}$ алкила;

R^c и R^d независимо выбирают из группы, состоящей из $-H$, $-C_{1-7}$ алкила, $-C_{3-7}$ алкенила, $-C_{3-7}$ алкинила, $-C_{3-7}$ циклоалкила, $-C_{1-7}$ алкил C_{3-7} циклоалкила и $-C_{3-7}$ циклоалкил C_{1-7} алкила, или R^c и R^d , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил или пиперазинил, где каждый R^c и R^d необязательно и независимо замещен R^e ;

R^3 представляет собой $-C_{1-4}$ алкил, $-C_{2-4}$ алкенил или бензил, каждый из которых необязательно замещен $-C_{1-3}$ алкилом, $-OH$ или галогеном, или два заместителя R^3 , взятые вместе, образуют C_{2-5} алкилен, необязательно замещенный $-C_{1-3}$ алкилом, $-OH$ или галогеном;

$i=0$ или целому числу, меньшему или равному $m+n+1$;

Аг представляет собой арильное или гетероарильное кольцо, выбранное из группы, состоящей из:

а) фенила, необязательноmono-, ди- или тризамещенного R^i , или дизамещенного у соседних атомов углерода группой $-OC_{1-4}$ алкилен- $O-$, $-(CH_2)_{2-3}NH-$, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$, $-(CH_2)_{2-3}N(C_{1-4}$ алкил)- или $-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-4}$ алкил)(CH_2)-;

R^i выбирают из группы, состоящей из $-C_{1-7}$ алкила, $-C_{2-7}$ алкенила, $-C_{2-7}$ алкинила, $-C_{3-7}$ циклоалкила, галогена, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-7}$ алкила, $-OCF_3$, $-OC_{3-7}$ алкенила, $-OC_{3-7}$ алкинила, $-N(R^j)R^k$ (где R^j и R^k представляют собой независимо $-H$ или $-C_{1-4}$ алкил), $-CON(R^j)R^k$, $-N(R^j)C(O)R^k$, $-N(R^j)SO_2C_{1-6}$ алкила, $-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ алкила, $-SO_2N(R^j)R^k$, $-SCF_3$, $-C(O)C_{1-6}$ алкила, $-NO_2$, $-CN$, $-COOH$ и $-COOC_{1-7}$ алкила;

б) моноциклической ароматической углеводородной группы с пятью атомами в кольце, с атомом углерода, который является точкой присоединения, с одним атомом углерода, замененным $>O$, $>S$, $>NH$ или $>N(C_{1-4}$ алкилом), содержащей до двух дополнительных атомов углерода, необязательно замененных $-N=$, необязательно mono- или дизамещенной R^i ;

с) моноциклической ароматической углеводородной группы с шестью атомами в кольце, с атомом углерода, который является точкой присоединения, с одним или двумя атомами углерода, замененными $-N=$, необязательно mono- или дизамещенной R^i ; и

д) фенила или пиридила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фенила, фенокси, пиридила, тиофенила, оксазолила и тетразолила, где образовавшаяся замещенная группа необязательно дополнительно mono-, ди- или тризамещена R^i ;

ALK представляет собой разветвленный или линейный C_{1-7} алкилен, C_{2-7} алкенилен, C_{2-7} алкинилен, C_{3-7} циклоалкилен или C_{3-7} циклоалкенилен, необязательно mono-, ди- или тризамещенный R^m ;

R^m выбирают из группы, состоящей из галогена, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-7}$ алкила, $-OC_{3-7}$ циклоалкила, $-OCF_3$, $-N(R^p)R^s$ (где R^p и R^s представляют собой независимо $-H$ или $-C_{1-7}$ алкил), $-CON(R^p)R^s$, $-N(R^t)C(O)R^t$, $-N(R^t)SO_2C_{1-6}$ алкила (где R^t представляет собой $-H$ или $-C_{1-7}$ алкил), $-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ алкила, $-SO_2N(R^p)R^s$, $-SCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)C_{1-7}$ алкила, $-COOH$ и $-COOC_{1-7}$ алкила;

CYC представляет собой $-H$ или кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из:

и) фенила, необязательно mono-, ди- или тризамещенного R^u , или дизамещенного у соседних атомов углерода группой $-OC_{1-4}$ алкилен- $O-$, $-(CH_2)_{2-3}NH-$, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$, $-(CH_2)_{2-3}N(C_{1-4}$ алкил)- или $-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-4}$ алкил)(CH_2)-;

R^u выбирают из группы, состоящей из $-C_{1-7}$ алкила, $-C_{3-7}$ циклоалкила, фенила, бензила, галогена, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-7}$ алкила, $-OC_{3-7}$ циклоалкила, $-O$ -фенила, $-O$ -бензила, $-OCF_3$, $-N(R^v)R^w$ (где R^v и R^w представляют собой независимо $-H$ или $-C_{1-7}$ алкил, или R^v и R^w , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил или пиперазинил, где каждый R^v и R^w необязательно и независимо замещен $-OH$ или $-C_{1-7}$ алкилом), $-CON(R^v)R^w$, $-N(R^x)C(O)R^x$, $-N(R^x)SO_2C_{1-6}$ алкила (где R^x представляет собой $-H$ или $-C_{1-7}$ алкил, или два R^x в одном и том же заместителе, взятые вместе с амидогруппой, к которой они присоединены, образуют другое алифатическое 4-6-членное кольцо), $-N(SO_2C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ алкила, $-SO_2N(R^v)R^w$, $-SCF_3$, $-C(O)C_{1-6}$ алкила, $-NO_2$, $-CN$, $-COOH$ и $-COOC_{1-7}$ алкила;

ii) моноциклической ароматической углеводородной группы с пятью атомами в кольце, с атомом углерода, который является точкой присоединения, с одним атомом углерода, замененным $>O$, $>S$, $>NH$ или $>N(C_{1-4}$ алкилом), содержащей до одного дополнительного атома углерода, необязательно замененного $-N=$, необязательно mono- или дизамещенной R^u ;

iii) моноциклической ароматической углеводородной группы с шестью атомами в кольце, с атомом углерода, который является точкой присоединения, с одним или двумя атомами углерода, замененными $-N=$, необязательно mono- или дизамещенной R^u ; и

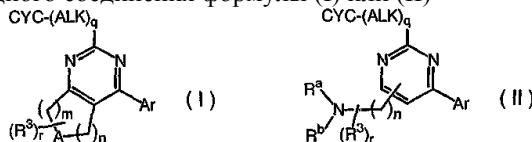
iv) неароматического гетероциклического 4-8-членного кольца, причем указанное кольцо имеет 0, 1 или 2 несмежных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O , S , $-N=$, $>NH$ и $>N(C_{1-4}$ алкила), содержит 0, 1 или 2 двойные связи, имеет 0, 1 или 2 углеродных члена, представляющих собой карбонил, необязательно содержит один атом углерода, который образует мостик, имеет 0-5 заместителей R^u , и где в случае, когда $q=0$, указанное кольцо содержит атом углерода, который является точкой присоединения;

и его энантиомеров, диастереомеров, гидратов, сольватов и фармацевтически приемлемых солей,

сложных эфиров и амидов.

33. Способ по п.32, где расстройство ЦНС выбирают из группы, состоящей из депрессии/тревоги, расстройств сна и нарушений циркадного ритма.

34. Способ лечения или предупреждения у млекопитающих заболеваний или состояния, выбранного из группы, состоящей из гипотензии, расстройств периферических сосудов, сердечно-сосудистого шока, почечных расстройств, расстройств двигательной функции желудка, диареи, синдрома раздраженного кишечника, расстройств раздраженного кишечника, ишемии, септического шока, недержания мочи и других расстройств, связанных с желудочно-кишечной и сосудистой системами, включающий стадию введения млекопитающему, страдающему от указанного заболевания или состояния, эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или (II)



где m равен 1, 2 или 3;

n равен 1, 2 или 3;

где в случае, когда присутствуют оба m и n , $m+n$ больше или равно 2 и меньше или равно 4;

R^a и R^b представляют собой независимо $-H$, $-C_{1-7}$ алкил или $-C_{3-7}$ циклоалкил, или R^a и R^b , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил или пиперазинил, где каждый из R^a и R^b , необязательно и независимо, замещен $-C_{1-4}$ алкилом;

q равен 0 или 1;

A представляет собой $>NR^1$, $>CHNR^cR^d$, $>CHON$ или $-CH_2-$, где

R^1 выбирают из группы, состоящей из $-H$, $-C_{1-7}$ алкила, $-C_{3-7}$ циклоалкила и бензила, где каждый алкил, циклоалкил или бензил необязательноmono-, ди- или тризамещен R^e ;

R^e выбирают из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{2-4}$ алкенила, $-C_{2-4}$ алкинила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, галогена, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-4}$ алкила, $-OCF_3$, $-N(R^f)R^g$ (где R^f и R^g представляют собой независимо $-H$ или $-C_{1-4}$ алкил, или R^f и R^g , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил или пиперазинил), $-C(O)N(R^f)R^g$, $-N(R^h)C(O)R^h$, $-N(R^h)SO_2C_{1-7}$ алкила (где R^h представляет собой $-H$ или $-C_{1-4}$ алкил, или два R^h в одном и том же заместителе, взятые вместе с амидогруппой, к которой они присоединены, образуют другое алифатическое 4-6-членное кольцо), $-S(O)_{0-2}C_{1-4}$ алкила, $-SO_2N(R^f)R^g$, $-SCF_3$, $-C(O)C_{1-4}$ алкила, $-CN$, $-COOH$ и $-COOC_{1-4}$ алкила;

R^c и R^d независимо выбирают из группы, состоящей из $-H$, $-C_{1-7}$ алкила, $-C_{3-7}$ алкенила, $-C_{3-7}$ алкинила, $-C_{3-7}$ циклоалкила, $-C_{1-7}$ алкил C_{3-7} циклоалкила и $-C_{3-7}$ циклоалкил C_{1-7} алкила, или R^c и R^d , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил или пиперазинил, где каждый R^c и R^d необязательно и независимо замещен R^e ;

R^3 представляет собой $-C_{1-4}$ алкил, $-C_{2-4}$ алкенил или бензил, каждый из которых необязательно замещен $-C_{1-3}$ алкилом, $-OH$ или галогеном, или два заместителя R^3 , взятые вместе, образуют C_{2-5} алкилен, необязательно замещенный $-C_{1-3}$ алкилом, $-OH$ или галогеном;

$t=0$ или равен целому числу, меньше или равному $m+n+1$;

A представляет собой арильное или гетероарильное кольцо, выбранное из группы, состоящей из:

а) фенила, необязательно mono-, di- или тризамещенного R^i , или дизамещенного у соседних атомов углерода группой $-OC_{1-4}$ алкилен- O -, $-(CH_2)_{2-3}NH-$, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$, $-(CH_2)_{2-3}N(C_{1-4}$ алкил)- или $-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-4}$ алкил)(CH_2)-;

R^i выбирают из группы, состоящей из $-C_{1-7}$ алкила, $-C_{2-7}$ алкенила, $-C_{2-7}$ алкинила, $-C_{3-7}$ циклоалкила, галогена, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-7}$ алкила, $-OCF_3$, $-OC_{3-7}$ алкенила, $-OC_{3-7}$ алкинила, $-N(R^j)R^k$ (где R^j и R^k представляют собой независимо $-H$ или $-C_{1-4}$ алкил), $-CON(R^j)R^k$, $-N(R^j)C(O)R^k$, $-N(R^j)SO_2C_{1-6}$ алкила, $-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ алкила, $-SO_2N(R^j)R^k$, $-SCF_3$, $-C(O)C_{1-6}$ алкила, $-NO_2$, $-CN$, $-COOH$ и $-COOC_{1-4}$ алкила;

б) моноциклической ароматической углеводородной группы с пятью атомами в кольце, с атомом углерода, который является точкой присоединения, с одним атомом углерода, замененным $>O$, $>S$, $>NH$ или $>N(C_{1-4}$ алкилом), содержащей до двух дополнительных атомов углерода, необязательно замененных $-N=$, необязательно mono- или дизамещенной R^i ;

с) моноциклической ароматической углеводородной группы с шестью атомами в кольце, с атомом углерода, который является точкой присоединения, с одним или двумя атомами углерода, замененными $-N=$, необязательно mono- или дизамещенной R^i ;

д) фенила или пиридила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фенила, фенокси, пиридила, тиофенила, оксазолила и тетразолила, где образовавшаяся замещенная группа необязательно дополнительно mono-, di- или тризамещена R^i ;

ALK представляет собой разветвленный или линейный C_{1-7} алкилен, C_{2-7} алкенилен, C_{2-7} алкинилен, C_{3-7} циклоалкилен или C_{3-7} циклоалкенилен, необязательно mono-, di- или тризамещенный R^m ;

R^m выбирают из группы, состоящей из галогена, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-7}alkila$, $-OC_{3-7}cikloalkila$, $-OCF_3$, $-N(R^p)R^s$ (где R^p и R^s представляют собой независимо $-H$ или $-C_{1-7}alkila$), $-CON(R^p)R^s$, $-N(R^t)C(O)R^t$, $-N(R^t)SO_2C_{1-6}alkila$ (где R^t представляет собой $-H$ или $-C_{1-7}alkila$), $-S(O)_{0-2}C_{1-6}alkila$, $-SO_2N(R^p)R^s$, $-SCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)C_{1-7}alkila$, $-COOH$ и $-COOC_{1-7}alkila$;

CYC представляет собой $-H$ или кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из:

i) фенила, необязательно моно-, ди- или тризамещенного R^u , или дизамещенного у соседних атомов углерода группой $-OC_{1-4}alkilen-O-$, $-(CH_2)_{2-3}NH-$, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$, $-(CH_2)_{2-3}N(C_{1-4}alkila)-$ или $-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-4}alkila)(CH_2)-$;

R^u выбирают из группы, состоящей из $-C_{1-7}alkila$, $-C_{3-7}cikloalkila$, фенила, бензила, галогена, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-7}alkila$, $-OC_{3-7}cikloalkila$, $-O-phenila$, $-O-benzila$, $-OCF_3$, $-N(R^v)R^w$ (где R^v и R^w представляют собой независимо $-H$ или $-C_{1-7}alkila$, или R^v и R^w , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил или пиперазинил, где каждый R^v и R^w , необязательно и независимо, замещен $-OH$ или $-C_{1-7}alkilom$), $-CON(R^v)R^w$, $-N(R^x)C(O)R^x$, $-N(R^x)SO_2C_{1-6}alkila$ (где R^x представляет собой $-H$ или $-C_{1-7}alkila$, или два R^x в одном и том же заместителе, взятые вместе с амидогруппой, к которой они присоединены, образуют другое алифатическое 4-6-членное кольцо), $-N(SO_2C_{1-6}alkila)_2$, $-S(O)_{0-2}C_{1-6}alkila$, $-SO_2N(R^v)R^w$, $-SCF_3$, $-C(O)C_{1-6}alkila$, $-NO_2$, $-CN$, $-COOH$ и $-COOC_{1-7}alkila$;

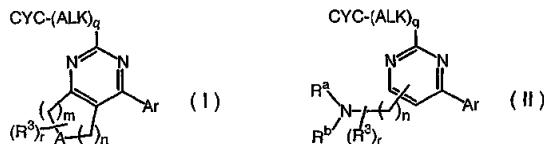
ii) моноциклической ароматической углеводородной группы с пятью атомами в кольце, с атомом углерода, который является точкой присоединения, с одним атомом углерода, замененным $>O$, $>S$, $>NH$ или $>N(C_{1-4}alkila)$, содержащей до одного дополнительного атома углерода, необязательно замененного $-N=$, необязательно моно- или дизамещенной R^u ;

iii) моноциклической ароматической углеводородной группы с шестью атомами в кольце, с атомом углерода, который является точкой присоединения, с одним или двумя атомами углерода, замененными $-N=$, необязательно моно- или дизамещенной R^u ; и

iv) неароматического гетероциклического 4-8-членного кольца, причем указанное кольцо имеет 0, 1 или 2 несмежных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O , S , $-N=$, $>NH$ и $>N(C_{1-4}alkila)$, содержит 0, 1 или 2 двойные связи, имеет 0, 1 или 2 углеродных члена, представляющих собой карбонил, необязательно содержит один атом углерода, который образует мостик, имеет 0-5 заместителей R^u , и где в случае, когда $q=0$, указанное кольцо содержит атом углерода, который является точкой присоединения;

и его энантиомеров, диастереомеров, гидратов, сольватов и фармацевтически приемлемых солей, сложных эфиров и амидов.

35. Способ лечения или предупреждения у млекопитающих глазного расстройства, выбранного из группы, состоящей из глаукомы, ретробульбарного неврита, диабетической ретинопатии, отека сетчатки и связанной с возрастом дегенерации желтого пятна, включающий стадию введения млекопитающему, страдающему от указанного расстройства, эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или (II)



где m равен 1, 2 или 3;

n равен 1, 2 или 3;

где в случае, когда присутствуют оба m и n , $m+n$ больше или равно 2 и меньше или равно 4;

R^a и R^b представляют собой независимо $-H$, $-C_{1-7}alkila$ или $-C_{3-7}cikloalkila$, или R^a и R^b , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил или пиперазинил, где каждый из R^a и R^b , необязательно и независимо, замещен $-C_{1-4}alkilom$;

q равен 0 или 1;

A представляет собой $>NR^1$, $>CHNR^cR^d$, $>CHOH$ или $-CH_2-$, где

R^1 выбирают из группы, состоящей из $-H$, $-C_{1-7}alkila$, $-C_{3-7}cikloalkila$ и бензила, где каждый алкил, циклоалкил или бензил необязательно моно-, ди- или тризамещен R^e ;

R^e выбирают из группы, состоящей из $-C_{1-4}alkila$, $-C_{2-4}alkenila$, $-C_{2-4}alkinila$, $-C_{3-6}cikloalkila$, галогена, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-4}alkila$, $-OCF_3$, $-N(R^f)R^g$ (где R^f и R^g представляют собой независимо $-H$ или $-C_{1-4}alkila$, или R^f и R^g , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил или пиперазинил), $-C(O)N(R^f)R^g$, $-N(R^h)C(O)R^h$, $-N(R^h)SO_2C_{1-7}alkila$ (где R^h представляет собой $-H$ или $-C_{1-4}alkila$, или два R^h в одном и том же заместителе, взятые вместе с амидогруппой, к которой они присоединены, образуют другое алифатическое 4-6-членное кольцо), $-S(O)_{0-2}C_{1-4}alkila$, $-SO_2N(R^f)R^g$, $-SCF_3$, $-C(O)C_{1-4}alkila$, $-CN$, $-COOH$ и $-COOC_{1-4}alkila$;

R^c и R^d независимо выбирают из группы, состоящей из $-H$, $-C_{1-7}alkila$, $-C_{3-7}alkenila$, $-C_{3-7}alkinila$, $-C_{3-7}cikloalkila$, $-C_{1-7}alkilkC_{3-7}cikloalkila$ и $-C_{3-7}cikloalkilkC_{1-7}alkila$, или R^c и R^d , взятые вместе с

атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил или пиперазинил, где каждый R^c и R^d необязательно и независимо замещен R^e ;

R^3 представляет собой $-C_{1-4}$ алкил, $-C_{2-4}$ алкенил или бензил, каждый из которых необязательно замещен $-C_{1-3}$ алкилом, $-OH$ или галогеном, или два заместителя R^3 , взятые вместе, образуют C_{2-5} алкилен, необязательно замещенный $-C_{1-3}$ алкилом, $-OH$ или галогеном;

$r=0$ или целому числу, меньше или равному $m+n+1$;

Ар представляет собой арильное или гетероарильное кольцо, выбранное из группы, состоящей из:

а) фенила, необязательноmono-, ди- или тризамещенного R^i , или дизамещенного у соседних атомов углерода группой $-OC_{1-4}$ алкилен- O -, $-(CH_2)_{2-3}NH$ -, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)$ -, $-(CH_2)_{2-3}N(C_{1-4}алкил)$ - или $-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-4}алкил)(CH_2)$;

R^i выбирают из группы, состоящей из $-C_{1-7}$ алкила, $-C_{2-7}$ алкенила, $-C_{2-7}$ алкинила, $-C_{3-7}$ циклоалкила, галогена, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-7}$ алкила, $-OCF_3$, $-OC_{3-7}$ алкенила, $-OC_{3-7}$ алкинила, $-N(R^j)R^k$ (где R^j и R^k представляют собой независимо $-H$ или $-C_{1-4}$ алкил), $-CON(R^j)R^k$, $-N(R^j)C(O)R^k$, $-N(R^j)SO_2C_{1-6}$ алкила, $-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ алкила, $-SO_2N(R^j)R^k$, $-SCF_3$, $-C(O)C_{1-6}$ алкила, $-NO_2$, $-CN$, $-COOH$ и $-COOC_{1-7}$ алкила;

б) моноциклической ароматической углеводородной группы с пятью атомами в кольце, с атомом углерода, который является точкой присоединения, с одним атомом углерода, замененным $>O$, $>S$, $>NH$ или $>N(C_{1-4}алкил)$, содержащей до двух дополнительных атомов углерода, необязательно замененных $-N=$, необязательно mono- или дизамещенной R^i ;

с) моноциклической ароматической углеводородной группы с шестью атомами в кольце, с атомом углерода, который является точкой присоединения, с одним или двумя атомами углерода, замененными $-N=$, необязательно mono- или дизамещенной R^i ; и

д) фенила или пиридила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фенила, фенокси, пиридила, тиофенила, оксазолила и тетразолила, где образовавшаяся замещенная группа необязательно дополнительно mono-, ди- или тризамещена R^i ;

ALK представляет собой разветвленный или линейный C_{1-7} алкилен, C_{2-7} алкенилен, C_{2-7} алкинилен, C_{3-7} циклоалкилен или C_{3-7} циклоалкенилен, необязательно mono-, ди- или тризамещенный R^m ;

R^m выбирают из группы, состоящей из галогена, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-7}$ алкила, $-OC_{3-7}$ циклоалкила, $-OCF_3$, $-N(R^p)R^s$ (где R^p и R^s представляют собой независимо $-H$ или $-C_{1-7}$ алкил), $-CON(R^p)R^s$, $-N(R^t)C(O)R^t$, $-N(R^t)SO_2C_{1-6}$ алкила (где R^t представляет собой $-H$ или $-C_{1-7}$ алкил), $-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ алкила, $-SO_2N(R^p)R^s$, $-SCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)C_{1-7}$ алкила, $-COOH$ и $-COOC_{1-7}$ алкила;

CYC представляет собой $-H$ или кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из:

и) фенила, необязательно mono-, ди- или тризамещенного R^u , или дизамещенного у соседних атомов углерода группой $-OC_{1-4}$ алкилен- O -, $-(CH_2)_{2-3}NH$ -, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)$ -, $-(CH_2)_{2-3}N(C_{1-4}алкил)$ - или $-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-4}алкил)(CH_2)$;

R^u выбирают из группы, состоящей из $-C_{1-7}$ алкила, $-C_{3-7}$ циклоалкила, фенила, бензила, галогена, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-7}$ алкила, $-OC_{3-7}$ циклоалкила, $-O$ -фенила, $-O$ -бензила, $-OCF_3$, $-N(R^v)R^w$ (где R^v и R^w представляют собой независимо $-H$ или $-C_{1-7}$ алкил, или R^v и R^w , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил или пиперазинил, где каждый R^v и R^w необязательно и независимо замещен $-OH$ или $-C_{1-7}$ алкилом), $-CON(R^v)R^w$, $-N(R^x)C(O)R^x$, $-N(R^x)SO_2C_{1-6}$ алкила (где R^x представляет собой $-H$ или $-C_{1-7}$ алкил, или два R^x в одном и том же заместителе, взятые вместе с амидогруппой, к которой они присоединены, образуют другое алифатическое 4-6-членное кольцо), $-N(SO_2C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ алкила, $-SO_2N(R^v)R^w$, $-SCF_3$, $-C(O)C_{1-6}$ алкила, $-NO_2$, $-CN$, $-COOH$ и $-COOC_{1-7}$ алкила;

ii) моноциклической ароматической углеводородной группы с пятью атомами в кольце, с атомом углерода, который является точкой присоединения, с одним атомом углерода, замененным $>O$, $>S$, $>NH$ или $>N(C_{1-4}алкил)$, содержащей до одного дополнительного атома углерода, необязательно замененного $-N=$, необязательно mono- или дизамещенной R^u ;

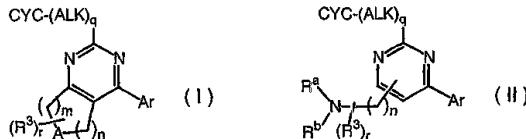
iii) моноциклической ароматической углеводородной группы с шестью атомами в кольце, с атомом углерода, который является точкой присоединения, с одним или двумя атомами углерода, замененными $-N=$, необязательно mono- или дизамещенной R^u ; и

iv) неароматического гетероциклического 4-8-членного кольца, причем указанное кольцо имеет 0, 1 или 2 несмежных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O , S , $-N=$, $>NH$ и $>N(C_{1-4}алкила)$, содержит 0, 1 или 2 двойные связи, имеет 0, 1 или 2 углеродных члена, представляющих собой карбонил, необязательно содержит один атом углерода, который образует мостик, имеет 0-5 заместителей R^u , и где в случае, когда $q=0$, указанное кольцо содержит атом углерода, который является точкой присоединения;

и его энантиомеров, диастереомеров, гидратов, сольватов и фармацевтически приемлемых солей, сложных эфиров и амидов.

36. Способ лечения или предупреждения у млекопитающих заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из депрессии/тревоги, расстройств чередования сон/бодрствование, расстройств нормального циркадного ритма, мигрени, недержания мочи, расстройств двигательной функции желудка и расстройств раздраженного кишечника, включающий стадию введения млекопитающему, страдающему от указанного заболевания или состояния, эффективного количества по меньшей мере одного соеди-

нения формулы (I) или (II)



где m равен 1, 2 или 3;

n равен 1, 2 или 3;

где в случае, когда присутствуют оба m и n , $m+n$ больше или равно 2 и меньше или равно 4;

R^a и R^b представляют собой, независимо, $-H$, $-C_{1-7}$ алкил или $-C_{3-7}$ циклоалкил, или R^a и R^b , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил или пиперазинил, где каждый из R^a и R^b , необязательно и независимо, замещен $-C_{1-4}$ алкилом;

q равен 0 или 1;

А представляет собой $>\text{NR}^1$, $>\text{CHNR}^c\text{R}^d$, $>\text{CHOH}$ или $-\text{CH}_2-$, где

R^1 выбирают из группы, состоящей из $-H$, $-C_{1-7}$ алкила, $-C_{3-7}$ циклоалкила и бензила, где каждый алкил, циклоалкил или бензил необязательно моно-, ди- или тризамещен R^e ;

R^e выбирают из группы, состоящей из $-C_{1-4}alkila$, $-C_{2-4}alkenila$, $-C_{2-4}alkinila$, $-C_{3-6}cikloalkila$, галогена, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-4}alkila$, $-OCF_3$, $-N(R^f)R^g$ (где R^f и R^g представляют собой независимо $-H$ или $-C_{1-4}alkil$, или R^f и R^g , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил или пиперазинил), $-C(O)N(R^f)R^g$, $-N(R^h)C(O)R^h$, $-N(R^h)SO_2C_{1-7}alkila$ (где R^h представляет собой $-H$ или $-C_{1-4}alkil$, или два R^h в одном и том же заместителе, взятые вместе с амидогруппой, к которой они присоединены, образуют другое алифатическое 4-6-членное кольцо), $-S(O)_{0-2}C_{1-4}alkila$, $-SO_2N(R^f)R^g$, $-SCF_3$, $-C(O)C_{1-4}alkila$, $-CN$, $-COOH$ и $-COOC_{1-4}alkila$;

R^c и R^d независимо выбирают из группы, состоящей из $-H$, $-C_{1-7}alkila$, $-C_{3-7}alkenila$, $-C_{3-7}alkinila$, $-C_{3-7}cyclalkila$, $-C_{1-7}alkilC_{3-7}cyclalkila$ и $-C_{3-7}cyclalkilC_{1-7}alkila$, или R^c и R^d , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил или пиперазинил, где каждый R^c и R^d необязательно и независимо замещен R^e ;

R^3 представляет собой $-C_{1-4}\text{алкил}$, $-C_{2-4}\text{алкенил}$ или бензил , каждый из которых необязательно замещен $-C_{1-3}\text{алкилом}$, $-\text{ОН}$ или галогеном , или два заместителя R^3 , взятые вместе, образуют $C_{2-5}\text{алкилен}$, обязательно замещенный $-C_{1-3}\text{алкилом}$, $-\text{ОН}$ или галогеном ;

$r=0$ или равен целому числу, меньше или равному $m+n+1$;

Аг представляет собой арильное или гетероарильное кольцо, выбранное из группы, состоящей из:

а) фенила, необязательноmono-, ди- или тризамещенного Rⁱ, или дизамещенного у соседних атомов углерода группой -OC₁₋₄алкилен-O-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(C₁₋₄алкил)- или -(CH₂)₁₋₂N(C₁₋₄алкил)(CH₂)-;

R^i выбирают из группы, состоящей из $-C_{1-7}\text{алкила}$, $-C_{2-7}\text{алкенила}$, $-C_{2-7}\text{алкинила}$, $-C_{3-7}\text{циклоалкила}$, галогена, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-7}\text{алкила}$, $-OCF_3$, $-OC_{3-7}\text{алкенила}$, $-OC_{3-7}\text{алкинила}$, $-N(R^j)R^k$ (где R^i и R^k представляют собой независимо $-H$ или $-C_{1-4}\text{алкил}$), $-CON(R^j)R^k$, $-N(R^j)C(O)R^k$, $-N(R^j)SO_2C_{1-6}\text{алкила}$, $-S(O)_{0-2}C_{1-6}\text{алкила}$, $-SO_2N(R^j)R^k$, $-SCF_3$, $-C(O)C_{1-6}\text{алкила}$, $-NO_2$, $-CN$, $-COOH$ и $-COOC_{1-7}\text{алкила}$;

б) моноциклической ароматической углеводородной группы с пятью атомами в кольце, с атомом углерода, который является точкой присоединения, с одним атомом углерода, замененным $>O$, $>S$, $>NH$ или $>N(C_{1-4}\text{алкил})$, содержащей до двух дополнительных атомов углерода, необязательно замененных $-N=$, необязательноmono- или дизамещенной R^i ;

с) моноциклической ароматической углеводородной группы с шестью атомами в кольце, с атомом углерода, который является точкой присоединения, с одним или двумя атомами углерода, замененными $-N=$, необязательноmono- или дизамещенной R^i , и

d) фенила или пиридила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фенила, фенокси, пиридила, тиофенила, оксазолила и тетразолила, где образовавшаяся замещенная группа не обязательно дополнительноmono- ли- или тризамещена R^i .

ALK представляет собой разветвленный или линейный C₁-алкилен, C₂-алкенилен, C₂-алкинилен, C₃-циклоалкилен или C₃-циклоалкенилен, необязательноmono-, ди- или тризамещенный R^m:

R^M выбирают из группы, состоящей из галогена, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-7}галкила$, $-OC_{3-7}циклоалкила$, $-OCF_3$, $-N(R^P)R^S$ (где R^P и R^S представляют собой независимо $-H$ или $-C_{1-7}галкил$), $-CON(R^P)R^S$, $-N(R^T)C(O)R^T$, $-N(R^T)SO_2C_{1-6}алкила$ (где R^T представляет собой $-H$ или $-C_{1-7}галкил$), $-S(O)_{0-2}C_{1-6}алкила$, $-SO_2N(R^P)R^S$, $-SCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)C_{1-7}галкила$, $-COOH$ и $-COOC_{1-7}галкила$;

СУС представляет собой -Н или кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из:

и) фенила, необязательноmono-, ди- или тризамещенного R^u , или дизамещенного у соседних атомов углерода группой $-\text{OC}_{1-4}\text{алкилен}-\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NH}(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})-$ или $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})(\text{CH}_2)-$;

R^u выбирают из группы, состоящей из $-C_{1-7}$ алкила, $-C_{3-7}$ циклоалкила, фенила, бензила, галогена,

-CF₃, -OH, -OC₁₋₇алкила, -OC₃₋₇циклоалкила, -O-фенила, -O-бензила, -OCF₃, -N(R^v)R^w (где R^v и R^w представляют собой независимо -H или -C₁₋₇алкил, или R^v и R^w, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил или пиперазинил, где каждый R^v и R^w необязательно и независимо замещен -OH или -C₁₋₇алкилом), -CON(R^v)R^w, -N(R^x)C(O)R^x, -N(R^x)SO₂C₁₋₆алкила (где R^x представляет собой -H или -C₁₋₇алкил, или два R^x в одном и том же заместителе, взятые вместе с амидогруппой, к которой они присоединены, образуют другое алифатическое 4-6-членное кольцо), -N(SO₂C₁₋₆алкил)₂, -S(O)₀₋₂C₁₋₆алкила, -SO₂N(R^v)R^w, -SCF₃, -C(O)C₁₋₆алкила, -NO₂, -CN, -COOH и -COOC₁₋₇алкила;

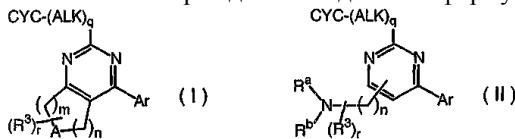
ii) моноциклической ароматической углеводородной группы с пятью атомами в кольце, с атомом углерода, который является точкой присоединения, с одним атомом углерода, замененным >O, >S, >NH или >N(C₁₋₄алкилом), содержащей до одного дополнительного атома углерода, необязательно замененного -N=, необязательноmono- или дизамещенной R^u;

iii) моноциклической ароматической углеводородной группы с шестью атомами в кольце, с атомом углерода, который является точкой присоединения, с одним или двумя атомами углерода, замененными -N=, необязательно mono- или дизамещенной R^u; и

iv) неароматического гетероциклического 4-8-членного кольца, причем указанное кольцо имеет 0, 1 или 2 несмежных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, S, -N=, >NH и >N(C₁₋₄алкила), содержит 0, 1 или 2 двойные связи, имеет 0, 1 или 2 углеродных члена, представляющих собой карбонил, необязательно содержит один атом углерода, который образует мостик, имеет 0-5 заместителей R^u, и где в случае, когда q=0, указанное кольцо содержит атом углерода, который является точкой присоединения;

и его энантиомеров, диастереомеров, гидратов, сольватов и фармацевтически приемлемых солей, сложных эфиров и амидов.

37. Способ лечения или предупреждения у млекопитающих заболеваний или состояния, выбранного из группы, состоящей из депрессии/тревоги, расстройства генерализованной тревоги, шизофрении, биполярных расстройств, психотических расстройств, обсессивно-компульсивного расстройства, расстройств настроения, посттравматического стресса, расстройств сна, половой дисфункции, расстройств, связанных с приемом пищи, мигрени, расстройств привыкания и расстройств периферических сосудов, включающий стадию введения млекопитающему, страдающему от указанного заболевания или состояния, эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или (II)



где m равен 1, 2 или 3;

n равен 1, 2 или 3;

где в случае, когда присутствуют оба m и n, m+n больше или равно 2 и меньше или равно 4;

R^a и R^b представляют собой независимо -H, -C₁₋₇алкил или -C₃₋₇циклоалкил, или R^a и R^b, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил или пиперазинил, где каждый из R^a и R^b, необязательно и независимо, замещен -C₁₋₄алкилом;

q равен 0 или 1;

А представляет собой >NR¹, >CHNR^cR^d, >CHON или -CH₂-⁻, где

R¹ выбирают из группы, состоящей из -H, -C₁₋₇алкила, -C₃₋₇циклоалкила и бензила, где каждый алкил, циклоалкил или бензил необязательно mono-, di- или тризамещен R^e;

R^e выбирают из группы, состоящей из -C₁₋₄алкила, -C₂₋₄алкенила, -C₂₋₄алкинила, -C₃₋₆циклоалкила, галогена, -CF₃, -OH, -OC₁₋₄алкила, -OCF₃, -N(R^f)R^g (где R^f и R^g представляют собой независимо -H или -C₁₋₄алкил, или R^f и R^g, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил или пиперазинил), -C(O)N(R^f)R^g, -N(R^h)C(O)R^h, -N(R^h)SO₂C₁₋₇алкила (где R^h представляет собой -H или -C₁₋₄алкил, или два R^h в одном и том же заместителе, взятые вместе с амидогруппой, к которой они присоединены, образуют другое алифатическое 4-6-членное кольцо), -S(O)₀₋₂C₁₋₄алкила, -SO₂N(R^f)R^g, -SCF₃, -C(O)C₁₋₄алкила, -CN, -COOH и -COOC₁₋₄алкила;

R^c и R^d независимо выбирают из группы, состоящей из -H, -C₁₋₇алкила, -C₃₋₇циклоалкила, -C₃₋₇алкенила, -C₃₋₇алкинила, -C₁₋₇циклоалкила, -C₁₋₇алкилC₃₋₇циклоалкила и -C₃₋₇циклоалкилC₁₋₇алкила, или R^c и R^d, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил или пиперазинил, где каждый R^c и R^d необязательно и независимо замещен R^e;

R³ представляет собой -C₁₋₄алкил, -C₂₋₄алкенил или бензил, каждый из которых необязательно замещен -C₁₋₃алкилом, -OH или галогеном, или два заместителя R³, взятые вместе, образуют C₂₋₅алкилен, необязательно замещенный -C₁₋₃алкилом, -OH или галогеном;

r=0 или равен целому числу, меньше или равному m+n+1;

Аг представляет собой арильное или гетероарильное кольцо, выбранное из группы, состоящей из:

а) фенила, необязательно mono-, di- или тризамещенного Rⁱ, или дизамещенного у соседних атомов

углерода группой $-\text{OC}_{1-4}\text{алкилен}-\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NH}(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})-$ или $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})(\text{CH}_2)-$;

R^i выбирают из группы, состоящей из $-\text{C}_{1-7}\text{алкила}$, $-\text{C}_{2-7}\text{алкенила}$, $-\text{C}_{2-7}\text{алкинила}$, $-\text{C}_{3-7}\text{циклоалкила}$, галогена, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-7}\text{алкила}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OC}_{3-7}\text{алкенила}$, $-\text{OC}_{3-7}\text{алкинила}$, $-\text{N}(\text{R}^j)\text{R}^k$ (где R^j и R^k представляют собой независимо $-\text{H}$ или $-\text{C}_{1-4}\text{алкил}$), $\text{CON}(\text{R}^j)\text{R}^k$, $-\text{N}(\text{R}^j)\text{C}(\text{O})\text{R}^k$, $-\text{N}(\text{R}^j)\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^j)\text{R}^k$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COOH}$ и $-\text{COOC}_{1-7}\text{алкила}$;

б) моноциклической ароматической углеводородной группы с пятью атомами в кольце, с атомом углерода, который является точкой присоединения, с одним атомом углерода, замененным $>\text{O}$, $>\text{S}$, $>\text{NH}$ или $>\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкилом})$, содержащей до двух дополнительных атомов углерода, необязательно замененных $-\text{N}=$, необязательноmono- или дизамещенной R^i ;

с) моноциклической ароматической углеводородной группы с шестью атомами в кольце, с атомом углерода, который является точкой присоединения, с одним или двумя атомами углерода, замененными $-\text{N}=$, необязательно mono- или дизамещенной R^i ; и

д) фенила или пиридила, замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из фенила, фенокси, пиридила, тиофенила, оксазолила и тетразолила, где образовавшаяся замещенная группа необязательно дополнительно mono-, ди- или тризамещена R^i ;

ALK представляет собой разветвленный или линейный $\text{C}_{1-7}\text{алкилен}$, $\text{C}_{2-7}\text{алкенилен}$, $\text{C}_{2-7}\text{алкинилен}$, $\text{C}_{3-7}\text{циклоалкилен}$ или $\text{C}_{3-7}\text{циклоалкенилен}$, необязательно mono-, ди- или тризамещенный R^m ;

R^m выбирают из группы, состоящей из галогена, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-7}\text{алкила}$, $-\text{OC}_{3-7}\text{циклоалкила}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{N}(\text{R}^p)\text{R}^s$ (где R^p и R^s представляют собой независимо $-\text{H}$ или $-\text{C}_{1-7}\text{алкил}$), $-\text{CON}(\text{R}^p)\text{R}^s$, $-\text{N}(\text{R}^t)\text{C}(\text{O})\text{R}^t$, $-\text{N}(\text{R}^t)\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{алкила}$ (где R^t представляет собой $-\text{H}$ или $-\text{C}_{1-7}\text{алкил}$), $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^p)\text{R}^s$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-7}\text{алкила}$, $-\text{COOH}$ и $-\text{COOC}_{1-7}\text{алкила}$;

CYC представляет собой $-\text{H}$ или кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из:

и) фенила, необязательно mono-, ди- или тризамещенного R^u , или дизамещенного у соседних атомов углерода группой $-\text{OC}_{1-4}\text{алкилен}-\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NH}(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})-$ или $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})(\text{CH}_2)-$;

R^u выбирают из группы, состоящей из $-\text{C}_{1-7}\text{алкила}$, $-\text{C}_{3-7}\text{циклоалкила}$, фенила, бензила, галогена, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-7}\text{алкила}$, $-\text{OC}_{3-7}\text{циклоалкила}$, $-\text{O-фенила}$, $-\text{O-бензила}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{N}(\text{R}^v)\text{R}^w$ (где R^v и R^w представляют собой независимо $-\text{H}$ или $-\text{C}_{1-7}\text{алкил}$, или R^v и R^w , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил или пиперазинил, где каждый R^v и R^w необязательно и независимо замещен $-\text{OH}$ или $-\text{C}_{1-7}\text{алкилом}$), $-\text{CON}(\text{R}^v)\text{R}^w$, $-\text{N}(\text{R}^x)\text{C}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{N}(\text{R}^x)\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{алкила}$ (где R^x представляет собой $-\text{H}$ или $-\text{C}_{1-7}\text{алкил}$, или два R^x в одном и том же заместителе, взятые вместе с амидогруппой, к которой они присоединены, образуют другое алифатическое 4-6-членное кольцо), $-\text{N}(\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^v)\text{R}^w$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COOH}$ и $-\text{COOC}_{1-7}\text{алкила}$;

ii) моноциклической ароматической углеводородной группы с пятью атомами в кольце, с атомом углерода, который является точкой присоединения, с одним атомом углерода, замененным $>\text{O}$, $>\text{S}$, $>\text{NH}$ или $>\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкилом})$, содержащей до одного дополнительного атома углерода, необязательно замененного $-\text{N}=$, необязательно mono- или дизамещенной R^u ;

iii) моноциклической ароматической углеводородной группы с шестью атомами в кольце, с атомом углерода, который является точкой присоединения, с одним или двумя атомами углерода, замененными $-\text{N}=$, необязательно mono- или дизамещенной R^u ; и

iv) неароматического гетероциклического 4-8-членного кольца, причем указанное кольцо имеет 0, 1 или 2 несмежных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O , S , $-\text{N}=$, $>\text{NH}$ и $>\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкила})$, содержит 0, 1 или 2 двойные связи, имеет 0, 1 или 2 углеродных члена, представляющих собой карбонил, необязательно содержит один атом углерода, который образует мостик, имеет 0-5 заместителей R^u , и где в случае, когда $q=0$, указанное кольцо содержит атом углерода, который является точкой присоединения;

и его энантиомеров, диастереомеров, гидратов, сольватов и фармацевтически приемлемых солей, сложных эфиров и амидов.

38. Соединение по п.1, меченное радиоизотопом для возможности обнаружения методами PET или SPECT.

39. Способ исследования опосредуемых серотонином расстройств, включающий стадию использования меченного ^{18}F или ^{11}C соединения по п.1 в качестве молекулярного зонда для позитронной эмиссионной томографии (PET).

40. Соединение, выбранное из группы, состоящей из {2-[2-трет-бутил-6-(4-фторфенил)пиrimидин-4-ил]этил}метиламина и {2-[2-трет-бутил-6-(4-фторфенил)пиrimидин-4-ил]этил}диметиламина.

41. Соединение, представляющее собой 4-(4-фторфенил)-2-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиrimидин или его фармацевтически приемлемую соль.

