РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2006 106 710** (13) **A**

(51) МПК
C07D 239/94 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: **2006106710/04, 05.08.2004**

(30) Конвенционный приоритет:
05.08.2003 US 60/493,036

(43) Дата публикации заявки: **20.09.2007 Бюл. № 26**

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу:
06.03.2006

(86) Заявка PCT:
US 2004/025559 (05.08.2004)

(87) Публикация PCT:
WO 2005/014558 (17.02.2005)

Адрес для переписки:
**129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Миц**

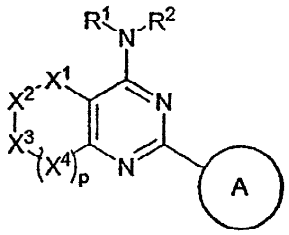
(71) Заявитель(и):
**ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)**

(72) Автор(ы):
**ВАН Цзянь (US),
ЧЖАН Юлянь (US),
ГОНСАЛЕС Хесус Э. III (US),
МАРТИНБОРО Эстер (US),
ЦИММЕРМАН Николе (US),
УИЛСОН Дин М. (US),
ТЕРМИН Андреас П. (US),
НЬЮБЕРТ Тимоти Д. (US)**

(54) КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПИРИМИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ПОТЕНЦИАЛОЗАВИСИМЫХ ИОННЫХ КАНАЛОВ

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где

p представляет 0, 1 или 2;

X^1, X^2, X^3 и X^4 каждый независимо выбирают из NR^3, C=O, CHR^4, S, O, S=O или SO_2;

R^1 и R^2 каждый независимо представляет водород, или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 5-6 членного арильного кольца, содержащего 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного кольца, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы; или R^1 и R^2, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенное 3-8-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, где R^1, R^2 или любое кольцо,

RU 2006106710 A

RU 2006106710 A

образованное R^1 и R^2, взятыми вместе, каждое независимо необязательно замещено у одного или более присутствующих атомов углерода 0-4 заместителями $-R^5$, и у одного или более из присутствующих замещаемых атомов азота заместителем $-R^6$;

кольцо A представляет 5-6-членное моноциклическое или 8-10-членное бициклическое арильное кольцо, содержащее 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, необязательно замещенное у одного или более атомов углерода 0-5 заместителями $-R^7$, и у одного или более замещаемых атомов азота заместителем $-R^8$;

каждый из заместителей R^4, R^5 и R^7 независимо представляет $Q-R^X$; где Q представляет связь или представляет C_1-C_6 алкилиденовую цепь, где вплоть до двух не соседних метиленовых звеньев Q необязательно и независимо заменены CO, CO_2, COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, $NRCO_2$, NRCONR, SO, SO_2, $NRSO_2$, SO_2NR, $NRSO_2NR$, O, S или NR;

каждый из заместителей R^X независимо выбран из R', галогена, NO_2 или CN;

каждый из заместителей R независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C_1-C_6 алифатической группы;

каждый из заместителей R' независимо выбран из водорода или необязательно замещенной группы, выбранной из C_1-C_8 алифатической группы, C_{6-10} арильной группы, гетероарильного кольца, содержащего 5-10 атомов в кольце, или гетероциклического кольца, содержащего 3-10 атомов в кольце, или где R и R' взятые вместе с атомом(атомами), с которым они связаны, или два заместителя R', взятые вместе с атомом(атомами), с которым они связаны, образуют 5-8-членное циклоалкильное, гетероциклическое, арильное или гетероарильное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы; и

каждый из заместителей R^3, R^6 или R^8 независимо представляет R', -COR', $-CO_2$(C_{1-6} алифатическая группа), $-CON(R')_2$, или $-SO_2R'$;

при условии, что

a) R^1 не представляет водород, если R^2 представляет необязательно замещенный индазол-3-ил;

b) R^1 не представляет водород, если R^2 представляет необязательно замещенный пиразол-3-ил;

c) R^1 не представляет водород, если R^2 представляет 1,2,4-триазол-3-ил;

d) если p представляет 1, тогда

i) если R^1 и R^2, взятые вместе с атомом азота, представляют N-морфолино, и кольцо A представляет незамещенный фенил, тогда X^1, X^2, X^3 и X^4 не представляют, соответственно

1) CH_2, $CH(CH_2)Ph$, NR^3 и $CHCH_3$;

2) CH_2, CH_2, CH_2 и S;

3) CH_2, S, CH_2 и S;

4) CH_2, CH_2, S и CH_2;

5) CH_2, CHMe, S и CH_2; или

6) CHMe, CH_2, $N(CH_2)Ph$ и CH_2;

ii) R^1 не представляет водород, и R^2 не представляет CH_2Ph, $(CH_2)_2O(CH_2)_2OH$, или $-CH_2$(1,3-бензодиоксол-5-ил), если кольцо A представляет имидазол-1-ил;

iii) если R^1 и R^2, взятые вместе с атомом азота, представляют N-пиперидинил, тогда

1) если X^1, X^2 и X^3 представляют CH_2, и X^4 представляет S, тогда кольцо A не представляет незамещенный фенил; и

2) если X^1, X^2 и X^4 представляют CH_2; и X^3 представляет S, тогда кольцо A не представляет незамещенный фенил;

iv) если R^1 и R^2, взятые вместе с атомом азота, представляют N-пиперизинил, X^1, X^2 и X^3 представляют CH_2, и X^4 представляет S, тогда кольцо A не представляет 3-NO_2Ph, 4-пиридинил, или незамещенный фенил;

RU 2006106710 A

RU 2006106710 A

v) если один из X^1, X^2, X^3 или X^4 представляет NR^3, а каждый из остальных X^1, X^2, X^3 или X^4 представляет CH_2, и R^1 и R^2 каждый представляет Me, H, CH_2Ph, или $(CH_2)_2NMe_2$, тогда кольцо A не представляет пирид-2-ил, замещенный в 6-положении;

vi) если X^1, X^2 и X^3 каждый представляет CH_2, X^4 представляет S, R^1 представляет H и R^2 представляет $-CH_2-C{\equiv}CH-$, тогда кольцо A не представляет незамещенный фенил;

vii) если X^1 представляет NMe; X^2, X^3 и X^4 каждый представляет CH_2, R^1 представляет H, и R^2 представляет незамещенный фенил, тогда кольцо A не представляет незамещенный фенил; и

viii) если X^1, X^2 и X^4 каждый представляет CH_2, X^3 представляет S, R^1 и R^2 каждый представляет Me, тогда кольцо A не представляет незамещенный фенил; и

e) если p представляет 0, тогда

i) если X^1 представляет CH_2, X^2 представляет NR^3, X^3 представляет C=O; или X^1 представляет C=O, X^2 представляет CHR^4, и X^3 представляет NR^3; или X^2 представляет NR^3, X^2 представляет C=O, и X^3 представляет CHR^4; или X^1 представляет CH_2, X^2 представляет O, и X^3 представляет C=O, тогда если R^1 представляет водород и R^2 представляет незамещенный фенил или $-CH_2CH_2Cl$, или если R^1 и R^2, взятые вместе образуют необязательно замещенный пиперазинил, морфолино, пиперидинил, или пирролидинил, тогда кольцо A не представляет необязательно замещенный пиперидинил, пиперазинил, морфолин, или пирролидинил;

ii) если X^1 представляет CHR^4, X^2 представляет SO_2 и X^3 представляет CHR^4, и R^1 и R^2, взятые вместе представляют пиперазинил, тогда кольцо A не представляет незамещенный фенил;

iii) если X^1 и X^2 представляют CHR^4, X^3 представляет O, R^1 представляет водород, и R^2 представляет $-C(=O)CH_3$, тогда кольцо A не представляет замещенный фурил;

iv) если X^1 представляет S, X^2 представляет CHR^4, X^3 представляет CHR^4; или X^1 представляет CHR^4, X^2 представляет S, и X^3 представляет CHR^4; или X^1 и X^2 представляют CHR^4 и X^3 представляет S, тогда кольцо A не представляет необязательно замещенный N-связанный морфолино, пирролидинил, пиперазинил, пиперидинил, или не представляет незамещенный фенил или циклопропил;

v) если X^1 представляет CHR^4, X^2 представляет NR^3, X^3 представляет CHR^4, и R^1 и R^2 оба представляют метил, тогда кольцо A не представляет 6-метил-2-пиридил;

vi) если X^1 представляет NR^3, X^2 представляет C=O, X^2 представляет NR^3, и R^1 и R^2 оба представляют метил, тогда кольцо A не представляет незамещенный фенил; и

vii) если X^1 и X^2 представляют CHR^4, X^3 представляет NR^3, R^1 представляет водород, и R^2 представляет незамещенный фенил, тогда кольцо A не представляет незамещенный фенил, и далее при условии, что

a) если каждый из X^1, X^2, X^3 и X^4 представляет CHR^4 и p представляет 0 или 1, тогда по меньшей мере один R^4 отличен от водорода;

b) если каждый из X^1, X^2, X^3 и X^4 представляет CHR^4 и кольцо A представляет замещенную или незамещенную пиперизинильную группу, тогда по меньшей мере один R^4 отличен от водорода;

c) если каждый из X^1, X^2, X^3 и X^4 представляет CHR^4, R^1 представляет водород, и R^2 представляет 1H-индазол-3-ил, 7-фтор-1H-индазол-3-ил, 5-фтор-1H-индазол-3-ил, 5,7-дифтор-1H-индазол-3-ил или 5-метил-1H-пиразолил, и кольцо A представляет незамещенную фенильную группу или представляет фенильную группу, замещенную в орто-положении Cl или CF_3, тогда по меньшей мере один R^4 отличен от водорода; и

d) 4-анилино-7,8-дигидро-2,7-дифенил-5(6H)-хиназолинон и 4-анилино-7,8-дигидро-7,7-диметил-2-фенил-5(6H)-хиназолинон исключены.

2. Соединение по п.1, где p представляет 0 или 1.

3. Соединение по п.1, где кольцо A представляет 5-6-членное арильное кольцо, содержащее 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, содержащее 0-3

RU 2006106710 A

RU 2006106710 A

гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, необязательно замещенное у одного или более из атомов углерода 0-5 заместителями -R^7, и у одного или более из замещаемых атомов азота заместителем -R^8, где R^7 и R^8 имеют указанные выше значения.

4. Соединение по п.1, где

X^1, X^2 и X^4 представляют CH_2, и X^3 представляет CH-Me или N-(C_{1-4} алкил), N-бензил;

p представляет 0, 1 или 2;

R^1 представляет метил и R^2 представляет фуран-2-илметил, диметиламиноэтил, или метил, или

R^1 и R^2, взятые вместе, образуют пиперидинил, пиперазинил, 4-метилпиперидинил, 4-C_{1-4} алкоксипиперидинил, морфолинил, 4-карбокси-C_{1-4} алкилпиперазинил, или 4-C_{1-4} алкилсульфонилпиперазинил; и

кольцо A представляет 2-гидроксифенил, 2-гидрокси-6-фторфенил, фенил-2-динатрийфосфат, или пирролил.

5. Соединение по п.4, где

X^1, X^2 и X^4 представляют CH_2, и X_3 представляет CH-Me или N-Me,

p представляет 1;

R^1 представляет метил и R^2 представляет фуран-2-илметил или метил; или

R^1 и R^2 взятые вместе образуют пиперидинил, 4-метилпиперидинил, морфолинил, или 4-C_{14} алкилсульфонилпиперазинил; и

кольцо A представляет 2-гидроксифенил или 2-гидрокси-6-фторфенил.

6. Соединение по п.5, где

X^1, X^2 и X^4 представляют CH_2, и X^3 представляет CH-Me;

p представляет 1;

R^1 представляет метил и R^2 представляет фуран-2-илметил или метил; или

R^1 и R^2, взятые вместе, образуют пиперидинил, 4-метилпиперидинил, или 4-C_{1-4} алкилсульфонилпиперазинил; и

кольцо A представляет 2-гидроксифенил или 2-гидрокси-6-фторфенил.

7. Соединение по п.6, где

X^1, X^2 и X^4 представляют CH_2, и X^3 представляет CH-Me;

p представляет 1;

R^1 и R^2, взятые вместе, образуют 4-метилпиперидинил или 4-C_{1-4} алкилсульфонилпиперазинил; и

кольцо A представляет 2-гидрокси или 2-гидрокси-6-фторфенил.

8. Соединение по п.1, где

X^1 и X^2 представляют CH_2, X^4 представляет CHOH или CH_2, и X^3 представляет CH_2, CH-Me, или C(O)-Me;

p представляет 1;

R^1 представляет метил и R^2 представляет метил или метиламиноэтил; или

R^1 и R^2, взятые вместе, образуют 1-пиперидинил, 1-пиперазинил, или 4-метилпиперазинил; и

кольцо A представляет 2-гидроксифенил, 2-фторфенил, или 1-пирролил.

9. Соединение по п.8, где

X^1, X^2 и X^4 представляют CH_2, и X^3 представляет CH_2 или CH-Me;

p представляет 1;

R^1 представляет метил и R^2 представляет метил или метиламиноэтил; или

R^1 и R^2, взятые вместе, образуют 1-пиперазинил или 4-метилпиперазинил; и

кольцо A представляет 2-гидроксифенил или 1-пирролил.

10. Соединение по п.1, где

X^1 и X^4 представляют CH_2, X^2 представляет CH_2, CHMe, или C(O)OMe, и X^3 представляет N-бензил, N-(3-метоксибензил), N-(4-карбоксиметилбензил), CH_2, или CH-Me;

p представляет 1;

R^1 представляет метил или бензил и R^2 представляет метил или диметиламиноэтил;

RU 2006106710 A

RU 2006106710 A

или

R^1 и R^2, взятые вместе, образуют 1-пиперазинил, 1-пиперидинил, 4-карбоксиэтилпиперазинил, 4-C_{1-4} алкилсульфонилпиперазинил, 4-метилпиперидинил, 4-метоксипиперидинил, 4-метилпиперазинил, 3-диэтиламинокарбонилпиперидинил или морфолинил; и

кольцо A представляет 2-гидроксифенил, 2-метоксифенил, или 1-пирролил.

11. Соединение по п.10, где

X^1, X^2 и X^4 представляют CH_2, и X^3 представляет N-бензил, N-(3-метоксибензил), N-(4-карбоксиметилбензил), CH_2 или CH-Me;

p представляет 1;

R^1 представляет метил или бензил и R^2 представляет метил или диметиламиноэтил; или

R^1 и R^2, взятые вместе, образуют 1-пиперазинил, 1-пиперидинил, 4-карбоксиэтилпиперазинил, 4-C_{1-4} алкилсульфонилпиперазинил, 4-метилпиперидинил, 4-метоксипиперидинил, 3-диэтиламинокарбонилпиперидинил, или морфолинил; и

кольцо A представляет 2-гидроксифенил, 2-метоксифенил или 1-пирролил.

12. Соединение по п.11, где

X^1, X^2 и X^4 представляют CH_2, и X^3 представляет N-бензил, N-(3-метоксибензил), N-(4-карбоксиметилбензил), или CH-Me;

p представляет 1;

R^1 представляет метил или бензил и R^2 представляет метил или диметиламиноэтил; или

R^1 и R^2, взятые вместе, образуют 4-C_{1-4} алкилсульфонилпиперазинил, 4-метилпиперидинил, или 3-диэтиламинокарбонилпиперидинил; и

кольцо A представляет 2-гидроксифенил или 2-метоксифенил.

13. Соединение по п.12, где

X^1, X^2 и X^4 представляют CH_2, и X^3 представляет N-(3-метоксибензил) или CH-Me;

p представляет 1;

R^1 и R^2 оба представляют метил;

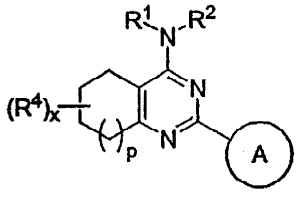
или R^1 и R^2, взятые вместе, образуют 4-метилсульфонилпиперазинил или 4-этилсульфонилпиперазинил; и

кольцо A представляет 2-гидроксифенил или 2-метоксифенил.

14. Соединение по п.9, где

X^1, X^2 и X^4 представляют CH_2, и X^3 представляет CH_2 или CH-Me; p представляет 1; R^1 и R^2 каждый представляет метил; или R^1 и R^2, взятые вместе, образуют 1-пиперазинил, и кольцо A представляет 2-гидроксифенил или 1-пирролил.

15. Соединение формулы I'



I'

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 и R^2 каждый независимо представляет водород, или необязательно замещенную группу, выбранную из C_1-C_6 алифатической группы, 5-6-членного арильного кольца, содержащего 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы; или R^1 и R^2, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенное 3-8-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, где R^1, R^2, или любое кольцо, образованное R^1 и R^2, взятыми вместе, каждый независимо необязательно замещен у

RU 2006106710 A

одного или более из атомов углерода 0-4 заместителями -R^5, и у одного или более из замещаемых атомов азота заместителем -R^6;

кольцо A представляет 5-6-членное моноциклическое или 8-10-членное бициклическое арильное кольцо, содержащее 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, необязательно замещенное у одного или более из атомов углерода 0-5 заместителями -R^7, и у одного или более из замещаемых атомов азота заместителем -R^8;

x представляет 0-6;

p представляет 0, 1 или 2; и

каждый из заместителей R^4, R^5, и R^7 представляет независимо Q-R^X; где Q представляет связь или представляет C_1-C_6 алкилиденовую цепь, где вплоть до двух не соседних метиленовых звеньев Q необязательно и независимо заменены CO, CO_2, COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, $NRCO_2$, NRCONR, SO, SO_2, $NRSO_2$, SO_2NR, $NRSO_2NR$, O, S или NR;

каждый из заместителей R независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группы;

каждый из заместителей R' независимо выбран из водорода или необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-8} алифатической группы, C_{6-10} арила, гетероарильного кольца, содержащего 5-10 атомов в кольце, или гетероциклического кольца, содержащего 3-10 атомов в кольце, или где R и R', взятые вместе с атомом(атомами), с которым они связаны, или два заместителя R' взятые вместе с атомом(атомами), с которым они связаны, образуют 5-8-членное циклоалкильное, гетероциклическое, арильное или гетероарильное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы; и

каждый из заместителей R^6 или R^8 независимо представляет R', -COR', -CO_2(C_{1-6} алифатическая группа), -$CON(R')_2$, или -SO_2R';

при условии, что

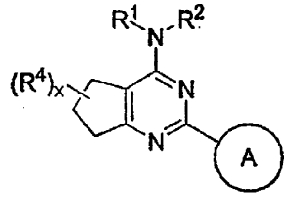
a) если p представляет 0 или 1, тогда по меньшей мере один R^4 отличен от водорода;

b) если кольцо A представляет замещенную или незамещенную пиперизинильную группу, тогда по меньшей мере один из R^4 отличен от водорода;

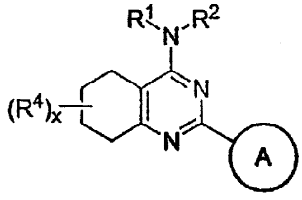
c) если R^1 представляет водород и R^2 представляет 1H-индазол-3-ил, 7-фтор-1H-индазол-3-ил, 5-фтор-1H-индазол-3-ил, 5,7-дифтор-1H-индазол-3-ил или 5-метил-1H-пиразолил, и кольцо A представляет незамещенную фенильную группу, или представляет фенильную группу, замещенную в орто-положении Cl или CF_3, тогда по меньшей мере один из R^4 отличен от водорода; и

d) 4-анилино-7,8-дигидро-2,7-дифенил-5(6H)-хиназолинон и 4-анилино-7,8-дигидро-7,7-диметил-2-фенил-5(6H)-хиназолинон исключены.

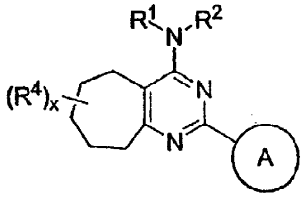
16. Соединение по п.15, где указанное соединение имеет формулу I-A, I-B, или I-C



I-A



I-B



I-C

17. Соединение по п.16 формулы I-B.

18. Соединение по п.17, где

(i) кольцо A представляет пирролил, пиридил, фторфенил, гидроксифенил, ацилоксифенил, гидроксифторфенил, метоксифенил, динатриевую соль фенилфосфата, метилпиперидил, фениловый эфир этилкарбаминовой кислоты;

(ii) x представляет 0-2, и R^4 представляет C_{1-4} алкил, необязательно замещенный гидрокси, C_{1-4} алкокси или галогеном, гидрокси, C_{1-4} алкилкарбонилокси или карбо(C_{1-}

RU 2006106710 A

RU 2006106710 A

$_4$ алкокси);

(iii) R^1 представляет водород, C_{1-4} алкил или бензил, и R^2 представляет C_{1-4} алкил, ди(C_{1-4} алкил)амино-C_{1-4} алкил, 2-(2'-тетрагидрофуранил)метил, 2-гидрокси-1-метилэтил, или имидазол-5-илэтил или

(iv) R^1 и R^2, взятые вместе, образуют кольцо, выбранное из N-пирролидинила, N-пиперидинила, N-пиперазинила, морфолинила, тиоморфолинила, (C_{1-4} алкил)сульфонилпиперазинила, где указанное кольцо необязательно замещено вплоть до 3 заместителями, выбранными из галогена, оксо, гидрокси, трифторметила, -O-C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного гидрокси, амино, аминокарбонилом, ди(C_{1-4} алкил)аминокарбонилом или карбокси.

19. Соединение по п.17, где

(i) кольцо A представляет 1-пирролил, 2-пиридил, 2-фторфенил, 2-гидроксифенил, 2-ацилоксифенил, 2-гидрокси-6-фторфенил, 2-метоксифенил, динатриевую соль фенил-2-фосфата или 4-метилпиперидил, фениловый эфир 2-этилкарбаминовой кислоты;

(ii) x представляет 0, или x представляет 1, и R^4 представляет 6-метил, 7-метил, 8-гидрокси или 2-трет-бутилкарбонилокси, или x представляет 2, и R^4 представляет 6-карбоксиметил и 7-карбоксиметил;

(iii) R^1 представляет водород, метил, этил или бензил, и R^2 представляет метил, этил, диметиламиноэтил, 2-(2'-тетрагидрофуранил)метил, 2-гидрокси-1-метилэтил, метиламиноэтил, имидазол-5-илэтил; или

(iv) R^1 и R^2, взятые вместе, образуют 4-метоксипиперидинил, N-пирролидинил, 3-трифторметил-1-пирролидинил, 4-бутилсульфонилпиперазинил, 1-пиперидинил, 1-пиперазинил, 4-метилпиперидинил, 4-гидроксипиперидинил, 4-морфолинил, 4-метилсульфонилпиперазинил, 4-этилсульфонилпиперазинил, 4-изопропилсульфонилпиперазинил, N-пиперидинил, 3-диэтиламинокарбонил-1-пиперидинил, 4-оксопиперидинил, 3-аминокарбонилпиперидинил, 4-метилпиперазинил или 4-карбоксиэтилпиперазинил.

20. Соединение по п.17, где

(i) кольцо A представляет 2-пиридил, 2-фторфенил, 2-гидроксифенил, 2-ацилоксифенил, 2-гидрокси-6-фторфенил, 2-метоксифенил или 4-метилпиперидил;

(ii) x представляет 0, или x представляет 1 и R^4 представляет 6-метил, 7-метил или 8-гидрокси;

(iii) R^1 представляет метил, этил, или бензил, и R^2 представляет метил, этил, диметиламиноэтил, или 2-(2'-тетрагидрофуранил)метил, или R^1 и R^2, взятые вместе, образуют 4-метоксипиперидинил, N-пирролидинил, 4-бутилсульфонилпиперазинил, пиперидинил, 4-метилпиперидинил, 4-гидроксипиперидинил, 4-морфолинил, 4-метилсульфонилпиперазинил, 4-этилсульфонилпиперазинил, N-пиперидинил, 3-диэтиламинокарбонил-1-пиперидинил, или 4-карбоксиэтилпиперазинил.

21. Соединение по п.17, где

(i) кольцо A представляет 2-пиридил, 2-гидроксифенил, 2-ацилоксифенил, 2-гидрокси-6-фторфенил, или 4-метилпиперидил;

(ii) x представляет 0, или x представляет 1 и R^4 представляет 7-метил;

(iii) R^1 представляет метил и R^2 представляет метил или 2-(2'-тетрагидрофуранил)метил, или R^1 и R^2, взятые вместе, образуют 4-бутилсульфонилпиперазинил, пиперидинил, 4-метилпиперидинил, 4-морфолинил, 4-метилсульфонилпиперазинил, 4-этилсульфонилпиперазинил, 4-пиперидинил, или 4-карбоксиэтилпиперазинил.

22. Соединение по п.17, где

кольцо A представляет 2-гидроксифенил, R^1 и R^2, взятые вместе, образуют 1-пиперидинильное кольцо, x представляет 1, и R^4 представляет 7-метил.

23. Соединение по п.15 или 16, где ни R^1 ни R^2 не представляют водород, и R^1 и R^2 каждый независимо выбирают из 5- или 6-членного арильного кольца, содержащего 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, 3-7-членного насыщенного или

RU 2006106710 A

RU 2006106710 A

частично ненасыщенного кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранные из N, O или S, или необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группы, где одно или более из метиленовых звеньев C_{1-4} алифатической группы необязательно и независимо заменены NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) или (NR)SO_2.

24. Соединение по п.23, где R^1 и R^2 каждый независимо представляет необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу, где одно или более из метиленовых звеньев C_{1-4} алифатической группы необязательно и независимо заменены NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) или (NR)SO_2.

25. Соединение по п.24, где R^1 и R^2 каждый независимо представляет необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу, где одно или более из метиленовых звеньев C_{1-4} алифатической группы необязательно и независимо заменены NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) или (NR)SO_2.

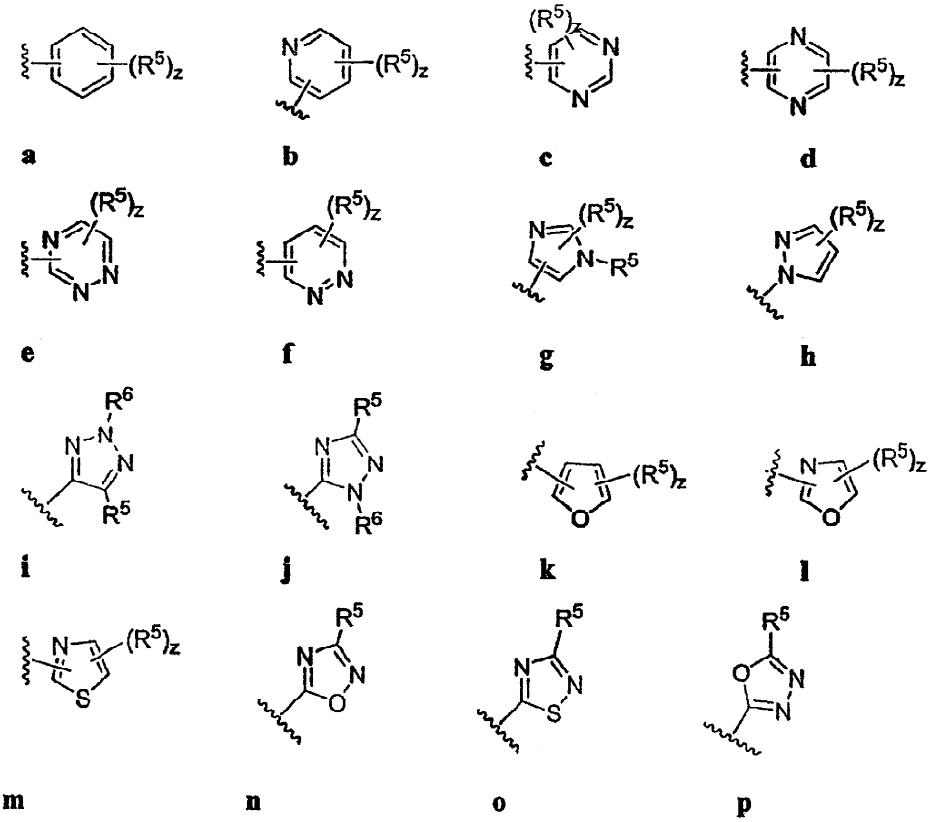
26. Соединение по п.25, где R^1 и R^2 группы каждая независимо представляет необязательно замещенный метил, этил, циклопропил, н-пропил, пропенил, циклобутил, $(CO)OCH_2CH_3$, $(CH_2)_2OCH_3$, $CH_2(CO)OCH_2CH_3$, $CH_2(CO)OCH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, или трет-бутил или н-бутил.

27. Соединение по п.15 или 16, где

(i) один из R^1 или R^2 представляет водород и другой из R^1 или R^2 представляет 5-6-членное арильное кольцо, содержащее 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы;

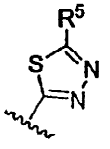
(ii) один из R^1 или R^2 представляет водород, и другой из R^1 или R^2 представляет необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу, где одно или более из метиленовых звеньев C_{1-4} алифатической группы необязательно и независимо заменено NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) или (NR)SO_2.

28. Соединение по п.23, где R^1 или R^2 выбирают из

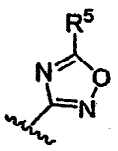


RU 2006106710 A

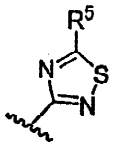
RU 2006106710 A



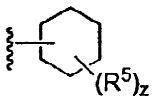
q



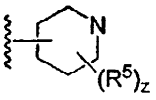
r



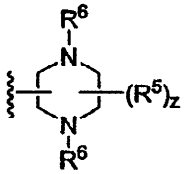
s



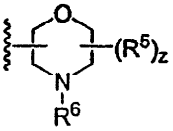
t



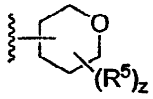
u



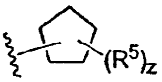
v



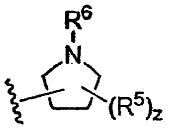
w



x



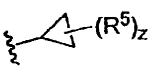
y



z



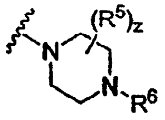
aa



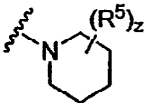
bb.

29. Соединение по п.15 или 16, где R^1 и R^2, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенное 3-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранные из азота или кислорода.

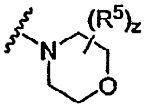
30. Соединение по п.29, где R^1 и R^2, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют кольцо, выбранное из



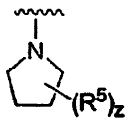
cc



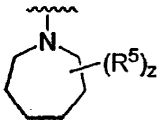
dd



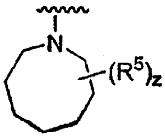
ee



ff



gg



hh.

31. Соединение по п.30, где R^1 и R^2, взятые вместе, представляют необязательно замещенный пирролидин-1-ил (ff), пиперидин-1-ил (dd), пиперазин-1-ил (cc), или морфолин-4-ил (ee).

32. Соединение по п.31, где z представляет 0-2.

33. Соединение по п.31, где z представляет 0.

34. Соединение по п.30, где R^5 независимо выбирают из галогена, CN, NO_2, или необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-6} алкила, арила, арил(C_{1-6})алкила, -N(R')$_2$, -CH_2N(R')$_2$, OR', -CH_2OR', SR', -CH_2SR', COOR', -NRCOR', -$(CH_2)_2$N(R')$_2$, -$(CH_2)_2$OR', -$(CH_2)_2$SR', -COR', -CON(R')$_2$ или -S(O)$_2$N(R')$_2$.

35. Соединение по п.34, где R^5 независимо выбирают из Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, NO_2, -COOH, NH_2, -N(CH_3)$_2$, -N(Et)$_2$, -N(iPr)$_2$, -O$(CH_2)_2$OCH_3, -$CONH_2$, -$COOCH_3$, -OH, -CH_2OH, -NH$COCH_3$, -SO_2NH_2, SO_2N(CH_3)$_2$, пиперидинила, пиперизинила, морфолино или необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-4} алкокси, фенила, фенилокси, бензила или бензилокси.

36. Соединение по п.28, где R^6 независимо выбирают из водорода или необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-6} алкила, арила, арил(C_{1-6})алкила, -N(R')$_2$, -CH_2N(R')$_2$, -CH_2OR', -CH_2SR', -$(CH_2)_2$N(R')$_2$, -$(CH_2)_2$OR', -$(CH_2)_2$SR', -COR', -CON(R')$_2$ или -S(O)$_2$N(R')$_2$.

37. Соединение по п.36, где R^6 независимо выбирают из H, Me, CF_3, этила, пропила, бутила, пентила, CO(C_{1-4} алкил), -$CONH_2$, -COO(C_{1-4} алкил), -CH_2OH, -SO_2NH_2,

RU 2006106710 A

RU 2006106710 A

$SO_2N(CH_3)_2$, или необязательно замещенного фенила.

38. Соединение по п.15 или 16, где

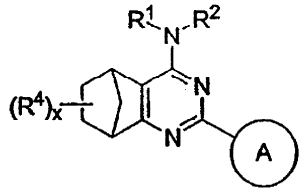
x представляет 0, 1, или 2;

и каждый R^4 независимо представляет водород, галоген, CN, NO_2, или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алкила, арила,
арил(C_1-C_6)алкила, -$N(R')_2$, -$CH_2N(R')_2$, OR', -CH_2OR', SR', -CH_2SR',
COOR', -NRCOR', -$(CH_2)_2N(R')_2$, -$(CH_2)_2OR'$, -$(CH_2)_2SR'$, -COR', -$CON(R')_2$ или -$S(O)_2N(R')_2$.

39. Соединение по п.38, где каждый R^4 независимо представляет H, Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, NO_2, -COOH,
NH_2, -$N(CH_3)_2$, -$N(Et)_2$, -$N(iPr)_2$, -$O(CH_2)_2OCH_3$, -$CONH_2$, -$COOCH_3$, -OH, -CH_2OH, -$NHCOCH_3$, -SO_2NH_2, $SO_2N(CH_3)_2$, пиперидинил, пиперизинил, морфолино, или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-4} алкокси, фенила, фенилокси, бензила или бензилокси.

40. Соединение по п.15 или 16, где два заместителя R^4, взятые вместе, образуют необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы.

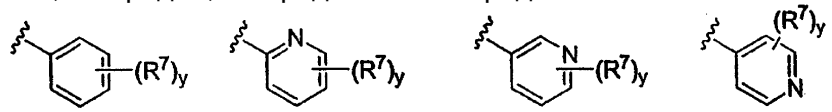
41. Соединение по п.15 или 16, где два заместителя R^4, взятые вместе, образуют циклоалкильную группу, и соединения имеют структуру, представленную формулой I-B-i



I-B-i

42. Соединение по п.15 или 16, где кольцо A представляет фенильное, пиридинильное, пиримидинильное, пиридазинильное, пиразинильное, пирролильное, пиперидинильное, индолильное, индазолильное, бензотриазолильное, пиразолильное, бензопиразолильное, имидазолильное, бензимидазолильное, тиазолильное, бензтиазолильное, оксазолильное, бензоксазолильное, изоксазолильное, бензизоксазолильное, изотиазолильное, бензизотиазолильное, триазолильное, бензотриазолильное, тиадиазолильное, тиенильное, бензотиенильное, фураноильное, бензофураноильное или триазинильное кольцо, причем каждое необязательно замещено у одного или более из атомов углерода 0-5 заместителями -R^7, и у одного или более из замещаемых атомов азота заместителем -R^8.

43. Соединение по п.15 или 16, где кольцо A представляет необязательно замещенный фенил, 2-пиридил, 3-пиридил или 4-пиридил



a **b** **c** **d**

где каждый y независимо представляет 0-5.

44. Соединение по п.43, где y представляет 0-2.

45. Соединение по п.44, где y представляет 0, и кольцо A является незамещенным.

46. Соединение по п.15 или 16, где R^7 группы независимо представляют водород, галоген, CN, NO_2, или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алкила, арила, арил(C_{1-6})алкила, -$N(R')_2$, -$CH_2N(R')_2$, OR', -CH_2OR', SR', -CH_2SR',
COOR', -NRCOR', -$(CH_2)_2N(R')_2$, -$(CH_2)_2OR'$, -$(CH_2)_2SR'$, -COR', -$CON(R')_2$ или -$S(O)_2N(R')_2$.

47. Соединение по п.46, где каждая из R^7 групп независимо представляет H, Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, NO_2, -COOH,
NH_2, -$N(CH_3)_2$, -$N(Et)_2$, -$N(iPr)_2$, -$O(CH_2)_2OCH_3$, -$CONH_2$, -$COOCH_3$, -OH, -CH_2OH, -$NHCOCH_3$, -SO_2NH_2, $SO_2N(CH_3)_2$, пиперидинил, пиперизинил, морфолино, или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-4} алкокси, фенила, фенилокси, бензила или бензилокси.

48. Соединение по п.15 или 16, где R^8 группы независимо представляют водород, или

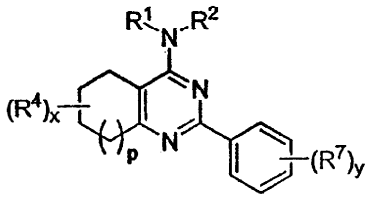
RU 2006106710 A

RU 2006106710 A

необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алкила, арила, арил(C_{1-6})алкила, -N(R')$_2$, -CH_2N(R')$_2$, -CH_2OR', -CH_2SR', -(CH_2)$_2$N(R')$_2$, -(CH_2)$_2$OR', -(CH_2)$_2$ SR', -COR', -CON(R')$_2$ или -S(O)$_2$N(R')$_2$.

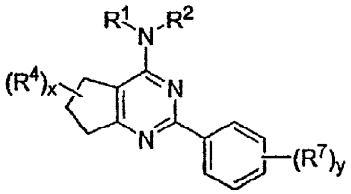
49. Соединение по п.48, где каждая из групп R^8 независимо представляет H, Me, CF_3, этил, пропил, бутил, пентил, CO(C_{1-4} алкил), -$CONH_2$, -COO(C_{1-4} алкил), -CH_2OH, -SO_2NH_2, $SO_2N(CH_3)_2$ или необязательно замещенный фенил.

50. Соединение по п.15, формулы II

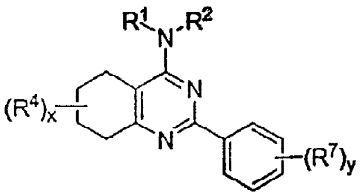


II

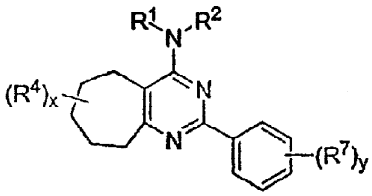
51. Соединение по п.50, формулы II-A, формулы II-B или формулы II-C



II-A



II-B



II-C

52. Соединение по п.51, где ни R^1 ни R^2 не представляют водород, и R^1 и R^2 каждый независимо выбирают из 5- или 6-членного арильного кольца, содержащего 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранные из N, O или S, или необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группы, где одно или более из метиленовых звеньев C_{1-4} алифатической группы необязательно и независимо заменены NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) или (NR)SO_2.

53. Соединение по п.51, где оба R^1 и R^2 представляют необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу, где одно или более из метиленовых звеньев C_{1-4} алифатической группы необязательно и независимо заменены NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) или (NR)SO_2.

54. Соединение по п.53, где R^1 и R^2 представляют необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу, где одно или более из метиленовых звеньев C_{1-4} алифатической группы необязательно и независимо заменены NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR), или (NR)SO_2.

55. Соединение по п.54, где R^1 и R^2 представляют необязательно замещенный метил, этил, циклопропил, н-пропил, пропенил, циклобутил, (CO)OCH_2CH_3, (CH_2)$_2$OCH_3, CH_2(CO)OCH_2CH_3, CH_2(CO)OCH_3, CH(CH_3)CH_2CH_3, или трет-бутил или н-бутил.

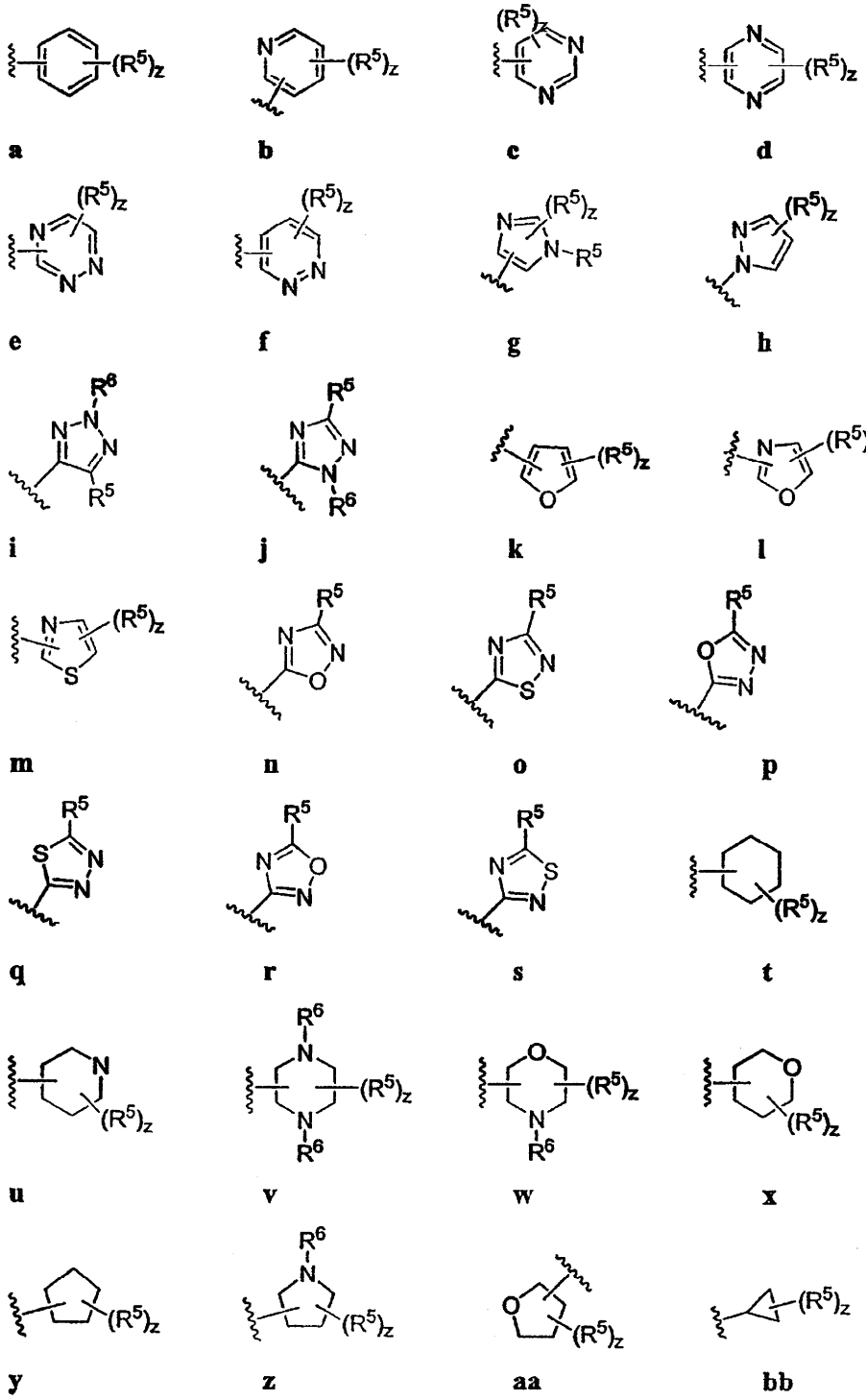
56. Соединение по п.51, где один из R^1 или R^2 представляет водород, а другой из R^1 или R^2 представляет 5-6-членное арильное кольцо, содержащее 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы.

57. Соединение по п.51, где один из R^1 или R^2 представляет водород, а другой из R^1 или R^2 представляет необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу, где одно или более из метиленовых звеньев C_{1-4} алифатической группы необязательно и независимо заменены NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) или (NR)SO_2.

58. Соединение по п.51, где R^1 или R^2 выбирают из

RU 2006106710 A

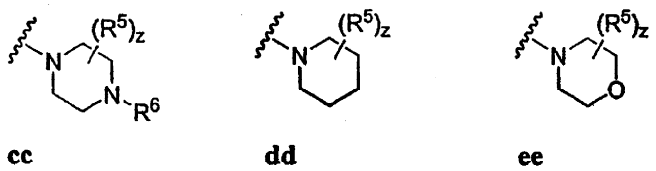
RU 2006106710 A



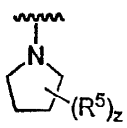
где каждый z независимо представляет 0-4.

59. Соединение по п.51, где R^1 и R^2, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенное 3-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранные из азота или кислорода.

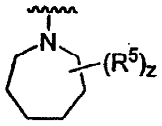
60. Соединение по п.59, где R^1 и R^2, взятые вместе, образуют кольцо, выбранное из



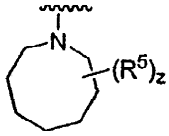
RU 2006106710 A



ff



gg



hh

где каждый z независимо представляет 0-4.

61. Соединение по п.60, где R^1 и R^2, взятые вместе, представляют необязательно замещенный пирролидин-1-ил (ff), пиперидин-1-ил (dd), пиперазин-1-ил (cc), или морфолин-4-ил (ee).

62. Соединение по п.61, где z представляет 0-2.

63. Соединение по п.62, где z представляет 0, и кольцо является незамещенным.

64. Соединение по п.61, где R^5 независимо представляет галоген, CN, NO_2, или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алкила, арила, арил(C_{1-6})алкила, -N(R')$_2$, -CH_2N(R')$_2$, OR', -CH_2OR', SR', -CH_2SR', COOR', -NRCOR', -(CH_2)$_2$N(R')$_2$, -(CH_2)$_2$OR', -(CH_2)$_2$SR', -COR', -CON(R')$_2$ или -S(O)$_2$N(R')$_2$.

65. Соединение по п.64, где R^5 независимо представляет Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, NO_2, -COOH, NH_2, -N(CH_3)$_2$, -N(Et)$_2$, -N(iPr)$_2$, -O(CH_2)$_2$$OCH_3$, -$CONH_2$, -$COOCH_3$, -OH, -$CH_2$OH, -NHCO$CH_3$, -$SO_2NH_2$, SO_2N(CH_3)$_2$, пиперидинил, пиперизинил, морфолино, или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-4} алкокси, фенила, фенилокси, бензила или бензилокси.

66. Соединение по п.51, где R^6 независимо представляет водород, или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алкила, арила, арил(C_{1-6})алкила, -N(R')$_2$, -CH_2N(R')$_2$, -CH_2OR', -CH_2SR', -(CH_2)$_2$N(R')$_2$, -(CH_2)$_2$OR', -(CH_2)$_2$SR', -COR', -CON(R')$_2$ или -S(O)$_2$N(R')$_2$.

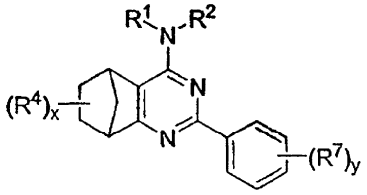
67. Соединение по п.66, где R^6 независимо представляет H, Me, CF_3, этил, пропил, бутил, пентил, CO(C_1-$_4$ алкил), -$CONH_2$, -COO(C_{1-4} алкил), -CH_2OH, -SO_2NH_2, SO_2N(CH_3)$_2$, или необязательно замещенный фенил.

68. Соединение по п.51, где x представляет 0, 1, или 2, и каждый R^4 независимо представляет водород, галоген, CN, NO_2, или необязательно замещенную группу, выбранную из C_1-$_6$ алкила, арила, арил(C_{1-6})алкила, -N(R')$_2$, -CH_2N(R')$_2$, OR', -CH_2OR', SR', -CH_2SR', COOR', -NRCOR', -(CH_2)$_2$N(R')$_2$, -(CH_2)$_2$OR', -(CH_2)$_2$SR', -COR', -CON(R')$_2$ или -S(O)$_2$N(R')$_2$.

69. Соединение по п.51, где каждый R^3 независимо представляет H, Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, NO_2, -COOH, NH_2, -N(CH_3)$_2$, -N(Et)$_2$, -N(iPr)$_2$, -O(CH_2)$_2$$OCH_3$, -$CONH_2$, -$COOCH_3$, -OH, -$CH_2$OH, -NHCO$CH_3$, -$SO_2NH_2$, SO_2N(CH_3)$_2$, пиперидинил, пиперизинил, морфолино, или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-4} алкокси, фенила, фенилокси, бензила, или бензилокси.

70. Соединение по п.51, где два заместителя R^4, взятые вместе, образуют необязательно замещенное 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы.

71. Соединение по п.70, где два заместителя R^4, взятые вместе, образуют циклоалкильную группу, причем образуется соединение формулы II-B-i



II-B-i.

72. Соединение по п.51, где y представляет 0-2.

73. Соединение по п.72, где y представляет 0, и кольцо A является незамещенным.

74. Соединение по п.51, где R^7 независимо представляет водород, галоген, CN, NO_2,

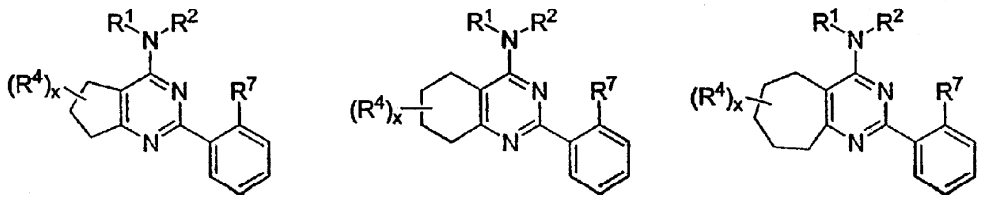
RU 2006106710 A

RU 2006106710 A

или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алкила, арила, арил(C_{1-6})алкила, -N(R')$_2$, -CH_2N(R')$_2$, OR', -CH_2OR', SR', -CH_2SR', COOR', -NRCOR', -(CH_2)$_2$N(R')$_2$, -(CH_2)$_2$OR', -(CH_2)$_2$SR', -COR', -CON(R')$_2$ или -S(O)$_2$N(R')$_2$.

75. Соединение по п.74, где R^7 независимо представляет H, Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, NO_2, -COOH, NH_2, -N(CH_3)$_2$, -N(Et)$_2$, -N(iPr)$_2$, -O(CH_2)$_2$$OCH_3$, -$CONH_2$, -$COOCH_3$, -OH, -$CH_2$OH, -$NHCOCH_3$, -$SO_2NH_2$, SO_2N(CH_3)$_2$, пиперидинил, пиперизинил, морфолино, или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-4} алкокси, фенила, фенилокси, бензила или бензилокси.

76. Соединение по любому из пп.51-75, которое имеет формулу III-A, формулу III-B или формулу III-C



III-A III-B III-C

где каждый R^7 независимо представляет галоген, CN, NO_2, или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-4} алкила, арила, аралкила, -N(R')$_2$, -CH_2N(R')$_2$, -OR', -CH_2OR', -SR', -CH_2SR', -COOR', -NRCOR', -CON(R')$_2$ или -S(O)$_2$N(R')$_2$.

77. Соединение по п.76, формулы III-B.

78. Соединение по п.76, формулы III-A.

79. Соединение по п.78, где

x представляет 0, R^7 представляет гидрокси, R^1 и R^2 оба представляют C_{1-4} алкил, или R^1 и R^2, взятые вместе, образуют пирролидильное, пиперидинильное или морфолинильное кольцо.

80. Соединение по п.79, где x представляет 0, R^7 представляет гидрокси, R^1 и R^2 оба представляют метил, или R^1 и R^2, взятые вместе, образуют пирролидильное или пиперидинильное кольцо.

81. Соединение по п.80, где x представляет 0, R^7 представляет гидрокси, R^1 и R^2 оба представляют метил, или R^1 и R^2, взятые вместе, образуют пирролидильное кольцо.

82. Соединение по п.76, где

a) R^1 и R^2 каждый независимо выбирают из 5- или 6-членного арильного кольца, содержащего 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O, или S, или необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группы, где одно или более из метиленовых звеньев C_{1-4} алифатический группы необязательно и независимо заменены NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) или (NR)SO_2; и

b) x представляет 0, 1, или 2, и R^4 представляет водород, галоген, CN, NO_2, или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алкила, арила, арил(C_{1-6})алкила, -N(R')$_2$, -CH_2N(R')$_2$, OR', -CH_2OR', SR', -CH_2SR', COOR', -NRCOR', -(CH_2)$_2$N(R')$_2$, -(CH_2)$_2$OR', -(CH_2)$_2$SR', -COR', -CON(R')$_2$ или -S(O)$_2$N(R')$_2$.

83. Соединение по п. 76, где

a) R^1 и R^2 каждый независимо представляет необязательно замещенный метил, этил, циклопропил, н-пропил, пропенил, циклобутил, (CO)OCH_2CH_3, (CH_2)$_2$$OCH_3$, CH_2(CO)OCH_2CH_3, CH_2(CO)OCH_3, CH(CH_3)CH_2CH_3, или трет-бутил, или н-бутил; и

b) x представляет 0, 1 или 2, и каждый R^4 независимо представляет H, Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, NO_2, -COOH, NH_2, -N(CH_3)$_2$, -N(Et)$_2$, -N(iPr)$_2$, -O(CH_2)$_2$$OCH_3$, -$CONH_2$, -$COOCH_3$, -OH, -$CH_2$OH, -$NHCOCH_3$, -$SO_2NH_2$, SO_2N(CH_3)$_2$, пиперидинил, пиперизинил, морфолино, или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-4} алкокси, фенила, фенилокси, бензила или бензилокси.

84. Соединение по п. 76, где

RU 2006106710 A

RU 2006106710 A

a) R^1 и R^2 каждый независимо представляет необязательно замещенный метил, этил, циклопропил, н-пропил, пропенил, циклобутил, $(CO)OCH_2CH_3$, $(CH_2)_2OCH_3$, $CH_2(CO)OCH_2CH_3$, $CH_2(CO)OCH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$ или трет-бутил или н-бутил;

b) x представляет 0, 1 или 2, и каждый R^4 независимо представляет H, Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, NO_2, -COOH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, -OH, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$, $SO_2N(CH_3)_2$, пиперидинил, пиперизинил, морфолино или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-4} алкокси, фенила, фенилокси, бензила или бензилокси; и

c) R^7 представляет Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, NO_2, -COOH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, -OH, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$, $SO_2N(CH_3)_2$, пиперидинил, пиперизинил, морфолино, или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-4} алкокси, фенила, фенилокси, бензила или бензилокси.

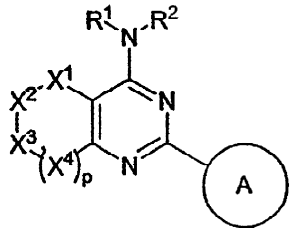
85. Соединение по п.76, формулы III-C

(i) R^7 представляет гидрокси;

(ii) R^1 и R^2 оба представляют C_{1-4} алкил, предпочтительно, метил, или R^1 и R^2, взятые вместе, образуют пирролинильное кольцо или морфолинильное кольцо; и

(iii) x представляет 0.

86. Соединение по п.1, формулы IV



IV

или его фармацевтически приемлемая соль, где

p представляет 0, 1 или 2;

X^1, X^2, X^3 и X^4 каждый независимо выбирают из NR^3, C=O, CHR^4, S, O, S=O, или SO_2, в соответствии с возможностями валентности и стабильности, при условии, что X^1, X^2, X^3 и X^4 каждый одновременно не представляет CHR^4;

R^1 и R^2 каждый независимо представляет водород, или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 5-6-членного арильного кольца, содержащего 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или R^1 и R^2, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенное 3-8-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома независимо выбранные из азота, кислорода или серы, где R^1, R^2, или любое кольцо, образованное R^1 и R^2, взятыми вместе, каждое независимо необязательно замещено у одного или более из атомов углерода 0-4 заместителями $-R^5$, и у одного или более из замещаемых атомов азота заместителем $-R^6$;

кольцо A представляет 5-6-членное моноциклическое или 8-10-членное бициклическое арильное кольцо, содержащее 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, необязательно замещенное у одного или более из атомов углерода 0-5 заместителями $-R^7$, и у одного или более из замещаемых атомов азота заместителем $-R^8$;

каждый из заместителей R^4, R^5 и R^7 независимо представляет $Q-R^X$; где Q представляет связь или представляет C_{1-6} алкилиденовую цепь, где вплоть до двух не соседних метиленовых звеньев Q необязательно и независимо заменены CO, CO_2, COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, $NRCO_2$, NRCONR, SO, SO_2, $NRSO_2$, SO_2NR,

RU 2006106710 A

RU 2006106710 A

$NRSO_2NR$, O, S или NR;

каждый из заместителей R^X независимо выбран из R', галогена, NO_2, или CN;

каждый из заместителей R независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группы;

каждый из заместителей R' независимо выбран из водорода или необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-8} алифатической группы, C_{6-10} арила, гетероарильного кольца, содержащего 5-10 атомов в кольце, или гетероциклического кольца, содержащего 3-10 атомов в кольце, или где R и R', взятые вместе с атомом(атомами), с которым они связаны, или два заместителя R', взятые вместе с атомом(атомами), с которыми они связаны, образуют 5-8-членное циклоалкильное, гетероциклическое, арильное или гетероарильное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы; и

каждый из заместителей R^3, R^6 или R^8 независимо представляет R', -COR', $-CO_2(C_{1-6}$ алифатическая группа), $-CON(R')_2$ или $-SO_2R'$;

при условии, что

a) R^1 не представляет водород, если R^2 представляет необязательно замещенный индазол-3-ил;

b) R^1 не представляет водород, если R^2 представляет необязательно замещенный пиразол-3-ил;

c) R^1 не представляет водород, если R^2 представляет 1,2,4-триазол-3-ил;

d) если p представляет 1, тогда

i) если R^1 и R^2, взятые вместе с атомом азота, представляют N-морфолино, и кольцо A представляет незамещенный фенил, тогда X^1, X^2, X^3 и X^4 не представляют, соответственно

1) CH_2, $CH(CH_2)Ph$, NR^3 и $CHCH_3$;

2) CH_2, CH_2, CH_2 и S;

3) CH_2, S, CH_2 и S;

4) CH_2, CH_2, S и CH_2;

5) CH_2, CHMe, S и CH_2; или

6) CHMe, CH_2, $N(CH_2)Ph$ и CH_2;

ii) R^1 не представляет водород, и R^2 не представляет CH_2Ph, $(CH_2)_2O(CH_2)_2OH$, или $-CH_2$(1,3-бензодиоксол-5-ил), если кольцо A представляет имидазол-1-ил;

iii) если R^1 и R^2, взятые вместе с атомом азота, представляют N-пиперидинил, тогда:

1) если X^1, X^2 и X^3 представляют CH_2, и X^4 представляет S, тогда кольцо A не представляет незамещенный фенил; и

2) если X^1, X^2 и X^4 представляют CH_2; и X^3 представляет S, тогда кольцо A не представляет незамещенный фенил;

iv) если R^1 и R^2, взятые вместе с атомом азота, представляют N-пиперизинил, X^1, X^2 и X^3 представляют CH_2; и X^4 представляет S, тогда кольцо A не представляет 3-NO_2Ph, 4-пиридинил, или незамещенный фенил;

v) если один из X^1, X^2, X^3 или X^4 представляет NR^3 и каждый из других X^1, X^2, X^3 или X^4 представляет CH_2, и R^1 и R^2 каждый представляет Me, H, CH_2Ph, или $(CH_2)_2NMe_2$, тогда кольцо A не представляет пирид-2-ил, замещенный в 6-положении;

vi) если X^1, X^2, и X^3 каждый представляет CH_2, X^4 представляет S, R^1 представляет H, и R^2 представляет $-CH_2-C{\equiv}CH$, тогда кольцо A не представляет незамещенный фенил;

vii) если X^1 представляет NMe; X^2, X^3 и X^4 каждый представляет CH_2, R^1 представляет H, и R^2 представляет незамещенный фенил, тогда кольцо A не представляет незамещенный фенил; и

viii) если X^1, X^2 и X^4 каждый представляет CH_2; X^3 представляет S, R^1 и R^2 каждый представляет Me, тогда кольцо A не представляет незамещенный фенил; и

e) если p представляет 0, тогда

i) если X^1 представляет CH_2, X^2 представляет NR^3, X^3 представляет C=O; или X^1

RU 2006106710 A

RU 2006106710 A

представляет C=O, X^2 представляет CHR^4, и X^3 представляет NR^3; или X^2 представляет NR^3, X^2 представляет C=O, и X^3 представляет CHR^4; или X^1 представляет CH_2, X^2 представляет O, и X^3 представляет C=O, тогда, если R^1 представляет водород и R^2 представляет незамещенный фенил или $-CH_2CH_2Cl$, или если R^1 и R^2, взятые вместе, образуют необязательно замещенный пиперазинил, морфолино, пиперидинил, или пирролидинил, тогда кольцо A не представляет необязательно замещенный пиперидинил, пиперазинил, морфолино или пирролидинил;

ii) если X^1 представляет CHR^4, X^2 представляет SO_2, и X^3 представляет CHR^4, и R^1 и R^2, взятые вместе, представляют пиперазинил, тогда кольцо A не представляет незамещенный фенил;

iii) если X^1 и X^2 представляют CHR^4, X^3 представляет O, R^1 представляет водород, и R^2 представляет $-C(=O)CH_3$, тогда кольцо A не представляет замещенный фурил;

iv) если X^1 представляет S, X^2 представляет CHR^4, X^3 представляет CHR^4; или X^1 представляет CHR^4, X^2 представляет S, и X^3 представляет CHR^4; или X^1 и X^2 представляют CHR^4 и X^3 представляет S, тогда кольцо A не представляет необязательно замещенный N-связанный морфолино, пирролидинил, пиперазинил, пиперидинил, или не представляет незамещенный фенил или циклопропил;

v) если X^1 представляет CHR^4, X^2 представляет NR^3, X^3 представляет CHR^4, и R^1 и R^2 оба представляют метил, тогда кольцо A не представляет 6-метил-2-пиридил;

vi) если X^1 представляет NR^3, X^2 представляет C=O, X^2 представляет NR^3, и R^1 и R^2 оба представляют метил, тогда кольцо A не представляет незамещенный фенил; и

vii) если X^1 и X^2 представляют CHR^4, X^3 представляет NR^3, R^1 представляет водород, и R^2 представляет незамещенный фенил, тогда кольцо A не представляет незамещенный фенил; и

далее при условии, что

если p представляет 1, X^1, X^2, X^3 и X^4 каждый одновременно не представляет CHR^4, или если p представляет 0, X^1, X^2 и X^3 каждый одновременно не представляет CHR^4.

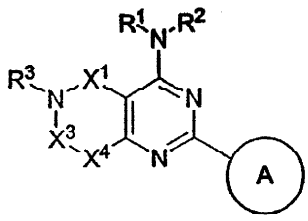
87. Соединение по п.86, где p представляет 0 или 1.

88. Соединение по п.86, где один или два из X^1, X^2, X^3 и X^4 представляют NR^3, S, O, S=O или SO_2, и каждый из остальных представляет CHR^4.

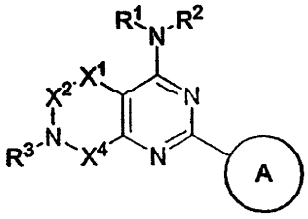
89. Соединение по п.86, выбранное из

RU 2006106710 A

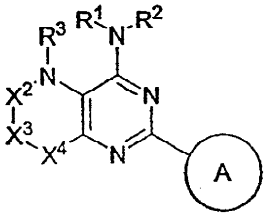
RU 2006106710 A



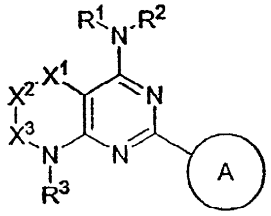
IV-A



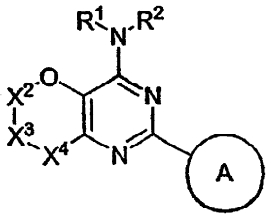
IV-B



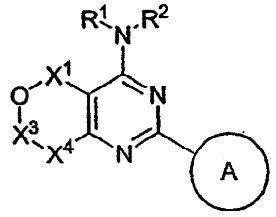
IV-C



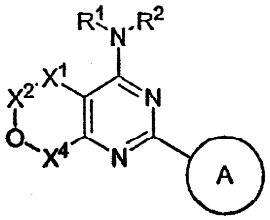
IV-D



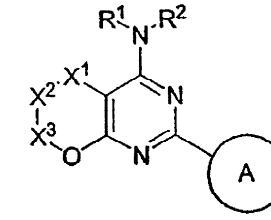
IV-E



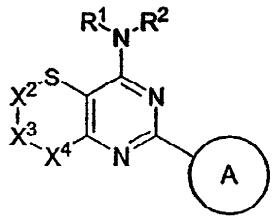
IV-F



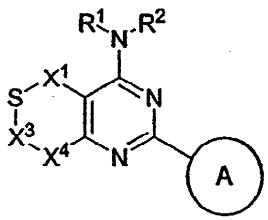
IV-G



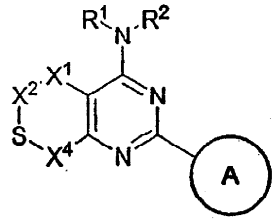
IV-H



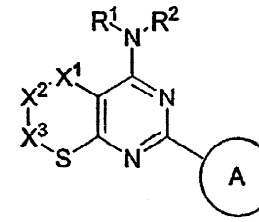
IV-I



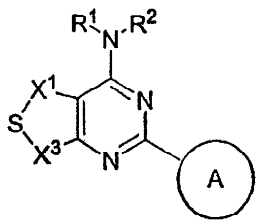
IV-J



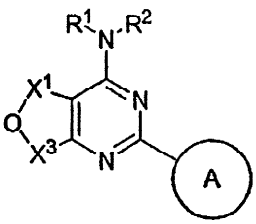
IV-K



IV-L



IV-M



IV-N.

90. Соединение по п.89, формулы IV-I, формулы IV-J, формулы IV-K, формулы IV-L или

RU 2006106710 A

формулы IV-M, где атом серы в кольце заменен сульфокси или сульфонилом.

91. Соединение по п.86, где ни R^1 ни R^2 не представляют водород, и R^1 и R^2 каждый независимо выбирают из 5- или 6-членного арильного кольца, содержащего 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из N, O, или S, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранные из N, O, или S, или необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группы, где одно или более из метиленовых звеньев C_{1-4} алифатической группы необязательно и независимо заменено NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) или (NR)SO_2.

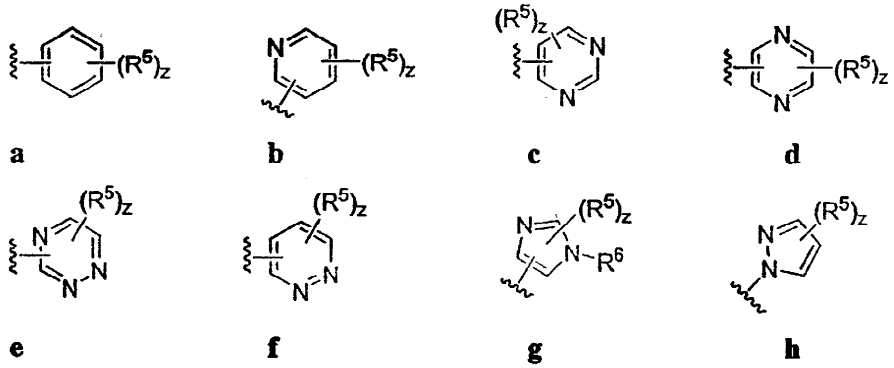
92. Соединение по п.86, где оба R^1 и R^2 представляют необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу, где одно или более из метиленовых звеньев C_{1-4} алифатической группы необязательно и независимо заменены NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) или (NR)SO_2.

93. Соединение по п.92, где R^1 и R^2 представляют необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу, где одно или более из метиленовых звеньев C_{1-4} алифатической группы необязательно и независимо заменены NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR), или (NR)SO_2, предпочтительно R^1 и R^2 группы представляют необязательно замещенный метил, этил, циклопропил, н-пропил, пропенил, циклобутил, (CO)OCH_2CH_3, $(CH_2)_2OCH_3$, $CH_2(CO)OCH_2CH_3$, $CH_2(CO)OCH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, или трет-бутил, или н-бутил.

94. Соединение по п.86, где один из R^1 или R^2 представляет водород и другой из R^1 или R^2 представляет 5-6-членное арильное кольцо, содержащее 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы.

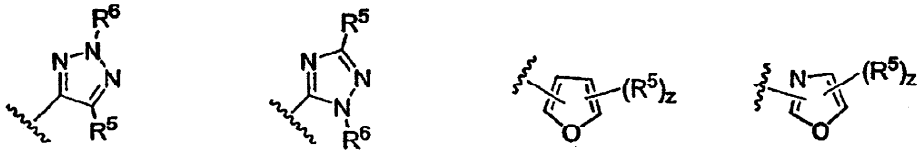
95. Соединение по п.94, где один из R^1 или R^2 независимо представляет водород, и другой из R^1 или R^2 представляет необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу, где одно или более из метиленовых звеньев C_{1-4} алифатической группы необязательно и независимо заменены NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) или (NR)SO_2.

96. Соединение по п. 86 или 94, где R^1 или R^2 выбирают из

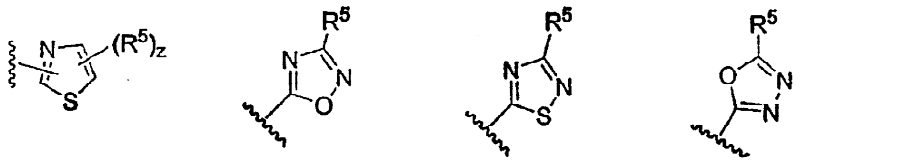


RU 2006106710 A

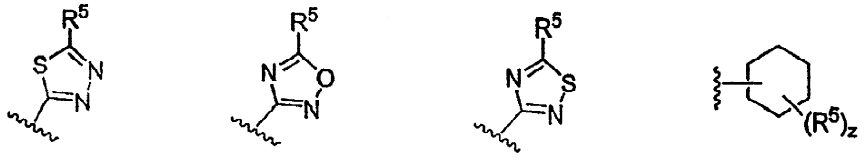
RU 2006106710 A



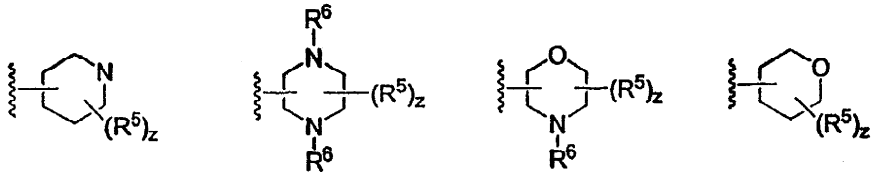
i j k l



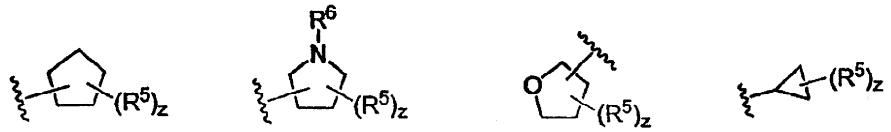
m n o p



q r s t



u v w x

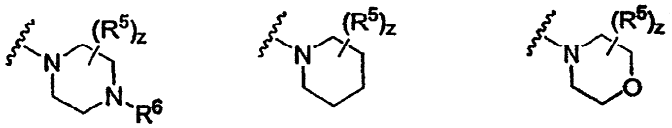


y z aa bb

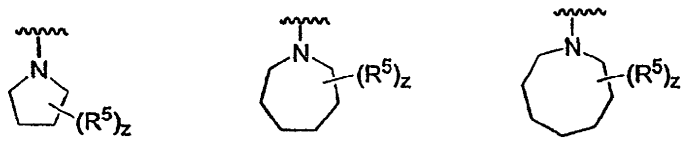
где каждый z независимо представляет 0-4.

97. Соединение по п.86, где R^1 и R^2, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенное 3-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранные из азота или кислорода.

98. Соединение по п. 97, где R^1 и R^2, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3-8-членную гетероциклическую группу, выбранную из



cc dd ee



ff gg hh

где каждый z независимо представляет 0-4.

99. Соединение по п.98, где R^1 и R^2, взятые вместе, представляют необязательно замещенный пирролидин-1-ил (ff), пиперидин-1-ил (dd), пиперазин-1-ил (cc), или морфолин-4-ил (ee).

100. Соединение по п.99, где z представляет 0-2.

101. Соединение по п.100, где z представляет 0, и кольцо является незамещенным.

RU 2006106710 A

RU 2006106710 A

102. Соединение по п.86, где R^5 независимо представляет галоген, CN, NO_2, или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алкила, арила, арил(C_{1-6})алкила, -$N(R')_2$, -$CH_2N(R')_2$, OR', -CH_2OR', SR', -CH_2SR', COOR', -NRCOR', -$(CH_2)_2N(R')_2$, -$(CH_2)_2OR'$, -$(CH_2)_2SR'$, -COR', -$CON(R')_2$, SO_2R' или -$SO_2N(R')_2$.

103. Соединение по п.102, где R^5 независимо представляет Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, NO_2, -COOH, NH_2, -$N(CH_3)_2$, -$N(Et)_2$, -$N(iPr)_2$, -$O(CH_2)_2OCH_3$, -$CO(C_{1-4}$ алкил), -$CONH_2$, -$COOCH_3$, -OH, -CH_2OH, -$NHCOCH_3$, -$SO_2(C_{1-4}$ алкил), -SO_2NH_2, -$SO_2N(CH_3)_2$, пиперидинил, пиперизинил, морфолино, или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-4} алкокси, фенила, фенилокси, бензила или бензилокси.

104. Соединение по п.86, где R^6 независимо представляет водород, или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алкила, арила, арил(C_{1-6})алкила, -$N(R')_2$, -$CH_2N(R')_2$, -CH_2OR', -CH_2SR', -$(CH_2)_2N(R')_2$, -$(CH_2)_2OR'$, -$(CH_2)_2$ SR', -COR', -$CON(R')_2$, SO_2R' или -$S(O)_2N(R')_2$.

105. Соединение по п.104, где R^6 независимо представляет H, Me, CF_3, этил, пропил, бутил, пентил, $CO(C_{1-4}$ алкил), -$CONH_2$, -$COO(C_{1-4}$ алкил), -CH_2OH, -$SO_2(C_{1-4}$ алкил), -SO_2NH_2, $SO_2N(CH_3)_2$, или необязательно замещенный фенил или бензил.

106. Соединение по п.86, где R^4 независимо представляет водород, галоген, CN, NO_2, или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алкила, арила, арил(C_{1-6})алкила, -$N(R')_2$, -$CH_2N(R')_2$, OR', -CH_2OR', SR', -CH_2SR', COOR', -NRCOR', -$(CH_2)_2N(R')_2$, -$(CH_2)_2OR'$, -$(CH_2)_2SR'$, -COR', -$CON(R')_2$, SO_2R' или -$SO_2N(R')_2$.

107. Соединение по п.86, где R^4 независимо представляет H, Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, NO_2, -COOH, NH_2, -$N(CH_3)_2$, -$N(Et)_2$, -$N(iPr)_2$, -$O(CH_2)_2OCH_3$, -$CO(C_{1-4}$ алкил), -$CONH_2$, -$COOCH_3$, -OH, -CH_2OH, -$NHCOCH_3$, -$SO_2(C_{1-4}$ алкил), -SO_2NH_2, -$SO_2N(CH_3)_2$, пиперидинил, пиперизинил, морфолино, или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-4} алкокси, фенила, фенилокси, бензила или бензилокси.

108. Соединение по п.86, где R^3 независимо представляет водород, или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алкила, арила, арил(C_{1-6})алкила, -$N(R')_2$, -$CH_2N(R')_2$, -CH_2OR', -CH_2SR', -$(CH_2)_2N(R')_2$, -$(CH_2)_2OR'$, -$(CH_2)_2$ SR', -COR', -$CON(R')_2$, SO_2R' или -$S(O)_2N(R')_2$.

109. Соединение по п.108, где R^3 независимо представляет H, Me, CF_3, этил, пропил, бутил, пентил, $CO(C_{1-4}$ алкил), -$CONH_2$, -$COO(C_{1-4}$ алкил), -CH_2OH, -$SO_2(C_{1-4}$ алкил), -SO_2NH_2, $SO_2N(CH_3)_2$, или необязательно замещенный фенил или бензил.

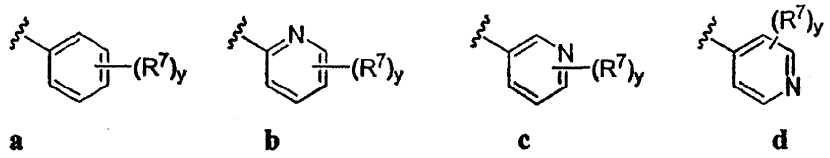
110. Соединение по п.86, где кольцо A представляет 5-6-членное арильное кольцо, содержащее 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода, или серы, или 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, необязательно замещенное у одного или более из атомов углерода 0-5 заместителями -R^7, и у одного или более из замещаемых атомов азота заместителем -R^8.

111. Соединение по п. 110, где кольцо A представляет фенильное, пиридинильное, пиримидинильное, пиридазинильное, пиразинильное, пирролильное, пиперидинильное, индолильное, индазолильное, бензотриазолильное, пиразолильное, бензопиразолильное, имидазолильное, бензимидазолильное, тиазолильное, бензтиазолильное, оксазолильное, бензоксазолильное, изоксазолильное, бензизоксазолильное, изотиазолильное, бензизотиазолильное, триазолильное, бензотриазолильное, тиадиазолильное, тиенильное, бензотиенильное, фураноильное, бензофураноильное, или триазинильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено у одного или более из атомов углерода 0-5 заместителями -R^7, и у одного или более из замещаемых атомов азота заместителем -R^8.

112. Соединение по п. 111, где кольцо A представляет необязательно замещенный фенил, 2-пиридил, 3-пиридил или 4-пиридил

RU 2006106710 A

RU 2006106710 A



a **b** **c** **d**

где каждый y независимо представляет 0-5.

113. Соединение по п.86, где R^7 независимо представляет водород, галоген, CN, NO_2, или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алкила, арила, арил(C_{1-6})алкила, -$N(R')_2$, -$CH_2N(R')_2$, OR', -CH_2OR', SR', -CH_2SR', COOR', -NRCOR', -$(CH_2)_2N(R')_2$, -$(CH_2)_2OR'$, -$(CH_2)_2SR'$, -COR', -$CON(R')_2$, SO_2R' или -$SO_2N(R')_2$.

114. Соединение по п.113, где R^7 независимо представляет H, Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, NO_2, -COOH, NH_2, -$N(CH_3)_2$, -$N(Et)_2$, -$N(iPr)_2$, -$O(CH_2)_2OCH_3$, -$CO(C_{1-4}$ алкил), -$CONH_2$, -$COOCH_3$, -OH, -CH_2OH, -$NHCOCH_3$, -$SO_2(C_{1-4}$ алкил), -SO_2NH_2, -$SO_2N(CH_3)_2$, пиперидинил, пиперизинил, морфолино, или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-4} алкокси, фенила, фенилокси, бензила или бензилокси.

115. Соединение по п.86, где R^8 независимо представляет водород, или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алкила, арила, арил(C_{1-6})алкила, -$N(R')_2$, -$CH_2N(R')_2$, -CH_2OR', -CH_2SR', -$(CH_2)_2N(R')_2$, -$(CH_2)_2OR'$, -$(CH_2)_2$ SR', -COR', -$CON(R')_2$, SO_2R' или -$S(O)_2N(R')_2$.

116. Соединение по п.115, где R^8 независимо представляет H, Me, CF_3, этил, пропил, бутил, пентил, $CO(C_{1-4}$ алкил), -$CONH_2$, -$COO(C_{1-4}$ алкил), -CH_2OH, -$SO_2(C_{1-4}$ алкил), -SO_2NH_2, $SO_2N(CH_3)_2$, или необязательно замещенный фенил или бензил.

117. Соединение формулы IV-A по п.89, где R^1 представляет водород или метил, и R^2 представляет метил, 5-метилпиразол-3-ил, 5-фторбензопиразол-3-ил или бензопиразол-3-ил, X^1, X^3 и X^4 каждый представляет CH_2, R^3 представляет водород, ацил, 1-оксо-2-метоксиэтил, 1-оксопропил, метилсульфонил, этилсульфонил, бензил, и кольцо A представляет фенил, необязательно замещенный галогеном, трифторметилом, гидрокси, C_{1-4} алкилом, или C_{1-4} алкокси, предпочтительно, метокси, или кольцо A представляет 2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-3-ил.

118. Соединение формулы IV-A по п.89, где R^1 представляет водород или метил, и R^2 представляет метил, 5-метилпиразол-3-ил, 5-фторбензопиразол-3-ил, или бензопиразол-3-ил, X^1, X^3 и X^4 каждый представляет CH_2, R^3 представляет водород или бензил, и кольцо A представляет фенил, необязательно замещенный галогеном, трифторметилом, гидрокси, C_{1-4} алкилом или C_{1-4} алкокси, предпочтительно, метокси, или кольцо A представляет 2,3-дигидробензо-[1,4]диоксин-3-ил.

119. Соединение формулы IV-A по п.89, где R^1 представляет водород или метил, и R^2 представляет метил, 5-метилпиразол-3-ил, 5-фторбензопиразол-3-ил, или бензопиразол-3-ил, X^1, X^3 и X^4 каждый представляет CH_2, R^3 представляет водород или бензил, и кольцо A представляет фенил, необязательно замещенный галогеном, гидрокси или C_{1-4} алкокси, предпочтительно, метокси.

120. Соединение формулы IV-B по п.89, где R^1 представляет водород или метил, R^2 представляет метил или 5-фторбензимидазол-3-ил, 5-метилимидазол-3-ил, X^1, X^3 и X^4 каждый представляет CH_2, R^3 представляет водород, C_{1-4} алкил, бензил, необязательно замещенный карбокси-C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкилсульфонилом, ацилом, метилкарбоксиэтилом, C_{1-4} алкилкарбонилом, метоксиметилкарбонилом, или бензоилом, и кольцо A представляет фенил, замещенный 2-гидрокси, 2-трифторметилом, 4-метилом, 4-карбоновой кислотой, 4-трифторметилокси, или 2-C_{1-4} алкокси, предпочтительно, метокси.

121. Соединение формулы IV-A по п.89, где R^1 представляет водород или метил, R^2 представляет метил или 5-фторбензимидазол-3-ил, X^1, X^3 и X^4 каждый представляет CH_2, R^3 представляет C_{1-4} алкил, бензил, необязательно замещенный карбокси-C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкилсульфонилом, ацилом, метилкарбоксиэтилом, C_{1-4} алкилкарбонилом или бензоилом,

RU 2006106710 A

RU 2006106710 A

и кольцо А представляет фенил, замещенный 2-гидрокси, 2-трифторметилом, или 2-C_{1-4} алкокси, предпочтительно, метокси.

122. Соединение формулы IV-B по п.89, где R^1 и R^2 каждый представляет метил, X^1, X^3 и X^4 каждый представляет CH_2, R^3 представляет C_{1-4} алкил, бензил, необязательно замещенный карбокси-C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкилсульфонилом, или бензоилом, и кольцо А представляет фенил, замещенный 2-гидрокси или 2-C_{1-4} алкокси, предпочтительно, метокси.

123. Соединение формулы IV-B по п.89, где R^1 и R^2, каждый представляет метил, X^1, X^3 и X^4 каждый представляет CH_2, R^3 представляет C_{1-4} алкил, или бензил, необязательно замещенный карбокси-C_{1-4} алкилом, и кольцо А представляет фенил, замещенный 2-гидрокси или 2-C_{1-4} алкокси, предпочтительно, метокси.

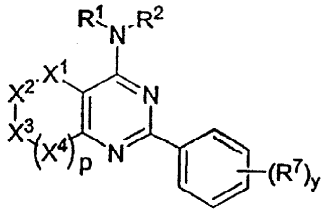
124. Соединение формулы IV-B по п.89, где R^1 и R^2, каждый представляет метил, X^1, X^3 и X^4 каждый представляет CH_2, R^3 представляет C_{1-4} алкил, бензил, необязательно замещенный карбокси-C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкокси, и кольцо А представляет 2-гидроксифенил или 2-C_{1-4} алкоксифенил.

125. Соединение формулы IV-B по п.89, где R^1 и R^2, каждый представляет метил, X^1, X^3 и X^4 каждый представляет CH_2, R^3 представляет бензил, необязательно замещенный карбокси-C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкокси, и кольцо А представляет 2-гидроксифенил.

126. Соединение формулы IV-M по п.89, где R^1 представляет водород или метил, и R^2 представляет метил, бензимидазол-3-ил, 5-метилимидазол-3-ил, и кольцо А представляет 2-гидроксифенил, 2-фторфенил, 2-трифторметилфенил или фенил.

127. Соединение формулы IV-M по п.89, где, R^1 представляет водород или метил, и R^2 представляет метил, бензимидазол-3-ил, 5-метилимидазол-3-ил, и кольцо А представляет 2-трифторметилфенил или фенил.

128. Соединение по п.87, где указанное соединение имеет формулу V

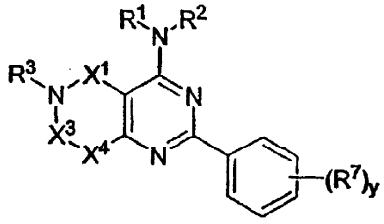


V

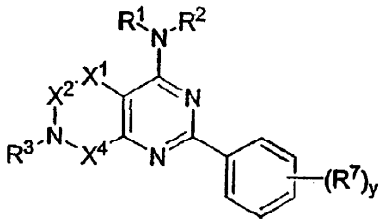
129. Соединение по п.128, где указанное соединение имеет одну из следующих структур:

RU 2006106710 A

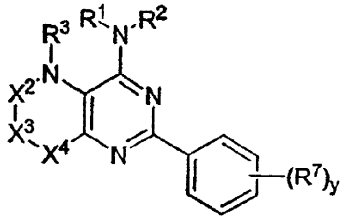
RU 2006106710 A



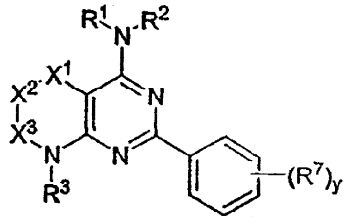
V-A



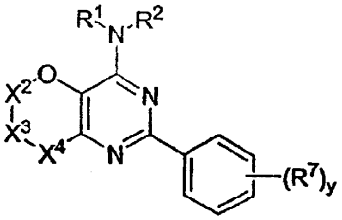
V-B



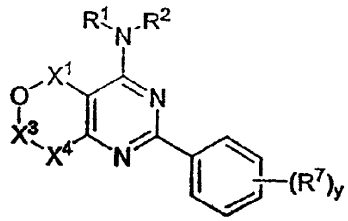
V-C



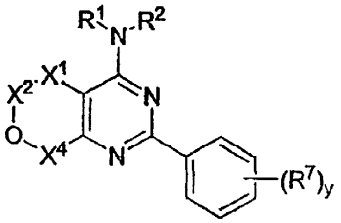
V-D



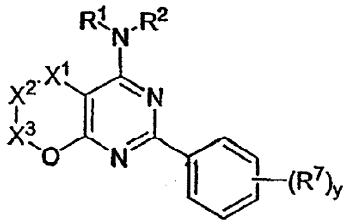
V-E



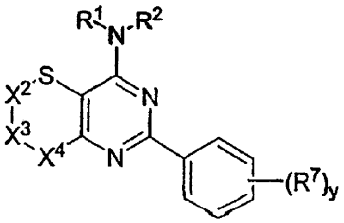
V-F



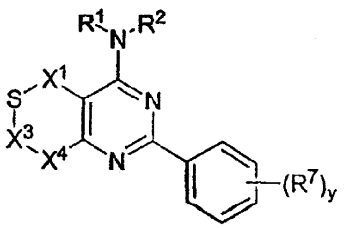
V-G



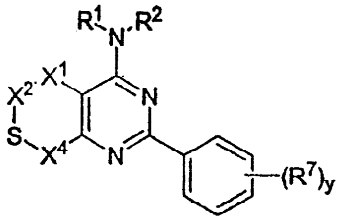
V-H



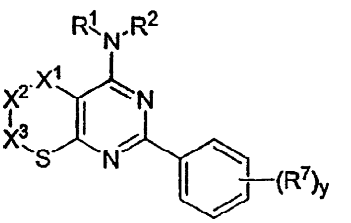
V-I



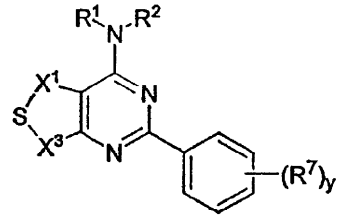
V-J



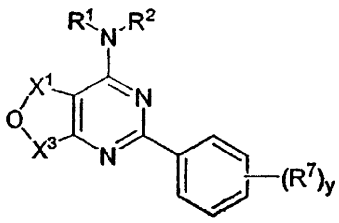
V-K



V-L



V-M

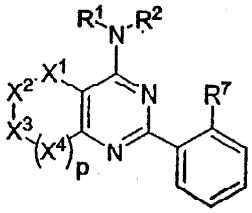


V-N.

130. Соединение по п.128, где указанное соединение имеет формулу VI

RU 2006106710 A

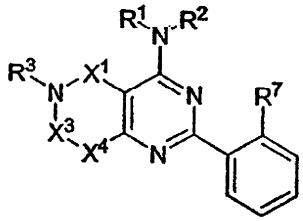
RU 2006106710 A



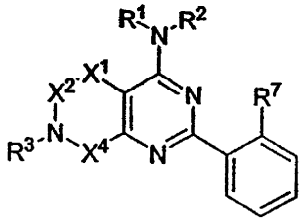
VI

где R^7 представляет галоген, CN, NO_2, или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-4} алкила, арила,
аралкила, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, -OR', $-CH_2OR'$, -SR', $-CH_2SR'$, -COOR', -NRCOR', $-CON(R')_2$ или $-S(O)_2N(R')_2$.

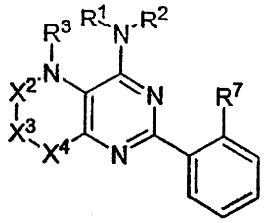
131. Соединение по п.130, где указанное соединение имеет структуру, выбранную из формул VI-A - VI-N



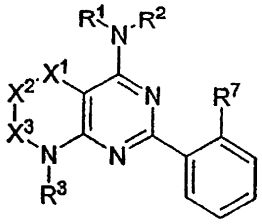
VI-A



VI-B



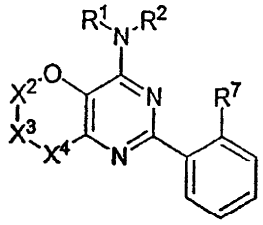
VI-C



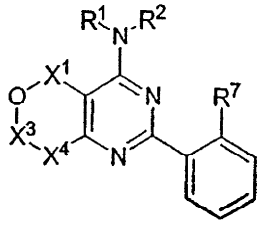
VI-D

RU 2006106710 A

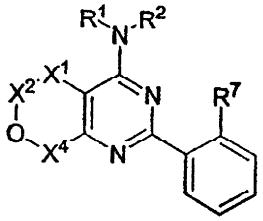
RU 2006106710 A



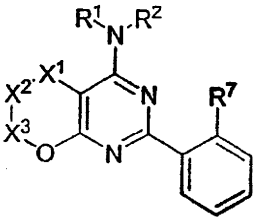
VI-E



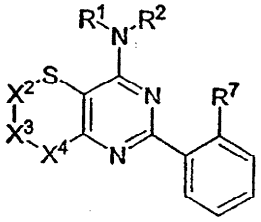
VI-F



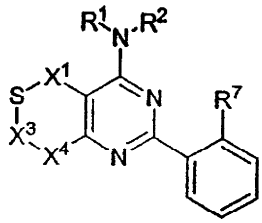
VI-G



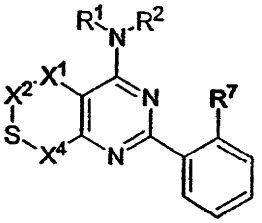
VI-H



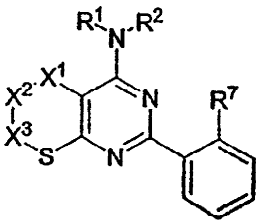
VI-I



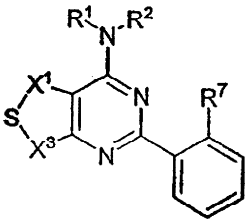
VI-J



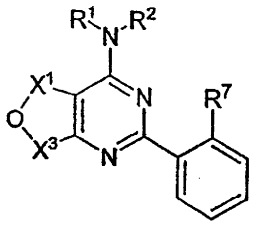
VI-K



VI-L



VI-M



VI-N

132. Соединение по п.131, где

a) R^1 и R^2 каждый независимо выбирают из 5- или 6-членного арильного кольца, содержащего 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из N, O, или S; 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранные из N, O, или S; или необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группы, где одно или более из метиленовых звеньев C_{1-4} алифатической группы необязательно и независимо заменены NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR), или (NR)SO_2;

b) каждый из заместителей R^3 независимо представляет водород, или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алкила, арила, арил(C_{1-6})алкила, -N(R')$_2$, -CH_2N(R')$_2$, -CH_2OR', -CH_2SR', -$(CH_2)_2$N(R')$_2$, -$(CH_2)_2$OR', -$(CH_2)_2$SR', -COR', -CON(R')$_2$, SO_2R' или -$S(O)_2$N(R')$_2$; и

c) каждый из заместителей R^4 независимо представляет водород, галоген, CN, NO_2, или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алкила, арила, арил(C_{1-6})алкила, -N(R')$_2$, -CH_2N(R')$_2$, OR', -CH_2OR', SR', -CH_2SR', COOR', -NRCOR', -$(CH_2)_2$N(R')$_2$, -$(CH_2)_2$OR', -$(CH_2)_2$SR', -COR', -CON(R')$_2$, SO_2R'

RU 2006106710 A

RU 2006106710 A

или $-SO_2N(R')_2$.

133. Соединение по п.131, где

a) R^1 и R^2 каждый независимо представляет необязательно замещенный метил, этил, циклопропил, н-пропил, пропенил, циклобутил, $(CO)OCH_2CH_3$, $(CH_2)_2OCH_3$, $CH_2(CO)OCH_2CH_3$, $CH_2(CO)OCH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, или трет-бутил, или н-бутил;

b) каждый из заместителей R^3 независимо представляет H, Me, CF_3, этил, пропил, бутил, пентил, $CO(C_{1-4}$ алкил), $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-CH_2OH$, $-SO_2(C_{1-4}$ алкил), $-SO_2NH_2$, $SO_2N(CH_3)_2$ или необязательно замещенный фенил или бензил; и

c) каждый из заместителей R^4 независимо представляет H, Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, NO_2, -COOH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CO(C_{1-4}$ алкил), $-CONH_2$, $-COOCH_3$, -OH, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2(C_{1-4}$ алкил), $-SO_2NH_2$, $-SO_2N(CH_3)_2$, пиперидинил, пиперизинил, морфолино, или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-4} алкокси, фенила, фенилокси, бензила или бензилокси.

134. Соединение по п.131, где

a) R^1 и R^2 каждый независимо представляет необязательно замещенный метил, этил, циклопропил, н-пропил, пропенил, циклобутил, $(CO)OCH_2CH_3$, $(CH_2)_2OCH_3$, $CH_2(CO)OCH_2CH_3$, $CH_2(CO)OCH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$ или трет-бутил, или н-бутил;

b) каждый из заместителей R^3 независимо представляет H, Me, CF_3, этил, пропил, бутил, пентил, $CO(C_{1-4}$ алкил), $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}$ алкил), $-CH_2OH$, $-SO_2(C_{1-4}$ алкил), $-SO_2NH_2$, $SO_2N(CH_3)_2$, или необязательно замещенный фенил или бензил;

c) каждый из заместителей R^4 независимо представляет H, Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, NO_2, -COOH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CO(C_{1-4}$ алкил), $-CONH_2$, $-COOCH_3$, -OH, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2(C_{1-4}$ алкил), $-SO_2NH_2$, $-SO_2N(CH_3)_2$, пиперидинил, пиперизинил, морфолино, или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-4} алкокси, фенила, фенилокси, бензила, или бензилокси; и

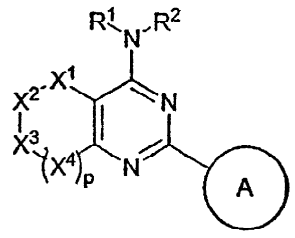
d) R^7 представляет Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, NO_2, -COOH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CO(C_{1-4}$ алкил), $-CONH_2$, $-COOCH_3$, -OH, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2(C_{1-4}$ алкил), $-SO_2NH_2$, $-SO_2N(CH_3)_2$, пиперидинил, пиперизинил, морфолино или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-4} алкокси, фенила, фенилокси, бензила, или бензилокси.

135. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по п.1 или 15, и фармацевтически приемлемый носитель или адьювант.

136. Способ лечения или облегчения тяжести заболевания, расстройства, или состояния выбранного из острой, хронической, невропатической или воспалительной боли, артрита, мигрени, приступов головной боли, тригеминальной невралгии, герпетической невралгии, обычной невралгии, эпилепсии или эпилептического состояния, нейродегенеративных расстройств, психиатрических расстройств, таких как тревога и депрессия, миотонии, аритмии, двигательных расстройств, нейроэндокринных расстройств, атаксии, рассеянного склероза, синдрома раздраженного кишечника, недержания, висцеральной боли, боли при остеоартрите, постгерпетической невралгии, диабетической невропатии, радикулярной боли, невралгии седалищного нерва, боли спины, боли головы или шеи, сильной или непреодолимой боли, ноцицептивной боли, резкой боли, послеоперационной боли, или боли при раковых заболеваниях, включает стадию введения указанному пациенту эффективного количества соединения формулы I

RU 2006106710 A

RU 2006106710 A



I

или его фармацевтически приемлемой соли, где

p представляет 0, 1 или 2;

X^1, X^2, X^3 и X^4 каждый независимо выбирают из NR^3, C=O, CHR^4, S, O, S=O, или SO_2;

R^1 и R^2 каждый независимо представляет водород, или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 5-6-членного арильного кольца, содержащего 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или R^1 и R^2, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенное 3-8 членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, где R^1, R^2, или любое кольцо, образованное R^1 и R^2, взятыми вместе, каждое независимо необязательно замещено у одного или более из атомов углерода 0-4 заместителями $-R^5$, и у одного или более из замещаемых атомов азота заместителем $-R^6$;

Кольцо A представляет 5-6-членное моноциклическое или 8-10-членное бициклическое арильное кольцо, содержащее 0-5 гетероатомов независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, необязательно замещенное у одного или более из атомов углерода 0-5 заместителями $-R^7$, и у одного или более из замещаемых атомов азота заместителем $-R^8$;

каждый из заместителей R^4, R^5 и R^7 представляет независимо $Q-R^X$; где Q представляет связь или представляет C_{1-6} алкилиденовую цепь, где вплоть до двух не соседних метиленовых звеньев Q необязательно и независимо заменены CO, CO_2, COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, $NRCO_2$, NRCONR, SO, SO_2, $NRSO_2$, SO_2NR, $NRSO_2NR$, O, S или NR;

каждый из заместителей R^X независимо выбран из R', галогена, NO_2, или CN;

каждый из заместителей R независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группы;

каждый из заместителей R' независимо выбран из водорода или необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-8} алифатической группы, C_{6-10} арила, гетероарильного кольца, содержащего 5-10 атомов в кольце, или гетероциклического кольца, содержащего 3-10 атомов в кольце, или R и R' взятые вместе с атомом(атомами), с которым они связаны, или два заместителя R', взятые вместе с атомом(атомами), с которым они связаны, образуют 5-8-членное циклоалкильное, гетероциклическое, арильное или гетероарильное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы; и

каждый из заместителей R^3, R^6 или R^8 представляет независимо R', -COR', $-CO_2(C_{1-6}$ алифатическая группа), $-CON(R')_2$ или $-SO_2R'$.

137. Способ по п.136, где указанным соединением является соединение по п.1 или 15.

138. Способ по п.136, где заболевание, состояние или расстройство связано с активацией или гиперактивностью потенциалозависимых натриевых каналов.

139. Способ по п.136, где заболевание, состояние или расстройство связано с активацией или гиперактивностью потенциалозависимых кальциевых каналов.

140. Способ по п.139, где заболевание, состояние или расстройство представляет острую, хроническую, невропатическую или воспалительную боль.

141. Способ по п.136, где заболевание, состояние или расстройство представляет

RU 2006106710 A

RU 2006106710 A

радикулярную боль, боль при невралгии седалищного нерва, боль в спине, головную боль, или боль шеи.

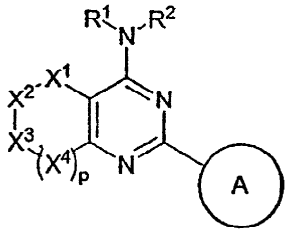
142. Способ по п.136, где заболевание, состояние или расстройство представляет сильную или непереносимую боль, острую боль, послеоперационную боль, боль в спине или боль при раковых заболеваниях.

143. Способ ингибирования активности одного или более из NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 или CaV2.2 у

(a) пациента; или

(b) в биологическом образце;

включающий введение указанному пациенту, или осуществление контактирования указанного биологического образца с соединением формулы I



I

или его фармацевтически приемлемой солью, где

p представляет 0, 1 или 2;

X^1, X^2, X^3 и X^4 каждый независимо выбирают из NR^3, C=O, CHR^4, S, O, S=O или SO_2;

R^1 и R^2, каждый независимо представляет водород, или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 5-6-членного арильного кольца, содержащего 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или R^1 и R^2, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенное 3-8 членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, где R^1, R^2, или любое кольцо, образованное R^1 и R^2 взятыми вместе, каждое независимо необязательно замещено у одного или более из атомов углерода 0-4 заместителями $-R^5$, и у одного или более из замещаемых атомов азота заместителем $-R^6$;

Кольцо A представляет 5-6-членное моноциклическое или 8-10-членное бициклическое арильное кольцо, содержащее 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, необязательно замещенное у одного или более из атомов углерода 0-5 заместителями $-R^7$, и у одного или более из замещаемых атомов азота заместителем $-R^8$;

каждый из заместителей R^4, R^5 и R^7 представляет независимо $Q-R^X$; где Q представляет связь или представляет C_{1-6} алкилиденовую цепь, где вплоть до двух не соседних метиленовых звеньев Q необязательно и независимо заменены CO, CO_2, COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, $NRCO_2$, NRCONR, SO, SO_2, $NRSO_2$, SO_2NR, $NRSO_2NR$, O, S или NR;

каждый из заместителей R^X независимо выбран из R', галогена, NO_2, или CN;

каждый из заместителей R независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группы;

каждый из заместителей R' независимо выбран из водорода или необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-8} алифатической группы, C_{6-10} арила, гетероарильного кольца, содержащего 5-10 атомов в кольце, или гетероциклического кольца, содержащего 3-10 атомов в кольце, или R и R', взятые вместе с атомом(атомами), с которым они связаны, или два заместителя R', взятые вместе с атомом(атомами), с которым они связаны, образуют 5-8-членное циклоалкильное, гетероциклическое, арильное или гетероарильное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома,

RU 2006106710 A

RU 2006106710 A

независимо выбранные из азота, кислорода или серы; и

каждый из заместителей R^3, R^6 или R^8 представляет независимо R', -COR', $-CO_2(C_{1-6}$ алифатическая группа), $-CON(R')_2$, или $-SO_2R'$.

144. Способ по п.143, где указанное соединение является соединением по п.1 или 15.

145. Способ по п.136 или 143, где указанное соединение выбирают из таблицы 1.

146. Соединение, выбранное из таблицы 1.

RU 2006106710 A

RU 2006106710 A