



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

C07D 239/00 (2006.01)

C07D 237/00 (2006.01)

C07D 213/00 (2006.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005137825/04, 27.04.2004

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
27.04.2004(30) Конвенционный приоритет:  
05.05.2003 US 60/468,878

(43) Дата публикации заявки: 10.08.2006

(45) Опубликовано: 10.07.2008 Бюл. № 19

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: RU 2221799, 20.01.2004. WO 02/088095  
A1, 07.11.2002. WO 02/100863 A1, 19.12.2002.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:  
06.12.2005(86) Заявка РСТ:  
EP 2004/004411 (27.04.2004)(87) Публикация РСТ:  
WO 2004/099209 (18.11.2004)

Адрес для переписки:  
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,  
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.  
И.А.Веселицкой, рег. № 11

(72) Автор(ы):

О`ЯНГ Каунд (US),  
ШЁНФЕЛЬД Райан Крейг (US)

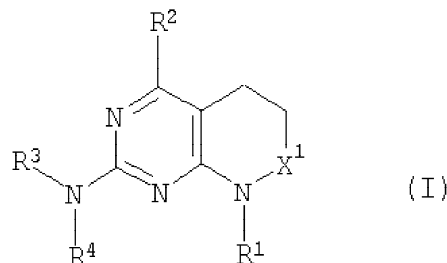
(73) Патентообладатель(и):

Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

## (54) КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА И ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО, ОБЛАДАЮЩЕЕ АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ CRF

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым соединениям формулы I или их фармацевтически приемлемым солям и лекарственному средству на их основе, обладающих активностью в отношении CRF(кортикотропин-релизинг фактора). Соединения данного изобретения могут найти применение для лечения таких заболеваний, как фобии, стресс-зависимые заболевания, психические заболевания, дисфункции желудочно-кишечного тракта, нейродегенеративные и психоневрологические и др. заболевания. В общей формуле I



X<sup>1</sup> означает (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, где n равно 0-2, R<sup>1</sup> означает (1) C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкил или C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкенил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, включающей гидроксигруппу, циано, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил)ариламино и фенил, причем указанный фенил необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, галоген, (2) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил, необязательно

замещенный гидроксид,  
 (3) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил  
 или C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкенил(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил,  
 (4) C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>трициклический алкил,  
 (5) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>гетероциклоалкил  
 или C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>гетероциклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил, где  
 каждая из гетероциклических колец содержит в  
 кольце 1-2 гетероатома, выбранных из азота,  
 кислорода или серы, и необязательно может быть  
 замещена группой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, фенил или  
 фенил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, или группа CH<sub>2</sub> в  
 гетероциклоалкильном остатке замещена на C=O,  
 (6) бензоконденсированный (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил,  
 (7) фенил, причем указанный фенил необязательно  
 замещен одним-тремя заместителями, независимо  
 выбранными из группы,  
 включающей C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси,  
 метилendiокси, галоген, (8) нафтил, (9)

гетероарил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, причем указанный  
 гетероарил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил имеет 5-6 атомов в кольце  
 и содержит 1-2 гетероатома, выбранных из азота,  
 кислорода или серы, может быть сконденсирован с  
 бензольным кольцом и необязательно замещен  
 одним-тремя заместителями, выбранными из  
 группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, (10) 1,2-  
 дифенилэтил, (12) C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или  
 (13)

арилокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, R<sup>2</sup> означает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, R<sup>3</sup>  
 означает (1) водород, (2) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил,  
 необязательно замещенный  
 группой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>ацилокси, (3) C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, (8)  
 бензил, а R<sup>4</sup> означает фенил, необязательно  
 замещенный одним-тремя заместителями,  
 независимо выбранными из группы,  
 включающей C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, галоген. 2 н. и  
 17 з.п. ф-лы, 3 табл.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

*C07D 487/04* (2006.01)*A61K 31/519* (2006.01)*A61P 25/00* (2006.01)*C07D 239/00* (2006.01)*C07D 237/00* (2006.01)*C07D 213/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005137825/04, 27.04.2004**(24) Effective date for property rights: **27.04.2004**(30) Priority:  
**05.05.2003 US 60/468,878**(43) Application published: **10.08.2006**(45) Date of publication: **10.07.2008 Bull. 19**(85) Commencement of national phase: **06.12.2005**(86) PCT application:  
**EP 2004/004411 (27.04.2004)**(87) PCT publication:  
**WO 2004/099209 (18.11.2004)**Mail address:  
**101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10,  
kv.15, "EVROMARKPAT", pat.pov.  
I.A.Veselitskoj, reg. № 11**

(72) Inventor(s):

**O`JaNG Kaund (US),  
ShENFEL'D Rajan Krejg (US)**

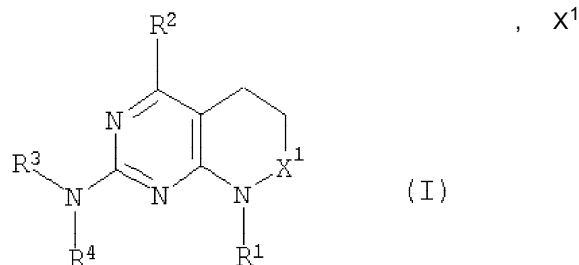
(73) Proprietor(s):

**F.KhOFFMANN-LJa ROSh AG (CH)**(54) **CONDENSED PIRIMIDINE DERIVATIVE AND PHARMACEUTICS WITH CRF RELATED ACTIVITY**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to the novel compounds with formula I or their pharmaceutically acceptable salts and based on them pharmaceuticals with the CRF (corticotrophin releasing factor) related activity. In the common formula



means  $(CH_2)_n$ , where n equal to 0-2,  $R^1$  means (1) $C_1$ - $C_{10}$ alkyl or  $C_1$ - $C_{10}$ alkenyl, not necessarily substituted with substitute, selected from the group, including hydroxy, cyano,  $(C_1$ - $C_3$ alkyl)arylamino and phenyl, and said phenyl not necessarily substituted with one-three

substitutes, independently selected from the group including  $C_1$ - $C_6$ alkyl,  $C_1$ - $C_6$ alkoxi, halogen, (2)  $C_3$ - $C_7$ cycloalkyl, not necessarily substituted with hydroxy,(3)  $C_3$ - $C_7$ cycloalkyl( $C_1$ - $C_3$ )alkyl or  $C_3$ - $C_7$ cycloalkenyl( $C_1$ - $C_3$ )alkyl,(4)  $C_4$ - $C_{12}$ tricyclic alkyl,(5) $C_3$ - $C_7$ heterocycloalkyl or  $C_3$ - $C_7$ heterocycloalkyl( $C_1$ - $C_3$ )alkyl, where each of the heterocyclic rings contains in the ring 1-2 heteroatoms, selected from nitrogen, oxygen or sulfur, and not necessarily can be substituted with the group  $C_1$ - $C_3$ alkyl, phenyl or phenyl( $C_1$ - $C_6$ )alkyl, or the  $CH_2$  group in the heterocycloalkyl residue is substituted with C=O,(6) benzo-condensed  $(C_5$ - $C_7$ )cycloalkyl,(7) phenyl, and said phenyl is not necessarily substituted with one-three substitutes, independently selected from the group including  $C_1$ - $C_6$ alkyl,  $C_1$ - $C_6$ alkoxi, methylenedioxy, halogen, (8) naftyl, (9) heteroaryl( $C_1$ - $C_6$ )alkyl, and said heteroaryl( $C_1$ - $C_6$ )alkyl has 5-6 atoms in the ring and contains 1-2 heteroatoms, selected from nitrogen, oxygen or sulfur, can be condensed with the benzene ring and not necessarily substituted with one-three substitutes, selected from the

group, including C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, (10) 1,2-diphenylethyl, (12) C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl or (13) aryloxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, R<sup>2</sup> means C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, R<sup>3</sup> means (1) hydrogen, (2) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, not necessarily substituted with the group C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>acyloxy, (3) C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>alkenyl, (8) benzene, and R<sup>4</sup> means phenyl, not necessarily substituted

with one-three substitutes, independently selected from the group including C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, halogen.

EFFECT: compounds can be used in treatment of phobias, stress dependent disorders, mental disorders, gastro-intestine disfunctions, neurodegenerative and other psychoneurologic disease.

19 cl, 2 dwg, 2 tbl, 8 ex

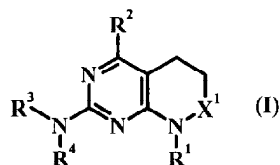
R U 2 3 2 8 2 8 4 9 7 C 2

R U 2 3 2 8 2 8 4 9 7 C 2

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Настоящее изобретение относится к конденсированным производным  
пиримидина, обладающим активностью в отношении CRF, к содержащим их  
фармацевтическим композициям, к их применению в качестве терапевтических  
агентов, к применению для получения лекарственных средств, которые могут  
использоваться в качестве терапевтических агентов, а также к способам их  
получения.

Более конкретно настоящее изобретение относится к антагонистам  
рецептора CRF, прежде всего антагонистам рецептора CRF формулы I



где

$X^1$  означает  $(CH_2)_n$ , где n равно 0-2,

$R^1$  означает (1)  $C_1$ - $C_{10}$ алкил или  $C_2$ - $C_{10}$ алкенил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, включающей гидроксигруппу, циано, аминогруппу,  $C_1$ - $C_3$ алкиламино,  $C_1$ - $C_3$ диалкиламино, ( $C_1$ - $C_3$ алкил)ариламино и фенил, причем указанный фенил необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, включающей  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкилтио,  $C_1$ - $C_6$ алкилсульфонил, аминосульфони́л, моноалкиламиносульфонил, диалкиламиносульфонил, галоген, галогеналкил, циано, нитро, и  $-NR^aR^b$ , где  $R^a$  и  $R^b$  каждый независимо выбирают из группы, включающей водород,  $C_1$ - $C_6$ алкил и  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонил,

(2)  $C_3$ - $C_7$ циклоалкил, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_3$ алкилом или гидроксигруппой,

(3)  $C_3$ - $C_7$ циклоалкил( $C_1$ - $C_3$ )алкил или  $C_3$ - $C_7$ циклоалкенил( $C_1$ - $C_3$ )алкил,

(4)  $C_4$ - $C_{12}$ бициклический или трициклический алкил,

(5)  $C_3$ - $C_7$ гетероциклоалкил или  $C_3$ - $C_7$ гетероциклоалкил( $C_1$ - $C_3$ )алкил,

необязательно замещенный группой  $C_1$ - $C_3$ алкил, фенил или фенил( $C_1$ - $C_6$ )алкил, или группа  $CH_2$  в гетероциклоалкильном остатке замещена на  $C=O$ ,

(6) бензо( $C_5$ - $C_7$ )циклоалкил,

(7) фенил или гетероарил, причем указанные фенил и гетероарил необязательно замещены одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, включающей  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, метилendiокси,  $C_1$ - $C_6$ алкилтио,  $C_1$ - $C_6$ алкилсульфонил, аминосульфони́л, моноалкиламиносульфонил, диалкиламиносульфонил, галоген, галогеналкил, циано, нитро, и  $-NR^aR^b$ , где  $R^a$  и  $R^b$  каждый независимо выбирают из группы, включающей водород,  $C_1$ - $C_6$ алкил и  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонил,

(8) нафтил,

(9) гетероарил( $C_1$ - $C_6$ )алкил, причем указанный гетероарил( $C_1$ - $C_6$ )алкил необязательно замещен одним-тремя заместителями, выбранными из группы, включающей  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкилтио,  $C_1$ - $C_6$ алкилсульфонил, аминосульфони́л, моноалкиламиносульфонил, диалкиламиносульфонил, галоген,

галогеналкил, циано, нитро, и  $-NR^aR^b$ , где  $R^a$  и  $R^b$  каждый независимо выбирают из группы, включающей водород,  $C_1$ - $C_6$ алкил и  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонил,

(10) 1,2-дифенилэтил,

(12)  $C_1$ - $C_3$ алкокси( $C_1$ - $C_6$ )алкил, или

(13) арилокси( $C_1$ - $C_6$ )алкил, причем указанная арилоксигруппа

необязательно замещена одним-тремя заместителями, выбранными из группы, включающей  $C_1$ - $C_3$ алкил,  $C_1$ - $C_3$ алкокси и галоген,

$R^2$  означает  $C_1$ - $C_6$ алкил или галоген( $C_1$ - $C_3$ )алкил,

$R^3$  означает (1) водород,

(2)  $C_1$ - $C_6$ алкил, необязательно замещенный группой гидрокси,  $C_1$ - $C_3$ алкокси или  $C_1$ - $C_3$ ацилокси,

(3)  $C_3$ - $C_6$ алкенил,

(4)  $C_3$ - $C_7$ циклоалкил,

(5)  $C_3$ - $C_7$ циклоалкил( $C_1$ - $C_3$ )алкил,

(6)  $C_3$ - $C_7$ циклоалкенил,

(7)  $C_3$ - $C_7$ циклоалкенил( $C_1$ - $C_3$ )алкил,

(8) бензил, необязательно замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, включающей  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкилтио,  $C_1$ - $C_6$ алкилсульфонил, аминосульфони́л,

моноалкиламиносульфони́л, диалкиламиносульфони́л, галоген, галогеналкил, циано, нитро, и  $-NR^aR^b$ , где  $R^a$  и  $R^b$  каждый независимо выбирают из группы, включающей водород,  $C_1$ - $C_6$ алкил и  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонил, а

$R^4$  означает арил, необязательно замещенный одним-тремя заместителями,

независимо выбранными из группы, включающей  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкилтио,  $C_1$ - $C_6$ алкилсульфонил, аминосульфони́л,

моноалкиламиносульфони́л, диалкиламиносульфони́л, галоген, галогеналкил, циано, нитро, и  $-NR^aR^b$ , где  $R^a$  и  $R^b$  каждый независимо выбирают из группы, включающей водород,  $C_1$ - $C_6$ алкил и  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонил, и

к их индивидуальным изомерам, рацемическим и нерацемическим смесям изомеров, сольватам, гидратам или фармацевтически приемлемым солям.

Неожиданно было установлено, что соединения общей формулы I являются антагонистами рецептора CRF. Соединения формулы I обладают ценными терапевтическими свойствами и могут применяться для лечения или профилактики нарушений, опосредованных рецептором CRF.

Кортикотропин-релизинг фактор (CRF) или гормон (CRH) является одним из нескольких нейрогормонов, синтезирующихся в специальном ядре гипоталамуса мозга, где он активирует транскрипцию гена про-опиомеланокортина (POMC), что приводит к высвобождению адренкортикотропного гормона (АКТГ) и бета-эндорфина из клеток передней доли гипофиза (Vale и др., Science, 213, 1394-1397 (1981)). Фундаментальная функция CRF заключается в подготовке организма к соответствующей ответной реакции на различные стресс-факторы, такие, как физическая травма, поражения иммунной системы и социальные взаимоотношения. Кроме того, CRF действует на ЦНС, затрагивая высшие центры головного мозга, прежде всего корковый отдел с широкой сетью CRF нейронов. Принято считать, что CRF является основным посредником при взаимодействии между иммунной, центральной нервной, эндокринной и сердечно-сосудистой системами (Sapolsky и др., Science, 238, 522-524 (1987)). Функция CRF в интеграции ответа иммунной системы на физиологические, психологические и иммунологические стресс-факторы описана в литературе, см., например, статьи J.E. Blalock, Physiological Reviews, 69, 1 (1989) и J.E. Morley, Life Sci., 41, 527 (1987).

CRF является главным гормоном, регулирующим систему гипоталамус-гипофиз-надпочечники. CRF обладает фармакологической активностью, воздействуя по меньшей мере на два отдельных подвида рецепторов, сопряженных с G-белком, которые различаются по своему анатомическому расположению и по их ответной реакции на пептидные лиганды. Описаны различные сплайсированные модификации этих двух подвидов рецепторов (J. Saunders и J.P. Williams, New Developments in the Study of Corticotropin Releasing Factor, Ann. Rep. Med. Chem., 36, 21-30 (2001)). Первые известные антагонисты рецептора CRF представляли собой пептиды (см., например, Rivier и др., US 4605642, Rivier и др., Science, 224, 889 (1984)). Благодаря использованию этих пептидов было установлено, что антагонисты рецептора CRF могут ослабить фармакологические ответные реакции на CRF. Однако пептидные антагонисты рецептора CRF обладают обычными недостатками, свойственные пептидным

лекарственными средствами, такими, как низкая стабильность и слабая активность при пероральном введении. В последнее время описаны низкомолекулярные антагонисты рецептора CRF (Saunders и Williams, см. выше, D.E. Grigoriadis и др., The CRF Receptor: Structure, Function and Potential for Therapeutic Intervention, Curr. Med. Chem.-Central Nervous System Agents, 1, 63-97 (2001), D.A. Gutman и др., Corticotropin-releasing factor antagonists as novel psychotherapeutics, Drugs of the Future, 25(9), 923-931 (2000)).

Антагонисты CRF эффективны при лечении широкого круга стресс-зависимых заболеваний, нарушений психики, таких, как депрессия, глубокая депрессия, эпизодическая депрессия, рецидивирующая депрессия, депрессия, индуцированная жестоким обращением с детьми, послеродовая депрессия, дистимия, биполярное нарушение и циклотимия; синдром хронической усталости; расстройства питания, такие, как ожирение, анорексия и нейрогенная булимия; нарушение в форме общего беспокойства; паника; фобия; навязчиво-компульсивное нарушение; пост-травматическое стрессовое нарушение; болевое ощущение, такое, как фибромиалгия; головная боль; стресс-индуцированная дисфункция желудочно-кишечного тракта, такая, как синдром раздраженного кишечника (IBS), гиперчувствительность ободочной кишки или спастическая ободочная кишка; геморрагический стресс; язвы; стресс-индуцированные психотические эпизоды; воспалительные нарушения, такие, как ревматоидный артрит и остеоартрит; астма; псориаз; аллергии; преждевременные роды; гипертензия; застойная сердечная недостаточность; расстройства сна; нейродегенеративные заболевания, такие, как болезнь Альцгеймера, старческая деменция, болезнь Паркинсона и болезнь Гентингтона; травма головы или спинного мозга; ишемическое повреждение нервной ткани; эксцитотоксическое (инфекционное) повреждение нервной ткани; эпилепсия; инсульт; психосоциальная карликовость; зависимость от медицинских препаратов и привыкание; симптомы отказа от лекарственных средств и алкоголя; стресс-индуцированные иммунные дисфункции; иммунная суппрессия и стресс-индуцированные инфекции; заболевания, ассоциированные с сердечно-сосудистой системой и сердцем; нарушения репродуктивной функции; и/или инфекции вирусом иммунодефицита человека. Результаты клинических испытаний свидетельствуют о том, что антагонисты рецептора CRF представляют собой новые антидепрессанты и/или анксиолитики, которые могут

найти применение при лечении психоневрологических нарушений, сопровождающихся гиперсекрецией CRF.

5        Описаны 5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-оны, обладающие различной фармакологической активностью. В WO 200259083 (J.L. Adams и др.) описаны 5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-оны, которые представляют собой киназу p38. В WO 2001055148 (R.J. Booth и др.) и WO 98/33798 (D.H. Boschelli и др.) описаны родственные им соединения, обладающие ингибирующим действием в отношении циклин-зависимой киназы. В WO 98/01428 (C. Dominguez и др.) заявлены амидиноиндолы, амидиноазолы и их 10 аналоги в качестве ингибиторов фактора Ха и тромбина.

      Хотя благодаря применению антагонистов рецептора CRF достигнуты большие успехи в регуляции CRF, существует необходимость в эффективных и селективных низкомолекулярных антагонистах рецептора CRF. Кроме того, 20 существует необходимость в фармацевтических композициях, содержащих такие антагонисты рецептора CRF, а также в способах их применения для лечения, например, стресс-зависимых нарушений. В настоящем изобретении достигаются 25 указанные цели и описываются другие преимущества способа.

      Изобретение относится к соединениям формулы I и к их фармацевтически приемлемым солям, предназначенным для лечения или профилактики 30 нарушений, опосредованных рецептором CRF.

      Кроме того, изобретение относится к способу получения соединения общей формулы I по общим методикам, как показано в описании на примере получения 35 соединений формулы I. Изобретение также относится к соединению, полученному указанным способом.

      Кроме того, изобретение относится к лекарственному средству, 40 содержащему одно или более соединений по изобретению и фармацевтически приемлемые эксципиенты, предназначенному для лечения и профилактики нарушений, опосредованных рецептором CRF, таких, как фобии, стресс-зависимые заболевания, психические заболевания, расстройства питания, 45 нарушения в форме общего беспокойства, стресс-индуцированные дисфункции желудочно-кишечного тракта, нейродегенеративные заболевания и психоневрологические нарушения.

50        Кроме того, изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению для получения лекарственного средства,

предназначенного для лечения и профилактики указанных выше нарушений, опосредованных рецептором CRF.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, включающим один или более антагонистов рецептора CRF по изобретению в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем и/или разбавителем.

Общие термины, используемые в описании заявки, имеют следующие значения, независимо от того, используются они отдельно или в комбинации.

Формы единственного числа, используемые в описании заявки и пунктах формулы изобретения, включают, как формы единственного числа, так и формы множественного числа, например, термин соединение означает одно или более соединений или по меньшей мере одно соединение, а положения “один (одна) или более” и “по меньшей мере один (одна)” используются взаимозаменяемым образом.

“Как указано выше” означает первое определение, которое приводится в кратком изложении сущности изобретения.

Термин “необязательный” или “необязательно”, используемый в описании заявки, означает, что нижеописанное событие или обстоятельство может произойти, но необязательно произойдет, и, что описание включает случаи, когда это событие или обстоятельство произойдет и случаи, когда оно не произойдет. Например, “необязательно замещенный” означает, что указанная группа может представлять собой просто атом водорода или более сложный заместитель.

Термин “алкил”, используемый в описании заявки, означает насыщенный одновалентный углеводородный остаток с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 10 атомов углерода. Термин «(низш.)алкил» означает углеводородный остаток с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. Термин “C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкил”, используемый в описании заявки, означает алкил, содержащий от 1 до 10 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают, без ограничения перечисленным, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил или пентил, изопентил, неопентил, гексил, гептил и октил, а также алкильные группы, конкретно указанные в описании настоящей заявки.

Термин "алкилен", используемый в описании заявки, означает двухвалентный насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий, если не указано иное, от одного до включительно шести атомов углерода. Примеры алкиленовых радикалов включают, без ограничения перечисленным, метилен, этилен, пропилен, 2-метилпропилен, бутилен и 2-этилбутилен, а также алкиленовые радикалы, конкретно указанные в описании настоящей заявки.

Термин "алкенил", используемый в описании заявки, означает незамещенный углеводородный радикал, содержащий от 2 до 10 атомов углерода и одну или две, предпочтительно одну, олефиновые двойные связи. Термин "C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкенил", используемый в описании заявки, означает алкенил, содержащий от 2 до 10 атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают винил, 1-пропенил, 2-пропенил (аллил) или 2-бутенил (кротил), а также алкенильные радикалы, конкретно указанные в описании настоящей заявки.

Термин "бициклический алкил" или трициклический алкил", используемый в описании заявки, означает соответственно дважды или трижды конденсированные незамещенные углеводородные циклы, содержащие от 4 до 12 атомов углерода. Примеры включают, без ограничения перечисленным, норборнан и адамантан.

Термин "циклоалкил", используемый в описании заявки, означает насыщенный карбоциклический цикл, содержащий от 3 до 8 атомов углерода, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил или циклооктил, а также циклоалкильные радикалы, конкретно указанные в описании настоящей заявки. Термин "C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил", используемый в описании заявки, означает циклоалкил, содержащий в карбоциклическом цикле от 3 до 7 атомов углерода.

Термин "бензо(C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил", используемый в описании заявки, означает насыщенный карбоциклический цикл, содержащий от 5 до 7 атомов углерода, в котором два соседних атома углерода циклоалкильной группы связаны двойной связью и два указанных соседних атома углерода замещены группой -(CH=CH)<sub>2</sub>-, а бензоциклоалкил связан с циклоалкильной группой. Примеры таких бензо(C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкильных радикалов включают также радикалы, конкретно указанные в описании настоящей заявки.

Термин “циклоалкилалкил”, используемый в описании заявки, означает радикал  $R'R''$ -, где  $R'$  означает циклоалкильный радикал, указанный выше, а  $R''$  означает алкильный радикал, указанный выше. Примеры циклоалкилалкильных радикалов включают, без ограничения перечисленным, циклопропилметил, циклогексилметил, цикlopентилэтил, в также включают циклоалкилалкильные радикалы, конкретно указанные в описании настоящей заявки, причем циклоалкилалкильный радикал присоединен к алкиленовой группе. Термин  $C_3$ - $C_7$ циклоалкил( $C_1$ - $C_3$ )алкил означает радикал  $R'R''$ , где  $R'$  означает  $C_3$ - $C_7$ циклоалкил, а  $R''$  означает  $C_1$ - $C_3$ алкилен, указанные выше.

Термин “ацил”, используемый в описании заявки, означает группу формулы  $C(=O)R$ , где  $R$  означает водород или (низш.)алкил, указанный выше. Термин «алкилкарбонил», используемый в описании заявки, означает группу формулы  $C(=O)R$ , где  $R$  означает алкил, указанный выше. Термин «арилкарбонил», используемый в описании заявки, означает группу формулы  $C(=O)R$ , где  $R$  означает арил; термин «бензоил», используемый в описании заявки, означает арилкарбонильную группу, где  $R$  означает фенил. Примеры алкилкарбонильных радикалов включают также радикалы, конкретно указанные в описании настоящей заявки.

Термин “ацилокси”, используемый в описании заявки, означает радикал - $OC(O)R$ , где  $R$  означает (низш.)алкильный радикал, указанный выше. Примеры радикалов ацилокси включают, без ограничения перечисленным, ацетокси, пропионилокси, а также ацилоксирадикалы, конкретно указанные в описании настоящей заявки.

Термины “амино”, “алкиламино” и “диалкиламино”, используемые в описании заявки, означают группы  $-NH_2$ ,  $-NHR$  и  $-NR_2$ , соответственно, где  $R$  означает алкил, указанный выше. Две алкильные группы, присоединенные к атому азота в диалкиламиногруппе, могут быть идентичными или различными. Примеры амино, алкиламино и диалкиламино включают также радикалы, конкретно указанные в описании настоящей заявки.

Термин “(алкил)ариламино”, используемый в описании заявки, означает радикал  $R'R''$ , где  $R'$  означает  $-NH(арил)$ , а  $R''$  означает алкилен, указанные выше, при этом подразумевается, что (алкил)ариламиногруппа присоединена к

алкиленовому радикалу. Примеры (алкил)ариламинорадикалов включают также радикалы, конкретно указанные в описании настоящей заявки.

Термин «алкоксигруппа» означает -О-алкильную группу, где алкил имеет значения, указанные выше, например, метокси, этокси, н-пропилокси, изопропилокси, н-бутилокси, изобутилокси, трет-бутилокси, пентилокси, гексилокси, включая их изомеры, а также алкоксирадикалы, конкретно указанные в описании настоящей заявки. Термин (низш.)алкокси, используемый в описании заявки, означает алкоксигруппу, содержащую (низш.)алкил, указанный выше. Термин "C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкокси", используемый в описании заявки, означает -О-алкил, где алкил означает C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкил.

Термин «алкоксиалкил», используемый в описании заявки, означает радикал R'R"-, где R' означает алкокси, указанный выше, а R" означает алкиленовый радикал, указанный выше, при этом подразумевается, что алкоксалкильная группа присоединена к алкилену. Примеры включают метоксиметил, метоксиэтил, метоксипропил, этоксиметил, этоксиэтил, этоксипропил, пропилоксипропил, метоксибутил, этоксибутил, пропилоксибутил, бутилоксибутил, трет-бутилоксибутил, метоксипентил, этоксипентил, пропилоксипентил, включая их изомеры, а также алкоксиалкильные радикалы, конкретно указанные в описании настоящей заявки.

Термины "алкоксикарбонилалкил" и "арилоксикарбонилалкил", используемые в описании заявки, означают радикал R'R", где R' означает алкоксикарбонил или арилоксикарбонил, а R" означает алкилен, указанные выше, причем арил(алкокси)карбонилалкил присоединен к алкиленовому радикалу. Примеры алкоксикарбонилалкильных радикалов включают также радикалы, конкретно указанные в описании настоящей заявки.

Термин "алкилтио" или "тиоалкильная группа" означает -S-алкильную группу, где алкил имеет значения, указанные выше, например, метилтио, этилтио, н-пропилтио, изопропилтио, н-бутилтио, изобутилтио, трет-бутилтио, пентилтио, гексилтио, включая их изомеры. Примеры алкилтиогрупп включают также группы, конкретно указанные в описании настоящей заявки. Термин (низш.)алкилтио или «тио(низш.)алкил», используемый в описании заявки, означает алкилтиогруппу, содержащую (низш.)алкил, указанный выше. Термин

"C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкилтио", используемый в описании заявки, означает группу -S-алкил, где алкил означает C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкил.

Термины "алкилсульфонил" и "арилсульфонил", используемые в описании заявки, означают группу формулы -S(=O)<sub>2</sub>R, где R означает алкил или арил, соответственно, а алкил или арил имеют значения, указанные ниже. Примеры алкилсульфонильных радикалов включают также радикалы, конкретно указанные в описании настоящей заявки.

Термин "аминосулфонил", используемый в описании заявки, означает радикал -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. Термины "алкиламиносулфонил" и "диалкиламиносулфонил", используемые в описании заявки, означают радикал -S(O)<sub>2</sub>NR'R", где R' и R" означают водород и (низш.)алкил, соответственно, или R' и R" независимо означают (низш.)алкил. Примеры алкиламиносулфонильной группы включают, без ограничения перечисленным, метиламиносулфонил, изопропиламиносулфонил, а также алкиламиносулфонильные радикалы, конкретно указанные в описании настоящей заявки. Примеры группы диалкиламиносулфонил включают, без ограничения перечисленным, диметиламиносулфонил, изопропилметиламиносулфонил, а также диалкиламиносулфонильные радикалы, конкретно указанные в описании настоящей заявки.

Термин "арил", используемый в описании заявки, означает одновалентный ароматический карбоциклический радикал, включающий один индивидуальный цикл, или один или более конденсированных циклов, из которых по меньшей мере один цикл является ароматическим. Арильный радикал необязательно замещен одним или более, предпочтительно одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей, если не указано иное, гидроксильный, тио-, циано-, алкил-, алкокси-, галоген(низш.)алкокси-, алкилтио-, галоген-, галогеналкил-, гидроксилалкил-, нитро-, алкоксикарбонил-, амино-, алкиламино-, диалкиламино-, аминоалкил-, алкиламиноалкил- и диалкиламиноалкил-, алкилсульфонил-, арилсульфинил-, алкиламиносулфонил-, ариламиносулфонил-, алкилсульфониламино-, арилсульфониламино-, карбамоил-, алкилкарбамоил- и диалкилкарбамоил-, арилкарбамоил-, алкилкарбониламино-, арилкарбониламино-. В другом варианте два соседних атома в арильном цикле могут быть замещены с образованием метилendioкси- или этилендиокигруппы. Примеры арильных

радикалов включают, без ограничения перечисленным, фенил, нафтил, бифенил, инданил и антрахинолил, а также арильные радикалы, конкретно указанные в описании настоящей заявки.

5 Термин "арилокси", используемый в описании заявки, означает О-арильную группу, где арил имеет значения, указанные выше. Арилоксигруппа является незамещенной или замещенной одним или двумя пригодными заместителями. Термин "фенокси" означает арилоксигруппу, где арил означает фенил.

10 Термин "арилоксиалкил", используемый в описании заявки, означает радикал R'R"-, где R' означает арилокси, указанный выше, а R" означает алкилен, указанный выше, при этом подразумевается, что арилоксиалкильная группа присоединена к алкилену. Арилокси(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил означает радикал R'R", где R' означает арилокси, а R" означает C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкилен, указанные выше.

20 Термин "циклоалкенил", используемый в описании заявки, означает ненасыщенный карбоциклический цикл, содержащий от 4 до 8 атомов углерода, например, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил или циклооктенил, а также циклоалкенильные радикалы, конкретно указанные в описании настоящей заявки. Термин "C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкенил", используемый в описании заявки, означает циклоалкенил, содержащий в карбоциклическом цикле от 4 до 7 атомов углерода.

30 Термин "циклоалкенилалкил", используемый в описании заявки, означает радикал R'R"-, где R' означает циклоалкенил, указанный выше, а R" означает алкилен, указанный выше, при этом подразумевается, что циклоалкенилалкил присоединен к алкилену. Примеры циклоалкилалкильных групп включают, без ограничения перечисленным, циклопропилметил, циклогексилметил, цикlopентилэтил, а также циклоалкенилалкильные радикалы, конкретно указанные в описании настоящей заявки. Термин "C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил" означает радикал R'R", где R' означает C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил, а R" означает C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкилен, указанные выше.

40 Термин "галоген", используемый в описании заявки, означает фтор, хлор, бром или иод.

50 Термин "галогеналкил", используемый в описании заявки, означает алкильную группу с неразветвленной или разветвленной цепью, указанную

выше, где 1, 2, 3 или более атомов водорода заменены на галоген. Примеры включают 1-фторметил, 1-хлорметил, 1-бромметил, 1-йодметил, трифторметил, трихлорметил, трибромметил, трийодметил, 1-фторэтил, 1-хлорэтил, 1-бромэтил, 1-йодэтил, 2-фторэтил, 2-хлорэтил, 2-бромэтил, 2-йодэтил, 2,2-дихлорэтил, 3-бромпропил или 2,2,2-трифторэтил, а также галогеналкильные радикалы, конкретно указанные в описании настоящей заявки.

Термин “гетероарил”, используемый в описании заявки, означает моноциклический или бициклический радикал, содержащий от 5 до 12 атомов в цикле и по меньшей мере один ароматический цикл, содержащий от 4 до 8 атомов в цикле, и включающий один или более гетероатомов, выбранных из N, O или S, а остальные атомы в цикле являются атомами углерода, причем подразумевается, что гетероарильный радикал присоединен к ароматическому циклу. Для специалиста очевидно, что гетероарильные циклы обладают менее ароматическими свойствами, чем их карбоциклические аналоги. Для целей изобретения необходимо, чтобы гетероарильные группы обладали умеренными ароматическими свойствами. Примеры гетероарильных групп включают моноциклические ароматические гетероциклы, содержащие 5-6 атомов в цикле и 1-3 гетероатома, включая, без ограничения перечисленным пиридинил, пиримидинил, пирозинил, пирролил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, триазаолинил, тиадиазаолинил и оксадиазаолинил, а также гетероарильные группы, конкретно указанные в описании настоящей заявки. Указанные гетероарильные группы необязательно могут содержать один или более, предпочтительно один или два заместителя, выбранные из группы, включающей гидроксильный, циано, алкил, алкокси, тио, галоген(низш.)алкокси, алкилтио, галоген, галогеналкил, алкилсульфинил, алкилсульфонил, amino, алкиламино, диалкиламино, aminoалкил, алкиламиноалкил и диалкиламиноалкил, нитро, алкосикарбонил, карбамоил, алкилкарбамоил и диалкилкарбамоил, а также заместители, конкретно указанные в описании настоящей заявки. Примеры бициклических групп включают, без ограничения перечисленным, хинолинил, изохинолинил, бензофурил, бензотиофенил, бензоксазол, бензизоксазол, бензотиазол, индол и бензизотиазол, а также бициклические группы, конкретно указанные в описании настоящей заявки. Бициклические группы необязательно замещены по любому из циклов.

Термин "гетероарилалкил" или "гетероаралкил" означает радикал формулы  $R'R''$ , где  $R'$  означает необязательно замещенный гетероарильный радикал, указанный выше, а  $R''$  означает алкиленовый радикал, указанный выше, при этом подразумевается, что гетероарильный радикал присоединен к алкиленовому радикалу. Примеры гетероарилалкильных радикалов включают, без ограничения перечисленным, 2-имидазолилметил, 3-пирролилэтил, а также гетероарилалкильные радикалы, конкретно указанные в описании настоящей заявки.

Термин "гетероциклоалкил", используемый в описании заявки, означает насыщенный карбоциклический цикл, содержащий 3-7 атомов углерода и один, два или три гетероатома, выбранные из N, O и S. Примеры такого радикала включают, без ограничения перечисленным, радикалы, конкретно указанные в описании заявки.

Термин "гетероциклоалкенил", используемый в описании заявки, означает ненасыщенный карбоциклический цикл, содержащий 3-7 атомов углерода и один, два или три гетероатома, выбранные из N, O и S. Примеры такого радикала включают, без ограничения перечисленным, радикалы, конкретно указанные в описании заявки.

Термин "гидроксиалкилен", используемый в описании заявки, означает радикал  $R'R''$ , где  $R'$  означает гидроксигруппу, а  $R''$  означает алкилен, указанный выше, причем гидроксиалкиленовый радикал присоединен к алкиленовому радикалу. Примеры гидроксиалкиленового радикала включают радикалы, конкретно указанные в описании заявки.

Термин "метилендиокси", используемый в описании заявки, означает двухвалентные заместители  $-OCH_2O-$ , где два атома кислорода, связаны с соседними атомами углерода арильного или гетероарильного цикла.

Термин "хлоралкилен", используемый в описании заявки, означает радикал  $R'R''$ , где  $R'$  означает хлор, а  $R''$  означает алкилен, указанные выше, причем хлоралкиленовый радикал присоединен к алкиленовому радикалу. Примеры хлоралкиленовых радикалов включают радикалы, конкретно указанные в описании заявки.

Кроме того, настоящее изобретение включает соединения формулы I, где  $X^1$  означает  $(CH_2)_n$ ,

n равно 0-2,

$R^1$  означает (1)  $C_1$ - $C_{10}$ алкил, необязательно замещенный заместителем,  
 5 выбранным из группы, включающей амина,  $C_1$ - $C_3$ алкиламино,  $C_1$ - $C_3$ диалкиламино, ( $C_1$ - $C_3$ алкил)ариламино и фенил, причем указанный фенил  
 необязательно замещен (а) одним-тремя заместителями, независимо  
 10 выбранными из группы, включающей  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкилтио,  
 $C_1$ - $C_6$ алкилсульфонил, аминосульфонил, моноалкиламиносульфонил,  
 диалкиламиносульфонил, галоген, галогеналкил, циано, нитро, и  $-NR^aR^b$ , где  $R^a$   
 15 и  $R^b$  каждый независимо выбирают из группы, включающей водород,  $C_1$ - $C_6$ алкил и  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонил,

(2)  $C_3$ - $C_7$ циклоалкил, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_3$ алкилом,

20 (3)  $C_3$ - $C_7$ циклоалкил( $C_1$ - $C_3$ )алкил,

(4) бензо( $C_5$ - $C_7$ )циклоалкил,

(5) фенил или гетероарил, причем указанный фенил и гетероарил  
 25 необязательно замещены одним-тремя заместителями, независимо выбранными  
 из группы, включающей  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкилтио,  $C_1$ - $C_6$ алкилсульфонил, аминосульфонил, моноалкиламиносульфонил,  
 30 диалкиламиносульфонил, галоген, галогеналкил, циано, нитро, и  $-NR^aR^b$ , где  $R^a$   
 и  $R^b$  каждый независимо выбирают из группы, включающей водород,  $C_1$ - $C_6$ алкил и  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонил,

(6) гетероарил( $C_1$ - $C_6$ )алкил, причем указанный гетероарил( $C_1$ - $C_6$ )алкил  
 35 необязательно замещен одним-тремя заместителями, выбранными из группы,  
 включающей  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкилтио,  $C_1$ - $C_6$ алкилсульфонил,  
 40 аминосульфонил, моноалкиламиносульфонил, диалкиламиносульфонил, галоген,  
 галогеналкил, циано, нитро, и  $-NR^aR^b$ , где  $R^a$  и  $R^b$  каждый независимо  
 45 выбирают из группы, включающей водород,  $C_1$ - $C_6$ алкил и  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонил,

(7) 1,2-дифенилэтил,

(8)  $C_1$ - $C_3$ алкокси( $C_1$ - $C_6$ )алкил, или

(9) арилокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, где указанная арилоксигруппа обязательно замещена одним-тремя заместителями, выбранными из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси и галоген,

R<sup>2</sup> означает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил,

R<sup>3</sup> означает (1) водород,

(2) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, обязательно замещенный группой гидроксид, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>ацилокси,

(3) C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>алкенил,

(4) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил,

(5) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил,

(6) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкенил,

(7) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкенил(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил,

(8) бензил, обязательно замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилтио, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфонил, аминосульфид,

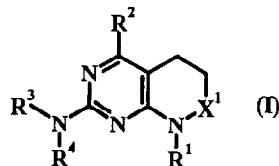
моноалкиламиносульфид, диалкиламиносульфид, галоген, галогеналкил, циано, нитро, и -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, где R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилкарбонил, а

R<sup>4</sup> означает арил, обязательно замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилтио, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфонил, аминосульфид,

моноалкиламиносульфид, диалкиламиносульфид, галоген, галогеналкил, циано, нитро, и -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, где R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилкарбонил, и

их индивидуальные изомеры, рацемические и нерцемические смеси изомеров, сольваты, гидраты или фармацевтически приемлемые соли.

В другом варианте настоящего изобретения предлагается соединение формулы I



где  $X^1$  означает  $(CH_2)_n$ , а  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $n$  имеют значения, указанные выше.

В еще одном варианте настоящего изобретения предлагается соединение формулы I, где  $X^1$  означает  $(CH_2)_n$ ,  $n$  равно 0,  $R^1$  означает (1) разветвленный или неразветвленный  $C_1$ - $C_{10}$ алкил, (2) необязательно замещенный гетероарил( $C_1$ - $C_6$ )алкил, где указанный гетероарил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, включающей  $C_1$ - $C_3$ алкил,  $C_1$ - $C_3$ алкокси и галоген, (3) необязательно замещенный фенил или гетероарил, причем указанный фенил или гетероарил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, включающей  $C_1$ - $C_3$ алкил,  $C_1$ - $C_3$ алкокси и галоген, или (4)  $C_1$ - $C_3$ алкил, замещенный группой фенил, причем указанный фенил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, включающей  $C_1$ - $C_3$ алкил,  $C_1$ - $C_3$ алкокси и галоген,  $R^2$  означает  $C_1$ - $C_6$ алкил или галоген( $C_1$ - $C_3$ )алкил,  $R^3$  означает (1) водород, (2)  $C_1$ - $C_6$ алкил, (3)  $C_3$ - $C_7$ циклоалкил( $C_1$ - $C_3$ )алкил, или (4) бензил, необязательно замещенный группой  $C_1$ - $C_3$ алкил,  $C_1$ - $C_3$ алкокси или галоген,  $R^4$  означает необязательно замещенный фенил.

В другом варианте настоящего изобретения предлагается соединение формулы I, где  $X^1$  означает  $(CH_2)_n$ ,  $n$  равно 0,  $R^1$  означает (1) разветвленный или неразветвленный  $C_1$ - $C_{10}$ алкил, (2)  $C_1$ - $C_{10}$ алкил, замещенный группой фенил, причем указанный фенил необязательно замещен, или (3) гетероарил( $C_1$ - $C_6$ )алкил, где указанный гетероарил означает 2-тиенил, 2-фуранил или 3-индолинил, причем каждый из указанных гетероарилов необязательно замещен,  $R^2$  означает  $C_1$ - $C_6$ алкил или галоген( $C_1$ - $C_3$ )алкил,  $R^3$  означает (1) водород, (2)  $C_1$ - $C_6$ алкил, (3)  $C_3$ - $C_7$ циклоалкил( $C_1$ - $C_3$ )алкил, или (4) бензил, необязательно замещенный группой  $C_1$ - $C_3$ алкил,  $C_1$ - $C_3$ алкокси или галоген,  $R^4$  означает необязательно замещенный фенил.

В еще одном варианте настоящего изобретения предлагается соединение формулы I, где  $X^1$  означает  $(CH_2)_n$ ,  $n$  равно 0,  $R^1$  означает (1) разветвленный или

неразветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкил, (2) C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкил, замещенный группой фенил, причем указанный фенил необязательно замещен, или (3) гетероарил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, где указанный гетероарил означает 2-тиенил, 2-фуранил или 3-индолинил, причем каждый из указанных гетероарилов необязательно замещен, R<sup>2</sup> означает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил, R<sup>3</sup> означает (1) водород, (2) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, (3) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил, или (4) бензил, необязательно замещенный группой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси или галоген, R<sup>4</sup> означает 2,4-дизамещенный или 2,4,6-тризамещенный фенил.

В другом варианте настоящего изобретения предлагается соединение формулы I, где X<sup>1</sup> означает (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, n равно 0, R<sup>2</sup> означает CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> означает CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, а R<sup>4</sup> означает 2,4-дизамещенный или 2,4,6-тризамещенный фенил.

Предпочтительные соединения по указанному варианту выбирают из группы, включающей

этил[7-(1-этилпропил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

(7-циклопропил-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)этил(2,4,6-триметилфенил)амин,

(7-циклогексилметил-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)этил(2,4,6-триметилфенил)амин,

этил[4-метил-7-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

этил{4-метил-7-[2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил}(2,4,6-триметилфенил)амин,

этил(7-индан-1-ил-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин,

этил(4-метил-7-нафталин-1-илметил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин,

этил[4-метил-7-(тетрагидрофуран-2-илметил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

этил(4-метил-7-тиофен-2-илметил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин,

(7-бензо[1,3]диоксол-5-илметил-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)этил(2,4,6-триметилфенил)амин,

этил[4-метил-7-(3-морфолин-4-илпропил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

этил[4-метил-7-(2-пиридин-2-илэтил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

этил(4-метил-7-пиридин-3-илметил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин,

[7-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил]этил(2,4,6-триметилфенил)амин,

этил[4-метил-7-(2-пиперидин-1-илэтил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

[7-(1,2-дифенилэтил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил]этил(2,4,6-триметилфенил)амин,

этил(7-изопропил-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин,

этил[7-(2-метокси-1-метилэтил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

этил[4-метил-7-(1-метил-3-фенилпропил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

(7-бензил-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)этил(2,4,6-триметилфенил)амин,

этил[7-(3-фторбензил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

[7-(3,4-диметоксибензил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил]этил(2,4,6-триметилфенил)амин,

этил(4-метил-7-фенетил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин,

(7-аллил-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)этил(2,4,6-триметилфенил)амин,

этил(4-метил-7-пропил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин,

этил(4-метил-7-пентил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин,

этил[7-(3-имидазол-1-илпропил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

[7-(2-циклогекс-1-енилэтил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил]этил(2,4,6-триметилфенил)амин,

3-{2-[этил(2,4,6-триметилфенил)амино]-4-метил-5,6-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}пропионитрил,

(7-циклопропилметил-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)этил(2,4,6-триметилфенил)амин,

этил[4-метил-7-(1-фенилпропил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

этил{7-[1-(4-фторфенил)этил]-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил}(2,4,6-триметилфенил)амин,

этил[4-метил-7-(2-феноксипропил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

[7-(1-бензилпирролидин-3-ил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил]этил(2,4,6-триметилфенил)амин,

этил{7-[2-(3-фторфенил)этил]-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил}(2,4,6-триметилфенил)амин,

этил[4-метил-7-(3-пропоксипропил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

[7-(2-[1,3]диоксолан-2-илэтил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил]этил(2,4,6-триметилфенил)амин,

этил[4-метил-7-(5-метилпиразин-2-илметил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

{7-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил}этил(2,4,6-триметилфенил)амин и

[7-(2,4-диметилфенил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил]этил(2,4,6-триметилфенил)амин, а также их кислотнo-аддитивные соли с трифторуксусной кислотой.

В еще одном варианте настоящего изобретения предлагается соединение формулы I, где  $X^1$  означает  $(CH_2)_n$ , n равно 0,  $R^1$  означает  $CH(n\text{-пропил})_2$ ,  $R^2$  означает  $CH_3$ ,  $R^3$  означает  $CH_2CH_3$ , а  $R^4$  означает 2,4-дизамещенный или 2,4,6-

тризамещенный фенил. Предпочтительные соединения по указанному варианту выбирают из группы, включающей

метил[4-метил-7-(1-пропилбутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-  
d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,  
этил[4-метил-7-(1-пропилбутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-  
2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,  
изопропил[4-метил-7-(1-пропилбутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-  
d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,  
бутил[4-метил-7-(1-пропилбутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-  
d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,  
циклопентил[4-метил-7-(1-пропилбутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-  
d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,  
4-[[4-метил-7-(1-пропилбутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-  
2-ил](2,4,6-триметилфенил)амино]бутиловый эфир уксусной кислоты,  
бензил[4-метил-7-(1-пропилбутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-  
d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,  
циклопропилметил[4-метил-7-(1-пропилбутил)-6,7-дигидро-5Н-  
пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин и  
аллил[4-метил-7-(1-пропилбутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-  
d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, а также их кислотнo-аддитивные  
соли с трифторуксусной кислотой.

В другом варианте настоящего изобретения предлагается соединение  
формулы I, где  $X^1$  означает  $(CH_2)_n$ , n равно 1,  $R^1$  означает (1) разветвленный или  
неразветвленный  $C_1$ - $C_{10}$ алкил, (2) необязательно замещенный гетероарил( $C_1$ -  
 $C_6$ )алкил, где указанный гетероарил необязательно замещен заместителем,  
выбранным из группы, включающей  $C_1$ - $C_3$ алкил,  $C_1$ - $C_3$ алкокси и галоген, (3)  
необязательно замещенный фенил или гетероарил, причем указанный фенил или  
гетероарил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы,  
включающей  $C_1$ - $C_3$ алкил,  $C_1$ - $C_3$ алкокси и галоген, или (4)  $C_1$ - $C_3$ алкил,  
замещенный группой фенил, причем указанный фенил необязательно замещен  
заместителем, выбранным из группы, включающей  $C_1$ - $C_3$ алкил,  $C_1$ - $C_3$ алкокси и  
галоген,  $R^2$  означает  $C_1$ - $C_6$ алкил или галоген( $C_1$ - $C_3$ )алкил,  $R^3$  означает (1)

водород, (2)  $C_1$ - $C_6$ алкил, (3)  $C_3$ - $C_7$ циклоалкил( $C_1$ - $C_3$ )алкил, или (4) бензил, необязательно замещенный группой  $C_1$ - $C_3$ алкил,  $C_1$ - $C_3$ алкокси или галоген,  $R^4$  означает необязательно замещенный фенил.

В еще одном варианте настоящего изобретения предлагается соединение формулы I, где  $X^1$  означает  $(CH_2)_n$ ,  $n$  равно 1,  $R^1$  означает (1) разветвленный или неразветвленный  $C_1$ - $C_{10}$ алкил, (2) необязательно замещенный гетероарил( $C_1$ - $C_6$ )алкил, где указанный гетероарил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, включающей  $C_1$ - $C_3$ алкил,  $C_1$ - $C_3$ алкокси и галоген, (3) необязательно замещенный фенил или гетероарил, причем указанный фенил или гетероарил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, включающей  $C_1$ - $C_3$ алкил,  $C_1$ - $C_3$ алкокси и галоген, или (4)  $C_1$ - $C_3$ алкил, замещенный группой фенил, причем указанный фенил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, включающей  $C_1$ - $C_3$ алкил,  $C_1$ - $C_3$ алкокси и галоген,  $R^2$  означает  $C_1$ - $C_6$ алкил или галоген( $C_1$ - $C_3$ )алкил,  $R^3$  означает (1) водород, (2)  $C_1$ - $C_6$ алкил, (3)  $C_3$ - $C_7$ циклоалкил( $C_1$ - $C_3$ )алкил, или (4) бензил, необязательно замещенный группой  $C_1$ - $C_3$ алкил,  $C_1$ - $C_3$ алкокси или галоген,  $R^4$  означает 2,4-дизамещенный или 2,4,6-тризамещенный фенил.

В другом варианте настоящего изобретения предлагается соединение формулы I, где  $R^2$  означает  $CH_3$ , а  $R^4$  означает 2-бром-4-изопропилфенил. Предпочтительные соединения по этому варианту выбирают из группы, включающей

(2-бром-4-изопропилфенил)[8-(1-этилпропил)-4-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амин,

(2-бром-4-изопропилфенил)этил[8-(1-этилпропил)-4-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амин,

(2-бром-4-изопропилфенил)[4-метил-8-(1-пропилбутил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амин и

(2-бром-4-изопропилфенил)этил[4-метил-8-(1-пропилбутил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амин, а также их кислотно-аддитивные соли с соляной кислотой.

В другом варианте настоящего изобретения предлагается соединение формулы I, где  $X^1$  означает  $(CH_2)_n$ ,  $n$  равно 2,  $R^1$  означает (1) разветвленный или

неразветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкил, (2) необязательно замещенный гетероарил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, где указанный гетероарил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси и галоген, (3) необязательно замещенный фенил или гетероарил, причем указанный фенил или гетероарил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси и галоген, или (4) C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, замещенный фенилом, причем указанный фенил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси и галоген, R<sup>2</sup> означает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил, R<sup>3</sup> означает (1) водород, (2) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, (3) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил, или (4) бензил, необязательно замещенный группой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси или галоген, R<sup>4</sup> означает необязательно замещенный фенил.

В еще одном варианте настоящего изобретения предлагается соединение формулы I, где X<sup>1</sup> означает (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, n равно 2, R<sup>1</sup> означает (1) разветвленный или неразветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкил, (2) необязательно замещенный гетероарил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, где указанный гетероарил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси и галоген, (3) необязательно замещенный фенил или гетероарил, причем указанный фенил или гетероарил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси и галоген, или (4) C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, замещенный фенилом, причем указанный фенил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси и галоген, R<sup>2</sup> означает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил, R<sup>3</sup> означает (1) водород, (2) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, (3) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил, или (4) бензил, необязательно замещенный группой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси или галоген, R<sup>4</sup> означает 2,4-дизамещенный или 2,4,6-тризамещенный фенил.

В другом варианте настоящего изобретения предлагается соединение формулы I, где X<sub>1</sub> означает (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, n равно 2, R<sup>2</sup> означает CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> означает CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, а R<sup>4</sup> означает 2,4,6-тризамещенный фенил. Предпочтительные соединения по этому варианту выбирают из группы, включающей

(9-циклогексилметил-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b]азепин-2-ил)этил(2,4,6-триметилфенил)амин,

этил(9-фуран-2-илметил-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b]азепин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин,

этил(9-индан-1-ил-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b]азепин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин,

этил(4-метил-9-тиофен-2-илметил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b]азепин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин,

этил(4-метил-9-пиридин-3-илметил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b]азепин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин,

[9-(1,2-дифенилэтил)-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b]азепин-2-ил]этил(2,4,6-триметилфенил)амин,

этил[9-(2-метокси-1-метилэтил)-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b]азепин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

этил[4-метил-9-(1-метил-3-фенилпропил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b]азепин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

этил[9-(1-этилпропил)-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b]азепин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

(9-бензил-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b]азепин-2-ил)этил(2,4,6-триметилфенил)амин,

[9-(2,4-дихлорбензил)-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b]азепин-2-ил]этил(2,4,6-триметилфенил)амин,

этил[9-(3-фторбензил)-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b]азепин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

этил[4-метил-9-(2-фенилпропил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b]азепин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

этил(4-метил-9-фенетил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b]азепин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин,

(9-аллил-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b]азепин-2-ил)этил(2,4,6-триметилфенил)амин,

этил(4-метил-9-пентил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b]азепин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин,

этил[4-метил-9-(1-пропилбутил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b]азепин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

(9-циклопропилметил-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-  
b]азепин-2-ил)этил(2,4,6-триметилфенил)амин,

этил[4-метил-9-(1-фенилпропил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-  
b]азепин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

этил{9-[1-(4-фторфенил)этил]-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-  
пиримидо[4,5-b]азепин-2-ил}(2,4,6-триметилфенил)амин,

[9-(2,4-дихлор-6-метилбензил)-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-  
пиримидо[4,5-b]азепин-2-ил]этил(2,4,6-триметилфенил)амин,

этил[4-метил-9-(2-феноксиэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-  
b]азепин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

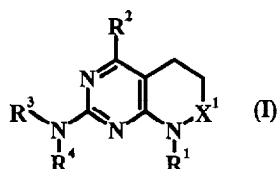
этил[4-метил-9-(3-пропоксипропил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-  
b]азепин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

[9-(2,4-диметилфенил)-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-  
b]азепин-2-ил]этил(2,4,6-триметилфенил)амин,

[9-(2,4-диметилбензил)-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-  
b]азепин-2-ил]этил(2,4,6-триметилфенил)амин и

(4-метил-9-тиофен-2-илметил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-  
b]азепин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин, а также их кислотно-аддитивные  
соли с трифторуксусной кислотой.

В другом варианте настоящего изобретения предлагается применение  
соединения общей формулы I



где

X¹ означает C=O,

R¹ означает (1) C₁-C₁₀алкил или C₂-C₁₀алкенил, необязательно замещенный  
заместителем, выбранным из группы, включающей гидроксигруппу, циано-, аминогруппу, C₁-  
C₃алкиламино-, C₁-C₃диалкиламино-, (C₁-C₃алкил)ариламино- и фенил-, причем  
указанный фенил необязательно замещен одним-тремя заместителями,  
независимо выбранными из группы, включающей C₁-C₆алкил-, C₁-C₆алкокси-, C₁-  
C₆алкилтио-, C₁-C₆алкилсульфонил-, аминосульфонило-

моноалкиламиносульфонил, диалкиламиносульфонил, галоген, галогеналкил, циано, нитро, и  $-NR^aR^b$ , где  $R^a$  и  $R^b$  каждый независимо выбирают из группы, включающей водород,  $C_1$ - $C_6$ алкил и  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонил,

(2)  $C_3$ - $C_7$ циклоалкил, необязательно замещенный группой  $C_1$ - $C_3$ алкил или гидроксид,

(3)  $C_3$ - $C_7$ циклоалкил( $C_1$ - $C_3$ )алкил или  $C_3$ - $C_7$ циклоалкенил( $C_1$ - $C_3$ )алкил (пример 49),

(4)  $C_4$ - $C_{12}$ бициклический или трициклический алкил,

(5)  $C_3$ - $C_7$ гетероциклоалкил или  $C_3$ - $C_7$ гетероциклоалкил( $C_1$ - $C_3$ )алкил, необязательно замещенный группой  $C_1$ - $C_3$ алкил, фенил или фенил( $C_1$ - $C_6$ )алкил, или группа  $CH_2$  в гетероциклоалкильном остатке замещена на  $C=O$ ,

(6) бензо( $C_5$ - $C_7$ )циклоалкил,

(7) фенил или гетероарил, причем указанный фенил и гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, включающей  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, метилendiокси,  $C_1$ - $C_6$ алкилтио,  $C_1$ - $C_6$ алкилсульфонил, аминосульфид, моноалкиламиносульфонил, диалкиламиносульфонил, галоген, галогеналкил, циано, нитро, и  $-NR^aR^b$ , где  $R^a$  и  $R^b$  каждый независимо выбирают из группы, включающей водород,  $C_1$ - $C_6$ алкил и  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонил,

(8) нафтил,

(9) гетероарил( $C_1$ - $C_6$ )алкил, причем указанный гетероарил( $C_1$ - $C_6$ )алкил необязательно замещен одним-тремя заместителями, выбранными из группы, включающей  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкилтио,  $C_1$ - $C_6$ алкилсульфонил, аминосульфид, моноалкиламиносульфонил, диалкиламиносульфонил, галоген, галогеналкил, циано, нитро, и  $-NR^aR^b$ , где  $R^a$  и  $R^b$  каждый независимо выбирают из группы, включающей водород,  $C_1$ - $C_6$ алкил и  $C_1$ - $C_6$ алкилкарбонил,

(10) 1,2-дифенилэтил,

(12)  $C_1$ - $C_3$ алкокси( $C_1$ - $C_6$ )алкил, или

(13) арилокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, причем указанная арилоксигруппа  
необязательно замещена одним-тремя заместителями, выбранными из группы,  
включающей C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси и галоген,

R<sup>2</sup> означает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил,

R<sup>3</sup> означает (1) водород,

(2) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, необязательно замещенный группой гидроксид, C<sub>1</sub>-  
C<sub>3</sub>алкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>ацилокси,

(3) C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>алкенил,

(4) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил,

(5) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил,

(6) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкенил,

(7) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкенил(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил,

(8) бензил, необязательно замещенный одним-тремя заместителями,  
независимо выбранными из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>алкилтио, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфонил, аминосульфонил,

моноалкиламиносульфонил, диалкиламиносульфонил, галоген, галогеналкил,  
циано, нитро, и -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, где R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> каждый независимо выбирают из группы,  
включающей водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилкарбонил, а

R<sup>4</sup> означает арил, необязательно замещенный одним-тремя заместителями,  
независимо выбранными из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>алкилтио, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфонил, аминосульфонил,

моноалкиламиносульфонил, диалкиламиносульфонил, галоген, галогеналкил,  
циано, нитро, и -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, где R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> каждый независимо выбирают из группы,  
включающей водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилкарбонил, и

их индивидуальных изомеров, рацемических и нерацемических смесей  
изомеров, сольватов, гидратов или фармацевтически приемлемых солей,  
для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения или  
профилактики нарушений, опосредованных рецептором CRF.

Предпочтительные соединения по этому варианту выбирают из группы, включающей

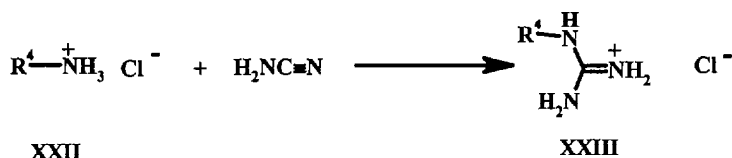
2-(2-бром-4-изопропилфениламино)-8-(1-этилпропил)-4-метил-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,

2-(2-бром-4-изопропилфениламино)-4-метил-8-(1-пропилбутил)-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он,

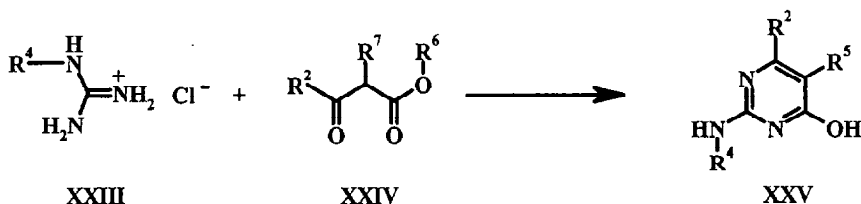
2-[(2-бром-4-изопропилфенил)этиламино]-4-метил-8-(1-пропилбутил)-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он и гидрохлориды указанных соединений.

Соединения по настоящему изобретению формулы I, где  $R^3$  означает водород, а  $X^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  и  $n$  имеют значения, указанные выше, получают способом, включающим следующие стадии

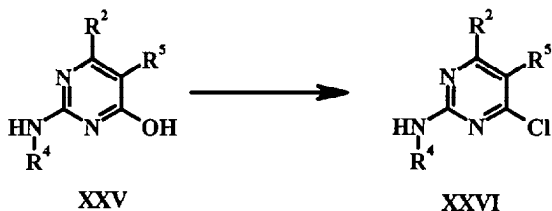
(1) взаимодействие гидрохлорида ариламина XXII, где  $R^4$  имеет значения, указанные выше, с цианамидом, с образованием гидрохлорида арилгуанидиния XXIII,



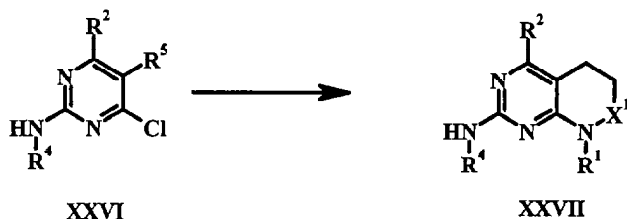
(2) взаимодействие указанного гидрохлорида гуанидина XXIII с  $\alpha$ -замещенным  $\beta$ -кетозфиром XXIV, где  $R^2$  означает  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $R^6$  означает  $C_1$ - $C_6$ алкил, а  $R^7$  означает алкоксикарбонилалкил, или  $R^6$  и  $R^7$  вместе означают  $(CH_2)_o$ , где  $o$  равно 2-4, в присутствии основания с образованием пиримидина XXV, где  $R^5$  означает алкоксикарбонилалкил или  $(CH_2)_o$ -OH,



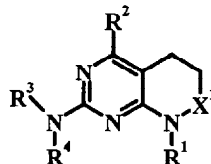
(3) взаимодействие указанного пиримидина с хлорирующим агентом, достаточно реакционноспособным, чтобы превратить соединение XXV в соответствующий хлорпиримидин XXVI, а гидроксиалкиленовую боковую цепь, присутствующую в  $R^5$ , перевести в соответствующий хлоралкиленовый заместитель,



(4) взаимодействие указанного хлорпиримидина XXVI с первичным  
 амином в условиях, обеспечивающих замену атомов хлора в пиримидине и в  
 боковой цепи R<sup>5</sup>, если R<sup>5</sup> означает гидроксильный, с образованием  
 конденсированного гетероциклического цикла XXVII, где R<sup>5</sup> означает (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>,  
 или в условиях, обеспечивающих замену атомов хлора в пиримидине с  
 одновременной циклизацией в лактам, где R<sup>5</sup> означает алкоксикарбонилалкил.



В другом варианте настоящего изобретения предлагается способ получения  
 соединения формулы I, где X<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> и n имеют значения, указанные выше, а  
 R<sup>3</sup> означает (1) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, необязательно замещенный группой гидрокси, C<sub>1</sub>-  
 C<sub>3</sub>алкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>ацилокси, (2) C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, (3) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил, (4) C<sub>3</sub>-  
 C<sub>7</sub>циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил, (5) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкенил, (6) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкенил(C<sub>1</sub>-  
 C<sub>3</sub>)алкил, (7) бензил, необязательно замещенный одним-тремя заместителями,  
 независимо выбранными из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>алкилтио, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфонил, аминосульфони, моноалкиламиносульфони, диалкиламиносульфони, галоген, галогеналкил,  
 циано, нитро, и -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, где R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> каждый независимо выбирают из группы,  
 включающей водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилкарбонил, причем стадии (1)-(4)  
 проводят, как описано выше, а затем пиримидин XXVII, где R<sup>3</sup> означает  
 водород, вводят в реакцию с основанием и алкилирующим агентом с  
 образованием третичного амина формулы XXVIII.



XXVIII

В еще одном варианте настоящего изобретения предлагается способ получения соединения формулы I, где  $X^1$  означает  $(CH_2)_n$ , а  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $n$  имеют значения, указанные выше, причем лактам формулы XXVIII, где  $X^1$  означает  $C=O$ , обрабатывают восстанавливающим агентом с образованием амина формулы I, где  $X^1$  означает  $CH_2$ .

Настоящее изобретение включает также соединения, полученные способом по изобретению.

#### Соединения и их получение

Соединения по настоящему изобретению получают различными методами, показанными на приведенных схемах и описанными ниже. Исходные материалы и реагенты, которые используются при получении указанных соединений, являются коммерческими препаратами, поставляемыми фирмами, такими, как Aldrich Chemical Co., или их можно получить методами, известными специалисту в данной области, по методикам, описанным в литературе, такой, как Fieser и Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Wiley & Sons, New York, т.1-21; R.C. LaRock, Comprehensive Organic Transformations, 2<sup>nd</sup> edition Wiley-VCH, New York (1999); Comprehensive Organic Synthesis, B. Trost и I. Fleming (Eds.), т.1-9, Pergamon, Oxford (1991); Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A. R. Katritzky и C. W. Rees (Eds), т.1-9, Pergamon, Oxford (1984); Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A. R. Katritzky и C. W. Rees (Eds), т.1-11, Pergamon, Oxford (1996) и Organic Reactions, Wiley & Sons, т.1-40, New York (1991). Следующие схемы реакций лишь иллюстрируют некоторые методы синтеза соединений по настоящему изобретению, а различные модификации этих схем реакций могут быть разработаны и предложены специалистом в данной области со ссылкой на материалы настоящей заявки.

Исходные материалы и промежуточные соединения в указанных схемах реакций можно получить и при необходимости очистить соответствующими способами, включая, без ограничения перечисленным, фильтрование, перегонку, кристаллизацию, хроматографию и т.п. Такие материалы можно

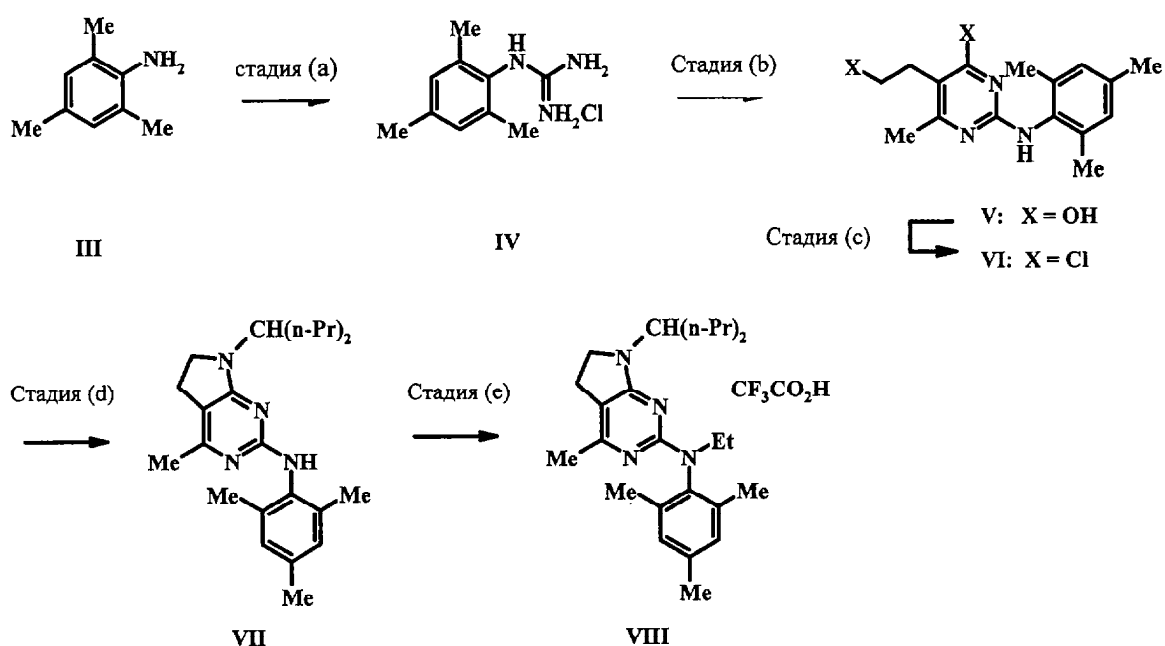
охарактеризовать соответствующими методами, включая физические константы и спектральные данные.

Если не указано иное, реакции, приведенные в описании заявки, предпочтительно проводили в атмосфере инертного газа при атмосферном давлении при температуре от приблизительно  $-78^{\circ}\text{C}$  до приблизительно  $150^{\circ}\text{C}$ , более предпочтительно от приблизительно  $0^{\circ}\text{C}$  до приблизительно  $125^{\circ}\text{C}$ , и наиболее предпочтительно и обычно при комнатной температуре, например, при приблизительно  $20^{\circ}\text{C}$ .

Некоторые соединения на представленных схемах характеризуются общими заместителями, однако для специалиста очевидно, что природа групп R может изменяться при получении различных соединений по настоящему изобретению. Кроме того, условия проведения реакций приводятся в качестве примера, а другие варианты проведения реакции описаны в литературе. Последовательность реакций в приведенных примерах не ограничивает объем изобретения и пунктов формулы изобретения.

В общем случае номенклатура, использованная в описании заявки, основана на программном обеспечении AUTONOM<sup>TM</sup> версия 4.0 компьютерной системы института Бельштейна для формирования систематической номенклатуры ИЮПАК. При расхождении между приведенной структурой и ее названием предпочтительно руководствоваться приведенной структурой. Кроме того, если не указана стереохимия структуры или ее фрагмента, например, не выделена жирными или пунктирными линиями, то подразумевается, что структура или ее фрагмент включает все возможные стереоизомеры.

## Схема 1



(a) HCl (1,0 экв.), цианамид (1,2 экв.), EtOH, кипячение с обратным холодильником, 43 ч (100%); (b) NaOMe (1,0 экв.), 2-ацетилбутиролактон (1,0 экв.), EtOH/MeOH, кипячение с обратным холодильником, 19 ч (38%); (c) SOCl<sub>2</sub> (1,05 экв.), толуол, комнатная температура, 69 ч, затем POCl<sub>3</sub> (24 экв., чистый), кипячение с обратным холодильником, 15 ч (92%); (d) 4-аминогептан (5,0 экв.), NMP, 120°C, 50 ч (41%); (e) NaN (1,5 экв.), иодэтан (1,5 экв.), ДМФА, комнатная температура, 8 ч, затем 40°C, 12 ч (очистка препаративной ОФ-ЖХВР в виде трифторацетата).

[4-Метил-7-(1-пропилбутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2-ил]-(2,4,6-триметилфенил)амин (VIII) получали последовательной обработкой замещенного пиримидинового цикла, содержащего группы, необходимые для последующего образования конденсированного дигидропиррольного цикла. В изобретении предлагается основной путь синтеза и наиболее общий подход к получению пиримидинового цикла. Основной путь синтеза включает конденсацию двух трехатомных фрагментов. Первый фрагмент представляет собой β-дикарбонильное соединение. Карбонилы могут включать кетоны, альдегиды, производные карбоновых кислот или нитрилы. Второй трехатомный фрагмент представляет собой амидин, замещенный мочевиной, тиомочевиной

или гуанидином. Соотношения указанных реагентов (в экв.) можно варьировать в широком диапазоне, что обеспечивает возможность получения множества замещенных пиримидинов. (D.J. Brown, Pyrimidines and their benzo Derivatives in Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A.J. Boulton и A. McKillop (ed), т.3, ч. 2b, гл. 2.13, стр.57-157, Pergamon Press, Oxford (1984); D.J. Brown, The Pyrimidines, Supplement II in The Chemistry of Heterocyclic Compounds, стр.21-62, A. Weissberger и E. C. Taylor (ed), Wiley Interscience, New York (1985)).

В указанном случае 2-ариламино-замещенные пиримидины можно получать при использовании на первой стадии арилгуанидина. Арилгуанидины можно получить из ариламинов (см. I.A. Cliffe, Functional Groups Containing an Iminocarbonyl Group and Any Element Other than A Halogen or Chalogen in Comprehensive Functional Group Transformations, т.6, стр.640-642, T. L. Gilchrist (ed), Pergamon Press, Oxford (1995)). На стадии (a) из соответственно замещенного ариламина конденсацией с цианамидом получают гидрохлорид соответствующего гуанидиния.

Стадия (b) представляет собой общий синтез пиримидина, по которому 2-ариламинопиримидин получают циклизацией гуанидина и 2-ацетилбутиролактона, что позволяет ввести в пиримидиновый цикл необходимые заместители, 2-ариламиногруппу и 4-метильную группу. Присутствующие в исходном пиримидиновом цикле гидроксиэтильная и 6-гидроксигруппа принимают участие в циклизации с образованием конденсированного пирролидина. Для специалиста очевидно, что 2-ацетилбутиролактон формально представляет собой 2-замещенное производное ацетоуксусной кислоты, а синтез пиримидина можно выполнять при наличии разных заместителей, которые позволяют варьировать положение и тип замещения в гетероциклическом цикле, конденсированном с пиримидином.

Из гидроксипиримидинов, при обработке пиримидинона фосфорилгалогенидом, пентагалогенидом фосфора, тригалогенидом фосфора или их смесями можно получить галогенпиримидины. В реакции галогенирования в качестве катализаторов иногда используются третичные амины. Реакцию галогенирования можно проводить в присутствии различных функциональных групп без побочных реакций (Brown, Comprehensive Heterocyclic Chemistry, стр.139-140, выше). На стадии (b) проводят двойное хлорирование: сначала диол VI (a) обрабатывают хлористым тионом при

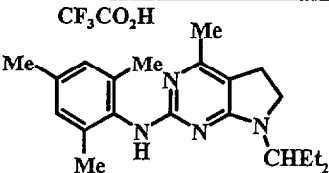
комнатной температуре, при этом боковую гидроксипропанную группу превращают в хлорэтильную группу, а затем (b) промежуточное соединение обрабатывают оксихлоридом фосфора при кипячении с обратным холодильником, при этом гетероарилгидроксигруппу превращают в группу гетероарилхлор.

Аминогруппу вводят в пиримидин при замене уходящей группы на пиримидин (Brown, Comprehensive Heterocyclic Chemistry, стр.129-133, выше). В качестве уходящих групп можно использовать группы галоген, меркапто, алкилтио, алкилсульфонил, алкилсульфинил и алкокси. Наиболее эффективными уходящими группами являются галоген и алкилсульфонил. По реакционной способности галогеновые заместители располагаются в следующем ряду 4- или 6-галоген>2-галоген>>5-галоген. На стадии (d) дихлор-промежуточное соединение обрабатывают первичным амином, который замещает хлор в алифатических хлоридах и гетероарилхлоридах, обеспечивая тем самым замыкание пирролидинового цикла.

На стадии (e) вторичный амин необязательно можно превратить в третичный амин, при этом сначала получают соль амина, а затем алкилируют соответствующим алкилгалогенидом (см. J. March, Advanced Organic Chemistry, стр.411-413, John Wiley & Sons, New York (1992)). Продукт получают либо в виде свободного основания, либо в виде кислотно-аддитивной соли.

Следующие соединения получали, как показано на схеме 1, из соответствующего ариламина на стадии (a) и соответствующего первичного амина на стадии (e).

Таблица 1

| Соед. № | Структура                                                                           | Название                                                                                                       | t <sub>пл.</sub> (°C) | [M+H] <sup>+</sup><br>рассч.<br>найд. |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| 1       |  | [7-(1-Этилпропил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат |                       | 339,5<br>339                          |

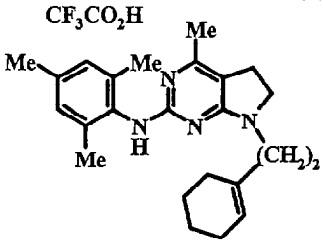
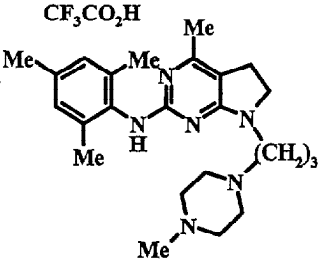
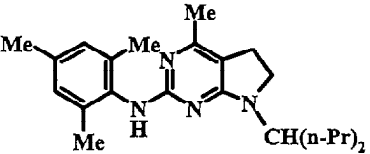
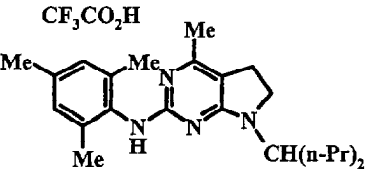
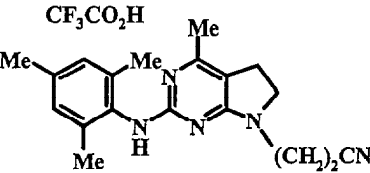
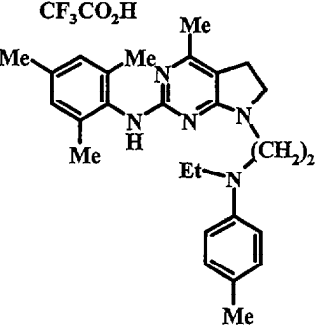
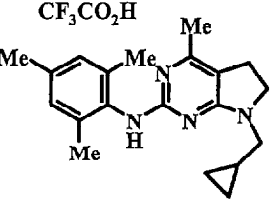
| Соед.<br>№ | Структура | Название                                                                                                                          | t <sub>пл.</sub> (°C) | [M+H] <sup>+</sup><br>рассч.<br>найд. |
|------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| 2          |           | Этил[7-(1-этилпропил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат                |                       | 367,6<br>367                          |
| 3          |           | (7-Циклопропил-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат                       |                       | 309,4<br>309                          |
| 4          |           | [4-Метил-7-(4-метил-циклогексил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат             |                       | 365,5<br>365                          |
| 5          |           | (7-Циклогексилметил-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат                  |                       | 365,5<br>365                          |
| 6          |           | [4-Метил-7-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат |                       | 399,6<br>399                          |
| 7          |           | {4-Метил-7-[2-(1-метил-пирролидин-2-ил)этил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил}(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат |                       | 380,5<br>380                          |

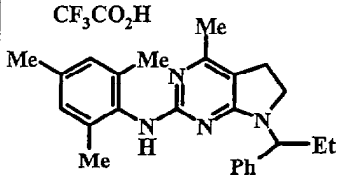
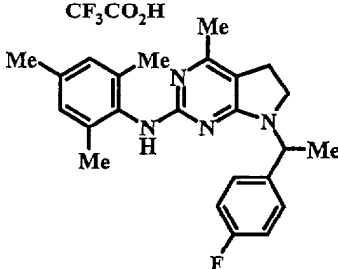
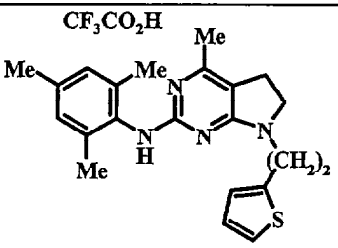
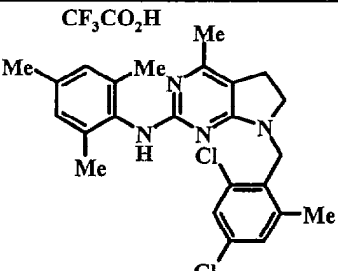
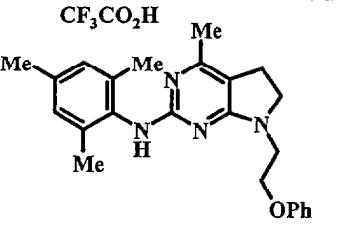
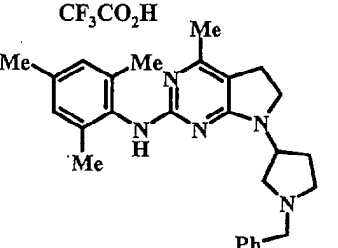
| Соед.<br>№ | Структура | Название                                                                                                                    | t <sub>пл.</sub> (°C) | [M+H] <sup>+</sup><br>рассч.<br>найд. |
|------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| 8          |           | (7-Индан-1-ил-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат                  |                       | 385,5<br>385                          |
| 9          |           | (4-Метил-7-нафталин-1-илметил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат          |                       | 409,5<br>409                          |
| 10         |           | [4-Метил-7-(тетрагидрофуран-2-илметил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат |                       | 353,5<br>353                          |
| 11         |           | (4-Метил-7-тиофен-2-илметил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат            |                       | 365,5<br>365                          |
| 12         |           | (7-Бензо[1,3]диоксол-5-илметил-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат |                       | 403,5<br>403                          |
| 13         |           | [4-Метил-7-(3-морфолин-4-илпропил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат     |                       | 396,5<br>396                          |

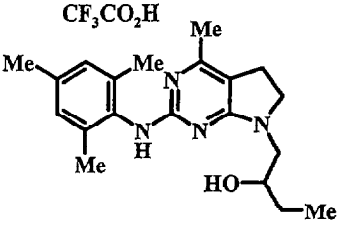
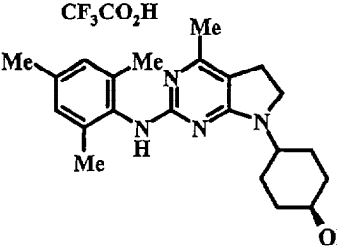
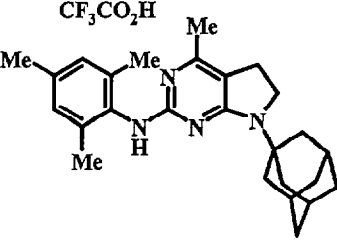
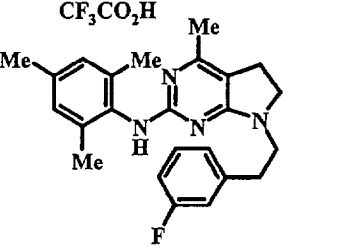
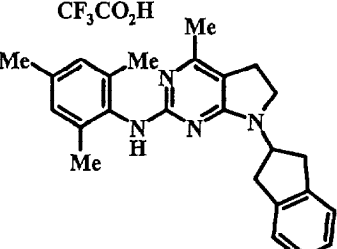
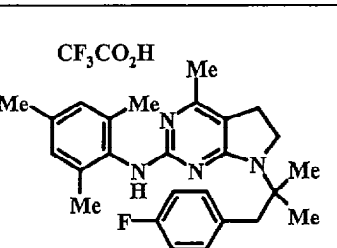
| Соед.<br>№ | Структура | Название                                                                                                                 | t <sub>пл.</sub> (°C) | [M+H] <sup>+</sup><br>рассч.<br>найд. |
|------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| 14         |           | [4-Метил-7-(2-пиридин-2-илэтил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат     |                       | 374,5<br>374                          |
| 15         |           | (4-Метил-7-пиридин-3-илметил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат        |                       | 360,5<br>360                          |
| 16         |           | [7-(1-Бензилпиперидин-4-ил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат |                       | 442,6<br>442                          |
| 17         |           | [4-Метил-7-(2-пиперидин-1-илэтил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат   |                       | 380,5<br>380                          |
| 18         |           | [7-(1,2-дифенилэтил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат        |                       | 449,6<br>449                          |
| 19         |           | (7-Изопропил-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат                |                       | 311,4<br>311                          |
| 20         |           | [7-(2-Метокси-1-метилэтил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат  |                       | 341,5<br>341                          |

| Соед.<br>№ | Структура | Название                                                                                                                | t <sub>пл.</sub> (°C) | [M+H] <sup>+</sup><br>рассч.<br>найд. |
|------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| 21         |           | [4-Метил-7-(1-метил-3-фенилпропил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат |                       | 401,6<br>401                          |
| 22         |           | (7-Бензил-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат                  |                       | 359,5<br>359                          |
| 23         |           | [7-(2,4-дихлорбензил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат      |                       | 427,4<br>427                          |
| 24         |           | [7-(3-Фторбензил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат          |                       | 377,5<br>377                          |
| 25         |           | [7-(3,4-Диметокси-бензил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат  |                       | 419,5<br>419                          |
| 26         |           | 2-[4-Метил-2-(2,4,6-триметилфениламино)-5,6-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-1-фенилэтанол, трифторацетат           |                       | 389,5<br>389                          |
| 27         |           | [4-Метил-7-(2-фенилпропил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат         |                       | 387,5<br>387                          |

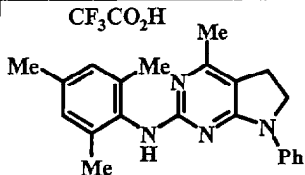
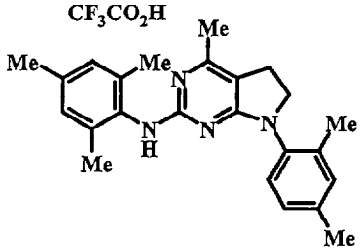
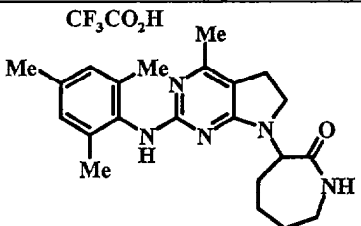
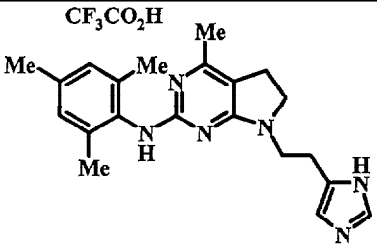
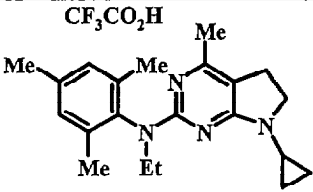
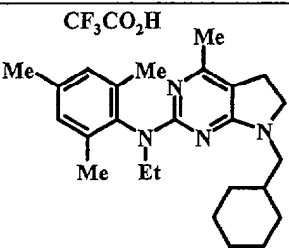
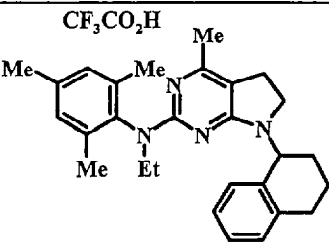
| Соед.<br>№ | Структура | Название                                                                                                                 | t <sub>пл.</sub> (°C) | [M+H] <sup>+</sup><br>рассч.<br>найд. |
|------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| 28         |           | (4-Метил-7-фенетил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат                  |                       | 373,5<br>373                          |
| 29         |           | {7-[2-(4-Метоксифенил)этил]-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил}(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат |                       | 403,5<br>403                          |
| 30         |           | (7-Аллил-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат                    |                       | 309,4<br>309                          |
| 31         |           | (4-Метил-7-пропил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат                   |                       | 311,4<br>311                          |
| 32         |           | [4-Метил-7-(4-фенилбутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат           |                       | 401,6<br>401                          |
| 33         |           | (4-Метил-7-пентил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат                   |                       | 339,5<br>339                          |
| 34         |           | [7-(3-Имидазол-1-илпропил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат  |                       | 377,5<br>377                          |

| Соед.<br>№ | Структура                                                                           | Название                                                                                                                           | t <sub>пл.</sub> (°C) | [M+H] <sup>+</sup><br>рассч.<br>найд. |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| 35         |    | [7-(2-Циклогекс-1-енилэтил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат           |                       | 377,5<br>377                          |
| 36         |    | {4-Метил-7-[3-(4-метил-пиперазин-1-ил)пропил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил}(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат |                       | 409,6<br>409                          |
| 37         |    | [4-Метил-7-(1-пропилбутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин                                   |                       | 367,6<br>367                          |
| 38         |   | [4-Метил-7-(1-пропилбутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат                    |                       | 367,6<br>367                          |
| 39         |  | 3-[4-Метил-2-(2,4,6-триметилфениламино)-5,6-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]пропионитрил, трифторацетат                        |                       | 322,4<br>322                          |
| 40         |  | {7-[2-(Этил-пара-толиламино)этил]-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил}(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат     |                       | 430,6<br>430                          |
| 41         |  | (7-Циклопропилметил-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат                   |                       | 323,5<br>323                          |

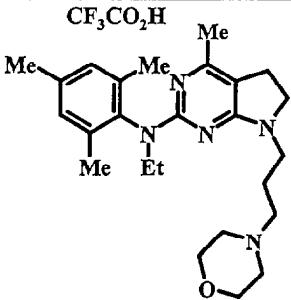
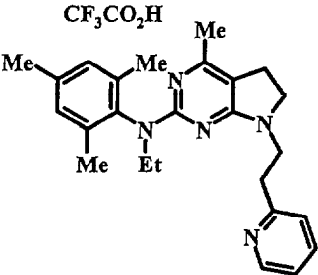
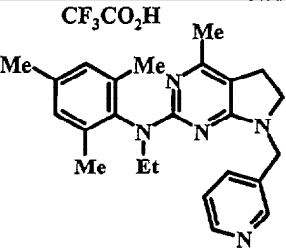
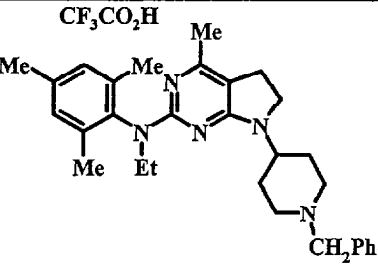
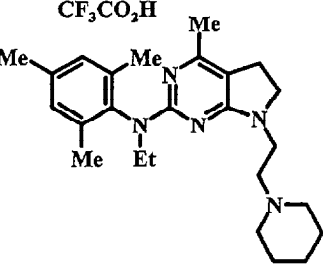
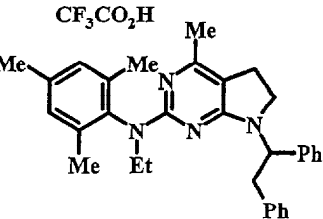
| Соед.<br>№ | Структура                                                                           | Название                                                                                                                   | t <sub>пл.</sub> (°C) | [M+H] <sup>+</sup><br>рассч.<br>найд. |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| 42         |    | [4-Метил-7-(1-фенилпропил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат            |                       | 387,5<br>387                          |
| 43         |    | {7-[1-(4-Фторфенил)этил]-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил}(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат      |                       | 391,5<br>391                          |
| 44         |    | [4-Метил-7-(2-тиофен-2-илэтил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат        |                       | 379,5<br>379                          |
| 45         |   | [7-(2,4-дихлор-6-метилбензил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат |                       | 441,4<br>441                          |
| 46         |  | [4-Метил-7-(2-феноксиэтил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат            |                       | 389,5<br>389                          |
| 47         |  | [7-(1-Бензилпирролидин-3-ил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат  |                       | 428,6<br>428                          |

| Соед.<br>№ | Структура                                                                           | Название                                                                                                                          | $t_{пл.}(^{\circ}C)$ | $[M+H]^+$<br>расч.<br>найд. |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------|
| 48         |    | 1-[4-Метил-2-(2,4,6-триметилфениламино)-5,6-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-бутан-2-ол, трифторацетат                        |                      | 341,5<br>341                |
| 49         |    | 4-[4-Метил-2-(2,4,6-триметилфениламино)-5,6-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-циклогексанол, трифторацетат                     |                      | 367,5<br>367                |
| 50         |   | (7-Адамантан-1-ил-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат                    |                      | 403,6<br>403                |
| 51         |  | {7-[2-(3-Фторфенил)этил]-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил}(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат             |                      | 391,5<br>391                |
| 52         |  | (7-Индан-2-ил-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат                        |                      | 385,5<br>385                |
| 53         |  | {7-[2-(4-Фторфенил)-1,1-диметилэтил]-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил}(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат |                      | 419,6<br>419                |

| Соед.<br>№ | Структура | Название                                                                                                                         | t <sub>пл.</sub> (°C) | [M+H] <sup>+</sup><br>рассч.<br>найд. |
|------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| 54         |           | [4-Метил-7-(3-пропоксипропил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат               |                       | 369,5<br>369                          |
| 55         |           | [7-(2-[1,3]Диоксолан-2-илэтил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат      |                       | 369,5<br>369                          |
| 56         |           | 3-[4-Метил-2-(2,4,6-триметилфениламино)-5,6-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3-фенилпропан-1-ол, трифторацетат               |                       | 403,5<br>403                          |
| 57         |           | [4-Метил-7-(5-метилпиразин-2-илметил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат       |                       | 375,5<br>375                          |
| 58         |           | {7-[2-(1-Бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил}(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат |                       | 470,7<br>470                          |
| 59         |           | {7-[2-(1Н-Индол-3-ил)этил]-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил}(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат          |                       | 412,6<br>412                          |

| Соед.<br>№ | Структура                                                                           | Название                                                                                                                              | t <sub>пл.</sub> (°C) | [M+H] <sup>+</sup><br>рассч.<br>найд. |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| 5<br>60    |    | (4-Метил-7-фенил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат                                 |                       | 345,5<br>345                          |
| 10<br>61   |    | [7-(2,4-диметилфенил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат                    |                       | 373,5<br>373                          |
| 15<br>62   |    | 3-[4-Метил-2-(2,4,6-триметилфениламино)-5,6-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]азепан-2-он, трифторацетат                            |                       | 380,5<br>380                          |
| 20<br>63   |   | {7-[2-(3Н-Имидазол-4-ил)этил]-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил}(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат            |                       | 363,5<br>363                          |
| 25<br>64   |  | (7-Циклопропил-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)этил(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат                       |                       | 337,5<br>337                          |
| 30<br>65   |  | (7-Циклогексилметил-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)этил(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат                  |                       | 393,6<br>393                          |
| 35<br>66   |  | Этил[4-метил-7-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат |                       | 427,6<br>427                          |

| Соед.<br>№ | Структура | Название                                                                                                                         | $t_{пл.}(^{\circ}C)$ | $[M+H]^+$<br>рассч.<br>найд. |
|------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------|
| 67         |           | Этил{4-метил-7-[2-(1-метилпирролин-2-ил)этил]-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил}(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат |                      | 408,6<br>408                 |
| 68         |           | Этил(7-индан-1-ил-4-метил-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат                     |                      | 413,6<br>413                 |
| 69         |           | Этил(4-метил-7-нафталин-1-илметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат             |                      | 437,6<br>437                 |
| 70         |           | Этил[4-метил-7-(тетрагидрофуран-2-илметил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат    |                      | 381,5<br>381                 |
| 71         |           | Этил(4-метил-7-тиофен-2-илметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат               |                      | 393,6<br>393                 |
| 72         |           | (7-Бензо[1,3]диоксол-5-илметил-4-метил-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил)этил(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат    |                      | 431,5<br>431                 |

| Соед.<br>№ | Структура                                                                           | Название                                                                                                                     | t <sub>пл.</sub> (°C) | [M+H] <sup>+</sup><br>рассч.<br>найд. |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| 73         |    | Этил[4-метил-7-(3-морфолин-4-илпропил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат  |                       | 424,6<br>424                          |
| 74         |    | Этил[4-метил-7-(2-пиридин-2-илэтил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат     |                       | 402,6<br>402                          |
| 75         |   | Этил(4-метил-7-пиридин-3-илметил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат        |                       | 388,5<br>388                          |
| 76         |  | [7-(1-Бензилпиперидин-4-ил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил]этил(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат |                       | 470,7<br>470                          |
| 77         |  | Этил[4-метил-7-(2-пиперидин-1-илэтил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат   |                       | 408,6<br>408                          |
| 78         |  | [7-(1,2-Дифенилэтил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил]этил(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат        |                       | 477,7<br>477                          |

| Соед.<br>№ | Структура | Название                                                                                                                    | t <sub>пл.</sub> (°C) | [M+H] <sup>+</sup><br>рассч.<br>найд. |
|------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| 5<br>79    |           | Этил(7-изопропил-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат               |                       | 339,5<br>339                          |
| 10<br>80   |           | Этил[7-(2-метокси-1-метилэтил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат |                       | 369,5<br>369                          |
| 15<br>81   |           | Этил[4-метил-7-(1-метил-3-фенилпропил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат |                       | 429,6<br>429                          |
| 20<br>82   |           | (7-Бензил-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)этил(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат                  |                       | 387,5<br>387                          |
| 25<br>83   |           | Этил[7-(3-фторбензил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат          |                       | 405,5<br>405                          |
| 30<br>84   |           | [7-(3,4-Диметоксибензил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил]этил(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат   |                       | 447,6<br>447                          |
| 35<br>85   |           | Этил(4-метил-7-фенетил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат                 |                       | 401,6<br>401                          |

| Соед.<br>№ | Структура | Название                                                                                                                     | t <sub>пл.</sub> (°C) | [M+H] <sup>+</sup><br>рассч.<br>найд. |
|------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| 86         |           | (7-Аллил-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)этил(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат                    |                       | 337,5<br>337                          |
| 87         |           | Этил(4-метил-7-пропил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат                   |                       | 339,5<br>339                          |
| 88         |           | Этил(4-метил-7-пентил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат                   |                       | 367,6<br>367                          |
| 89         |           | Этил[7-(3-имидазол-1-илпропил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат  |                       | 405,6<br>405                          |
| 90         |           | [7-(2-Циклогекс-1-енилэтил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил]этил(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат |                       | 405,6<br>405                          |
| 91         |           | 3-{2-[Этил(2,4,6-триметилфенил)амино]-4-метил-5,6-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}пропионитрил, трифторацетат            |                       | 350,5<br>350                          |
| 92         |           | (7-Циклопропилметил-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)этил(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат         |                       | 351,5<br>351                          |

| Соед.<br>№ | Структура | Название                                                                                                                      | t <sub>пл.</sub> (°C) | [M+H] <sup>+</sup><br>рассч.<br>найд. |
|------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| 93         |           | Этил[4-метил-7-(1-фенилпропил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат           |                       | 415,6<br>415                          |
| 94         |           | Этил{7-[1-(4-фторфенил)этил]-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил}(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат     |                       | 419,6<br>419                          |
| 95         |           | Этил[4-метил-7-(2-феноксиэтил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат           |                       | 417,6<br>417                          |
| 96         |           | [7-(1-Бензилпирролидин-3-ил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил]этил(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат |                       | 456,6<br>456                          |
| 97         |           | Этил{7-[2-(3-фторфенил)этил]-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил}(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат     |                       | 419,6<br>419                          |
| 98         |           | Этил[4-метил-7-(3-пропоксипропил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат        |                       | 397,6<br>397                          |

| Соед.<br>№ | Структура | Название                                                                                                                             | t <sub>пл.</sub> (°C) | [M+H] <sup>+</sup><br>рассч.<br>найд. |
|------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| 99         |           | [7-(2-[1,3]Диоксолан-2-илэтил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил]этил(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат      |                       | 397,5<br>397                          |
| 100        |           | Этил[4-метил-7-(5-метилпирразин-2-илметил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат      |                       | 403,5<br>403                          |
| 101        |           | {7-[2-(1-Бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил}этил(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат |                       | 498,7<br>498                          |
| 102        |           | [7-(2,4-Диметилфенил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил]этил(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат               |                       | 401,6<br>401                          |
| 103        |           | (7-Фуран-2-илметил-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат                      |                       | 349,4<br>349                          |
| 104        |           | Метил[4-метил-7-(1-пропилбутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат                 |                       | 381,6<br>381                          |
| 105        |           | Этил[4-метил-7-(1-пропилбутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,                                |                       | 395,6<br>395                          |

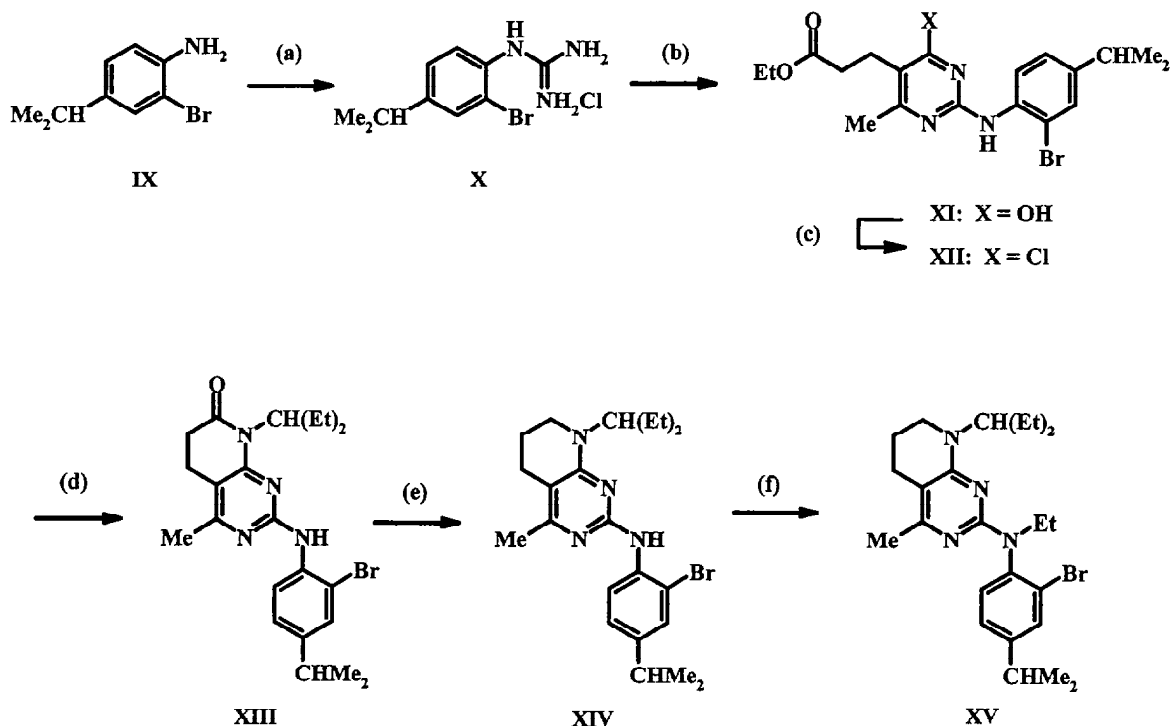
| Соед.<br>№ | Структура | Название                                                                                                                                            | t <sub>пл.</sub> (°C) | [M+H] <sup>+</sup><br>рассч.<br>найд. |
|------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|
|            |           | трифторацетат                                                                                                                                       |                       |                                       |
| 106        |           | Изопропил[4-метил-7-(1-пропилбутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат                            |                       | 409,6<br>409                          |
| 107        |           | Бутил[4-метил-7-(1-пропилбутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат                                |                       | 423,7<br>423                          |
| 108        |           | Циклопентил[4-метил-7-(1-пропилбутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат                          |                       | 435,7<br>435                          |
| 109        |           | 4-[[4-Метил-7-(1-пропилбутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амино]бутиловый эфир уксусной кислоты, трифторацетат |                       | 481,7<br>481                          |
| 110        |           | Бензил[4-метил-7-(1-пропилбутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат                               |                       | 457,7<br>457                          |
| 111        |           | Циклопропилметил[4-метил-7-(1-пропилбутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат                     |                       | 421,6<br>421                          |

| Соед.<br>№ | Структура | Название                                                                                                             | t <sub>пл.</sub> (°C) | [M+H] <sup>+</sup><br>рассч.<br>найд. |
|------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| 112        |           | Аллил[4-метил-7-(1-пропилбутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат |                       | 407,6<br><br>407                      |

4-Метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-д]пиримидины и 4-метил-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-д]пиримидин-7-оны получали, как показано на схеме 2. На стадии (b) синтез включает введение в положение 5 пиримидина XI боковой цепи из трех атомов углерода и одной карбоксильной группы (например, при реакции с диэтиловым эфиром 2-ацетилглутаровой кислоты). На стадии (c) по реакции с оксихлоридом фосфора из 6-гидроксисоединения получают 6-хлораналог и проводят конденсацию с первичным амином с образованием пиримидона XIII.

На стадии (e) лактам восстанавливают  $\text{ВН}_3/\text{ТГФ}$  в соответствующий третичный амин XIV. Кроме взаимодействия с  $\text{ВН}_3/\text{ТГФ}$  восстановление амидов в амины можно проводить литийалюминийгидридом, диизобутилалюминийгидридом или другими гидридами. В общем случае для этого практически не используется боргидрид натрия. Восстановление гидридами обычно проводят в апротонных растворителях, таких, как диэтиловый эфир, ТГФ и диметоксиэтан. Для восстановления амидов можно также использовать водород в присутствии катализатора, обычно при высокой температуре и при повышенном давлении (см. J.March, выше, с.1212-1213). На стадии (f) амин необязательно замещают алкилированием, как описано выше.

## Схема 2



(a) HCl (1,0 экв.), цианамид (1,5 экв.), EtOH, кипячение с обратным холодильником, 16 ч (89%), (b) NaOEt (1,2 экв.), диэтиловый эфир 2-ацетилглутаровой кислоты (1,1 экв.), EtOH, кипячение с обратным холодильником, 24 ч (21%), (c) POCl<sub>3</sub> (6,0 экв., чистый), кипячение с обратным холодильником, 2,5 ч (54%), (d) 3-аминопентан (5,0 экв.), NMP, 130°C, 130 ч (43%), (e) боран/ТГФ (3,0 экв.), ТГФ, от 0°C до комнатной температуры, 20 ч (96%), (f) NaNH (1,3 экв.), иодэтан (1,3 экв.), ДМФА, комнатная температура, 14 ч (67%).

Следующие соединения получали, как показано на схеме 2 из соответствующего ариламина на стадии (a) и соответствующего первичного амина на стадии (f).

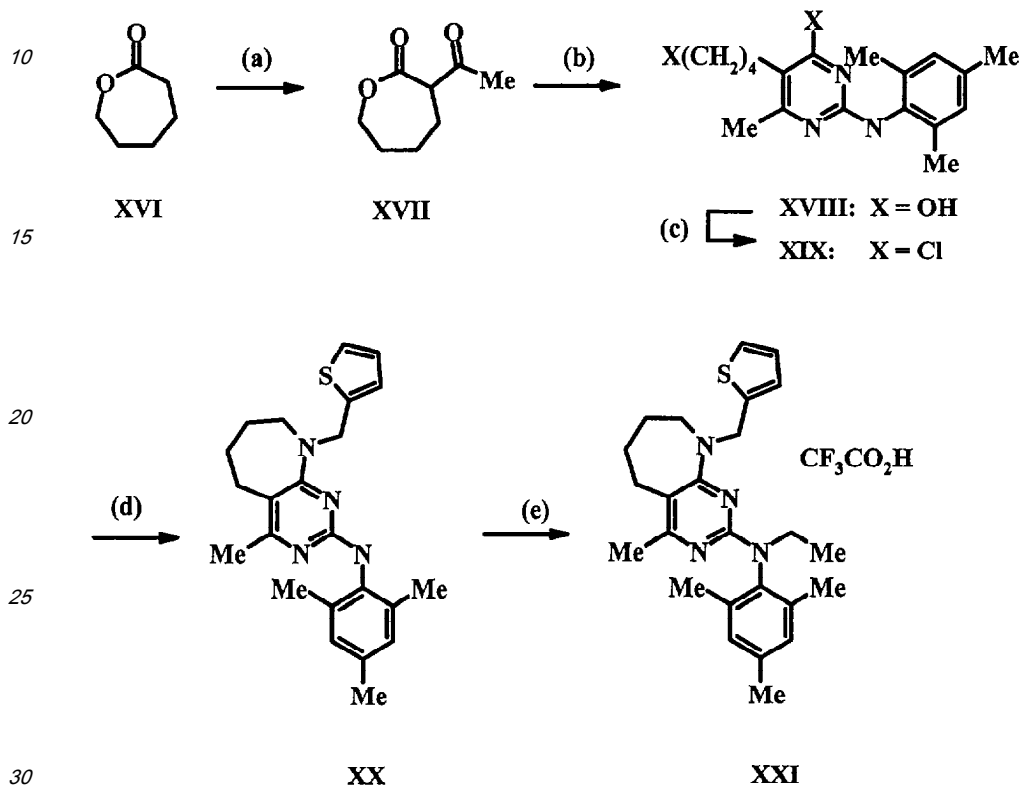
Таблица 2

| Соед.№ | Структура | Название                                                                                                                | t <sub>пл.</sub> (°C) | [M+H] <sup>+</sup><br>рассч.<br>найд. |
|--------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| 113    |           | 2-(2-Бром-4-изопропилфениламино)-8-(1-этилпропил)-4-метил-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он                    | 124-126               | 445,4<br>445                          |
| 114    |           | (2-Бром-4-изопропилфенил)-[8-(1-этилпропил)-4-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амин                  |                       | 431,4<br>431                          |
| 115    |           | 2-(2-Бром-4-изопропилфениламино)-4-метил-8-(1-пропилбутил)-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он                   | 122-123               | 473,5<br>473                          |
| 116    |           | (2-Бром-4-изопропилфенил)этил[8-(1-этилпропил)-4-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амин               |                       | 459,5<br>459                          |
| 117    |           | 2-[(2-Бром-4-изопропилфенил)этиламино]-4-метил-8-(1-пропилбутил)-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он             | 92-94                 | 501,5<br>501                          |
| 118    |           | (2-Бром-4-изопропилфенил)-[4-метил-8-(1-пропилбутил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амин, гидрохлорид    | 182-184               | 459,5<br>459                          |
| 119    |           | (2-Бром-4-изопропилфенил)этил[4-метил-8-(1-пропилбутил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амин, гидрохлорид | 201-205               | 487,5<br>487                          |

Трифторацетат этил(4-метил-9-тиофен-2-илметил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b]азепин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин получали, как показано на схеме 3. На стадии (b) синтез включает введение в положение 5 пиримидина боковой цепи из четырех атомов углерода по реакции с 3-ацетилоксепан-2-оном. Последующую модификацию боковой цепи и замену

гидроксильных групп в цикле на атомы хлора проводят, как показано на схеме 1. Стадию циклизации (d) и необязательное N-алкилирование (e) проводят, как показано на схеме 1.

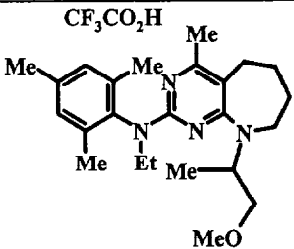
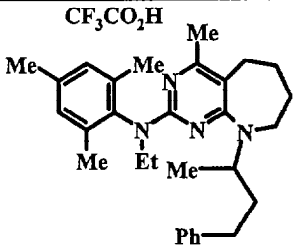
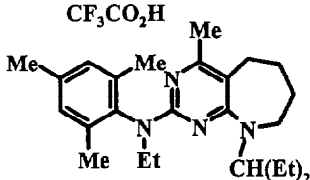
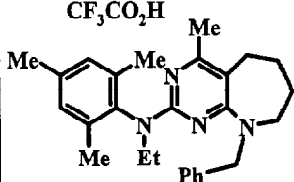
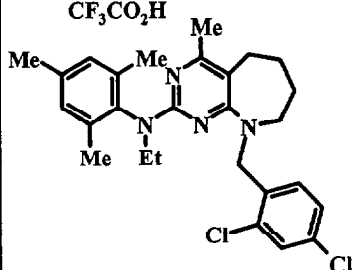
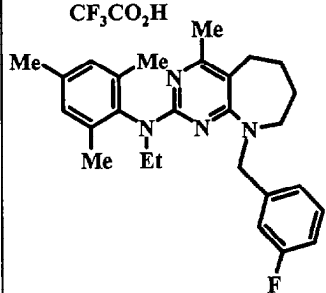
Схема 3

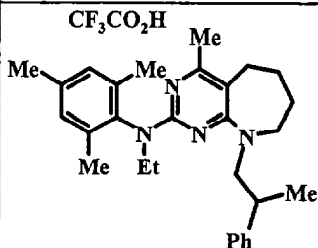
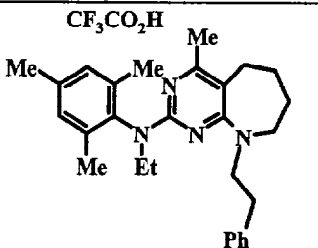
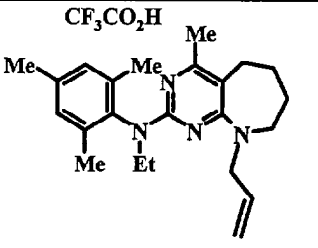
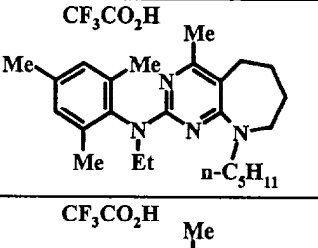
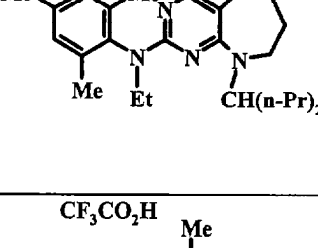
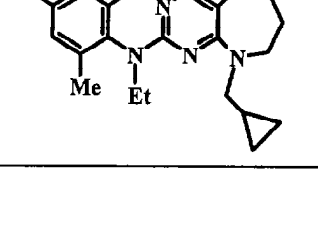


(a) LDA (1,1 экв.), пирувонитрил (1,1 экв.),  $-78^{\circ}\text{C}$ , 10 мин (48%), (b) NaOMe (1,15 экв.), IV (1,15 экв.), EtOH/MeOH, кипячение с обратным холодильником, 21 ч (46%), (c)  $\text{POCl}_3$  (23 экв., чистый), кипячение с обратным холодильником, 17 ч (84%), (d) 2-тиофенметиламин (1,25 экв.),  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,5 экв.), NMP,  $130^{\circ}\text{C}$ , 65 ч (90%), (e) NaH (1,8 экв.), иодэтан (1,8 экв.), ДМФА, комнатная температура, 8 ч, затем  $40^{\circ}\text{C}$ , 9 ч (очистка препаративной ОФ-ЖХВР в виде трифторацетат).

Таблица 3

| Соед.<br>№ | Структура | Название                                                                                                                            | t <sub>пл.</sub><br>(°C) | [M+H] <sup>+</sup><br>рассч.<br>найд. |
|------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
| 120        |           | (9-Циклогексилметил-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5- <i>b</i> ]азепин-2-ил)этил(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат  |                          | 421,6<br>421                          |
| 121        |           | Этил(9-фуран-2-илметил-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5- <i>b</i> ]азепин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат   |                          | 405,6<br>405                          |
| 122        |           | Этил(9-индан-1-ил-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5- <i>b</i> ]азепин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат        |                          | 441,6<br>441                          |
| 123        |           | Этил(4-метил-9-тиофен-2-илметил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5- <i>b</i> ]азепин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат  |                          | 421,6<br>421                          |
| 124        |           | Этил(4-метил-9-пиридин-3-илметил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5- <i>b</i> ]азепин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат |                          | 416,6<br>416                          |
| 125        |           | [9-(1,2-Дифенилэтил)-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5- <i>b</i> ]азепин-2-ил]этил(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат |                          | 505,7<br>505                          |

| Соед.<br>№ | Структура                                                                           | Название                                                                                                                                  | t <sub>пл.</sub><br>(°C) | [M+H] <sup>+</sup><br>рассч.<br>найд. |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
| 126        |    | Этил[9-(2-метокси-1-метилэтил)-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5- <i>b</i> ]азепин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат |                          | 397,6<br>397                          |
| 127        |    | Этил[4-метил-9-(1-метил-3-фенилпропил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5- <i>b</i> ]азепин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат |                          | 457,7<br>457                          |
| 128        |    | Этил[9-(1-этилпропил)-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5- <i>b</i> ]азепин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат          |                          | 395,6<br>395                          |
| 129        |   | (9-Бензил-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5- <i>b</i> ]азепин-2-ил)этил(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат                  |                          | 415,6<br>415                          |
| 130        |  | [9-(2,4-Дихлорбензил)-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5- <i>b</i> ]азепин-2-ил]этил(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат      |                          | 483,5<br>483                          |
| 131        |  | Этил[9-(3-фторбензил)-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5- <i>b</i> ]азепин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат          |                          | 433,6<br>433                          |

| Соед.<br>№ | Структура                                                                           | Название                                                                                                                           | t <sub>пл.</sub><br>(°C) | [M+H] <sup>+</sup><br>рассч.<br>найд. |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
| 132        |    | Этил[4-метил-9-(2-фенилпропил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5- <i>b</i> ]азепин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат  |                          | 443,6<br>443                          |
| 133        |    | Этил(4-метил-9-фенетил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5- <i>b</i> ]азепин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат          |                          | 429,6<br>429                          |
| 134        |   | (9-Аллил-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5- <i>b</i> ]азепин-2-ил)этил(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат            |                          | 365,5<br>365                          |
| 135        |  | Этил(4-метил-9-пентил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5- <i>b</i> ]азепин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат           |                          | 395,6<br>395                          |
| 136        |  | Этил[4-метил-9-(1-пропилбутил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5- <i>b</i> ]азепин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат  |                          | 423,7<br>423                          |
| 137        |  | (9-Циклопропилметил-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5- <i>b</i> ]азепин-2-ил)этил(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат |                          | 379,6<br>379                          |

| Соед.<br>№ | Структура | Название                                                                                                                                     | t <sub>пл.</sub><br>(°C) | [M+H] <sup>+</sup><br>рассч.<br>найд. |
|------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
| 138        |           | Этил[4-метил-9-(1-фенилпропил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5- <i>b</i> ]азепин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат            |                          | 443,6<br>443                          |
| 139        |           | Этил{9-[1-(4-фторфенил)этил]-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5- <i>b</i> ]азепин-2-ил}(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат      |                          | 447,6<br>447                          |
| 140        |           | [9-(2,4-Дихлор-6-метилбензил)-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5- <i>b</i> ]азепин-2-ил]этил(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат |                          | 497,5<br>497                          |
| 141        |           | Этил[4-метил-9-(2-феноксиэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5- <i>b</i> ]азепин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат            |                          | 445,6<br>445                          |
| 142        |           | Этил[4-метил-9-(3-пропоксипропил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5- <i>b</i> ]азепин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат         |                          | 425,6<br>425                          |
| 143        |           | [9-(2,4-Диметилфенил)-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5- <i>b</i> ]азепин-2-ил]этил(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат         |                          | 429,6<br>429                          |

| Соед. № | Структура | Название                                                                                                                     | t <sub>пл.</sub> (°C) | [M+H] <sup>+</sup> рассч. найд. |
|---------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| 144     |           | [9-(2,4-Диметилбензил)-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b]азепин-2-ил]этил(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат |                       | 443,6<br>443                    |
| 145     |           | (4-Метил-9-тиофен-2-илметил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b]азепин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин, трифторацетат        |                       | 393,6<br>393                    |

### Дозировки и способы введения

Соединения по настоящему изобретению можно перерабатывать в смеси с носителями для получения множества лекарственных форм для перорального введения. Пероральное введение проводят в форме таблеток, таблеток в оболочке, драже, твердых и мягких желатиновых капсул, растворов, эмульсий, сиропов или суспензий. Соединения по настоящему изобретению эффективны при введении другими способами, включающими, наряду с прочими способами, непрерывный (капельное внутривенное вливание), местный, парентеральный, внутримышечный, внутривенный, подкожный, трансдермальный (при включении агента, усиливающего проницаемость), трансбуккальный, назальный способ, ингаляцию и введение суппозиторием. Предпочтительным способом введения обычно является пероральный способ при соответствующей суточной схеме приема лекарственного средства, которая назначается в соответствии с тяжестью заболевания и ответной реакцией пациента на активный ингредиент.

Соединение или соединения по настоящему изобретению, а также их фармацевтически приемлемые соли в смеси с одним или более соответствующих эксципиентов, носителей или разбавителей можно получать в форме фармацевтических композиций и стандартных доз. Фармацевтические композиции и стандартные дозы могут включать соответствующие ингредиенты в соответствующих пропорциях, могут содержать или не содержать

дополнительные активные соединения или составные части, а стандартные дозы могут содержать любое приемлемое эффективное количество активного ингредиента в соответствии с назначенной суточной схемой применения лекарственного средства. Фармацевтические композиции могут использоваться в виде твердых форм, таких, как таблетки или заполненные капсулы, в виде полутвердых, порошкообразных составов пролонгированного действия, или жидкостей, таких, как растворы, суспензии, эмульсии, эликсиры, или заполненных капсул для перорального введения; или в форме суппозиторий для ректального или вагинального введения; или в форме стерильных инъекционных растворов для парентерального введения. Типичный препарат обычно содержит от приблизительно 5 мас.% до приблизительно 95 мас.% активного соединения или соединений. Подразумевается, что термин «препарат» или «стандартная доза» включает твердые и жидкие составы активного ингредиента, а для специалиста очевидно, что активный ингредиент может использоваться в виде различных препаратов в зависимости от органа-мишени или ткани-мишени, от требуемой дозы и фармакокинетических параметров.

Термин “эксципиент”, используемый в описании заявки, означает наполнитель, который используют при получении фармацевтической композиции и который обычно в общем виде безопасен, нетоксичен, не является нежелательным в биологическом или ином отношении, и включает эксципиенты, приемлемые, как в ветеринарии, так и в фармацевтике. Термин «эксципиент», используемый в описании, включает один или более одного такого эксципиента.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» соединения означает соль, которая является фармацевтически приемлемой и которая обладает необходимой фармакологической активностью исходного соединения. Такие соли включают: (1) кислотно-аддитивные соли неорганических кислот, таких, как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, и т.п., или органических кислот, таких, как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenзоил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая

кислота, 1,2-этанedisульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансyльфоновая кислота, бензолсyльфоновая кислота, 4-хлорбензолсyльфоновая кислота, 2-нафталинсyльфоновая кислота, 4-толуолсyльфоновая кислота, камфорсyльфоновая кислота, 4-метилбицикло[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, трет-бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтоевая кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и т.п.; или (2) соли, образующиеся при замене кислотного протона, присутствующего в исходном соединении, на ион металла, например, ион щелочного металла, ион щелочно-земельного металла или ион алюминия, или при образовании протоном координационного соединения с органическим основанием, таким, как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин, N-метилглюкамин и т.п.

Предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями являются соли уксусной кислоты, хлористоводородной кислоты, серной кислоты, метансyльфоновой кислоты, малеиновой кислоты, фосфорной кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, соли натрия, кальция, цинка и магния. Подразумевается, что все ссылки на фармацевтически приемлемые соли включают сольваты или кристаллические (полиморфные) формы одной и той же кислотно-аддитивной соли, указанные в описании.

Твердые формы препаратов включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, крахмальные облатки, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердый носитель может представлять собой одно или более веществ, которые могут действовать как разбавители, ароматизаторы, солубилизаторы, замасливатели, суспендирующие агенты, связующие агенты, консерванты, дезинтегрирующие агенты или инкапсулирующий материал. При изготовлении в виде порошков носитель обычно представляет собой тонко измельченное твердое вещество, которое находится в смеси с тонко измельченным активным компонентом. При изготовлении таблеток активный компонент обычно смешивают в соответствующей пропорции с носителем, обладающим необходимыми связующими свойствами, и прессуют в таблетки необходимой формы и размера. Пригодные носители включают, без ограничения перечисленным, карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахарозу, лактозу, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлозу, натриевую

соль карбоксиметилцеллюлозы, низкоплавкий воск, масло какао и т.п. Наряду с активным компонентом твердые формы могут также включать красители, ароматизаторы, стабилизаторы, буферные вещества, искусственные и природные подсластители, диспергирующие агенты, загустители, солюбилизующие агенты и т.п.

Для перорального введения пригодны также жидкие формы препаратов, включающие эмульсии, сиропы, эликсиры, водные растворы, водные суспензии. Последние включают твердые формы препаратов, которые непосредственно перед применением переводят в жидкую форму. Эмульсии можно получать в растворах, например, в водных растворах пропиленгликоля, или они могут содержать эмульгирующие агенты, например, такие, как лецитин, моноолеат сорбита или аравийская камедь. Водные растворы получают, растворяя активный компонент в воде и добавляя соответствующие красители, ароматизаторы, стабилизаторы и загустители. Водные суспензии готовят диспергированием тонко измельченного активного компонента в воде, содержащей вязкий материал, такой, как природные или синтетические камеди, смолы, метилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы и прочие известные суспендирующие агенты.

Соединения по настоящему изобретению можно получать в форме для парентерального введения (например, инъекцией, например, инъекцией струйным вливанием или непрерывным вливанием) и можно поставлять в форме стандартной дозы в ампулах, одноразовых шприцах, небольших контейнерах для вливания или контейнерах с несколькими дозами, содержащих консервант. Композиции могут иметь такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляном или водном связующем, например, растворы в водном полиэтиленгликоле. Примеры масляных или неводных носителей, разбавителей, растворов или связующих включают пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла (например, оливковое масло) и сложные эфиры органических кислот, пригодные для инъекций, (например, этилолеат), и могут содержать дополнительные компоненты, такие, как консервирующие, смачивающие, эмульгирующие или суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. В другом варианте активный ингредиент может находиться в порошкообразной форме, полученной выделением стерильного твердого вещества в асептических условиях или лиофилизацией раствора, для

смешивания перед употреблением с соответствующим носителем, например, стерильной, апиrogenной водой.

Соединения по настоящему изобретению можно получать для местного нанесения на эпидермис в виде мазей, кремов или лосьонов или в виде чрескожного пластыря. Например, мази и кремы получают на водной или масляной основе при добавлении пригодных загустителей и/или желирующих агентов. Лосьоны получают на водной или на масляной основе, кроме того, обычно содержащей один или более эмульгирующих агентов, стабилизирующих агентов, диспергирующих агентов, суспендирующих агентов, загущающих агентов или красителей. Составы, пригодные для местного введения в ротовую полость, представляют собой лепешки, включающие активные ингредиенты в смеси с ароматизированной основой, обычно с сахарозой и аравийской камедью или трагакантом; пастилки, включающие активный ингредиент на инертной основе, такой, как желатин и глицерин или сахароза и аравийская камедь; и раствор для полоскания, включающий активный ингредиент в соответствующем жидком носителе.

Соединения по настоящему изобретению можно получать в форме суппозиториев. Низкоплавкий воск, такой, как смесь глицеридов жирных кислот или масло какао, сначала расплавляют, а затем в нем равномерно диспергируют активный компонент, например, перемешиванием. Расплавленную гомогенную смесь выливают в формы соответствующего размера и охлаждают для приобретения твердой консистенции.

Соединения по настоящему изобретению можно получать для вагинального введения. Пригодными являются pessaries, тампоны, кремы, гели, пасты, пены и спреи, содержащие наряду с активным ингредиентом носители, известные в данной области техники.

Соединения по настоящему изобретению можно получать для назального введения. Растворы или суспензии вводят непосредственно в носовую полость обычными способами, например, капельницей, пипеткой или спреем. Составы могут поставляться в форме, содержащий одну или несколько доз. В последнем случае с использованием капельницы или пипетки пациент может вводить определенный объем раствора или суспензии. Аэрозоли вводят, например, дозирующим пульверизатором.

Соединения по настоящему изобретению можно получать для аэрозольного введения, прежде всего в дыхательные пути, включая интраназальное введение.

Обычно частицы соединения имеют небольшие размеры, например,

5 приблизительно пять (5) или менее мкм. Такой размер частиц получают известными методами, например, измельчением на микронной коллоидной мельнице (микронизацией). Активный ингредиент получают в герметичной  
10 упаковке с соответствующим пропеллентом, таким, как хлорфторуглерод (ХФУ), например, дихлордиформетан, трихлорформетан или дихлортетрафторэтан или диоксид углерода или другой приемлемый газ. Аэрозоль может также содержать ПАВ, такое, как лецитин. Доза лекарственного средства регулируется  
15 дозирующим клапаном. В другом варианте активные ингредиенты готовят в форме сухого порошка, например, порошкообразной смеси соединения с соответствующей порошкообразной основой, такой, как лактоза, крахмал,  
20 производные крахмала, такие, как гидроксипропилметилцеллюлоза, и поливинилпирролидон (ПВП). В полости носа порошкообразный носитель образует гель. Порошкообразную композицию можно изготовить в виде  
25 стандартной дозы, например, в капсулах или картриджах, например, в желатиновой или блистерной упаковке, из которой порошок можно вводить ингалятором.

30 При необходимости составы можно получать с энтеросолюбильным покрытием для введения с замедленным или регулируемым высвобождением активного ингредиента. Например, соединения по настоящему изобретению можно получать в виде систем для чрескожной и подкожной доставки. Эти  
35 системы обладают преимуществом в тех случаях, когда необходимо замедленное высвобождение соединения или, если решающим фактором является согласие пациента с назначенным курсом лечения. В чрескожных системах доставки  
40 соединение часто фиксируют на твердой подложке, которую наклеивают на кожу. Указанное соединение может также находиться в комбинации с усилителем всасывания, например, азоном (1-додецилазациклопептан-2-он).  
45 Системы замедленного высвобождения вводятся подкожно в субдермальный слой хирургом или с использованием инъекции. В подкожных имплантатах соединение включено в липидную растворимую мембрану, например, в  
50 силиконовый каучук, или биodeградируемый полимер, например, полимолочную кислоту.

Пригодные составы в смеси с фармацевтическими носителями, разбавителями и эксципиентами описаны в книге Remington, The Science and Practice of Pharmacy, ed. by E.W.Martin, Mack Publishing Company, 19th edition, Easton, Pensilvania (1995). Специалист в данной области может модифицировать составы, приведенные в описании заявки, с целью создания составов для конкретного способа введения, при сохранении переменной или приемлемой терапевтической активности композиций по настоящему изобретению.

Модификацию соединений по изобретению с целью придания им растворимости в воде или другом носителе, например, проводят с использованием незначительных модификаций (получение соли, этерификация и т.п.), которые также известны специалисту в данной области. Кроме того, с равным успехом специалист в данной области может модифицировать способ введения и схему лечения конкретным соединением с целью адаптировать фармакокинетику настоящих соединений для достижения максимального лечебного действия для пациентов.

Термин «терапевтически эффективное количество», используемый в описании заявки, означает количество соединения, необходимое для снижения симптомов заболевания у пациента. Доза варьирует в соответствии с индивидуальными требованиями в каждом конкретном случае. Доза может изменяться широком диапазоне в зависимости от множества факторов, таких, как тяжесть заболевания, подлежащего лечению, возраста и относительного состояния здоровья субъекта, от других лекарственных средств, принимаемых пациентом, от способа и формы введения, от мнения и квалификации лечащего врача. При пероральном введении в режиме монотерапии и/или комбинированной терапии пригодной является суточная доза от приблизительно 0,01 до приблизительно 100 мг/кг массы тела в сутки, предпочтительно 1-100 мг в сутки. Предпочтительная суточная доза составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 500 мг/кг массы тела, более предпочтительно от 0,1 до приблизительно 100 мг/кг массы тела, и наиболее предпочтительно от 1,0 до приблизительно 10 мг/кг массы тела. Таким образом, при введении пациенту массой 70 кг доза составляет приблизительно от 7 мг до 0,7 г в сутки. Суточную дозу можно вводить в виде разовой дозы или разделенными дозами, обычно от 1 до 5 доз в сутки. В общем случае лечение начинается с введения небольших доз, которые не превышают оптимальной дозы соединения. Затем дозу

постепенно повышают до достижения оптимального действия у данного пациента. Специалист по указанным заболеваниям без особых экспериментов, на основании своего опыта и описания настоящего изобретения, сможет определить

5 терапевтически эффективное количество соединений по настоящему изобретению, необходимое для данного заболевания и конкретного пациента.

Термин «патологическое состояние» означает любое заболевание, нарушение, состояние, симптом или показание.

10

“Терапия” или “лечение” заболевания включает: (1) профилактику заболевания, т.е. предупреждение развития клинических симптомов заболевания у субъекта, который подвержен или предрасположен к заболеванию, но у

15 которого не обнаруживаются или не проявляются симптомы заболевания; (2) подавление заболевания, т.е. остановку или подавление развития заболевания или его клинических симптомов, или (3) ослабление заболевания, например, стимуляцию временной или долгосрочной регрессии заболевания или его

20 клинических симптомов.

Фармацевтические препараты предпочтительно представляют собой стандартные дозы. В такой форме препарат разделен на стандартные дозы, содержащие соответствующие количества активного компонента. Стандартная

25 доза может представлять собой упакованный препарат, причем упаковка содержит дискретные количества препарата, такие, как упакованные таблетки, капсулы, и порошки во флаконах или ампулах. Кроме того, стандартная доза

30 может представлять собой капсулу, таблетку, облатку или лепешку, или может представлять собой упаковку, содержащую определенное количество любой из

35 указанных форм.

Фармацевтические композиции, описанные в примере 8, приводятся для пояснения и понимания сущности изобретения, для иллюстрации и

40 демонстрации изобретения и не огранивают его объем.

#### Пример 1

[4-Метил-7-(1-пропилбутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил]-(2,4,6-триметилфенил)амин (37)

45

#### Стадия 1

#### Гидрохлорид N-(2,4,6-триметилфенил)гуанидина (IV)

К раствору хлористого водорода в диэтиловом эфире (1,0 М, 100 мл, 100 ммоль) при 0°C и интенсивном перемешивании добавляли раствор 2,4,6-

50

триметилфениламина (13,5 г, 100 ммоль) в диэтиловом эфире (50 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После удаления растворителя при пониженном давлении получали гидрохлорид 2,4,6-триметилфениламина в виде твердого вещества грязно-белого цвета (17,2 г, 100%), которое суспендировали в этаноле (100 мл) и обрабатывали цианамидом (5,0 г, 120 ммоль). Полученный раствор кипятили с обратным холодильником в течение 43 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток в виде вязкого масла растирали в диэтиловом эфире (2x100 мл), при этом получали гидрохлорид гуанидина IV в виде гигроскопичной пены светло-коричневого цвета (22 г, 100%). МС (ESI):  $m/z$  178 (M+H).

## Стадия 2

### 5-(2-Гидроксиэтил)-2-(2,4,6-триметилфениламино)пиримидин-4-ол (V)

К раствору гидрохлорида N-(2,4,6-триметилфенил)гуанидина (17 г, 80 ммоль) в этаноле (100 мл) добавляли метоксид натрия (4,3 г, 80 ммоль) в метаноле (18 мл), а затем 3-ацетилдигидрофуран-2-он (2-ацетилбутиролактон, 10,3 г, 80 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 19 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток суспендировали в воде (200 мл), к суспензии осторожно добавляли насыщенный раствор хлорида натрия в конц. соляной кислоте до pH 5 и экстрагировали хлороформом (3x500 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт в виде сиропа оранжевого цвета очищали хроматографией на силикагеле (элюент: градиент метанол/дихлорметан, от 0% до 10%), при этом получали пиримидинол V в виде порошка белого цвета (7,5 г, 38%). МС (ESI):  $m/z$  288 (M+H).

## Стадия 3

### [4-Хлор-5-(2-хлорэтил)пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин (VI)

К суспензии 5-(2-гидроксиэтил)-2-(2,4,6-триметилфениламино)пиримидин-4-ола (V, 4,6 г, 16 ммоль) в толуоле (100 мл) при интенсивном перемешивании в течение 30 мин добавляли раствор тионилхлорида (2,0 г, 17 ммоль) в толуоле (60 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 69 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество бежевого цвета растворяли в оксихлориде фосфора (49 г, 320 ммоль) и кипятили с обратным холодильником в течение 19 ч. Реакционную

смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в лед (500 г),  
нейтрализовали гидрокарбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом (3x500  
мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом магния, фильтровали и  
концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное твердое вещество  
коричневого цвета очищали хроматографией на силикагеле (элюент: градиент  
этилацетат/гексан, от 10% до 30%), при этом получали хлорпиримидин VI в  
виде твердого вещества светло-желтого цвета (3,8 г, 92%). МС (ESI): m/z 324  
(M+H).

#### Стадия 4

[4-Метил-7-(1-пропилбутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил]-(2,4,6-триметилфенил)амин (VII)

К раствору [4-хлор-5-(2-хлорэтил)пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин (1,3 г, 4,1 ммоль) в N-метилпирролидиноне (15 мл) добавляли 1-пропилбутиламин (1,6 г, 14 ммоль) и нагревали при 120°C в закрытой пробирке в течение 18 ч. Затем к смеси дополнительно добавляли 1-этилбутиламин (0,76 г, 6,6 ммоль) и нагревали при 120°C в течение 32 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученное твердое вещество оранжевого цвета распределяли между этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл). Затем водный слой экстрагировали этилацетатом (2x75 мл), объединенные экстракты промывали 15% раствором гидроксида натрия (2x50 мл) и соевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное масло коричневого цвета очищали хроматографией на силикагеле (элюент: градиент метанол/дихлорметан, от 1% до 15%), при этом получали указанное соединение VII в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,64 г, 41%). МС (ESI): m/z 367 (M+H).

#### Стадия 5

Трифторацетат этил[4-метил-7-(1-пропилбутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин (VIII)

К [4-метил-7-(1-пропилбутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амину (0,040 г, 0,11 ммоль) в атмосфере азота добавляли тонкую суспензию гидрида натрия в N,N-диметилформамиде (0,16 М, 1,0 мл, 0,16 ммоль) и полученную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Затем добавляли иодэтан (0,025 г, 0,16 ммоль) и

полученную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 8 ч и при 40°C в течение 12 ч. Затем к реакционной смеси добавляли трифторуксусную кислоту (1 каплю) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный  
 5 остаток очишали препаративной обращенно-фазовой ЖХВР (элюент: 0,1% трифторуксусная кислота/вода/ацетонитрил), при этом получали соединение 37. МС (ESI): m/z 395 (M+H).

#### 10 Пример 2

2-(2-Бром-4-изопропилфениламино)-8-(1-этилпропил)-4-метил-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (113)

#### 15 Стадия 1

##### Гидрохлорид N-(2-бром-4-изопропилфенил)гуанидина (X)

Через раствор 2-бром-4-изопропилфениламина (IX, 17 г, 79 ммоль) в этаноле (200 мл), охлажденный на ледяной бане, в течение 10 мин пропускали  
 20 газообразный хлористый водород, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, при этом получали гидрохлорид 2-бром-4-  
 25 изопропилфениламина в виде твердого вещества белого цвета (19,9 г, 100%). Продукт растворяли в теплом этаноле (100 мл), добавляли цианамид (4,0 г, 95 ммоль) и полученный раствор кипятили с обратным холодильником в течение  
 30 16 ч, при этом через 4 ч добавляли вторую порцию цианамида (1,0 г, 24 ммоль). Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток растирали в диэтиловом эфире (4x50 мл), при этом  
 35 получали гидрохлорид гуанидина в виде полутвердого вещества бежевого цвета (X, 21 г, 89%). МС (ESI): m/z 256 (M+H).

#### Стадия 2

Этиловый эфир 3-[2-(2-бром-4-изопропилфениламино)-4-гидрокси-6-метилпиримидин-5-ил]пропионовой кислоты (XI)

К раствору гидрохлорида N-(2-бром-4-изопропилфенил)гуанидина (X, 21 г, 72 ммоль) и диэтилового эфира 2-ацетилпентандикарбоновой кислоты  
 45 (диэтиловый эфир 2-ацетилглутаровой кислоты, 18 г, 79 ммоль) в этаноле (100 мл) добавляли раствор свежеприготовленного этоксида натрия (87 ммоль) в этаноле (50 мл), реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в  
 50 течение 24 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток суспендировали в воде (200 мл), к полученной смеси осторожно

добавляли насыщенный раствор хлорида натрия в конц. соляной кислоте до pH 5 и экстрагировали этилацетатом (3x100 мл). Объединенные экстракты промывали соевым раствором (150 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное масло коричневого цвета очищали хроматографией на силикагеле (элюент: градиент метанол/дихлорметан, от 0,5% до 6%), при этом получали гидроксипиримидин в виде твердого вещества кремового цвета (XI, 7,2 г, 21%). МС (ESI): m/z 422 (M+H).

### Стадия 3

#### Этиловый эфир 3-[2-(2-бром-4-изопропилфениламино)-4-хлор-6-метилпиримидин-5-ил]пропионовой кислоты (XII)

Раствор этилового эфира 3-[2-(2-бром-4-изопропилфениламино)-4-гидрокси-6-метилпиримидин-5-ил]пропионовой кислоты (XI, 6,6 г, 16 ммоль) в оксихлориде фосфора (14 г, 94 ммоль) кипятили с обратным холодильником в течение 2,5 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в лед (150 г) и экстрагировали этилацетатом (2x150 мл).

Объединенные экстракты последовательно промывали соевым раствором (150 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл), соевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное темное масло очищали хроматографией на силикагеле (элюент: градиент этилацетат/гексан, от 0% до 20%), при этом получали хлорпиримидин в виде масла светло-желтого цвета (XII, 3,8 г, 54%). МС (ESI): m/z 440 (M+H).

### Стадия 4

#### 2-(2-Бром-4-изопропилфениламино)-8-(1-этилпропил)-4-метил-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (113)

К раствору этилового эфира 3-[2-(2-бром-4-изопропилфениламино)-4-хлор-6-метилпиримидин-5-ил]пропионовой кислоты (XII, 0,22 г, 0,50 ммоль) в N-метилпирролидине (2,5 мл) добавляли 1-этилпропиламин (0,22 г, 2,5 ммоль) и смесь нагревали при 130°C в закрытой пробирке в течение 130 ч. Реакционную смесь охлаждали, выливали в воду (50 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3x50 мл). Объединенные экстракты промывали соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Твердое вещество коричневого цвета очищали

хроматографией на силикагеле (элюент: 20% этилацетат/гексан), при этом получали соединение 113 в виде твердого вещества белого цвета (0,11 г, 43%).  
 $t_{пл}$  124-126°C. МС (ESI):  $m/z$  445 (M+H).

### Пример 3

(2-Бром-4-изопропилфенил)[8-(1-этилпропил)-4-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амин (114)

Раствор 2-(2-бром-4-изопропилфениламино)-8-(1-этилпропил)-4-метил-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (XIII, 0,070 г, 0,16 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота и добавляли раствор комплекса боран/тетрагидрофуран в тетрагидрофуране (1,0 М, 0,48 мл, 0,48 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 20 ч, а затем добавляли 33% раствор уксусной кислоты в этилацетате (1 мл). Полученную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение ночи, добавляли 3% раствор гидроксида натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x35 мл). Объединенные экстракты промывали 15% раствором гидроксида натрия (15 мл), соевым раствором (15 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, при этом получали соединение 114 в виде прозрачной бесцветной пленки (0,066 г, 96%). МС (ESI):  $m/z$  431 (M+H).

### Пример 4

(2-Бром-4-изопропилфенил)этил[8-(1-этилпропил)-4-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амин (116)

К суспензии гидрида натрия (0,004 г, 0,17 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) при интенсивном перемешивании в атмосфере азота добавляли раствор (2-бром-4-изопропилфенил)[8-(1-этилпропил)-4-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амин (XIV, 0,056 г, 0,13 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) и смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли иодэтан (0,026 г, 0,17 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x20 мл). Объединенные экстракты промывали соевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное масло желтого цвета очищали

хроматографией на силикагеле (элюент: градиент этилацетат/гексан, от 20% до 50%), при этом получали соединение 116 в виде масла светло-желтого цвета (0,040 г, 67%). МС (ESI):  $m/z$  459 (M+H).

#### Пример 5

Трифторацетат этил(4-метил-9-тиофен-2-илметил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*]азепин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин (123)

#### Стадия 1

##### 3-Ацетилоксепан-2-он (XVII)

К раствору диизопропиламина (2,2 г, 22 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) при -78°C в атмосфере азота добавляли раствор бутиллития в гексане (1,6 М, 14 мл, 22 ммоль). Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 45 мин, а затем в течение 15 мин добавляли оксепан-2-он (XVI, 2,3 г, 20 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл). Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 1 ч, а затем добавляли пирувонитрил (1,5 г, 22 ммоль). Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 10 мин, добавляли воду (0,4 мл) и смесь выливали в диэтиловый эфир (400 мл) и воду (400 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали диэтиловым эфиром (450 мл), объединенные экстракты промывали соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное масло желтого цвета очищали хроматографией на силикагеле (элюент: градиент этилацетат/гексан, от 5% до 30%), при этом получали кетоэфир в виде бесцветного твердого вещества (XVII, 1,5 г, 48%).  $t_{пл}$  53-59°C.

#### Стадия 2

5-(4-Гидроксibuтил)-6-метил-2-(2,4,6-триметилфениламино)пиримидин-4-ол

К раствору гидрохлорида N-(2,4,6-триметилфенил)гуанидина (IV, 2,0 г, 9,4 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли метоксид натрия (0,52 г, 9,5 ммоль) в метаноле (2,2 мл), 3-ацетилоксепан-2-он (1,3 г, 8,2 ммоль) в этаноле (2 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 21 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток суспендировали в воде (200 мл), осторожно добавляли конц. соляную кислоту до pH 4 и экстрагировали хлороформом (2x50 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении. Полученное твердое вещество светло-коричневого цвета очищали хроматографией на силикагеле (элюент: градиент метанол/дихлорметан, от 1% до 7%), при этом получали пиримидиол в виде  
5 твердого вещества белого цвета (XVIII, 1,2 г, 46%). МС (ESI): m/z 316 (M+H).

### Стадия 3

[4-Хлор-5-(4-хлорбутил)-6-метилпиримидин-2-ил]этил-(2,4,6-  
10 триметилфенил)амин (XIX)

5-(4-Гидроксibuтил)-6-метил-2-(2,4,6-триметилфениламино)пиримидин-4-  
ол (1,0 г, 3,2 ммоль) растворяли в оксихлориде фосфора (12 г, 75 ммоль) и  
15 кипятили с обратным холодильником в течение 17 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток распределяли между раствором бикарбоната натрия (40 мл) и хлороформом (50 мл), и водный слой дополнительно экстрагировали  
20 хлороформом (25 мл). Объединенные экстракты промывали концентрированным раствором бикарбоната натрия (25 мл) и соевым раствором (15 мл), сушили над карбонатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении,  
25 при этом получали хлорпиримидин в виде твердого вещества бежевого цвета (XIX, 0,98 г, 84%). МС (ESI): m/z 352 (M+H). Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

### Стадия 4

(4-Метил-9-тиофен-2-илметил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-  
30 b]азепин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин (XX)

К раствору [4-хлор-5-(4-хлорбутил)-6-метилпиримидин-2-ил]этил(2,4,6-  
35 триметилфенил)амин (XIX, 0,035 г, 0,10 ммоль) в N-метилпирролидиноне (0,4 мл) добавляли раствор C-тиофен-2-илметиламина (2-тиофенметиламин, 0,014 г, 0,125 ммоль) в N-метилпирролидиноне (0,125 мл) и триэтиламин (0,025 г, 0,25  
40 ммоль) и смесь нагревали при 130°C в закрытой пробирке в течение 65 ч.

Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и к  
полученному остатку добавляли метоксид натрия (0,011 г, 0,20 ммоль) в  
45 метаноле (0,4 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, при этом получали тетрагидропиримидоазепин XX в виде темного твердого вещества в смеси с хлоридом натрия. Продукт использовали на  
50 следующей стадии без дополнительной очистки. В другом варианте полученный остаток очищали препаративной обращенно-фазовой ЖХВР (элюент: 0,1%

трифторуксусная кислота/вода/ацетонитрил), при этом получали тетрагидропиримидоазепин XX. МС (ESI):  $m/z$  393 (M+H).

#### Стадия 5

Трифторацетат этил(4-метил-9-тиофен-2-илметил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*]азепин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин (123)

К (4-метил-9-тиофен-2-илметил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*]азепин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амину (XX, 0,039 г, 0,10 ммоль) в атмосфере азота добавляли тонкую суспензию гидрида натрия в N,N-диметилформамиде (0,18 М, 1,0 мл, 0,18 ммоль) и полученную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 1,25 ч. Затем к смеси добавляли иодэтан (0,028 г, 0,18 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,15 мл) и полученную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 8 ч и при 40°C в течение 9 ч. Затем в реакционную смесь добавляли трифторуксусную кислоту (1 каплю) и смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной обращенно-фазовой ЖХВР (элюент: 0,1% трифторуксусная кислота/вода/ацетонитрил), при этом получали соединение 123. МС (ESI):  $m/z$  421 (M+H).

#### Пример 6

##### Анализ связывания с рецептором CRF

Клетки нейробластомы человека IMR-32 культивировали до слияния на 80% в среде MEM, содержащей 10% инактивированной нагреванием ЭТС, 1 мМ пируват натрия и 0,1 мМ заменимых аминокислот. Клеточные мембраны получали по методу Dieterich и DeSouza (1996). Клетки (~5E+9) ресуспендировали в 10 объемах буферного раствора для промывки (5 мМ трис/HCl, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 2 мМ EGTA, pH 7,4 при КТ), гомогенизировали в гомогенизаторе Polytron, а затем центрифугировали при 45000g при 4°C в течение 20 мин. Осадок (мембранную фракцию) дважды промывали буферным раствором для промывки (45000g при 4°C в течение 20 мин), а затем ресуспендировали (50 мМ трис/HCl, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 2 мМ EGTA, pH 7,4 при КТ). Концентрацию белка определяли с использованием набора реагентов фирмы Pierce и БСА в качестве стандарта. Аликвотные части объемом 1-1,5 мл хранили при -80°C до проведения анализа связывания с рецептором.

Анализ конкурентного связывания проводили в конечном объеме 250 мкл раствора следующего состава: буферный раствор для анализа (50 mM трис/HCl, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM EGTA, 0,2% БСА, 0,1 mM бацитрацин и 100 кМЕд/мл аprotинина, pH 7,2 при КТ), 0,05 нМ [<sup>125</sup>I]Tyr<sup>0</sup>-CRF овцы (фирма Du Pont New England Nuclear), 50 мкг мембранного белка и анализируемое соединение в различных концентрациях. Неспецифическое связывание определяли в присутствии 1 мкМ hCRF. После инкубации при 25°C в течение 2 ч реакцию связывания останавливали фильтрованием смеси в 96-луночных планшетах для фильтрования GF/C с использованием сборщика клеток Packard (Filtermate 196). 96-Луночный фильтрационный планшет предварительно обрабатывали 0,3% раствором полиэтиленimina и буферным раствором для промывки (50 mM трис/HCl, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM EGTA, 0,2% БСА, pH 7,2 при 4°C). Несвязанную радиоактивную метку удаляли быстрой четырехкратной промывкой (0,8 мл в лунку) указанным буферным раствором. Связанную радиоактивность измеряли на счетчике Packard TopCount. Величину IC<sub>50</sub> и коэффициент Хилла рассчитывали с использованием нелинейной итеративной кривой. Величины pK<sub>i</sub> рассчитывали по величине pIC<sub>50</sub> (-log of IC<sub>50</sub>).

| Соединение № | pIC <sub>50</sub> | pK <sub>i</sub> |
|--------------|-------------------|-----------------|
| 2            | 5,68              | 6,71            |
| 115          | <4.3              | <4              |

### Пример 7

#### Анализ стимуляции накопления внутриклеточного цАМФ

Клетки ретинобластомы человека Y-79 культивировали в среде RPMI 1640, содержащей 15% ЭТС. Затем проводили измерение накопления цАМФ с использованием набора реагентов NEN Adenylyl Cyclase FlashPlate kit (SMP004). Клетки отделяли от культуральной среды, дважды промывали ФСБ (150g, 8 мин), ресуспендировали (2E+6 клеток/мл) в буферном растворе для стимуляции (содержащемся в наборе реагентов для анализа), а затем помещали в 96-луночные планшеты (50000 клеток в лунку). В лунки с клетками добавляли анализируемые соединения при различных концентрациях и инкубировали в течение 20 мин, а затем добавляли hCRF (30 нМ). Общий объем в лунках составлял 100 мкл. Через 20 мин после добавления hCRF реакцию останавливали

добавлением буферного раствора для обнаружения и [ $^{125}\text{I}$ ]цАМФ, планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 2 ч, смесь отсасывали и связанную радиоактивность измеряли на счетчике Packard TopCount. Активность (величины  $\text{IC}_{50}$ ) анализируемых соединений по ингибированию накопления цАМФ, стимулированного hCRF, определяли нелинейным регрессионным анализом итеративных кривых.

#### Пример 8

В данном примере описано получение фармацевтических композиций, содержащих соединения по изобретению и предназначенных для введения различными способами.

#### Композиция для перорального введения (А)

| Ингредиент          | мас.% |
|---------------------|-------|
| Активный ингредиент | 20,0% |
| Лактоза             | 79,5% |
| Стеарат магния      | 0,5%  |

Ингредиенты смешивают и помещают в капсулы, содержащие каждая приблизительно по 100 мг; одна капсула приблизительно соответствует общей суточной дозе.

#### Композиция для перорального введения (Б)

| Ингредиент                   | мас.% |
|------------------------------|-------|
| Активный ингредиент          | 20,0% |
| Стеарат магния               | 0,5%  |
| Кросскармелоза (Na-соль)     | 2,0%  |
| Лактоза                      | 76,5% |
| ПВП<br>(поливинилпирролидон) | 1,0%  |

Ингредиенты смешивают и гранулируют с использованием растворителя, такого, как метанол. Затем состав высушивают и перерабатывают в таблетки (содержащие приблизительно 20 мг активного соединения) на соответствующем таблетатирующем оборудовании.

#### Композиция для перорального введения (В)

| Ингредиент          | Количество |
|---------------------|------------|
| Активное соединение | 1,0 г      |
| Фумаровая кислота   | 0,5 г      |
| Хлорид натрия       | 2,0 г      |
| Метилпарабен        | 0,15 г     |

| Ингредиент                              | Количество     |
|-----------------------------------------|----------------|
| Пропилпарабен                           | 0,05 г         |
| Гранулированная сахароза                | 25,5 г         |
| Сорбит (70% раствор)                    | 12,85 г        |
| Камедь (Veegum K, фирма Vanderbilt Co.) | 1,0 г          |
| Ароматизатор                            | 0,035 мл       |
| Красители                               | 0,5 мг         |
| Дистиллированная вода                   | q.s. до 100 мл |

Ингредиенты смешивают с образованием суспензии для перорального введения.

#### Состав для парентерального введения (Г)

| Ингредиент          | Количество             |
|---------------------|------------------------|
| Активный ингредиент | 0,25 г                 |
| Хлорид натрия       | q.s. до изотонического |
| Вода для инъекций   | до 100 мл              |

Активный ингредиент растворяют по частям в воде для инъекций. Затем при перемешивании добавляют хлорид натрия в количестве, достаточном для получения изотонического раствора. Раствор доводят до необходимого веса добавлением воды для инъекций, фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,2 микрон и упаковывают в стерильных условиях.

#### Состав суппозитория (Д)

| Ингредиент             | мас. % |
|------------------------|--------|
| Активный ингредиент    | 1,0%   |
| Полиэтиленгликоль 1000 | 74,5%  |
| Полиэтиленгликоль 4000 | 24,5%  |

Ингредиенты сплавляют и смешивают на паровой бане, а затем расплав выливают в формочки, содержащие 2,5 г состава.

#### Состав для местного применения (Е)

| Ингредиенты         | Количество |
|---------------------|------------|
| Активное соединение | 0,2-2 г    |
| Span 60             | 2 г        |
| Хлорид натрия       | 2 г        |
| Твин 60             | 2 г        |
| Минеральное масло   | 5 г        |
| Вазелин             | 10 г       |

| Ингредиенты                        | Количество    |
|------------------------------------|---------------|
| Метилпарабен                       | 0,15 г        |
| Пропилпарабен                      | 0,05 г        |
| ВНА (бутлированный гидроксианизол) | 0,01 г        |
| Вода                               | q.s. до 100 г |

Все ингредиенты за исключением воды смешивают и при перемешивании нагревают до приблизительно 60 °С. Затем при приблизительно 60°С и тщательном перемешивании добавляют достаточное количество воды с образованием эмульсии, после чего добавляют воду до приблизительно 100 г.

#### Составы для назального спрея (Ж)

В качестве составов для назального спрея получено несколько водных суспензий, содержащих от приблизительно 0,025 до приблизительно 0,5 % активного соединения. Составы необязательно содержат неактивные ингредиенты, такие, например, как микрокристаллическая целлюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, декстроза и т.п. Для регулирования величины pH в состав добавляют соляную кислоту. Составы для назального спрея можно вводить пульверизатором, поставляющим приблизительно 50-100 микролитров состава за один пуск. Типичная схема дозирования включает 2-4 спрея каждые 4-12 ч.

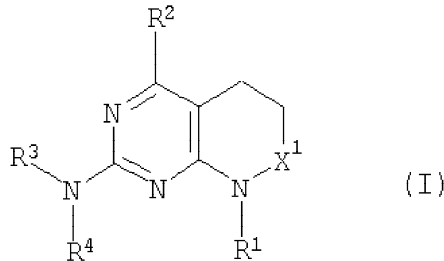
Признаки, заявленные в описании заявки или в последующих пунктах формулы изобретения, представлены в соответствующих формах или терминах с целью демонстрации заявленного технического решения или методов или способов достижения заявленного результата, которые можно использовать отдельно или в любой комбинации признаков, для осуществления изобретения в различных его формах.

Настоящее изобретение описано со ссылкой на иллюстрации и примеры с целью пояснения и понимания сущности изобретения. Для специалиста в данной области представляется очевидным, что в пределах объема и заявленных пунктов формулы изобретения возможны различные изменения и модификации. Следовательно, подразумевается, что описание заявки лишь иллюстрирует изобретение и не ограничивает его объем. Объем изобретения определяется со ссылкой на заявленные пункты формулы изобретения, включая весь объем эквивалентов, на который претендуют указанные пункты.

Все патенты, патентные заявки и публикации, цитированные в описании, включены в текст заявки в качестве ссылки в полном объеме в каждом случае в той же степени, как, если бы каждый патент, патентная заявка и публикация цитировались отдельно.

# Формула изобретения

## 1. Соединение формулы формулы I



где  $X^1$  означает  $(CH_2)_n$ , где  $n$  равно 0-2,

$R^1$  означает

(1)  $C_1$ - $C_{10}$ алкил или  $C_2$ - $C_{10}$ алкенил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, включающей гидрокси, циано,  $(C_1$ - $C_3$ алкил)ариламино и фенил, причем указанный фенил необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, включающей  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галоген,

(2)  $C_3$ - $C_7$ циклоалкил, необязательно замещенный гидрокси,

(3)  $C_3$ - $C_7$ циклоалкил( $C_1$ - $C_3$ )алкил или  $C_3$ - $C_7$ циклоалкенил( $C_1$ - $C_3$ )алкил,

(4)  $C_4$ - $C_{12}$ трициклический алкил,

(5)  $C_3$ - $C_7$  гетероциклоалкил или  $C_3$ - $C_7$  гетероциклоалкил( $C_1$ - $C_3$ )алкил, где каждая из гетероциклических групп содержит в кольце 1-2 гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы, и необязательно может быть замещена группой  $C_1$ - $C_3$ алкил, фенил или фенил( $C_1$ - $C_6$ )алкил, или группа  $CH_2$  в гетероциклоалкильном остатке замещена на  $C=O$ ,

(6) бензоконденсированный( $C_5$ - $C_7$ )циклоалкил,

(7) фенил, причем указанный фенил необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы,

включающей  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, метилendiокси, галоген,

(8) нафтил,

(9) гетероарил( $C_1$ - $C_6$ )алкил, причем указанный гетероарил( $C_1$ - $C_6$ )алкил имеет 5-6 атомов в кольце и содержит 1-2 гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы, может быть сконденсирован с бензольным кольцом и необязательно замещен одним-тремя заместителями, выбранными из группы, включающей  $C_1$ - $C_6$ алкил,

(10) 1,2-дифенилэтил,

(12)  $C_1$ - $C_3$ алкокси( $C_1$ - $C_6$ )алкил, или

(13) арилокси( $C_1$ - $C_6$ )алкил,

$R^2$  означает  $C_1$ - $C_6$ алкил,

$R^3$  означает

(1) водород,

(2)  $C_1$ - $C_6$ алкил, необязательно замещенный группой  $C_1$ - $C_3$ ацилокси,

(3)  $C_3$ - $C_6$ алкенил,

(8) бензил, а

$R^4$  означает фенил, необязательно замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, включающей  $C_1$ - $C_6$ алкил, галоген, или его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, в котором  $X^1$  означает  $(CH_2)_n$ , где  $n$  равно 0-2,  $R^1$  означает

(1) C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, включающей (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил)ариламино и фенил, причем указанный фенил необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, галоген,

5 (2) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил,

(3) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил,

(4) бензо(C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил,

(5) фенил, причем указанный фенил необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы,

10 включающей C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, галоген,

(6) гетероарил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, причем указанный гетероарил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил необязательно замещен одним-тремя заместителями, выбранными из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил,

(7) 1,2-дифенилэтил,

(8) C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, или

15 (9) арилокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил,

R<sup>2</sup> означает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил,

R<sup>3</sup> означает

(1) водород,

(2) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, необязательно замещенный группой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>ацилокси,

20 (3) C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>алкенил,

(8) бензил, а

R<sup>4</sup> означает фенил, необязательно замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, галоген, или их фармацевтически приемлемые соли.

25 3. Соединение по п.2, где n равно 0,

R<sup>1</sup> означает

(1) разветвленный или неразветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкил, или

(2) необязательно замещенный гетероарил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, где указанный гетероарил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил,

30 (3) необязательно замещенный фенил, причем указанный фенил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси и галоген,

(4) C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, замещенный группой фенил, причем указанный фенил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси и галоген,

35 R<sup>3</sup> означает водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, или бензил, а

R<sup>4</sup> означает необязательно замещенный фенил.

4. Соединение по п.3, где R<sup>1</sup> означает

40 (1) разветвленный или неразветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкил,

(2) C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкил, замещенный группой фенил, причем указанный фенил необязательно замещен, или

(3) гетероарил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, где указанный гетероарил означает 2-тиенил, 2-фуранил или 3-индолинил, причем каждый гетероарил необязательно замещен.

45 5. Соединение по п.4, где R<sup>4</sup> означает 2,4-дизамещенный или 2,4,6-тризамещенный фенил.

6. Соединение по п.5, где X<sup>1</sup> означает (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, n равно 0,

R<sup>2</sup> означает CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> означает CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, а R<sup>4</sup> означает 2,4-дизамещенный или 2,4,6-тризамещенный фенил.

50 7. Соединение по п.6, выбранное из группы, включающей этил[7-(1-этилпропил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

(7-циклопропил-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)этил(2,4,6-триметилфенил)амин,

- (7-циклогексилметил-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)этил(2,4,6-триметилфенил)амин,  
 этил[4-метил-7-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,  
 5 этил{4-метил-7-[2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил}(2,4,6-триметилфенил)амин,  
 этил(7-индан-1-ил-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин,  
 этил(4-метил-7-нафталин-1-илметил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин,  
 10 этил[4-метил-7-(тетрагидрофуран-2-илметил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,  
 этил(4-метил-7-тиофен-2-илметил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин,  
 15 (7-бензо[1,3]диоксол-5-илметил-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)этил(2,4,6-триметилфенил)амин,  
 этил[4-метил-7-(3-морфолин-4-илпропил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,  
 этил[4-метил-7-(2-пиридин-2-илэтил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,  
 20 этил(4-метил-7-пиридин-3-илметил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин,  
 [7-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил]этил(2,4,6-триметилфенил)амин,  
 25 этил[4-метил-7-(2-пиперидин-1-илэтил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,  
 [7-(1,2-дифенилэтил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил]этил(2,4,6-триметилфенил)амин,  
 этил(7-изопропил-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин,  
 30 этил[7-(2-метокси-1-метилэтил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,  
 этил[4-метил-7-(1-метил-3-фенилпропил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,  
 35 (7-бензил-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)этил(2,4,6-триметилфенил)амин,  
 этил[7-(3-фторбензил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,  
 [7-(3,4-диметоксибензил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил]этил(2,4,6-триметилфенил)амин,  
 40 этил(4-метил-7-фенетил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин,  
 (7-аллил-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)этил(2,4,6-триметилфенил)амин,  
 45 этил(4-метил-7-пропил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин,  
 этил(4-метил-7-пентил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин,  
 этил[7-(3-имидазол-1-илпропил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,  
 50 [7-(2-циклогекс-1-енилэтил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил]этил(2,4,6-триметилфенил)амин,  
 3-{2-[этил(2,4,6-триметилфенил)амино]-4-метил-5,6-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-7-

ил}пропионитрил,

(7-циклопропилметил-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)этил(2,4,6-триметилфенил)амин,

этил[4-метил-7-(1-фенилпропил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

этил{7-[1-(4-фторфенил)этил]-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил}(2,4,6-триметилфенил)амин,

этил[4-метил-7-(2-феноксиэтил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

[7-(1-бензилпирролидин-3-ил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил]этил(2,4,6-триметилфенил)амин,

этил{7-[2-(3-фторфенил)этил]-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил}(2,4,6-триметилфенил)амин,

этил[4-метил-7-(3-пропоксипропил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

[7-(2-[1,3]диоксолан-2-илэтил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил]этил(2,4,6-триметилфенил)амин,

этил[4-метил-7-(5-метилпиразин-2-илметил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

{7-[2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этил]-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил}этил(2,4,6-триметилфенил)амин и

[7-(2,4-диметилфенил)-4-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил]этил(2,4,6-триметилфенил)амин,

а также их кислотнo-аддитивные соли с трифторуксусной кислотой.

8. Соединение по п.5, где  $X^1$  означает  $(CH_2)_n$  n равно 0,  $R^1$  означает  $CH(n\text{-пропил})_2$ ,  $R^2$  означает  $CH_3$ ,  $R^3$  означает  $CH_2CH_3$ , а  $R^4$  означает 2,4-дизамещенный или 2,4,6-тризамещенный фенил.

9. Соединение по п.8, выбранное из группы, включающей

метил[4-метил-7-(1-пропилбутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

этил[4-метил-7-(1-пропилбутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

изопропил[4-метил-7-(1-пропилбутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

бутил[4-метил-7-(1-пропилбутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

циклопентил[4-метил-7-(1-пропилбутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

4-[[4-метил-7-(1-пропилбутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амино]бутиловый эфир уксусной кислоты, бензил[4-метил-7-(1-пропилбутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

циклопропилметил[4-метил-7-(1-пропилбутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин и аллил[4-метил-7-(1-пропилбутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

а также а также их кислотнo-аддитивные соли с трифторуксусной кислотой.

10. Соединение по п.2, где n равно 1,

$R^1$  означает

(1) разветвленный или неразветвленный  $C_1$ - $C_{10}$ алкил, или

(2) необязательно замещенный гетероарил( $C_1$ - $C_6$ )алкил, где указанный гетероарил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, включающей  $C_1$ - $C_3$ алкил,

(3) необязательно замещенный фенил, причем указанный фенил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, включающей  $C_1$ - $C_3$ алкил,  $C_1$ - $C_3$ алкокси и галоген,

(4) C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, замещенный группой фенил, причем указанный фенил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси и галоген,

R<sup>3</sup> означает водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или бензил,

5 R<sup>4</sup> означает необязательно замещенный фенил.

11. Соединение по п.10, где R<sup>4</sup> означает 2,4-дизамещенный или 2,4,6-тризамещенный фенил.

12. Соединение по п.10, где R<sup>2</sup> означает CH<sub>3</sub>, а R<sup>4</sup> означает 2-бром-4-изопропилфенил.

10 13. Соединение по п.12, выбранное из группы, включающей (2-бром-4-изопропилфенил)-[8-(1-этилпропил)-4-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амин, (2-бром-4-изопропилфенил)этил[8-(1-этилпропил)-4-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амин, (2-бром-4-изопропилфенил)-[4-метил-8-(1-пропилбутил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амин и

15 (2-бром-4-изопропилфенил)этил[4-метил-8-(1-пропилбутил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амин, а также их кислотно-аддитивные соли с соляной кислотой.

14. Соединение по п.2, где n равно 2, R<sup>1</sup> означает

(1) разветвленный или неразветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкил, или

20 (2) необязательно замещенный гетероарил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, где указанный гетероарил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, (3) необязательно замещенный фенил, причем указанный фенил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси и галоген,

25 (4) C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, замещенный группой фенил, причем указанный фенил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси и галоген,

R<sup>3</sup> означает водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или бензил,

R<sup>4</sup> означает необязательно замещенный фенил.

30 15. Соединение по п.14, где R<sup>4</sup> означает 2,4-дизамещенный или 2,4,6-тризамещенный фенил.

16. Соединение по п.15, где X<sup>1</sup> означает (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, n равно 2, R<sup>2</sup> означает CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> означает CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, а R<sup>4</sup> означает 2,4,6-тризамещенный фенил.

35 17. Соединение по п.16, выбранное из группы, включающей (9-циклогексилметил-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b]азепин-2-ил)этил(2,4,6-триметилфенил)амин, этил(9-фуран-2-илметил-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b]азепин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин,

этил(9-индан-1-ил-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b]азепин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин,

40 этил(4-метил-9-тиофен-2-илметил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо [4,5-b]азепин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин,

этил(4-метил-9-пиридин-3-илметил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b]азепин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин,

45 этил(1,2-дифенилэтил)-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b]азепин-2-ил)этил(2,4,6-триметилфенил)амин,

этил[9-(2-метокси-1-метилэтил)-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b]азепин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

этил[4-метил-9-(1-метил-3-фенилпропил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b]азепин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

50 этил[9-(1-этилпропил)-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b]азепин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,

(9-бензил-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b]азепин-2-ил)этил(2,4,6-триметилфенил)амин,

[9-(2,4-дихлорбензил)-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*]азепин-2-ил] этил(2,4,6-триметилфенил)амин,  
 этил[9-(3-фторбензил)-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*]азепин-2-ил] (2,4,6-триметилфенил)амин,

- 5 этил[4-метил-9-(2-фенилпропил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*]азепин-2-ил] (2,4,6-триметилфенил)амин, этил(4-метил-9-фенетил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*]азепин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин, (9-аллил-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*]азепин-2-ил)этил(2,4,6-триметилфенил)амин, этил(4-метил-9-пентил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*]азепин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин,
- 10 этил[4-метил-9-(1-пропилбутил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*]азепин-2-ил] (2,4,6-триметилфенил)амин,  
 (9-циклопропилметил-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*]азепин-2-ил)этил(2,4,6-триметилфенил)амин,  
 этил[4-метил-9-(1-фенилпропил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*]азепин-2-ил]
- 15 (2,4,6-триметилфенил)амин,  
 этил[9-[1-(4-фторфенил)этил]-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*]азепин-2-ил](2,4,6-триметилфенил)амин,  
 [9-(2,4-дихлор-6-метилбензил)-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*]азепин-2-ил]этил(2,4,6-триметилфенил)амин,
- 20 этил[4-метил-9-(2-феноксиэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*]азепин-2-ил] (2,4,6-триметилфенил)амин,  
 этил[4-метил-9-(3-пропоксипропил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*]азепин-2-ил] (2,4,6-триметилфенил)амин,  
 [9-(2,4-диметилфенил)-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*]азепин-2-ил]
- 25 этил(2,4,6-триметилфенил)амин,  
 [9-(2,4-диметилбензил)-4-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*]азепин-2-ил] этил(2,4,6-триметилфенил)амин и  
 (4-метил-9-тиофен-2-илметил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*]азепин-2-ил)(2,4,6-триметилфенил)амин, а также их кислотнo-аддитивные соли с трифторуксусной кислотой.
- 30 18. Соединение по любому из пп.1-17, а также его фармацевтически приемлемые соли предназначенные для приготовления лекарственного средства для лечения или профилактики нарушений, опосредованных рецептором CRF.

19. Лекарственное средство, обладающее активностью в отношении CRF, содержащее одно или более соединений по любому из пп.1-17 и фармацевтически приемлемые эксципиенты, и предназначенное для лечения и профилактики нарушений, опосредованных CRF.

40

45

50