



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ(21), (22) Заявка: **2008147542/04**, **08.06.2007**(30) Конвенционный приоритет:
09.06.2006 US 60/812,209(43) Дата публикации заявки: **20.07.2010** Бюл. № 20(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: **11.01.2009**(86) Заявка РСТ:
SE 2007/000554 (08.06.2007)(87) Публикация РСТ:
WO 2007/142583 (13.12.2007)Адрес для переписки:
**191036, Санкт-Петербург, а/я 24,
"НЕВИНПАТ", пат.пов. А.В.Поликарпову**

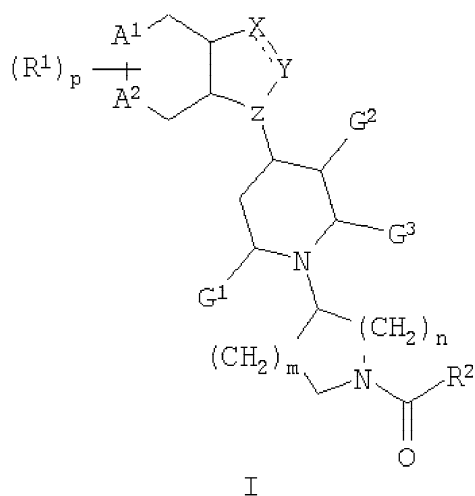
(71) Заявитель(и):

АстраЗенека АБ (SE)

(72) Автор(ы):

**ЧЕНГ Юн-Ксинг (СА),
ПУРАШРАФ Мерназ (СА),
ТОМАШЕВСКИЙ Мирослав (СА)****(54) АГОНИСТЫ МУСКАРИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ, ЭФФЕКТИВНЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛИ,
БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ШИЗОФРЕНИИ****(57) Формула изобретения**

1. Соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль, диастереоизомер, энантиомер или их смесь:



где A^1 и A^2 независимо выбраны из $-CH_2-$, $-CH(R)-$, $-N(R)-$ и $-O-$;

G^1 , G^2 и G^3 независимо выбраны из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, гидроксид- C_{1-6} алкила, $-CH_2-OR$, галогенированного C_{1-6} алкила, $-CONR^2$; или любые

два из G^1 , G^2 и G^3 связаны вместе с образованием C_{1-4} алкиленовой мостиковой связи, а другой из G^1 , G^2 и G^3 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, гидрокси- C_{1-6} алкила, $-CH_2-OR$, галогенированного C_{1-6} алкила, $-C(=O)NR_2$;

R^1 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, $-CN$, $-C(=O)-OR$, $-C(=O)-NR_2$, гидрокси и C_{1-6} алкокси;

R^2 выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, ди- C_{1-6} алкиламино, C_{6-10} арила, C_{6-10} арилокси, C_{2-9} гетероарила, C_{2-9} гетероарилокси, C_{3-5} гетероциклоалкилокси, C_{3-5} гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкокси, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкила, C_{2-9} гетероарил- C_{1-3} алкокси, C_{2-9} гетероарил- C_{1-3} алкила, C_{3-5} гетероциклоалкил- C_{1-3} алкокси, C_{3-5} гетероциклоалкил- C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкилокси и C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкокси, где указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{1-6} алкил-карбонил, C_{1-6} алкиламинокарбонил, C_{6-10} арил, C_{2-9} гетероарил, C_{3-5} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкил, C_{2-9} гетероарил- C_{1-3} алкил, C_{3-5} гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил и C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из фенила, C_{3-6} циклоалкила, C_{2-5} гетероциклоалкила, C_{2-5} гетероарила, $-CN$, $-SR$, $-OR$, $-O(CH_2)_p-OR$, R , $-C(=O)-R$, $-CO_2R$, $-SO_2R$, $-SO_2NR_2$, галогена, $-NO_2$, $-NR_2$, $-(CH_2)_pNR_2$ и $-C(=O)-NR_2$;

p равно 1, 2, 3 или 4; m равно 0, 1 или 2; n равно 1, 2;

X , Y и Z независимо выбраны из $C(=O)$, NH , $N-R$, N , C , CH_2 и CH , где по меньшей мере один из X , Y и Z выбран из NH , $N-R$ и N ; где не более чем один из X , Y и Z представляет собой $C(=O)$; и где Z не представляет собой $C(=O)$; и

каждый R независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или галогенированный C_{1-6} алкил.

2. Соединение по п.1, где

R^2 выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкокси, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкокси, C_{2-5} гетероциклоалкила, C_{2-5} гетероциклоалкил- C_{1-3} алкила, фенила, бензила, C_{2-9} гетероарила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, ди- C_{1-6} алкиламино и бензилокси, где указанные C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкокси, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкокси, C_{2-5} гетероциклоалкил, C_{2-5} гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил, фенил, бензил, C_{2-9} гетероарил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, ди- C_{1-6} алкиламино и бензилокси возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из amino, галогена, фенила, морфолинила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкила, гидрокси, C_{1-6} алкокси и $-CN$.

3. Соединение по п.1, где

R^2 выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкиламино, ди- C_{1-4} алкиламино, C_{3-6} циклоалкила, пирролидинила, тиенила, фурила, хинолинила, дигидробензофуридила, пирролила, 2-оксопирролидинил- C_{1-3} алкила, фенила, бензила, пиперидинила, азетидинила и бензилокси, где указанные C_{1-6} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкиламино, ди- C_{1-4} алкиламино, C_{3-6} циклоалкил, пирролидинил, фурил, хинолинил, дигидробензофуридил, пирролил, 2-оксопирролидинил- C_{1-3} алкил, фенил, бензил, пиперидинил, азетидинил и бензилокси возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из amino, галогена, фенила, морфолинила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкила, гидрокси, C_{1-6} алкокси и $-CN$.

4. Соединение по п.1, где

R^2 выбран из метила, этила, н-пропила, изопропила, бутила, 4-гептила, 2-метил-1-

пропила, бензила, фенила, тиенила, фурила, хинолинила, дигидробензофуранила, пирролила, 2-оксопирролидинил-этила, метокси, этокси, бензилокси, трет-бутокс, циклопентила, циклогексила, пирролидинила, пиперидинила, азетидинила, метиламине и этиламино, которые возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из amino, галогена, фенила, морфолинила, C₃₋₆циклоалкила, C₁₋₆алкила, гидрокс, C₁₋₆алкокс и -CN.

5. Соединение по п.1, где

R¹ выбран из водорода, галогена, метила, этила, -CN, -C(=O)-NH₂, -CO₂CH₃, -CO₂H, гидрокс и метокс.

6. Соединение по п.1, где R¹ представляет собой водород.

7. Соединение по п.1, где p равно 1.

8. Соединение по п.1, где m, n равно 1.

9. Соединение по п.1, где m равно 1, и n равно 2.

10. Соединение по п.1, где Z выбран из N, C и CH.

11. Соединение по п.1, где Y выбран из N и C(=O).

12. Соединение по п.1, где X выбран из NH и N-R, где R представляет собой водород, C₂₋₃алкенил или C₁₋₃алкил.

13. Соединение по п.1, где A¹ и A² независимо выбраны из -CH₂- и -N(R)-, где каждый R независимо представляет собой водород или C₁₋₆алкил.

14. Соединение по п.1, где один из A¹ и A² представляет собой -CH₂-; а другой из A¹ и A² представляет собой -N(R)-.

15. Соединение по п.1, где A¹ и A² представляют собой -CH₂-.

16. Соединение по п.1, где G¹, G² и G³ независимо выбраны из водорода, галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокс, гидрокс-C₁₋₆алкила, -CH₂-OR, галогенированного C₁₋₆алкила, -C(=O)NR₂; где каждый R независимо представляет собой водород или C₁₋₆алкил.

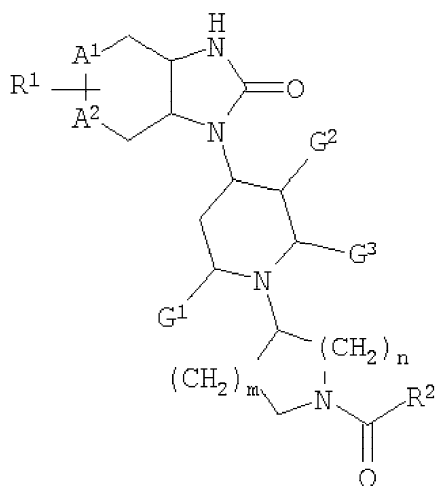
17. Соединение по п.1, где G¹, G² и G³ независимо выбраны из водорода, фторо, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокс, гидрокс-метила, -CH₂-OR, трифторметила, -C(=O)NR₂; где каждый R независимо представляет собой водород или C₁₋₃алкил.

18. Соединение по п.1, где любые два из G¹, G² и G³ связаны вместе с образованием C₁₋₄алкиленовой мостиковой связи, а другой из G¹, G² и G³ выбран из водорода, галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокс, гидрокс-C₁₋₆алкила, -CH₂-OR, галогенированного C₁₋₆алкила, -C(=O)NR₂; где каждый R независимо представляет собой водород или C₁₋₆алкил.

19. Соединение по п.1, где G¹ и G³ связаны вместе с образованием C₂₋₄алкиленовой мостиковой связи; и G² выбран из водорода, фторо, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокс, гидрокс-метила, -CH₂-OR, трифторметила, -C(=O)NR₂; где каждый R независимо представляет собой водород или C₁₋₃алкил.

20. Соединение по п.1, где G¹ и G² связаны вместе с образованием C₁₋₃алкиленовой мостиковой связи; и G³ выбран из водорода, фторо, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокс, гидрокс-метила, -CH₂-OR, трифторметила, -C(=O)NR₂; где каждый R независимо представляет собой водород или C₁₋₃алкил.

21. Соединение формулы II, его фармацевтически приемлемая соль, диастереоизомер, энантиомер или их смесь:



II

где A^1 и A^2 независимо выбраны из $-CH_2-$, $-CH(R)-$, $-N(R)-$ и $-O-$;

G^1 , G^2 и G^3 независимо выбраны из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, гидроксид- C_{1-6} алкила, $-CH_2-OR$, галогенированного C_{1-6} алкила, $-CONR^2$; или любые два из G^1 , G^2 и G^3 связаны вместе с образованием C_{1-4} алкиленовой мостиковой связи, а другой из G^1 , G^2 и G^3 выбран из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, гидроксид- C_{1-6} алкила, $-CH_2-OR$, галогенированного C_{1-6} алкила, $-C(=O)NR_2$;

R^1 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, $-CN$, $-C(=O)-OR$, $-C(=O)-NR_2$, гидроксид и C_{1-6} алкокси;

R^2 выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, ди- C_{1-6} алкиламино, C_{6-10} арила, C_{6-10} арилокси, C_{2-9} гетероарила, C_{2-9} гетероарилокси, C_{3-5} гетероциклоалкилокси, C_{3-5} гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкокси, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкила, C_{2-9} гетероарил- C_{1-3} алкокси, C_{2-9} гетероарил- C_{1-3} алкила, C_{3-5} гетероциклоалкил- C_{1-3} алкокси, C_{3-5} гетероциклоалкил- C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкилокси и C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкокси, где указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{1-6} алкил-карбонил, C_{1-6} алкиламинокарбонил, C_{6-10} арил, C_{2-9} гетероарил, C_{3-5} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкил, C_{2-9} гетероарил- C_{1-3} алкил, C_{3-5} гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил и C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из фенила, C_{3-6} циклоалкила, C_{2-5} гетероциклоалкила, C_{2-5} гетероарила, $-CN$, $-SR$, $-OR$, $-O(CH_2)_p-OR$, R , $-C(=O)-R$, $-CO_2R$, $-SO_2R$, $-SO_2NR_2$, галогена, $-NO_2$, $-NR_2$, $-(CH_2)_pNR_2$ и $-C(=O)-NR_2$;

m равно 0, 1 или 2; n равно 1, 2; и

каждый R независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или галогенированный C_{1-6} алкил.

22. Соединение по п.21, где R^2 выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкокси, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкокси, C_{2-5} гетероциклоалкила, C_{2-5} гетероциклоалкил- C_{1-3} алкила, фенила, бензила, C_{2-9} гетероарила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, ди- C_{1-6} алкиламино и бензилокси, где указанные C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкокси, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкокси, C_{2-5} гетероциклоалкил, C_{2-5} гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил, фенил, бензил, C_{2-9} гетероарил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, ди- C_{1-6} алкиламино и бензилокси возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из amino, галогена, фенила, морфолинила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкила, гидроксид, C_{1-6} алкокси и $-CN$.

23. Соединение по п.21, где R^2 выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкиламино, ди- C_{1-4} алкиламино, C_{3-6} циклоалкила, пирролидинила, тиенила, фурила, хинолинила, дигидробензофуранила, пирролила, 2-оксопирролидинил- C_{1-3} алкила, фенила, бензила, пиперидинила, азетидинила и бензилокси, где указанные C_{1-6} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкиламино, ди- C_{1-4} алкиламино, C_{3-6} циклоалкил, пирролидинил, фурил, хинолинил, дигидробензофуранил, пирролил, 2-оксопирролидинил- C_{1-3} алкил, фенил, бензил, пиперидинил, азетидинил и бензилокси возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из amino, галогена, фенила, морфолинила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкила, гидрокси, C_{1-6} алкокси и -CN.

24. Соединение по п.21, где R^2 выбран из метила, этила, н-пропила, изопропила, бутила, 4-гептила, 2-метил-1-пропила, бензила, фенила, тиенила, фурила, хинолинила, дигидробензофуранила, пирролила, 2-оксопирролидинил-этила, метокси, этокси, бензилокси, трет-бутокси, циклопентила, циклогексила, пирролидинила, пиперидинила, азетидинила, метиламино и этиламино, которые возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из amino, галогена, фенила, морфолинила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкила, гидрокси, C_{1-6} алкокси и -CN.

25. Соединение по п.21, где R^1 из формулы II выбран из водорода, галогена, метила, этила, -CN, -C(=O)-NH₂, -CO₂CH₃, -CO₂H, гидрокси и метокси.

26. Соединение по п.21, где R^1 представляет собой водород.

27. Соединение по п.21, где m, n равно 1.

28. Соединение по п.21, где m равно 1, и n равно 2.

29. Соединение по п.21, где A^1 и A^2 независимо выбраны из -CH₂- и -N(R)-, где каждый R независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил.

30. Соединение по п.21, где один из A^1 и A^2 представляет собой -CH₂-; а другой из A^1 и A^2 представляет собой -N(R)-.

31. Соединение по п.21, где A^1 и A^2 представляют собой -CH₂-.

32. Соединение по п.21, где G^1 , G^2 и G^3 независимо выбраны из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, гидрокси- C_{1-6} алкила, -CH₂-OR, галогенированного C_{1-6} алкила, -C(=O)NR₂; где каждый R независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил.

33. Соединение по п.21, где G^1 , G^2 и G^3 независимо выбраны из водорода, фторо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, гидрокси-метила, -CH₂-OR, трифторметила, -C(=O)NR₂; где каждый R независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил.

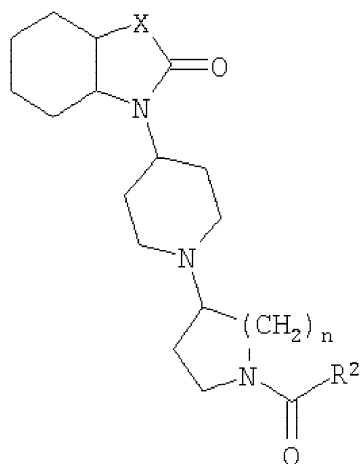
34. Соединение по п.21, где любые два из G^1 , G^2 и G^3 связаны вместе с образованием C_{1-4} алкиленовой мостиковой связи, а другой из G^1 , G^2 и G^3 выбран из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, гидрокси- C_{1-6} алкила, -CH₂-OR, галогенированного C_{1-6} алкила, -C(=O)NR₂; где каждый R независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил.

35. Соединение по п.21, где G^1 и G^3 связаны вместе с образованием C_{2-4} алкиленовой мостиковой связи; и G^2 выбран из водорода, фторо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, гидрокси-метила, -CH₂-OR, трифторметила, -C(=O)NR₂; где каждый R независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил.

36. Соединение по п.21, где G^1 и G^2 связаны вместе с образованием C_{1-3} алкиленовой мостиковой связи; и G^3 выбран из водорода, фторо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, гидрокси-метила, -CH₂-OR, трифторметила, -C(=O)NR₂; где каждый R независимо представляет

соединением водород или C₁₋₃алкил.

37. Соединение формулы IA, его фармацевтически приемлемая соль, диастереоизомер, энантиомер или их смесь:



IA

где R² выбран из водорода, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкиламино, ди-C₁₋₆алкиламино, C₆₋₁₀арила, C₆₋₁₀арилокси, C₂₋₉гетероарила, C₂₋₉гетероарилокси, C₃₋₅гетероциклоалкилокси, C₃₋₅гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арил-C₁₋₃алкокси, C₆₋₁₀арил-C₁₋₃алкила, C₂₋₉гетероарил-C₁₋₃алкокси, C₂₋₉гетероарил-C₁₋₃алкила, C₃₋₅гетероциклоалкил-C₁₋₃алкокси, C₃₋₅гетероциклоалкил-C₁₋₃алкила, C₃₋₆циклоалкила, C₃₋₆циклоалкилокси и C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₃алкила, C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₃алкокси, где указанные C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₁₋₆алкил-карбонил, C₁₋₆алкиламинокарбонил, C₆₋₁₀арил, C₂₋₉гетероарил, C₃₋₅гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил-C₁₋₃алкил, C₂₋₉гетероарил-C₁₋₃алкил, C₃₋₅гетероциклоалкил-C₁₋₃алкил, C₃₋₆циклоалкил и C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₃алкил возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из фенила, C₃₋₆циклоалкила, C₂₋₅гетероциклоалкила, C₂₋₅гетероарила, -CN, -SR, -OR, -O(CH₂)_p-OR, R, -C(=O)-R, -CO₂R, -SO₂R, -SO₂NR₂, галогена, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_pNR₂ и -C(=O)-NR₂;

p равно 1, 2, 3 или 4; n равно 1, 2;

X независимо выбран из NH, N-R, CH₂ CHR и CRR'; и

каждый R, R' независимо представляет собой водород, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил или галогенированный C₁₋₆алкил.

38. Соединение по п.37, где

R² выбран из водорода, C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила, C₃₋₆циклоалкокси, C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₃алкокси, C₂₋₅гетероциклоалкила, C₂₋₅гетероциклоалкил-C₁₋₃алкила, фенила, бензила, C₂₋₉гетероарила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкиламино, ди-C₁₋₆алкиламино и бензилокси, где указанные C₁₋₆алкил, C₃₋₆циклоалкил, C₃₋₆циклоалкокси, C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₃алкокси, C₂₋₅гетероциклоалкил, C₂₋₅гетероциклоалкил-C₁₋₃алкил, фенил, бензил, C₂₋₉гетероарил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкиламино, ди-C₁₋₆алкиламино и бензилокси возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из amino, галогена, фенила, морфолинила, C₃₋₆циклоалкила, C₁₋₆алкила, гидроксид, C₁₋₆алкокси и -CN.

39. Соединение по п.37, где

R² выбран из водорода, C₁₋₆алкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкиламино, ди-C₁₋₄алкиламино, C₃₋₆циклоалкила, пирролидинила, тиенила, фурила, хинолинила, дигидробензофуранила, пирролила, 2-оксопирролидинил-C₁₋₃алкила, фенила, бензила, пиперидинила, азетидинила и бензилокси, где указанные C₁₋₆алкил, C₁₋₄алкокси,

C₁₋₄алкиламино, ди-C₁₋₄алкиламино, C₃₋₆циклоалкил, пирролидинил, фурил, хинолинил, дигидробензофуранил, пирролил, 2-оксопирролидинил-C₁₋₃алкил, фенил, бензил, пиперидинил, азетидинил и бензилокси возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из amino, галогена, фенила, морфолинила, C₃₋₆циклоалкила, C₁₋₆алкила, гидроксид, C₁₋₆алкоксид и -CN.

40. Соединение по п.37, где

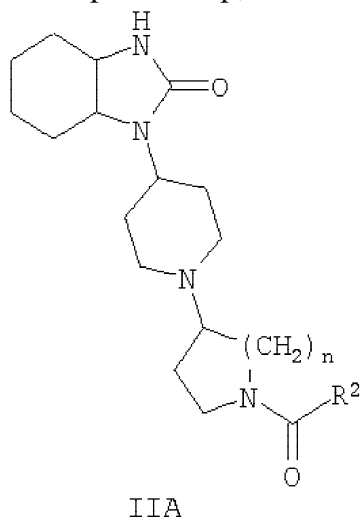
R² выбран из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, трет-бутила, 4-гептила, 2-метил-1-пропила, бензила, фенила, тиенила, фурила, хинолинила, дигидробензофуранила, пирролила, 2-оксопирролидинил-этила, метоксид, этоксид, изопропоксид, пропоксид, бензилоксид, трет-бутоксид, изопропеноксид, изобутоксид, C₃₋₆циклоалкоксид, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, пирролидинила, пиперидинила, азетидинила, метиламин и этиламино, которые возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из amino, галогена, фенила, морфолинила, CF₃, -C(=O) C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила, C₁₋₆алкила, гидроксид, C₁₋₆алкоксид и -CN.

41. Соединение по п.37, где n равно 1.

42. Соединение по п.37, где n равно 2.

43. Соединение по п.37, где X выбран из NH и N-R, где R представляет собой водород, C₂₋₃алкенил или C₁₋₃алкил.

44. Соединение формулы IIA, его фармацевтически приемлемая соль, диастереоизомер, энантиомер или их смесь:



где R² выбран из водорода, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₁₋₆алкоксид, C₁₋₆алкиламино, ди-C₁₋₆алкиламино, C₆₋₁₀арила, C₆₋₁₀арилоксид, C₂₋₉гетероарила, C₂₋₉гетероарилоксид, C₃₋₅гетероциклоалкилоксид, C₃₋₅гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арил-C₁₋₃алкоксид, C₆₋₁₀арил-C₁₋₃алкила, C₂₋₉гетероарил-C₁₋₃алкоксид, C₂₋₉гетероарил-C₁₋₃алкила, C₃₋₅гетероциклоалкил-C₁₋₃алкоксид, C₃₋₅гетероциклоалкил-C₁₋₃алкила, C₃₋₆циклоалкила, C₃₋₆циклоалкилоксид и C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₃алкила, C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₃алкоксид, где указанные C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₁₋₆алкил-карбонил, C₁₋₆алкиламинокарбонил, C₆₋₁₀арил, C₂₋₉гетероарил, C₃₋₅гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил-C₁₋₃алкил, C₂₋₉гетероарил-C₁₋₃алкил, C₃₋₅гетероциклоалкил-C₁₋₃алкил, C₃₋₆циклоалкил и C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₃алкил возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из фенила, C₃₋₆циклоалкила, C₂₋₅гетероциклоалкила, C₂₋₅гетероарила, -CN, -SR, -OR, -O(CH₂)_p-OR, R, -C(=O)-R, -CO₂R, -SO₂R, -SO₂NR₂, галогена, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_pNR₂ и -C(=O)-NR₂;

p равно 1, 2, 3 или 4; n равно 1, 2; и

каждый R независимо представляет собой водород, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил или

галогенированный C_{1-6} алкил.

45. Соединение по п.44, где

R^2 выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкокси, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкокси, C_{2-5} гетероциклоалкила, C_{2-5} гетероциклоалкил- C_{1-3} алкила, фенила, бензила, C_{2-9} гетероарила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, ди- C_{1-6} алкиламино и бензилокси, где указанные C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкокси, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкокси, C_{2-5} гетероциклоалкил, C_{2-5} гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил, фенил, бензил, C_{2-9} гетероарил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, ди- C_{1-6} алкиламино и бензилокси возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из amino, галогена, фенила, морфолинила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкила, гидрокси, C_{1-6} алкокси и -CN.

46. Соединение по п.44, где

R^2 выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкиламино, ди- C_{1-4} алкиламино, C_{3-6} циклоалкила, пирролидинила, тиенила, фурила, хинолинила, дигидробензофуридила, пирролила, 2-оксопирролидинил- C_{1-3} алкила, фенила, бензила, пиперидинила, азетидинила и бензилокси, где указанные C_{1-6} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкиламино, ди- C_{1-4} алкиламино, C_{3-6} циклоалкил, пирролидинил, фурил, хинолинил, дигидробензофурил, пирролил, 2-оксопирролидинил- C_{1-3} алкил, фенил, бензил, пиперидинил, азетидинил и бензилокси возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из amino, галогена, фенила, морфолинила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкила, гидрокси, C_{1-6} алкокси и -CN.

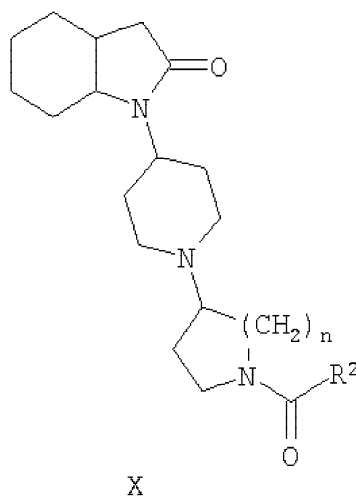
47. Соединение по п.44, где

R^2 выбран из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, трет-бутила, 4-гептила, 2-метил-1-пропила, бензила, фенила, тиенила, фурила, хинолинила, дигидробензофуридила, пирролила, 2-оксопирролидинил-этила, метокси, этокси, изопропокси, пропокси, бензилокси, трет-бутокси, изопропенокси, изобутокси, C_{3-6} циклоалкокси, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, пирролидинила, пиперидинила, азетидинила, метиламине и этиламино, которые возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из amino, галогена, фенила, морфолинила, CF_3 , $-C(=O)$ C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкила, гидрокси, C_{1-6} алкокси и -CN.

48. Соединение по п.44, где n равно 1.

49. Соединение по п.44, где n равно 2.

50. Соединение формулы X, его фармацевтически приемлемая соль, диастереоизомер, энантиомер или их смесь:



где R^2 выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{1-6} алкокси,

C_{1-6} алкиламино, ди- C_{1-6} алкиламино, C_{6-10} арила, C_{6-10} арилокси, C_{2-9} гетероарила, C_{2-9} гетероарилокси, C_{3-5} гетероциклоалкилокси, C_{3-5} гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкокси, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкила, C_{2-9} гетероарил- C_{1-3} алкокси, C_{2-9} гетероарил- C_{1-3} алкила, C_{3-5} гетероциклоалкил- C_{1-3} алкокси, C_{3-5} гетероциклоалкил- C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкилокси и C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкокси, где указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{1-6} алкил-карбонил, C_{1-6} алкиламинокарбонил, C_{6-10} арил, C_{2-9} гетероарил, C_{3-5} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкил, C_{2-9} гетероарил- C_{1-3} алкил, C_{3-5} гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил и C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из фенила, C_{3-6} циклоалкила, C_{2-5} гетероциклоалкила, C_{2-5} гетероарила, -CN, -SR, -OR, -O(CH₂)_p-OR, R, -C(=O)-R, -CO₂R, -SO₂R, -SO₂NR₂, галогена, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_pNR₂ и -C(=O)-NR₂;

p равно 1, 2, 3 или 4; n равно 1, 2; и

каждый R независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или галогенированный C_{1-6} алкил.

51. Соединение по п.50, где

R² выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкокси, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкокси, C_{2-5} гетероциклоалкила, C_{2-5} гетероциклоалкил- C_{1-3} алкила, фенила, бензила, C_{2-9} гетероарила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, ди- C_{1-6} алкиламино и бензилокси, где указанные C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкокси, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкокси, C_{2-5} гетероциклоалкил, C_{2-5} гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил, фенил, бензил, C_{2-9} гетероарил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, ди- C_{1-6} алкиламино и бензилокси возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из amino, галогена, фенила, морфолинила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкила, гидрокси, C_{1-6} алкокси и -CN.

52. Соединение по п.50, где

R² выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкиламино, ди- C_{1-4} алкиламино, C_{3-6} циклоалкила, пирролидинила, тиенила, фурила, хинолинила, дигидробензофуранила, пирролила, 2-оксопирролидинил- C_{1-3} алкила, фенила, бензила, пиперидинила, азетидинила и бензилокси, где указанные C_{1-6} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкиламино, ди- C_{1-4} алкиламино, C_{3-6} циклоалкил, пирролидинил, фурил, хинолинил, дигидробензофуранил, пирролил, 2-оксопирролидинил- C_{1-3} алкил, фенил, бензил, пиперидинил, азетидинил и бензилокси возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из amino, галогена, фенила, морфолинила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкила, гидрокси, C_{1-6} алкокси и -CN.

53. Соединение по п.50, где

R² выбран из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, трет-бутила, 4-гептила, 2-метил-1-пропила, бензила, фенила, тиенила, фурила, хинолинила, дигидробензофуранила, пирролила, 2-оксопирролидинил-этила, метокси, этокси, изопропокси, пропокси, бензилокси, трет-бутокси, изопропенокси, изобутокси, C_{3-6} циклоалкокси, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, пирролидинила, пиперидинила, азетидинила, метиламино и этиламино, которые возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из amino, галогена, фенила, морфолинила, CF₃, -C(=O) C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкила, гидрокси, C_{1-6} алкокси и -CN.

54. Соединение по п.50, где n равно 1.

55. Соединение по п.50, где n равно 2.

56. Соединение, выбранное из

этил-4-[(цис-(+/-))-2-оксооктагидро-1Н-бензимидазол-1-ил]-1,4'-бипиперидин-1'-карбоксилата,

этил-3-{4-[(цис-(+/-))-2-оксооктагидро-1Н-бензимидазол-1-ил]пиперидин-1-ил} пирролидин-1-карбоксилата,

этил-3-{4-[(транс-(+/-))-2-оксооктагидро-1Н-бензимидазол-1-ил]пиперидин-1-ил} пирролидин-1-карбоксилата,

бензил-3-{4-[(транс-(+/-))-2-оксооктагидро-1Н-бензимидазол-1-ил]пиперидин-1-ил} пирролидин-1-карбоксилата,

бензил-4-[-[(транс-(+/-))-2-оксооктагидро-1Н-бензимидазол-1-ил]-1,4'-бипиперидин-1'-карбоксилата,

этил-4-[(3aR,7aR)-2-оксооктагидро-1Н-бензимидазол-1-ил]-1,4'-бипиперидин-1'-карбоксилата,

этил-4-[(3aS,7aS)-2-оксооктагидро-1Н-бензимидазол-1-ил]-1,4'-бипиперидин-1'-карбоксилата,

(транс-(+/-))-1-{1-[1-(циклопентилкарбонил)пирролидин-3-ил]пиперидин-4-ил} октагидро-2Н-бензимидазол-2-она,

(транс-(+/-))-1-{1-[1-(пирролидин-1-илкарбонил)пирролидин-3-ил]пиперидин-4-ил} октагидро-2Н-бензимидазол-2-она,

метил-3-{4-[(транс-(+/-))-2-оксооктагидро-1Н-бензимидазол-1-ил]пиперидин-1-ил} пирролидин-1-карбоксилата,

Н-этил-3-[4-[-[(транс-(+/-))-(2-оксооктагидро-1Н-бензимидазол-1-ил)пиперидин-1-ил]пирролидин-1-карбоксамида,

(транс-(+/-))-1-{1-[1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]пиперидин-4-ил} октагидро-2Н-бензимидазол-2-она,

(транс-(+/-))-1-[1-(1-бутирилпирролидин-3-ил)пиперидин-4-ил]октагидро-2Н-бензимидазол-2-она (смесь диастереоизомеров),

этил-(3R)-3-[44(3aR,7aR)-2-оксо-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3Н-бензимидазол-1-ил]-1-пиперидил]пирролидин-1-карбоксилата,

этил-(3S)-3-[4-[(3aR,7aR)-2-оксо-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3Н-бензимидазол-1-ил]-1-пиперидил]пирролидин-1-карбоксилата,

этил-(3R)-[4-[(3aS,7aS)-2-оксо-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3Н-бензимидазол-1-ил]-1-пиперидил]пирролидин-1-карбоксилата,

этил-(3S)-[4-[(3aS,7aS)-2-оксо-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3Н-бензимидазол-1-ил]-1-пиперидил]пирролидин-1-карбоксилата,

трет-бутил-4-[4-[(3aS,7aS)-2-оксо-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3Н-бензимидазол-1-ил]-1-пиперидил]пиперидин-1-карбоксилата,

(3aS,7aS)-1-[1-(4-пиперидил)-4-пиперидил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3Н-бензимидазол-2-она,

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(циклопропанкарбонил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3Н-бензимидазол-2-она,

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-метилбензоил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3Н-бензимидазол-2-она,

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(цикогексанкарбонил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3Н-бензимидазол-2-она,

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-фторбензоил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3Н-бензимидазол-2-она,

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(4-метоксибензоил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3Н-бензимидазол-2-она,

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(3-метилфуран-2-карбонил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3Н-бензимидазол-2-она,

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2,6-диметилбензоил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3H-бензимидазол-2-она,

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(1-бутаноил-4-пиперидил)-4-пиперидил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3H-бензимидазол-2-она,

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-метоксибензоил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3H-бензимидазол-2-она,

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(3-метоксибензоил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3H-бензимидазол-2-она,

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(1-бензоил-4-пиперидил)-4-пиперидил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3H-бензимидазол-2-она,

2-[4-[4-[(3aS,7aS)-2-оксо-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3H-бензимидазол-1-ил]-1-пиперидил]пиперидин-1-карбонил]бензонитрила,

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-пропилпентаноил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3H-бензимидазол-2-она,

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2,3-дигидробензофуран-7-карбонил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3H-бензимидазол-2-она,

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(хинолин-4-карбонил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3H-бензимидазол-2-она,

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(1-метилпиррол-2-карбонил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3H-бензимидазол-2-она,

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(1,5-диметилпиррол-2-карбонил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3H-бензимидазол-2-она,

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-циклогексилбензоил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3H-бензимидазол-2-она,

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-морфолин-4-илбензоил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3H-бензимидазол-2-она,

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-фенилбензоил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3H-бензимидазол-2-она,

(3aS,7aS)-1-[1-[1-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропаноил]-4-пиперидил]-4-пиперидил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3H-бензимидазол-2-она,

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2,2-диметилпропаноил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3H-бензимидазол-2-она,

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(циклопентанкарбонил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3H-бензимидазол-2-она,

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(3-метокситиофен-2-карбонил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3H-бензимидазол-2-она,

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(тиофен-2-карбонил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3H-бензимидазол-2-она,

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(3-метилтиофен-2-карбонил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3H-бензимидазол-2-она,

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-хлорбензоил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3H-бензимидазол-2-она,

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(циклобутанкарбонил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3H-бензимидазол-2-она,

изопропил-4-[(3aR,7aR)-2-оксооктагидро-1H-бензимидазол-1-ил]-1,4'-бипиперидин-1'-карбоксилата,

(3aR,7aR)-1-[1'-(циклопропилкарбонил)-1,4'-бипиперидин-4-ил]октагидро-2H-бензимидазол-2-она,

(3aR,7aR)-1-[1'-(пропилкарбонил)-1,4'-бипиперидин-4-ил]октагидро-2H-бензимидазол-2-она,

(3aR,7aR)-1-[1'-(циклопентилкарбонил)-1,4'-бипиперидин-4-ил]октагидро-2H-бензимидазол-2-она,

(3aR,7aR)-1-{1'-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропаноил]-1,4'-бипиперидин-4-ил}октагидро-2H-бензимидазол-2-она,

(3aR,7aR)-1-[1-(1-бензоил-4-пиперидил)-4-пиперидил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3H-бензимидазол-2-она,

(3aR,7aR)-1-[1-[1-(2-метилбензоил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3H-бензимидазол-2-она,

(3aR,7aR)-1-[1-[1-(3-метокситиофен-2-карбонил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3H-бензимидазол-2-она,

(3aR,7aR)-1-[1-[1-(2-метоксибензоил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3H-бензимидазол-2-она,

(3aR,7aR)-1-[1-[1-(2,6-диметилбензоил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3H-бензимидазол-2-она,

(транс-(+/-))-1-[1-[1-(тиофен-2-карбонил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3H-бензимидазол-2-она,

(транс-(+/-))-1-[1-[1-(2-фенилацетил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3H-бензимидазол-2-она,

этил-4-[(3aR,7aS)-2-оксооктагидро-1H-бензимидазол-1-ил]-1,4'-бипиперидин-1'-карбоксилата,

этил-4-[(3aS,7aR)-2-оксооктагидро-1H-бензимидазол-1-ил]-1,4'-бипиперидин-1'-карбоксилата,

изопропил-4-[(3aR,7aS)-2-оксооктагидро-1H-бензимидазол-1-ил]-1,4'-бипиперидин-1'-карбоксилата,

изопропил-4-[(3aS,7aR)-2-оксооктагидро-1H-бензимидазол-1-ил]-1,4'-бипиперидин-1'-карбоксилата,

цис-(+/-)-1-(1'-бензоил-1,4'-бипиперидин-4-ил)октагидро-2H-бензимидазол-2-она,

цис-(+/-)-1-[1'-(циклопентилкарбонил)-1,4'-бипиперидин-4-ил]октагидро-2H-бензимидазол-2-она,

цис-(+/-)-1-[1'-(3-тиенилкарбонил)-1,4'-бипиперидин-4-ил]октагидро-2H-бензимидазол-2-она,

цис-(+/-)-1-[1'-(2-тиенилкарбонил)-1,4'-бипиперидин-4-ил]октагидро-2H-бензимидазол-2-она,

цис-(+/-)-1-(1'-бутирил-1,4'-бипиперидин-4-ил)октагидро-2H-бензимидазол-2-она,
(3aS,7aS)-1-метил-3-[1-[1-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропаноил]-4-пиперидил]-4-пиперидил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидробензимидазол-2-она,

(3aS,7aS)-3-[1-[1-(циклопропанкарбонил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-1-метил-3a,4,5,6,7,7a-гексагидробензимидазол-2-она,

(3aS,7aS)-1-метил-3-[1-[1-(2-метилбензоил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидробензимидазол-2-она,

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(3-метокситиофен-2-карбонил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-3-метил-3a,4,5,6,7,7a-гексагидробензимидазол-2-она,

этил-4-[4-[(3aS,7aS)-2-оксо-3-проп-2-енил-3a,4,5,6,7,7a-гексагидробензимидазол-1-ил]-1-пиперидил]пиперидин-1-карбоксилата,

этил-4-[(3aS,7aS)-3-изопропил-2-оксооктагидро-1H-бензимидазол-1-ил]-1,4'-бипиперидин-1'-карбоксилата,

(3aS,7aS)-1-(1'-(1-метилциклопропанкарбонил)-1,4'-бипиперидин-4-ил)гексагидро-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она,

(3aS,7aS)-1-(1'-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)-1,4'-бипиперидин-4-ил)гексагидро-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она,

(3aS,7aS)-1-(1'-(2-метилциклопропанкарбонил)-1,4'-бипиперидин-4-ил)гексагидро-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она,

(3aS,7aS)-1-(1'-(1-(трифторметил)циклопропанкарбонил)-1,4'-бипиперидин-4-ил)гексагидро-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она,

(3aS,7aS)-1-[1'-(3-метилбутаноил)-1,4'-бипиперидин-4-ил]октагидро-2H-бензимидазол-2-она,

(3aS,7aS)-1-[1'-(1-ацетил-D-пролил)-1,4'-бипиперидин-4-ил]октагидро-2H-бензимидазол-2-она,

(3aS,7aS)-1-(1'-изобутирил-1,4'-бипиперидин-4-ил)октагидро-2H-бензимидазол-2-она, изопропил-4-((3aS,7aS)-2-оксооктагидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-1,4'-бипиперидин-1'-карбоксилата,

проп-1-ен-2-ил-4-((3aS,7aS)-2-оксооктагидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-1,4'-бипиперидин-1'-карбоксилата,

2-фторэтил-4-[(3aS,7aS)-2-оксооктагидро-1H-бензимидазол-1-ил]-1,4'-бипиперидин-1'-карбоксилата,

изобутил-4-[(3aS,7aS)-2-оксооктагидро-1H-бензимидазол-1-ил]-1,4'-бипиперидин-1'-карбоксилата,

метил-4-[(3aS,7aS)-2-оксооктагидро-1H-бензимидазол-1-ил]-1,4'-бипиперидин-1'-карбоксилата,

этил-4-[4-[(3aR,7aS)-2-оксо-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-3H-индол-1-ил]-1-пиперидил]пиперидин-1-карбоксилата,

изопропил-4-[(3aR,7aS)-2-оксооктагидро-1H-индол-1-ил]-1,4'-бипиперидин-1'-карбоксилата,

(3aR,7aS)-1-[1'-(2-метилбензоил)-1,4'-бипиперидин-4-ил]октагидро-2H-индол-2-она, этил-(3S)-3-{4-[(3aR,7aS)-2-оксооктагидро-1H-индол-1-ил]пиперидин-1-ил}

пирролидин-1-карбоксилата,

этил-(3R)-3-{4-[(3aR,7aS)-2-оксооктагидро-1H-индол-1-ил]пиперидин-1-ил} пирролидин-1-карбоксилата;

и его фармацевтически приемлемые соли.

57. Соединение по любому из пп.1-56 для применения в качестве лекарственного средства.

58. Применение соединения по любому из пп.1-56 в изготовлении лекарственного средства для лечения боли.

59. Применение соединения по любому из пп.1-56 в изготовлении лекарственного средства для лечения болезни Альцгеймера.

60. Применение соединения по любому из пп.1-56 в изготовлении лекарственного средства для лечения шизофрении.

61. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-56 и фармацевтически приемлемый носитель.

62. Способ лечения боли у теплокровного животного, включающий стадию введения указанному животному, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-56.

63. Способ лечения болезни Альцгеймера у теплокровного животного, включающий стадию введения указанному животному, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-56.

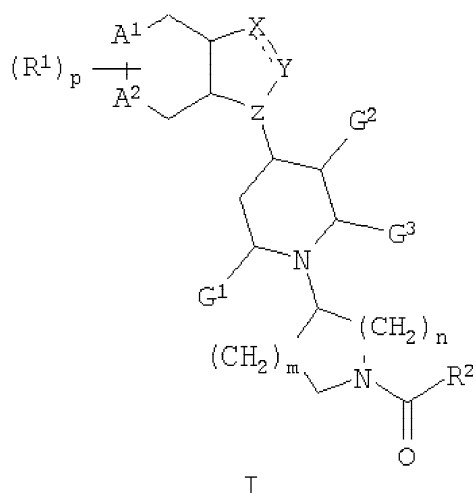
64. Способ лечения шизофрении у теплокровного животного, включающий стадию введения указанному животному, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-56.

65. Способ лечения тревоги у теплокровного животного, включающий стадию введения указанному животному, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически

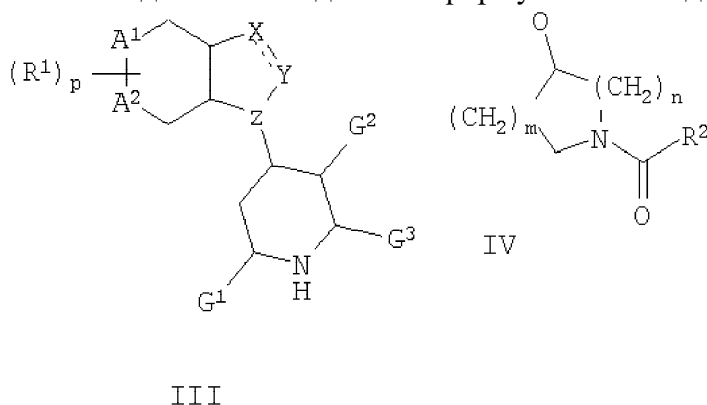
эффективного количества соединения по любому из пп.1-56.

66. Способ лечения депрессии у теплокровного животного, включающий стадию введения указанному животному, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-56.

67. Способ получения соединения формулы I, включающий:



взаимодействие соединения формулы III с соединением формулы IV,



где A¹ и A² независимо выбраны из -CH₂-, -CH(R)-, -N(R)- и -O-;

G¹, G² и G³ независимо выбраны из водорода, галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, гидрокси-C₁₋₆алкила, -CH₂-OR, галогенированного C₁₋₆алкила, -CONR²; или любые два из G¹, G² и G³ связаны вместе с образованием C₁₋₄алкиленовой мостиковой связи, а другой из G¹, G² и G³ независимо выбран из водорода, галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, гидрокси-C₁₋₆алкила, -CH₂-OR, галогенированного C₁₋₆алкила, -C(=O)NR₂;

R¹ независимо выбран из водорода, галогена, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, -CN, -C(=O)-OR, -C(=O)-NR₂, гидрокси и C₁₋₆алкокси;

R² выбран из водорода, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкиламино, ди-C₁₋₆алкиламино, C₆₋₁₀арила, C₆₋₁₀арилокси, C₂₋₉гетероарила, C₂₋₉гетероарилокси, C₃₋₅гетероциклоалкилокси, C₃₋₅гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арил-C₁₋₃алкокси, C₆₋₁₀арил-C₁₋₃алкила, C₂₋₉гетероарил-C₁₋₃алкокси, C₂₋₉гетероарил-C₁₋₃алкила, C₃₋₅гетероциклоалкил-C₁₋₃алкокси, C₃₋₅гетероциклоалкил-C₁₋₃алкила, C₃₋₆циклоалкила, C₃₋₆циклоалкилокси и C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₃алкила, C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₃алкокси, где указанные C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₁₋₆алкил-карбонил, C₁₋₆алкиламинокарбонил, C₆₋₁₀арил, C₂₋₉гетероарил, C₃₋₅гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил-C₁₋₃алкил, C₂₋₉гетероарил-C₁₋₃алкил, C₃₋₅гетероциклоалкил-C₁₋₃алкил, C₃₋₆циклоалкил и C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₃алкил возможно замещены одной или более

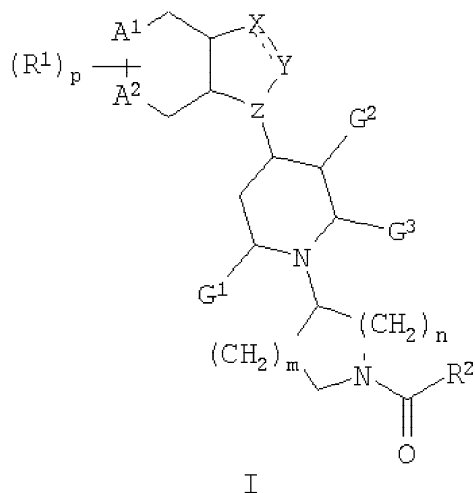
чем одной группой, выбранной из фенила, C₃₋₆циклоалкила, C₂₋₅гетероциклоалкила, C₂₋₅гетероарила, -CN, -SR, -OR, -O(CH₂)_p-OR, R, -C(=O)-R, -CO₂R, -SO₂R, -SO₂NR₂, галогена, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_pNR₂ и -C(=O)-NR₂;

p равно 1, 2, 3 или 4; m равно 0, 1 или 2; n равно 1, 2;

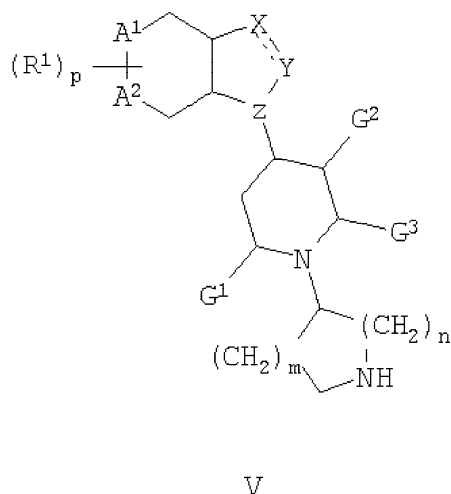
X, Y и Z независимо выбраны из C(=O), NH, N-R, N, C, CH₂ и CH, где по меньшей мере один из X, Y и Z выбран из NH, N-R и N; где не более чем один из X, Y и Z представляет собой C(=O); и где Z не представляет собой C(=O); и

каждый R независимо представляет собой водород, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил или галогенированный C₁₋₆алкил.

68. Способ получения соединения формулы I, включающий:



взаимодействие соединения формулы V с соединением Q-C(=O)-R²,



где A¹ и A² независимо выбраны из -CH₂-, -CH(R)-, -N(R)- и -O-;

G¹, G² и G³ независимо выбраны из водорода, галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, гидрокси-C₁₋₆алкила, -CH₂-OR, галогенированного C₁₋₆алкила, -CONR²; или любые два из G¹, G² и G³ связаны вместе с образованием C₁₋₄алкиленовой мостиковой связи, а другой из G¹, G² и G³ независимо выбран из водорода, галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, гидрокси-C₁₋₆алкила, -CH₂-OR, галогенированного C₁₋₆алкила, -C(=O)NR₂;

R¹ независимо выбран из водорода, галогена, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, -CN, -C(=O)-OR, -C(=O)-NR₂, гидрокси и C₁₋₆алкокси;

R² выбран из водорода, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкиламино, ди-C₁₋₆алкиламино, C₆₋₁₀арила, C₆₋₁₀арилокси, C₂₋₉гетероарила, C₂₋₉гетероарилокси, C₃₋₅гетероциклоалкилокси, C₃₋₅гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арил-C₁₋₃алкокси, C₆₋₁₀арил-

C₁₋₃алкила, C₂₋₉гетероарил-C₁₋₃алкокси, C₂₋₉гетероарил-C₁₋₃алкила, C₃₋₅гетероциклоалкил-C₁₋₃алкокси, C₃₋₅гетероциклоалкил-C₁₋₃алкила, C₃₋₆циклоалкила, C₃₋₆циклоалкилокси и C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₃алкила, C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₃алкокси, где указанные C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₁₋₆алкил-карбонил, C₁₋₆алкиламинокарбонил, C₆₋₁₀арил, C₂₋₉гетероарил, C₃₋₅гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил-C₁₋₃алкил, C₂₋₉гетероарил-C₁₋₃алкил, C₃₋₅гетероциклоалкил-C₁₋₃алкил, C₃₋₆циклоалкил и C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₃алкил возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из -CN, -SR, -OR, -O(CH₂)_p-OR, R, -C(=O)-R, -CO₂R, -SO₂R, -SO₂NR₂, галогена, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_pNR₂ и -C(=O)-NR₂;

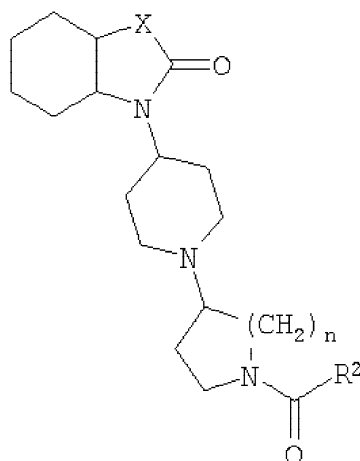
p равно 1, 2, 3 или 4; m равно 0, 1 или 2; n равно 1, 2;

X, Y и Z независимо выбраны из C(=O), NH, N-R, N, C, CH₂ и CH, где по меньшей мере один из X, Y и Z выбран из NH, N-R и N; где не более чем один из X, Y и Z представляет собой C(=O); и где Z не представляет собой C(=O);

Q представляет собой галоген, OH; и

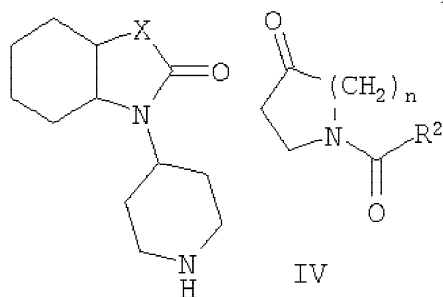
каждый R независимо представляет собой водород, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил или галогенированный C₁₋₆алкил.

69. Способ получения соединения формулы IA, включающий:



IA

взаимодействие соединения формулы IIIA с соединением формулы IV,



IV

IIIA

где R² выбран из водорода, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкиламино, ди-C₁₋₆алкиламино, C₆₋₁₀арила, C₆₋₁₀арилокси, C₂₋₉гетероарила, C₂₋₉гетероарилокси, C₃₋₅гетероциклоалкилокси, C₃₋₅гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арил-C₁₋₃алкокси, C₆₋₁₀арил-C₁₋₃алкила, C₂₋₉гетероарил-C₁₋₃алкокси, C₂₋₉гетероарил-C₁₋₃алкила, C₂₋₉гетероциклоалкил-C₁₋₃алкокси, C₃₋₅гетероциклоалкил-C₁₋₃алкила, C₃₋₆циклоалкила, C₃₋₆циклоалкилокси и C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₃алкила, C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₃алкокси, где указанные C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₁₋₆алкил-карбонил, C₁₋₆алкиламинокарбонил, C₆₋₁₀арил, C₂₋₉гетероарил, C₃₋₅гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил-C₁₋₃алкил, C₂₋₉гетероарил-C₁₋₃алкил, C₃₋₅гетероциклоалкил-C₁₋₃алкил,

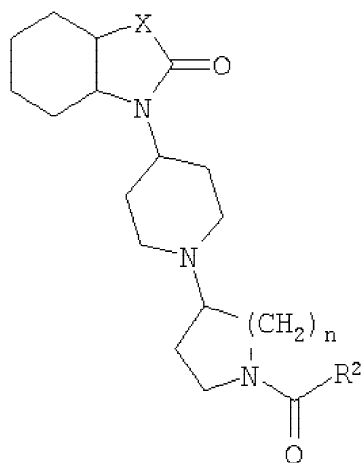
C_{3-6} циклоалкил и C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из фенила, C_{3-6} циклоалкила, C_{2-5} гетероциклоалкила, C_{2-5} гетероарила, -CN, -SR, -OR, -O(CH₂)_p-OR, R, -C(=O)-R, -CO₂R, -SO₂R, -SO₂NR₂, галогена, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_pNR₂ и -C(=O)-NR₂;

p равно 1, 2, 3 или 4; n равно 1, 2;

X независимо выбран из NH, N-R, CH₂ CHR и CRR'; и

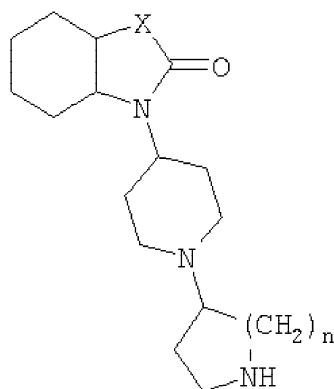
каждый R, R' независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или галогенированный C_{1-6} алкил.

70. Способ получения соединения формулы IA, включающий:



IA

взаимодействие соединения формулы V с соединением Q-C(=O)-R²,



VA

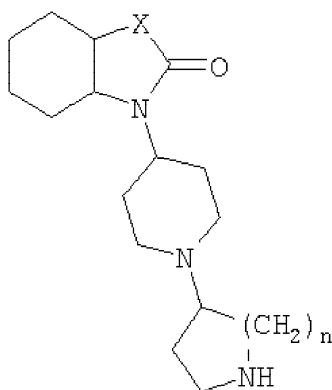
где R² выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, ди- C_{1-6} алкиламино, C_{6-10} арила, C_{6-10} арилокси, C_{2-9} гетероарила, C_{2-9} гетероарилокси, C_{3-5} гетероциклоалкилокси, C_{3-5} гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкокси, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкила, C_{2-9} гетероарил- C_{1-3} алкокси, C_{2-9} гетероарил- C_{1-3} алкила, C_{3-5} гетероциклоалкил- C_{1-3} алкокси, C_{3-5} гетероциклоалкил- C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкилокси и C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкокси, где указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{1-6} алкил-карбонил, C_{1-6} алкиламинокарбонил, C_{6-10} арил, C_{2-9} гетероарил, C_{3-6} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-3} алкил, C_{2-9} гетероарил- C_{1-3} алкил, C_{3-5} гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил и C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из фенила, C_{3-6} циклоалкила, C_{2-5} гетероциклоалкила, C_{2-5} гетероарила, -CN, -SR, -OR, -O(CH₂)_p-OR, R, -C(=O)-R, -CO₂R, -SO₂R, -SO₂NR₂, галогена, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_pNR₂ и -C(=O)-NR₂;

p равно 1, 2, 3 или 4; n равно 1, 2;

X независимо выбран из NH, N-R, CH₂ CHR и CRR'; и

каждый R, R' независимо представляет собой водород, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил или галогенированный C₁₋₆алкил, и Q представляет собой галоген или OH.

71. Соединение формулы VA, его фармацевтически приемлемая соль, диастереоизомер, энантиомер или их смесь:



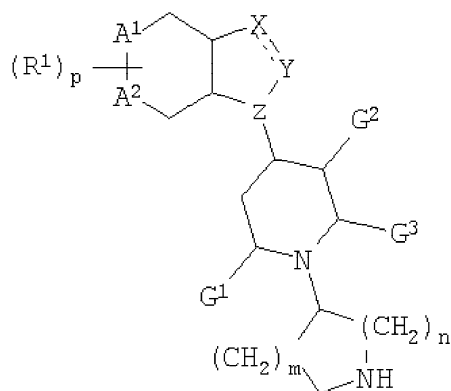
VA

где n равно 1, 2;

X независимо выбран из NH, N-R, CH₂ CHR и CRR'; и

каждый R, R' независимо представляет собой водород, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил или галогенированный C₁₋₆алкил.

72. Соединение формулы V, его фармацевтически приемлемая соль, диастереоизомер, энантиомер или их смесь:



V

где A¹ и A² независимо выбраны из -CH₂-, -CH(R)-, -N(R)- и -O-;

G¹, G² и G³ независимо выбраны из водорода, галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, гидрокси-C₁₋₆алкила, -CH₂-OR, галогенированного C₁₋₆алкила, -CONR²; или любые два из G¹, G² и G³ связаны вместе с образованием C₁₋₄алкиленовой мостиковой связи, а другой из G¹, G² и G³ независимо выбран из водорода, галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, гидрокси-C₁₋₆алкила, -CH₂-OR, галогенированного C₁₋₆алкила, -C(=O)NR²;

R¹ независимо выбран из водорода, галогена, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, -CN, -C(=O)-OR, -C(=O)-NR², гидрокси и C₁₋₆алкокси;

p равно 1, 2, 3 или 4; m равно 0, 1 или 2; n равно 1, 2;

X, Y и Z независимо выбраны из C(=O), NH, N-R, N, C, CH₂ и CH, где по меньшей

мере один из X, Y и Z выбран из NH, N-R и N; где не более чем один из X, Y и Z представляет собой C(=O); и где Z не представляет собой C(=O); и

каждый R независимо представляет собой водород, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил или галогенированный C₁₋₆алкил.

RU 2008147542 A

RU 2008147542 A