



(12) PATENT

(19) NO

(11) 340744

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 239/26 (2006.01)

C07D 239/74 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

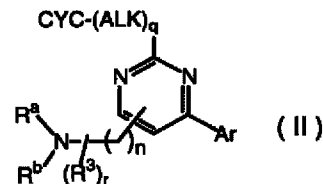
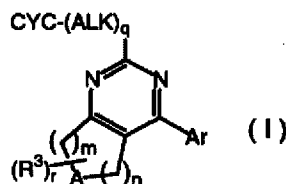
C07D 487/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20081034	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2006.07.27 PCT/US2006/029437
(22)	Inng.dag	2008.02.27	(85)	Videreføringsdag	2008.02.27
(24)	Løpedag	2006.07.27	(30)	Prioritet	2005.08.04, US, 60/705,719
(41)	Alm.tilgj	2008.02.28			
(45)	Meddelt	2017.06.12			
(73)	Innehaver	Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, BE-2340 BEERSE, Belgia			
(72)	Oppfinner	Curt A Dvorak, 7657 Angeleno Road, US-CA92126 SAN DIEGO, USA Dale A Rudolph, 12721 Alondra Court, US-CA92128 SAN DIEGO, USA Brock T Shireman, 3819 Creststone Place, US-CA92130 SAN DIEGO, USA			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Pyrimidinforbindelser som serotoninreseptormodulatorer
(56)	Anførte publikasjoner	US 3969355 A JP H03148265 A WO 00/59510 A EP 1211246 A1 WO 02/072558 A1 HERRERA A ET AL "On the mechanism of reaction between ketones and nitriles. Unexpected results from benzyl nitriles", Tetrahedron, 2002, vol. 58, nr. 19, side 3755-3764, xp004350399, ISSN: 0040-4020 DUBE, H. AT AL "Synthesis of chiral .alpha.-aminoalkylpyrimidines using an enantioselective three-component reaction", Synthesis, 2004 (12), side 2015-20125, xp002411606, ISSN: 0039-7881 KAWAMURA SHINICHI ET AL "Fused heterocycles, furo [3,2-d]pyrimidines and dihydrocyclopenta[d]pyrimidines, as potential new herbicides", Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1992, 56(11), side 1897-1899, xp009076153, ISSN: 0916-8451 HERRERA, A. ET AL "1H and 13C NMR spectral assignments of 2,4-diaryl-substituted cycloalkyl[d]pyrimidines", Magnetic Resonance in Chemistry, 2002, 40(4), s. 293-299, xp001248275, ISSN: 0749-1581 VOITENKO Z.V. ET AL "Conversions of 2-(2-oxocyclohexylcarbonyl)benzoic acid derivatives of pyrazolo[5,1-a]isoindole and pyrimidine rings", Phosphorus, Sulfur and Silicon and the related elements, 2005, 180 (1), s. 163-177, xp0011248745, ISSN: 1042-6507 APPELL, M. ET AL "An Analysis of the Binding of Cocaine Analogues to the Monoamine Transporters Using Tensor Decomposition 3-D QSAR", Bioorganic& Medicinal Chemistry, 2002, 10(5), s. 1197-2016, xp002411608, ISSN: 0968-0896 US 5137890 A WO 97/47601 A EP 1264820 A1
(57)	Sammendrag	

Visse pyrimidinholdige forbindelser representert ved formel (I) og (II) er serotoninreseptormodulatorer nyttige i behandlingen av serotoninmedierte sykdommer.



Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer forbindelser som er serotoninreseptormodulatorer. Mer spesielt, tilveiebringes ved foreliggende oppfinnelse pyrimidinforbindelser som er serotoninreseptormodulatorer nyttige for behandlingen av sykdomstilstander mediert av serotoninreseptoraktivitet.

5

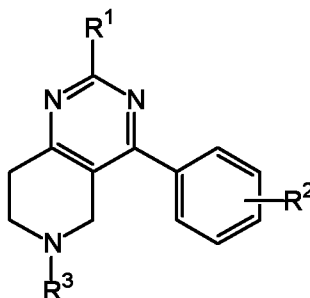
Serotonin (5-hydroksytryptamin, 5-HT) er en viktig nevrotransmitter som utløser virkninger via et mangfold av reseptorer. Hittil har minst femten forskjellige 5-HT reseptorer blitt identifisert, for det mest som resultatet av kloning av cDNAer, og disse reseptorene har blitt gruppert til syv familier (5-HT₁ til 5-HT₇) (Hoyer, D. et al. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2002, 71, 533-554). Fjorten av de femten klonede 5-HT reseptorer uttrykkes i hjernen. 5-HT er delaktig i mange sykdomstilstander, spesielt tilstander i sentralnervesystemet inkludert; depresjon, angst, schizofreni, spiseforstyrrelser, obsessiv-kompulsive lidelser, lære- og hukommelsesdysfunksjon, migrene, kronisk smerte, sensorisk persepsjon, motorisk aktivitet, temperaturregulering, nocisepsjon, seksuell oppførsel, hormonutskillelse, og kognisjon. Identifiseringen av multiple 5-HT reseptorer har gitt muligheten til å karakterisere eksisterende terapeutiske midler som er tenkt å virke via det serotonerge system. Dette har følgelig ført til innsikten om at mange legemidler har ikke-selektive egenskaper (Roth, B.L. et al. *Neuroscientist* 2000, 6(4), 252-262). For eksempel viser de antipsykotiske legemidler, klorpromazin, klorpromazin, haloperidol og olanzapin affiniteter for flere serotoninreseptorer i tillegg til andre familier av reseptorer. Lignende oppførsel har blitt bemerket for antidepressiva, inkludert imipramin, nortriptalin, fluoxetin og sertralin. På lignende måte viser antimigrenemidlet sumatriptan høy affinitet for flere serotoninreseptorer. Mens mangelen på selektivitet ofte bidrar til et gunstig terapeutisk resultat, kan også forårsake uønskede og dosebegrensende bivirkninger (Stahl, S.M. *Essential Psychopharmacology*, 2. utg., Cambridge University Press, Cambridge, U.K., 2000). Inhibering av serotonin og norepinefrin opptak sammen med 5-HT₂ reseptorblokkering er derfor ansvarlig for de terapeutiske virkninger av de trisykliske antidepressiva. Derimot, kan deres blokkering av histamin H₁, muskarine og alfa-adrenerge reseptorer føre til henholdsvis sedasjon, uskarpt syn og ortostatisk hypertensjon. På lignende måte vurderes de atypiske antipsykotika, inkludert olanzapin og klorpromazin, til å ha positive terapeutiske virkninger som kan tilskrives deres virkninger ved 5-HT₂, D₂ og 5-HT₇ reseptorer. Omvendt er deres bivirkningsbelastning på grunn av deres affiniteter for en rekke dopaminerge, serotonerge og adrenerge reseptorer.

35

Mer selektive ligander har derfor potensialet til å forbedre uheldige farmakologier og tilveiebringe nye terapier. Viktigere er det at evnen til å oppnå forbindelser med kjente

reseptorselektiviteter gir overblikket til å målsøke flere terapeutiske mekanismer og forbedre kliniske responser med et enkelt legemiddel.

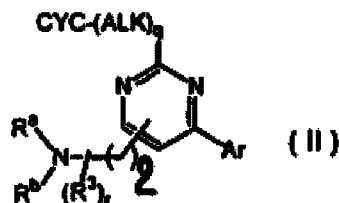
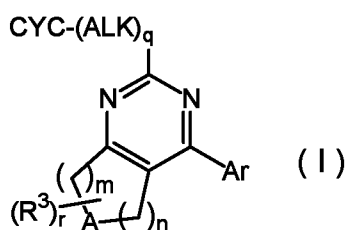
- 4-Fenyltetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidiner med anvendbarhet i behandlingen av
 5 gastrointestinale sykdommer har blitt beskrevet i U.S. Pat. nr. 5.137.890 (Sanfilippo et al.):



- WO 97/47601 A beskriver blant annet pyrimidinderivater som blant annet serotonin-2
 10 (5-HT₂) modulatorer. Forbindelsene er virksomme mot positive symptomer slik som for eksempel hallusinasjoner og vrangforestillinger karakteristisk for den akutte fasen av schizofreni, og også mot negative symptomer som følelsesmessig apati, abulia og autisme. I tillegg er de nyttige som antipsykotiske midler med kun milde bivirkninger.
- 15 Egenskapene og fordelene ved oppfinnelsen er åpenbare for en fagperson. Basert på denne presentasjonen, inkludert sammendraget, detaljert beskrivelse, bakgrunn, eksempler, og krav, vil en fagperson være i stand til å gjøre modifikasjoner og tilpasninger til forskjellige tilstander og anvendelser.
- 20 Beskrevet heri er en serie av pyrimidinforbindelser med evnen til å modulere aktiviteten av serotoninreseptorer.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

- 25 Oppfinnelsen viser en forbindelse ifølge formlene (I) eller (II):



hvor

m er 1, 2, eller 3;

n er 1, 2, eller 3;

hvor når m og n begge er til stede, er m + n større enn eller lik 2, og er mindre enn eller
5 lik 4;

R^a og R^b er uavhengig -H, -C₁₋₇alkyl, eller -C₃₋₇cykloalkyl, eller R^a og R^b tatt sammen med tilknytningsnitrogenet danner piperidinyl, pyrrolidinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, eller piperazinyl, hvor hver R^a og R^b er eventuelt og uavhengig substituert med -C₁₋₄alkyl;

10 q er 0 eller 1;

A er >NR¹, >CHNR^cR^d, >CHOH, eller -CH₂-, hvor

R¹ er valgt fra gruppen bestående av -H, -C₁₋₇alkyl, -C₃₋₇cykloalkyl, og benzyl, hvor hver alkyl, cykloalkyl, eller benzyl er eventuelt mono-, di-, eller trisubstituert med R^e;

15 R^e er valgt fra gruppen bestående av -C₁₋₄alkyl, -C₂₋₄alkenyl, -C₂₋₄alkynyl, -C₃₋₆cykloalkyl, halo, -CF₃, -OH, -OC₁₋₄alkyl, -OCF₃, -N(R^f)R^g (hvor R^f og R^g er uavhengig -H eller -C₁₋₄alkyl, eller R^f og R^g tatt sammen med tilknytningsnitrogenet danner piperidinyl, pyrrolidinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, eller piperazinyl), -C(O)N(R^f)R^g, -N(R^h)C(O)R^h, -N(R^h)SO₂C₁₋₇alkyl (hvor R^h er
20 -H eller -C₁₋₄alkyl, eller to R^h i den samme substituenten tatt sammen med tilknytningsamidet danner en ellers alifatisk 4- til 6-leddet ring), -S(O)₀₋₂-C₁₋₄alkyl, -SO₂N(R^f)R^g, -SCF₃, -C(O)C₁₋₄alkyl, -CN, -COOH, og -COOC₁₋₄alkyl;

R^c og R^d er uavhengig valgt fra gruppen bestående av -H, -C₁₋₇alkyl, -C₃₋₇alkenyl,
25 -C₃₋₇alkynyl, -C₃₋₇cykloalkyl, -C₁₋₇alkylC₃₋₇cykloalkyl, og -C₃₋₇cykloalkylC₁₋₇alkyl, eller R^c og R^d tatt sammen med tilknytningsnitrogenet danner piperidinyl, pyrrolidinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, eller piperazinyl, hvor hver R^c og R^d er eventuelt og uavhengig substituert med R^e;

R³ er -C₁₋₄alkyl, -C₁₋₄alkenyl, eller benzyl, hver eventuelt substituert med -C₁₋₃alkyl,
30 -OH, eller halo, eller to R³ substituenten tatt sammen danner C₂₋₅alkylen eventuelt substituert med -C₁₋₃alkyl, -OH, eller halo;

r er 0 eller er et heltall mindre enn eller lik m + n + 1;

Ar er en aryl- eller heteroarylring valgt fra gruppen bestående av:

a) fenyl, eventuelt mono-, di-, eller trisubstituert med Rⁱ eller disubstituert på tilstøtende karbonatomer med -OC₁₋₄alkylenO-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-,
35 -(CH₂)₂₋₃N(C₁₋₄alkyl)-, eller -(CH₂)₁₋₂N(C₁₋₄alkyl)(CH₂)-

R^i er valgt fra gruppen bestående av $-C_{1-7}$ alkyl, $-C_{2-7}$ alkenyl, $-C_{2-7}$ alkynyl, $-C_{3-7}$ cykloalkyl, halo, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-7}$ alkyl, $-OCF_3$, $-OC_{3-7}$ alkenyl, $-OC_{3-7}$ alkynyl, $-N(R^j)R^k$ (hvor R^j og R^k er uavhengig $-H$ eller $-C_{1-4}$ alkyl), $-C(O)N(R^j)R^k$, $-N(R^j)C(O)R^k$, $-N(R^j)SO_2C_{1-6}$ alkyl, $-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ alkyl, $-SO_2N(R^j)R^k$, $-SCF_3$, $-C(O)C_{1-6}$ alkyl, $-NO_2$, $-CN$, $-COOH$, og $-COOC_{1-7}$ alkyl;

b) en monocyklisk aromatisk hydrokarbongruppe som har fem ringatomer, som har karbonatom som er tilknytningspunktet, som har ett karbonatom erstattet med $>O$, $>S$, $>NH$, eller $>N(C_{1-4}alkyl)$, som har opp til to ytterligere karbonatomer eventuelt erstattet med $-N=$, eventuelt mono- eller disubstituert med R^i ;

c) en monocyklisk aromatisk hydrokarbongruppe som har seks ringatomer, som har et karbonatom som er tilknytningspunktet, som har ett eller to karbonatomer erstattet med $-N=$, eventuelt mono- eller disubstituert med R^i ; og

d) fenyl eller pyridyl, substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående av fenyl, fenoksy, pyridyl, tiofenyl, oksazolyl, og tetrazolyl, hvor den resulterende substituerte gruppen er eventuelt videre mono-, di-, eller trisubstituert med R^i ;

ALK er et forgrenet eller uforgrenet C_{1-7} alkylen, C_{2-7} alkenylen, C_{2-7} alkynylen, C_{3-7} cykloalkylen, eller C_{3-7} cykloalkenylen, eventuelt mono-, di-, eller trisubstituert med R^m ;

R^m er valgt fra gruppen bestående av halo, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-7}$ alkyl, $-OC_{3-7}$ cykloalkyl, $-OCF_3$, $-N(R^p)R^s$ (hvor R^p og R^s er uavhengig $-H$ eller $-C_{1-7}$ alkyl), $-C(O)N(R^p)R^s$, $-N(R^t)C(O)R^t$, $-N(R^t)SO_2C_{1-6}$ alkyl (hvor R^t er $-H$ eller $-C_{1-7}$ alkyl), $-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ alkyl, $-SO_2N(R^p)R^s$, $-SCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)C_{1-7}$ alkyl, $-COOH$, og $-COOC_{1-7}$ alkyl;

CYC er $-H$ eller er et ringsystem valgt fra gruppen bestående av:

i) fenyl, eventuelt mono-, di-, eller trisubstituert med R^u eller disubstituert på tilstøtende karbonatomer med $-OC_{1-4}alkylenO-$, $-(CH_2)_{2-3}NH-$, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$, $-(CH_2)_{2-3}N(C_{1-4}alkyl)-$, eller $-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-4}alkyl)(CH_2)-$;

R^u er valgt fra gruppen bestående av $-C_{1-7}$ alkyl, $-C_{3-7}$ cykloalkyl, fenyl, benzyl, halo, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-7}$ alkyl, $-OC_{3-7}$ cykloalkyl, $-Ofenyl$, $-Obenzyl$, $-OCF_3$, $-N(R^v)R^w$ (hvor R^v og R^w er uavhengig $-H$ eller $-C_{1-7}$ alkyl, eller R^v og R^w tatt sammen med tilknytningsnitrogenet danner piperidinyll, pyrrolidinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, eller piperazinyl, hvor hver R^v og R^w er eventuelt og uavhengig substituert med $-OH$ eller $-C_{1-7}$ alkyl), $-C(O)N(R^v)R^w$, $-N(R^x)C(O)R^x$, $-N(R^x)SO_2C_{1-6}$ alkyl (hvor R^x er $-H$ eller $-C_{1-7}$ alkyl, eller to R^x i den samme substituenten tatt sammen med tilknytningsamidet danner en ellers alifatisk 4- til 6-leddet ring), $-N-(SO_2C_{1-6}alkyl)_2$, $-S(O)_{0-2}C_{1-6}alkyl$,

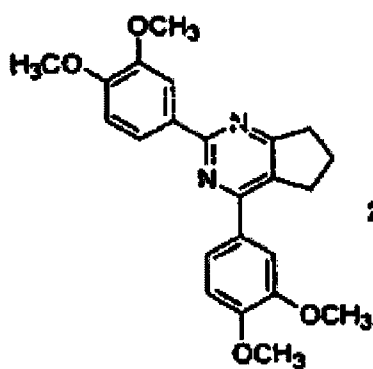
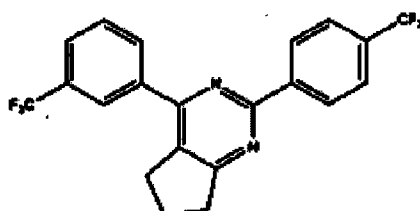
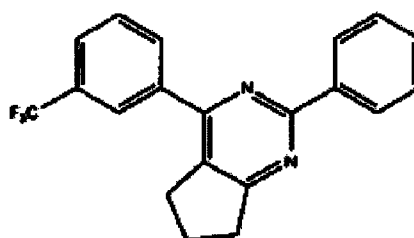
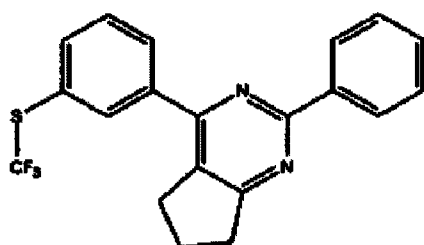
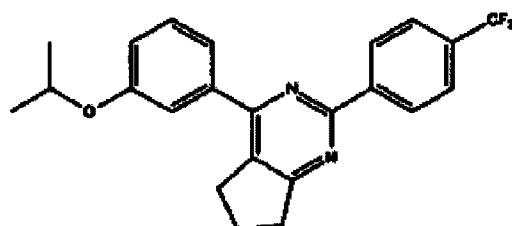
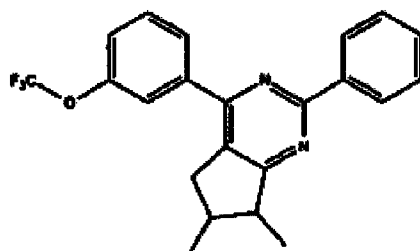
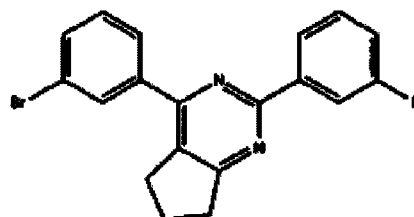
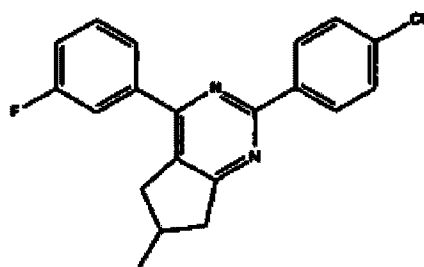
$-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^v)\text{R}^w$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COOH}$, og $-\text{COOC}_{1-7}\text{alkyl}$;

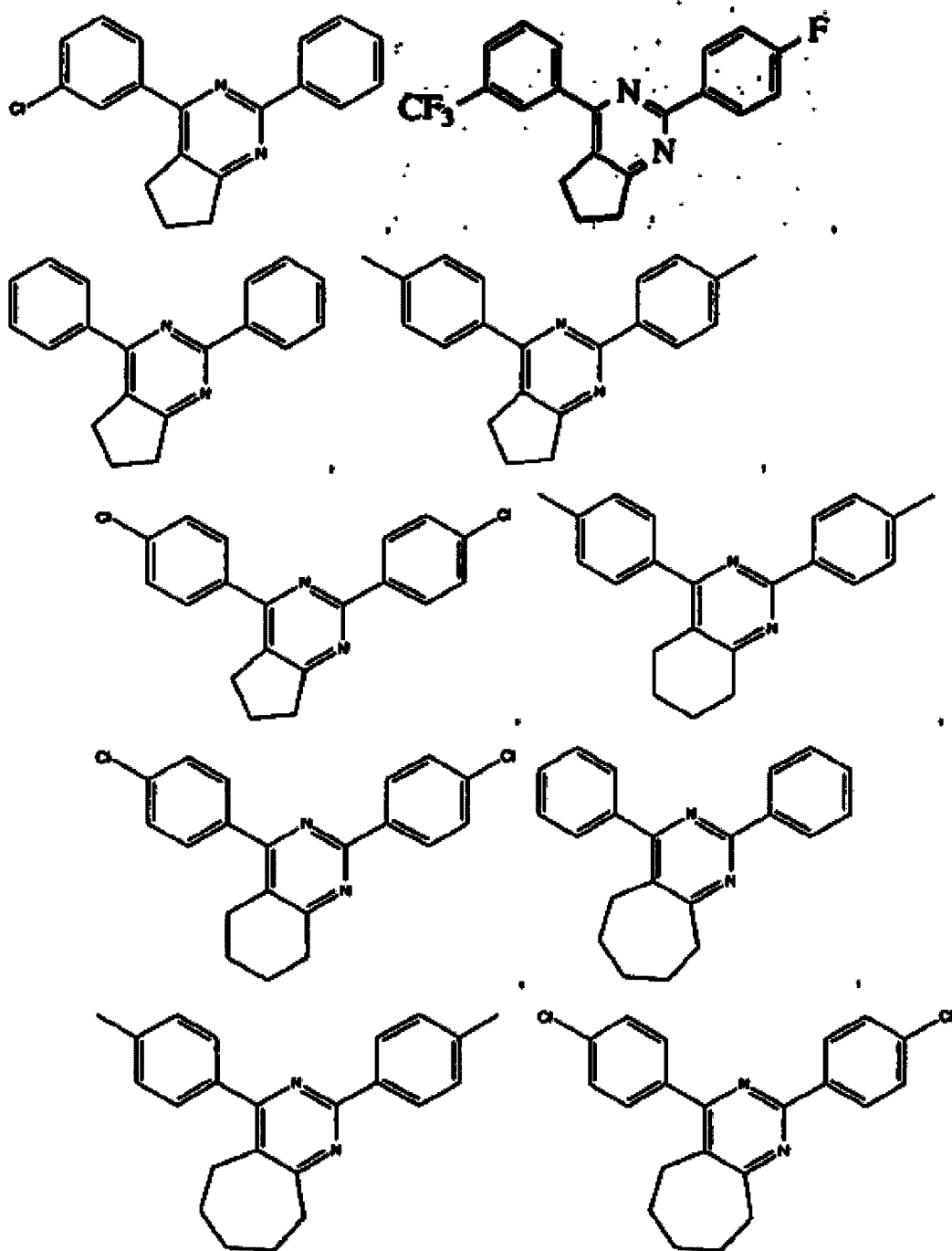
- ii) en monocyklisk aromatisk hydrokarbongruppe som har fem ringatomer, som har et karbonatom som er tilknytningspunktet, som har ett karbonatom erstattet med $>\text{O}$, $>\text{S}$, $>\text{NH}$, eller $>\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alkyl})$, som har opp til ett ytterligere karbonatom eventuelt erstattet med $-\text{N}=\text{}$, eventuelt mono- eller disubstituert med R^u ;
- iii) en monocyklisk aromatisk hydrokarbongruppe som har seks ringatomer, som har et karbonatom som er tilknytningspunktet, som har ett eller to karbonatomer erstattet med $-\text{N}=\text{}$, eventuelt mono- eller disubstituert med R^u ; og
- iv) en ikke-aromatisk heterocyklisk ring som har 4 til 8 elementer, nevnte ring har 0, 1, eller 2 ikke-tilstøtende heteroatomelementer valgt fra gruppen bestående av O, S, $-\text{N}=\text{}$, $>\text{NH}$, og $>\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alkyl})$, som har 0, 1, eller 2 dobbeltbindinger, som har 0, 1, eller 2 karbonelementer som er en karbonyl, som eventuelt har ett karbonelement som danner en bro, som har 0 til 5 substituenten R^u , og hvor nevnte ring, når q er 0, har et karbonatom som er tilknytningspunktet;

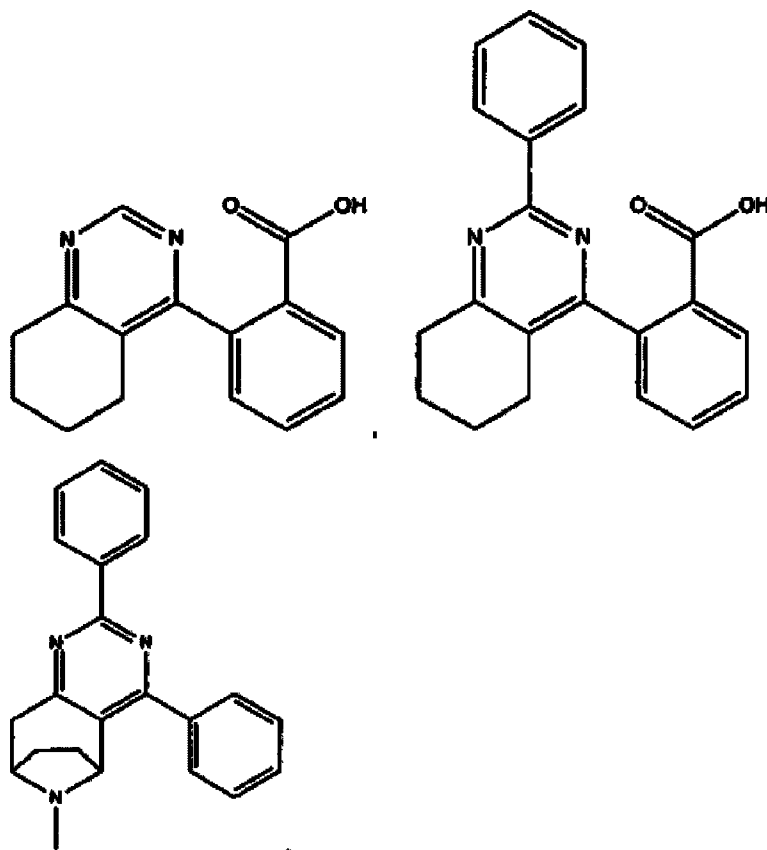
og enantiomerer, diastereomerer, hydrater, solvater, og farmasøytisk akseptable salter, estere og amider derav;

med det forbehold at i formel (I):

- (a) når ALK er metylen, etylen, propylen, eller isopropylen, CYC er $-\text{H}$, Ar er fenyl eller monosubstituert fenyl, m er 2, n er 1, og A er $>\text{NR}^1$, så er R^1 ikke $-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ eller benzyl;
- (b) når q er 0, CYC er fenyl, Ar er fenyl eller 3-klorfenyl, m er 2, og n er 1, så er A ikke usubstituert $-\text{CH}_2-$; og
- (c) når q er 0, CYC er 2-pyridyl, Ar er 2-pyridyl, m er 2, og n er 1, så er A ikke usubstituert $-\text{CH}_2-$,
- hvor i nevnte forbindelse ikke er:







- 7-benzyl-2-metyl-4-fenyl-5,8-dihydro-6H-pyrido[3,4-d]pyrimidin,
 2-metyl-4-fenyl-5,8-dihydro-6H-pyrido[3,4-d]pyrimidin, eller
 5 4-(2-metyl-4-nitro-fenyl)-6,7-dihydro-5H-cyklopentapyrimidin.

Isomere former av forbindelsene med formlene (I) og (II) og av deres farmasøytisk ak-
 septable salter, estere, og amider, er omfattet innen foreliggende oppfinnelse, og refe-
 ranse heri til én av slike isomere former er ment å referere til minst én av slike isomere
 10 former. En fagperson vil erkjenne at forbindelser ifølge denne oppfinnelsen kan eksis-
 tere, for eksempel i en enkelt isomer form mens andre forbindelser kan eksistere i form
 av en regioisomer blanding.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer forbindelser for anvendelse i fremgangsmåter
 15 for å behandle eller forhindre sykdommer og tilstander mediert av serotoninreseptorene,
 spesielt, 5-HT₇ og/eller 5-HT₂ reseptorundertypene.

Oppfinnelsen viser også farmasøytiske sammensetninger som inneholder slike forbin-
 delser og fremgangsmåter for anvendelse av slike sammensetninger i behandlingen eller

forhindringen av sykdomstilstander mediert av serotoninreseptorene, spesielt 5-HT₇ og/eller 5-HT₂ reseptorundertypene.

Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er nyttige i kombinasjon med andre terapeutiske midler som en kombinasjonsterapimetode, inkludert anvendelse i kombinasjon med selektive serotoninreopptaksinhibitorer (SSRIer), anti-psykotika, norepinefrinreopptaksinhibitorer (NRIer), sedativer, monoamin oksidaseinhibitorer (MAOer), eller trisykliske antidepressiva (TCAer).

Ytterligere egenskaper og fordeler ifølge oppfinnelsen vil bli åpenbare fra den detaljerte beskrivelse og eksemplene under, og de vedlagte kravene.

Spesielt foretrukne forbindelser ifølge oppfinnelsen omfatter en forbindelse ifølge formel (I) eller (II), eller en enantiomer, diastereomer, hydrat, solvat derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, amid eller ester derav, hvori m, n, R^a, R^b, q, A, R³, r, Ar, ALK, og CYC har enhver av betydningene definert over heri og ekvivalenter derav, eller minst én av de følgende anvisninger og ekvivalenter derav. Slike anvisninger kan anvendes hvor det er passende med enhver av definisjonene, kravene eller utførelsesformene definert heri:

20

Foretrukket, er m 1 og n er 1.

Foretrukket, er m 1 og n er 2.

25 Foretrukket, er m 2 og n er 1.

Foretrukket, er m 2 og n er 2.

Foretrukket, er m 1 og n er 3.

30

Foretrukket, er m 3 og n er 1.

Foretrukket, er q 1.

35 Foretrukket er -N(R^a)R^b amino, metylamino, etylamino, isopropylamino, dimetylamino, dietylamin, diisopropylamino, cyklopropylamino, cyklopentylamino, piperidinyl, pyrrolidinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, eller piperazinyl.

Mer foretrukket er $-N(R^a)R^b$ amino, metylamino, dimetylamino, eller N-metylpiperazinyll.

5 Foretrukket er $A > NR^1$.

Foretrukket er R^1 valgt fra gruppen bestående av hydrogen, metyl, etyl, isopropyl, butyl, heksyl, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, og benzyl, hver eventuelt mono-, di-, eller trisubstituert med R^e .

10

Mer foretrukket er R^1 , eventuelt R^e substituert, valgt fra gruppen bestående av hydrogen, metyl, etyl, isopropyl, og benzyl.

Enda mer foretrukket er R^1 hydrogen eller metyl.

15

Foretrukket er R^3 , eventuelt substituert, valgt fra gruppen bestående av metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, metylen, allyl, og benzyl. Alternativt danner to R^3 substituentertatt sammen etylen.

20 Mer foretrukket er R^3 metyl.

Foretrukket er r 0, 1, eller 2.

Foretrukket er Ar , eventuelt substituert, valgt fra gruppen bestående av:

- 25 a) fenyl, 5-, 6-, 7-, 8-benzo-1,4-dioksanyll, 4-, 5-, 6-, 7-benzo-1,3-dioksolyll, 4-, 5-, 6-, 7-indolinyl, 4-, 5-, 6-, 7-isoindolinyl, 1,2,3,4-tetrahydro-kinolin-4, 5, 6 eller 7-yl, 1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin-4, 5, 6 eller 7-yl,
 b) furanyll, oksazolyll, isoksazolyll, 1,2,3-oksadiazolyll, 1,2,4-oksadiazolyll, 1,2,5-oksadiazolyll, 1,3,4-oksadiazolyll, tiofenyl, tiazolyll, isotiazolyll, pyrrolyll, imidazolyll, pyrazolyll,
 30 1,2,3-triazolyll, 1,2,4-triazolyll,
 c) pyridinyl, pyridinyl-N-oksid, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, og
 d) bifenyl, og 4-tetrazolyllfenyl.

35 Mer foretrukket er Ar , eventuelt substituert, valgt fra gruppen bestående av fenyl, pyridyl, tiofen-2-yl, og tiofen-3-yl.

Spesifikt kan Ar være valgt fra gruppen bestående av fenyl, 2-metoksyfenyl, 3-metoksyfenyl, 4-metoksyfenyl, 2-metylphenyl, 3-metylphenyl, 4-metylphenyl, 4-etylphenyl, 2-klorfenyl, 3-klorfenyl, 4-klorfenyl, 2-fluorfenyl, 3-fluorfenyl, 4-fluorfenyl, 2-bromfenyl, 3-bromfenyl, 4-bromfenyl, 2-trifluormetylphenyl, 3-trifluormetylphenyl, 4-trifluormetylphenyl, 3-trifluormetoksyfenyl, 4-trifluormetoksyfenyl, 3-cyanofenyl, 4-cyanofenyl, 3-acetylphenyl, 4-acetylphenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,4-diklorfenyl, 2,3-difluorfenyl, 2,3-diklorfenyl, 2,4-difluorfenyl, 2,4-diklorfenyl, 3-nitrofenyl, 4-nitrofenyl, 3-klor-4-fluorfenyl, 3-fluor-4-klorfenyl, benzo[1,3]dioksol-4 eller 5-yl, 3-hydroksyfenyl, 4-hydroksyfenyl, 4-hydroksy-2-metylphenyl, 4-hydroksy-3-fluorfenyl, 3,4-dihydroksyfenyl, 4-dimetylaminofenyl, 4-karbamoylphenyl, 4-fluor-3-metylphenyl, 2-fenoksyfenyl, furan-2-yl, furan-3-yl, 5-metyl-furan-2-yl, tiofen-2-yl, tiofen-3-yl, 5-klortiofen-2-yl, 5-metyltiofen-2-yl, 5-klor-tiofen-3-yl, 5-metyltiofen-3-yl, oksazol-2-yl, 4,5-dimetyl-oksazol-2-yl, tiazol-2-yl, 3H-[1,2,3]triazol-4-yl, 2H-pyrazol-3-yl, 1H-pyrazol-4-yl, 4-pyridyl, 5-fluor-pyridin-2-yl, 4'-klorbifenyl, og 4-tetrazolylphenyl.

15

Foretrukket er ALK, eventuelt substituert, valgt fra gruppen bestående av metylen, etylen, propylen, butylen, sec-butylen, tert-butylen, pentylen, 1-etylpropylen, 2-etylpropylen, 2-etylbutylen, isopropylen, but-3-enylen, isobutylen, 3-metylbutylen, allylen, prop-2-ynylen, cyklopropylen, cyklobutylen, cyklopentylen, cykloheksylen, og cykloheptylen.

20

Spesifikt kan ALK være valgt fra gruppen bestående av metylen, hydroksymetylen, fluormetylen, difluormetylen, trifluormetylmetylen, 2,2,2-trifluor-1-trifluormetyl-etylen, metoksykarbonylmetyl, metylkarbamoylmetyl, etylen, 2-dimetylaminoetylen, 2-cyanoetylen, 2-metoksyetylen, 1-karboksy-etylen, propylen, 3-metoksykarbonylpropylen, 3-karboksypropylen, isopropylen, 1-fluor-1-metyl-etylen, 1-hydroksy-1-metyl-etylen, 1-karboksy-1-metyl-etylen, 1-etylpropylen, 2-etylpropylen, butylen, tert-butylen, sec-butylen, isobutylen, 4-hydroksybutylen, 4-metoksykarbonylbutylen, 4-karboksybutylen, 2-etylbutylen, isobutylen, 3-metylbutylen, prop-2-ynylen, but-3-enylen, pentylen, 5-hydroksypentylen, cyklopropylen, cyklobutylen, cyklopentylen, cyklopentenyl, 3,3-difluor-cyklopentylen, 3-hydroksy-cykloheksylen, 4-fluorcykloheksylen, 4,4-difluor-cykloheksylen, og 1-metyl-cyklopropylen.

30

Foretrukket er CYC, eventuelt substituert, hydrogen eller er et ringsystem valgt fra gruppen bestående av:

35

- i) fenyl, 5-, 6-, 7-, 8-benzo-1,4-dioksanyl, 4-, 5-, 6-, 7-benzo-1,3-dioksolyl, 4-, 5-, 6-, 7-indoliny, 4-, 5-, 6-, 7-isoindoliny, 1,2,3,4-tetrahydro-kinolin-4, 5, 6 eller 7-yl, 1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin-4, 5, 6 eller 7-yl,
- ii) furanyl, oksazolyl, isoksazolyl, 1,2,3-oksadiazolyl, 1,2,4-oksadiazolyl, 1,2,5-oksadiazolyl, 1,3,4-oksadiazolyl, tiofenyl, tiazolyl, isotiazolyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl,
- iii) pyridiny, pyridiny-N-oksid, pyraziny, pyrimidiny, pyridaziny, og
- iv) pyrroliny, pyrrolidiny, pyrazoliny, piperidiny, homopiperidiny, azepany, tetrahydrofuran-yl, tetrahydropyran-yl, piperaziny, morfoliny, tiomorfoliny, og piperidinonyl.

Mer foretrukket er CYC, eventuelt substituert, valgt fra gruppen bestående av hydrogen, fenyl, tiofen-2-yl, tiofen-3-yl, furan-2-yl, furan-3-yl, pyridiny, piperidin-1, 2, 3 eller 4-yl, 2-pyrrolin-2, 3, 4, eller 5-yl, 3-pyrrolin-2 eller 3-yl, 2-pyrazolin-3, 4 eller 5-yl, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, morfolin-2, 3, eller 4-yl, tiomorfolin-2, 3, eller 4-yl, piperazin-1, 2, 3, eller 4-yl, pyrrolidin-1, 2, eller 3-yl, og homopiperidiny.

Mest foretrukket er CYC, eventuelt substituert, valgt fra gruppen bestående av hydrogen, fenyl, pyridyl, tiofen-2-yl, tiofen-3-yl, tetrahydropyran-yl, furan-2-yl, furan-3-yl, tetrahydrofuran-3-yl, og piperidiny.

Spesifikt kan CYC være valgt fra gruppen bestående av hydrogen, fenyl, 2-metoksyfenyl, 3-metoksyfenyl, 4-metoksyfenyl, 2-metylfenyl, 3-metylfenyl, 4-metylfenyl, 4-etylfenyl, 2-klorfenyl, 3-klorfenyl, 4-klorfenyl, 2-fluorfenyl, 3-fluorfenyl, 4-fluorfenyl, 2-bromfenyl, 3-bromfenyl, 4-bromfenyl, 2-trifluormetylfenyl, 3-trifluormetylfenyl, 4-trifluormetylfenyl, 3-trifluormetoksyfenyl, 4-trifluormetoksyfenyl, 2-cyanofenyl, 3-cyanofenyl, 4-cyanofenyl, 3-acetylfenyl, 4-acetylfenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,4-diklorfenyl, 2,3-difluorfenyl, 2,3-diklorfenyl, 2,4-difluorfenyl, 2,4-diklorfenyl, 2,6-difluorfenyl, 2,6-diklorfenyl, 2,6-dimetylfenyl, 2,4,6-trifluorfenyl, 2,4,6-triklorfenyl, 3,4,5-trimetoksyfenyl, 4-fluor-3-metylfenyl, 3-nitrofenyl, 4-nitrofenyl, 4-metyl-3-fluorfenyl, 3,4-dimetylfenyl, 4-metoksy-3-fluorfenyl, 4-metoksy-2-metylfenyl, 3-aminofenyl, 4-aminofenyl, 4-karbo-

metoksyfenyl, 3-metansulfonylamino-fenyl, 4-metansulfonylamino-fenyl, 3-dimetansulfonylamino-fenyl, 4-dimetansulfonylamino-fenyl, tiofen-2-yl, tiofen-3-yl, 5-klortiofen-2-yl, benzo[1,3]dioksol-4 eller 5-yl, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-2,3 eller 4-yl, furan-2-yl, furan-3-yl, 5-karboksyetyl-furan-2-yl, piperidiny, 3,4-bisbenzyloksyfenyl, 2-hydroksyfenyl, 3-hydroksyfenyl, 4-hydroksyfenyl, 4-hydroksy-2-metylfenyl, 4-

hydroksy-3-fluorfenyl, 3,4-dihydroksyfenyl, 1-piperidiny, 4-piperidiny, og 1-metyl-4-piperidiny.

I én utførelsesform av formel (I), er $\text{CYC}-(\text{ALK})_q-$ -C_{3-8} cykloalkyl.

5

I en annen utførelsesform av formel (I), er $\text{CYC}-(\text{ALK})_q-$ ikke metyl, etyl, propyl, eller isopropyl hvor A er $>\text{NR}^1$. I en annen utførelsesform av formel (I), er $\text{CYC}-(\text{ALK})_q-$ ikke metyl, etyl, propyl, eller isopropyl. I en annen utførelsesform av formel (I), er m ikke 2. I en annen utførelsesform av formel (I), er A ikke usubstituert $-\text{CH}_2-$ hvor q er

10 0.

Forbindelser med formlene (I) og (II) omfatter forbindelser som tilfredsstiller enhver av kombinasjonene av definisjoner gitt heri og ekvivalenter derav.

15 Det er forstått at symbolet ">" når det anvendes heri umiddelbart før et atom betyr at atomet som følger umiddelbart etter dette symbolet er divalent.

Det er forstått at noen forbindelser referert til heri er chirale og/eller har geometriske isomere sentre, for eksempel E- og Z- isomerer. Foreliggende oppfinnelse omfatter alle
20 slike optiske isomerer, inkludert diastereomerer og racemiske blandinger, atropisomerer, og geometriske isomerer, og blandinger derav, som innehar aktiviteten som kjennetegner forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen. I tillegg kan, visse forbindelser referert til heri eksistere i solvatiserte så vel som usolvatiserte former. Det er forstått at denne oppfinnelsen omfatter alle slik solvatiserte og usolvatiserte former som innehar aktiviteten som kjennetegner forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen.
25

Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse som har blitt modifisert til å være detekterbare ved en analytisk teknikk er også innen omfanget av denne oppfinnelsen. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan være merket med radioaktive elementer
30 så som ^{125}I , ^{18}F , ^{11}C , ^{64}Cu , ^3H , ^{14}C , og lignende for anvendelse i avbildning eller for radioaktiv behandling av pasienter. Et eksempel på slike forbindelser er en isotopisk merket forbindelse, slik som en ^{18}F isotopisk merket forbindelse som kan anvendes som en probe i deteksjon og/eller avbildningsteknikker, slik som positron emisjonstomografi (PET) og enkelt-foton emisjon beregnet tomografi (SPECT). Foretrukket kan forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse merket med ^{18}F eller ^{11}C anvendes som en positron emisjonstomografi (PET) molekylær probe for å studere serotoninmedierte lidelser.
35 Alternativt kan forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse merket med ^{14}C anvendes i

metabolske studier. Et annet eksempel på slike forbindelser er en isotopisk merket forbindelse, slik som en deuterium- og/eller tritiummerket forbindelse, som kan anvendes i reaksjonskinetikkstudier. Forbindelsene beskrevet heri kan reageres med en passende funksjonalisert radioaktiv reagens ved anvendelse av konvensjonell kjemi for å tilveiebringe radioaktivt merkede forbindelser.

Foretrukne forbindelser, som er pyrimidiner, er valgt fra gruppen bestående av:

Eks.	Kjemisk navn
1	2-tert-Butyl-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
2	2-Benzyl-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
3	2-sec-Butyl-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin hydroklorid;
4	2-sec-Butyl-4-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin hydroklorid;
5	2-Cyklobutyl-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin hydroklorid;
6	2-Cyklobutyl-4-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
7	2-Cyklopropyl-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
8	2-Benzyl-4-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
9	2-Benzyl-4-(4-trifluormetyl-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
10	2-Benzyl-4-(3,4-difluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
11	2-Benzyl-4-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
12	2-Benzyl-4-(3-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
13	2-(4-Fluor-benzyl)-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
14	2-(4-Fluor-benzyl)-4-(4-fluor-fenyl)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
15	4-[2-(4-Fluor-benzyl)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl]- benzonitril;
16	4-[2-(4-Fluor-benzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl]- benzonitril;
17	2-Cyklopentyl-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
18	2-Cyklopentyl-4-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
19	2-Cyklopentyl-4-(4-metoksy-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
20	4-(2-Cyklopentyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)-benzonitril;
21	4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin hydroklorid;

22	4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
23	4-(3,4-Diklor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin hydroklorid;
24	4-(3,4-Difluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin hydroklorid;
25	4-(3-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
26	4-(2-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
27	4-(2,4-Difluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
28	2-Isopropyl-4-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
29	4-(4-Klor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
30	2-Isopropyl-4-(4-metoksy-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
31	2-Isopropyl-4-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
32	2-Isopropyl-4-(4-trifluormetyl-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
33	2-Isopropyl-4-(2-fenoksy-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
34	2-Isobutyl-4-tiofen-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
35	2-Isobutyl-4-tiofen-2-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
36	2-Isobutyl-4-pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
37	4-(4-Fluor-fenyl)-2-isobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
38	2-Isobutyl-4-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
39	4-(4-Fluor-3-metyl-fenyl)-2-isobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
40	4-(2-Isobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)-benzonitril;
41	2-Isobutyl-4-(4-metoksy-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
42	2-sec-Butyl-4-(2-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin hydroklorid;
43	2-sec-Butyl-4-(3-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
44	2-sec-Butyl-4-(4-metoksy-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
45	2-sec-Butyl-4-(4-trifluormetoksy-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]- pyrimidin;
46	2-Cyklopentyl-4-(4-fluor-fenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin;
47	2-Cyklopentyl-4-p-tolyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin;
48	2-Cyklopentyl-4-(4-metoksy-fenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]- azepin;
49	4-(2-Cyklopentyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl)-benzonitril;
50	4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin hydroklorid;
51	4-(4-Klor-fenyl)-2-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin;

52	2-Metyl-4-fenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin;
53	4-(3-Klor-fenyl)-2-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin;
54	2-Benzyl-4-(4-fluor-fenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin;
55	2-Benzyl-4-p-tolyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin;
56	2-Benzyl-4-(4-trifluormetyl-fenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin;
57	2-(4-Fluor-benzyl)-4-(4-fluor-fenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]-azepin;
58	2-Cyklopentyl-4-(4-fluor-fenyl)-7-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]-azepin;
59	2-Cyklopentyl-7-metyl-4-p-tolyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin;
60	2-Cyklopentyl-4-(4-metoksy-fenyl)-7-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin;
61	2-Benzyl-7-metyl-4-p-tolyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin;
62	2-(4-Fluor-benzyl)-4-(4-fluor-fenyl)-7-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin;
63	2-(4-Fluor-benzyl)-4-(4-fluor-fenyl)-7-metyl-9-metylen-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin;
64	2-Benzyl-4-(4-fluor-fenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-c]azepin hydroklorid;
65	4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-c]azepin hydroklorid;
66	2-Isopropyl-4-p-tolyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-c]azepin hydroklorid;
67	2-Isopropyl-4-(4-metoksy-fenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-c]azepin;
68	2-Isopropyl-4-fenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-c]azepin;
69	2-Benzyl-4-(4-fluor-fenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-1,3,6-triaza-benzocyklohepten hydroklorid;
70	2,7-Dibenzyl-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin hydroklorid;
71	2,7-Dibenzyl-4-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin;
72	2,7-Dibenzyl-4-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin;
73	2,7-Dibenzyl-4-(4-metoksy-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin;
74	7-Benzyl-4-(4-fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]-pyrimidin;
75	7-Benzyl-2-isopropyl-4-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin;
76	2-Benzyl-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin hydroklorid;

77	2-Benzyl-4-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin hydroklorid;
78	2-Benzyl-4-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin;
79	2-Benzyl-4-(4-metoksy-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin;
80	4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin hydroklorid;
81	2-Isopropyl-4-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin;
82	2-Benzyl-4-(4-fluor-fenyl)-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin hydroklorid;
83	2-Benzyl-4-(4-fluor-fenyl)-7-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]-pyrimidin;
84	4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin hydroklorid;
85	2-Isopropyl-7-metyl-4-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin;
86	7-Benzyl-2-isopropyl-4-(5-metyl-tiofen-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]-pyrimidin hydroklorid;
87	7-Benzyl-2-isopropyl-4-tiofen-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin hydroklorid;
88	2-Isopropyl-4-(5-metyl-tiofen-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin hydroklorid;
89	2-Isopropyl-4-tiofen-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin hydroklorid;
90	2-Isopropyl-7-metyl-4-(5-metyl-tiofen-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin hydroklorid;
91	2-Isopropyl-7-metyl-4-tiofen-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin hydroklorid;
92	6-Benzyl-4-(4-fluor-fenyl)-2-isopropyl-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin;
93	6-Benzyl-4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-2-isopropyl-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
94	6-Benzyl-2-isopropyl-8-metyl-4-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin;
95	6-Benzyl-2-isopropyl-8-metyl-4-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
96	6-Benzyl-2-isopropyl-8-metyl-4-(4-trifluormetyl-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
97	6-Benzyl-4-(4-klor-fenyl)-2-isopropyl-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin;

98	6-Benzyl-2-isopropyl-8-metyl-4-tiofen-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin;
99	6-Benzyl-4-(4'-klor-bifenyl-4-yl)-2-isopropyl-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
100	4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin hydroklorid;
101	4-(3-Klor-4-fluor-fenyl)-2-isopropyl-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]- pyrimidin hydroklorid;
102	2-Isopropyl-8-metyl-4-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin hydroklorid;
103	2-Isopropyl-8-metyl-4-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
104	2-Isopropyl-8-metyl-4-(4-trifluormetyl-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]- pyrimidin;
105	2-Isopropyl-8-metyl-4-tiofen-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
106	4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin hydroklorid;
107	4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-7-pyrrolidin-1-yl-5,6,7,8-tetrahydro-kinazolin;
108	[4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-kinazolin-7-yl]-metylamin hydroklorid;
109	[4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-kinazolin-6-yl]-metylamin hydroklorid;
110	4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-kinazolin-7-ol;
111	4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-kinazolin;
112	(2-Benzyl-6-p-tolyl-pyrimidin-4-ylmetyl)-dimetylamin;
113	2-Benzyl-4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-6-p-tolyl-pyrimidin;
114	[6-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-pyrimidin-4-ylmetyl]-metylamin;
115	2-(2-Benzyl-6-p-tolyl-pyrimidin-4-yl)-etylamin;
116	[2-(4-Fluor-benzyl)-4-p-tolyl-pyrimidin-5-ylmetyl]-dimetylamin;
117	4-(4-Fluor-fenyl)-2-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
118	2-(3,3-Difluor-cyklopentyl)-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]- pyrimidin;
119	4-(4-Fluor-fenyl)-2-(tetrahydro-furan-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]- pyrimidin;
120	4-(4-Fluor-fenyl)-2-(2-piperidin-1-yl-etyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]- pyrimidin;

121	2-(1-Fluor-1-metyl-etyl)-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin;
122	3-(4-Fluor-fenyl)-5-isopropyl-4,6,12-triaza-tricyklo[7,2,1,0 ^{2,7}]dodeka-2,4,6-trien;
123	7-(4-Fluor-fenyl)-5-isopropyl-4,6,13-triaza-tricyklo[8,2,1,0 ^{3,8}]trideka-3,5,7-trien;
124	4-(4-Fluor-fenyl)-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin;
125	4-(4-Fluor-fenyl)-2-(tetrahydro-pyran-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin;
126	4-(4-Fluor-fenyl)-2-(2-metoksy-etyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
127	2-[4-(4-Fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl]-propan-2-ol;
128	4-(4-Fluor-fenyl)-2-(1-metyl-1-fenyl-etyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin;
129	2-Cyklopent-3-enyl-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
130	3-[4-(4-Fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl]-cykloheksanol;
131	4-(4-Fluor-fenyl)-2-piperidin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
132	4-(4-Fluor-fenyl)-2-(1-metyl-piperidin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin;
133	[4-(4-Fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl]-fenyl-metanol;
134	4-(4-Fluor-fenyl)-2-(fluor-fenyl-metyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin;
135	2-(Difluor-fenyl-metyl)-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin;
136	4-(4-Fluor-fenyl)-2-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
137	4-(4-Fluor-fenyl)-2-(3-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
138	4-(4-Fluor-fenyl)-2-(4-metoksy-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin;
139	4-(4-Fluor-fenyl)-2-o-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
140	3-[4-(4-Fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl]-benzonitril;
141	4-(4-Fluor-fenyl)-2-(2,2,2-trifluor-1-trifluormetyl-etyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
142	4-(4-Fluor-fenyl)-2-(1-metyl-cyklopropyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin;

143	2-[4-(4-Fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl]-2-metyl-propionsyre;
144	2-[4-(4-Fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl]-propionsyre;
145	2-(4-Fluor-cykloheksyl)-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin;
146	2-(4,4-Difluor-cykloheksyl)-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin;
147	4-(4-Fluor-fenyl)-2-fenetyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
148	4-Furan-2-yl-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
149	2-Isopropyl-4-(5-metyl-furan-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
150	4-Furan-3-yl-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
151	4-(5-Fluor-pyridin-2-yl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
152	2-Isopropyl-4-oksazol-2-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
153	4-(4,5-Dimetyl-oksazol-2-yl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin;
154	2-Isopropyl-4-tiazol-2-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
155	2-Isopropyl-4-(3H-[1,2,3]triazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
156	2-Isopropyl-4-(2H-pyrazol-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
157	2-Isopropyl-4-(1H-pyrazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
158	4-(4-Fluor-fenyl)-2,6-diisopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
159	6-Etyl-4-(4-fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
160	6-Cyklopropyl-4-(4-fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin;
161	6-Cyklobutyl-4-(4-fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin;
162	6-Cyklopentyl-4-(4-fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin;
163	6-Butyl-4-(4-fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
165	4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin, citratsalt;
166	{2-[2-tert-Butyl-6-(4-fluor-fenyl)-pyrimidin-4-yl]-etyl}-metylamin; og
167	{2-[2-tert-Butyl-6-(4-fluor-fenyl)-pyrimidin-4-yl]-etyl}-dimetylamin.

Foretrukket er forbindelsen 4-(4-fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin eller farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Egenskapene og fordelene ifølge oppfinnelsen er åpenbare for en fagperson. Basert på denne presentasjonen, inkludert sammendraget, detaljert beskrivelse, bakgrunn, eksempler, og krav, vil en fagperson være i stand til å gjøre modifikasjoner og tilpasninger til forskjellige betingelser og anvendelser. Der kjemiske symboler anvendes, er det forstått at de leses fra venstre mot høyre, og at deres romlige orientering ellers ikke har noen signifikans.

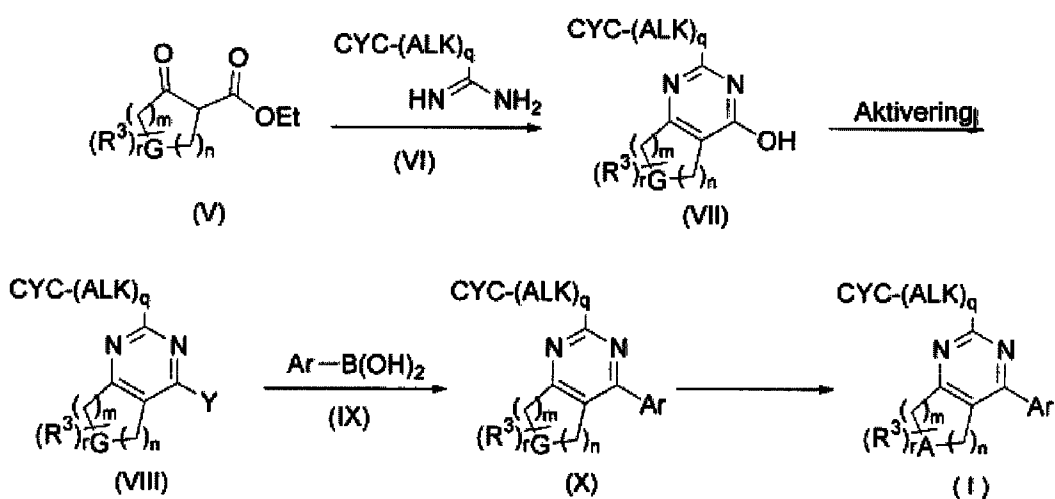
Forbindelsene som beskrevet over kan fremstilles ifølge prosesser kjent innen fagfeltet og/eller som er beskrevet i skjemaene og eksemplene som følger. For å oppnå de forskjellige forbindelser heri, kan det anvendes utgangsmaterialer som bærer de endelig ønskede substituenten gjennom reaksjonsskjemaet med eller uten beskyttelse ettersom det passer. Dette kan oppnås ved hjelp av konvensjonelle beskyttende grupper, slik som de beskrevet i "Protective Groups in Organic Chemistry", red. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; og T.W. Greene & P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3. utg., John Wiley & Sons, 1999. De beskyttende grupper kan fjernes ved et passende påfølgende trinn ved anvendelse av fremgangsmåter kjent fra faget. Alternativt, kan det være nødvendig å anvende, istedenfor den endelig ønskede substituent, en egnet gruppe som kan føres gjennom reaksjonsskjemaet og erstattes ettersom det passer med den ønskede substituenten. Slike forbindelser, forstadier, eller prodruger er også innen omfanget av oppfinnelsen. Reaksjoner kan utføres mellom smeltepunktet og tilbaketilbakepstemperaturen for løsemidlet, og foretrukket mellom 0°C og tilbaketilbakepstemperaturen for løsemidlet.

Pyrimidinforbindelsene med formlene (I) og (II) kan fremstilles ved en rekke reaksjonsskjemaer. Tilgang til forbindelser med formlene (I) og (II) er beskrevet i skjemaene 1-5. Fagfolk vil erkjenne at visse forbindelser mer fordelaktig fremstilles ved ett skjema sammenlignet med de andre. I tillegg til skjemaene vist under, kan det anvendes alternative fremgangsmåter for å fremstille forbindelser med formlene (I) eller (II). Slike fremgangsmåter er beskrevet i U.S. Patentsøknad nr. 10/941.664 (Carruthers et al.).

Akronymtabell

Uttrykk	Akronym
Tetrahydrofuran	THF
N,N-Dimetylformamid	DMF
N,N-Dimetylacetamid	DMA
Dimetylsulfoksid	DMSO
tert-Butylkarbamoyl	Boc
Høytrykks væskekromatografi	HPLC
Tynnsjiktskromatografi	TLC
N,N-Diisopropyletylamin	DIEA
1,2-Dikloretan	DCE
Etylenglykol dimetyleter	DME
Acetyl	Ac
Diisobutylaluminumhydrid	DIBAL-H
Etylacetat	EtOAc
Trifluoreddiksyre	TFA
Metansulfonyl klorid	MsCl

Skjema 1



- 5 Ved å referere til skjema 1, kan det fremstilles forbindelser ifølge formel (I) fra β -ketoestere (V), hvor G kan være A eller en beskyttet form av A. Hvis A inneholder en amingruppe, kan aminandelen være passende beskyttet som et alkyl- eller benzylamin, amid, karbamat, eller annen egnet gruppe. Foretrukne beskyttende grupper for aminer inkluderer t-butyl karbamat (Boc) eller benzylgruppene. β -ketoestere (V) er tilgjengelige

gelige ifølge fremgangsmåter kjent for fagfolk. Forbindelser med formel (V) reageres med amidiner (VI), fremstilt, for eksempel, i nærvær av K₂OtBu eller en tertiær aminbase slik som Et₃N, i et løsemiddel slik som tBuOH, ved temperaturer som spenner fra romtemperatur til tilbakeløpstemperaturen for løsemidlet, for å danne hydroksypyrimidiner (VII). (Se også: U.S. Patentsøkn. 60/326,662; Tetrahedron 1989, 45(20), 6511). Pyrimidiner (VII) kan omformes til forstadier for overgangsmetallkatalyserte krysskopplingsreaksjoner, slik som Stille, Suzuki, Negishi eller andre slike kopplingsreaksjoner kjent for en fagperson. For eksempel, kan behandling med POCl₃, PCl₃, PCl₅, PBr₃ eller POBr₃ gi de tilsvarende halopyrimidiner, hvor Y er bromid eller klorid. Foretrukket behandles pyrimidiner (VII) med et "triflateringsmiddel" slik som trifluormetansulfonsyreanhydrid eller N-fenyl-bis(trifluormetan-sulfonimid) i DCE, CH₂Cl₂, THF, eller lignende, i nærvær av en base slik som pyridin, Et₃N, DIEA, eller K₂OtBu, for å tilveiebringe triflater med formel (VII) hvor Y er OTf. Kopling av halogenider eller triflater (VIII) med aryl borsyrer (IX), eller deres boresteranaloger, i nærvær av en katalysator slik som Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, PdCl₂(P*o*-tol₃)₂, PdCl₂(dppe) eller PdCl₂(dppf), i et løsemiddel slik som THF, 1,4-dioksan, DMA, DMF, DME, toluen, toluen/etanol, eller toluen/H₂O blandinger, i nærvær av en base slik som Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, K₃PO₄, KF, CsF, eller KOAc, gir pyrimidiner (X). Foretrukne katalysatorer er Pd(PPh₃)₄ og PdCl₂(dppf), med eller uten additiver slik som dppf og katalytisk Bu₄NBr. Foretrukne betingelser inkluderer PdCl₂(dppf), katalytisk dppf, og K₃PO₄ i 1,4-dioksan.

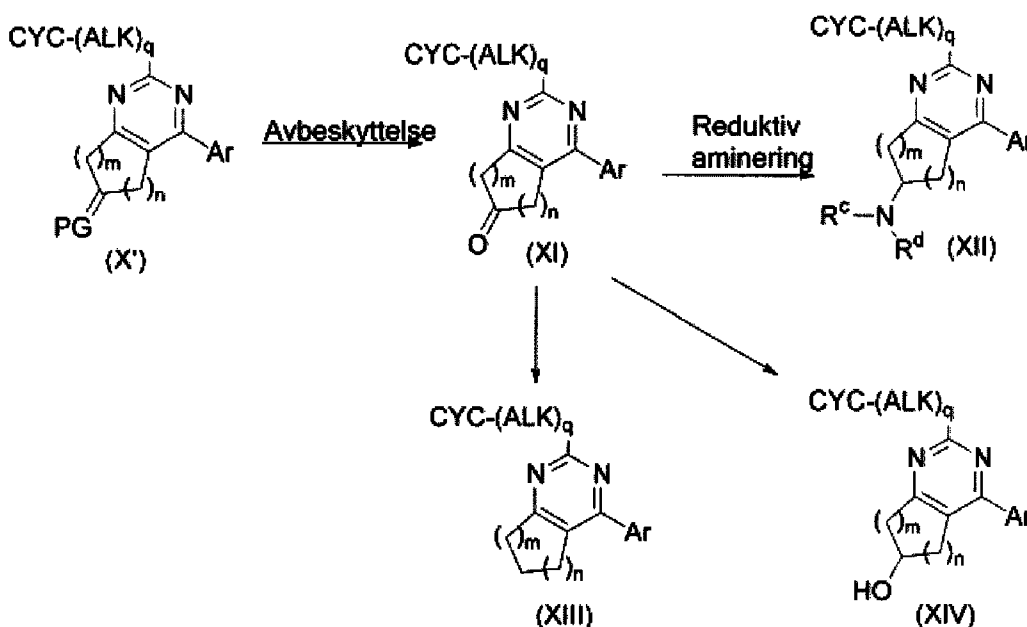
Hvis G inneholder en beskyttende gruppe, kan den fjernes ved anvendelse av generelt aksepterte fremgangsmåter, eller kan omformes på annen måte til A ifølge formel (I). Mer spesifikt kan en gruppe slik som et t-butyl karbamat fjernes med en syre slik som trifluoreddiksyre eller HCl, i et løsemiddel slik som CH₂Cl₂, dioksan, EtOH, eller MeOH for å gi forbindelser ifølge formel (I). Hvis G inneholder en benzyllgruppe, kan nevnte gruppe fjernes ifølge standard fremgangsmåter, inkludert hydrogenering i nærvær av en palladiumkatalysator slik som Pd/C, i et løsemiddel slik som EtOH, eller gjennom reaksjon med 1-kloretylklorformiat i DCE.

Forbindelser med formel (X) hvor G er >NH kan videre omformes til ytterligere utførelsesformer ifølge formel (I) hvori A er >NR¹ ved anvendelse av konvensjonelle syntemetoder slik som reduktive aminerings- eller alkyleringsprotokoller. Behandling av aminer (X) med et egnet aldehyd i nærvær av et reduksjonsmiddel slik som NaBH₄, NaBH₃CN, NaBH(OAc)₃, eller H₂(g), i nærvær av en katalysator, i et løsemiddel slik som CH₂Cl₂, DCE, THF, EtOH, eller MeOH gir derfor forbindelser ifølge formel (I) hvor A er >NR¹. En fagperson vil erkjenne at tilsetningen av en syre slik som AcOH,

Ti(O-*i*Pr)₄, trifluoreddiksyre, eller HCl, kan være krevet. Alternativt kan forbindelser (X) hvor G er >NH behandles med et alkyleringsmiddel, slik som et alkylklorid, bromid, jodid, mesylat eller tosylat, i et løsemiddel slik som DMF, DMA, THF, eller EtOH, og i nærvær av en base slik som NaHCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃ eller Cs₂CO₃ vil gi forbindelser ifølge formel (I) hvor A er >NR¹.

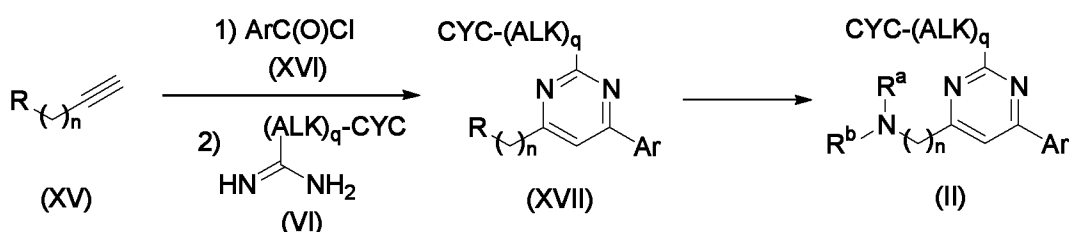
I de følgende skjemaer har R³ substituentene ifølge formel (I) og mellomproduktene blitt fjernet for å forenkle de strukturelle beskrivelser, men en fagperson vil erkjenne at de viste prosedyrene gir tilgang til forbindelser ifølge formel (I) som inneholder R³ substituentene.

Skjema 2



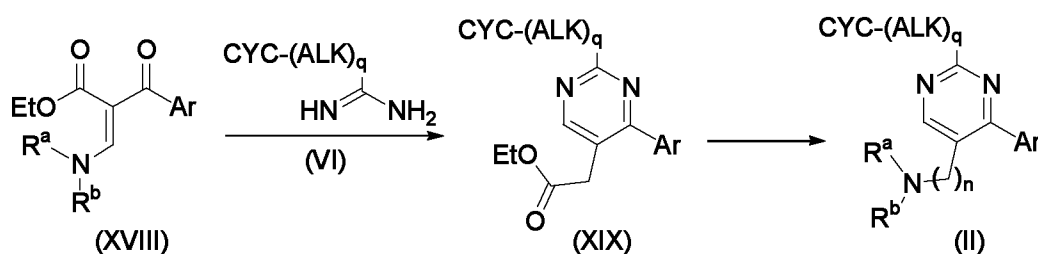
Ved å referere til skjema 2, kan forbindelser med formel (X'), hvor PG er en ketonbeskyttende gruppe, fremstilles ifølge fremgangsmåtene beskrevet i skjema 1. Forbindelser (X') kan deretter omformes til ytterligere utførelsesformer av formel (I), eksemplifisert ved forbindelsene (XII), (XIII), og (XIV). Reduktiv aminering av ketoner (XI) kan gjennomføres som beskrevet i skjema 1. Alternativt kan ketoner (XI) reduseres ved anvendelse av konvensjonelle fremgangsmåter slik som NaBH₄ i EtOH eller DIBAL-H i THF til de tilsvarende sekundære alkoholer (XIV), eller redusert fullstendig via hydrogenering, Wolff-Kishner reduksjon, eller andre protokoller for å danne karbocykliske forbindelser (XIII).

Skjema 3



- 5 Forbindelser ifølge formel (II) kan en få tilgang til ifølge skjema 3. Alkyner (XV) hvor R er en egnet beskyttet alkohol eller amin blir først koplet med et egnet syreklorid (XVI), i nærvær av en palladiumkatalysator slik som Pd(PPh₃)₂Cl₂, en base slik som Et₃N, et additiv slik som CuI, i et løsemiddel slik som THF for å danne intermediære alkynylketoner. Nevnte ketoner reageres in situ med amidiner (VI), under betingelser
- 10 som beskrevet i skjema 1, for å danne pyrimidiner (XVII). Alkohol og aminobeskyttende grupper kan så fjernes under standardbetingelser. De resulterende frie aminer er i seg selv forbindelser med formel (II), men kan bli ytterligere bearbeidet til ytterligere utførelsesformer av formel (II) via reduktiv aminering som beskrevet i skjema 2. Hvis en fri alkohol frigis, kan nevnte alkohol omformes til –N(R^a)R^b ved: 1) dannelselse av en
- 15 egnet forlatende gruppe (et alkylhalogenid, mesylat, eller tosylat); og 2) forskyvning med HN(R^a)R^b. Alternativt, kan den forlatende gruppen forskyves ved behandling med natriumazid. Påfølgende reduksjon av azidogruppen under Staudinger betingelser gir et fritt amin. I en annen utførelsesform kan den frie alkoholen oksideres til det tilsvarende aldehyd ved anvendelse av, for eksempel, Dess-Martin periodinan eller Swern oksida-
- 20 sjonsbetingelser, og det resulterende aldehyd omformes til –N(R^a)R^b ved anvendelse av reduktive amineringsmetoder som beskrevet i skjema 1.

Skjema 4

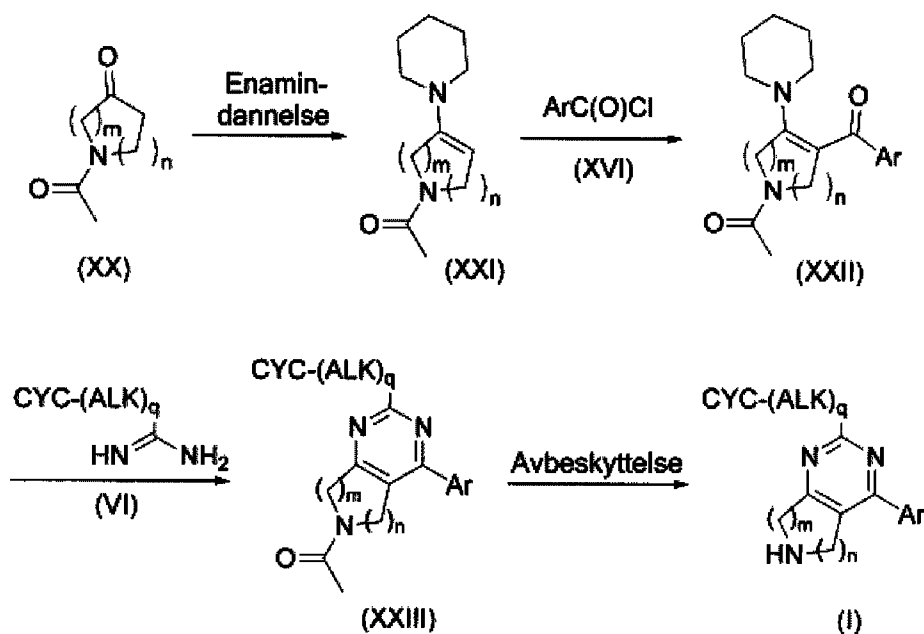


25

Alternativt kan forbindelser ifølge formel (II) fremstilles ifølge skjema 4. Akrylatestere (XVIII) kan kondenseres med amidiner (VI) som beskrevet i skjema 1 for å danne pyrimidiner (XIX). Den hengende estergruppen kan transformeres til aminer hvor n = 1 ved

reduksjon til alkoholen, og enten: 1) oksidasjon til det tilsvarende aldehyd, og utførelse av en reaktiv aminering for å sette inn $-N(R^a)R^b$ substituenten; eller 2) aktivere alkoholen som en forlatende gruppe slik som et tosylat, bromid, eller klorid, og forskyvning med en egnet $HN(R^a)R^b$ reagens. For $n = 2$, kan esteren omformes til et amid gjennom peptidkopplingsmetoder, og amidet reduseres til det tilsvarende amin. For $n = 3$, kan homologeringsprosedyrer kjent for en fagperson anvendes for å sette inn to karbonenheter.

Skjema 5



- 10 Forbindelser ifølge formel (I) hvor A er $>NH$, og m og n er som definert i formel (I), kan fremstilles ifølge skjema 5. Ketoner (XX) er kommersielt tilgjengelige eller kan fremstilles ved anvendelse av fremgangsmåter kjent for en fagperson. Den nitrogenbeskyttende gruppe kan være en acylgruppe eller karbamoylgruppe (slik som en Boc gruppe). Foretrukket, er den nitrogenbeskyttende gruppen acetyl. Omsetning til en-
- 15 aminer med formel (XXI) utføres ved reaksjon med et sekundært amin under standard vann fjerningsbetingelser. Foretrukket, gjøres reaksjonen med piperidin som det sekundære amin, og ved anvendelse av en Dean Stark felle, med en katalysator slik som p-toluensulfonsyre, i et løsemiddel slik som toluen. Forhøyede temperaturer er foretrukket. Enaminer transformeres til 1,3-diketoner (XXII) ved reaksjon med acylklorider
- 20 (XVI), i nærvær av en egnet base slik som Et_3N , i et løsemiddel slik som CH_2Cl_2 . Se også: Breitenbucher, et al. PCT Intl. Appl. WO02/014314. Kondensasjon med amidiner med formel (VI) for å danne pyrimidiner (XXIII) kan gjennomføres som beskrevet i skjema 1. Foretrukket gjennomføres kondensasjoner i nærvær av Et_3N , i et løsemiddel slik som t-amyl alkohol, ved temperaturer mellom romtemperatur og tilbakeløpstempe-

ratur for løsemidlet. Avbeskyttelse av den nitrogenbeskyttende gruppen kan utføres ved anvendelse av betingelser kjent for en fagperson. Hvis den beskyttende gruppe er acetyl, gjøres avbeskyttelse foretrukket i nærvær av 10 % vandig HCl ved tilbakeløpstemperatur. En fagperson vil erkjenne at forbindelser ifølge formel (I) fremstilt i skjema 5
5 påfølgende kan omformes til andre utførelsesformer hvor A er $>NR^1$ som beskrevet i skjema 1.

Forbindelser med formlene (I) eller (II) kan omformes til deres tilsvarende salter ved anvendelse av fremgangsmåter kjent for fagfolk. For eksempel kan aminer med form-
10 lene (I) eller (II) behandles med trifluoreddiksyre, HCl, eller sitronsyre i et løsemiddel slik som MeOH for å tilveiebringe de tilsvarende saltformer.

Forbindelser fremstilt ifølge skjemaene beskrevet over kan oppnås som enkeltenantio-
merer, diastereomerer, eller regioisomerer, eller som racemiske blandinger eller blan-
15 dinger av enantiomerer, diastereomerer, eller regioisomerer. Hvis regioisomere eller diastereomere blandinger oppnås, kan isomerer separeres ved anvendelse av konvensjo-
nelle metoder slik som kromatografi eller krystallisasjon. Hvis racemiske (1:1) og ikke-
racemiske (ikke 1:1) blandinger av enantiomerer oppnås, kan enkeltenantio-
merer isoleres ved anvendelse av konvensjonelle separasjonsmetoder kjent for en fagperson. Spe-
20 sielt nyttige separasjonsmetoder kan inkludere chiral kromatografi, omkrystallisering, reoppløsning, diastereomer saltdannelse, eller derivatisering til diastereomere addukter fulgt av separasjon.

Det er også beskrevet prodruger av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen. Generelt
25 vil slike prodruger være funksjonelle derivater av forbindelsene som enkelt kan omformes in vivo til den krevede forbindelse. Derfor, i fremgangsmåtene for behandling ifølge foreliggende oppfinnelse, skal uttrykket "administrering" omfatte behandlingen av de forskjellige lidelser beskrevet med en forbindelse ifølge formel (I) eller (II) eller med en forbindelse som omformes til en forbindelse ifølge formel (I) eller
30 (II) in vivo etter administrering til pasienten. Konvensjonelle prosedyrer for valg og fremstilling av egnede prodruge derivater er beskrevet, for eksempel, i "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985. I tillegg til salter tilveiebringer oppfinnelsen esterne, amidene, og de andre beskyttede eller derivatiserte former av de beskrevne forbindelser.

35

For terapeutisk anvendelse er salter av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse de som er farmasøytisk akseptable. Imidlertid kan det også anvendes salter av syrer og

baser som er ikke-farmasøytisk akseptable, for eksempel, i fremstillingen eller rensingen av en farmasøytisk akseptabel forbindelse. Alle salter, enten de er farmasøytisk akseptable eller ikke er inkludert innen omfanget av foreliggende oppfinnelse.

- 5 Farmasøytisk akseptable salter, estere, og amider av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse refererer til de salt-, ester-, og amidformer av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse som ville være åpenbare for den farmasøytiske kjemiker, *dvs.*, de som er ikke-toksiske og som på gunstig måte ville påvirke de farmakokinetiske egenskaper av nevnte forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse. De forbindelser som har
- 10 gunstige farmakokinetiske egenskaper ville være åpenbare for den farmasøytiske kjemiker, *dvs.*, de som er ikke-toksiske og som innehar slike farmakokinetiske egenskaper til å tilveiebringe tilstrekkelig smakfullhet, absorpsjon, distribusjon, metabolisme og utskillelse. Andre faktorer av mer praktisk natur, som også er viktige i valget, er kostnaden for råmaterialer, enkel krystallisasjon, utbytte, stabilitet, hygroskopisitet og flyte-
- 15 evne av det resulterende bulk legemiddel.

Eksempler på syrer som kan anvendes i fremstillingen av farmasøytisk akseptable salter inkluderer de følgende: eddiksyre, 2,2-dikloreddiksyre, acylerte aminosyrer, adipinsyre, algininsyre, askorbinsyre, L-asparginsyre, benzensulfonsyre, benzosyre, 4-acetamido-

20 benzosyre, borsyre, (+)-kamforsyre, kamforsulfonsyre, (+)-(1S)-kamfor-10-sulfonsyre, kaprinsyre, kapronsyre, kaprylsyre, kanelsyre, sitronsyre, cyklaminsyre, cykloheksansulfaminsyre, dodekylsvovelsyre, etan-1,2-disulfonsyre, etansulfonsyre, 2-hydroksyetansulfonsyre, maursyre, fumarsyre, galactarsyre, gentisinsyre, glukheptonsyre, D-glukonsyre, D-glukuronsyre, L-glutaminsyre, α -okso-glutarsyre, glykolsyre, hippursyre,

25 hydrogenbromidsyre, saltsyre, hydrogenjodidsyre, (+)-L-melkesyre, ($\pm$)-DL-melkesyre, laktobionsyre, laurinsyre, maleinsyre, (-)-L-eplesyre, malonsyre, ($\pm$)-DL-mandelsyre, metansulfonsyre, naftalen-2-sulfonsyre, naftalen-1,5-disulfonsyre, 1-hydroksy-2-naftosyre, nikotinsyre, salpetersyre, oleinsyre, orotsyre, oksalsyre, palmitinsyre, pamoinsyre, perklorsyre, fosforsyre, L-pyroglutaminsyre, sakkarinsyre, salisylsyre, 4-amino-salisyl-

30 syre, sebasinsyre, stearinsyre, ravsyre, svovelsyre, garvesyre, (+)-L-vinsyre, tiocyan-syre, *p*-toluensulfonsyre, undekylsyre, og valeriansyre.

Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse som inneholder sure protoner kan omformes til deres terapeutisk aktive ikke-toksiske metall eller amin addisjonssaltformer ved

35 behandling med passende organiske og uorganiske baser. Passende basesaltformer omfatter, for eksempel, ammoniumsaltene; alkali- og jordalkalimetallsalter (f.eks. litium, natrium, kalium, magnesium, kalsiumsalter, som kan fremstilles ved behandling med,

for eksempel, magnesiumhydroksid, kalsiumhydroksid, kaliumhydroksid, sinkhydroksid, eller natriumhydroksid); og aminsalter laget med organiske baser (f.eks. primære, sekundære og tertiære alifatiske og aromatiske aminer slik som L-arginin, benetamin, benzatin, kolin, deanol, dietanolamin, dietylamin, dimetylamin, dipropylamin, diisopropylamin, 2-(dietylamino)-etanol, etanolamin, etylamin, etylendiamin, isopropylamin, N-metyl-glukamin, hydrabamin, 1*H*-imidazol, L-lysin, morfolin, 4-(2-hydroksyetyl)-morfolin, metylamin, piperidin, piperazin, propylamin, pyrrolidin, 1-(2-hydroksyetyl)-pyrrolidin, pyridin, kvinuklidin, kinolin, isokinolin, sekundære aminer, trietanolamin, trimetylamin, trietylamin, *N*-metyl-D-glukamin, 2-amino-2-(hydroksymetyl)-1,3-propanediol, og trometamin). *Se, f.eks.*, S.M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, og *Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use*; Stahl, P.H., Wermuth, C.G., Red.; Wiley-VCH og VHCA: Zurich, 2002.

Farmasøytisk akseptable estere og amider er de som er innen et fornuftig fordel/risiko forhold, farmakologisk effektive og egnet for kontakt med pasientenes vev uten unødvendig toksisitet, irritasjon, eller allergisk respons. Representative farmasøytisk akseptable amider ifølge oppfinnelsen inkluderer de avledet fra ammoniakk, primære C₁₋₆-alkylaminer og sekundære di(C₁₋₆alkyl) aminer. Sekundære aminer inkluderer 5- eller 6-leddede heterocykliske eller heteroaromatiske ringgrupper som inneholder minst ett nitrogenatom og eventuelt mellom 1 og 2 ytterligere heteroatomer. Foretrukne amider er avledet fra ammoniakk, C₁₋₃alkyl primære aminer, og di(C₁₋₂alkyl)aminer.

Representative farmasøytisk akseptable estere ifølge oppfinnelsen inkluderer C₁₋₇alkyl, C₅₋₇cykloalkyl, fenyl, substituert fenyl, og fenylC₁₋₆alkylestere. Foretrukne estere inkluderer metylestere. Dessuten inkluderer eksempler på egnede estere slike estere hvor én eller flere karboksylsubstituent er erstattet med *p*-metoksybenzyloksy-karbonyl, 2,4,6-trimetylbenzyloksy-karbonyl, 9-antryloksykarbonyl, CH₃SCH₂COO-, tetrahydrofur-2-yloksykarbonyl, tetrahydropyran-2-yloksy-karbonyl, fur-2-yloksykarbonyl, benzoylmetoksy-karbonyl, *p*-nitrobenzyloksy-karbonyl, 4-pyridylmetoksykarbonyl, 2,2,2-triklor-etoksykarbonyl, 2,2,2-tribrometoksykarbonyl, t-butyloksykarbonyl, t-amylloksykarbonyl, difenylmetoksykarbonyl, trifenylmetoksykarbonyl, adamantyloksy-karbonyl, 2-benzyloksyfenyloksykarbonyl, 4-metyltiofenyloksykarbonyl, eller tetrahydropyran-2-yloksykarbonyl.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er serotoninreseptormodulatorer, og som sådan, er forbindelsene nyttige i behandlingen av serotoninmedierte sykdomstilstander. Spesielt kan forbindelsene anvendes i fremgangsmåter for behandling eller forhindring

av CNS lidelser, slik som søvnforstyrrelser, depresjon/angst, generalisert angst lidelse, schizofreni, bipolare lidelser, kognitive lidelser, mild kognitive svekkelse, Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, psykotiske lidelser, fobiske lidelser, obsessiv-kompulsiv lidelse, stemningslidelser, post-traumatisk stress og andre stressrelaterte lidelser, migrene, smerte, spiseforstyrrelser, obesitet, seksuell dysfunksjon, metabolske forstyrrelser, hormonubalanse, hetetokter assosiert med menopause, alkoholmisbruk, legemiddelmisbruk, avhengighetslidelser inkludert legemiddelavhengighet og alkoholavhengighet, kvalme, inflammasjon, sentralt mediert hypertensjon, søvn/våken forstyrrelser, jetlag, og kroppsrytme abnormaliteter. Forbindelsene kan også anvendes i behandlingen og
 10 forhindringen av hypotensjon, perifere vaskulære lidelser, kardiovaskulært sjokk, nyre-
 lidelser, gastrisk motilitet, diaré, spastisk tykktarm, irritabel tarm lidelser, iskemier, septisk sjokk, urininkontinens, og andre lidelser relatert til de gastrointestinale og vaskulære systemer. I tillegg, kan forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes i fremgangsmåter for behandling eller forhindring av en rekke okulære lidelser inkludert
 15 glaukom, optisk nevritt, diabetisk retinopati, retinalt ødem, og aldersrelatert makulær degenerering.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er 5-HT₇ modulatorer og mange er 5-HT₇ antagonister. Som sådan er forbindelsene nyttige i fremgangsmåter for behandling eller
 20 forhindring av 5-HT₇-medierte sykdomstilstander. Hvis forbindelsene innehar betydelig 5-HT₇ antagonist aktivitet, kan de være spesielt nyttige i fremgangsmåter for behandling eller forhindring av depresjon/angst, søvn/våken forstyrrelser, jetlag, migrene, urininkontinens, gastrisk motilitet, og irritabel tarm lidelser.

Mange av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er 5-HT₂ modulatorer og mange er 5-HT₂ antagonister. Som sådan er forbindelsene nyttige i fremgangsmåter for behandling eller forhindring av 5-HT₂-medierte sykdommer og tilstander. Hvis forbindelsene innehar betydelig 5-HT₂ antagonist aktivitet, kan de være spesielt nyttige i fremgangsmåter for behandling eller forhindring av depresjon/angst, generalisert angst
 30 lidelse, schizofreni, bipolare lidelser, psykotiske lidelser, obsessiv-kompulsiv lidelse, stemningslidelser, post-traumatisk stress lidelser, søvnforstyrrelser, seksuell dysfunksjon, hetetokter assosiert med menopause, spiseforstyrrelser, migrene, avhengighetslidelser, og perifer vaskulær lidelser.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er 5-HT₆ modulatorer og mange er 5-HT₆ antagonister. Som sådan, forbindelsene er nyttig i fremgangsmåter for behandling eller forhindring 5-HT₆-medierte sykdomstilstander. Hvis forbindelsene innehar betydelig 5-

HT₆ antagonist aktivitet, kan de være spesielt nyttige i fremgangsmåter for behandling eller forhindring av schizofreni, kognitive lidelser, mild kognitiv svekkelse, Alzheimers sykdom, og Parkinsons sykdom.

- 5 Nevnte fremgangsmåter for behandling og forhindring omfatter trinnet med å administrere til et pattedyr som lider derav, av en effektiv mengde av minst én forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse.

Foreliggende oppfinnelse vedrører også behandling eller forhindring av en
 10 serotoninmediert sykdom eller tilstand med en kombinasjonsterapi, som omfatter å administrere minst én forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse i kombinasjon med ett eller flere nevroaktive midler. Egnede nevroaktive midler inkluderer: Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer), anti-psykotika, norepinefrinreopptakshemmere (NRIer), sedativer, monoaminoksidasehemmere (MAOIer), og trisykliske antidepressiva (TCAer).
 15 I en annen utførelsesform, inkluderer foreliggende oppfinnelse sammensetninger som omfatter minst én forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse og ett eller flere nevroaktive middel(er).

Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kan administreres i farmasøytiske sammensetninger for å behandle pasienter (mennesker og andre pattedyr) med lidelser mediert av serotoninreseptoren. Oppfinnelsen viser derfor farmasøytiske sammensetninger som inneholder minst én forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse og en farmasøytisk akseptabel bærer. En sammensetning ifølge oppfinnelsen kan videre inkludere minst ett annet terapeutisk middel (for eksempel, en kombinasjonsformulering eller kombinasjon
 25 av forskjellig formulerte aktive midler for anvendelse i en kombinasjonsterapimetode).

Foreliggende oppfinnelse viser også fremgangsmåter for anvendelse eller fremstilling eller formulering av slike farmasøytiske sammensetninger. De farmasøytiske sammensetninger kan fremstilles ved anvendelse av konvensjonelle farmasøytiske eksipienser og komponderingsteknikker kjent for fagfolk for fremstilling av doseringsformer. Det
 30 antas at forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan administreres ved oral, parenteral, rektal, topisk, eller okulære ruter, eller ved inhalering. Preparater kan også designes til å gi langsom frigivelse av den aktive ingrediens. Preparatet kan være i form av tabletter, kapsler, doseposere, vialer, pulvere, granulater, pastiller, pulvere for rekonstitusjon,
 35 flytende preparater, eller suppositorier. Foretrukket kan forbindelser administreres ved intravenøs infusjon eller topisk administrasjon, men mer foretrukket ved oral administrasjon.

For oral administrasjon kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen være tilveiebrakt i form av tabletter eller kapsler, eller som en løsning, emulsjon, eller suspensjon. Tabletter for oral anvendelse kan inkludere den aktive ingrediens blandet med farmasøytisk akseptable eksipienser slik som inerte fortynningsmidler, desintegrerende midler, bindemidler, smøremidler, søtstoffer, smaksstoffer, fargestoffer og konserveringsmidler. Egnede inerte fyllstoffer inkluderer natrium- og kalsiumkarbonat, natrium og kalsiumfosfat, laktose, stivelse, sukker, glukose, metylcellulose, magnesiumstearat, mannitol, sorbitol, og lignende; typiske flytende orale eksipienser inkluderer etanol, glyserol, vann og lignende. Stivelse, polyvinylpyrrolidon, natriumstivelse glykolat, mikrokrySTALLinsk cellulose, og algininsyre er egnede desintegrerende midler. Bindemidler kan inkludere stivelse og gelatin. Smøremidlet, hvis til stede, vil generelt være magnesiumstearat, stearinsyre eller talkum. Hvis ønsket, kan tablettene belegges med et materiale slik som glyceryl monostearat eller glyceryl distearat for å forsinke absorpsjon i mage- tarmsystemet, eller kan belegges med et enterisk belegg. Kapsler for oral anvendelse inkluderer harde gelatinkapsler hvori den aktive ingrediensen er blandet med et fast, halv-fast, eller flytende fortynningsmiddel, og myke gelatinkapsler hvori den aktive ingrediensen er blandet med vann, en olje slik som peanøttolje eller olivenolje, flytende paraffin, en blanding av mono- og diglyserider av fettsyrer med kort kjedelengde, polyetylglykol 400, eller propylenglykol.

Væsker for oral administrasjon kan være suspensjoner, løsninger, emulsjoner eller sirupper eller kan presenteres som et tørt produkt for rekonstitusjon med vann eller andre egnet vehikler før anvendelse. Sammensetninger av slik væske kan inneholde farmasøytisk akseptable eksipienser slik som suspenderingsmidler (for eksempel, sorbitol, metylcellulose, natriumalginat, gelatin, hydroksyetylcellulose, karboksymetylcellulose, aluminiumstearatgel og lignende); ikke-vandige vehikler, som inkluderer oljer (for eksempel, mandelolje eller fraksjonert kokosnøttolje), propylenglykol, etylalkohol eller vann; konserveringsmidler (for eksempel, metyl eller propyl p-hydroksybenzoat eller sorbinsyre); fuktemidler slik som lecitin; og, hvis nødvendig, smaks- eller fargestoffer.

Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan også administreres ved ikke-orale ruter. Sammensetningene kan formuleres for rektal administrasjon som et suppositorium. For parenteral anvendelse, inkludert intravenøse, intramuskulære, intraperitoneale, eller subkutane ruter, vil forbindelsene ifølge oppfinnelsen generelt tilveiebringes i sterile vandige løsninger eller suspensjoner, bufret til en passende pH og isotonisitet eller i parenteralt akseptabel olje. Egnede vandige vehikler inkluderer Ringers løsning og isotonisk

natriumklorid. Slike former vil presenteres i enhetsdoseform slik som ampuller eller engangsinjeksjonsanordninger, i multi-dose former slik som vialer som den passende dose kan trekkes ut fra, eller i en fast form eller pre-konsentrat som kan anvendes for å fremstille en injiserbar formulering. En annen administrasjonsmåte for forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan utnytte en plasterformulering for å bevirke transdermal levering. Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan også administreres ved inhalering, via de nasale eller orale ruter ved anvendelse av en sprayformulering bestående av forbindelsen ifølge oppfinnelsen og en egnet bærer.

10 Innen faget er det kjent fremgangsmåter for å bestemme doser for terapeutiske (behandlende) og profylaktiske (forebyggende) formål for de farmasøytiske sammensetninger eller legemiddelkombinasjoner ifølge foreliggende oppfinnelse, enten de er formulert i den samme sammensetningen eller ikke. Det spesifikke doseringsnivå krevet for enhver spesiell pasient vil avhenge av en rekke faktorer, inkludert alvorligheten tilstanden som behandles, administrasjonsruten, og pasientens vekt. For terapeutiske formål, refererer "effektiv dose" eller "effektiv mengde" til den mengden av hver aktive forbindelse eller farmasøytiske middel, alene eller i kombinasjon, som utløser den biologiske eller medisinske respons i et vevssystem, dyr, eller menneske som søkes av en forsker, veterinær, lege, eller annen kliniker, som inkluderer lindring av symptomene på sykdommen eller lidelsen som behandles. For profylaktiske formål (dvs., forhindring eller inhibering av inntreden eller progresjonen av en lidelse), refererer uttrykket "effektiv dose" eller "effektiv mengde" til den mengden av hver aktive forbindelse eller farmasøytiske middel, alene eller i kombinasjon, som hos en pasient inhiberer inntreden eller progresjonen av en lidelse slik det søkes av en forsker, veterinær, lege, eller annen kliniker, 25 forsinkelsen av denne lidelsen medieres, minst delvis, av moduleringen av serotoninreseptoren. Fremgangsmåter for kombinasjonsterapi inkluderer samadministrering av en enkelt formulering som inneholder alle aktive midler; grunnleggende samtidig administrasjon av mer enn én formulering; og administrasjon av to eller flere aktive midler separat formulert.

30

Det antas at den daglig dose (enten den administreres som en enkelt dose eller som oppdelte doser) vil være i området 0,01 til 1000 mg per dag, mer vanlig fra 1 til 500 mg per dag, og vanligvis fra 10 til 200 mg per dag. Uttrykt som dosering per enhet kroppsvekt, vil en typisk dose forventes å være mellom 0,0001 mg/kg og 15 mg/kg, spesielt mellom 0,01 mg/kg og 7 mg/kg, og mest spesielt mellom 0,15 mg/kg og 2,5 mg/kg. 35

Foretrukket spenner orale doser fra omkring 0,05 til 200 mg/kg, daglig, tatt i 1 til 4 separate doser. Noen forbindelser ifølge oppfinnelsen kan bli oralt dosert i området på omkring 0,05 til omkring 50 mg/kg daglig, andre kan doseres ved 0,05 til omkring 20 mg/kg daglig, mens enda andre kan doseres ved 0,1 til omkring 10 mg/kg daglig. Infusjonsdoser kan spenne fra omkring 1 til 1000 µg/kg/min inhibitor, blandet sammen med en farmasøytisk bærer over en periode som spenner fra flere minutter til flere dager. For topisk administrasjon kan forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse blandes med en farmasøytisk bærer ved en konsentrasjon på omkring 0,1 % til omkring 10 % av legemiddel til vehikkel.

10

Eksempler

For å illustrere oppfinnelsen, er de følgende eksempler inkludert. Disse eksemplene begrenser ikke oppfinnelsen. De er bare ment å foreslå en fremgangsmåte for praktisk utførelse av oppfinnelsen.

15

Preparativ omvendt-fase HPLC ble utført som følger:

Metode A. Instrument, Hewlett Packard Serie 1100; Kolonne, Agilent ZORBAX® Bonus RP, 5 µm, 4,6x250 mm; Strømningshastighet, 1 ml/min; Deteksjon, λ = 220 & 254 nm; Gradient, 1 til 99 % acetonitril/vann, 0,05 % trifluoreddiksyre over 20 min.

20

Metode B. Instrument, Hewlett Packard HPLC; Kolonne, Agilent ZORBAX® Eclipse XDB-C8, 5 µm, 4,6x150 mm; Strømningshastighet, 1 ml/min; Deteksjon, λ = 220 & 254 nm; Gradient, 1 til 99 % acetonitril/vann, 0,05 % trifluoreddiksyre over 8 min.

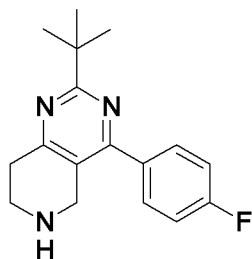
25 Massespektra ble oppnådd på en Agilent serie 1100 MSD ved anvendelse av elektro-sprayionisering (ESI) i enten positive eller negative moduser som indikert.

Tynnsjiktskromatografi ble utført ved anvendelse av Merck silikagel 60 F₂₅₄ 2,5 cm x 7,5 cm 250 µm eller 5,0 cm x 10,0 cm 250 µm forhåndsbelagte silikagelplater. Preparativ tynnsjiktskromatografi ble utført ved anvendelse av EM Science silikagel 60 F₂₅₄ 20 cm x 20 cm 0,5 mm forhåndsbelagte plater med en 20 cm x 4 cm konsentrerende sone.

30

NMR spektra ble oppnådd på enten en Bruker modell DPX400 (400 MHz), DPX500 (500 MHz), eller DPX600 (600 MHz) spektrometer. Formatet av ¹H NMR dataene under er: kjemiske skift i ppm nedfelts for tetrametylsilanreferansen (multiplisitet, koplingskonstant *J* i Hz, integrering).

35



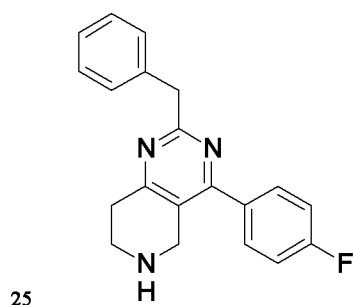
Eksempel 1; 2-tert-Butyl-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.

- 5 Trinn A. 2-tert-Butyl-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d] pyrimidin hydroklorid. Til en tert-BuOH (17 ml) løsning av 4-okso-piperidin-1,3-dikarboksylsyre-1-tert-butylester-3-etyler (2,18 g, 8,05 mmol), og 2,2-dimetyl-propionamidin hydroklorid (1,0 g, 7,3 mmol) ble det tilsatt Et₃N (3,0 ml, 22,0 mmol). Reaksjonsløsningen ble varmet ved tilbakeløp i 48 timer, avkjølt til rt, og konsentrert. Det resulterende faste stoff ble oppløst i CH₂Cl₂ og vasket med vann. Det vandige laget ble ekstrahert med CH₂Cl₂. De kombinerte organiske lagene ble tørket og konsentrert for å gi et gult fast stoff som ble trituret med Et₂O for å gi 1,74 g (70 %) av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. MS (ESI): eksakt masse ber. for C₁₆H₂₅N₃O₃, 307,19; m/z funnet, 308,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 4,35 (s, 2H), 3,68-3,67 (m, 2H), 2,74-2,65 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,37 (s, 9H).

- Trinn B. 2-tert-Butyl-4-trifluormetansulfonyloksy-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]-pyrimidin-6-karboksylsyre tert-butylester. Til en 0°C løsning av produktet fra Trinn A (1,0 g, 3,25 mmol) i CH₂Cl₂ (16 ml) ble det tilsatt Et₃N (0,53 ml, 3,80 mmol) og tri-
20 fluormetansulfonsyreanhydrid (0,64 ml, 3,8 mmol) dråpevis over 10 min. Etter 2 timer ved 0°C, ble blandingen fortynnet med CH₂Cl₂ og vasket med vann. Det vandige laget ble ekstrahert med CH₂Cl₂. De kombinerte organiske lagene ble tørket og konsentrert. Den resulterende resten ble rensset via SiO₂ kromatografi (10-30 % EtOAc/heksaner) for å gi 1,28 g (91 %) av tittelforbindelsen. MS (ESI): eksakt masse ber. for
25 C₁₇H₂₄F₃N₃O₃S, 439,14; m/z funnet, 440,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 4,56 (s, 2H), 3,77 (t, J = 5,7, 2H), 2,99-2,95 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,36 (s, 9H).

Trinn C. 2-tert-Butyl-4-(4-fluor-fenyl)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyre tert-butylester. Til produktet fra Trinn B (0,17 g, 0,39 mmol) ble det tilsatt 4-fluorfenylborsyre (0,082 g, 0,586 mmol), K_3PO_4 (0,124 g, 0,584 mmol), $Pd(Cl)_2dppf \cdot CH_2Cl_2$ (0,018 g, 0,022 mmol) og dppf (0,008 g, 0,014 mmol). Blandingen ble evakuert med N_2 , dioksan (4 ml) ble tilsatt og blandingen ble varmet opp ved tilbakeløp i 2 timer. Etter avkjøling til romtemperatur (rt), ble blandingen fortynnet med Et_2O , filtrert gjennom en liten SiO_2 plugg, og filtratet ble konsentrert. Den resulterende resten ble rensed via SiO_2 kromatografi (5-30 % $EtOAc$ /heksaner) for å gi 0,134 g (89 %) av tittelforbindelsen. MS (ESI): eksakt masse ber. for $C_{22}H_{28}FN_3O_2$, 385,22; m/z funnet, 386,4 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7,60 (dd, $J = 5,4, 8,8, 2H$), 7,17-7,14 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,76 (t, $J = 6,1, 2H$), 3,09 (t, $J = 6,1, 2H$), 1,44 (s, 9H), 1,41 (s, 9H).

Trinn D. 2-tert-Butyl-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin hydroklorid. Til en $EtOAc$ løsning av produktet fra Trinn D (0,130 g, 0,337 mmol) ble det tilsatt 4 M HCl i dioksan. Etter omrøring i 18 timer ble de flyktige forbindelsene fjernet og det faste stoffet fordelt mellom vann og $EtOAc$. Det vandige laget ble gjort basisk med 1 N $NaOH$ og ekstrahert med $EtOAc$ (2X). De kombinerte organiske lagene ble tørket med $MgSO_4$, filtrert og konsentrert. Den resulterende resten ble rensed via SiO_2 kromatografi (1-7 % 2 M NH_3 i $MeOH/CH_2Cl_2$) for å gi 0,079 g (82 %) av tittelforbindelsen. Det tilsvarende HCl saltet ble oppnådd etter behandling av den frie basen i Et_2O med 1 M HCl i Et_2O . MS (ESI): eksakt masse ber. for $C_{17}H_{20}FN_3$, 285,16; m/z funnet, 286,4 $[M+H]^+$. 1H NMR ($DMSO-d_6$): 9,74 (s, 2H), 7,71 (dd, $J = 5,5, 8,6, 2H$), 7,42 (d, $J = 8,8, 2H$), 4,31 (m, 2H), 3,49-3,48 (m, 2H), 3,16 (t, $J = 6,2, 2H$), 1,38 (s, 9H).



Eksempel 2; 2-Benzyl-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.
Trinn A. 2-Benzyl-4-trifluormetansulfonyloksy-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyre tert-butylester. Til en løsning av 2-benzyl-4-hydroksey-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-karboksylysyre tert-butylester (2,0 g, 5,9 mmol; fremstilt fra 2-fenyl-acetamidin hydroklorid som beskrevet i eksempel 1, Trinn A) i THF (15 ml) ble det tilsatt $KOtBu$ (0,408 g, 3,6 mmol). Etter 15 min, ble blandingen

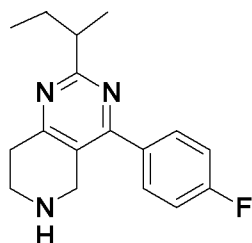
behandlet med *N*-fenyl-bis(trifluormetansulfonimid) (1,18 g, 3,3 mmol) og blandingen ble omrørt i 18 timer. Blandingen ble fortynnet med vann og ekstrahert med EtOAc (2x). De kombinerte organiske lagene ble tørket og konsentrert. Den resulterende resten ble renset via SiO₂ kromatografi (10-40 % EtOAc/heksaner) for å gi 1,15 g (81 %) av tittelforbindelsen som var forurenset med biprodukter fra *N*-fenyl-bis(trifluormetansulfonimid).

Trinn B. 2-Benzyl-4-(4-fluor-fenyl)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-karbonsyre tert-butylester. Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i eksempel 1,

10 Trinn C. MS (ESI): eksakt masse ber. for C₂₅H₂₆FN₃O₂, 419,20; *m/z* funnet, 420,5 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 7,53 (dd, *J* = 5,3, 8,7, 2H), 7,43-7,41 (m, 2H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,23-7,14 (m, 3H), 4,55 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,75 (t, *J* = 6,1, 2H), 3,00 (t, *J* = 6,0, 2H), 1,43 (s, 9H).

15 Trinn C. 2-Benzyl-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin. En løsning av produktet fra Trinn B (0,131 g, 0,312 mmol) i CH₂Cl₂ ble behandlet med TFA. Etter omrøring i 4 timer, ble blandingen konsentrert og fordelt mellom mettet (satd.) aq. NaHCO₃ og CH₂Cl₂ (2x). De kombinerte organiske lagene ble tørket og konsentrert. Den resulterende resten ble renset via SiO₂ kromatografi (1-7 % 2 M NH₃ i MeOH/CH₂Cl₂) for å gi 0,084 g (84 %) av tittelforbindelsen. MS (ESI): eksakt masse ber. for C₂₀H₁₈FN₃, 319,15; *m/z* funnet, 320,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 7,51 (dd, *J* = 5,4, 8,8, 2H), 7,41 (d, *J* = 7,4, 2H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,15 (dd, *J* = 8,7, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,24 (t, *J* = 6,1, 2H), 2,97 (t, *J* = 6,1, 2H).

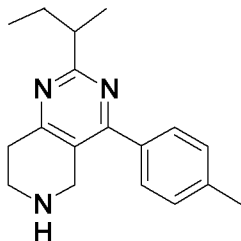
25 Med mindre noe annet er spesifisert, ble forbindelsene i eksemplene 3-57 fremstilt ved anvendelse av fremgangsmåter lignende de beskrevet i eksemplene 1 og 2, ved å utnytte de passende β-ketoestere, amidin hydroklorider, og arylborsyrer.



30 Eksempel 3; 2-sec-Butyl-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin hydroklorid.

MS (ESI): eksakt masse ber. for C₁₇H₂₀FN₃, 285,16; *m/z* funnet, 286,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆): 9,72 (s, 2H), 7,69 (dd, *J* = 5,5, 8,8, 2H), 7,42 (dd, *J* = 8,8, 2H), 4,33-

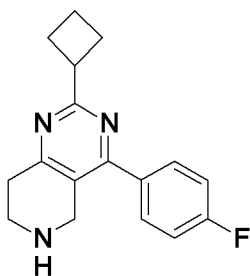
4,27 (m, 2H), 3,52-3,44 (m, 2H), 3,16 (t, $J = 6,4$, 2H), 2,96-2,88 (m, 1H), 1,88-1,77 (m, 1H), 1,66-1,56 (m, 1H), 1,26 (d, $J = 6,9$, 3H), 0,83 (t, $J = 7,4$, 3H).



5 Eksempel 4; 2-sec-Butyl-4-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin hydroklorid.

MS (ESI): eksakt masse ber. for $C_{21}H_{21}N_3$, 281,19; m/z funnet, 282,5 $[M+H]^+$. 1H

NMR (DMSO- d_6): 9,69 (s, 2H), 7,52 (d, $J = 8,1$, 2H), 7,38 (d, $J = 7,4?$, 2H), 4,33-4,26 (m, 2H), 3,52-3,54 (m, 2H), 3,15 (t, $J = 6,3$, 2H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,88-1,77 (m, 1H), 1,67-1,55 (m, 1H), 1,26 (d, $J = 6,9$, 3H), 0,83 (t, $J = 7,4$, 3H).

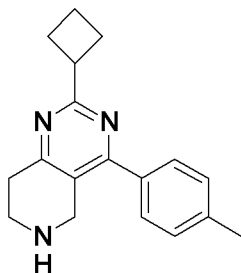


15 Eksempel 5; 2-Cyklobutyl-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin hydroklorid.

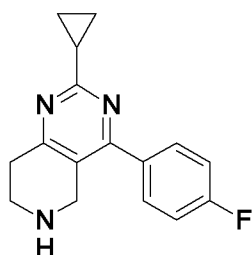
MS (ESI): eksakt masse ber. for $C_{17}H_{18}FN_3$, 283,15; m/z funnet, 284,3 $[M+H]^+$. 1H

NMR (DMSO- d_6): 9,72 (m, 2H), 7,70 (dd, $J = 5,5$, 8,8, 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, $J = 6,4$, 2H), 2,42-2,27 (m, 4H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H).

20



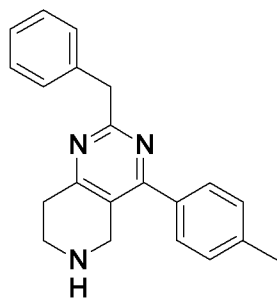
Eksempel 6; 2-Cyklobutyl-4-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.



Eksempel 7; 2-Cyklopropyl-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin.

MS (ESI): eksakt masse ber. for $C_{16}H_{16}FN_3$, 269,13; m/z funnet, 270,3 $[M+H]^+$. 1H

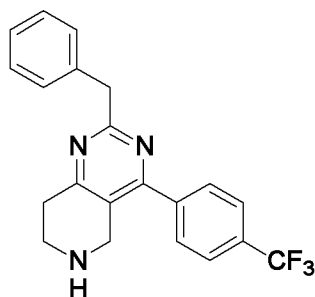
- 5 NMR (DMSO- d_6): 9,81 (m, 2H), 7,67 (dd, $J = 5,4, 8,6$, 2H), 7,40 (dd, $J = 8,8$, 2H), 4,26-4,22 (m, 2H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,11 (t, $J=6,3$, 2H), 2,24-2,19 (m, 1H), 1,08-1,01 (m, 4H).



- 10 Eksempel 8; 2-Benzyl-4-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.

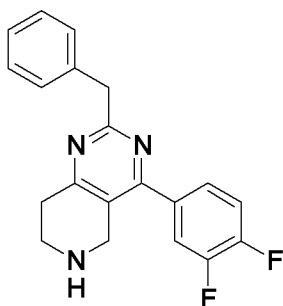
MS (ESI): eksakt masse ber. for $C_{21}H_{21}N_3$, 315,17; m/z funnet, 316,4 $[M+H]^+$. 1H

NMR ($CDCl_3$): 7,43-7,41 (m, 4H), 7,30-7,25 (m, 4H), 7,21-7,18 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,23 (t, $J = 6,1$, 2H), 2,96 (t, $J = 6,1$, 2H), 2,40 (s, 3H).

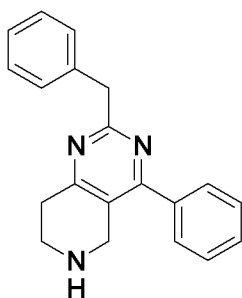


15

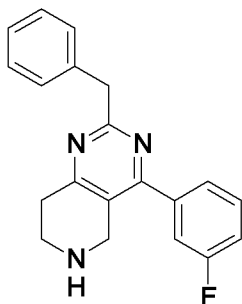
Eksempel 9; 2-Benzyl-4-(4-trifluormetyl-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin.



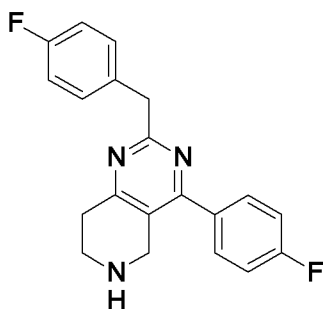
Eksempel 10; 2-Benzyl-4-(3,4-difluor-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.



5 Eksempel 11; 2-Benzyl-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.



Eksempel 12; 2-Benzyl-4-(3-fluor-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.



10

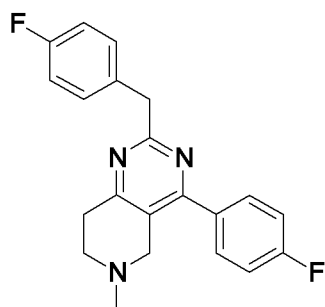
Eksempel 13; 2-(4-Fluor-benzyl)-4-(4-fluor-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin.

MS (ESI): eksakt masse ber. for $C_{20}H_{17}F_2N_3$, 337,14; m/z funnet, 338,4 $[M+H]^+$. 1H

NMR ($CDCl_3$): 7,53-7,49 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 2H), 6,99-6,95 (m,

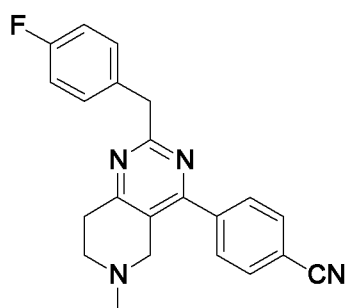
15

2H), 4,23 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,25 (t, $J = 6,1$, 2H), 2,97 (t, $J = 6,1$, 2H).

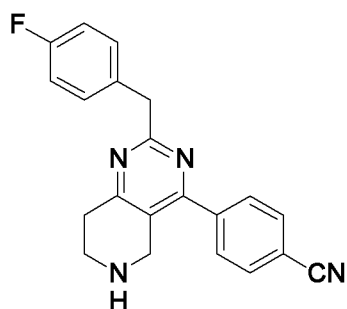


Eksempel 14; 2-(4-Fluor-benzyl)-4-(4-fluor-fenyl)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido-[4,3-d]pyrimidin.

5

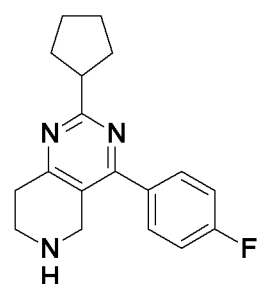


Eksempel 15; 4-[2-(4-Fluor-benzyl)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl]-benzonitril.



10

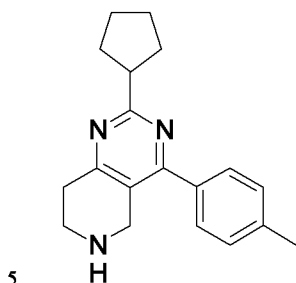
Eksempel 16; 4-[2-(4-Fluor-benzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl]-benzonitril.



15

Eksempel 17; 2-Cyklopenty-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin.

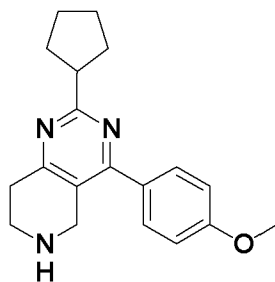
MS (ESI): eksakt masse ber. for $C_{18}H_{20}FN_3$, 297,16; m/z funnet, 298,4 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7,55 (dd, $J = 5,4, 8,8$, 2H), 7,15 (t, $J = 8,8$, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,36-3,28 (m, 1H), 3,26 (t, $J = 6,1$, 2H), 2,97 (t, $J = 6,1$, 2H), 2,12-1,64 (m, 8H).



Eksempel 18; 2-Cyklopentyl-4-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.

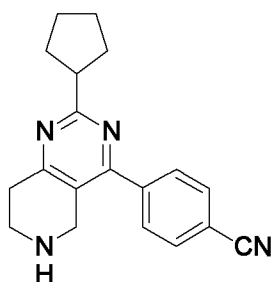
MS (ESI): eksakt masse ber. for $C_{19}H_{23}N_3$, 293,19; m/z funnet, 294,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7,55 (dd, $J = 5,4, 8,8$, 2H), 7,15 (t, $J = 8,8$, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,36-3,27 (m, 1H), 3,26 (t, $J = 6,1$, 2H), 2,97 (t, $J = 6,1$, 2H), 2,12-1,64 (m, 8H).

10

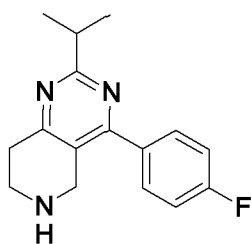


Eksempel 19; 2-Cyklopentyl-4-(4-metoksy-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin.

15



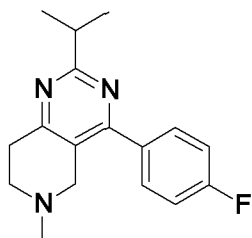
Eksempel 20; 4-(2-Cyklopentyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)-benzo-nitril.



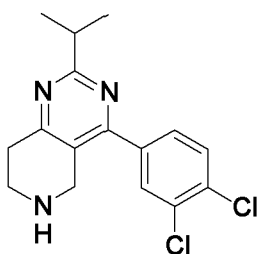
Eksempel 21; 4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin hydroklorid.

MS (ESI): eksakt masse ber. for $C_{16}H_{18}FN_3$, 271,15; m/z funnet, 272,4 $[M+H]^+$. 1H

5 NMR (MeOH- d_4): 7,75-7,70 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,72-3,68 (m, 2H), 3,37-3,32 (m, 2H), 3,30-3,22 (m, 1H), 1,39 (d, J = 6,9, 6H).



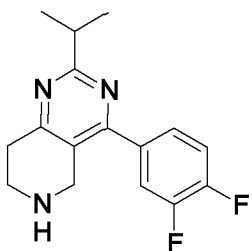
Eksempel 22; 4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-
10 d]pyrimidin.



Eksempel 23; 4-(3,4-Diklor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin hydroklorid.

15 MS (ESI): eksakt masse ber. for $C_{16}H_{17}Cl_2N_3$, 321,08; m/z funnet, 322,3 $[M+H]^+$. 1H

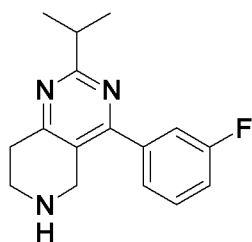
NMR (MeOH- d_4): 7,86-7,84 (m, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,71-3,67 (m, 2H), 3,35-3,32 (m, 2H), 3,29-3,21 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,9, 6H).



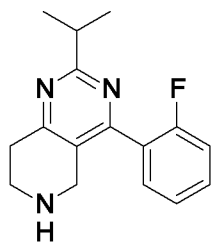
Eksempel 24; 4-(3,4-Difluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin hydroklorid.

MS (ESI): eksakt masse ber. for $C_{16}H_{17}F_2N_3$, 289,14; m/z funnet, 290,4 $[M+H]^+$. 1H

NMR (MeOH- d_4): 7,67-7,62 (m, 1H), 7,54-7,47 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,71-3,67 (m,
5 2H), 3,35-3,32 (m, 2H), 3,29-3,21 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,9, 6H).

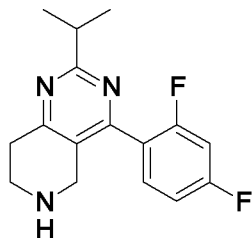


Eksempel 25; 4-(3-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.

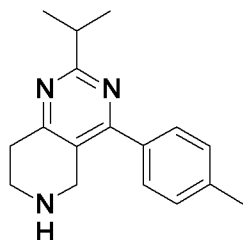


10

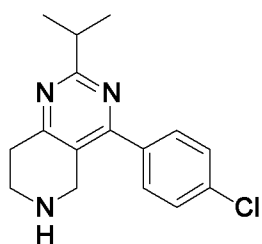
Eksempel 26; 4-(2-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.



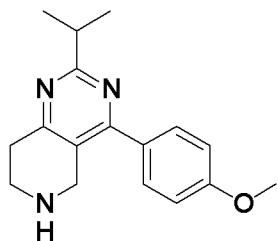
Eksempel 27; 4-(2,4-Difluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-
15 pyrimidin.



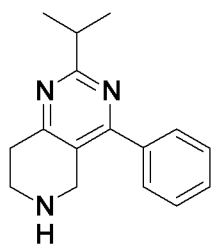
Eksempel 28; 2-Isopropyl-4-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.



Eksempel 29; 4-(4-Klor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.

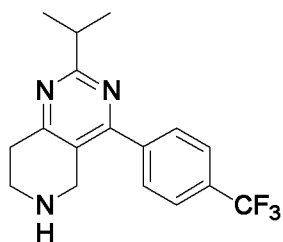


5 Eksempel 30; 2-Isopropyl-4-(4-metoksy-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin.

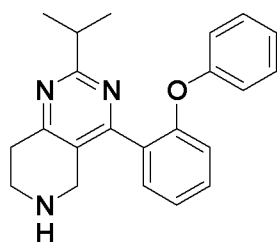


Eksempel 31; 2-Isopropyl-4-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.

10

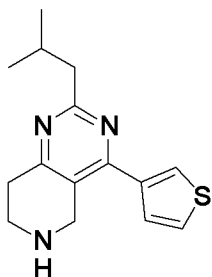


Eksempel 32; 2-Isopropyl-4-(4-trifluormetyl-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin.



15

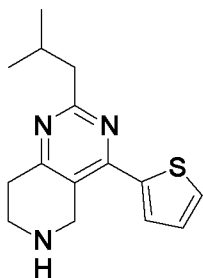
Eksempel 33; 2-Isopropyl-4-(2-fenoksy-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin.



Eksempel 34; 2-Isobutyl-4-tiofen-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.

MS (ESI): eksakt masse ber. for $C_{15}H_{19}N_3S$, 273,13; m/z funnet, 274,1 $[M+H]^+$. 1H

5 NMR ($CDCl_3$): 7,67 (dd, $J = 1,3, 2,9$, 1H), 7,52 (dd, $J = 1,3, 5,0$, 1H), 7,40 (dd, $J = 2,9, 5,0$, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,2 (t, $J = 6,1$, 2H), 2,96 (t, $J = 6,1$, 2H), 2,80 (d, $J = 7,3$, 2H), 2,35-2,25 (m, 1H), 0,98 (d, $J = 6,7$, 6H).

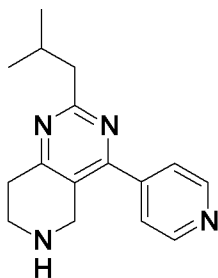


10 Eksempel 35; 2-Isobutyl-4-tiofen-2-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.

MS (ESI): eksakt masse ber. for $C_{15}H_{19}N_3S$, 273,13; m/z funnet, 274,1 $[M+H]^+$. 1H

NMR ($CDCl_3$): 7,52 (dd, $J = 1,0, 5,1$, 1H), 7,48 (dd, $J = 1,0, 3,8$, 1H), 7,16 (dd, $J = 3,8, 5,1$, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,27 (t, $J = 6,0$, 2H), 2,96 (t, $J = 6,0$, 2H), 2,78 (d, $J = 7,3$, 2H), 2,36-2,26 (m, 1H), 0,99 (d, $J = 6,7$, 6H).

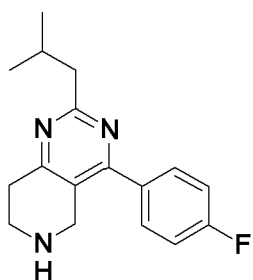
15



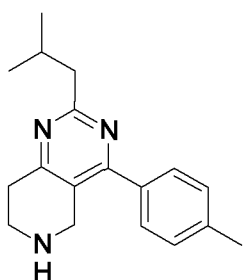
Eksempel 36; 2-Isobutyl-4-pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.

MS (ESI): eksakt masse ber. for $C_{16}H_{20}N_4$, 268,17; m/z funnet, 269,2 $[M+H]^+$. 1H

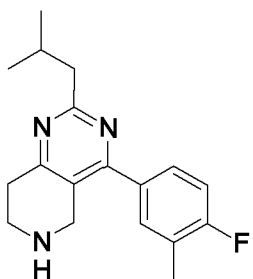
20 NMR ($CDCl_3$): 8,75-8,74 (m, 2H), 7,44-7,43 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,28 (t, $J = 6,0$, 2H), 3,01 (t, $J = 6,0$, 2H), 2,83 (d, $J = 7,3$, 2H), 2,34-2,23 (m, 1H), 0,98 (d, $J = 6,7$, 6H).



Eksempel 37; 4-(4-Fluor-fenyl)-2-isobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.

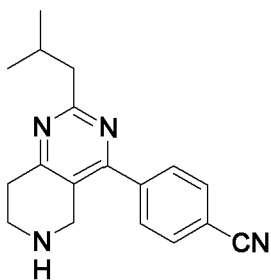


5 Eksempel 38; 2-Isobutyl-4-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.

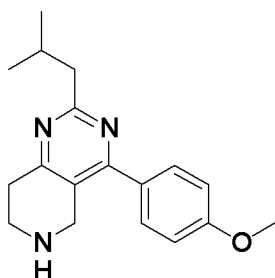


Eksempel 39; 4-(4-Fluor-3-metyl-fenyl)-2-isobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin.

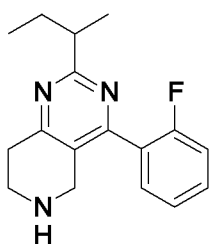
10



Eksempel 40; 4-(2-Isobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)-benzonitril.



Eksempel 41; 2-Isobutyl-4-(4-metoksy-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin.

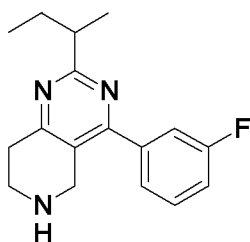


5

Eksempel 42; 2-sec-Butyl-4-(2-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin hydroklorid.

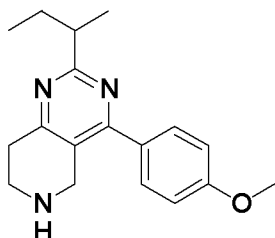
MS (ESI): eksakt masse ber. for $C_{17}H_{20}FN_3$, 285,16; m/z funnet, 286,4 $[M+H]^+$. 1H NMR (DMSO- d_6): 9,62 (s, 2H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,51-7,39 (m, 3H), 4,08-4,06 (m, 2H), 3,55-3,47 (m, 2H), 3,17 (dd, $J = 6,3$, 2H), 2,93 (tq, $J = 6,9$, 7,4, 1H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,66-1,55 (m, 1H), 1,25 (d, $J = 6,9$, 3H), 0,82 (t, $J = 7,4$, 3H).

10

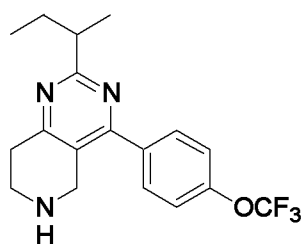


Eksempel 43; 2-sec-Butyl-4-(3-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.

15

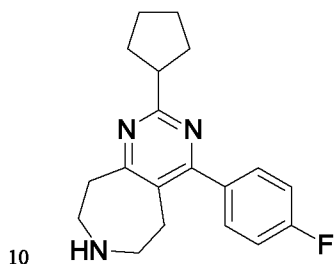


Eksempel 44; 2-sec-Butyl-4-(4-metoksy-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin.



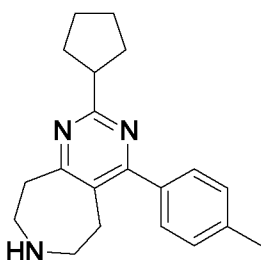
Eksempel 45; 2-sec-Butyl-4-(4-trifluormetoksy-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin.

- 5 De følgende eksempler 46-57 ble fremstilt som beskrevet i eksemplene 1 og 2, ved å substituere 5-okso-azepan-1,4-dikarboksylsyre 1-tert-butylester 4-etylester (J. Het. Chem. 1992, 29(4), 779-786) for 4-okso-piperidin-1,3-dikarboksylsyre 1-tert-butylester 3-etylester.



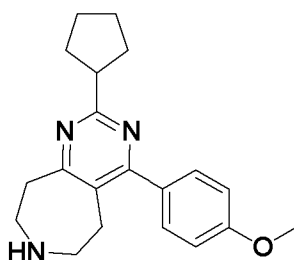
10 Eksempel 46; 2-Cyklopentyl-4-(4-fluor-fenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]-azepin.

MS (ESI): eksakt masse ber. for $C_{19}H_{22}FN_3$, 311,18; m/z funnet, 312,4 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7,46 (dd, $J = 5,4, 8,6$, 2H), 7,14 (dd, $J = 8,7$, 2H), 3,32-3,26 (m, 1H),
 15 3,18-3,16 (m, 2H), 3,07-3,05 (m, 2H), 2,96-2,92 (m, 4H), 2,12-2,06 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,87-1,80 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 2H).



Eksempel 47; 2-Cyklopentyl-4-p-tolyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin.

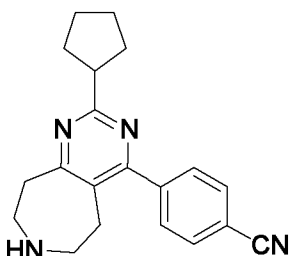
- 20 MS (ESI): eksakt masse ber. for $C_{20}H_{25}N_3$, 307,2; m/z funnet, 308,4 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7,37 (d, $J = 8,1$, 2H), 7,26 (m, 2H), 3,32-3,26 (m, 1H), 3,17-3,15 (m, 2H), 3,07-3,05 (m, 2H), 2,94 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,11-2,05 (m, 2H), 2,0-1,93 (m, 2H), 1,86-1,79 (m, 2H), 1,71-1,62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



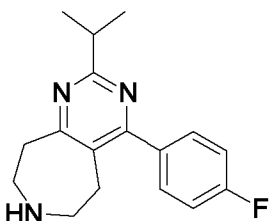
Eksempel 48; 2-Cyklopentyl-4-(4-metoksy-fenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido-[4,5-d]azepin.

MS (ESI): eksakt masse ber. for $C_{20}H_{25}N_3O$, 323,2; m/z funnet, 324,5 $[M+H]^+$. 1H

- 5 NMR ($CDCl_3$): 7,44 (d, $J = 8,9$, 2H), 6,98 (d, $J = 8,9$, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,35-3,26 (m, 1H), 3,17-3,15 (m, 2H), 3,07-3,05 (m, 2H), 2,12-2,05 (m, 2H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,87-1,80 (m, 2H), 1,71-1,64 (m, 2H).



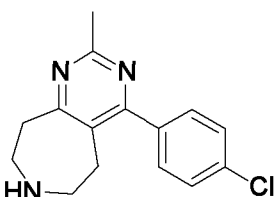
- 10 Eksempel 49; 4-(2-Cyklopentyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl)-benzonitril.



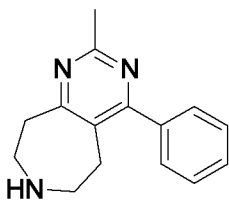
- 15 Eksempel 50; 4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]-azepin hydroklorid.

MS (ESI): eksakt masse ber. for $C_{17}H_{20}FN_3$, 285,16; m/z funnet, 286,2 $[M+H]^+$. 1H

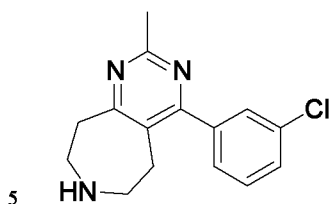
NMR ($MeOH-d_4$): 7,76-7,71 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 2H), 3,69-3,65 (m, 2H), 3,63-3,59 (m, 2H), 3,49-3,45 (m, 2H), 3,42-3,34 (m, 3H), 1,45 (d, $J = 6,9$, 6H).



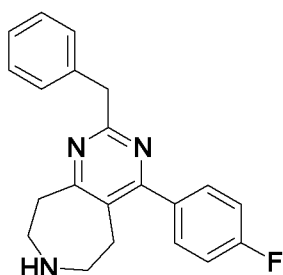
- 20 Eksempel 51; 4-(4-Klor-fenyl)-2-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin.



Eksempel 52; 2-Metyl-4-fenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin.

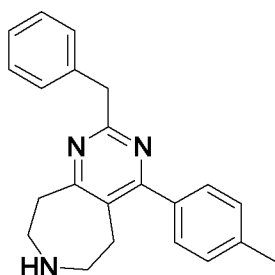


Eksempel 53; 4-(3-Klor-fenyl)-2-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin.

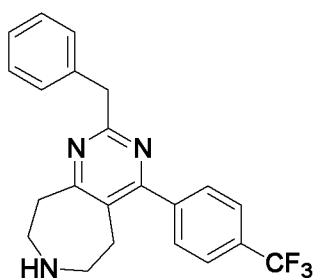


Eksempel 54; 2-Benzyl-4-(4-fluor-fenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin.

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



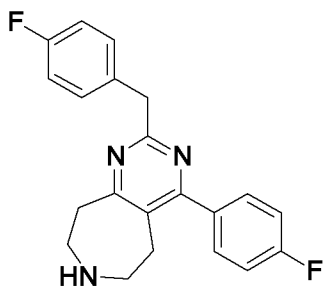
- Eksempel 55; 2-Benzyl-4-p-tolyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin.
MS (ESI): eksakt masse ber. for $C_{22}H_{23}N_3$, 329,19; m/z funnet, 330,5 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7,45-7,43 (m, 2H), 7,35-7,33 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 4H), 7,22-7,19 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,17-3,15 (m, 2H), 3,05-3,03 (m, 2H), 2,41 (s, 3H).



Eksempel 56; 2-Benzyl-4-(4-trifluormetyl-fenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin.

MS (ESI): eksakt masse ber. for $C_{22}H_{20}F_3N_3$, 383,16; m/z funnet, 384,4 $[M+H]^+$. 1H

5 NMR ($CDCl_3$): 7,72 (d, J = 8,1, 2H), 7,55 (d, J = 8,0, 2H), 7,43 (d, J = 7,5, 2H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,23-7,20 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,20-3,18 (m, 2H), 3,06-3,04 (m, 2H), 2,95-2,93 (m, 2H), 2,90-2,88 (m, 2H).

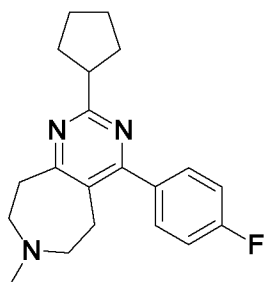


10 Eksempel 57; 2-(4-Fluor-benzyl)-4-(4-fluor-fenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin.

MS (ESI): eksakt masse ber. for $C_{21}H_{19}F_2N_3$, 351,15; m/z funnet, 352,4 $[M+H]^+$. 1H

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

15



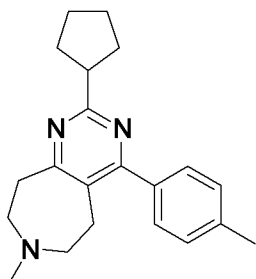
Eksempel 58; 2-Cyklopentyl-4-(4-fluor-fenyl)-7-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin.

Til en løsning av 2-cyklopentyl-4-(4-fluor-fenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido

20 [4,5-d]azepin (0,035 g, 0,112 mmol) i MeOH (1 ml) ble det tilsatt formaldehyd (37 % i vann; 0,10 ml) og $NaBH(OAc)_3$ (0,032 g, 0,151 mmol). Etter at reaksjonen ble vurdert som fullstendig, ble blandingen fortynnet med 1 N NaOH og ekstrahert med CH_2Cl_2

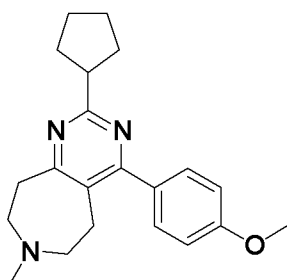
(3X). De kombinerte organiske lagene ble tørket og konsentrert. Den resulterende resten ble rensed via SiO₂ kromatografi (1-7 % 2 M NH₃ i MeOH/CH₂Cl₂) for å gi 0,031 g (87 %) av tittelforbindelsen. MS (ESI): eksakt masse ber. for C₂₀H₂₄FN₃, 325,20; m/z funnet, 326,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 7,47 (dd, J = 5,4, 8,8, 2H), 7,15 (t, J = 8,7, 2H), 3,38-3,30 (m, 1H), 3,20 (dd, J = 4,1, 6,3, 2H), 2,97 (dd, J = 4,2, 5,9, 2H), 2,71-2,70 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,12-2,05 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,87-1,79 (m, 2H), 1,73-1,63 (m, 2H).

De følgende forbindelser i eksemplene 59-62 ble fremstilt ved anvendelse av fremgangsmåter lignende de beskrevet i eksempel 58, ved å starte med de tilsvarende umetylerte azepiner fra de foregående eksempler.



Eksempel 59; 2-Cyklopentyl-7-metyl-4-p-tolyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]-azepin.

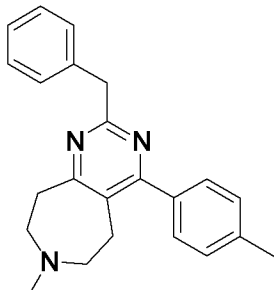
MS (ESI): eksakt masse ber. for C₂₁H₂₇N₃, 321,22; m/z funnet, 322,5 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 7,39-7,37 (m, 2H), 7,27-7,25 (m, 2H), 3,35-3,26 (m, 1H), 3,20-3,18 (m, 2H), 3,0-2,97 (m, 2H), 2,7-2,68 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,12-2,04 (m, 2H), 2,0-1,91 (m, 2H), 1,88-1,79 (m, 2H), 1,72-1,61 (m, 2H).



Eksempel 60; 2-Cyklopentyl-4-(4-metoksy-fenyl)-7-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin.

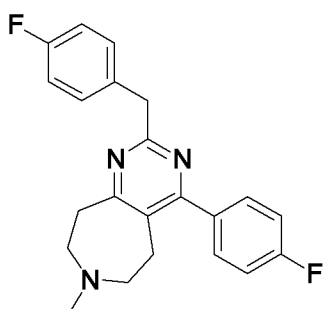
MS (ESI): eksakt masse ber. for C₂₁H₂₇N₃O, 337,22; m/z funnet, 338,5 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 7,44 (d, J = 8,8, 2H), 6,98 (d, J = 8,8, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,34-3,26 (m, 1H), 3,19 (dd, J = 4,2, 6,2, 2H), 3,01 (dd, J = 4,3, 5,5, 2H), 2,71-2,69 (m, 2H), 2,61 (m,

2H), 2,41 (s, 3H), 2,12-2,05 (m, 2H), 2,0-1,91 (m, 2H), 1,87-1,79 (m, 2H), 1,71-1,63 (m, 2H).



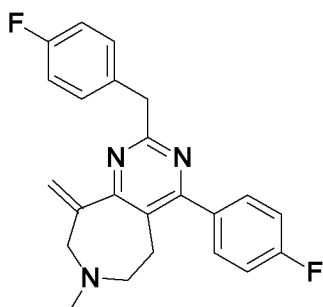
- 5 Eksempel 61; 2-Benzyl-7-metyl-4-p-tolyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin.
MS (ESI): eksakt masse ber. for $C_{23}H_{25}N_3$, 343,2; m/z funnet, 344,5 $[M+H]^+$. 1H NMR (CDCl₃): 7,43 (d, J = 7,3, 2H), 7,35 (d, J = 8,0, 2H), 7,30-7,25 (m, 4H), 7,21-7,19 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,18-3,16 (m, 2H), 2,97-2,95 (m, 2H), 2,66-2,65 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

10



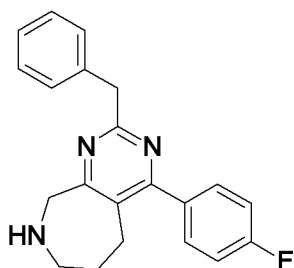
Eksempel 62; 2-(4-Fluor-benzyl)-4-(4-fluor-fenyl)-7-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin.

- MS (ESI): eksakt masse ber. for $C_{22}H_{21}F_2N_3$, 365,17; m/z funnet, 366,4 $[M+H]^+$. 1H
15 NMR (CDCl₃): 7,46-7,42 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 2H), 7,0-6,95 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,20-3,17 (m, 2H), 2,96-2,93 (m, 2H), 2,67-2,65 (m, 2H), 2,58-2,55 (m, 2H), 2,39 (s, 3H).



- 20 Eksempel 63; 2-(4-Fluor-benzyl)-4-(4-fluor-fenyl)-7-metyl-9-metylen-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin.

Til en løsning av 2-(4-fluor-benzyl)-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,8,9-tetrahydro-pyrimido-[4,5-d]azepin-7-karboksytsyre tert-butylester i maursyre ble det tilsatt paraformaldehyd (10 ekviv.). Blandingen ble varmet opp ved 80°C i 6 timer. Blandingen ble fortynnet med vann og gjort basisk til pH ~10 med 1 M NaOH. Blandingen ble ekstrahert med
 5 CH₂Cl₂, tørket og konsentrert. Kromatografi på SiO₂ (0-5 % 2 M NH₃ i MeOH/-CH₂Cl₂) ga den ønskede forbindelsen. 2-(4-Fluor-benzyl)-4-(4-fluor-fenyl)-7-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin ble også oppnådd. MS (ESI): eksakt masse ber. for C₂₃H₂₁F₂N₃, 377,17; m/z funnet, 378,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 7,50-7,46 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 2H), 6,99-6,94 (m, 4H), 6,03-6,01 (m,
 10 1H), 5,47-5,46 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,87-2,83 (m, 2H), 2,76-2,72 (m, 2H), 2,41 (s, 3H).



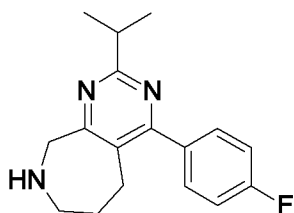
Eksempel 64; 2-Benzyl-4-(4-fluor-fenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-c]azepin
 15 hydroklorid.

Trinn A. 3-Okso-azepan-1,4-dikarboksytsyre 1-tert-butylester 4-etyler og 4-okso-azepan-1,3-dikarboksytsyre 1-tert-butylester 3-etyler. Til en 0°C løsning av 3-okso-piperidin-1-karboksytsyre tert-butylester (11,3 g, 56,7 mmol) i Et₂O (170 ml) ble det tilsatt BF₃•Et₂O (7,2 ml, 56,7 mmol) og etyl diazoacetat (7,2 ml, 68,0 mmol) dråpevis
 20 over 30 min. Etter ytterligere 1 time, ble satd. aq. NaHCO₃ tilsatt og løsningen ble omrørt i 1 time, så ekstrahert med Et₂O (2x). De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltløsning, tørket og konsentrert. Den resulterende resten ble rensert via SiO₂ kromatografi (10-30 % EtOAc/heksaner) for å gi 5,48 g (34 %) av 3-okso-azepan-1,4-dikarboksytsyre 1-tert-butylester 4-etyler. I tillegg ble 5,25 g (32 %) av den mer polare
 25 4-okso-azepan-1,3-dikarboksytsyre 1-tert-butylester 3-etyler isolert.

Trinn B. 2-Benzyl-4-(4-fluor-fenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-c]azepin. Tittelforbindelsen ble fremstilt fra 3-okso-azepan-1,4-dikarboksytsyre 1-tert-butylester 4-etyler ifølge fremgangsmåtene beskrevet i eksempel 1. MS (ESI): eksakt masse
 30 ber. for C₂₁H₂₀FN₃, 333,16; m/z funnet, 334,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆): 9,81 (m, 2H), 7,55 (dd, J = 5,5, 8,7, 2H), 7,40-7,35 (m, 4H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,22-7,19 (m,

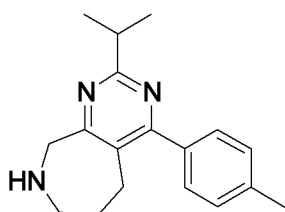
1H), 4,46-4,43 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,43-3,33 (m, 2H), 3,00-2,93 (m, 2H), 1,98-1,88 (m, 2H).

De følgende forbindelser i eksemplene 65-68 ble fremstilt ved anvendelse av fremgangsmåter lignende de beskrevet i eksempel 64.



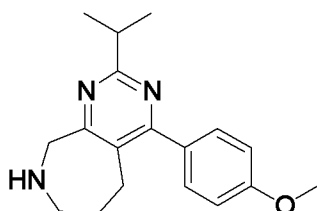
Eksempel 65; 4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-c]-azepin hydroklorid.

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

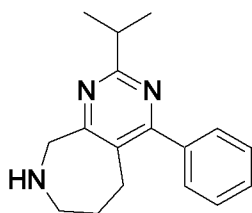


Eksempel 66; 2-Isopropyl-4-p-tolyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-c]azepin hydroklorid.

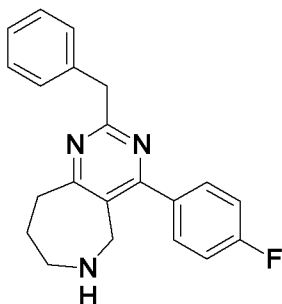
MS (ESI): eksakt masse ber. for $C_{18}H_{23}N_3$, 281,19; m/z funnet, 282,4 $[M+H]^+$. 1H NMR (DMSO- d_6): 9,80 (s, 2H), 7,41 (d, $J = 8,0$, 2H), 7,35 (d, $J = 8,0$, 2H), 4,46 (m, 2H), 3,50-3,36 (m, 2H), 3,18-3,10 (m, 1H), 3,90-2,98 (m, 2H), 2,8 (s, 3H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,29 (d, $J = 6,9$, 6H).



Eksempel 67; 2-Isopropyl-4-(4-metoksy-fenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-c]-azepin.

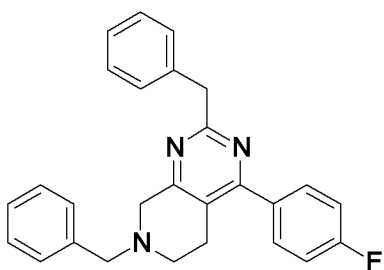


Eksempel 68; 2-Isopropyl-4-fenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-c]azepin.



5 Eksempel 69; 2-Benzyl-4-(4-fluor-fenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-1,3,6-triaza-benzocyklohepten hydroklorid.

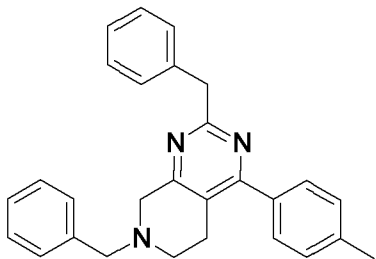
Tittelforbindelsen ble syntetisert som beskrevet i eksempel 64 ved anvendelse av 4-okso-azepan-1,3-dikarboksylysyre 1-tert-butylester 3-etyylester. MS (ESI): eksakt masse ber. for $C_{21}H_{20}FN_3$, 333,16; m/z funnet, 334,4 $[M+H]^+$. 1H NMR (DMSO- d_6): 9,59 (s, 2H), 7,66 (dd, $J = 5,5, 8,8$, 2H), 7,42-7,27 (m, 6H), 7,22-7,19 (m, 1H), 4,29-4,26 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,42-3,36 (m, 2H), 3,22-3,20 (m, 2H), 2,01-1,95 (m, 2H).



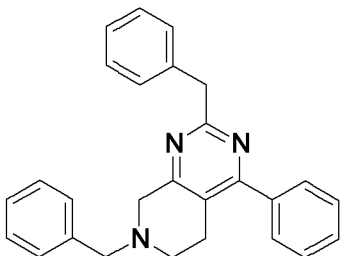
15 Eksempel 70; 2,7-Dibenzyl-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin hydroklorid.

Tittelforbindelsen ble syntetisert som beskrevet i eksempel 1, Trinnene A-C, ved anvendelse av 1-benzyl-3-okso-piperidin-4-karboksylysyre etylester hydroklorid. Rensing ble utført ved anvendelse av SiO_2 kromatografi (2 M NH_3 i MeOH/ CH_2Cl_2). MS (ESI): eksakt masse ber. for $C_{27}H_{24}FN_3$, 409,2; m/z funnet, 410,5 $[M+H]^+$. 1H NMR (MeOH- d_4): 7,74-7,70 (m, 2H), 7,66-7,63 (m, 2H), 7,56-7,53 (m, 3H), 7,36-7,18 (m, 7H), 4,59 (s, 2H), 4,49 (br s, 2H), 4,29 (s, 2H).

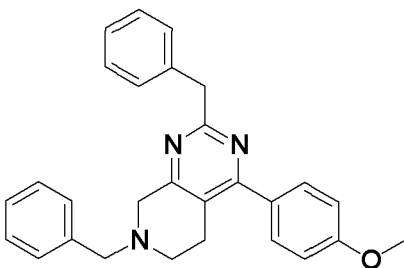
Forbindelsene i eksemplene 71-75 ble fremstilt ved anvendelse av fremgangsmåter lignende de beskrevet i eksempel 70.



5 Eksempel 71; 2,7-Dibenzyl-4-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin.

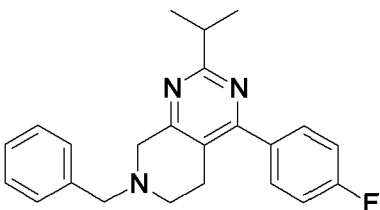


Eksempel 72; 2,7-Dibenzyl-4-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin.



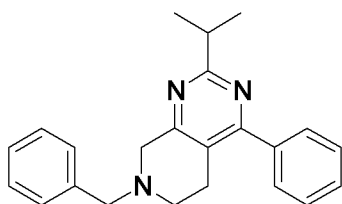
10

Eksempel 73; 2,7-Dibenzyl-4-(4-metoksy-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]-pyrimidin.

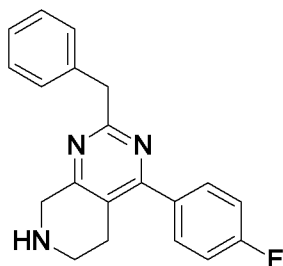


15

Eksempel 74; 7-Benzyl-4-(4-fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]-pyrimidin.



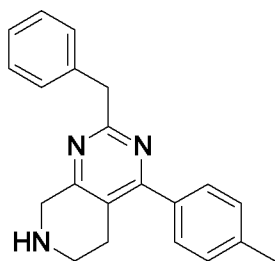
Eksempel 75; 7-Benzyl-2-isopropyl-4-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin.



5 Eksempel 76; 2-Benzyl-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin hydroklorid.

Til en løsning av 2,7-dibenzyl-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin hydroklorid i EtOH ble det tilsatt 10 % Pd/C (1 ekviv) fulgt av 1,4-cykloheksadien (5 ekviv). Blandingen ble varmet opp ved 85°C i 5 timer, filtrert og konsentrert. Resten
 10 ble oppløst i CH₂Cl₂ og behandlet med Dowex 550A resin. Etter 1 time, ble harpiksen fjernet ved filtrering og filtratet ble konsentrert. Kromatografi på SiO₂ (2 M NH₃ i MeOH/CH₂Cl₂) ga tittelforbindelsen MS (ESI): eksakt masse ber. for C₂₀H₁₈FN₃, 319,15; m/z funnet, 320,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (MeOH-d₄): 7,70-7,67 (m, 2H), 7,36-7,35 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 4H), 7,20-7,17 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,48 (t, J =
 15 6,1, 2H), 3,09 (t, J = 6,1, 2H).

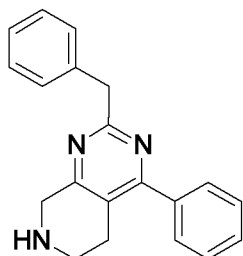
Forbindelsene i eksemplene 77-81 ble fremstilt ved anvendelse av fremgangsmåter lignende de beskrevet i eksempel 76.



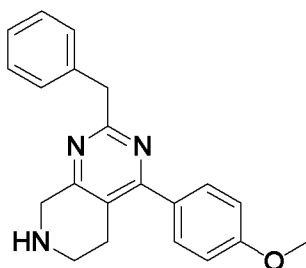
20 Eksempel 77; 2-Benzyl-4-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin hydroklorid.

MS (ESI): eksakt masse ber. for C₂₁H₂₁N₃, 315,17; m/z funnet, 316,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (MeOH-d₄): 7,55-7,54 (m, 2H), 7,44-7,36 (m, 4H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,22-7,19

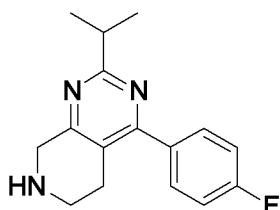
(m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,48 (t, J = 6,1, 2H), 3,12 (t, J = 6,1, 2H), 2,44 (s, 3H).



5 Eksempel 78; 2-Benzyl-4-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin.



Eksempel 79; 2-Benzyl-4-(4-metoksy-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin.



10

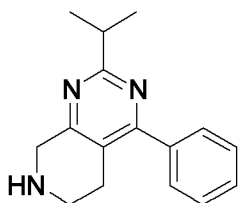
Eksempel 80; 4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin hydroklorid.

MS (ESI): eksakt masse ber. for $C_{16}H_{18}FN_3$, 271,15; m/z funnet, 272,4 $[M+H]^+$. 1H

NMR (MeOH- d_4): 7,74-7,72 (m, 2H), 7,33-7,30 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,51 (t, J = 6,0,

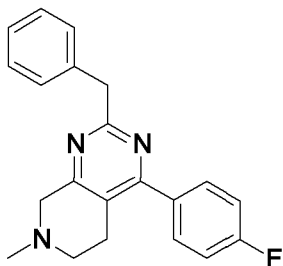
15

2H), 3,26-3,20 (m, 1H), 3,12 (t, J = 6,0, 2H), 1,37 (d, J = 7,2, 6H).



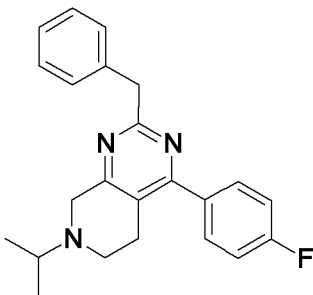
Eksempel 81; 2-Isopropyl-4-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin.

20 Forbindelsene i eksemplene 82-85 ble fremstilt ved anvendelse av fremgangsmåter lignende de beskrevet i eksempel 58.

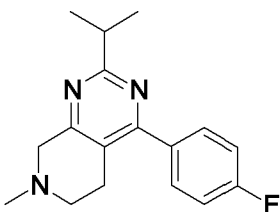


Eksempel 82; 2-Benzyl-4-(4-fluor-phenyl)-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]-pyrimidin hydroklorid.

- 5 MS (ESI): eksakt masse ber. for $C_{21}H_{20}FN_3$, 333,16; m/z funnet, 334,4 $[M+H]^+$. 1H NMR (MeOH- d_4): 7,70-7,68 (m, 2H), 7,36-7,17 (m, 7H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,76 (br s, 1H), 3,11-3,01 (m, 4H).

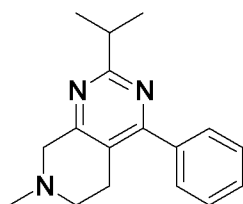


- 10 Eksempel 83; 2-Benzyl-4-(4-fluor-phenyl)-7-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]-pyrimidin.

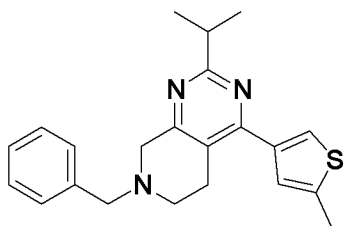


Eksempel 84; 4-(4-Fluor-phenyl)-2-isopropyl-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]-pyrimidin hydroklorid.

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



Eksempel 85; 2-Isopropyl-7-metyl-4-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin.

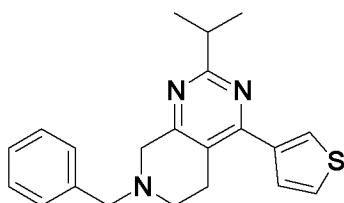


- 5 Eksempel 86; 7-Benzyl-2-isopropyl-4-(5-metyl-tiofen-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido-[3,4-d]pyrimidin hydroklorid.

Trinn A. 4-(7-Benzyl-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-tiofen-2-karbaldehyd. Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i eksempel 1, trinnene A-C.

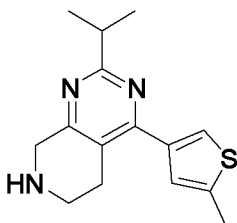
- 10 Trinn B. 7-Benzyl-2-isopropyl-4-(5-metyl-tiofen-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido-[3,4-d]pyrimidin. Til en løsning av produktet fra trinn A (0,230 g) i etylenglykol ble det tilsatt hydrazinhydrat (0,1 ml). Blandingen ble varmet opp ved 200°C i 1 time, så ble KOH (0,150 g) tilsatt og oppvarmingen fortsatt i 6 timer. Blandingen ble tillatt å avkjøles og ble så fortynnet med vann og ekstrahert med Et₂O. De kombinerte organiske
- 15 ekstrakter ble tørket og konsentrert til 0,210 g av gult fast stoff. Kromatografi på SiO₂ (EtOAc/heksaner) ga 0,146 g av tittelforbindelsen. MS (ESI): eksakt masse ber. for C₂₂H₂₅N₃S, 363,18; funnet m/z 364,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (MeOH-d₄): 7,85-7,84 (m, 1H), 7,65-7,63 (m, 2H), 7,56-7,55 (m, 3H), 7,37-7,36 (m, 1H), 4,60 (br s, 2H), 4,44 (br s, 2H), 3,46-3,32 (m, 2H), 3,22-3,17 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,34 (d, J = 7,2, 6H).

20



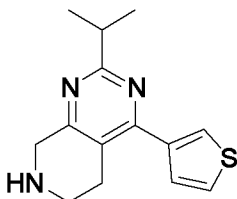
Eksempel 87; 7-Benzyl-2-isopropyl-4-tiofen-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]-pyrimidin hydroklorid.

- Tittelforbindelsen ble fremstilt ifølge fremgangsmåtene beskrevet i eksempel 86. MS
- 25 (ESI): eksakt masse ber. for C₂₁H₂₃N₃S, 349,16; m/z funnet, 350,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (MeOH-d₄): 8,29-8,28 (m, 1H), 7,72-7,69 (m, 4H), 7,56-7,55 (m, 3H), 4,65 (s, 2H), 4,59 (br s, 2H), 3,89 (br s, 1H), 3,57-3,32 (m, 4H), 1,40 (d, J = 6,6, 6H).



Eksempel 88; 2-Isopropyl-4-(5-metyl-tiofen-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]-pyrimidin hydroklorid.

- 5 En løsning av 7-benzyl-2-isopropyl-4-(5-metyl-tiofen-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin hydroklorid (0,133 g) i 1,2-dikloretan (7 ml) ble behandlet med 1-kloretylklorformiat (0,105 ml). Blandingen ble varmet opp ved 95°C i 16 timer, konsentrert, oppløst i MeOH, og varmet opp ved 50°C i ytterligere 2 timer. Blandingen ble konsentrert og kromatografert på SiO₂ (2 M NH₃ i MeOH/CH₂Cl₂). MS (ESI): eksakt
- 10 masse ber. for C₁₅H₁₉N₃S, 273,13; m/z funnet, 274,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (MeOH-d₄): 7,81-7,80 (m, 1H), 7,36-7,35 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,55 (t, J = 6,0, 2H), 3,25 (t, J = 6,0, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,35 (d, J = 7,2, 6H).

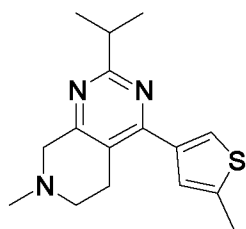


- 15 Eksempel 89; 2-Isopropyl-4-tiofen-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin hydroklorid.

Tittelforbindelsen ble fremstilt ifølge fremgangsmåtene beskrevet i eksempel 88. MS (ESI): eksakt masse ber. for C₁₄H₁₇N₃S, 259,11; m/z funnet, 260,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (MeOH-d₄): 8,16-8,15 (m, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,57 (t, J = 6,0, 2H),

20 3,31-3,23 (m, 3H), 1,39 (d, J = 7,2, 6H).

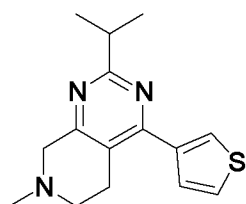
De følgende eksempler 90-91 ble fremstilt ved anvendelse av fremgangsmåter lignende de beskrevet i eksempel 58.



Eksempel 90; 2-Isopropyl-7-metyl-4-(5-metyl-tiofen-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido-[3,4-d]pyrimidin hydroklorid.

MS (ESI): eksakt masse ber. for $C_{16}H_{21}N_3S$, 287,15; m/z funnet, 288,3 $[M+H]^+$. 1H

5 NMR (MeOH- d_4): 7,79 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,65-4,54 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 3,83 (br s, 1H), 3,41 (br s, 1H), 3,27 (br s, 1H), 3,20-3,13 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 7,2, 6H$).



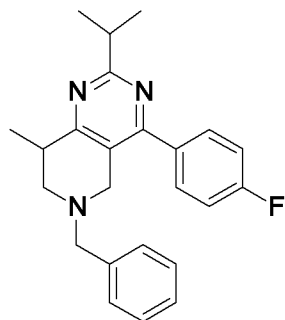
10 Eksempel 91; 2-Isopropyl-7-metyl-4-tiofen-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]-pyrimidin hydroklorid.

MS (ESI): eksakt masse ber. for $C_{15}H_{19}N_3S$, 273,13; m/z funnet, 274,3 $[M+H]^+$. 1H

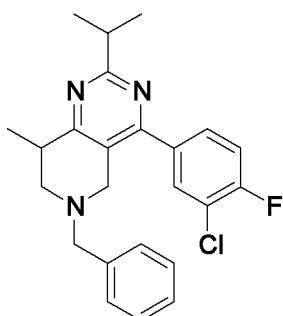
NMR (MeOH- d_4): 8,27 (t, $J = 1,8$, 1H), 7,71 (d, $J = 1,8$, 2H), 4,82-4,71 (m, 1H), 4,63-4,49 (m, 1H), 3,95-3,81 (m, 1H), 3,57-3,41 (m, 1H), 3,34-3,32 (m, 1H), 3,16 (s, 3H),

15 1,41 (d, $J = 6,6$, 6H).

De følgende forbindelser i eksemplene 92-99 ble fremstilt ved anvendelse av fremgangsmåtene lignende de beskrevet for eksempel 70 ved å utnytte 1-benzyl-5-metyl-4-okso-piperidin-3-karboksytsyre etylester istedenfor 1-benzyl-3-okso-piperidin-4-karboksytsyre etylester hydroklorid.

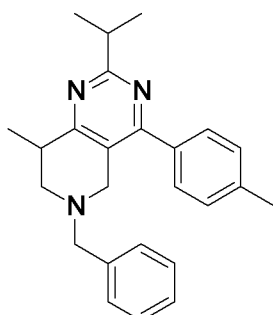


Eksempel 92; 6-Benzyl-4-(4-fluor-fenyl)-2-isopropyl-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.

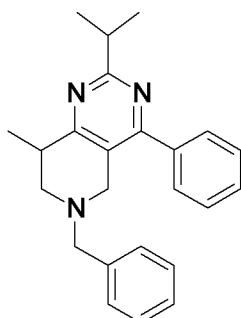


Eksempel 93; 6-Benzyl-4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-2-isopropyl-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.

5

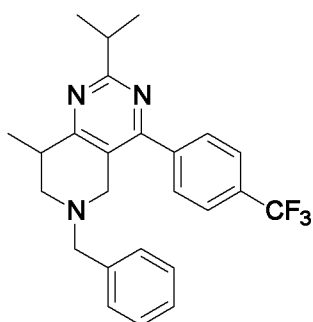


Eksempel 94; 6-Benzyl-2-isopropyl-8-metyl-4-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.

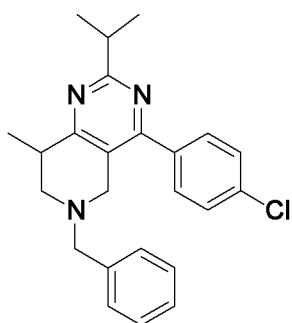


10

Eksempel 95; 6-Benzyl-2-isopropyl-8-metyl-4-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.

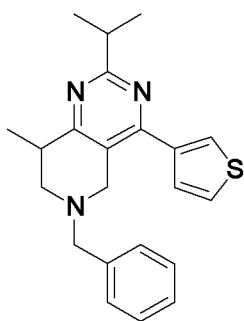


Eksempel 96; 6-Benzyl-2-isopropyl-8-metyl-4-(4-trifluormetyl-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.

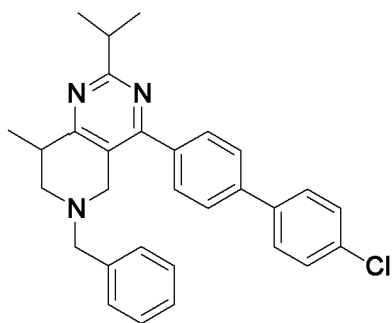


5

Eksempel 97; 6-Benzyl-4-(4-klor-fenyl)-2-isopropyl-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.

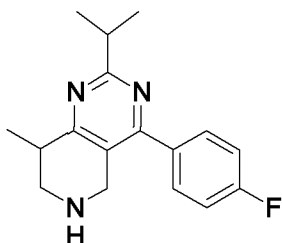


10 Eksempel 98; 6-Benzyl-2-isopropyl-8-metyl-4-tiofen-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.



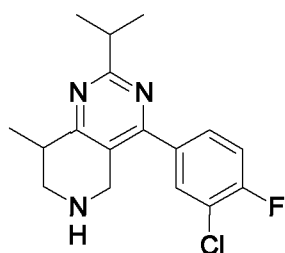
Eksempel 99; 6-Benzyl-4-(4'-klor-biphenyl-4-yl)-2-isopropyl-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.

- 5 De følgende forbindelser i eksemplene 100-105 ble fremstilt ved anvendelse av fremgangsmåter lignende de beskrevet i eksempel 76.



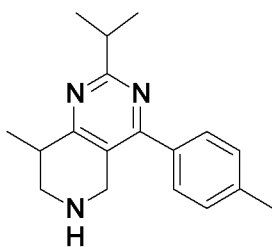
Eksempel 100; 4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin hydroklorid.

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



Eksempel 101; 4-(3-Klor-4-fluor-fenyl)-2-isopropyl-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin hydroklorid.

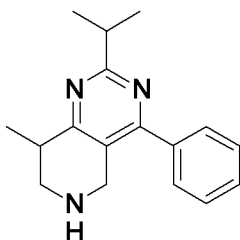
MS (ESI): eksakt masse ber. for $C_{17}H_{19}ClFN_3$, 319,13; m/z funnet, 320,3 $[M+H]^+$. 1H NMR (MeOH- d_4): 7,79-7,77 (m, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 4,56-4,54 (m, 1H), 4,32-4,29 (m, 1H), 3,80-3,77 (m, 1H), 3,40-3,32 (m, 2H), 3,26-3,20 (m, 1H), 1,54 (d, J = 7,2, 3H), 1,36 (d, J = 7,2, 6H).



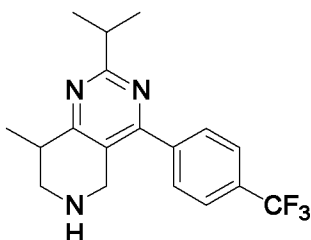
Eksempel 102; 2-Isopropyl-8-metyl-4-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin hydroklorid.

MS (ESI): eksakt masse ber. for $C_{18}H_{23}N_3$, 281,19; m/z funnet, 282,4 $[M+H]^+$. 1H

5 NMR (MeOH- d_4): 7,57-7,56 (m, 2H), 7,45-7,44 (m, 2H), 4,59-4,56 (m, 1H), 4,35-4,33 (m, 1H), 3,83-3,80 (m, 1H), 3,52-3,49 (m, 1H), 3,40-3,30 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,58 (d, $J = 7,2$, 3H), 1,41 (d, $J = 6,6$, 6H).

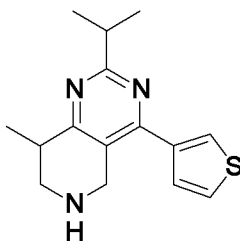


10 Eksempel 103; 2-Isopropyl-8-metyl-4-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.

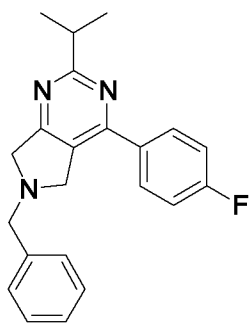


Eksempel 104; 2-Isopropyl-8-metyl-4-(4-trifluormetyl-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido-[4,3-d]pyrimidin.

15



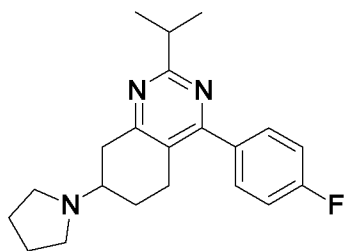
Eksempel 105; 2-Isopropyl-8-metyl-4-tiofen-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin.



Eksempel 106; 4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin hydroklorid.

Trinn A. 6-Benzyl-2-isopropyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-4-ol. Til en
 5 løsning av 1-benzyl-4-okso-pyrrolidin-3-karboksytsyre etylester hydroklorid (U.S. Pat.
 nr. 3.312.716; 0,568 g, 2,30 mmol) i tert-BuOH ble det tilsatt isobutyramidin hydroklo-
 rid (0,282 g, 2,30 mmol) og KOtBu (0,516 g, 4,6 mmol). Etter oppvarming i 6 timer
 ved 100°C, ble reaksjonen avkjølt til rt, konsentrert, fortynnet med vann og vasket med
 Et₂O. Det organiske laget ble kastet. Det vandige laget ble regulert til pH 7 og ekstra-
 10 hert med Et₂O. De organiske lagene ble så tørket og konsentrert for å gi 0,145 g (23 %) av
 tittelforbindelsen av gult fast stoff som ble anvendt uten videre rensing.

Trinnene B og C. Tittelforbindelsen ble fremstilt ifølge fremgangsmåtene beskrevet i
 eksempel 1, trinnene B og C. MS (ESI): eksakt masse ber. for C₂₂H₂₂FN₃, 347,18; m/z
 funnet, 348,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (MeOH-d₄): 7,99-7,96 (m, 2H), 7,61-7,60 (m, 2H),
 15 7,53-7,51 (m, 3H), 7,34-7,32 (m, 2H), 5,09 (br s, 2H), 4,71 (br s, 4H), 3,31-3,25 (m,
 1H), 1,38 (d, J = 7,2, 6H).



Eksempel 107; 4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-7-pyrrolidin-1-yl-5,6,7,8-tetrahydro-kina-
 20 zolin.

Trinn A. 4-Etoksy-2-okso-cykloheks-3-enkarboksytsyre etylester. Til en -78°C løs-
 ning av LDA (192 mmol) i THF (200 ml) ble det tilsatt 3-etoksy-cykloheks-2-enon (23
 ml) dråpevis. Etter omrøring i 1 time ved -78°C, ble etyl cyanoformiat (16 ml) tilsatt.
 Blandingen ble omrørt ved -78°C i 4 timer og ble så varmet til rt og omrørt i 1 time.
 25 Blandingen ble konsentrert, fortynnet med aq. NH₄Cl (300 ml), og tømt i vann. De re-
 sulterende faste stoffer ble samlet ved sugefiltrering og vasket med heksaner fulgt av

vann, og ble så tørket og konsentrert for å tilveiebringe 17,1 g av et brunt fast stoff.
TLC (SiO₂, 33 % EtOAc/heksaner): R_f = 0,43.

Trinn B. 7-Okso-1,4-dioksa-spiro[4,5]dekan-8-karboksytsyre etylester. Til en løsning
5 av produktet fra Trinn A (25,4 g som resulterer fra iterative reaksjoner) i toluen (500 ml) ble det tilsatt etylenglykol (8,5 ml) og *p*-TsOH (1,9 g). Blandingen ble varmet opp ved tilbakeløp i 4 timer i en kolbe utstyrt med en Dean-Stark felle. Blandingen ble så avkjølt og konsentrert. Kromatografi på SiO₂ (0 til 15 % EtOAc/heksaner) ga 7,76 g av den ønskede forbindelse. TLC (SiO₂, 25 % EtOAc/heksaner): R_f = 0,42.

10

Trinn C. 2-Isopropyl-7-(2-[1,3]dioksolan)-5,6,7,8-tetrahydro-kinazolin-4-ol. Tittelforbindelsen ble fremstilt ifølge metoden beskrevet i eksempel 1, Trinn A. MS (ESI): eksakt masse ber. for C₁₃H₁₈N₂O₃, 250,13; m/z funnet, 251,3 [M+H]⁺.

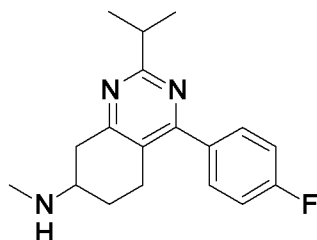
15 Trinn D. Trifluor-metansulfonsyre 2-isopropyl-7-(2-[1,3]Dioksolan)-5,6,7,8-tetrahydro-kinazolin-4-yl ester. Tittelforbindelsen ble fremstilt ifølge metoden beskrevet i eksempel 1, Trinn B. TLC (SiO₂, 25 % EtOAc/heksaner): R_f = 0,46. MS (ESI): eksakt masse ber. for C₁₄H₁₇F₃N₂O₅S, 382,08; m/z funnet, 383,2 [M+H]⁺.

20 Trinn E. 4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-7-(2-[1,3]dioksolan)-5,6,7,8-tetrahydro-kinazolin. Tittelforbindelsen ble fremstilt ifølge metoden beskrevet i eksempel 1, Trinn C. TLC (SiO₂, 25 % EtOAc/heksaner): R_f = 0,40. MS (ESI): eksakt masse ber. for C₁₉H₂₁FN₂O₂, 328,16; m/z funnet, 329,3 [M+H]⁺.

25 Trinn F. 4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,8-dihydro-6H-kinazolin-7-on. Til en løsning av produktet fra Trinn E (1,15 g) i THF (70 ml) ble det tilsatt 1 M HCl (6 ml). Blandingen ble varmet opp ved 60°C i 10 timer, avkjølt til rt, og tømmt i 350 ml vann. Den vandige blandingen ble gjort basisk til pH ~9 med 1 M NaOH, og ble ekstrahert med CH₂Cl₂. Det organiske laget ble tørket og konsentrert for å gi 0,98 g av den ønskede
30 forbindelse, som ble brukt i det neste trinnet uten rensing. MS (ESI): eksakt masse ber. for C₁₇H₁₇FN₂O, 284,13; m/z funnet, 285,3 [M+H]⁺.

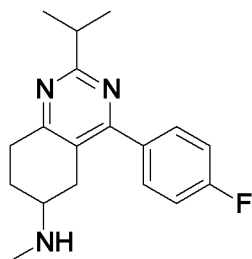
Trinn G. 4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-7-pyrrolidin-1-yl-5,6,7,8-tetrahydro-kinazolin. Til en løsning av produktet fra Trinn F (0,128 g) i MeOH (4 ml) ble det tilsatt bromkresol grønt (0,003 g), pyrrolidin (0,06 ml), og NaBH₃CN (0,20 g). Til denne blandingen ble det tilsatt 1 M HCl i MeOH inntil en varig fargeforandring til gul ble observert.
35 Etter 30 min, ble blandingen quenched med 1 M NaOH og tømmt i vann (50 ml). Blan-

dingen ble ekstrahert med CH_2Cl_2 , tørket og konsentrert. Kromatografi på SiO_2 (0 til 5 % 2 M NH_3 i $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) ga 0,015 g av den ønskede forbindelse. MS (ESI): eksakt masse ber. for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{FN}_3$, 339,21; m/z funnet, 340,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3): 7,59-7,54 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 2H), 3,76-3,68 (m, 1H), 3,50-3,44 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,28-3,14 (m, 2H), 3,0-2,93 (m, 1H), 2,88-2,70 (m, 4H), 2,36-2,23 (m, 3H), 2,19-2,09 (m, 1H), 1,98-1,87 (m, 2H).



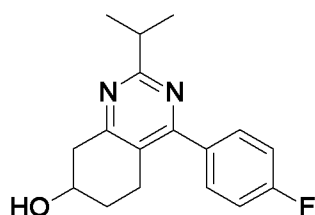
Eksempel 108; [4-(4-Fluor-phenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-kinazolin-7-yl]-metyl-amin hydroklorid.

Tittelforbindelsen ble fremstilt ifølge metoden beskrevet for eksempel 107. MS (ESI): eksakt masse ber. for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FN}_3$, 299,18; m/z funnet, 300,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR ($\text{MeOH}-d_4$): 7,80-7,72 (m, 2H), 7,37-7,30 (m, 2H), 3,81-3,71 (m, 1H), 3,65-3,56 (m, 1H), 3,35-3,26 (m, 1H), 3,22-3,14 (m, 1H), 3,11-3,00 (m, 1H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,42-2,33 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,43-1,38 (m, 6H).



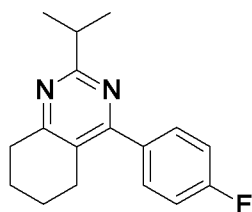
Eksempel 109; [4-(4-Fluor-phenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-kinazolin-6-yl]-metyl-amin hydroklorid.

Tittelforbindelsen ble fremstilt ifølge fremgangsmåtene beskrevet for eksempel 107, ved anvendelse av 1,4-dioksa-spiro[4,5]dekan-8-on. MS (ESI): eksakt masse ber. for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FN}_3$, 299,18; m/z funnet, 300,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR ($\text{MeOH}-d_4$): 7,87-7,82 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 2H), 3,59-3,52 (m, 1H), 3,41-3,24 (m, 4H), 3,20-3,13 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,54-2,47 (m, 1H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,45 (d, $J = 6,9$, 3H), 1,44 (d, $J = 6,9$, 3H).



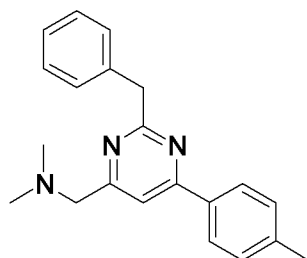
Eksempel 110; 4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-kinazolin-7-ol.

Til en løsning av 4-(4-fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,8-dihydro-6H-kinazolin-7-on (0,126 g) i EtOH (3 ml) ble det tilsatt NaBH₄ (0,053 g). Etter 16 timer, ble blandingen behandlet med 1 M NaOH (5 ml) og vann (10 ml). Blandingen ble omrørt i 30 min så ekstrahert med CH₂Cl₂. Det organiske laget ble tørket og konsentrert. Kromatografi på SiO₂ (10 til 35 % EtOAc/heksaner) ga 0,98 g av tittelforbindelsen. TLC (SiO₂, 50 % EtOAc/-heksaner): R_f = 0,18. MS (ESI): eksakt masse ber. for C₁₇H₁₉FN₂O, 286,15; m/z funnet, 287,3 [M+H]⁺.



Eksempel 111; 4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-kinazolin.

Tittelforbindelsen ble oppnådd som et underordnet produkt fra hydrogeneringen av 4-(4-fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,8-dihydro-6H-kinazolin-7-on med 10 % Pd/C i nærvær av pyrrolidin. MS (ESI): eksakt masse ber. for C₁₇H₁₉FN₂, 270,15; m/z funnet, 271,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 7,59-7,55 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 2H), 3,21-3,13 (m, 1H), 2,95-2,91 (m, 2H), 2,71-2,67 (m, 2H), 1,95-1,89 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,9, 6H).



Eksempel 112; (2-Benzyl-6-p-tolyl-pyrimidin-4-ylmetyl)-dimetylamin.

Trinn A. 2-Benzyl-4-(tetrahydro-pyran-2-yloksymetyl)-6-p-tolyl-pyrimidin. Til en løsning av Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,285 g, 0,41 mmol) og CuI i THF (50 ml) (0,148 g, 0,777 mmol) ble det tilsatt Et₃N (1,5 ml, 11,0 mmol), *p*-toluoylklorid (1,3 ml, 10,0 mmol) og tetrahydro-2-(2-propynyloksy)-2H-pyran (1,4 ml, 10,0 mmol). Etter omrøring i 2,5

timer, ble det tilsatt en løsning av 2-fenylacetamidin hydroklorid (2,0 g, 11,7 mmol) i THF/MeOH (1:1, 10 ml) fulgt av ytterligere MeOH (5 ml) og Na₂CO₃ (3,2 g, 30,0 mmol). Reaksjonsblandingen ble varmet opp ved tilbakeløp i 15 timer, avkjølt til rt, fortynnet med Et₂O og filtrert gjennom en liten pute av diatomejord. Filtratet ble konsentrert og renses via SiO₂ kromatografi (10-45 % EtOAc/heksaner) for å gi 2,0 g (53 %) av tittelforbindelsen. ¹H NMR (CDCl₃): 8,02-8,00 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 4H), 7,21-7,19 (m, 1H), 4,87 (d, J = 14,7, 1H), 4,77 (t, J = 3,5, 1H), 4,62 (d, J = 15,1, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,57-3,52 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,84-1,72 (m, 2H), 1,66-1,55 (m, 3H).

10

Trinn B. (2-Benzyl-6-p-tolyl-pyrimidin-4-yl)-metanol. Til en løsning av produktet fra Trinn A (2,0 g, 5,3 g) i MeOH (30 ml) ble det tilsatt *p*-TsOH·H₂O. Etter 18 timer, ble reaksjonsblandingen fortynnet med satd. aq. NaHCO₃ og ekstrahert med EtOAc (2X). De kombinerte organiske lagene ble tørket og konsentrert for å gi 1,53 g (99 %) av tittelforbindelsen. MS (ESI): eksakt masse ber. for C₁₉H₁₈N₂O, 290,14; m/z funnet, 291,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 8,00-7,98 (m, 2H), 7,45-7,43 (m, 3H), 7,32-7,28 (m, 4H), 7,23-7,20 (m, 1H), 4,74 (d, J = 4,8, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,62 (t, J = 5,1, 1H), 2,42 (s, 3H).

15

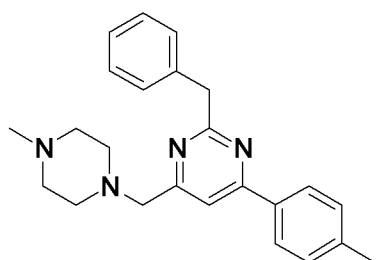
Trinn C. (2-Benzyl-6-p-tolyl-pyrimidin-4-ylmetyl)-dimetylamin. Til en løsning av produktet fra Trinn B (0,102 g, 0,35 mmol) i CH₂Cl₂ (2 ml) ble det tilsatt Dess-Martin periodinan (0,228, 0,53 mmol). Etter 30 min, ble blandingen fortynnet med satd. aq. NaHCO₃ og ekstrahert med CH₂Cl₂ (2X). De kombinerte organiske lagene ble tørket, konsentrert, og filtrert gjennom en liten plugg av SiO₂ (25 % EtOAc i heksaner). Filtratet ble konsentrert for å gi 2-benzyl-6-p-tolyl-pyrimidin-4-karbaldehyd (0,55g, 54 %). Til en løsning av dette aldehydet i CH₂Cl₂ (3 ml) ble det tilsatt dimetylamin (2 M i THF; 0,15 ml, 0,30 mmol) og NaBH(OAc)₃ (0,058 mg, 0,27 mmol). Etter 15 timer, ble reaksjonsblandingen fortynnet med CH₂Cl₂ og vasket med 1 N NaOH. Det vandige laget ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (1X). De kombinerte organiske lagene ble tørket og konsentrert. Den resulterende resten ble renses via SiO₂ kromatografi (1-7 % 2 M NH₃ i MeOH/CH₂Cl₂) for å gi 0,050 g (79 %) av tittelforbindelsen. MS (ESI): eksakt masse ber. for C₂₁H₂₃N₃, 317,19; m/z funnet, 318,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 8,02 (d, J = 8,2, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,22 (d, J = 7,5, 2H), 7,31-7,26 (m, 4H), 7,22-7,18 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,32 (s, 6H).

25

30

35

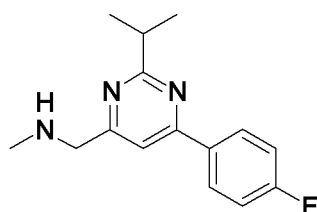
Forbindelsene i eksemplene 113-114 ble fremstilt ved anvendelse av fremgangsmåter lignende de beskrevet i eksempel 112, med de passende substituentendringer.



Eksempel 113; 2-Benzyl-4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-6-p-tolyl-pyrimidin.

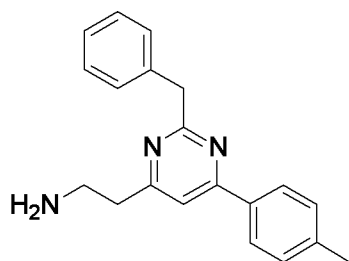
MS (ESI): eksakt masse ber. for $C_{24}H_{28}N_4$, 372,23; m/z funnet, 373,5 $[M+H]^+$. 1H

NMR ($CDCl_3$): 8,02-7,99 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 4H),
 5 7,22-7,18 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,58-2,50 (m, 8H), 2,42 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).



Eksempel 114; [6-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-pyrimidin-4-ylmetyl]-metylamin.

10 Prop-2-ynyl-karbamidsyre tert-butylester ble omformet til [6-(4-fluor-fenyl)-2-isopropyl-pyrimidin-4-ylmetyl]-metyl-karbamidsyre tert-butylester ved anvendelse av fremgangsmåter beskrevet i eksempel 112, Trinn A. Denne esteren ble avbeskyttet ifølge fremgangsmåtene beskrevet i eksempel 1, Trinn D, for å tilveiebringe tittelforbindelsen
 MS (ESI): eksakt masse ber. for $C_{15}H_{18}FN_3$, 259,15; m/z funnet, 260,3 $[M+H]^+$. 1H
 15 NMR ($DMSO-d_6$): 9,45 (s, 2H); 8,31-8,28 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 4,35 (t, $J = 6,0$, 2H), 3,26-3,18 (m, 1H), 2,69 (t, $J = 5,4$, 3H), 1,37 (d, $J = 6,9$, 6H).

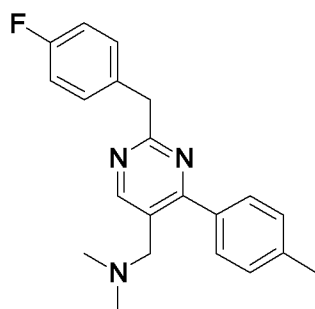


Eksempel 115; 2-(2-Benzyl-6-p-tolyl-pyrimidin-4-yl)-etylamin.

20 Trinn A og B. 2-(2-Benzyl-6-p-tolyl-pyrimidin-4-yl)-etanol. Tittelforbindelsen ble fremstilt fra 2-(3-butynyloksy)tetrahydro-2H-pyran ved anvendelse av fremgangsmåtene beskrevet i eksempel 112, trinnene A og B. MS (ESI): eksakt masse ber. for $C_{20}H_{20}N_2O$, 304,16; m/z funnet, 305,4 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 7,98 (d, $J = 8,2$, 2H), 7,42-7,42 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 4H), 7,25-7,22 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,98 (t, $J =$
 25 5,3, 2H), 2,97 (t, $J = 5,3$, 2H), 2,42 (s, 3H).

Trinn C. 4-(2-Azido-etyl)-2-benzyl-6-p-tolyl-pyrimidin. Til en 0°C løsning av produktet fra Trinn B (0,150 g, 0,493 mmol) i THF (2,5 ml) ble det tilsatt MsCl (0,042 ml, 0,54 mmol) fulgt av Et₃N (0,76 ml, 0,54 mmol). Etter 1 time, ble EtOAc tilsatt og blandingen vasket med saltløsning, tørket og konsentrert for å gi metansulfonsyre 2-(2-benzyl-6-p-tolyl-pyrimidin-4-yl)-etylester (0,185 g). Til en løsning av dette mesylatet (0,120 g, 0,32 mmol) i DMF (1 ml) ble det tilsatt natriumazid (0,105 g, 1,6 mmol). Kolben ble varmet opp ved 40°C i 10 timer, og ble så avkjølt til rt, fortynnet med vann, og ekstrahert med EtOAc (3X). De kombinerte organiske lagene ble tørket og konsentrert. Den resulterende resten ble rensert via SiO₂ kromatografi (5-15 % EtOAc/heksaner) for å gi 0,080 g (76 %) av tittelforbindelsen. MS (ESI): eksakt masse ber. for C₂₀H₁₉N₅, 329,16; m/z funnet, 330,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 7,98 (d, J = 8,2, 2H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 4H), 7,23-7,19 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,76 (t, J = 6,8, 2H), 3,02 (t, J = 6,8, 2H), 2,42 (s, 3H).

Trinn D. Til en løsning av produktet fra Trinn C (0,066 g, 0,2 mmol) i THF (2 ml) ble det tilsatt PPh₃ (0,059 g, 2,2 mmol). Etter 18 timer, ble vann tilsatt (0,10 ml) og blandingen ble omrørt i 48 timer. Blandingene ble fortynnet med vann og ekstrahert med CH₂Cl₂ (2X). De kombinerte organiske lagene ble tørket og konsentrert. Den resulterende resten ble rensert via SiO₂ kromatografi (5-15 % EtOAc/heksaner) for å gi 0,060 g (99 %) av tittelforbindelsen. MS (ESI): eksakt masse ber. for C₂₀H₂₁N₃, 303,17; m/z funnet, 304,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 7,98-7,96 (m, 2H), 7,45-7,44 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 4H), 7,23-7,19 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,13 (t, J = 6,5, 2H), 2,91 (t, J = 6,5, 2H), 2,42 (s, 3H).



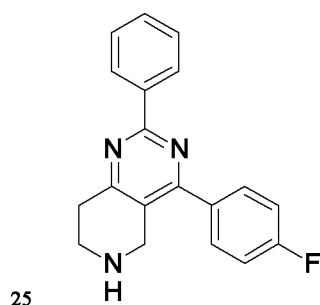
Eksempel 116; [2-(4-Fluor-benzyl)-4-p-tolyl-pyrimidin-5-ylmetyl]-dimetylamin.

Trinn A. 2-(4-Fluor-benzyl)-4-p-tolyl-pyrimidin-5-karboksylsyre etylester. Til en løsning av 3-dimetyl-amino-2-(4-metyl-benzoyl)-akrylsyre etylester (Tetrahedron, 2002, 58, 8581-8589; 0,567 g, 2,15 mmol) i EtOH (10 ml) ble det tilsatt 2-(4-fluor-fenyl)-acetamidin hydroklorid (0,405 g, 2,15 mmol) og Et₃N (0,90 ml, 6,5 mmol). Blandingene ble varmet opp ved tilbaketilbake i 18 timer, og ble så fortynnet med vann og ekstrahert

med EtOAc (2X). De kombinerte organiske lagene ble tørket og konsentrert. Den resulterende resten ble rensset via SiO₂ kromatografi (5-20 % EtOAc/heksaner) for å gi 0,560 g (74 %) av tittelforbindelsen. MS (ESI): eksakt masse ber. for C₂₁H₁₉FN₂O₂, 350,14; m/z funnet, 351,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 8,97 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,2, 2H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,27-7,26 (m, 2H), 7,01-6,97 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,23 (q, J = 7,1, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,16 (t, J = 7,1, 3H).

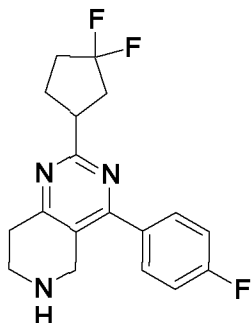
Trinn B. [2-(4-Fluor-benzyl)-4-p-tolyl-pyrimidin-5-yl]-metanol. Til en 0°C løsning av produktet fra Trinn A (0,606 g, 1,73 mmol) i THF (8 ml) ble det tilsatt DIBAL-H (1,5 M i toluen; 2,5 ml, 3,8 mmol). Blandingen ble tillatt å varmes til rt, og ble omrørt i 18 timer. Blandingen ble fortynnet med 20 % aq. natrium kalium tartrat og ekstrahert med EtOAc (2X). De kombinerte organiske lagene ble tørket og konsentrert. Den resulterende resten ble rensset via SiO₂ kromatografi (40-60 % EtOAc/heksaner) for å gi 0,330 g (62 %) av tittelforbindelsen. MS (ESI): eksakt masse ber. for C₁₉H₁₇FN₂O, 308,13; m/z funnet, 309,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 8,77 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,0, 2H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,29 (d, J = 7,9, 2H), 6,99-6,96 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 2,42 (s, 3H).

Trinn C. Tittelforbindelsen ble fremstilt ved anvendelse av fremgangsmåtene beskrevet i eksempel 112, Trinn C. MS (ESI): eksakt masse ber. for C₂₁H₂₂FN₃, 335,18; m/z funnet, 336,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 8,67 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,1, 2H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,29 (d, J = 7,9, 2H), 7,01-6,96 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,22 (s, 6H).

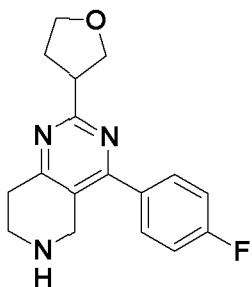


Eksempel 117; 4-(4-Fluor-fenyl)-2-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin. Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i de foregående eksempler. MS (ESI): eksakt masse ber. for C₁₉H₁₆FN₃, 305,35; m/z funnet, 306,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 8,48-8,46 (m, 2H), 7,66 (dd, J = 5,4, 8,7, 2H), 7,49-7,45 (m, 3H), 7,21-7,17 (m, J = 8,7, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,31 (t, J = 6,1, 2H), 3,08 (t, J = 6,1, 2H).

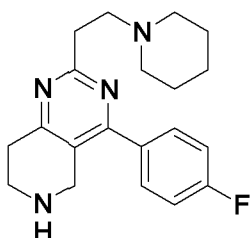
De følgende eksempler 118-163 kan fremstilles ifølge fremgangsmåtene beskrevet i de foregående eksempler.



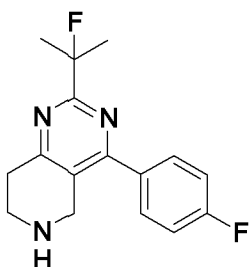
- 5 Eksempel 118; 2-(3,3-Difluor-cyklopentyl)-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido-[4,3-d]pyrimidin.



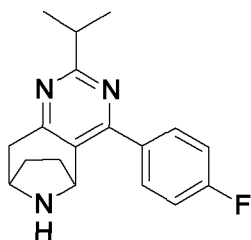
- 10 Eksempel 119; 4-(4-Fluor-fenyl)-2-(tetrahydro-furan-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido-[4,3-d]pyrimidin.



- 15 Eksempel 120; 4-(4-Fluor-fenyl)-2-(2-piperidin-1-yl-etyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido-[4,3-d]pyrimidin.

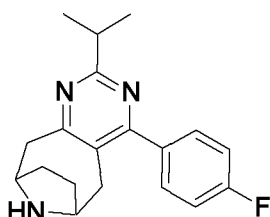


- Eksempel 121; 2-(1-Fluor-1-metyl-etyl)-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido-[4,3-d]pyrimidin.

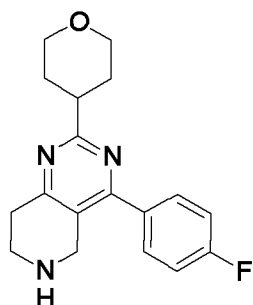


Eksempel 122; 3-(4-Fluor-fenyl)-5-isopropyl-4,6,12-triaza-tricyklo[7,2,1,0^{2,7}]dodeka-2,4,6-trien.

5

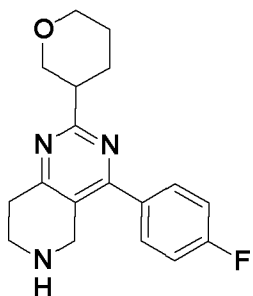


Eksempel 123; 7-(4-Fluor-fenyl)-5-isopropyl-4,6,13-triaza-tricyklo[8,2,1,0^{3,8}]trideka-3,5,7-trien.

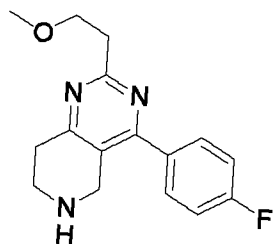


10

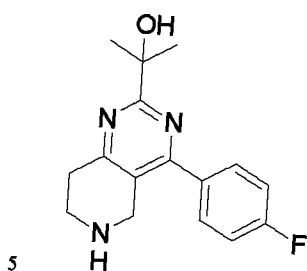
Eksempel 124; 4-(4-Fluor-fenyl)-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido-[4,3-d]pyrimidin.



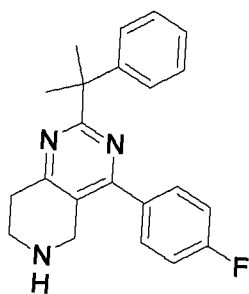
Eksempel 125; 4-(4-Fluor-fenyl)-2-(tetrahydro-pyran-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido-[4,3-d]pyrimidin.



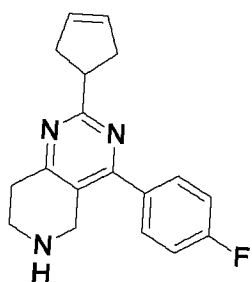
Eksempel 126; 4-(4-Fluor-fenyl)-2-(2-metoksy-etyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin.



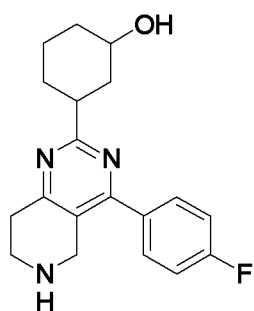
Eksempel 127; 2-[4-(4-Fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl]-propan-2-ol.



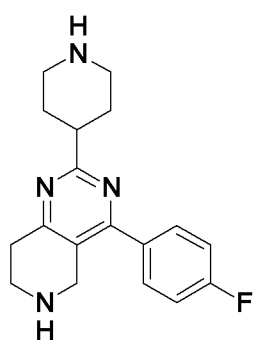
Eksempel 128; 4-(4-Fluor-fenyl)-2-(1-metyl-1-fenyl-etyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.



Eksempel 129; 2-Cyklopent-3-enyl-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin.

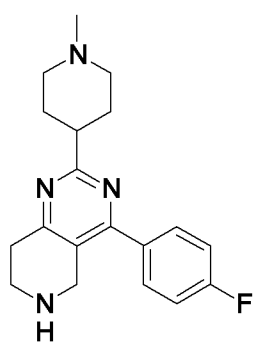


Eksempel 130; 3-[4-(4-Fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl]-cykloheksanol.



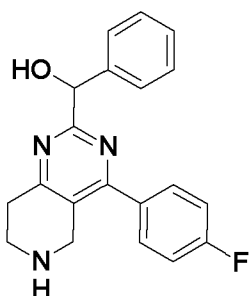
5

Eksempel 131; 4-(4-Fluor-fenyl)-2-piperidin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin.

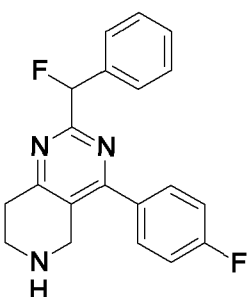


10

Eksempel 132; 4-(4-Fluor-fenyl)-2-(1-metyl-piperidin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.

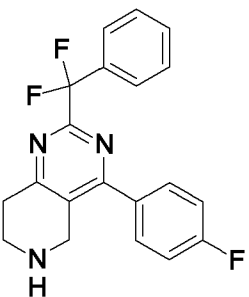


Eksempel 133; [4-(4-Fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl]-fenyl-metanol.



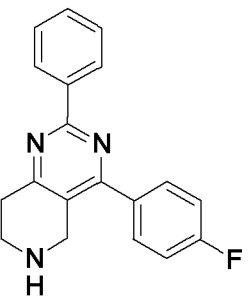
5

Eksempel 134; 4-(4-Fluor-fenyl)-2-(fluor-fenyl-metyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin.



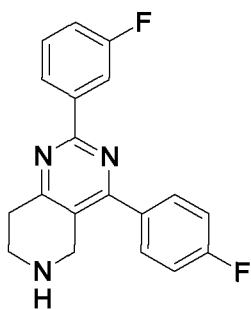
10

Eksempel 135; 2-(Difluor-fenyl-metyl)-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.

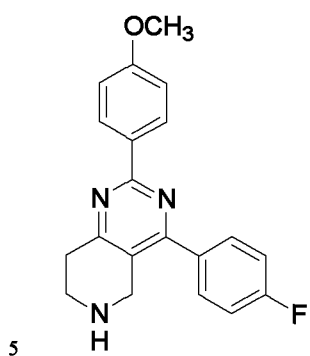


Eksempel 136; 4-(4-Fluor-fenyl)-2-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.

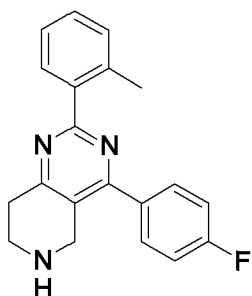
15



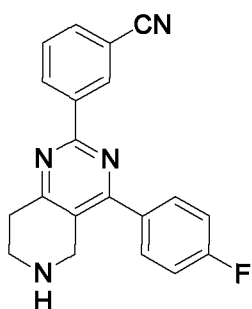
Eksempel 137; 4-(4-Fluor-fenyl)-2-(3-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin.



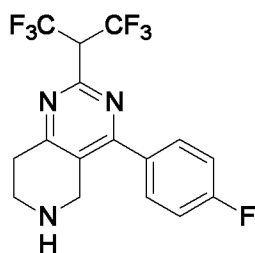
Eksempel 138; 4-(4-Fluor-fenyl)-2-(4-metoksy-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin.



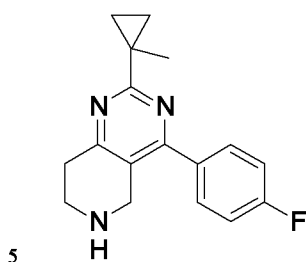
Eksempel 139; 4-(4-Fluor-fenyl)-2-o-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.



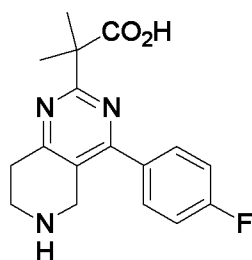
Eksempel 140; 3-[4-(4-Fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl]-benzonitril.



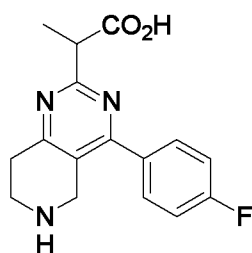
Eksempel 141; 4-(4-Fluor-fenyl)-2-(2,2,2-trifluor-1-trifluormetyl-etyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.



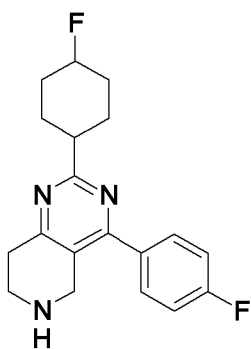
Eksempel 142; 4-(4-Fluor-fenyl)-2-(1-metyl-cyklopropyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.



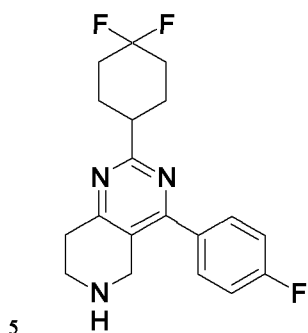
Eksempel 143; 2-[4-(4-Fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl]-2-metyl-propionsyre.



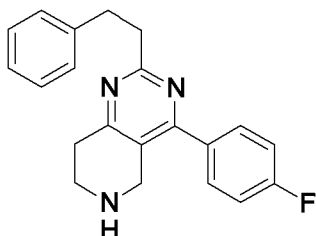
Eksempel 144; 2-[4-(4-Fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl]-propionsyre.



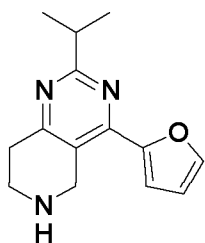
Eksempel 145; 2-(4-Fluor-cykloheksyl)-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido [4,3-d]pyrimidin.



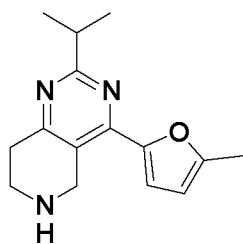
Eksempel 146; 2-(4,4-Difluor-cykloheksyl)-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido- [4,3-d]pyrimidin.



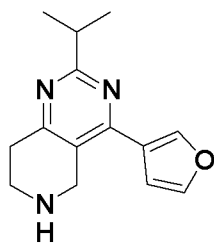
Eksempel 147; 4-(4-Fluor-fenyl)-2-fenetyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.



Eksempel 148; 4-Furan-2-yl-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.

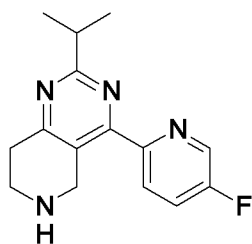


Eksempel 149; 2-Isopropyl-4-(5-metyl-furan-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin.



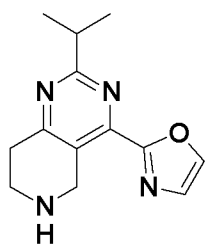
5

Eksempel 150; 4-Furan-3-yl-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.

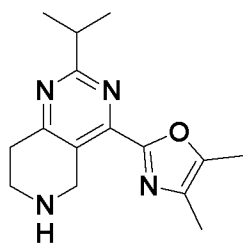


10

Eksempel 151; 4-(5-Fluor-pyridin-2-yl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin.

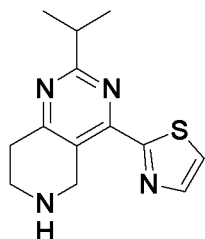


Eksempel 152; 2-Isopropyl-4-oksazol-2-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.

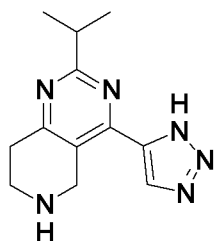


15

Eksempel 153; 4-(4,5-Dimetyl-oksazol-2-yl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.

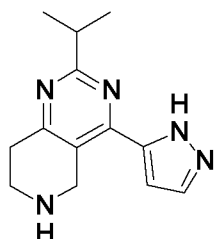


Eksempel 154; 2-Isopropyl-4-tiazol-2-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.



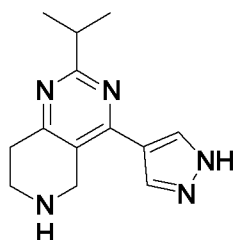
5

Eksempel 155; 2-Isopropyl-4-(3H-[1,2,3]triazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin.



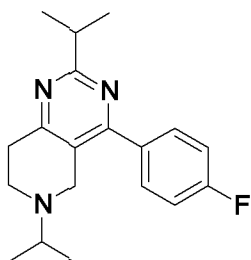
10

Eksempel 156; 2-Isopropyl-4-(2H-pyrazol-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin.

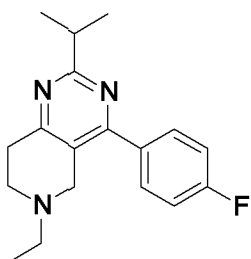


15

Eksempel 157; 2-Isopropyl-4-(1H-pyrazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin.

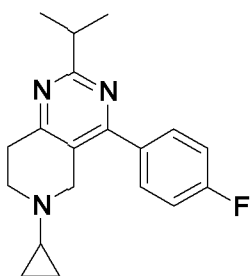


Eksempel 158; 4-(4-Fluor-fenyl)-2,6-diisopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin.



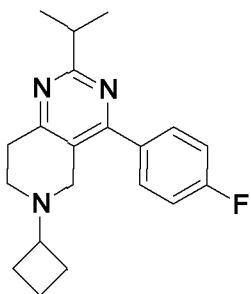
5

Eksempel 159; 6-Etyl-4-(4-fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin.



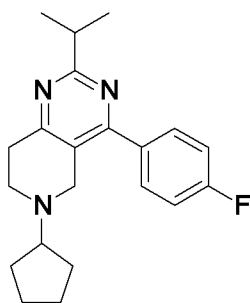
10

Eksempel 160; 6-Cyklopropyl-4-(4-fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido-[4,3-d]pyrimidin.

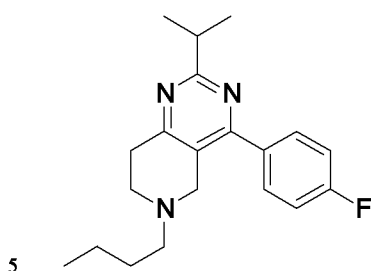


15

Eksempel 161; 6-Cyklobutyl-4-(4-fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido-[4,3-d]pyrimidin.



Eksempel 162; 6-Cyklopentyl-4-(4-fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.



Eksempel 163; 6-Butyl-4-(4-fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.

Eksempel 164; Alternativ fremstilling av 4-(4-fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin.

Trinn A. 1-(3,4,5,6,3',6'-Heksahydro-2H,2'H-[1,4']bipyridinyl-1'-yl)-etanon. En kolbe utstyrt med en Dean-Stark felle og en tilbakeløpskjøler ble fylt med 1-acetyl-piperdin-4-on (100 g, 0,71 mol) og toluen (1 l). Piperidin (63,4 g, 0,75 mol) og p-toluensulfonsyre monohydrat (0,27 g, 1,4 mmol, 0,2 mol %) ble tilsatt, og den resulterende løsningen ble varmet opp ved tilbakeløp i 8 timer. Blandingen ble avkjølt til rt og konsentrert for å gi et ubearbeidet produkt som ble brukt direkte i den neste reaksjonen.

Trinn B. 1-[5'-(4-Fluor-benzoyl)-3,4,5,6,3',6'-heksahydro-2H,2'H-[1,4']bipyridinyl-1'-yl]-etanon. En løsning av ubearbeidet 1-(3,4,5,6,3',6'-heksahydro-2H,2'H-[1,4']-

bipyridinyl-1'-yl)-etanon i CH₂Cl₂ (1,5 l) ble behandlet med Et₃N (108 ml, 0,78 mol) og så avkjølt til 0°C. En løsning av 4-fluorbenzoyl klorid (107 g, 0,68 mol) i CH₂Cl₂ (150 ml) ble tilsatt over 1 time. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 2 timer, og ble så konsentrert for å gi et ubearbeidet materiale som ble anvendt direkte i den neste reaksjonen. HPLC: R_T = 7,52 min. MS (ESI): eksakt masse ber. for C₁₉H₂₃FN₂O₂, 330,17; m/z funnet, 331,0 [M+H]⁺.

- Trinn C. 1-[4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-etanon. En løsning av ubearbeidet 1-[5'-(4-fluor-benzoyl)-3,4,5,6,3',6'-heksahydro-2H,2'H-[1,4']bipyridinyl-1'-yl]-etanon i t-amyl alkohol (1,5 l) ble behandlet med Et₃N (108 ml, 0,78 mol) og 2-metyl propanimidamid hydroklorid (82,6 g, 0,67 mol). Reak-
- 5 sjonsblandingen ble varmet opp ved tilbakeløp i 16 timer og ble så avkjølt til rt. Blandingen ble konsentrert, og resten ble fortynnet med vann (2 l) og ekstrahert med EtOAc (2x). De kombinerte organiske lagene ble tørket (MgSO₄) og konsentrert for å gi den ubearbeidede tittelforbindelsen, som ble brukt i den neste reaksjonen uten videre rensing. HPLC: R_T = 8,11 min. MS (ESI): eksakt masse ber. for C₁₈H₂₀FN₃O, 313,16; m/z
- 10 funnet, 314,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃; blanding av rotamerer): 7,60-7,50 (m, 2H), 7,24-7,12 (m, 2H), 4,71 (s, 1,4H), 4,56 (s, 0,6H), 3,93 (t, J = 6,2, 0,6H), 3,80 (t, J = 6,2, 1,4H), 3,18 (sept, J = 6,8, 1H), 3,07 (t, J = 6,2, 1,4H), 3,02 (t, J = 6,2, 0,6H), 2,15 (s, 2,1H), 2,00 (s, 0,9H), 1,34 (d, J = 6,8, 6H).
- 15 Trinn D. En blanding av ubearbeidet 1-[4-(4-fluor-fenyl)-2-isopropyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-etanon i 10 % aq. HCl (800 ml) ble varmet opp ved tilbakeløp i 2 timer og så avkjølt til rt. Den vandige løsningen ble vasket med EtOAc (400 ml) og ble så gjort basisk med NaOH pellets (~120 g) til pH > 12. Den basiske løsningen ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (2 x 500 ml). De kombinerte organiske lagene ble vas-
- 20 ket med 1 N NaOH (400 ml), tørket (MgSO₄), og konsentrert for å gi det ubearbeidede produktet (100 g), som ble brukt i den neste reaksjonen uten videre rensing. HPLC: RT = 6,89 min. MS (ESI): eksakt masse ber. for C₁₆H₁₈FN₃, 271,15; m/z funnet, 271,9 [M+H]⁺.
- 25 Eksempel 165; 4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin, citratsalt.

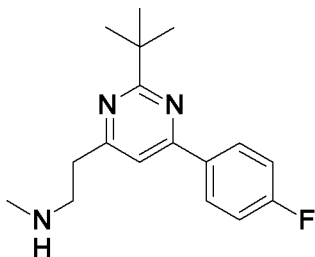
En løsning av ubearbeidet 4-(4-fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (Eksempel 164) i EtOH (1 l) ble behandlet med sitronsyre (71 g, 0,37

30 mol). Løsningen ble varmet til 50 °C for å danne en homogen løsning, og ble så avkjølt til rt og omrørt i 16 timer. Blandingen ble fortynnet med Et₂O (750 ml) og ble omrørt i 1 time. Det utfelt hvite faste stoff ble samlet ved filtrering og vasket med kald EtOH (ca. 100 ml). Det hvite faste stoffet ble tørket i en vakuumovn ved 55 °C for å gi et offwhite fast stoff (157,3 g, 50 % totalt utbytte). HPLC: RT = 6,86 min. MS (ESI):

35 eksakt masse ber. for C₁₆H₁₈FN₃, 271,15; m/z funnet, 271,9 [M+H]⁺. ¹H NMR (D₂O): 7,49-7,43 (m, 2H), 7,27-7,19 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,60 (t, J = 6,5, 2H), 3,20 (t, J = 6,5, 2H), 3,11 (sept, J = 6,9, 1H), 2,77 (d, J = 15,4, 2H), 2,65 (d, J = 15,4, 2H), 1,23 (d, J =

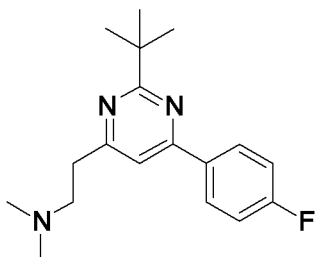
6,9, 6H). ^{13}C NMR (D_2O): 176,59, 172,69, 171,99, 162,59 (d, $J_{\text{C-F}} = 11,6$), 160,67, 159,41, 129,42, 128,53 (d, $J_{\text{C-F}} = 8,8$), 115,91, 113,89 (d, $J_{\text{C-F}} = 22,4$), 71,78, 41,61, 40,10, 38,77, 34,78, 25,33, 18,64.

- 5 Forbindelsene i eksemplene 166-167 ble fremstilt ved anvendelse av fremgangsmåter analogt med de beskrevet i de foregående eksempler.



Eksempel 166; {2-[2-tert-Butyl-6-(4-fluor-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-ethyl}-metylamin.

- 10 MS (ESI): eksakt masse ber. for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FN}_3$, 287,18; m/z funnet, 288,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Eksempel 167; {2-[2-tert-Butyl-6-(4-fluor-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-ethyl}-dimetylamin.

MS (ESI): eksakt masse ber. for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{FN}_3$, 301,20; m/z funnet, 302,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Analysemetoder

In vitro farmakologi

Brukslegemiddelløsninger (10 mM) ble fremstilt i DMSO (sluttanalysekonsentrasjon av DMSO skal ikke overstige 0,4 %). Legemiddelfortynninger ble fremstilt i analysebuf-

20

Sigmoidale inhibisjonskurver ble generert og tilpasset ved ikke-lineær regresjonsanalyse (GraphPad Prism). K_i verdier ble beregnet ifølge Cheng og Prussoff ligningen (*Biochem. Pharmacol.* 1973, 22, 3099-3108), $\text{IC}_{50}/(1+[\text{S}]/K_d)$, hvor de følgende verdier ble anvendt: 5-HT₇ ($[\text{S}] = 1 \text{ nM}$; $K_d = 0,42$); 5-HT_{2A} ($[\text{S}] = 1 \text{ nM}$; $K_d = 0,4 \text{ nM}$); 5-HT_{2B} ($[\text{S}] = 4 \text{ nM}$; $K_d = 3,5 \text{ nM}$); 5-HT_{2C} ($[\text{S}] = 3 \text{ nM}$; $K_d = 3 \text{ nM}$); 5-HT₆ ($[\text{S}] = 1,7 \text{ nM}$; $K_d = 1,7 \text{ nM}$).

25

Data oppnådd for forbindelser testet i analysene 1-4 er presentert i Tabell 1 under.

1. Affinitet for 5-HT₇ reseptorbindingssteder

Affiniteten for bindelsene beskrevet i denne oppfinnelsen har for 5-HT₇ reseptorbindingssitet ble evaluert ved enkel konkurrerende radioligand bindingsanalyse. Analysen ble utført på membraner fremstilt fra HEK-293 celler som hadde blitt utsatt for stabil transfeksjon med rotte 5-HT_{7A} reseptoren (GB: NM022938). Celler ble skrapet fra kulturplatene, suspendert i Tris-HCl 50 mM pH 7,5 og samlet gjennom sentrifugering (1000 rpm i 5 min). Cellepelletene ble homogenisert (Polytron, 15 s, innstilling 5) i 50 mM Tris-HCl (pH 7,5), 5 mM EDTA. Etter sentrifugering (15.000 rpm i 25 min), ble membraner (135 µg protein/ml) resuspendert i den samme bufferen og inkubert i 60 min ved RT med 1 nM [³H]5-CT i nærvær av økende konsentrasjon av testforbindelser. Ikke-spesifikk binding ble definert i nærvær av 10 µM 5-HT. Inkubering ble stoppet ved hurtig filtrering ved anvendelse av cellehøsteren (Packard). Radioaktivitet ble talt i en TopCount-NXT (Packard). Forsøkene ble utført tre ganger.

2. Affinitet for 5-HT_{2A} reseptorbindingssteder

Affiniteten av bindelsene har for rotte 5-HT_{2A} reseptoren ble evaluert ved konkurrerende radioligand bindingsanalyse ved anvendelse av [³H]ketanserin som radioliganden. Analysen ble utført på membraner fra rottekorteks (Schotte, A. et al. *Psychopharmacology* 1996, 124, 57-73). Hjernevev (rottekorteks) ble homogenisert i 20 volumer per våt vekt vev Tris-HCl buffer (50 mM, pH 7,4). Den totale membranfraksjon ble samlet ved sentrifugering og vasket ved påfølgende sentrifugeringsgjennomkjøringer (25 min ved 25.000 g ved 4°C). Membranene ble resuspendert i Tris-HCl buffer (50 mM, pH 7,4) som inneholder 1 nM [³H]ketanserin. Ikke-spesifikk binding ble estimert i nærvær av 10 µM risperidon. Inkuberingen ble terminert ved hurtig filtrering over Whatman GF/B filtre som på forhånd var gjennombløtet i 0,1 % polyetylenimin, og ett vasketrinn med 1 ml iskald Tris-HCl buffer, pH 7,4.

3. Affinitet for 5HT₂ reseptorbindingssteder

Reseptorbinding ble utført ved anvendelse av de humane rekombinante 5-HT_{2A} (GB: X57830), 5-HT_{2B} (GB: Z36748) og 5-HT_{2C} (GB: M81778) reseptorene. Affiniteten for bindelsene har for de 3 forskjellige humane 5-HT₂ reseptorundertyper ble evaluert ved konkurrerende radioligand bindingsanalyser ved anvendelse av [³H]ketanserin (h5-HT_{2A}) eller [³H]mesulergin (h5-HT_{2B} og h5-HT_{2C}). Analysene ble utført på membraner fremstilt fra NIH3T3 stabilt transfektet med h5-HT_{2A} eller CHO stabilt transfektet med h5-HT_{2B} og h5-HT_{2C}.

4. Affinitet for 5-HT₆ reseptorbindingssteder

Reseptorbinding ble utført ved anvendelse av den humane rekombinante 5-HT₆ (GB: BC0794995) reseptoren. Affiniteten for bindelsene har for den humane 5-HT₆ reseptoren ble evaluert ved konkurrerende radioligand bindingsanalyser ved anvendelse av [³H]LSD. Analysene ble utført på membraner fremstilt fra HEK-293 stabilt transfektert med h5-HT₆. Ikke-spesifikk binding ble estimert i nærvær av 1 µM klozapin.

Tabell 1. Bindingsaffiniteter (nM)

Eks.	K _i 5-HT ₇	K _i 5-HT _{2A}	K _i 5-HT _{2B}	K _i 5-HT _{2C}	K _i 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 = ikke testet

5. In vitro funksjonell analyse for 5-HT₂ reseptor (intracellulært kalsium)

In vitro funksjonelle egenskaper for disse forbindelsene på de forskjellige 5-HT₂ reseptorundertyper ble bestemt ved anvendelse av fluormetrisk avbildningsplateavleser (FLIPR) basert kalsiumanalyse som tidligere beskrevet (Porter, R.H. et al. *Br. J. Pharmacol.* 1999, 128, 13-20; Jerman, J.C. et al. *Eur. J. Pharmacol.* 2001, 414, 23-30). 5-HT₂ reseptorene er knyttet til Gq familien av G proteiner og til påfølgende aktivering av fosfolipase C, induksjon av fosfoinositid metabolisme og til en økning i intracellulær kalsiumkonsentrasjon. De samme cellerlinjer som beskrevet i det tidligere avsnitt (reseptorbinding) ble anvendt for FLIPR forsøkene. Data oppnådd for testede forbindelser er presentert i tabell 2.

Tabell 2.

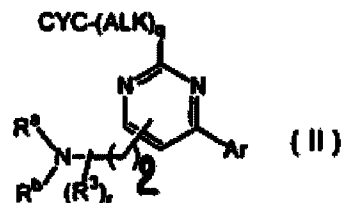
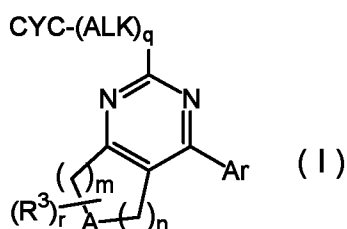
Ex.	pK_b 5-HT_{2A}	pK_b 5-HT_{2B}	pK_b 5-HT_{2C}
13	7,1	5	NT
17	8,1	5,4	NT
18	7,6	6,7	NT
21	7,5	5	5
50	8,3	8,3	NT
57	8,2	6,9	NT
62	8,8	7,3	NT
63	7,8	6,3	NT
64	7,1	5	NT
69	6	5	NT
76	7	5	NT
78	7,1	5	NT
82	8,1	5,4	NT
100	7	5	NT

NT = ikke testet

P a t e n t k r a v

1.

Forbindelse med formlene (I) eller (II):



hvor

m er 1, 2, eller 3;

n er 1, 2, eller 3;

hvor m og n er til stede, er m + n større enn eller lik 2, og er mindre enn eller lik 4;

- 10 R^a og R^b er uavhengig -H, -C₁₋₇alkyl, eller -C₃₋₇cykloalkyl, eller R^a og R^b tatt sammen med tilknytningsnitrogenet danner piperidiny, pyrrolidiny, morfoliny, tiomorfoliny, eller piperaziny, hvor hver R^a og R^b er eventuelt og uavhengig substituert med -C₁₋₄alkyl;

q er 0 eller 1;

- 15 A er $>NR^1$, $>CHNR^cR^d$, $>CHOH$, eller -CH₂-, hvor

R^1 er valgt fra gruppen bestående av -H, -C₁₋₇alkyl, -C₃₋₇cykloalkyl, og benzyl, hvor hver alkyl, cykloalkyl, eller benzyl er eventuelt mono-, di-, eller trisubstituert med R^e ;

- 20 R^e er valgt fra gruppen bestående av -C₁₋₄alkyl, -C₂₋₄alkenyl, -C₂₋₄alkynyl, -C₃₋₆cykloalkyl, halo, -CF₃, -OH, -OC₁₋₄alkyl, -OCF₃, -N(R^f) R^g (hvor R^f og R^g er uavhengig -H eller -C₁₋₄alkyl, eller R^f og R^g tatt sammen med tilknytningsnitrogenet danner piperidiny, pyrrolidiny, morfoliny, tiomorfoliny, eller piperaziny), -C(O)N(R^f) R^g , -N(R^h)C(O) R^h , -N(R^h)SO₂C₁₋₇alkyl (hvor R^h er -H eller -C₁₋₄alkyl, eller to R^h i den samme substituenten tatt sammen med
- 25 tilknytningsamidet danner en ellers alifatisk 4- til 6-leddet ring), -S(O)₀₋₂-C₁₋₄alkyl, -SO₂N(R^f) R^g , -SCF₃, -C(O)C₁₋₄alkyl, -CN, -COOH, og -COOC₁₋₄alkyl;

- R^c og R^d er uavhengig valgt fra gruppen bestående av -H, -C₁₋₇alkyl, -C₃₋₇alkenyl, -C₃₋₇alkynyl, -C₃₋₇cykloalkyl, -C₁₋₇alkylC₃₋₇cykloalkyl, og -C₃₋₇cykloalkylC₁₋₇alkyl, eller R^c og R^d tatt sammen med tilknytningsnitrogenet danner piperidiny, pyrrolidiny, morfoliny, tiomorfoliny, eller piperaziny, hvor hver R^c og R^d er eventuelt og uavhengig substituert med R^e ;
- 30

R^3 er $-C_{1-4}$ alkyl, $-C_{1-4}$ alkenyl, eller benzyl, hver eventuelt substituert med $-C_{1-3}$ alkyl, $-OH$, eller halo, eller to R^3 substituenten tatt sammen danner C_{2-5} alkylen eventuelt substituert med $-C_{1-3}$ alkyl, $-OH$, eller halo;

r er 0 eller er et heltall mindre enn eller lik $m + n + 1$;

5 Ar er en aryl- eller heteroarylring valgt fra gruppen bestående av:

a) fenyl, eventuelt mono-, di-, eller trisubstituert med R^i eller disubstituert på tilstøtende karbonatomer med $-OC_{1-4}$ alkylenO-, $-(CH_2)_{2-3}NH$ -, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)$ -, $-(CH_2)_{2-3}N(C_{1-4}alkyl)$ -, eller $-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-4}alkyl)(CH_2)$ -;

10 R^i er valgt fra gruppen bestående av $-C_{1-7}$ alkyl, $-C_{2-7}$ alkenyl, $-C_{2-7}$ alkynyl, $-C_{3-7}$ cykloalkyl, halo, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-7}$ alkyl, $-OCF_3$, $-OC_{3-7}$ alkenyl, $-OC_{3-7}$ alkynyl, $-N(R^j)R^k$ (hvor R^j og R^k er uavhengig $-H$ eller $-C_{1-4}$ alkyl), $-C(O)N(R^j)R^k$, $-N(R^j)C(O)R^k$, $-N(R^j)SO_2C_{1-6}alkyl$, $-S(O)_{0-2}C_{1-6}alkyl$, $-SO_2N(R^j)R^k$, $-SCF_3$, $-C(O)C_{1-6}alkyl$, $-NO_2$, $-CN$, $-COOH$, og $-COOC_{1-7}alkyl$;

15 b) en monocyklisk aromatisk hydrokarbongruppe som har fem ringatomer, som har et karbonatom som er tilknytningspunktet, som har ett karbonatom erstattet med $>O$, $>S$, $>NH$, eller $>N(C_{1-4}alkyl)$, som har opp til to ytterligere karbonatomer eventuelt erstattet med $-N=$, eventuelt mono- eller disubstituert med R^i ;

20 c) en monocyklisk aromatisk hydrokarbongruppe som har seks ringatomer, som har et karbonatom som er tilknytningspunktet, som har ett eller to karbonatomer erstattet med $-N=$, eventuelt mono- eller disubstituert med R^i ; og

d) fenyl eller pyridyl, substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående av fenyl, fenoksy, pyridyl, tiofenyl, oksazolyl, og tetrazolyl, hvor den resulterende substituerte andelen er eventuelt videre mono-, di-, eller trisubstituert med R^i ;

25 ALK er en forgrenet eller uforgrenet C_{1-7} alkylen, C_{2-7} alkenyl, C_{2-7} alkynyl, C_{3-7} cykloalkyl, eller C_{3-7} cykloalkenyl, eventuelt mono-, di-, eller trisubstituert med R^m ;

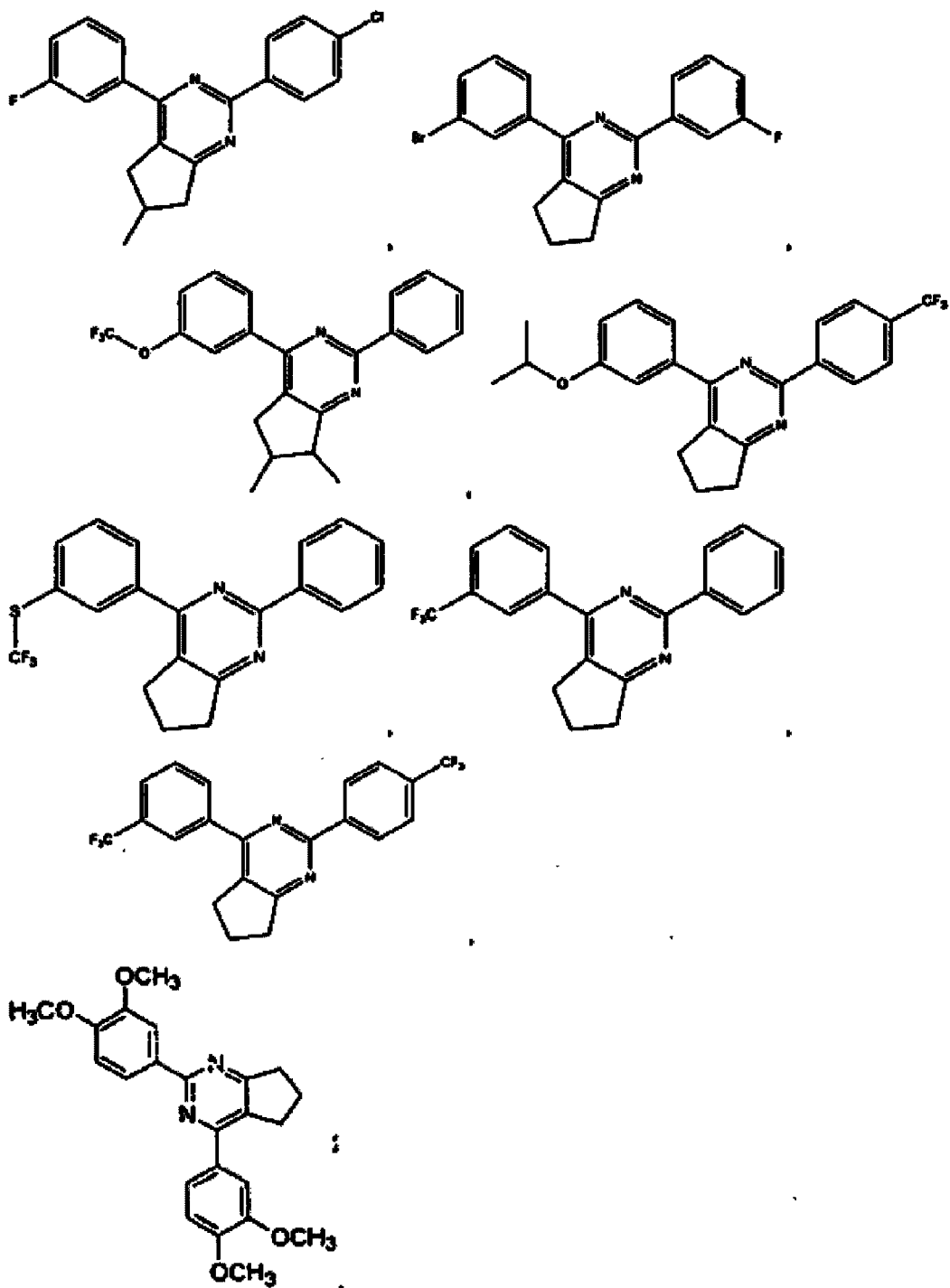
30 R^m er valgt fra gruppen bestående av halo, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-7}alkyl$, $-OC_{3-7}cykloalkyl$, $-OCF_3$, $-N(R^p)R^s$ (hvor R^p og R^s er uavhengig $-H$ eller $-C_{1-7}alkyl$), $-C(O)N(R^p)R^s$, $-N(R^t)C(O)R^t$, $-N(R^t)SO_2C_{1-6}alkyl$ (hvor R^t er $-H$ eller $-C_{1-7}alkyl$), $-S(O)_{0-2}C_{1-6}alkyl$, $-SO_2N(R^p)R^s$, $-SCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)C_{1-7}alkyl$, $-COOH$, og $-COOC_{1-7}alkyl$;

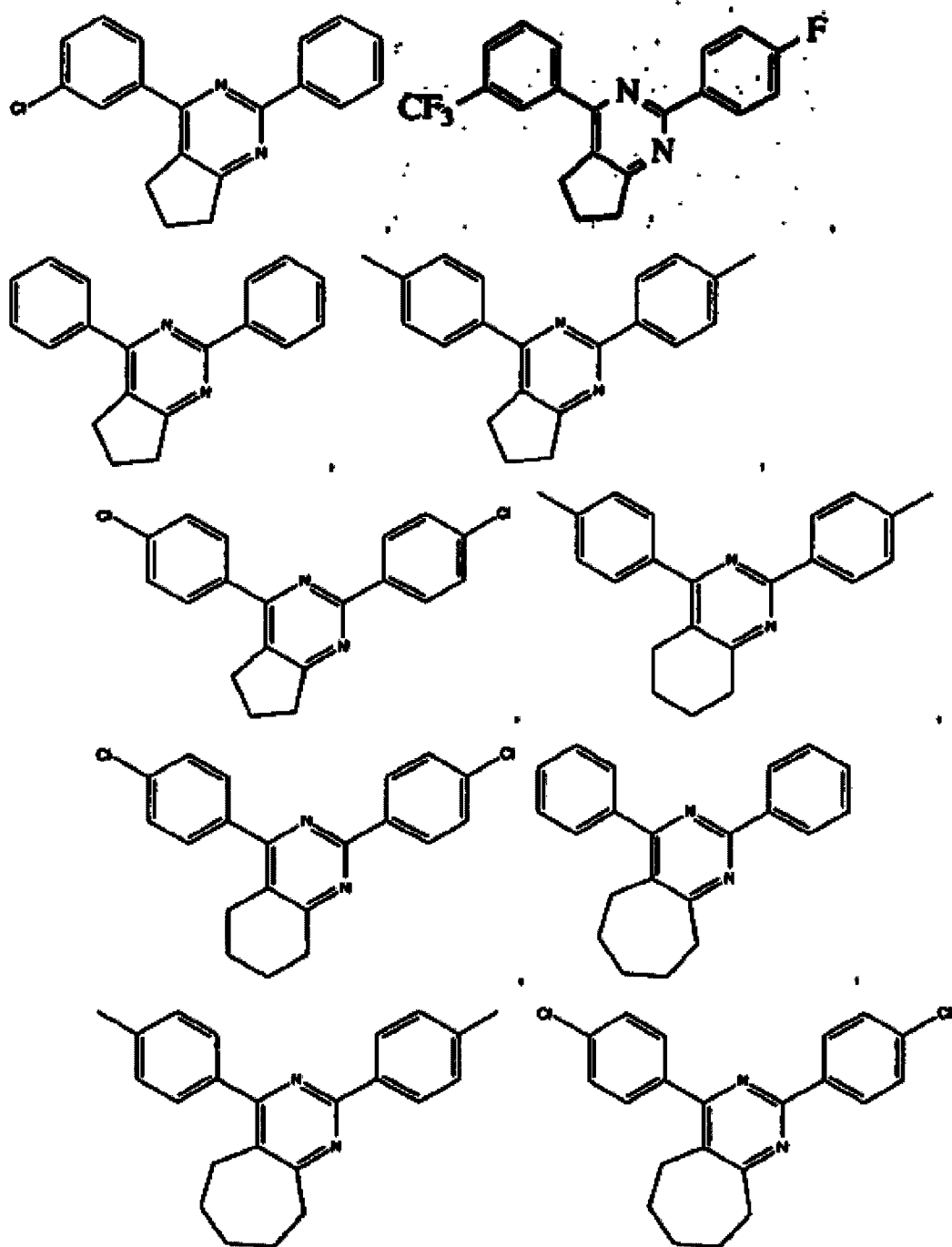
CYC er $-H$ eller er et ringsystem valgt fra gruppen bestående av:

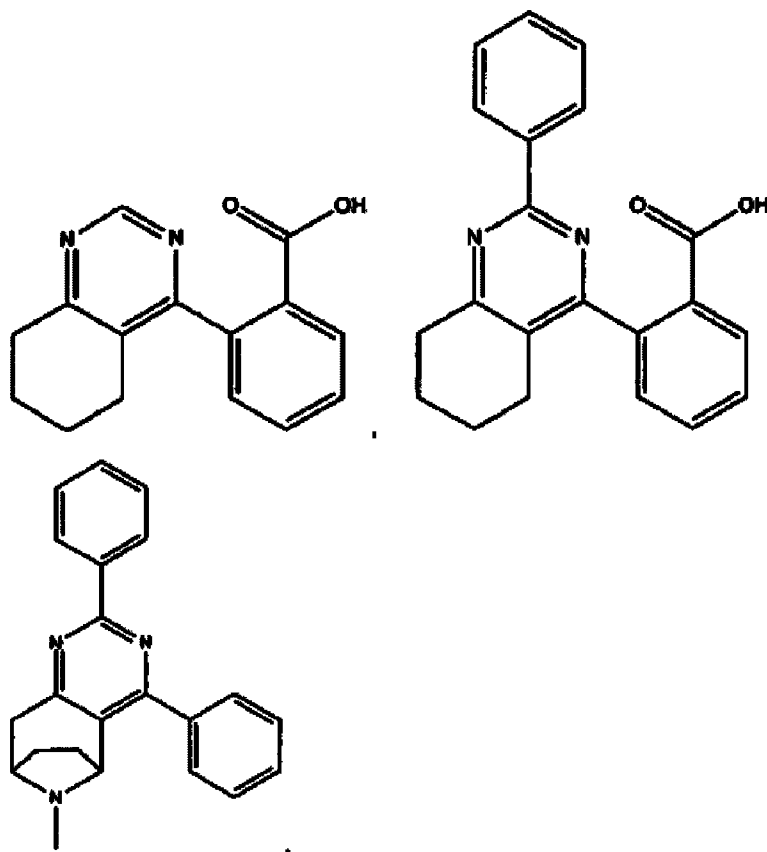
35 i) fenyl, eventuelt mono-, di-, eller trisubstituert med R^u eller disubstituert på tilstøtende karbonatomer med $-OC_{1-4}alkylenO$ -, $-(CH_2)_{2-3}NH$ -, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)$ -, $-(CH_2)_{2-3}N(C_{1-4}alkyl)$ -, eller $-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-4}alkyl)(CH_2)$ -;

R^u er valgt fra gruppen bestående av $-C_{1-7}alkyl$, $-C_{3-7}cykloalkyl$, fenyl, benzyl, halo, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-7}alkyl$, $-OC_{3-7}cykloalkyl$, $-Ofenyl$, $-Obenzyl$, $-OCF_3$,

- N(R^v)R^w (hvor R^v og R^w er uavhengig -H eller -C₁₋₇alkyl, eller R^v og R^w tatt sammen med tilknytningsnitrogenet danner piperidinyll, pyrrolidinyll, morfolinyll, tiomorfolinyll, eller piperazinyll, hvor hver R^v og R^w er eventuelt og uavhengig substituert med -OH eller -C₁₋₇alkyl), -C(O)N(R^v)R^w,
 5 -N(R^x)C(O)R^x, -N(R^x)SO₂C₁₋₆alkyl (hvor R^x er -H eller -C₁₋₇alkyl, eller to R^x i den samme substituenten tatt sammen med tilknytningsamidet danner en ellers alifatisk 4- til 6-leddet ring), -N-(SO₂C₁₋₆alkyl)₂, -S(O)₀₋₂-C₁₋₆alkyl, -SO₂N(R^v)R^w, -SCF₃, -C(O)C₁₋₆alkyl, -NO₂, -CN, -COOH, og -COOC₁₋₇alkyl;
- 10 ii) en monocyklisk aromatisk hydrokarbongruppe som har fem ringatomer, som har et karbonatom som er tilknytningspunktet, som har ett karbonatom erstattet med >O, >S, >NH, eller >N(C₁₋₄alkyl), som har opp til ett ytterligere karbonatom eventuelt erstattet med -N=, eventuelt mono- eller disubstituert med R^u;
- 15 iii) en monocyklisk aromatisk hydrokarbongruppe som har seks ringatomer, som har et karbonatom som er tilknytningspunktet, som har ett eller to karbonatomer erstattet med -N=, eventuelt mono- eller disubstituert med R^u; og
- 20 iv) en ikke-aromatisk heterocyklisk ring som har 4 til 8 elementer, nevnte ring har 0, 1, eller 2 ikke-tilstøtende heteroatomelementer valgt fra gruppen bestående av O, S, -N=, >NH, og >N(C₁₋₄alkyl), som har 0, 1, eller 2 dobbeltbindinger, som har 0, 1, eller 2 karbonelementer som er en karbonyl, som eventuelt har ett karbonelement som danner en bro, som har 0 til 5 substituenten R^u, og hvor når q er 0, har nevnte ring et karbonatom som er tilknytningspunktet;
- og enantiomerer, diastereomerer, hydrater, solvater og farmasøytisk akseptable salter, estere og amider derav;
- 25 med det forbehold at i formel (I):
- (a) når ALK er metylen, etylen, propylen, eller isopropylen, CYC er -H, Ar er fenyl eller monosubstituert fenyl, m er 2, n er 1, og A er >NR¹, er så R¹ ikke -C₁₋₄alkyl eller benzyl;
- (b) når q er 0, CYC er fenyl, Ar er fenyl eller 3-klorfenyl, m er 2, og n er 1, så er A 30 ikke usubstituert -CH₂-; og
- (c) når q er 0, CYC er 2-pyridyl, Ar er 2-pyridyl, m er 2, og n er 1, så er A ikke usubstituert -CH₂-; hvori nevnte forbindelse ikke er:







- 7-benzyl-2-metyl-4-fenyl-5,8-dihydro-6H-pyrido[3,4-d]pyrimidin,
 2-metyl-4-fenyl-5,8-dihydro-6H-pyrido[3,4-d]pyrimidin, eller
 5 4-(2-metyl-4-nitro-fenyl)-6,7-dihydro-5H-cyklopentapyrimidin.

2.

Forbindelse ifølge krav 1 hvori m er 1 og n er 1.

10 3.

Forbindelse ifølge krav 1 hvori m er 1 og n er 2.

4.

Forbindelse ifølge krav 1 hvori m er 2 og n er 1.

15

5.

Forbindelse ifølge krav 1 hvori m er 2 og n er 2.

6.

Forbindelse ifølge krav 1 hvori m er 1 og n er 3.

7.

5 Forbindelse ifølge krav 1 hvori m er 3 og n er 1.

8.

Forbindelse ifølge krav 1 hvori q er 1.

10 9.

Forbindelse ifølge krav 1 hvori $-N(R^a)R^b$ er amino, metylamino, etylamino, isopropylamino, dimetylamino, diethylamino, diisopropylamino, cyklopropylamino, cyklopentylamino, piperidiny, pyrrolidiny, morfoliny, tiomorfoliny, eller piperaziny.

15 10.

Forbindelse ifølge krav 1 hvori $-N(R^a)R^b$ er amino, metylamino, dimetylamino, eller N-metylpiperaziny.

11.

20 Forbindelse ifølge krav 1 hvori A er $>NR^1$.

12.

Forbindelse ifølge krav 1 hvori R^1 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, metyl, etyl, isopropyl, butyl, heksyl, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, og benzyl, hver
25 eventuelt mono-, di-, eller trisubstituert med R^e .

13.

Forbindelse ifølge krav 1 hvori R^1 , eventuelt R^e substituert, er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, metyl, etyl, isopropyl, og benzyl.

30

14.

Forbindelse ifølge krav 1 hvori R^1 er hydrogen eller metyl.

15.

35 Forbindelse ifølge krav 1 hvori R^3 , eventuelt substituert, er valgt fra gruppen bestående av metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, metylen, allyl, og benzyl.

16.

Forbindelse ifølge krav 1 hvori to R^3 substituenten tatt sammen danner etylen.

17.

5 Forbindelse ifølge krav 1 hvori R^3 er metyl.

18.

Forbindelse ifølge krav 1 hvori r er 0, 1, eller 2.

10 19.

Forbindelse ifølge krav 1 hvori Ar, eventuelt substituert, er valgt fra gruppen bestående av:

a) fenyl, 5-, 6-, 7-, 8-benzo-1,4-dioksanyl, 4-, 5-, 6-, 7-benzo-1,3-dioksolyl, 4-, 5-, 6-, 7-indoliny, 4-, 5-, 6-, 7-isoindoliny, 1,2,3,4-tetrahydro-kinolin-4, 5, 6 eller 7-yl, 1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin-4, 5, 6 eller 7-yl,

b) furanyl, oksazolyl, isoksazolyl, 1,2,3-oksadiazolyl, 1,2,4-oksadiazolyl, 1,2,5-oksadiazolyl, 1,3,4-oksadiazolyl, tiofenyl, tiazolyl, isotiazolyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl,

c) pyridiny, pyridiny-N-oksidi, pyraziny, pyrimidiny, pyridaziny, og

20 d) bifenyl, og 4-tetrazolylfenyl.

20.

Forbindelse ifølge krav 1 hvori Ar, eventuelt substituert, er valgt fra gruppen bestående av fenyl, pyridyl, tiofen-2-yl, og tiofen-3-yl.

25

21.

Forbindelse ifølge krav 1 hvori Ar er valgt fra gruppen bestående av fenyl, 2-metoksyfenyl, 3-metoksyfenyl, 4-metoksyfenyl, 2-metylfenyl, 3-metylfenyl, 4-metylfenyl, 4-etylfenyl, 2-klorfenyl, 3-klorfenyl, 4-klorfenyl, 2-fluorfenyl, 3-fluorfenyl, 4-fluorfenyl, 2-bromfenyl, 3-bromfenyl, 4-bromfenyl, 2-trifluormetylfenyl, 3-trifluormetylfenyl, 4-trifluormetylfenyl, 3-trifluormetoksyfenyl, 4-trifluormetoksyfenyl, 3-cyanofenyl, 4-cyanofenyl, 3-acetylfenyl, 4-acetylfenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,4-diklorfenyl, 2,3-difluorfenyl, 2,3-diklorfenyl, 2,4-difluorfenyl, 2,4-diklorfenyl, 3-nitrofenyl, 4-nitrofenyl, 3-klor-4-fluorfenyl, 3-fluor-4-klorfenyl, benzo[1,3]dioksol-4 eller 5-yl, 3-hydroksyfenyl, 4-hydroksyfenyl, 4-hydroksy-2-metylfenyl, 4-hydroksy-3-fluorfenyl, 3,4-dihydroksyfenyl, 4-dimetylaminofenyl, 4-karbamoylfenyl, 4-fluor-3-metylfenyl, 2-fenoksyfenyl, furan-2-yl, furan-3-yl, 5-metyl-furan-2-yl, tiofen-2-yl, tiofen-3-yl, 5-klortiofen-2-yl, 5-metyltiofen-

2-yl, 5-klortiofen-3-yl, 5-metyltiofen-3-yl, oksazol-2-yl, 4,5-dimetyl-oksazol-2-yl, tiazol-2-yl, 3H-[1,2,3]triazol-4-yl, 2H-pyrazol-3-yl, 1H-pyrazol-4-yl, 4-pyridyl, 5-fluorpyridin-2-yl, 4'-klorbifenyl, og 4-tetrazolylfenyl.

5 22.

Forbindelse ifølge krav 1 hvori ALK, eventuelt substituert, er valgt fra gruppen bestående av metylen, etylen, propylen, butylen, sec-butylen, tert-butylen, pentylen, 1-etylpropylen, 2-etylpropylen, 2-etylbutylen, isopropylen, but-3-enylen, isobutylen, 3-metylbutylen, allylen, prop-2-ynylen, cyklopropylen, cyklobutylen, cyklopentylen, cykloheksylen, og cykloheptylen.

23.

Forbindelse ifølge krav 1 hvori ALK er valgt fra gruppen bestående av metylen, hydroksymetylen, fluormetylen, difluormetylen, trifluormetylmetylen, 2,2,2-trifluor-1-trifluormetyl-etylen, metoksykarbonylmetyl, metylkarbamoylmetyl, etylen, 2-dimetylami-
 15 noetylen, 2-cyanoetylen, 2-metoksyetylen, 1-karboksy-etylen, propylen, 3-metoksykarbonyl propylen, 3-karboksy propylen, isopropylen, 1-fluor-1-metyl-etylen, 1-hydroksy-1-metyl-etylen, 1-karboksy-1-metyl-etylen, 1-etylpropylen, 2-etylpropylen, butylen, tert-butylen, sec-butylen, isobutylen, 4-hydroksybutylen, 4-metoksykarbonyl butylen, 4-
 20 karboksy butylen, 2-etylbutylen, isobutylen, 3-metylbutylen, prop-2-ynylen, but-3-enylen, pentylen, 5-hydroksypentylen, cyklopropylen, cyklobutylen, cyklopentylen, cyklopentenylen, 3,3-difluor-cyklopentylen, 3-hydroksy-cykloheksylen, 4-fluorcykloheksylen, 4,4-difluor-cykloheksylen, og 1-metyl-cyklopropylen.

25 24.

Forbindelse ifølge krav 1 hvori CYC, eventuelt substituert, er hydrogen eller er et ring-system valgt fra gruppen bestående av:

i) fenyl, 5-, 6-, 7-, 8-benzo-1,4-dioksanyl, 4-, 5-, 6-, 7-benzo-1,3-dioksolyl, 4-, 5-, 6-, 7-indolinyll, 4-, 5-, 6-, 7-isoindolinyll, 1,2,3,4-tetrahydro-kinolin-4, 5, 6 eller 7-yl,
 30 1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin-4, 5, 6 eller 7-yl,

ii) furanyl, oksazolyl, isoksazolyl, 1,2,3-oksadiazolyl, 1,2,4-oksadiazolyl, 1,2,5-oksadiazolyl, 1,3,4-oksadiazolyl, tiofenyl, tiazolyl, isotiazolyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl,

iii) pyridinyl, pyridinyl-N-oksid, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, og

35 iv) pyrrolinyl, pyrrolidinyl, pyrazolinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, azepanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperazinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, og piperidinonyl.

25.

Forbindelse ifølge krav 1 hvori CYC, eventuelt substituert, er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, fenyl, tiofen-2-yl, tiofen-3-yl, furan-2-yl, furan-3-yl, pyridinyl, piperidin-1, 2, 3 eller 4-yl, 2-pyrrolin-2, 3, 4, eller 5-yl, 3-pyrrolin-2 eller 3-yl, 2-pyrazolin-3, 4 eller 5-yl, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, morfolin-2, 3, eller 4-yl, tio-
 5 morfolin-2, 3, eller 4-yl, piperazin-1, 2, 3, eller 4-yl, pyrrolidin-1, 2, eller 3-yl, og homopiperidinyl.

10 26.

Forbindelse ifølge krav 1 hvori CYC, eventuelt substituert, er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, fenyl, pyridyl, tiofen-2-yl, tiofen-3-yl, tetrahydropyran-yl, furan-2-yl, furan-3-yl, tetrahydrofuran-3-yl, og piperidinyl.

15 27.

Forbindelse ifølge krav 1 hvori CYC er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, fenyl, 2-metoksyfenyl, 3-metoksyfenyl, 4-metoksyfenyl, 2-metylphenyl, 3-metylphenyl, 4-metylphenyl, 4-etylphenyl, 2-klorfenyl, 3-klorfenyl, 4-klorfenyl, 2-fluorfenyl, 3-fluorfenyl, 4-fluorfenyl, 2-bromfenyl, 3-bromfenyl, 4-bromfenyl, 2-trifluormetylphenyl, 3-trifluormetylphenyl, 4-trifluormetylphenyl, 3-trifluormetoksyfenyl, 4-trifluormetoksyfenyl, 2-cyano-
 20 fenyl, 3-cyanofenyl, 4-cyanofenyl, 3-acetylphenyl, 4-acetylphenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,4-diklorfenyl, 2,3-difluorfenyl, 2,3-diklorfenyl, 2,4-difluorfenyl, 2,4-diklorfenyl, 2,6-difluorfenyl, 2,6-diklorfenyl, 2,6-dimetylphenyl, 2,4,6-trifluorfenyl, 2,4,6-triklorfenyl, 3,4,5-trimetoksyfenyl, 4-fluor-3-metylphenyl, 3-nitrofenyl, 4-nitrofenyl, 4-metyl-3-fluor-
 25 fenyl, 3,4-dimetylphenyl, 4-metoksy-3-fluorfenyl, 4-metoksy-2-metylphenyl, 3-aminofenyl, 4-aminofenyl, 4-karbometoksyfenyl, 3-metansulfonylamino-fenyl, 4-metansulfonylamino-fenyl, 3-dimetansulfonylamino-fenyl, 4-dimetansulfonylamino-fenyl, tiofen-2-yl, tiofen-3-yl, 5-klortiofen-2-yl, benzo[1,3]dioksol-4 eller 5-yl, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-2,3 eller 4-yl, furan-2-yl, furan-3-yl, 5-karboksyetyl-furan-2-yl, piperi-
 30 dinyl, 3,4-bisbenzyloksyfenyl, 2-hydroksyfenyl, 3-hydroksyfenyl, 4-hydroksyfenyl, 4-hydroksy-2-metylphenyl, 4-hydroksy-3-fluorfenyl, 3,4-dihydroksyfenyl, 1-piperidinyl, 4-piperidinyl, og 1-metyl-4-piperidinyl.

28.

35 Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra gruppen bestående av:

2-tert-Butyl-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;

2-Benzyl-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;

2-sec-Butyl-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin hydroklorid;
 2-sec-Butyl-4-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin hydroklorid;
 2-Cyklobutyl-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin hydroklorid;
 2-Cyklobutyl-4-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 2-Cyklopropyl-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 2-Benzyl-4-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 2-Benzyl-4-(4-trifluormetyl-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 2-Benzyl-4-(3,4-difluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 2-Benzyl-4-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 2-Benzyl-4-(3-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 2-(4-Fluor-benzyl)-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 2-(4-Fluor-benzyl)-4-(4-fluor-fenyl)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 4-[2-(4-Fluor-benzyl)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl]-benzonitril;
 4-[2-(4-Fluor-benzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl]-benzonitril;
 2-Cyklopentyl-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 2-Cyklopentyl-4-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 2-Cyklopentyl-4-(4-metoksy-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 4-(2-Cyklopentyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)-benzonitril;
 4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin hydroklorid;
 4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 4-(3,4-Diklor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin hydroklorid;
 4-(3,4-Difluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin hydroklorid;
 4-(3-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 4-(2-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 4-(2,4-Difluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 2-Isopropyl-4-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 4-(4-Klor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 2-Isopropyl-4-(4-metoksy-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 2-Isopropyl-4-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 2-Isopropyl-4-(4-trifluormetyl-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 2-Isopropyl-4-(2-fenoksy-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 2-Isobutyl-4-tiofen-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 2-Isobutyl-4-tiofen-2-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 2-Isobutyl-4-pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 4-(4-Fluor-fenyl)-2-isobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;

2-Isobutyl-4-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 4-(4-Fluor-3-metyl-fenyl)-2-isobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 4-(2-Isobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)-benzonitril;
 2-Isobutyl-4-(4-metoksy-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 2-sec-Butyl-4-(2-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin hydroklorid;
 2-sec-Butyl-4-(3-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 2-sec-Butyl-4-(4-metoksy-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 2-sec-Butyl-4-(4-trifluormetoksy-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 2-Cyklopentyl-4-(4-fluor-fenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin;
 2-Cyklopentyl-4-p-tolyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin;
 2-Cyklopentyl-4-(4-metoksy-fenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin;
 4-(2-Cyklopentyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin-4-yl)-benzonitril;
 4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin hydroklorid;
 4-(4-Klor-fenyl)-2-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin;
 2-Metyl-4-fenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin;
 4-(3-Klor-fenyl)-2-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin;
 2-Benzyl-4-(4-fluor-fenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin;
 2-Benzyl-4-p-tolyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin;
 2-Benzyl-4-(4-trifluormetyl-fenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin;
 2-(4-Fluor-benzyl)-4-(4-fluor-fenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin;
 2-Cyklopentyl-4-(4-fluor-fenyl)-7-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin;
 2-Cyklopentyl-7-metyl-4-p-tolyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin;
 2-Cyklopentyl-4-(4-metoksy-fenyl)-7-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]-
 azepin;
 2-Benzyl-7-metyl-4-p-tolyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]azepin;
 2-(4-Fluor-benzyl)-4-(4-fluor-fenyl)-7-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-d]-
 azepin;
 2-(4-Fluor-benzyl)-4-(4-fluor-fenyl)-7-metyl-9-metylen-6,7,8,9-tetrahydro-5H-
 pyrimido[4,5-d]azepin;
 2-Benzyl-4-(4-fluor-fenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-c]azepin hydroklorid;
 4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-c]azepin hydroklorid;
 2-Isopropyl-4-p-tolyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-c]azepin hydroklorid;
 2-Isopropyl-4-(4-metoksy-fenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-c]azepin;
 2-Isopropyl-4-fenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-c]azepin;
 2-Benzyl-4-(4-fluor-fenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-1,3,6-triaza-benzocyklohepten
 hydroklorid;
 2,7-Dibenzyl-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin hydroklorid;

2,7-Dibenzyl-4-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin;
 2,7-Dibenzyl-4-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin;
 2,7-Dibenzyl-4-(4-metoksy-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin;
 7-Benzyl-4-(4-fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin;
 7-Benzyl-2-isopropyl-4-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin;
 2-Benzyl-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin hydroklorid;
 2-Benzyl-4-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin hydroklorid;
 2-Benzyl-4-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin;
 2-Benzyl-4-(4-metoksy-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin;
 4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin hydroklorid;
 2-Isopropyl-4-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin;
 2-Benzyl-4-(4-fluor-fenyl)-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin
 hydroklorid;
 2-Benzyl-4-(4-fluor-fenyl)-7-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin;
 4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin
 hydroklorid;
 2-Isopropyl-7-metyl-4-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin;
 7-Benzyl-2-isopropyl-4-(5-metyl-tiofen-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin
 hydroklorid;
 7-Benzyl-2-isopropyl-4-tiofen-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin
 hydroklorid;
 2-Isopropyl-4-(5-metyl-tiofen-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin
 hydroklorid;
 2-Isopropyl-4-tiofen-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin hydroklorid;
 2-Isopropyl-7-metyl-4-(5-metyl-tiofen-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin
 hydroklorid;
 2-Isopropyl-7-metyl-4-tiofen-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin
 hydroklorid;
 6-Benzyl-4-(4-fluor-fenyl)-2-isopropyl-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-
 pyrimidin;
 6-Benzyl-4-(3-klor-4-fluor-fenyl)-2-isopropyl-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-
 pyrimidin;
 6-Benzyl-2-isopropyl-8-metyl-4-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 6-Benzyl-2-isopropyl-8-metyl-4-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 6-Benzyl-2-isopropyl-8-metyl-4-(4-trifluormetyl-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido-
 [4,3-d]pyrimidin;

6-Benzyl-4-(4-klor-fenyl)-2-isopropyl-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin;
 6-Benzyl-2-isopropyl-8-metyl-4-tiofen-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 6-Benzyl-4-(4'-klor-bifenyl-4-yl)-2-isopropyl-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin;
 4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin hydroklorid;
 4-(3-Klor-4-fluor-fenyl)-2-isopropyl-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin hydroklorid;
 2-Isopropyl-8-metyl-4-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin hydroklorid;
 2-Isopropyl-8-metyl-4-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 2-Isopropyl-8-metyl-4-(4-trifluormetyl-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-pyrimidin;
 2-Isopropyl-8-metyl-4-tiofen-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin hydroklorid;
 4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-7-pyrrolidin-1-yl-5,6,7,8-tetrahydro-kinazolin;
 [4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-kinazolin-7-yl]-metylamin hydroklorid;
 [4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-kinazolin-6-yl]-metylamin hydroklorid;
 4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-kinazolin-7-ol;
 4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-kinazolin;
 (2-Benzyl-6-p-tolyl-pyrimidin-4-ylmetyl)-dimetylamin;
 2-Benzyl-4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-6-p-tolyl-pyrimidin;
 [6-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-pyrimidin-4-ylmetyl]-metylamin;
 2-(2-Benzyl-6-p-tolyl-pyrimidin-4-yl)-etylamin;
 [2-(4-Fluor-benzyl)-4-p-tolyl-pyrimidin-5-ylmetyl]-dimetylamin;
 4-(4-Fluor-fenyl)-2-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 2-(3,3-Difluor-cyklopentyl)-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 4-(4-Fluor-fenyl)-2-(tetrahydro-furan-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 4-(4-Fluor-fenyl)-2-(2-piperidin-1-yl-etyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 2-(1-Fluor-1-metyl-etyl)-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 3-(4-Fluor-fenyl)-5-isopropyl-4,6,12-triaza-tricyklo[7,2,1,0^{2,7}]dodeka-2,4,6-trien;
 7-(4-Fluor-fenyl)-5-isopropyl-4,6,13-triaza-tricyklo[8,2,1,0^{3,8}]trideka-3,5,7-trien;
 4-(4-Fluor-fenyl)-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 4-(4-Fluor-fenyl)-2-(tetrahydro-pyran-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 4-(4-Fluor-fenyl)-2-(2-metoksy-etyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;

2-[4-(4-Fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl]-propan-2-ol;
 4-(4-Fluor-fenyl)-2-(1-metyl-1-fenyl-etyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 2-Cyklopent-3-enyl-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 3-[4-(4-Fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl]-cykloheksanol;
 4-(4-Fluor-fenyl)-2-piperidin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 4-(4-Fluor-fenyl)-2-(1-metyl-piperidin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 [4-(4-Fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl]-fenyl-metanol;
 4-(4-Fluor-fenyl)-2-(fluor-fenyl-metyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 2-(Difluor-fenyl-metyl)-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 4-(4-Fluor-fenyl)-2-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 4-(4-Fluor-fenyl)-2-(3-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 4-(4-Fluor-fenyl)-2-(4-metoksy-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 4-(4-Fluor-fenyl)-2-o-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 3-[4-(4-Fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl]-benzonitril;
 4-(4-Fluor-fenyl)-2-(2,2,2-trifluor-1-trifluormetyl-etyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-
 pyrimidin;
 4-(4-Fluor-fenyl)-2-(1-metyl-cyklopropyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 2-[4-(4-Fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl]-2-metyl-
 propionsyre;
 2-[4-(4-Fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl]-propionsyre;
 2-(4-Fluor-cykloheksyl)-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 2-(4,4-Difluor-cykloheksyl)-4-(4-fluor-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]-
 pyrimidin;
 4-(4-Fluor-fenyl)-2-fenetyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 4-Furan-2-yl-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 2-Isopropyl-4-(5-metyl-furan-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 4-Furan-3-yl-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 4-(5-Fluor-pyridin-2-yl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 2-Isopropyl-4-oksazol-2-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 4-(4,5-Dimetyl-oksazol-2-yl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 2-Isopropyl-4-tiazol-2-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 2-Isopropyl-4-(3H-[1,2,3]triazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 2-Isopropyl-4-(2H-pyrazol-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 2-Isopropyl-4-(1H-pyrazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 4-(4-Fluor-fenyl)-2,6-diisopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 6-Etyl-4-(4-fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 6-Cyklopropyl-4-(4-fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;

6-Cyklobutyl-4-(4-fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 6-Cyklopentyl-4-(4-fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin;
 6-Butyl-4-(4-fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin; og
 4-(4-Fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin, citratsalt.

29.

Forbindelse ifølge krav 1 hvori nevnte farmasøytisk akseptable salt er et effektivt aminoaddisjonssalt.

5

30.

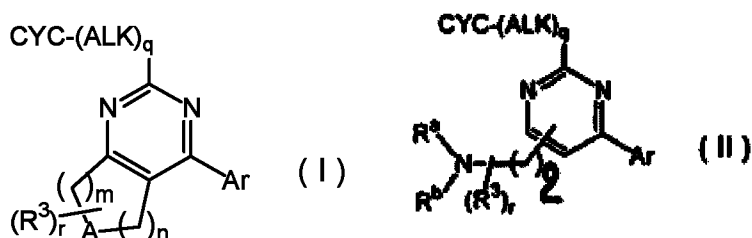
Forbindelse ifølge krav 1 hvori nevnte farmasøytisk akseptable salt er valgt fra gruppen bestående av hydrobromid, hydroklorid, sulfat, bisulfat, nitrat, acetat, oksalat, valerat, oleat, palmitat, stearat, laurat, borat, benzoat, laktat, fosfat, tosylat, citrat, maleat, fumarat, succinat, tartrat, naftylat, mesylat, glukohexonat, laktobionat, og laurylsulfonat.

10

31.

Farmasøytisk sammensetning som omfatter en farmasøytisk akseptabel bærer og en terapeutisk effektiv mengde av minst én forbindelse med formlene (I) eller (II):

15



hvor

m er 1, 2, eller 3;

n er 1, 2, eller 3;

20 hvor når m og n begge er til stede, m + n er større enn eller lik 2, og er mindre enn eller lik 4;

R^a og R^b er uavhengig -H, -C₁₋₇alkyl, eller -C₃₋₇cykloalkyl, eller R^a og R^b tatt sammen med tilknytningsnitrogenet danner piperidiny, pyrrolidiny, morfoliny, tiomorfoliny, eller piperaziny, hvor hver R^a og R^b er eventuelt og uavhengig substituert med

25 -C₁₋₄alkyl;

q er 0 eller 1;

A er >NR¹, >CHNR^cR^d, >CHOH, eller -CH₂-, hvori

R^1 er valgt fra gruppen bestående av -H, -C₁₋₇alkyl, -C₃₋₇cykloalkyl, og benzyl, hvor hver alkyl, cykloalkyl, eller benzyl er eventuelt mono-, di-, eller trisubstituert med R^e ;

R^e er valgt fra gruppen bestående av -C₁₋₄alkyl, -C₂₋₄alkenyl, -C₂₋₄alkynyl, -C₃₋₆cykloalkyl, halo, -CF₃, -OH, -OC₁₋₄alkyl, -OCF₃, -N(R^f) R^g (hvor R^f og R^g er uavhengig -H eller -C₁₋₄alkyl, eller R^f og R^g tatt sammen med tilknytningsnitrogenet danner piperidinyll, pyrrolidinyll, morfolinyll, tiomorfolinyll, eller piperazinyll), -C(O)N(R^f) R^g , -N(R^h)C(O) R^h , -N(R^h)SO₂C₁₋₇alkyl (hvor R^h er -H eller -C₁₋₄alkyl, eller to R^h i den samme substituenten tatt sammen med tilknytningsamidet danner en ellers alifatisk 4- til 6-leddet ring), -S(O)₀₋₂-C₁₋₄alkyl, -SO₂N(R^f) R^g , -SCF₃, -C(O)C₁₋₄alkyl, -CN, -COOH, og -COOC₁₋₄alkyl;

R^c og R^d er uavhengig valgt fra gruppen bestående av -H, -C₁₋₇alkyl, -C₃₋₇alkenyl, -C₃₋₇alkynyl, -C₃₋₇cykloalkyl, -C₁₋₇alkylC₃₋₇cykloalkyl, og -C₃₋₇cykloalkylC₁₋₇alkyl, eller R^c og R^d tatt sammen med tilknytningsnitrogenet danner piperidinyll, pyrrolidinyll, morfolinyll, tiomorfolinyll, eller piperazinyll, hvor hver R^c og R^d er eventuelt og uavhengig substituert med R^e ;

R^3 er -C₁₋₄alkyl, -C₁₋₄alkenyl, eller benzyl, hver eventuelt substituert med -C₁₋₃alkyl, -OH, eller halo, eller to R^3 substituenten tatt sammen danner C₂₋₅alkylen eventuelt substituert med -C₁₋₃alkyl, -OH, eller halo;

r er 0 eller er et heltall mindre enn eller lik $m + n + 1$;

Ar er en aryl- eller heteroarylring valgt fra gruppen bestående av:

a) fenyl, eventuelt mono-, di-, eller trisubstituert med R^i eller disubstituert på tilstøtende karbonatomer med -OC₁₋₄alkylenO-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(C₁₋₄alkyl)-, eller -(CH₂)₁₋₂N(C₁₋₄alkyl)(CH₂)-

R^i er valgt fra gruppen bestående av -C₁₋₇alkyl, -C₂₋₇alkenyl, -C₂₋₇alkynyl, -C₃₋₇cykloalkyl, halo, -CF₃, -OH, -OC₁₋₇alkyl, -OCF₃, -OC₃₋₇alkenyl, -OC₃₋₇alkynyl, -N(R^j) R^k (hvor R^j og R^k er uavhengig -H eller -C₁₋₄alkyl), -C(O)N(R^j) R^k , -N(R^j)C(O) R^k , -N(R^j)SO₂C₁₋₆alkyl, -S(O)₀₋₂-C₁₋₆alkyl, -SO₂N(R^j) R^k , -SCF₃, -C(O)C₁₋₆alkyl, -NO₂, -CN, -COOH, og -COOC₁₋₇alkyl;

b) en monocyklisk aromatisk hydrokarbongruppe som har fem ringatomer, som har et karbonatom som er tilknytningspunktet, som har ett karbonatom erstattet med >O, >S, >NH, eller >N(C₁₋₄alkyl), som har opp til to ytterligere karbonatomer eventuelt erstattet med -N=, eventuelt mono- eller disubstituert med R^i ;

c) en monocyklisk aromatisk hydrokarbongruppe som har seks ringatomer, som har et karbonatom som er tilknytningspunktet, som har ett eller to karbonatomer erstattet med $-N=$, eventuelt mono- eller disubstituert med R^i ; og

d) fenyl eller pyridyl, substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående av fenyl, fenoksy, pyridyl, tiofenyl, oksazolyl, og tetrazolyl, hvor den resulterende substituerte andel er eventuelt videre mono-, di-, eller trisubstituert med R^i ;

ALK er en forgrenet eller uforgrenet C_{1-7} alkylen, C_{2-7} alkenylen, C_{2-7} alkynylen, C_{3-7} cykloalkylen, eller C_{3-7} cykloalkenylen, eventuelt mono-, di-, eller trisubstituert med R^m ;

R^m er valgt fra gruppen bestående av halo, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-7}$ alkyl, $-OC_{3-7}$ cykloalkyl, $-OCF_3$, $-N(R^p)R^s$ (hvor R^p og R^s er uavhengig $-H$ eller $-C_{1-7}$ alkyl), $-C(O)N(R^p)R^s$, $-N(R^t)C(O)R^t$, $-N(R^t)SO_2C_{1-6}$ alkyl (hvor R^t er $-H$ eller $-C_{1-7}$ alkyl), $-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ alkyl, $-SO_2N(R^p)R^s$, $-SCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)C_{1-7}$ alkyl, $-COOH$, og $-COOC_{1-7}$ alkyl;

CYC er $-H$ eller er et ringsystem valgt fra gruppen bestående av:

i) fenyl, eventuelt mono-, di-, eller trisubstituert med R^u eller disubstituert på tilstøtende karbonatomer med $-OC_{1-4}$ alkylenO-, $-(CH_2)_{2-3}NH$ -, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)$ -, $-(CH_2)_{2-3}N(C_{1-4}alkyl)$ -, eller $-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-4}alkyl)(CH_2)$ -;

R^u er valgt fra gruppen bestående av $-C_{1-7}$ alkyl, $-C_{3-7}$ cykloalkyl, fenyl, benzyl, halo, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-7}$ alkyl, $-OC_{3-7}$ cykloalkyl, $-Ofenyl$, $-Obenzyl$, $-OCF_3$, $-N(R^v)R^w$ (hvor R^v og R^w er uavhengig $-H$ eller $-C_{1-7}$ alkyl, eller R^v og R^w tatt sammen med tilknytningsnitrogenet danner piperidinyll, pyrrolidinyll, morfolinyll, tiomorfolinyll, eller piperazinyll, hvor hver R^v og R^w er eventuelt og uavhengig substituert med $-OH$ eller $-C_{1-7}$ alkyl), $-C(O)N(R^v)R^w$, $-N(R^x)C(O)R^x$, $-N(R^x)SO_2C_{1-6}$ alkyl (hvor R^x er $-H$ eller $-C_{1-7}$ alkyl, eller to R^x i den samme substituenten tatt sammen med tilknytningsamidet danner en ellers alifatisk 4- til 6-leddet ring), $-N(SO_2C_{1-6}alkyl)_2$, $-S(O)_{0-2}C_{1-6}alkyl$, $-SO_2N(R^v)R^w$, $-SCF_3$, $-C(O)C_{1-6}alkyl$, $-NO_2$, $-CN$, $-COOH$, og $-COOC_{1-7}alkyl$;

ii) en monocyklisk aromatisk hydrokarbongruppe som har fem ringatomer, som har et karbonatom som er tilknytningspunktet, som har ett karbonatom erstattet med $>O$, $>S$, $>NH$, eller $>N(C_{1-4}alkyl)$, som har opp til ett ytterligere karbonatom eventuelt erstattet med $-N=$, eventuelt mono- eller disubstituert med R^u ;

iii) en monocyklisk aromatisk hydrokarbongruppe som har seks ringatomer, som har et karbonatom som er tilknytningspunktet, som har ett eller to karbonatomer erstattet med $-N=$, eventuelt mono- eller disubstituert med R^u ; og

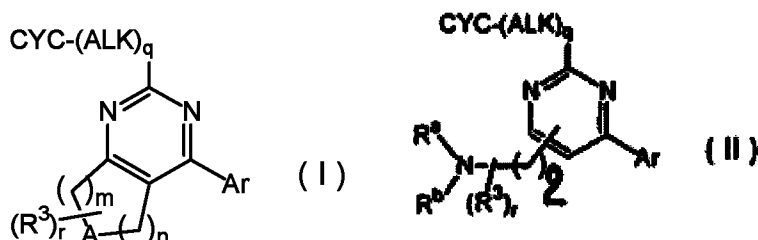
iv) en ikke-aromatisk heterocyklisk ring som har 4 til 8 elementer, nevnte ring har 0, 1, eller 2 ikke-tilstøtende heteroatomelementer valgt fra gruppen bestående av O,

- S, -N=, >NH, og >N(C₁₋₄alkyl), som har 0, 1, eller 2 dobbeltbindinger, som har 0, 1, eller 2 karbonelementer som er en karbonyl, som eventuelt har ett karbonelement som danner en bro, som har 0 til 5 substituenten R^u, og hvor når q er 0, har nevnte ring et karbonatom som er tilknytningspunktet;
- 5 og enantiomerer, diastereomerer, hydrater, solvater og farmasøytisk akseptable salter, estere og amider derav;
- med det forbehold at i formel (I):
- (a) når ALK er metylen, etylen, propylen, eller isopropylen, CYC er -H, Ar er fenyl eller monosubstituert fenyl, m er 2, n er 1, og A er >NR¹, så er R¹ ikke -C₁₋₄alkyl eller benzyl;
- 10 (b) når q er 0, CYC er fenyl, Ar er fenyl eller 3-klorfenyl, m er 2, og n er 1, så er A ikke usubstituert -CH₂-; og
- (c) når q er 0, CYC er 2-pyridyl, Ar er 2-pyridyl, m er 2, og n er 1, så er A ikke usubstituert -CH₂-.

15

32.

Forbindelse ifølge krav 1 med formlene (I) eller (II):



20 hvori

m er 1, 2, eller 3;

n er 1, 2, eller 3;

hvor når m og n begge er til stede, m + n er større enn eller lik 2, og er mindre enn eller lik 4;

25 R^a og R^b er uavhengig -H, -C₁₋₇alkyl, eller -C₃₋₇cykloalkyl, eller R^a og R^b tatt sammen med tilknytningsnitrogenet danner piperidiny, pyrrolidiny, morfoliny, tiomorfoliny, eller piperaziny, hvor hver R^a og R^b er eventuelt og uavhengig substituert med -C₁₋₄alkyl;

q er 0 eller 1;

30 A er >NR¹, >CHNR^cR^d, >CHOH, eller -CH₂-, hvori

R¹ er valgt fra gruppen bestående av -H, -C₁₋₇alkyl, -C₃₋₇cykloalkyl, og benzyl, hvor hver alkyl, cykloalkyl, eller benzyl er eventuelt mono-, di-, eller trisubstituert med R^e;

- R^e er valgt fra gruppen bestående av $-C_{1-4}$ alkyl, $-C_{2-4}$ alkenyl, $-C_{2-4}$ alkynyl, $-C_{3-6}$ cykloalkyl, halo, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-4}$ alkyl, $-OCF_3$, $-N(R^f)R^g$ (hvor R^f og R^g er uavhengig $-H$ eller $-C_{1-4}$ alkyl, eller R^f og R^g tatt sammen med tilknytningsnitrogenet danner piperidinyll, pyrrolidinyll, morfolinyll, tiomorfolinyll, eller piperazinyll), $-C(O)N(R^f)R^g$, $-N(R^h)C(O)R^h$, $-N(R^h)SO_2C_{1-7}$ alkyl (hvor R^h er $-H$ eller $-C_{1-4}$ alkyl, eller to R^h i den samme substituenten tatt sammen med tilknytningsamidet danner en ellers alifatisk 4- til 6-leddet ring), $-S(O)_{0-2}C_{1-4}$ alkyl, $-SO_2N(R^f)R^g$, $-SCF_3$, $-C(O)C_{1-4}$ alkyl, $-CN$, $-COOH$, og $-COOC_{1-4}$ alkyl;
- R^c og R^d er uavhengig valgt fra gruppen bestående av $-H$, $-C_{1-7}$ alkyl, $-C_{3-7}$ alkenyl, $-C_{3-7}$ alkynyl, $-C_{3-7}$ cykloalkyl, $-C_{1-7}$ alkyl C_{3-7} cykloalkyl, og $-C_{3-7}$ cykloalkyl C_{1-7} alkyl, eller R^c og R^d tatt sammen med tilknytningsnitrogenet danner piperidinyll, pyrrolidinyll, morfolinyll, tiomorfolinyll, eller piperazinyll, hvor hver R^c og R^d er eventuelt og uavhengig substituert med R^e ;
- R^3 er $-C_{1-4}$ alkyl, $-C_{1-4}$ alkenyl, eller benzyl, hver eventuelt substituert med $-C_{1-3}$ alkyl, $-OH$, eller halo, eller to R^3 substituerter tatt sammen danner C_{2-5} alkylen eventuelt substituert med $-C_{1-3}$ alkyl, $-OH$, eller halo;
- r er 0 eller er et heltall mindre enn eller lik $m + n + 1$;
- Ar er en aryl- eller heteroarylring valgt fra gruppen bestående av:
- a) fenyl, eventuelt mono-, di-, eller trisubstituert med R^i eller disubstituert på tilstøtende karbonatomer med $-OC_{1-4}$ alkylenO-, $-(CH_2)_{2-3}NH$ -, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)$ -, $-(CH_2)_{2-3}N(C_{1-4}alkyl)$ -, eller $-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-4}alkyl)(CH_2)$ -;
- R^i er valgt fra gruppen bestående av $-C_{1-7}$ alkyl, $-C_{2-7}$ alkenyl, $-C_{2-7}$ alkynyl, $-C_{3-7}$ cykloalkyl, halo, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-7}$ alkyl, $-OCF_3$, $-OC_{3-7}$ alkenyl, $-OC_{3-7}$ alkynyl, $-N(R^j)R^k$ (hvor R^j og R^k er uavhengig $-H$ eller $-C_{1-4}$ alkyl), $-C(O)N(R^j)R^k$, $-N(R^j)C(O)R^k$, $-N(R^j)SO_2C_{1-6}$ alkyl, $-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ alkyl, $-SO_2N(R^j)R^k$, $-SCF_3$, $-C(O)C_{1-6}$ alkyl, $-NO_2$, $-CN$, $-COOH$, og $-COOC_{1-7}$ alkyl;
- b) en monocyklisk aromatisk hydrokarbongruppe som har fem ringatomer, som har et karbonatom som er tilknytningspunktet, som har ett karbonatom erstattet med $>O$, $>S$, $>NH$, eller $>N(C_{1-4}alkyl)$, som har opp til to ytterligere karbonatomer eventuelt erstattet med $-N=$, eventuelt mono- eller disubstituert med R^i ;
- c) en monocyklisk aromatisk hydrokarbongruppe som har seks ringatomer, som har et karbonatom som er tilknytningspunktet, som har ett eller to karbonatomer erstattet med $-N=$, eventuelt mono- eller disubstituert med R^i , og

d) fenyl eller pyridyl, substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående av fenyl, fenoksy, pyridyl, tiofenyl, oksazolyl, og tetrazolyl, hvor den resulterende substituerte andel er eventuelt videre mono-, di-, eller trisubstituert med R^i ;

ALK er en forgrenet eller uforgrenet C_{1-7} alkylen, C_{2-7} alkenylen, C_{2-7} alkynylen, C_{3-7} cykloalkylen, eller C_{3-7} cykloalkenylen, eventuelt mono-, di-, eller trisubstituert med R^m ;

R^m er valgt fra gruppen bestående av halo, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-7}$ alkyl, $-OC_{3-7}$ cykloalkyl, $-OCF_3$, $-N(R^p)R^s$ (hvor R^p og R^s er uavhengig $-H$ eller $-C_{1-7}$ alkyl), $-C(O)N(R^p)R^s$, $-N(R^t)C(O)R^t$, $-N(R^t)SO_2C_{1-6}$ alkyl (hvor R^t er $-H$ eller $-C_{1-7}$ alkyl), $-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ alkyl, $-SO_2N(R^p)R^s$, $-SCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)C_{1-7}$ alkyl, $-COOH$, og $-COOC_{1-7}$ alkyl;

CYC er $-H$ eller er et ringsystem valgt fra gruppen bestående av:

i) fenyl, eventuelt mono-, di-, eller trisubstituert med R^u eller disubstituert på tilstøtende karbonatomer med $-OC_{1-4}$ alkylenO-, $-(CH_2)_{2-3}NH$ -, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)$ -, $-(CH_2)_{2-3}N(C_{1-4}alkyl)$ -, eller $-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-4}alkyl)(CH_2)$ -;

R^u er valgt fra gruppen bestående av $-C_{1-7}$ alkyl, $-C_{3-7}$ cykloalkyl, fenyl, benzyl, halo, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-7}$ alkyl, $-OC_{3-7}$ cykloalkyl, $-Ofenyl$, $-Obenzyl$, $-OCF_3$, $-N(R^v)R^w$ (hvor R^v og R^w er uavhengig $-H$ eller $-C_{1-7}$ alkyl, eller R^v og R^w tatt sammen med tilknytningsnitrogenet danner piperidinyll, pyrrolidinyll, morfolinyll, tiomorfolinyll, eller piperazinyll, hvor hver R^v og R^w er eventuelt og uavhengig substituert med $-OH$ eller $-C_{1-7}$ alkyl), $-C(O)N(R^v)R^w$, $-N(R^x)C(O)R^x$, $-N(R^x)SO_2C_{1-6}$ alkyl (hvor R^x er $-H$ eller $-C_{1-7}$ alkyl, eller to R^x i den samme substituenten tatt sammen med tilknytningsamidet danner en ellers alifatisk 4- til 6-leddet ring), $-N(SO_2C_{1-6}alkyl)_2$, $-S(O)_{0-2}C_{1-6}alkyl$, $-SO_2N(R^v)R^w$, $-SCF_3$, $-C(O)C_{1-6}alkyl$, $-NO_2$, $-CN$, $-COOH$, og $-COOC_{1-7}alkyl$;

ii) en monocyklisk aromatisk hydrokarbongruppe som har fem ringatomer, som har et karbonatom som er tilknytningspunktet, som har ett karbonatom erstattet med $>O$, $>S$, $>NH$, eller $>N(C_{1-4}alkyl)$, som har opp til ett ytterligere karbonatom eventuelt erstattet med $-N=$, eventuelt mono- eller disubstituert med R^u ;

iii) en monocyklisk aromatisk hydrokarbongruppe som har seks ringatomer, som har et karbonatom som er tilknytningspunktet, som har ett eller to karbonatomer erstattet med $-N=$, eventuelt mono- eller disubstituert med R^u ; og

iv) en ikke-aromatisk heterocyklisk ring som har 4 til 8 elementer, nevnte ring har 0, 1, eller 2 ikke-tilstøtende heteroatomelementer valgt fra gruppen bestående av O, S, $-N=$, $>NH$, og $>N(C_{1-4}alkyl)$, som har 0, 1, eller 2 dobbeltbindinger, som har 0, 1, eller 2 karbonelementer som er en karbonyl, som eventuelt har ett karbonele-

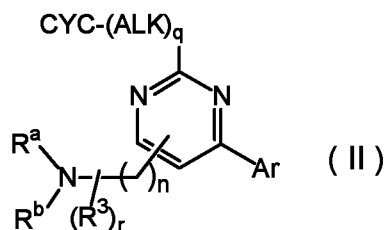
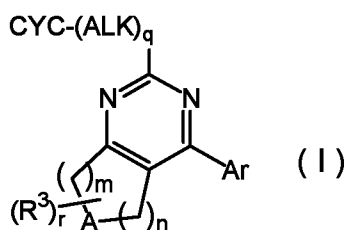
ment som danner en bro, som har 0 til 5 substituenten R^u , og hvor når q er 0, har nevnte ring et karbonatom som er tilknytningspunktet; og enantiomerer, diastereomerer, hydrater, solvater og farmasøytisk akseptable salter, estere og amider derav; med det forbehold at i formel (I):

- 5 (a) når ALK er metylen, etylen, propylen eller isoropylen, CYC er $-H$, Ar er fenyl eller monosubstituert fenyl, m er 2, n er 1, og A er $>NR^1$ så er R^1 ikke $-C_{1-4}$ alkyl eller benzyl;
- (b) når q er 0, CYC er fenyl, Ar er fenyl eller 3-klorfenyl, m er 2 og n er 1, så er A ikke usubstituert $-CH_2-$; og
- 10 (c) når q er 0, CYC er 2-pyridyl, Ar er 2-pyridyl, m er 1 og n er 1, så er A ikke usubstituert $-CH_2-$, for anvendelse i terapi.

33.

Anvendelse av minst én forbindelse med formel (I) eller (II):

15



hvor

m er 1, 2, eller 3;

n er 1, 2, eller 3;

- 20 hvor når m og n begge er til stede, $m + n$ er større enn eller lik 2, og er mindre enn eller lik 4;

R^a og R^b er uavhengig $-H$, $-C_{1-7}$ alkyl, eller $-C_{3-7}$ cykloalkyl, eller R^a og R^b tatt sammen med tilknytningsnitrogenet danner piperidiny, pyrrolidiny, morfoliny, tiomorfoliny, eller piperaziny, hvor hver R^a og R^b er eventuelt og uavhengig

25 substituert med $-C_{1-4}$ alkyl;

q er 0 eller 1;

A er $>NR^1$, $>CHNR^cR^d$, $>CHOH$, eller $-CH_2-$, hvor

- 30 R^1 er valgt fra gruppen bestående av $-H$, $-C_{1-7}$ alkyl, $-C_{3-7}$ cykloalkyl, og benzyl, hvor hver alkyl, cykloalkyl, eller benzyl er eventuelt mono-, di-, eller trisubstituert med R^e ;

R^e er valgt fra gruppen bestående av $-C_{1-4}$ alkyl, $-C_{2-4}$ alkenyl, $-C_{2-4}$ alkynyl, $-C_{3-6}$ cykloalkyl, halo, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-4}$ alkyl, $-OCF_3$, $-N(R^f)R^g$ (hvor R^f og R^g er uavhengig $-H$ eller $-C_{1-4}$ alkyl, eller R^f og R^g tatt sammen med tilknytnings-

nitrogenet danner piperidinyll, pyrrolidinyll, morfolinyll, tiomorfolinyll, eller piperazinyll), $-C(O)N(R^f)R^g$, $-N(R^h)C(O)R^h$, $-N(R^h)SO_2C_{1-7}alkyl$ (hvor R^h er -H eller $-C_{1-4}alkyl$, eller to R^h i den samme substituenten tatt sammen med tilknytningsamidet danner en ellers alifatisk 4- til 6-leddet ring), $-S(O)_{0-2}C_{1-4}alkyl$, $-SO_2N(R^f)R^g$, $-SCF_3$, $-C(O)C_{1-4}alkyl$, $-CN$, $-COOH$, og $-COOC_{1-4}alkyl$;

R^c og R^d er uavhengig valgt fra gruppen bestående av -H, $-C_{1-7}alkyl$, $-C_{3-7}alkenyl$, $-C_{3-7}alkynyl$, $-C_{3-7}cykloalkyl$, $-C_{1-7}alkylC_{3-7}cykloalkyl$, og $-C_{3-7}cykloalkylC_{1-7}alkyl$, eller R^c og R^d tatt sammen med tilknytningsnitrogenet danner piperidinyll, pyrrolidinyll, morfolinyll, tiomorfolinyll, eller piperazinyll, hvor hver R^c og R^d er eventuelt og uavhengig substituert med R^e ;

R^3 er $-C_{1-4}alkyl$, $-C_{1-4}alkenyl$, eller benzyl, hver eventuelt substituert med $-C_{1-3}alkyl$, $-OH$, eller halo, eller to R^3 substituenten tatt sammen danner $C_{2-5}alkylen$ eventuelt substituert med $-C_{1-3}alkyl$, $-OH$, eller halo;

r er 0 eller er et heltall mindre enn eller lik $m + n + 1$;

Ar er en aryl- eller heteroarylring valgt fra gruppen bestående av:

a) fenyl, eventuelt mono-, di-, eller trisubstituert med R^i eller disubstituert på tilstøtende karbonatomer med $-OC_{1-4}alkylenO-$, $-(CH_2)_{2-3}NH-$, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$, $-(CH_2)_{2-3}N(C_{1-4}alkyl)-$, eller $-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-4}alkyl)(CH_2)-$;

R^i er valgt fra gruppen bestående av $-C_{1-7}alkyl$, $-C_{2-7}alkenyl$, $-C_{2-7}alkynyl$, $-C_{3-7}cykloalkyl$, halo, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-7}alkyl$, $-OCF_3$, $-OC_{3-7}alkenyl$, $-OC_{3-7}alkynyl$, $-N(R^j)R^k$ (hvor R^j og R^k er uavhengig -H eller $-C_{1-4}alkyl$), $-C(O)N(R^j)R^k$, $-N(R^j)C(O)R^k$, $-N(R^j)SO_2C_{1-6}alkyl$, $-S(O)_{0-2}C_{1-6}alkyl$, $-SO_2N(R^j)R^k$, $-SCF_3$, $-C(O)C_{1-6}alkyl$, $-NO_2$, $-CN$, $-COOH$, og $-COOC_{1-7}alkyl$;

b) en monocyklisk aromatisk hydrokarbongruppe som har fem ringatomer, som har et karbonatom som er tilknytningspunktet, som har ett karbonatom erstattet med $>O$, $>S$, $>NH$, eller $>N(C_{1-4}alkyl)$, som har opp til to ytterligere karbonatomer eventuelt erstattet med $-N=$, eventuelt mono- eller disubstituert med R^i ;

c) en monocyklisk aromatisk hydrokarbongruppe som har seks ringatomer, som har et karbonatom som er tilknytningspunktet, som har ett eller to karbonatomer erstattet med $-N=$, eventuelt mono- eller disubstituert med R^i ; og

d) fenyl eller pyridyl, substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående av fenyl, fenoksy, pyridyl, tiopenyl, oksazolyl, og tetrazolyl, hvor den resulterende substituerte andel er eventuelt videre mono-, di-, eller trisubstituert med R^i ;

ALK er en forgrenet eller uforgrenet $C_{1-7}alkylen$, $C_{2-7}alkenyl$, $C_{2-7}alkynyl$, $C_{3-7}cykloalkylen$, eller $C_{3-7}cykloalkenyl$, eventuelt mono-, di-, eller trisubstituert med R^m ;

R^m er valgt fra gruppen bestående av halo, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-7}alkyl$, $-OC_{3-7}cykloalkyl$, $-OCF_3$, $-N(R^p)R^s$ (hvor R^p og R^s er uavhengig $-H$ eller $-C_{1-7}alkyl$), $-C(O)N(R^p)R^s$, $-N(R^t)C(O)R^t$, $-N(R^t)SO_2C_{1-6}alkyl$ (hvor R^t er $-H$ eller $-C_{1-7}alkyl$), $-S(O)_{0-2}C_{1-6}alkyl$, $-SO_2N(R^p)R^s$, $-SCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)C_{1-7}alkyl$,
 5 $-COOH$, og $-COOC_{1-7}alkyl$;

CYC er $-H$ eller er et ringsystem valgt fra gruppen bestående av:

i) fenyl, eventuelt mono-, di-, eller trisubstituert med R^u eller disubstituert på tilstøtende karbonatomer med $-OC_{1-4}alkylenO-$, $-(CH_2)_{2-3}NH-$, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$, $-(CH_2)_{2-3}N(C_{1-4}alkyl)-$, eller $-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-4}alkyl)(CH_2)-$;

10 R^u er valgt fra gruppen bestående av $-C_{1-7}alkyl$, $-C_{3-7}cykloalkyl$, fenyl, benzyl, halo, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-7}alkyl$, $-OC_{3-7}cykloalkyl$, $-Ofenyl$, $-Obenzyl$, $-OCF_3$, $-N(R^v)R^w$ (hvor R^v og R^w er uavhengig $-H$ eller $-C_{1-7}alkyl$, eller R^v og R^w tatt sammen med tilknytningsnitrogenet danner piperidinyll, pyrrolidinyll, morfolinyll, tiomorfolinyll, eller piperazinyll, hvor hver R^v og R^w er eventuelt
 15 og uavhengig substituert med $-OH$ eller $-C_{1-7}alkyl$), $-C(O)N(R^v)R^w$, $-N(R^x)C(O)R^x$, $-N(R^x)SO_2C_{1-6}alkyl$ (hvor R^x er $-H$ eller $-C_{1-7}alkyl$, eller to R^x i den samme substituenten tatt sammen med tilknytningsamidet danner en ellers alifatisk 4- til 6-leddet ring), $-N(SO_2C_{1-6}alkyl)_2$, $-S(O)_{0-2}C_{1-6}alkyl$, $-SO_2N(R^v)R^w$, $-SCF_3$, $-C(O)C_{1-6}alkyl$, $-NO_2$, $-CN$, $-COOH$, og $-COOC_{1-7}alkyl$;
 20 alkyl;

ii) en monocyklisk aromatisk hydrokarbongruppe som har fem ringatomer, som har et karbonatom som er tilknytningspunktet, som har ett karbonatom erstattet med $>O$, $>S$, $>NH$, eller $>N(C_{1-4}alkyl)$, som har opp til ett ytterligere karbonatom eventuelt erstattet med $-N=$, eventuelt mono- eller disubstituert med R^u ;

25 iii) en monocyklisk aromatisk hydrokarbongruppe som har seks ringatomer, som har et karbonatom som er tilknytningspunktet, som har ett eller to karbonatomer erstattet med $-N=$, eventuelt mono- eller disubstituert med R^u ; og

iv) en ikke-aromatisk heterocyklisk ring som har 4 til 8 elementer, nevnte ring har 0, 1, eller 2 ikke-tilstøtende heteroatomelementer valgt fra gruppen bestående av O, S, $-N=$, $>NH$, og $>N(C_{1-4}alkyl)$, som har 0, 1, eller 2 dobbeltbindinger, som har 0, 1, eller 2 karbonelementer som er en karbonyl, som eventuelt har ett karbonelement som danner en bro, som har 0 til 5 substituenten R^u , og hvor når q er 0, har nevnte ring et karbonatom som er tilknytningspunktet;

35 og enantiomerer, diastereomerer, hydrater, solvater og farmasøytisk akseptable salter, estere og amider derav for fremstilling av et medikament for behandling eller forhindring av en CNS lidelse valgt fra gruppen bestående av: søvnforstyrrelser, depresjon/angst, generalisert angst lidelse, schizofreni, bipolare lidelser,

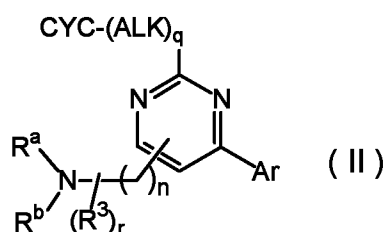
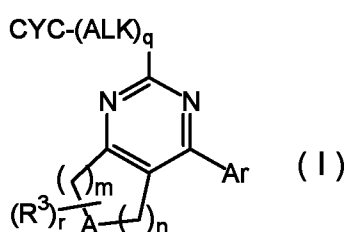
psykotiske lidelser, obsessiv-kompulsiv lidelse, stemningslidelser, post-traumatisk stress og andre stress-relaterte lidelser, migrene, smerte, spiseforstyrrelser, obesitet, seksuell dysfunksjon, metabolske forstyrrelser, hormonubalanse, alkohol-misbruk, avhengighetslidelser, kvalme, inflammasjon, sentralt mediert hypertensjon, søvn/våken forstyrrelser, jetlag, og kroppsrytme abnormaliteter i pattedyr;
for behandling eller forhindring av hypotensjon, perifere vaskulære lidelser, kardiovaskulært sjokk, nyrelidelser, gastrisk motilitet, diaré, spastisk tykktarm, irritabel tarm lidelser, iskemier, septisk sjokk, urininkontinens, og andre lidelser relatert til de gastrointestinale og vaskulære systemer i pattedyr;
for behandling eller forhindring av en okulær lidelse valgt fra gruppen bestående av: glaukom, optisk nevritt, diabetisk retinopati, retinalt ødem, og aldersrelatert makulær degenerering i pattedyr.

15 34.

Anvendelse ifølge krav 33 hvori nevnte CNS lidelse er valgt fra gruppen bestående av: depresjon/angst, søvnforstyrrelser, og kroppsrytme abnormaliteter.

35.

20 Forbindelse med formel (I) eller (II):



hvori

m er 1, 2, eller 3;

25 n er 1, 2, eller 3;

hvor når m og n begge er til stede, m + n er større enn eller lik 2, og er mindre enn eller lik 4;

R^a og R^b er uavhengig -H, -C₁₋₇alkyl, eller -C₃₋₇cykloalkyl, eller R^a og R^b tatt sammen med tilknytningsnitrogenet danner piperidiny, pyrrolidiny, morfoliny, tiomorfoliny, eller piperaziny, hvor hver R^a og R^b er eventuelt og uavhengig substituert med -C₁₋₄alkyl;

30

q er 0 eller 1;

A er >NR¹, >CHNR^cR^d, >CHOH, eller -CH₂-, hvori

R^1 er valgt fra gruppen bestående av -H, -C₁₋₇alkyl, -C₃₋₇cykloalkyl, og benzyl, hvor hver alkyl, cykloalkyl, eller benzyl er eventuelt mono-, di-, eller trisubstituert med R^e ;

R^e er valgt fra gruppen bestående av -C₁₋₄alkyl, -C₂₋₄alkenyl, -C₂₋₄alkynyl, -C₃₋₆cykloalkyl, halo, -CF₃, -OH, -OC₁₋₄alkyl, -OCF₃, -N(R^f) R^g (hvor R^f og R^g er uavhengig -H eller -C₁₋₄alkyl, eller R^f og R^g tatt sammen med tilknytningsnitrogenet danner piperidinyll, pyrrolidinyll, morfolinyll, tiomorfolinyll, eller piperazinyll), -C(O)N(R^f) R^g , -N(R^h)C(O) R^h , -N(R^h)SO₂C₁₋₇alkyl (hvor R^h er -H eller -C₁₋₄alkyl, eller to R^h i den samme substituenten tatt sammen med tilknytningsamidet danner en ellers alifatisk 4- til 6-leddet ring), -S(O)₀₋₂-C₁₋₄alkyl, -SO₂N(R^f) R^g , -SCF₃, -C(O)C₁₋₄alkyl, -CN, -COOH, og -COOC₁₋₄alkyl;

R^c og R^d er uavhengig valgt fra gruppen bestående av -H, -C₁₋₇alkyl, -C₃₋₇alkenyl, -C₃₋₇alkynyl, -C₃₋₇cykloalkyl, -C₁₋₇alkylC₃₋₇cykloalkyl, og -C₃₋₇cykloalkylC₁₋₇alkyl, eller R^c og R^d tatt sammen med tilknytningsnitrogenet danner piperidinyll, pyrrolidinyll, morfolinyll, tiomorfolinyll, eller piperazinyll, hvor hver R^c og R^d er eventuelt og uavhengig substituert med R^e ;

R^3 er -C₁₋₄alkyl, -C₁₋₄alkenyl, eller benzyl, hver eventuelt substituert med -C₁₋₃alkyl, -OH, eller halo, eller to R^3 substituenten tatt sammen danner C₂₋₅alkylen eventuelt substituert med -C₁₋₃alkyl, -OH, eller halo;

r er 0 eller er et heltall mindre enn eller lik $m + n + 1$;

Ar er en aryl- eller heteroarylring valgt fra gruppen bestående av:

a) fenyl, eventuelt mono-, di-, eller trisubstituert med R^i eller disubstituert på tilstøtende karbonatomer med -OC₁₋₄alkylenO-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(C₁₋₄alkyl)-, eller -(CH₂)₁₋₂N(C₁₋₄alkyl)(CH₂)-

R^i er valgt fra gruppen bestående av -C₁₋₇alkyl, -C₂₋₇alkenyl, -C₂₋₇alkynyl, -C₃₋₇cykloalkyl, halo, -CF₃, -OH, -OC₁₋₇alkyl, -OCF₃, -OC₃₋₇alkenyl, -OC₃₋₇alkynyl, -N(R^j) R^k (hvor R^j og R^k er uavhengig -H eller -C₁₋₄alkyl), -C(O)N(R^j) R^k , -N(R^j)C(O) R^k , -N(R^j)SO₂C₁₋₆alkyl, -S(O)₀₋₂-C₁₋₆alkyl, -SO₂N(R^j) R^k , -SCF₃, -C(O)C₁₋₆alkyl, -NO₂, -CN, -COOH, og -COOC₁₋₇alkyl;

b) en monocyklisk aromatisk hydrokarbongruppe som har fem ringatomer, som har et karbonatom som er tilknytningspunktet, som har ett karbonatom erstattet med >O, >S, >NH, eller >N(C₁₋₄alkyl), som har opp til to ytterligere karbonatomer eventuelt erstattet med -N=, eventuelt mono- eller disubstituert med R^i ;

c) en monocyklisk aromatisk hydrokarbongruppe som har seks ringatomer, som har et karbonatom som er tilknytningspunktet, som har ett eller to karbonatomer erstattet med $-N=$, eventuelt mono- eller disubstituert med R^i , og

d) fenyl eller pyridyl, substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående av fenyl, fenoksy, pyridyl, tiofenyl, oksazolyl, og tetrazolyl, hvor den resulterende substituerte andel er eventuelt videre mono-, di-, eller trisubstituert med R^i ;

ALK er en forgrenet eller uforgrenet C_{1-7} alkylen, C_{2-7} alkenylen, C_{2-7} alkynylen, C_{3-7} cykloalkylen, eller C_{3-7} cykloalkenylen, eventuelt mono-, di-, eller trisubstituert med R^m ;

R^m er valgt fra gruppen bestående av halo, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-7}$ alkyl, $-OC_{3-7}$ cykloalkyl, $-OCF_3$, $-N(R^p)R^s$ (hvor R^p og R^s er uavhengig $-H$ eller $-C_{1-7}$ alkyl), $-C(O)N(R^p)R^s$, $-N(R^t)C(O)R^t$, $-N(R^t)SO_2C_{1-6}$ alkyl (hvor R^t er $-H$ eller $-C_{1-7}$ alkyl), $-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ alkyl, $-SO_2N(R^p)R^s$, $-SCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)C_{1-7}$ alkyl, $-COOH$, og $-COOC_{1-7}$ alkyl;

CYC er $-H$ eller er et ringsystem valgt fra gruppen bestående av:

i) fenyl, eventuelt mono-, di-, eller trisubstituert med R^u eller disubstituert på tilstøtende karbonatomer med $-OC_{1-4}$ alkylenO-, $-(CH_2)_{2-3}NH$ -, $-(CH_2)_{1-2}NH$ -, $-(CH_2)$ -, $-(CH_2)_{2-3}N(C_{1-4}alkyl)$ -, eller $-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-4}alkyl)(CH_2)$ -;

R^u er valgt fra gruppen bestående av $-C_{1-7}$ alkyl, $-C_{3-7}$ cykloalkyl, fenyl, benzyl, halo, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-7}$ alkyl, $-OC_{3-7}$ cykloalkyl, $-Ofenyl$, $-Obenzyl$, $-OCF_3$, $-N(R^v)R^w$ (hvor R^v og R^w er uavhengig $-H$ eller $-C_{1-7}$ alkyl, eller R^v og R^w tatt sammen med tilknytningsnitrogenet danner piperidinyll, pyrrolidinyll, morfolinyll, tiomorfolinyll, eller piperazinyll, hvor hver R^v og R^w er eventuelt og uavhengig substituert med $-OH$ eller $-C_{1-7}$ alkyl), $-C(O)N(R^v)R^w$, $-N(R^x)C(O)R^x$, $-N(R^x)SO_2C_{1-6}$ alkyl (hvor R^x er $-H$ eller $-C_{1-7}$ alkyl, eller to R^x i den samme substituenten tatt sammen med tilknytningsamidet danner en ellers alifatisk 4- til 6-leddet ring), $-N(SO_2C_{1-6}alkyl)_2$, $-S(O)_{0-2}C_{1-6}alkyl$, $-SO_2N(R^v)R^w$, $-SCF_3$, $-C(O)C_{1-6}alkyl$, $-NO_2$, $-CN$, $-COOH$, og $-COOC_{1-7}alkyl$;

ii) en monocyklisk aromatisk hydrokarbongruppe som har fem ringatomer, som har et karbonatom som er tilknytningspunktet, som har ett karbonatom erstattet med $>O$, $>S$, $>NH$, eller $>N(C_{1-4}alkyl)$, som har opp til ett ytterligere karbonatom eventuelt erstattet med $-N=$, eventuelt mono- eller disubstituert med R^u ;

iii) en monocyklisk aromatisk hydrokarbongruppe som har seks ringatomer, som har et karbonatom som er tilknytningspunktet, som har ett eller to karbonatomer erstattet med $-N=$, eventuelt mono- eller disubstituert med R^u ; og

iv) en ikke-aromatisk heterocyklisk ring som har 4 til 8 elementer, nevnte ring som har 0, 1, eller 2 ikke-tilstøtende heteroatomelementer valgt fra gruppen bestående

- av O, S, -N=, >NH, og >N(C₁₋₄alkyl), som har 0, 1, eller 2 dobbeltbindinger, som har 0, 1, eller 2 karbonelementer som er en karbonyl, som eventuelt har ett karbonelement som danner en bro, som har 0 til 5 substituenten R^u, og hvor når q er 0, har nevnte ring et karbonatom som er tilknytningspunktet;
- 5 og enantiomerer, diastereomerer, hydrater, solvater og farmasøytisk akseptable salter, estere og amider derav for anvendelse i behandling eller forhindring av en CNS lidelse valgt fra gruppen bestående av: søvnforstyrrelser, depresjon/angst, generalisert angst lidelse, schizofreni, bipolare lidelser, psykotiske lidelser, obsessiv-kompulsiv lidelse, stemningslidelser, post-traumatisk stress og andre
- 10 stress-relaterte lidelser, migrene, smerte, spiseforstyrrelser, obesitet, seksuell dysfunksjon, metabolske forstyrrelser, hormonubalanse, alkoholmisbruk, avhengighetslidelser, kvalme, inflammasjon, sentralt mediert hypertensjon, søvn/våken forstyrrelser, jetlag, og kroppsrytme abnormaliteter i pattedyr; for anvendelse i behandling eller forhindring av hypotensjon, perifere vaskulære
- 15 lidelser, kardiovaskulært sjokk, nyrelidelser, gastrisk motilitet, diaré, spastisk tykktarm, irritabel tarm lidelser, iskemier, septisk sjokk, urininkontinens, og andre lidelser relatert til de gastrointestinale og vaskulære systemer i pattedyr; for anvendelse i behandling eller forhindring av en okulær lidelse valgt fra gruppen bestående av: glaukom, optisk nevritt, diabetisk retinopati, retinalt ødem,
- 20 og aldersrelatert makulær degenerering i pattedyr.

36.

Forbindelse med formel (I) eller (II) ifølge krav 31 isotopisk merket til å være detekterbar ved PET eller SPECT.

25

37.

- Fremgangsmåte for å studere serotoninmedierte lidelser som omfatter trinnet ved anvendelse av en ¹⁸F-merket eller ¹¹C-merket forbindelse ifølge krav 31 som en positronemisjonstomografi (PET) molekylær probe, forutsatt at nevnte fremgangsmåte ikke er
- 30 en fremgangsmåte for behandling av en menneske- eller dyrekropp eller en diagnostisk fremgangsmåte praktisert på menneske- eller dyrekroppen.

38.

- Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra gruppen bestående av {2-[2-tert-butyl-6-(4-fluor fenyl)-pyrimidin-4-yl]-etyl}-metylamin og {2-[2-tert-butyl-6-(4-fluor-fenyl)-pyrimidin-4-yl]-etyl}-dimetylamin.
- 35

39.

Forbindelse ifølge krav 1 som er 4-(4-fluor-fenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.