



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2006129307/15, 01.02.2005

(30) Конвенционный приоритет:
13.02.2004 US 60/544,731

(43) Дата публикации заявки: 20.02.2008 Бюл. № 5

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
11.08.2006(86) Заявка РСТ:
IB 2005/000251 (01.02.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/079807 (01.09.2005)

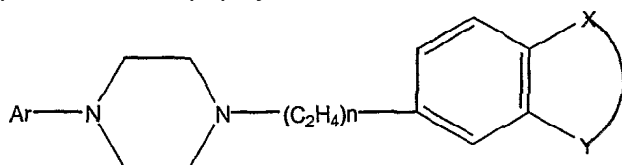
Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Г.Б. Егоровой, рег. N 513

(71) Заявитель(и):
ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ИНК. (US)(72) Автор(ы):
РОМАНО Стивен Джозеф (US)(54) ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ КОМБИНАЦИИ АТИПИЧНЫХ НЕЙРОЛЕПТИКОВ С АНТАГОНИСТАМИ
КОРТИКОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ ФАКТОРА

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтические композиции, содержащие (а) атипичный нейролептик, его пролекарство или фармацевтическую соль атипичного нейролептика или его пролекарства, (б) антагонист кортикотропин-релизинг фактора, его пролекарство или фармацевтическую соль вышеупомянутого антагониста кортикотропин-релизинг фактора или его пролекарства и необязательно (с) фармацевтически приемлемые наполнитель, носитель или разбавитель.

2. Композиция по п.1, в которой атипичный нейролептик является соединением, которое представлено формулой А



A

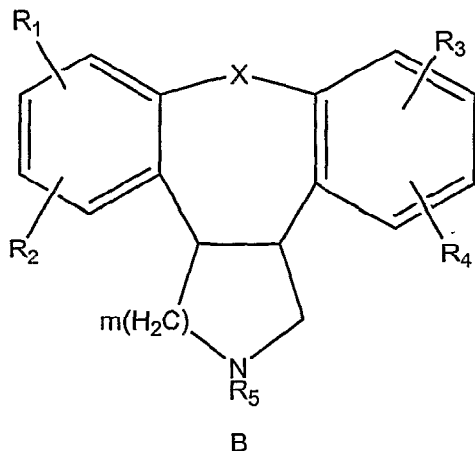
в которой Ar является бензоизотиазолилом или его оксидом или диоксидом, каждый из которых необязательно замещен одним фтором, хлором, трифторметилом, метокси, циано или нитро;

n равно 1 или 2;

и X и Y вместе с фенилом, к которому они присоединены, образуют бензотиазолил; 2-аминобензотиазолил; бензоизотиазолил; индазолил; 2-гидроксииндазолил; индолил;

оксиндолил, необязательно замещенные одним-тремя (Сзамещ.₁-Сзамещ.₃)алкилами, или одним хлором, фтором или фенилом, причем вышеупомянутый фенил необязательно замещен одним хлором или фтором; бензоксазолил; 2-аминобензоксазолил; бензоксазолонил; 2-аминобензоксазолинил; бензотиазолонил; бензоимидазолонил или бензотриазоллил.

3. Композиция по п.1, в которой атипичный нейрорептик является соединением, представленным формулой В



или его фармацевтически приемлемыми солями,

в которой R₁, R₂, R₃ и R₄ каждый представляет собой водород, гидроксигруппу, галоген, C₁-C₆алкильную группу, алкокси или алкилтиогруппу, где алкильная группа содержит 1-6 атомов углерода, или трифторметильную группу,

R₅ представляет собой водород, C₁-C₆алкильную группу углеродных атомов или алкильную группу с 7-10 атомами углерода,

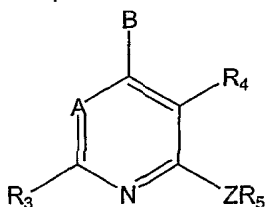
m равно 1 или 2,

X представляет собой кислород, серу, группу -N(R₆)- или группу -CH₂- и

R₆ представляет собой водород или C₁-C₄алкильную группу.

4. Композиция по п.1, в которой атипичный нейрорептик выбран из группы, состоящей из оланзапина, клозапина, арипипразола, кветиапина, амисульприда, рисперидона, сертиндола, азенапина и zipразидона.

5. Композиция по п.1, в которой вышеупомянутый антагонист кортикотропин-рилизинг фактора является соединением формулы



в которой А является CR₇ или N;

В является NR₁R₂, CR₁R₂R₁₁, C(=CR₂R₁₂)R₁, NHCHR₁R₂, OCHR₁R₂, SCHR₁R₂, CHR₂OR₁₂, CHR₂SR₁₂, C(S)R₂ или C(O)R₂;

Z представляет собой NH, O, S, N(C₁-C₂алкил) или CR₁₃R₁₄, в котором R₁₃ и R₁₄ каждый независимо является водородом, трифторметилом или C₁-C₄алкилом или один из R₁₃ и R₁₄ может быть циано, хлором, бромом, иодом, фтором, гидроксигруппой, O(C₁-C₂алкилом), амино, NH(C₁-C₂алкилом), или CR₁₃R₁₄ может быть C=O или циклопропилом;

R₁ представляет собой C₁-C₆алкил, который может быть замещен одним или двумя заместителями R₈, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксигруппы, фтора, хлора, брома, иода, C₁-C₄алкокси, O-CO-(C₁-C₄алкил), O-CO-NH(C₁-C₄алкил), O-CO-N(C₁-C₄алкил)(C₁-C₂алкил), NH(C₁-C₄алкил), N(C₁-C₂алкил)(C₁-C₄алкил), S(C₁-C₄алкил), N(C₁-C₄алкил)CO(C₁-C₄алкил), NHCO(C₁-C₄алкил), COO(C₁-C₄алкил), CONH(C₁-C₄алкил), CON(C₁-C₄алкил)(C₁-C₂алкил), S(C₁-C₄алкил), CN, NO₂, SO(C₁-C₄алкил), SO₂(C₁-C₄алкил), и вышеупомянутые C₁-C₆алкил или C₁-C₄алкил могут содержать одну двойную или тройную связь;

R_2 представляет собой C_1 - C_{12} алкил, арил или (C_1 - C_4 алкилен)арил, в котором вышеупомянутый арил представляет собой фенил, нафтил, тиенил, бензотиенил, пиридил, хинолил, пиразинил, пиримидил, имидазолил, фуранил, бензофуранил, бензотиазолил, изотиазолил, бензизотиазолил, бензизоксазолил, бензимидазолил, индолил или бензоксазолил; 3-8-членный циклоалкил или (C_1 - C_6 алкилен)циклоалкил, где вышеупомянутый циклоалкил может содержать один или два из O, S или N- R_9 , в котором R_9 является водородом или C_1 - C_4 алкилом, где вышеопределенный R_2 может быть замещен независимо от одного до трех атомами хлора, фтора или C_1 - C_4 алкилом или одним из брома, иода, C_1 - C_6 алкокси, O-CO-(C_1 - C_6 алкила), O-CO-N(C_1 - C_4 алкил)(C_1 - C_2 алкила), S(C_1 - C_6 алкила), CN, NO_2 , SO(C_1 - C_4 алкила) или SO_2 (C_1 - C_4 алкила), и где вышеупомянутые C_1 - C_{12} алкил или C_1 - C_4 алкилен могут содержать одну двойную или тройную связь; или

NR_1R_2 или $CR_1R_2R_{11}$ могут образовывать насыщенное 5-8-членное карбоциклическое кольцо, которое может содержать одну или две двойные связи или один или два из O или S;

R_3 представляет собой метил, этил, фтор, хлор, бром, иод, циано, метокси, OCF_3 , метилтио, метилсульфонил, CH_2OH или CH_2OCH_3 ;

R_4 представляет собой водород, C_1 - C_4 алкил, фтор, хлор, бром, иод, C_1 - C_4 алкокси, amino, нитро, $NH(C_1$ - C_4 алкил), $N(C_1$ - C_4 алкил)(C_1 - C_2 алкил), $SO_n(C_1$ - C_4 алкил), в котором n равно 0, 1 или 2, циано, гидроксид, $CO(C_1$ - C_4 алкил), CHO или $COO(C_1$ - C_4 алкил), где вышеупомянутый C_1 - C_4 алкил может содержать одну или две двойные или тройные связи и может быть замещен одной или двумя из гидроксид, amino, карбокси, $NHCOCH_3$, $NH(C_1$ - C_2 алкил), $N(C_1$ - C_2 алкил) $_2$, $COO(C_1$ - C_4 алкил), $CO(C_1$ - C_4 алкил), C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 тиоалкил, фтор, хлор, циано или нитро;

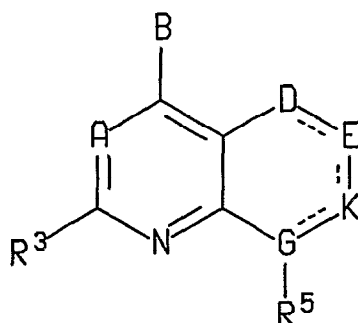
R_5 представляет собой фенил, нафтил, тиенил, бензотиенил, пиридил, хинолил, пиразинил, пиримидил, фуранил, бензофуранил, бензотиазолил или индолил, в котором каждая из вышеупомянутых групп R_5 замещена независимо от одного до трех атомами фтора, хлора, C_1 - C_6 алкилом или C_1 - C_6 алкокси или одним из гидроксид, иода, брома, формила, циано, нитро, трифторметила, amino, $NH(C_1$ - C_4 алкила), $N(C_1$ - C_6 алкила)(C_1 - C_2 алкила), $COOH$, $COO(C_1$ - C_4 алкила), $CO(C_1$ - C_4 алкила), $SO_2NH(C_1$ - C_4 алкила), $SO_2N(C_1$ - C_4 алкил)(C_1 - C_2 алкила), SO_2NH_2 , $NHSO_2(C_1$ - C_4 алкила), S(C_1 - C_6 алкила) или $SO_2(C_1$ - C_6 алкила), где вышеупомянутые C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_6 алкил могут быть замещены одним или двумя из фтора, гидроксид, amino, метиламино, диметиламино или ацетила;

R_7 является водородом, C_1 - C_4 алкилом, фтором, хлором, бромом, иодом, циано, гидроксид, O(C_1 - C_4 алкилом), C(O)(C_1 - C_4 алкилом) или C(O)O(C_1 - C_4 алкилом), в котором C_1 - C_4 алкильные группы могут быть замещены одним гидроксид, хлором или бромом или от одного до трех атомами фтора;

R_{11} является водородом, гидроксид, фтором или метокси и

R_{12} является водородом или C_1 - C_4 алкилом.

6. Композиция по п.1, в которой вышеупомянутый антагонист кортикотропин-рилизинг фактора является соединением формулы



где пунктирные линии представляют собой необязательные двойные связи;

A является азотом или CR^7 ;

B является $-NR^1R^2$, $-CR^1R^2R^{10}$, $-C(=CR^2R^{11})R^1$, $-NHCR^1R^2R^{10}$, $-OCR^1R^2R^{10}$, $-SCR^1R^2R^{10}$, $-CR^2R^{10}NHR^1$, $-CR^2R^{10}OR^1$, $-CR^2R^{10}$

SR¹ или -COR²;

G является азотом или CR⁴ и связан одинарными связями со всеми атомами, к которым присоединен, или G является углеродом и связан двойной связью с K;

K является азотом или CR⁶, когда связан двойной связью с G или E, или K является кислородом, серой, C=O, C=S, CR⁶R¹² или NR⁸, когда связан одинарной связью с двумя соседними атомами кольца, или K представляет собой двухатомный спейсер, в котором один из двух атомов спейсера в кольце является кислородом, азотом, серой, C=O, C=S, CR⁶R¹², NR⁶ или CR⁶, а другой является CR⁶R¹² или CR⁹;

D и E каждый независимо представляет собой C=O, C=S, серу, кислород, CR⁴R⁶ или NR⁸, когда связаны одинарными связями с обоими соседними атомами кольца, или азот или CR⁴, когда связаны двойной связью с соседним атомом кольца;

6- или 7-членное кольцо, которое содержит D, E, K и G, может содержать от одной до трех двойных связей, от полного отсутствия до двух гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы, и от полного отсутствия до двух C=O или C=S групп, в которых углеродные атомы таких групп являются частью кольца и атомы кислорода и серы являются заместителями в кольце;

R¹ представляет собой C₁-C₆алкил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, фтора, хлора, брома, иода, C₁-C₄алкокси, CF₃, -C(=O)(C₁-C₄алкил), -C(=O)-O-(C₁-C₄алкил), -OC(=O)(C₁-C₄алкил), -OC(=O)N(C₁-C₄алкил)(C₁-C₂алкил), -NHCO(C₁-C₄алкил), -COOH, -COO(C₁-C₄алкил), -CONH(C₁-C₄алкил), -CON(C₁-C₄алкил)(C₁-C₂алкил), -S(C₁-C₄алкил), -CN, -NO₂, -SO(C₁-C₄алкил), -SO₂(C₁-C₄алкил), -SO₂NH(C₁-C₄алкил) и -SO₂N(C₁-C₄алкил)(C₁-C₂алкил), где каждая из C₁-C₄алкильных групп в вышеупомянутых R¹ группах может необязательно содержать одну или две двойные или тройные связи;

R² представляет собой C₁-C₁₂алкил, который может необязательно содержать от одной до трех двойных или тройных связей, арил или (C₁-C₄алкилен)арил, где вышеупомянутый арил и арильная часть вышеупомянутого (C₁-C₄алкилен)арила выбирается из фенила, нафтила, тиенила, бензотиенила, пиридила, хинолила, пиразинила, пиримидинила, имидазолила, фуранила, бензофуранила, бензотиазолила, изотиазолила, пиразолила, пирролила, индолила, пирролопиридила, оксазолила и бензоксазолила; C₃-C₈циклоалкила или (C₁-C₆алкилен)(C₃-C₈циклоалкила), где один или два углеродных атома вышеупомянутого циклоалкила и 5-8-членная циклоалкильная часть вышеупомянутого (C₁-C₆алкилен)(C₃-C₈циклоалкила) могут необязательно и независимо быть замещены на атом кислорода или серы или на NZ, где Z является водородом, C₁-C₄алкилом или бензилом, и где каждая из вышеупомянутых R² групп может необязательно быть замещена одним - тремя заместителями, независимо выбранными из хлора, фтора, гидроксигруппы и C₁-C₄алкила, или одним заместителем, выбранным из C₁-C₆алкокси, -OC(=O)(C₁-C₆алкила), -OC(=O)N(C₁-C₄алкил)(C₁-C₂алкила), -S(C₁-C₆алкила), -амино-, -NH(C₁-C₂алкила), -N(C₁-C₂алкил)(C₁-C₄алкила), -N(C₁-C₄алкил)-CO-(C₁-C₄алкила), -NHCO(C₁-C₄алкила), -COOH, -COO(C₁-C₄алкила), -CONH(C₁-C₄алкила), -CON(C₁-C₄алкил)(C₁-C₂алкила), -SH, -CN, -NO₂, -SO(C₁-C₄алкила), -SO₂(C₁-C₄алкила), -SO₂NH(C₁-C₄алкила) и -SO₂N(C₁-C₄алкил)(C₁-C₂алкила);

-NR¹R² или CR¹R²R¹⁰ могут образовывать кольцо, выбираемое из насыщенных 3-8-членных колец, 5-8-членные кольца из которых могут необязательно содержать одну или две двойные связи, и где один или два атома углерода в кольце таких 5-8-членных колец могут необязательно и независимо быть замещенными на атом кислорода или серы или на NZ², где Z² является водородом, бензилом или C₁-C₄алкилом;

R³ является водородом, C₁-C₄алкилом, -O(C₁-C₄алкилом), хлором, фтором, бромом, иодом, -S(C₁-C₄алкилом) или -SO₂(C₁-C₄алкилом);

каждый R⁸, R⁹ и R¹² независимо выбран из водорода и C₁-C₂алкила;

каждый R⁴ и R⁶, который присоединен к атому углерода, независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила, фтора, хлора, брома, иода, гидроксигруппы, гидроксигруппы(C₁-C₂алкила),

трифторметила, циано, амина, нитро, -O(C₁-C₄алкила), -N(C₁-C₄алкил)(C₁-C₂алкила), -CH₂SCH₃, -S(C₁-C₄алкила), -CO(C₁-C₄алкила), -C(=O)H или -C(=O)O(C₁-C₄алкила), где каждая из C₁-C₂алкильных частей в вышеупомянутых R⁴ и R⁶ группах может необязательно содержать одну двойную или тройную связь; и R⁶, когда присоединен к атому азота, выбран из водорода и C₁-C₄алкила;

R⁵ представляет собой замещенный фенил, нафтил, пиридил или пиримидил, где каждая из вышеупомянутых R⁵ групп замещена двумя-четырьмя заместителями R¹³, где до трех вышеупомянутых заместителей могут выбираться независимо из хлора, C₁-C₆алкила, -O(C₁-C₆алкила) и -(C₁-C₆алкилен)O(C₁-C₆алкила), и где один из вышеупомянутых заместителей может выбираться независимо из брома, иода, формила, циано, трифторметила, нитро, амина, -NH(C₁-C₄алкила), -N(C₁-C₂алкил)(C₁-C₆алкила), -C(=O)O(C₁-C₄алкила), -C(=O)(C₁-C₄алкила), -COOH, -SO₂NH(C₁-C₄алкила), -SO₂N(C₁-C₂алкил)(C₁-C₄алкила), -SO₂NH₂, -NHSO₂(C₁-C₄алкила), -(C₀-C₁алкилен)-S-(C₁-C₂алкила), -(C₀-C₁алкилен)-SO-(C₁-C₂алкила), -(C₀-C₁алкилен)-SO₂-(C₁-C₂алкила) и -(C₁-C₄алкилен)-OH, и где каждая из C₁-C₄алкильных и C₁-C₆алкильных частей в вышеупомянутых R⁵ группах может необязательно быть замещена одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, гидроксид, амина, метиламина, диметиламина и ацетила;

R⁷ является водородом, метилом, галогеном (например, хлором, фтором, иодом или бромом), гидроксид, метокси, -C(=O)(C₁-C₂алкилом), -C(=O)O(C₁-C₂алкилом), гидроксиметилом, трифторметилом или формилом;

R¹⁰ является водородом, гидроксид, метокси или фтором и

R¹¹ является водородом или C₁-C₄алкилом;

при условии, что в кольце, содержащем D, E, K и G формулы I, не может быть двух двойных связей, соседних друг с другом.

7. Композиция по п.1, в которой вышеуказанный антагонист CRF выбран из группы, состоящей из:

- 4-(1-этилпропокси)-3,6-диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридина;
- (3,6-диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-4-ил)-(1-этилпропил)амин;
- (3,6-диметил-2-(4-хлор-2,6-диметилфенокси)пиридин-4-ил)-(1-этилпропил)амин;
- 5-(1-этилпропокси)-7-метил-1-(2,6-диметил-4-хлорфенил)-1,4-дигидро-2H-3-окса-1,8-дизанафталина;
- бутил-[2,5-диметил-7-(2,4,6-триметилфенил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]этиламина;
- 4-(бутилэтиламино)-2,5-диметил-7-(2,4,6-триметилфенил)-5,7-дигидропирроло[2,3-d]пиримидин-6-она;
- 4-(1-этилпропокси)-2,5-диметил-6-(2,4,6-триметилфенокси)пиримидина;
- N-бутил-N-этил-2,5-диметил-N,N-(2,4,6-триметилфенил)пиримидин-4,6-диамина;
- [4-(1-этилпропокси)-3,6-диметилпиридин-2-ил]-(2,4,6-триметилфенил)амин;
- 6-(этилпропиламино)-2,7-диметил-9-(2,4,6-триметилфенил)-7,9-дигидропурин-8-она;
- 3-[(4-метилбензил)-[3,6-диметил-1-(2,4,6-триметилфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино]-пропан-1-ол;
- диэтил-[6-метил-3-метилсульфанил-1-(2,4,6-трихлорфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]амин;
- 2-{бутил-[6-метил-3-метилсульфанил-1-(2,4,6-трихлорфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этанол;
- дибутил-[6-метил-3-метилсульфанил-1-(2,4,6-трихлорфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]амин;
- бутилэтил-[6-метил-3-метилсульфанил-1-(2,4,6-трихлорфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]амин;
- бутилэтил-[6-метил-3-метилсульфонил-1-(2,4,6-трихлорфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]амин;
- бутилхлорпропилметил-[6-метил-3-метилсульфанил-1-(2,4,6-трихлорфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]амин;

ди-1-пропил-[6-метил-3-метилсульфанил-1-(2,4,6-трихлорфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]амин;
диаллил-[6-метил-3-метилсульфанил-1-(2,4,6-трихлорфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]амин;
бутилэтил-[6-хлор-3-метилсульфанил-1-(2,4,6-трихлорфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]амин;
бутилэтил-[6-метокси-3-метилсульфанил-1-(2,4,6-трихлорфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]амин;
пропилэтил-[3,6-диметил-1-(2,4,6-триметилфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]амин;
4-(1-этилпропил)-6-метил-3-метилсульфанил-1-(2,4,6-триметилфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина;
н-бутилэтил-[2,5-диметил-7-(2,4,6-триметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин;
ди-н-пропил-[2,5-диметил-7-(2,4,6-триметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин;
этил-н-пропил-[2,5-диметил-7-(2,4,6-триметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин;
диэтил-2,5-диметил-7-(2,4,6-триметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин;
н-бутилэтил-[2,5,6-триметил-7-(2,4,6-триметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин;
2-{N-н-бутил-N-[2,5-диметил-7-(2,4,6-триметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино}этанола;
4-(1-этилпропил)-2,5,6-триметил-7-(2,4,6-триметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;
н-бутилэтил-[2,5-диметил-7-(2,4-диметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин;
2,5-диметил-7-(2,4,6-триметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-(1-этилпропил)амин;
бутил-[3,6-диметил-1-(2,4,6-триметилфенил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил]этиламина;
[3,6-диметил-1-(2,4,6-триметилфенил)-1Н-пиразоло[3,4,b]пиридин-4-ил]-(1-метоксиметилпропил)амин;
4-(1-метоксиметилпропокси)-3,6-диметил-1-(2,4,6-триметилфенил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридина;
(1-этилпропил)-[3,5,6-триметил-1-(2,4,6-триметилфенил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил]амин;
4-(1-этилпропокси)-2,5-диметил-7-(2,4,6-триметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-b]пиридина;
4-(1-этилпропокси)-2,5,6-триметил-7-(2,4,6-триметилфенил)-7Н-пирроло[2,3-b]пиридина;
4-(1-этилпропокси)-2,5-диметил-7-(2,6-диметил-4-бромфенил)-7Н-пирроло[2,3-b]пиридина;
2,5,6-триметил-7-(1-пропилбутил)-4-(2,4,6-триметилфенокси)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина;
1-(1-этилпропил)-6-метил-4-(2,4,6-триметилфениламино)-1,3-дигидроимидазо[4,5-с]пиридин-2-она;
9-(1-этилпропил)-2-метил-6-(2,4,6-триметилфениламино)-7,9-дигидропурин-8-она;
1-(1-этилпропил)-6-метил-4-(2,4,6-триметилфенокси)-1,3-дигидроимидазо[4,5-с]пиридин-2-она;
1-(1-этилпропил)-6-метил-4-(2,4,6-триметилфенокси)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридина;
1-(1-этилпропил)-3,6-диметил-4-(2,4,6-триметилфенокси)-1,3-дигидроимидазо[4,5-с]пиридин-2-она;
1-(1-этилпропил)-3,6-диметил-4-(2,4,6-триметилфенокси)-1,3-дигидроимидазо[4,5-с]пиридин-2-она;
1-(1-этилпропил)-4,7-диметил-5-(2,4,6-триметилфенокси)-1,4-дигидро-2Н-пиридо[3,4-b]пиазин-3-она;
1-(1-этилпропил)-4,7-диметил-5-(2,4,6-триметилфенокси)-1,4-дигидро-2Н-пиридо[3,4-b]пиазин-3-она;

1-(1-этилпропил)-4,7-диметил-5-(2,4,6-триметилфенокси)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,4-b]пиразина;
1-(1-этилпропил)-7-метил-5-(2,4,6-триметилфенокси)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,4-b]пиразина;
метилового эфира 1-(1-этилпропил)-7-метил-2-оксо-5-(2,4,6-триметилфенокси)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,6]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;
изопропилового эфира 1-(1-этилпропил)-7-метил-2-оксо-5-(2,4,6-триметилфенокси)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,6]нафтиридин-3-карбоновой кислоты;
1-(1-этилпропил)-7-метил-5-(2,4,6-триметилфенокси)-3,4-дигидро-1Н-[1,6]нафтиридин-2-она;
1-(1-этилпропил)-7-метил-5-(2,4,6-триметилфенокси)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,6]нафтиридина;
1-(1-этилпропил)-7-метил-5-(2,4,6-триметилфенокси)-1,4-дигидро-2Н-3-окса-1,6-диазанафталина;
1-(1-этилпропил)-4,7-диметил-5-(2,4,6-триметилфенокси)-1,4-дигидро-2Н-3-окса-1,6-диазанафталина;
1-(1-этилпропил)-3,7-диметил-5-(2,4,6-триметилфенокси)-3,4-дигидро-1Н-3-окса-[1,6]-нафтиридин-2-она;
1-(1-этилпропил)-3,3,6-триметил-4-(2,4,6-триметилфенокси)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридина;
7-(1-этилпропокси)-5-метил-3-(2,4,6-триметилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
[2,5-диметил-3-(2,4,6-триметилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-(1-этилпропил)амин;
(1-этилпропил)-[5-метил-3-(2,4,6-триметилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амин;
7-(1-этилпропокси)-2,5-диметил-3-(2,4,6-триметилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
[2,5-диметил-3-(2,4,6-триметилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]этилпропиламин;
[6-бром-5-бромметил-3-(2,4,6-триметилфенил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-7-ил]-(1-этилпропил)амин;
(1-этилпропил)-[5-метил-3-(2,4,6-триметилфенил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-7-ил]амин;
[6-бром-5-метил-3-(2,4,6-триметилфенил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-7-ил]-(1-этилпропил)метиламин;
7-(1-этилпропокси)-5-метил-3-(2,4,6-триметилфенил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридина;
4-(1-этилпропокси)-2,5-диметил-7-(2,4,6-триметилфенил)-5Н-пирроло[3,2-д]пиримидина;
(±)-2,5-диметил-4-(тетрагидрофуран-3-илокси)-7-(2,4,6-триметилфенил)-5Н-пирроло[3,2-д]пиримидина;
2,5-диметил-4-(S)-(тетрагидрофуран-3-илокси)-7-(2,4,6-триметилфенил)-5Н-пирроло[3,2-д]пиримидина;
2,5-диметил-4-(1-пропилбутоксид)-7-(2,4,6-триметилфенил)-5Н-пирроло[3,2-д]пиримидина;
4-втор-бутилсульфанил-2,5-диметил-7-(2,4,6-триметилфенил)-5Н-пирроло[3,2-д]пиримидина;
4-(бутилэтиламино)-2,6-диметил-8-(2,4,6-триметилфенил)-5,8-дигидро-6Н-пиридо[2,3-д]пиримидин-7-она;
8-(1-этилпропокси)-6-метил-4-(2,4,6-триметилфенил)-3,4-дигидро-1Н-пиридо[2,3-б]пиразин-2-она;
8-(1-этилпропокси)-6-метил-4-(2,4,6-триметилфенил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-б]пиразина;
4-(1-этилпропокси)-2-метил-8-(2,4,6-триметилфенил)хинолина;
5-(1-этилпропокси)-7-метил-1-(2,4,6-триметилфенил)-1,4-дигидро-2Н-3-окса-1,8-диазанафталина;
5-(1-этилпропокси)-7-метил-1-(2,4,6-триметилфенил)-1,2-дигидро-3-окса-1,8-диазанафталин-4-она;
8-(1-этилпропокси)-1,6-диметил-4-(2,4,6-триметилфенил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-б]пиразина;
(1-этилпропил)-[2-метил-8-(2,4,6-триметилфенил)хинолин-4-ил]амин;

4-(бутилэтиламино)-2,6-диметил-8-(2,6-диметил-4-бромфенил)-5,8-дигидро-6H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она;
4-(бутилэтиламино)-2-метил-8-(2,6-диметил-4-бромфенил)-5,8-дигидро-6H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она;
4-(1-этилпропокси)-2-метил-8-(2,6-диметил-4-бромфенил)-5,8-дигидро-6H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она;
(бутилэтил)-[2-метил-8-(2,6-диметил-4-бромфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин;
(пропилэтил)-[2-метил-8-(2,6-диметил-4-бромфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин;
(диэтил)-[2-метил-8-(2,6-диметил-4-бромфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин;
(1-этилпропил)-[2-метил-8-(2,6-диметил-4-бромфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин;
(1-этилпропокси)-2-метил-8-(2,6-диметил-4-бромфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидина;
4-(бутилэтиламино)-2-метил-8-(2,4,6-триметилфенил)-5,8-дигидро-6H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она;
4-(1-этилпропокси)-2-метил-8-(2,4,6-триметилфенил)-5,8-дигидро-6H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она;
(бутилэтил)-[2-метил-8-(2,4,6-триметилфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин;
(пропилэтил)-[2-метил-8-(2,4,6-триметилфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин;
(диэтил)-[2-метил-8-(2,4,6-триметилфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин;
(1-этилпропил)-[2-метил-8-(2,4,6-триметилфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил]амин;
(1-этилпропокси)-2-метил-8-(2,4,6-триметилфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидина;
8-(1-этилпропокси)-6-метил-4-(2,6-диметил-4-бромфенил)-3,4-дигидро-1H-пиридо[2,3-b]пиразин-2-она;
8-(1-этилпропокси)-6-метил-4-(2,6-диметил-4-бромфенил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-b]пиразина;
4-(1-этилпропокси)-2-метил-8-(2,6-диметил-4-бромфенил)хинолина;
5-(1-этилпропокси)-7-метил-1-(2,6-диметил-4-бромфенил)-1,4-дигидро-2H-3-окса-1,8-дiazанафталина;
5-(1-этилпропокси)-7-метил-1-(2,6-диметил-4-бромфенил)-1,2-дигидро-3-окса-1,8-дiazанафталин-4-она;
8-(1-этилпропокси)-1,6-диметил-4-(2,6-диметил-4-бромфенил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-b]пиразина;
(1-этилпропил)-[2-метил-8-(2,6-диметил-4-бромфенил)хинолин-4-ил]амин;
4-(бутилэтиламино)-2,6-диметил-8-(2,6-диметил-4-хлорфенил)-5,8-дигидро-6H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она;
8-(1-этилпропокси)-6-метил-4-(2,6-диметил-4-хлорфенил)-3,4-дигидро-1H-пиридо[2,3-b]пиразин-2-она;
8-(1-этилпропокси)-6-метил-4-(2,6-диметил-4-хлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-b]пиразина;
4-(1-этилпропокси)-2-метил-8-(2,6-диметил-4-хлорфенил)хинолина;
5-(1-этилпропокси)-7-метил-1-(2,6-диметил-4-хлорфенил)-1,4-дигидро-2H-3-окса-1,8-дiazанафталина;
5-(1-этилпропокси)-7-метил-1-(2,6-диметил-4-хлорфенил)-1,2-дигидро-3-окса-1,8-дiazанафталин-4-она;
8-(1-этилпропокси)-1,6-диметил-4-(2,6-диметил-4-хлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-b]пиразина;

(1-этилпропил)-[2-метил-8-(2,6-диметил-4-хлорфенил)хинолин-4-ил]амин; 8-(1-гидроксиметилпропокси)-6-метил-4-(2,4,6-триметилфенил)-3,4-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-она; 8-(1-гидроксиметилпропиламино)-6-метил-4-(2,4,6-триметилфенил)-3,4-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-она; 8-(1-этилпропиламино)-6-метил-4-(2,4,6-триметилфенил)-3,4-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-она; 8-диэтиламино-6-метил-4-(2,4,6-триметилфенил)-3,4-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-она; 8-(этилпропиламино)-6-метил-4-(2,4,6-триметилфенил)-3,4-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-она; 8-(бутилэтиламино)-6-метил-4-(2,4,6-триметилфенил)-3,4-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-она; 8-(1-гидроксиметилпропокси)-6-метил-4-(2,4,6-триметилфенил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*]пиразина; 8-(1-гидроксиметилпропиламино)-6-метил-4-(2,4,6-триметилфенил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*]пиразина; 8-(1-этилпропиламино)-6-метил-4-(2,4,6-триметилфенил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*]пиразина; 8-диэтиламино-6-метил-4-(2,4,6-триметилфенил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*]пиразина; 8-(этилпропиламино)-6-метил-4-(2,4,6-триметилфенил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*]пиразина; 8-(бутилэтиламино)-6-метил-4-(2,4,6-триметилфенил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*]пиразина; 4-(1-гидроксиметилпропокси)-2-метил-8-(2,4,6-триметилфенил)хинолина; 4-(1-гидроксиметилпропиламино)-2-метил-8-(2,4,6-триметилфенил)хинолина; 4-(1-этилпропиламино)-2-метил-8-(2,4,6-триметилфенил)хинолина; 4-диэтиламино-2-метил-8-(2,4,6-триметилфенил)хинолина; 4-(этилпропиламино)-2-метил-8-(2,4,6-триметилфенил)хинолина; 4-(бутилэтиламино)-2-метил-8-(2,4,6-триметилфенил)хинолина; 5-(1-гидрометилпропокси)-7-метил-1-(2,4,6-триметилфенил)-1,4-дигидро-2Н-3-окса-1,8-дiazанафталина; 5-(1-гидроксиметилпропиламино)-7-метил-1-(2,4,6-триметилфенил)-1,4-дигидро-2Н-3-окса-1,8-дiazанафталина; 5-(1-этилпропиламино)-7-метил-1-(2,4,6-триметилфенил)-1,4-дигидро-2Н-3-окса-1,8-дiazанафталина; 5-диэтиламино-5-метил-1-(2,4,6-триметилфенил)-1,4-дигидро-2Н-3-окса-1,8-дiazанафталина; 5-(этилпропиламино)-7-метил-1-(2,4,6-триметилфенил)-1,4-дигидро-2Н-3-окса-1,8-дiazанафталина; 8-(бутилэтиламино)-6-метил-4-(2,4,6-триметилфенил)-1,4-дигидро-2Н-3-окса-1,8-дiazанафталина; 4-(2,4-дихлорфенил)-5-метил-2-[N-(1-(метоксиметил)-1-(нафт-2-ил)метил)-N-пропиламино]тиазола; оксалата 4-(2,4-дихлорфенил)-5-метил-2-[N-(6-метоксиизохинол-5-ил)-N-пропиламино]тиазола; оксалата 4-(2-хлор-4-метоксифенил)-5-метил-2-[N-(6-метилизохинол-5-ил)-N-пропиламино]тиазола; 4-(2-хлор-4-метоксифенил)-5-метил-2-[N-(1-метоксикарбонилметилиндо-5-ил)-N-пропиламино]тиазола; оксалата 4-(2-хлор-4-метоксифенил)-5-метил-2-[N-(6-метоксиизохинол-5-ил)-N-пропиламино]тиазола; оксалата 4-(2-хлор-4-метоксифенил)-5-метил-2-[N-(6-хлоризохинол-5-ил)-N-пропиламино]тиазола;

оксалата 4-(2-хлор-4-метоксифенил)-5-метил-2-[N-(6-метоксиизохинол-5-ил)-N-пропиламино]тиазола;
4-(2-хлор-4-метоксифенил)-5-метил-2-[N-1-метоксинафт-2-ил)-N-пропиламино]тиазола;
оксалата 4-(2-хлор-4-трифторметилфенил)-5-метил-2-[N-6-метоксиизохинол-5-ил)-N-пропиламино]тиазола;
хлоргидрата 4-(2-хлор-4-метоксифенил)-5-метил-2-[N-(2-этоксинафт-1-ил)-N-пропиламино]тиазола;
хлоргидрата 4-(2-хлор-4-метоксифенил)-5-метил-2[N-(2,3-диметилнафт-1-ил)-N-пропиламино]тиазола;
хлоргидрата 4-(2-хлор-4-метоксифенил)-5-метил-2-[N-(6-бром-2-метоксинафт-1-ил)-N-пропиламино]тиазола;
хлоргидрата 4-(2-хлор-4-метоксифенил)-5-метил-2-[N-(2,6-диметилнафт-1-ил)-N-пропиламино]тиазола;
хлоргидрата 4-(2-хлор-4-метоксифенил)-5-метил-2-[N-(1-(метоксиметил)-1-(нафт-2-ил)метил)-N-пропиламино]тиазола;
хлоргидрата 4-(2-хлор-4-метоксифенил)-5-метил-2-[N-(1-(циклопропил)-1-(нафт-2-ил)метил)-N-пропиламино]тиазола;
3-(2,4-дихлорфенил)-5-метил-7-(N-пропил-N-циклопропанметиламино)пиразоло[2,3-а]пиримидина;
3-(2,4-дихлорфенил)-5-метил-7-(N-аллил-N-циклопропанметиламино)пиразоло[2,3-а]пиримидина;
2-метилтио-3-(2,4-дихлорфенил)-5-метил-7-(N,N-диаллиламино)пиразоло[2,3-а]пиримидина;
2-метилтио-3-(2,4-дихлорфенил)-5-метил-7-(N-бутил-N-циклопропанметиламино)пиразоло[2,3-а]пиримидина;
2-метилтио-3-(2,4-дихлорфенил)-5-метил-7-(N-пропил-N-циклопропанметиламино)пиразоло[2,3-а]пиримидина;
2-метил-3-(4-хлорфенил)-5-метил-7-(N,N-дипропиламино)пиразоло[2,3-а]пиримидина;
3-[6-(диметиламино)-3-пиридинил]-2,5-диметил-N,N-дипропилпиразоло[2,3-а]пиримидин-7-амина;
3-[6-(диметиламино)-4-метил-3-пиридинил]-2,5-диметил-N,N-дипропилпиразоло[2,3-а]пиримидин-7-амина;
3-(2,4-диметоксифенил)-2,5-диметил-7-(N-пропил-N-метилоксиэтиламино)пиразоло[2,3-а]пиримидина;
7-(N-диэтиламино)-2,5-диметил-3-(2-метил-4-метоксифенил-[1,5-а]пиразолопиримидина;
7-(N-(3-цианопропил)-N-пропиламино-2,5-диметил-3-(2,4-диметилфенил)-[1,5-а]пиразолопиримидина;
[3,6-диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-4-ил]-(1-этилпропил)амина;
[2-(4-хлор-2,6-диметилфенокси)-3,6-диметилпиридин-4-ил]-(1-этилпропил)амина;
циклопропилметил-[3-(2,4-диметилфенил)-2,5-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]пропиламина;
циклопропилметил-[3-(2-метил-4-хлорфенил)-2,5-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]пропиламина;
циклопропилметил-[3-(2,4-дихлорфенил)-2,5-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]пропиламина;
[3-(2-метил-4-хлорфенил)-2,5-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]дипропиламина;
[2,5-диметил-3-(2,4-диметилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-(1-этилпропил)амина;
[2,5-диметил-3-(2,4-дихлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-(1-этилпропил)амина и метилового эфира 4-(1-этилпропиламино)-6-метил-2-(2,4,6-триметилфенокси)никотиновой кислоты.

8. Композиция по п.7, в которой антагонист кортикотропин-рилизинг фактора выбран из группы, состоящей из

4-(1-этилпропокси)-3,6-диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридина;
(3,6-диметил-2-(2,4,6-триметилфенокси)пиридин-4-ил)-(1-этилпропил)амина;

(3,6-диметил-2-(4-хлор-2,6-диметилфеноксипиридин-4-ил)-(1-этилпропил)амин) и 5-(1-этилпропокси)-7-метил-1-(2,6-диметил-4-хлорфенил)-1,4-дигидро-2Н-3-окса-1,8-дизанафталина.

9. Композиция по п.8, в которой атипичный нейролептик выбран из группы, состоящей из зипразидона и азенапина.

10. Способ лечения расстройств или состояний настроения, психотических расстройств или состояний или их сочетаний у млекопитающего, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, (а) атипичного нейролептика, его пролекарства или фармацевтически приемлемой соли атипичного нейролептика или его пролекарства, (b) антагониста кортикотропин-рилизинг фактора, его пролекарства или фармацевтически приемлемой соли вышеупомянутого антагониста кортикотропин-рилизинг фактора или его пролекарства, где (а) и (b) каждый необязательно и независимо вводятся вместе с фармацевтически приемлемым наполнителем, носителем или разбавителем.

11. Способ по п.10, в котором антагонист кортикотропин-рилизинг фактора выбирают из группы, состоящей из:

4-(1-этилпропокси)-3,6-диметил-2-(2,4,6-триметилфеноксипиридина);
(3,6-диметил-2-(2,4,6-триметилфеноксипиридин-4-ил)-(1-этилпропил)амин);
(3,6-диметил-2-(4-хлор-2,6-диметилфеноксипиридин-4-ил)-(1-этилпропил)амин) и 5-(1-этилпропокси)-7-метил-1-(2,6-диметил-4-хлорфенил)-1,4-дигидро-2Н-3-окса-1,8-дизанафталина.

12. Способ по п.11, в котором атипичный нейролептик выбран из группы, состоящей из зипразидона и азенапина.

13. Способ по п.10, в котором атипичный нейролептик и антагонист кортикотропин-рилизинг фактора вводятся одновременно или в определенном временном режиме.

14. Способ лечения депрессивного симптома, связанного с расстройствами или состояниями настроения, психотическими расстройствами или состояниями или их сочетаниями у млекопитающего, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, (а) атипичного нейролептика, его пролекарства или фармацевтически приемлемой соли атипичного нейролептика или его пролекарства, (b) антагониста кортикотропин-рилизинг фактора, его пролекарства или фармацевтически приемлемой соли вышеупомянутого антагониста кортикотропин-рилизинг фактора или его пролекарства, где (а) и (b) каждый необязательно и независимо вводятся совместно с фармацевтически приемлемым наполнителем, носителем или разбавителем, где симптом выбирается из группы, включающей депрессивное настроение, раздражительность, тоску и изменение циркадного ритма.

15. Набор, включающий фармацевтическую композицию, содержащую антагонист кортикотропин-рилизинг фактора, его пролекарство или фармацевтически приемлемую соль вышеупомянутого антагониста кортикотропин-рилизинг фактора или его пролекарства, упаковку, содержащую композицию и вкладыш в упаковку, который необязательно неотделим от упаковки, где во вкладыше к упаковке указано, что фармацевтическую композицию следует вводить млекопитающему одновременно или в определенном временном режиме с фармацевтической композицией, содержащей атипичный нейролептик, его пролекарство или фармацевтически приемлемую соль вышеуказанного атипичного нейролептика или его пролекарства.