



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

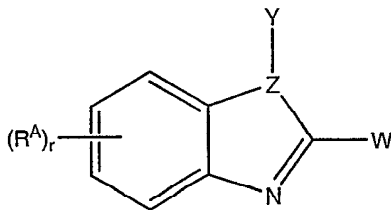
(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**(21), (22) Заявка: **2006118312/04**, **28.10.2004**(30) Конвенционный приоритет:
28.10.2003 US 60/515,088(43) Дата публикации заявки: **10.12.2007 Бюл. № 34**(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
29.05.2006(86) Заявка РСТ:
US 2004/036297 (28.10.2004)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/042497 (12.05.2005)

Адрес для переписки:
**129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Г.Б. Егоровой, рег.№ 513**

(71) Заявитель(и):
**ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)**(72) Автор(ы):
**УИЛСОН Дин М. (US),
ТЕРМИН Андреас П. (US),
ГОНСАЛЕС Хесус Э. III (US),
ЦИММЕРМАНН Николе (US),
ЧЖАН Юлянь (US),
ФЭННИНГ Лев Т. Д. (US)**(54) **БЕНЗИМИДАЗОЛЫ, ПОЛЕЗНЫЕ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ ИОННЫХ КАНАЛОВ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I

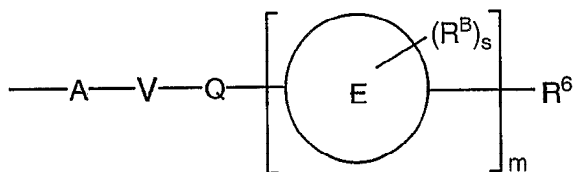
**I**

или его фармацевтически приемлемая соль,

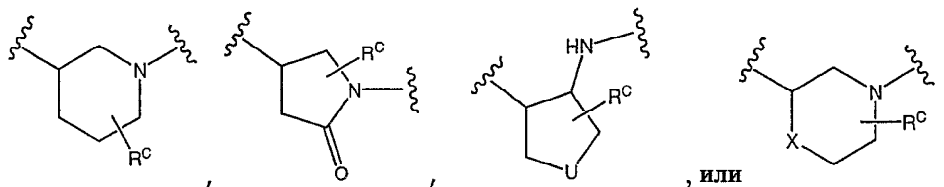
где r равно 0-4;

Z обозначает O, N или CH;

Y и W независимо выбирают из водорода, остатка формулы Ia:

**Ia**

где А обозначает -Т-NH-,



где Т обозначает связь или С₁₋₆ линейную или разветвленную алифатическую цепь, где метиленовая единица в Т необязательно заменена на С₃₋₆ циклоалифатическую группу;

U обозначает -CH₂- или -CH₂CH₂-;

X обозначает N-C₁₋₄алкил, NH, O, S, S(O) или SO₂; и

в каждом случае R^C независимо представляет M-R^X, где M обозначает связь или С₁₋₆ алкилиденную цепь, где до двух несоседних метиленовых единиц в M необязательно заменены на C(O), CO₂, C(O)C(O), C(O)NR, OC(O)NR, NRNR, NRNRC(O), NRC(O), NRCO₂, NRC(O)NR, S(O), SO₂, NRSO₂, SO₂NR, NRSO₂NR, O, S или NR,

R^X обозначает R', галоген, NO₂ или CN; где в каждом случае R' независимо выбирают из водорода или необязательно замещенной группы, выбранной из С₁₋₈ алифатической группы, С₆₋₁₀ арила, гетероарильного кольца, содержащего 5-10 атомов в кольце, или гетероциклического кольца, содержащего 3-10 атомов в кольце, или R и R' вместе с атомом(ами), к которому(ым) они присоединяются, или два R' вместе с атомом(ами), к которому(ым) они присоединяются, образуют 5-8-членное циклоалкильное, гетероциклическое, арильное или гетероарильное кольцо, включающее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, кислорода или серы;

V обозначает связь, -C(O)- или -S(O)₂-;

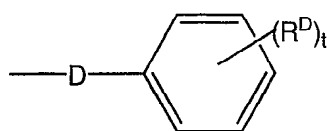
Q обозначает связь или С₁₋₄ алкилиденную цепь, где до двух несоседних метиленовых единиц в Q необязательно заменены на -O-, -NH- или -S-;

m равен 0 или 1;

кольцо E обозначает С₆₋₁₀ арил, 5-10-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, кислорода или серы, или 3-10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, кислорода или серы,

s равен 0-5;

или остатка формулы Ib



Ib

где D обозначает -С₁₋₆алкил- или связь;

t равен 0-5;

в каждом случае R независимо выбирают из водорода или необязательно замещенной С₁₋₆ алифатической группы;

в каждом случае R^A, R^B и R^D независимо выбирают из R¹, R², R³, R⁴ или R⁵, где R¹ обозначает оксогруппу, R⁶ или (С₁₋₄алифатическая цепь)_n-J, где n равен 0-1;

J обозначает галоген, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OH, SR⁶, S(O)R⁶, SO₂R⁶, NH₂, NHR⁶, N(R⁶)₂, NR⁶R⁸, C(O)OH, C(O)OR⁶ или OR⁶; или

два R¹ на соседних атомах кольца вместе образуют 1,2-метилендиокси или 1,2-этилендиокси;

R² обозначает С₁₋₆алифатическую цепь, необязательно замещенную заместителями, в количестве до двух, необязательно выбранными из R¹, R⁴ или R⁵;

R³ обозначает С₃₋₈циклоалифатическое, С₆₋₁₀арильное, 5-10-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, кислорода

или серы, или 3-10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, кислорода или серы, где R^3 необязательно замещен в количестве до трех заместителями, независимо выбранными из R^1 , R^2 , R^4 или R^5 ;

R^4 обозначает OR^5 , OR^6 , $OC(O)R^6$, $OC(O)R^5$, $OC(O)OR^6$, $OC(O)OR^5$, $OC(O)N(R^6)_2$, $OC(O)N(R^5)_2$, $OC(O)N(R^6R^5)$, SR^6 , SR^5 , $S(O)R^6$, $S(O)R^5$, SO_2R^6 , SO_2R^5 , $SO_2N(R^6)_2$, $SO_2N(R^5)_2$, $SO_2NR^5R^6$, SO_3R^6 , SO_3R^5 , $C(O)R^5$, $C(O)OR^5$, $C(O)R^6$, $C(O)OR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, $C(O)N(R^5)_2$, $C(O)N(R^5R^6)$, $C(O)N(OR^6)R^6$, $C(O)N(OR^5)R^6$, $C(O)N(OR^6)R^5$, $C(O)N(OR^5)R^5$, $C(NOR^6)R^6$, $C(NOR^6)R^5$, $C(NOR^5)R^6$, $C(NOR^5)R^5$, $N(R^6)_2$, $N(R^5)_2$, $N(R^5R^6)$, $NR^5C(O)R^5$, $NR^6C(O)R^6$, $NR^6C(O)R^5$, $NR^6C(O)OR^6$, $NR^5C(O)OR^6$, $NR^6C(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NR^6C(O)N(R^6)_2$, $NR^6C(O)NR^5R^6$, $NR^6C(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)N(R^6)_2$, $NR^5C(O)NR^5R^6$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $NR^6SO_2R^6$, $NR^6SO_2R^5$, $NR^5SO_2R^5$, $NR^6SO_2N(R^6)_2$, $NR^6SO_2NR^5R^6$, $NR^6SO_2N(R^5)_2$, $NR^5SO_2NR^5R^6$, $NR^5SO_2N(R^5)_2$, $N(OR^6)R^6$, $N(OR^6)R^5$, $N(OR^5)R^5$ или $N(OR^5)R^6$;

R^5 обозначает C_{3-8} циклоалифатическое, C_{6-10} арильное, 5-10-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, кислорода или серы, или 3-10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, кислорода или серы, где R^5 необязательно замещен в количестве до трех R^1 заместителями;

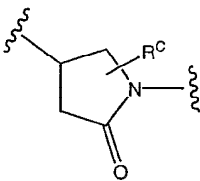
R^6 обозначает R, необязательно замещенный R^7 , где

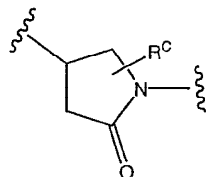
R^7 обозначает C_{3-8} циклоалифатическое, C_{6-10} арильное, 5-10-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, кислорода или серы, или 3-10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, кислорода или серы, где R^7 необязательно замещен в количестве до двух заместителями, независимо выбранными из R, 1,2-метилendiокси, 1,2-этилendiокси или $(CH_2)_n-G$, где G выбирают из галогена, CN, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , OH S-алифатической группы, S(O)-алифатической группы, SO_2 -алифатической группы, NH_2 , N-алифатической группы, N(алифатической группы) $_2$, N(алифатической группы) R^8 , COOH, C(O)O(-алифатической группы или O-алифатической группы);

R^8 обозначает аминозащитную группу;

при условии, что только один из Y и W описывается формулой Ia или Ib, а другой из Y и W обозначает водород;

и где

а) в том случае, когда Z обозначает N, Y обозначает водород, W описывается формулой Ia, A обозначает  и V и Q, каждый, обозначает связь, то



(i) в том случае, когда r равен 1 и R^A обозначает метил в

C-5 или C-6 положении бензимидазольного кольца,

то E не обозначает:

незамещенный фенил;

фенил, замещенный в ортоположении метилом, OMe или OEt; или

фенил, замещенный в параположении OMe или метилом; и

(ii) в том случае, когда r равен 0, то E не обозначает:

незамещенный фенил;

незамещенный нафтил;

фенил, замещенный в параположении OEt, Br, OH или OMe;

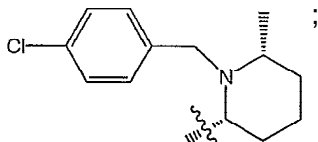
фенил, замещенный в метаположении хлором; или

фенил, замещенный в ортоположении метилом;

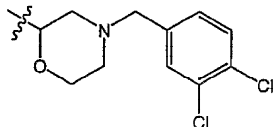
(b) в том случае, когда Z обозначает N, Y обозначает водород, W описывается

формулой Ia, Q обозначает $-\text{NHCH}_2-$, r равен 0 и V обозначает $\text{C}(\text{O})$, то:

(i) в том случае, когда A обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$,
то E не обозначает



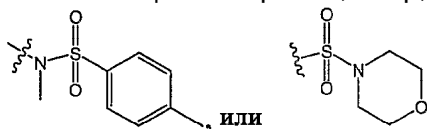
(ii) в том случае, когда A обозначает $-\text{CH}_2\text{NH}-$,
то E не обозначает



(с) в том случае, когда Z обозначает С, W обозначает водород, Y описывается формулой Ia, r равен 0, A обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, V обозначает $\text{C}(\text{O})$, Q обозначает $-\text{CH}_2\text{O}-$ и E обозначает фенил, то

(i) s не равен 0;

(ii) когда s равен 1, R^{B} не обозначает незамещенный фенил, хлор, ОМе, метил, бром, в параположении;



цианогруппу или ОМе в ортоположении; или метил в метаположении;

(iii) в том случае, когда s равен 2,

R^{B} не обозначает дихлор в орто/параположениях; и

(iv) в том случае, когда s равен 3,

R^{B} не обозначает 2,3,4-триметокси или 2,4,5-трихлор; и где

а) в том случае, когда Z обозначает N, W описывается формулой Ia, A обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, V обозначает $-\text{C}(\text{O})-$, Q обозначает $-\text{CH}_2\text{O}-$ и кольцо E обозначает фенил, то R^{A} не обозначает $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, C_{1-4} алкил, метокси или нитро ни по отдельности, ни в сочетании;

б) в том случае, когда Z обозначает N, W описывается формулой Ia, A обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, V обозначает $-\text{C}(\text{O})-$, Q обозначает связь и кольцо E обозначает фенил, то R^{A} не обозначает $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, C_{1-4} алкил, метокси или нитро ни по отдельности, ни в сочетании;

с) в том случае, когда Z обозначает N, W описывается формулой Ia, A обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, V обозначает $-\text{C}(\text{O})-$, Q обозначает связь и кольцо E обозначает фенил, то R^{A} не обозначает 4-амино или 4-метоксикарбонил;

д) в том случае, когда Z обозначает N, W описывается формулой Ia, A обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, V обозначает $-\text{C}(\text{O})-$ и Q обозначает связь, то кольцо E не может быть -2-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксином);

е) в том случае, когда Z обозначает N, W описывается формулой Ia, A обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, V обозначает $-\text{C}(\text{O})-$ и Q обозначает $-\text{CH}_2\text{O}-$, то кольцо E не может быть -6-(4-диметил-2H-хромен-2-оном);

ф) в том случае, когда Z обозначает N, W описывается формулой Ia, A обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, V обозначает $-\text{C}(\text{O})-$ и Q обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, то кольцо E не может быть незамещенным фенилом;

г) в том случае, когда Z обозначает N, W описывается формулой Ia, A обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, V обозначает $-\text{C}(\text{O})-$ и Q обозначает связь, то кольцо E не может быть незамещенным тиенилом;

h) в том случае, когда Z обозначает N, W описывается формулой Ia, A обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, V обозначает $-\text{C}(\text{O})-$, Q обозначает $-\text{CH}_2\text{O}-$ и кольцо E обозначает фенил, то R^{A} не может быть фенилом в 4 положении;

i) в том случае, когда Z обозначает N, W описывается формулой Ia, A

обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, V обозначает $-\text{C}(\text{O})-$ и Q обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, то кольцо E не может быть 2-изоиндолин-1,3-дионом;

j) в том случае, когда Z обозначает N, W описывается формулой Ia, A обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, V обозначает $-\text{C}(\text{O})-$, Q обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ и кольцо E обозначает фенил, то R^A не может быть фенилом в 4 положении;

к) в том случае, когда Z обозначает N, W описывается формулой Ia, A обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, V обозначает $-\text{C}(\text{O})-$ и Q обозначает связь, то кольцо E не может быть незамещенным адамантилом;

l) в том случае, когда Z обозначает N, W описывается формулой Ia, A обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, V обозначает $-\text{C}(\text{O})-$, Q обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ и кольцо E обозначает фенил, то R^B не обозначает $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, C_{1-4} алкил, метокси, незамещенный фенил, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ фенил или нитрогруппу ни по отдельности, ни в сочетании;

м) в том случае, когда Z обозначает N, W описывается формулой Ia, A обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, V обозначает $-\text{C}(\text{O})-$, Q обозначает $-\text{CH}=\text{CH}-$ и кольцо E обозначает фенил, то R^B не обозначает $-\text{Cl}$ в орто-положении; и

н) в том случае, когда Z обозначает N, W описывается формулой Ia, A обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, V обозначает $-\text{SO}_2-$, Q обозначает связь и кольцо E обозначает фенил, то R^B не может быть хлором.

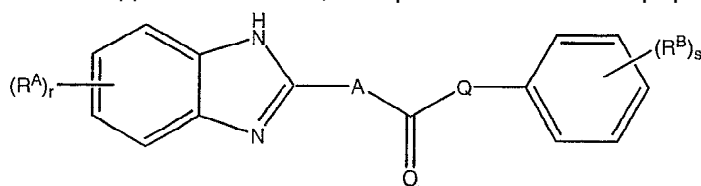
2. Соединение по п.1, в котором

A обозначает $-\text{T}-\text{NR}^6-$, где T обозначает C_{1-6} линейную или разветвленную алифатическую цепь;

Q обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$ или $-\text{CH}_2\text{S}-$ и

кольцо E выбирают из фенила, нафтила, пиридила, тиенила, фуранила, хинолинила или бензофуранила.

3. Соединение по п.1, которое описывается формулой IIa:



IIa

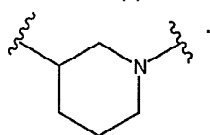
или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.3, в котором

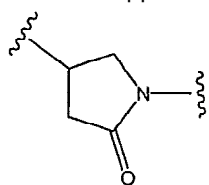
Q обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$ или $-\text{CH}_2\text{S}-$;

A обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}-$ и каждый R^B обозначает независимо OR^6 , $\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, галоген, R^6 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ или NO_2 .

5. Соединение по п.3, в котором A обозначает

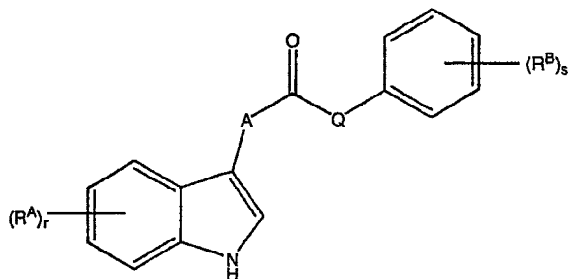


6. Соединение по п.3, в котором A обозначает



7. Соединение по п.3, в котором A обозначает $-\text{T}-\text{NH}-$, где T обозначает C_{1-6} линейную или разветвленную алифатическую цепь и где метиленовая единица в T заменена на C_{3-6} циклоалифатическую группу.

8. Соединение по п.1, где указанное соединение имеет формулу III



III

или его фармацевтически приемлемая соль.

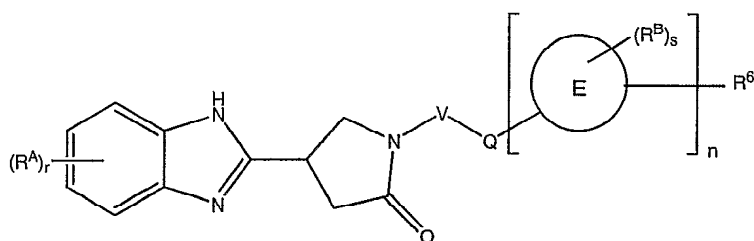
9. Соединение по п.8, в котором

Q обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$ или $-\text{CH}_2\text{S}-$;

A обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}-$ и

каждый R^B обозначает независимо OR^6 , $\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, галоген, R^6 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ или NO_2 .

10. Соединение по п.1, где указанное соединение описывается формулой IV



IV

или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п.10, в котором кольцо E обозначает фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, кислорода или серы, или 3-7-членное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, кислорода или серы.

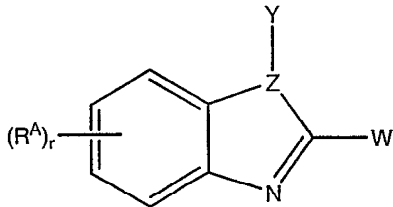
12. Соединение по п.11, в котором

Q обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$ или $-\text{CH}_2\text{S}-$.

13. Композиция, содержащая соединение формулы I и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель.

14. Способ лечения или ослабления тяжести заболевания, расстройства или состояния, выбранного из острой, хронической, невропатической боли или боли при воспалении, боли при раке бедра; хронической костной боли незлокачественного характера; ревматоидного артрита; остеоартрита; спинального стеноза; невропатической боли в пояснице; миофасциального болевого синдрома; фибромиалгии; боли в височно-нижнечелюстном суставе; хронической висцеральной боли, включая абдоминальную боль; боли при панкреатите; боли при синдроме раздраженного кишечника (IBS); хронической головной боли; мигрени; головной боли, связанной с давлением, включая кластерные головные боли; хронической невропатической боли, включая постгерпетическую невралгию; диабетической невропатии; ВИЧ-ассоциированной невропатии; невралгии тройничного нерва; невропатии Шарко-Мари-Тута; наследственных сенсорных невропатий; повреждения периферического нерва; болезненных невром; эктопических проксимальных и дистальных разрядах; радикулопатии; невропатической боли, вызванной химиотерапией; невропатической боли, вызванной радиотерапией; боли после мастэктомии; центральной боли; боли, возникающей в результате повреждения спинного мозга; боли после удара (инсульта); таламической боли; комплексного регионального болевого синдрома; фантомной боли; некупируемой боли; острой боли, острой послеоперационной боли; острой мышечно-скелетной боли; суставной боли; механической боли в пояснице; боли в области шеи; тендините; боли при

повреждении/физической нагрузке; острой висцеральной боли, включающей абдоминальную боль; пиелонефрита; аппендицита; холецистита; непроходимости кишечника; грыжи и т.п.; боли в области грудной клетки, включая сердечную боль; боли в области таза, почечных колик, острой акушерской боли, включая родовые схватки; боли при кесаревом сечении; боли при остром воспалении, боли при ожоге и травме; острой перемежающейся боли, включая эндометриоз; острой боли при опоясывающем герпесе; серповидноклеточной анемии; острого панкреатита; пронизывающей боли; боли в области лица, включая боль при синусите, зубную боль; боли при рассеянном склерозе (РС); боли при депрессии; боли при лепре; боли при болезни Бехчета; болезненного ожирения; боли при флебите; боли при синдроме Гийена-Барре; боли в области ног и кончиков пальцев; синдрома Хаглунда; боли при эритромегалгии; боли при болезни Фабри; болезни мочевого пузыря и урогенитального заболевания, включая недержание мочи; гиперактивности мочевого пузыря; синдрома болезненности мочевого пузыря; интерстициального цистита (ИЦ (IC)); или простатита; артрита, мигрени, кластерных головных болей, невралгии тройничного нерва, герпетической невралгии, общих невралгий, эпилепсии или эпилептического состояния, нейродегенеративного расстройства, психиатрического расстройства, такого как тревога и депрессия, миотонии, аритмии, двигательного расстройства, нейроэндокринного расстройства, атаксии, рассеянного склероза, синдрома раздраженного кишечника или недержания, включающий стадию введения указанному пациенту эффективного количества соединения формулы I:

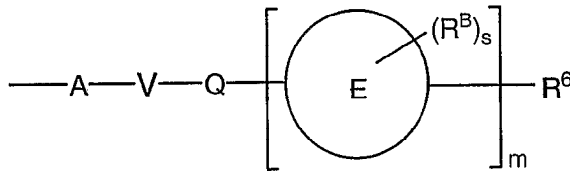


I

или его фармацевтически приемлемой соли,
где r равен 0-4

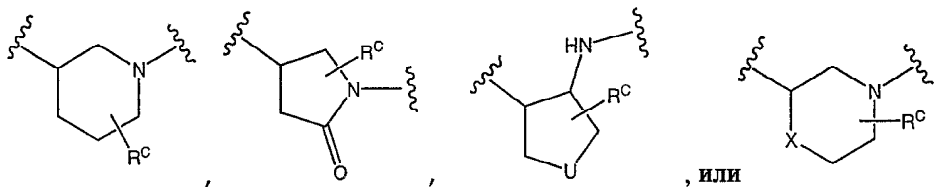
Z обозначает O, N или CH;

Y и W независимо выбирают из водорода, остатка формулы Ia:



Ia

где A обозначает -T-NH-,



где T обозначает связь или C₁₋₆ линейную или разветвленную алифатическую цепь, где метиленовая единица в T необязательно заменена на C₃₋₆ циклоалифатическую группу;

U обозначает -CH₂- или -CH₂CH₂-;

X обозначает N-C₁₋₄алкил, NH, O, S, S(O) или SO₂;

в каждом случае R^C независимо представляет M-R^X; где

M обозначает связь или C₁₋₆ алкилиденную цепь, где до двух несоседних метиленовых единиц в M необязательно заменены на C(O), CO₂, C(O)C(O), C(O)NR, OC(O)NR, NRNR,

NRNRC(O), NRC(O), NRCO₂, NRC(O)NR, S(O), SO₂, NRSO₂, SO₂NR, NRSO₂NR, O, S или NR,

R^x обозначает R', галоген, NO₂ или CN; где в каждом случае R' независимо выбирают из водорода или необязательно замещенной группы, выбранной из C₁₋₈алифатической группы, C₆₋₁₀ арила, гетероарильного кольца, содержащего 5-10 атомов в кольце, или гетероциклического кольца, содержащего 3-10 атомов в кольце, или R и R' вместе с атомом(ами), к которому(ым) они присоединяются, или два R' вместе с атомом(ами), к которому(ым) они присоединяются, образуют 5-8-членное циклоалкильное, гетероциклическое, арильное или гетероарильное кольцо, включающее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, кислорода или серы;

V обозначает связь, -C(O)- или -S(O)₂-;

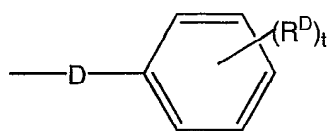
Q обозначает связь или C₁₋₄ алкилиденную цепь, где до двух несоседних метиленовых единиц в Q необязательно заменены на -O-, -NH- или -S-;

m равен 0 или 1;

кольцо E обозначает C₆₋₁₀ арильное, 5-10-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, кислорода или серы, или 3-10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, кислорода или серы;

s равен 0-5;

или остатка формулы Ib:



Ib

где D обозначает -C₁₋₆алкил- или связь;

t равен 0-5;

в каждом случае R независимо выбирают из водорода или необязательно замещенной C₁₋₆ алифатической группы;

в каждом случае R^A, R^B и R^D независимо выбирают из R¹, R², R³, R⁴ или R⁵, где R¹ обозначает оксо, R⁶ или (C₁₋₄алифатическая цепь)_n-J, где n равен 0-1;

J обозначает галоген, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OH, SR⁶, S(O)R⁶, SO₂R⁶, NH₂, NHR⁶, N(R⁶)₂, NR⁶R⁸, C(O)OH, C(O)OR⁶ или OR⁶; или

два R¹ на смежных атомах кольца вместе образуют 1,2-метилендиокси или 1,2-этилендиокси;

R² обозначает C₁₋₆алифатическую цепь, необязательно замещенную заместителями, в количестве до двух, независимо выбранными из R¹, R⁴ или R⁵;

R³ обозначает C₃₋₈циклоалифатическое, C₆₋₁₀арильное, 5-10-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, кислорода или серы, или 3-10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, кислорода или серы, где R³ необязательно замещен в количестве до трех заместителями, независимо выбранными из R¹, R², R⁴ или R⁵;

R⁴ обозначает OR⁶, OR⁶, OC(O)R⁶, OC(O)R⁵, OC(O)OR⁶, OC(O)OR⁵, OC(O)N(R⁶)₂, OC(O)N(R⁵)₂, OC(O)N(R⁶R⁵), SR⁶, SR⁵, S(O)R⁶, S(O)R⁵, SO₂R⁶, SO₂R⁵, SO₂N(R⁶)₂, SO₂N(R⁵)₂, SO₂NR⁵R⁶, SO₃R⁶, SO₃R⁵, C(O)R⁵, C(O)OR⁵, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, C(O)N(R⁶)₂, C(O)N(R⁵)₂, C(O)N(R⁵R⁶), C(O)N(OR⁶)R⁶, C(O)N(OR⁵)R⁶, C(O)N(OR⁶)R⁵, C(O)N(OR⁵)R⁵, C(NOR⁶)R⁶, C(NOR⁶)R⁵, C(NOR⁵)R⁶, C(NOR⁵)R⁵, N(R⁶)₂, N(R⁵)₂, N(R⁵R⁶), NR⁵C(O)R⁵, NR⁶C(O)R⁶, NR⁶C(O)R⁵, NR⁶C(O)OR⁶, NR⁵C(O)OR⁶, NR⁶C(O)OR⁵, NR⁵C(O)OR⁵, NR⁶C(O)N(R⁶)₂, NR⁶C(O)NR⁵R⁶, NR⁶C(O)N(R⁵)₂, NR⁵C(O)N(R⁶)₂, NR⁵C(O)NR⁵R⁶, NR⁵C(O)N(R⁵)₂, NR⁶SO₂R⁶, NR⁶SO₂R⁵, NR⁵SO₂R⁵, NR⁶SO₂N(R⁶)₂, NR⁶SO₂NR⁵R⁶, NR⁶SO₂N(R⁵)₂, NR⁵SO₂NR⁵R⁶, NR⁵SO₂N(R⁵)₂, N(OR⁶)R⁶, N(OR⁶)R⁵, N(OR⁵)R⁵ или N(OR⁵)R⁶;

R⁵ обозначает C₃₋₈циклоалифатическое, C₆₋₁₀арильное, 5-10-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, кислорода или серы, или 3-10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, кислорода или серы, где R⁵ обязательно замещен в количестве до трех R¹ заместителями;

R⁶ обозначает R, обязательно замещенный R⁷, где

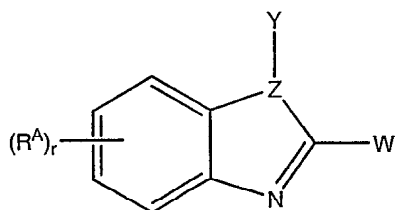
R⁷ обозначает C₃₋₈циклоалифатическое, C₆₋₁₀арильное, 5-10-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, кислорода или серы, или 3-10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, кислорода или серы, где R⁷ обязательно замещен в количестве до двух заместителями, выбранными из R, 1,2-метилендиокси, 1,2-этилендиокси или (CH₂)_n-G, где G выбирают из галогена, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OH, S-алифатической группы, S(O)-алифатической группы, SO₂-алифатической группы, NH₂, N-алифатической группы, N(алифатической группы)₂, N(алифатической группы)R⁸, COOH, C(O)O(-алифатической группы или O-алифатической группы);

R⁸ обозначает аминозащитную группу;

при условии, что только один из Y и W описывается формулой Ia или Ib, а другой из Y и W обозначает водород.

15. Способ по п.14, где указанное заболевание, состояние или расстройство представляют собой острую, хроническую невропатическую боль или боль при воспалении.

16. Способ ингибирования активности NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 или CaV2.2 (a) у пациента; или (b) в биологическом образце; где указанный способ включает введение указанному пациенту или контактирование указанного биологического образца с соединением формулы I:

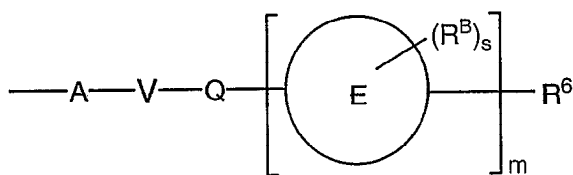


I

или его фармацевтически приемлемой солью, где r равен 0-4;

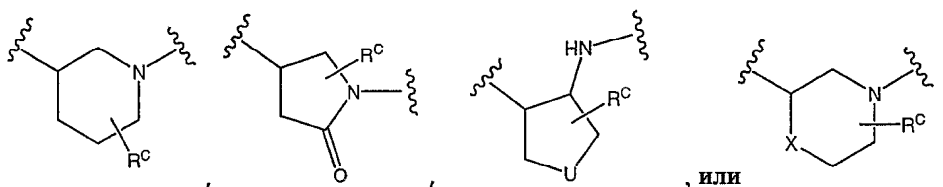
Z обозначает O, N или CH;

Y и W независимо выбирают из водорода, остатка формулы Ia:



Ia

где A обозначает -T-NH-,



где T обозначает связь или C₁₋₆ линейную или разветвленную алифатическую цепь, где метиленовая единица в T обязательно заменена на C₃₋₆ циклоалифатическую группу;

U обозначает -CH₂- или -CH₂CH₂-;

X обозначает N-C₁₋₄алкил, NH, O, S, S(O) или SO₂;
в каждом случае R^C независимо представляет M-R^X; где

M обозначает связь или C₁₋₆ алкилиденовую цепь, где до двух несоседних метиленовых единиц в M необязательно заменены на C(O), CO₂, C(O)C(O), C(O)NR, OC(O)NR, NRNR, NRNRC(O), NRC(O), NRCO₂, NRC(O)NR, S(O), SO₂, NRSO₂, SO₂NR, NRSO₂NR, O, S или NR, и

R^X обозначает R', галоген, NO₂ или CN; где

в каждом случае R' независимо выбирают из водорода или необязательно замещенной группы, выбранной из C₁₋₈алифатической группы, C₆₋₁₀ арила, гетероарильного кольца, содержащего 5-10 атомов в кольце, или гетероциклического кольца, содержащего 3-10 атомов в кольце, или R и R' вместе с атомом(ами), к которому(ым) они присоединяются, или два R' вместе с атомом(ами), к которому(ым) они присоединяются, образуют 5-8-членное циклоалкильное, гетероциклическое, арильное или гетероарильное кольцо, включающее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, кислорода или серы;

V обозначает связь, -C(O)- или -S(O)₂-;

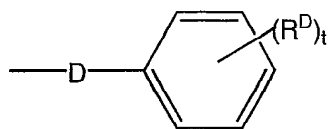
Q обозначает связь или C₁₋₄ алкилиденовую цепь, где до двух несоседних метиленовых единиц в Q необязательно заменены на -O-, -NH- или -S-;

m равен 0 или 1;

кольцо E обозначает C₆₋₁₀ арил, 5-10-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, кислорода или серы; или 3-10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, кислорода или серы;

s равен 0-5;

или остатка формулы Ib:



Ib

где D обозначает -C₁₋₆алкил- или связь;

t равен 0-5;

в каждом случае R независимо выбирают из водорода или необязательно замещенной C₁₋₆ алифатической группы;

в каждом случае R^A, R^B и R^D независимо выбирают из R¹, R², R³, R⁴ или R⁵, где R¹ обозначает оксо, R⁶ или (C₁₋₄алифатическая цепь)_n-J, где n равен 0-1;

J обозначает галоген, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OH, SR⁶, S(O)R⁶, SO₂R⁶, NH₂, NHR⁶, N(R⁶)₂, NR⁶R⁸, C(O)OH, C(O)OR⁶ или OR⁶; или

два R¹ на смежных атомах кольца вместе образуют 1,2-метилендиокси или 1,2-этилендиокси;

R² обозначает C₁₋₆алифатическую цепь, необязательно замещенную заместителями, в количестве до двух, независимо выбранными из R¹, R⁴ или R⁵;

R³ обозначает C₃₋₈циклоалифатическое, C₆₋₁₀арильное, 5-10-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, кислорода или серы, или 3-10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, кислорода или серы, где R³ необязательно замещен в количестве до трех заместителями, независимо выбранными из R¹, R², R⁴ или R⁵;

R⁴ обозначает OR⁵, OR⁶, OC(O)R⁶, OC(O)R⁵, OC(O)OR⁶, OC(O)OR⁵, OC(O)N(R⁶)₂, OC(O)N(R⁵)₂, OC(O)N(R⁶R⁵), SR⁶, SR⁵, S(O)R⁶, S(O)R⁵, SO₂R⁶, SO₂R⁵, SO₂N(R⁶)₂, SO₂N(R⁵)₂, SO₂NR⁵R⁶, SO₃R⁶, SO₃R⁵, C(O)R⁵, C(O)OR⁵, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, C(O)N(R⁶)₂, C(O)N(R⁵)₂, C(O)N(R⁵R⁶), C(O)N(OR⁶)R⁶, C(O)N(OR⁵)R⁶, C(O)N(OR⁶)R⁵, C(O)N(OR⁵)R⁵, C(NOR⁶)R⁶, C(NOR⁶)R⁵, C(NOR⁵)R⁶, C(NOR⁵)R⁵, N(R⁶)₂, N(R⁵)₂, N(R⁵R⁶), NR⁵C(O)R⁵,

$\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^6$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^5$, $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^5$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{N}(\text{OR}^6)\text{R}^6$, $\text{N}(\text{OR}^6)\text{R}^5$, $\text{N}(\text{OR}^5)\text{R}^5$ или $\text{N}(\text{OR}^5)\text{R}^6$;

R^5 обозначает C_{3-8} циклоалифатическое, C_{6-10} арильное, 5-10-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, кислорода или серы, или 3-10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, кислорода или серы, где R^5 необязательно замещен в количестве до трех R^1 заместителями;

R^6 обозначает R, необязательно замещенный R^7 , где

R^7 обозначает C_{3-8} циклоалифатическое, C_{6-10} арильное, 5-10-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, кислорода или серы, или 3-10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, кислорода или серы, где R^7 необязательно замещен в количестве до двух заместителями, независимо выбранными из R, 1,2-метилendiокси, 1,2-этилендиокси или $(\text{CH}_2)_n\text{-G}$, где G выбирают из галогена, CN, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , OH, S-алифатической группы, S(O)-алифатической группы, SO_2 -алифатической группы, NH_2 , N-алифатической группы, N(алифатической группы) $_2$, N(алифатической группы) R^8 , COOH, C(O)O(-алифатической группы или O-алифатической группы); и

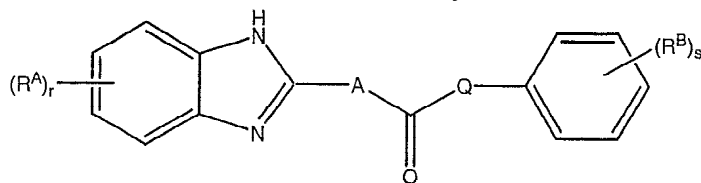
R^8 обозначает аминозащитную группу;

при условии, что только один из Y и W описывается формулой Ia или Ib, а другой из Y и W обозначает водород.

17. Способ по п. 14 или 16, где A обозначает $-\text{T-NR}^6-$, где T обозначает C_{1-6} линейную или разветвленную алифатическую цепь; Q обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$ или $-\text{CH}_2\text{S}-$ и кольцо E выбирают из фенила, нафтила, пиридила, тиенила, фуранила, хинолинила или бензофуранила.

18. Способ по п.17, где каждый R^B выбирают независимо из OR^6 , $\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, галогена, R^6 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ или NO_2 .

19. Способ по п.14 или 16, где указанное соединение описывается формулой IIa:



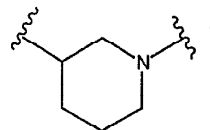
IIa

или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

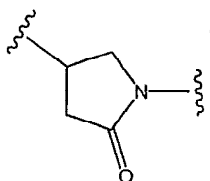
20. Способ по п.19, где Q обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$ или $-\text{CH}_2\text{S}-$; A обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}-$ и

каждый R^B обозначает независимо OR^6 , $\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, галоген, R^6 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ или NO_2 .

21. Способ по п.19, где A обозначает



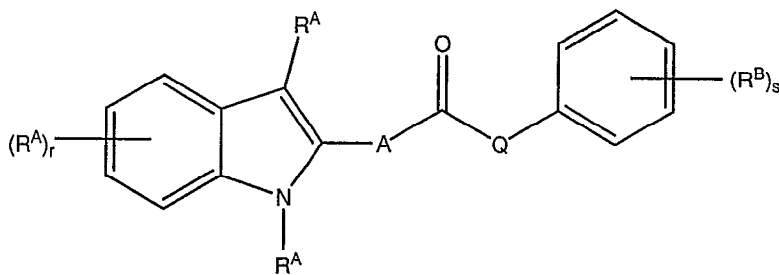
22. Способ по п.19, где A обозначает



23. Способ по п.19, в соответствии с которым A обозначает $-\text{T-NH}-$, где T обозначает C_{1-6}

линейную или разветвленную алифатическую цепь и где указанная метиленовая единица в Т заменена на C₃₋₆ циклоалифатическую группу.

24. Способ по п.14 или 16, где указанное соединение описывается формулой III

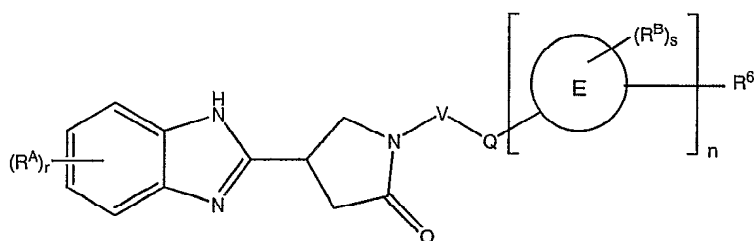


III

или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

25. Способ по п. 24, где Q обозначает -CH₂CH₂O-, -CH₂O-, -OCH₂-, -OCH₂CH₂-, -CH(CH₃)O-, -NHCH₂-, -C(CH₃)₂O- или -CH₂S-; A обозначает -CH₂CH₂N(CH₃)-, -CH₂CH₂NH-, -CH₂NH- или -CH₂CH(CH₃)NH- и каждый R^B обозначает независимо OR⁶, N(R⁶)₂, NR⁶C(O)R⁶, галоген, R⁶, C(O)R⁶ или NO₂.

26. Способ по п.14 или 16, где указанное соединение описывается формулой IV:



IV

или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

27. Способ по п.26, где кольцо E обозначает фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, кислорода или серы, или 3-7-членное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, кислорода или серы.

28. Способ по п.27, где

Q обозначает -CH₂CH₂O-, -CH₂O-, -OCH₂-, -OCH₂CH₂-, -CH(CH₃)O-, -NHCH₂-, -C(CH₃)₂O- или -CH₂S-.

29. Способ по п.19, где A обозначает -CH₂CH₂NH-, Q обозначает -CH₂O- и каждый R^B обозначает независимо C₁₋₆алифатическую группу, -CHO или галоген.

30. Способ по п.19, где A обозначает -CH₂CH₂NH-, Q обозначает -CH=CH-, -CH₂O- или -NHCH₂- и каждый R^B обозначает независимо CN, C₁₋₆алифатическую группу, -N(R⁶)₂ или галоген.

31. Способ по п.19, где A обозначает -CH₂CH₂NH- или -CH(CH₃)NH-; Q обозначает -CH₂O-; каждый R^B обозначает независимо C₁₋₆алифатическую группу, -N(R⁶)₂, -C(O)R⁶ или галоген.

32. Способ по п.19, где A обозначает -CH₂CH₂NH-; Q обозначает -CH₂O-, -NHCH₂- или -CH(CH₃)O-; каждый R^B обозначает независимо C₁₋₆алифатическую группу, -OR⁶ или галоген.

33. Способ по п.19, где A обозначает -CH₂CH₂NH- или -CH₂CH(CH₃)NH-; Q обозначает -CH₂O-, -NHCH₂-, -NH-, -CH(CH₃)O- или -C(CH₃)₂O-; каждый R^B обозначает независимо C₁₋₆алифатическую группу, -OR⁶ или галоген.

34. Способ по п.19, где A обозначает -CH₂CH₂NH-; Q обозначает -CH₂O-; каждый R^B обозначает независимо метил, фтор или хлор.

35. Способ по п.19, где A обозначает -CH₂CH₂NH-; Q обозначает -CH₂O-; каждый R^B обозначает независимо метил, бром или хлор.