

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012122191/04, 28.10.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
30.10.2009 US 61/256,405

(43) Дата публикации заявки: 10.12.2013 Бюл. № 34

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 30.05.2012(86) Заявка РСТ:
US 2010/054489 (28.10.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/053705 (05.05.2011)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО
"Юридическая фирма Городиский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

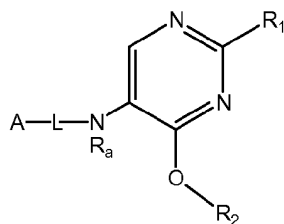
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Автор(ы):

**КОУТС Стивен Дж. (US),
БИАН Хайан (US),
КОННОЛЛИ Питер Дж. (US),
БИНЬЯН Жилль (US),
ЦАЙ Чаочжун (US),
ДАКС Скотт Л. (US),
ДЕ КОРТ Барт Л. (US),
ЛИНЬ Шу-Чэнь (US),
ЛЮ Ли (US),
МЭСИЛАГ Марк Дж. (US),
ПИТИС Филип М. (US),
ЧЖАН Юэ-мэй (US),
ЧЖУ Бинь (US),
ХЕ Вей (US)**(54) **ПИРИМИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ
ДЕЛЬТА-ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I



Формула I

где

R₁ выбран из группы, состоящей из

i) фенила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилтио, гидроксид, хлорид и фторид; или фенила, необязательно замещенного одним амином, C₁₋₄алкиламином, ди(C₁₋₄алкил)амином, ди(C₁₋₄алкил)аминокарбонилем, C₁₋₄алкиламинокарбонилем, гидроксид(C₁₋₄алкил)ом, аминокарбонилем, C₁₋₄алкилкарбониламино, C₁₋₄алкоксикарбониламино, уреидом,

C₁₋₄алкилуреидо, ди(C₁₋₄алкил)уреидо, циано, трифторметокси, C₁₋₄алкилсульфонилом, нитро, трифторметилом, бромо, пиперазин-1-илом, необязательно замещенным 4-C₁₋₄алкилом, морфолин-4-илом, фенилом, формамидо или пиридинилом;

причем заместители фенил и пиридинил в R₁-фениле необязательно замещены одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилтио, фторо, хлоро, циано, amino и гидрокси;

ii) пиримидинила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилтио и гидрокси; или пиримидинила, необязательно замещенного одним amino, C₁₋₄алкиламино, ди(C₁₋₄алкил)амино, ди(C₁₋₄алкил)аминокарбонилом, C₁₋₄алкиламинокарбонилом, гидроксид(C₁₋₄)алкилом, аминокарбонилом, C₁₋₄алкилкарбониламино, C₁₋₄алкоксикарбониламино, уреидо, C₁₋₄алкилуреидо, ди(C₁₋₄алкил)уреидо, циано, трифторметокси, C₁₋₄алкилсульфонилом, нитро, трифторметилом, бромо, пиперазин-1-илом, который необязательно замещен 4-C₁₋₄алкилом, морфолин-4-илом, формамидом, пиррол-1-илом, фенилом, пиридинилом или пиперидин-1-илом;

и при этом заместители фенил и пиридинил в R₁-пиримидиниле необязательно замещены одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилтио, фторо, хлоро, циано, amino и гидрокси;

iii) пиридинила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилтио, гидрокси, фторо, хлоро и циано; или пиридинила, необязательно замещенного одним гидроксиметилом, amino, C₁₋₄алкиламино, ди(C₁₋₄алкил)амино, C₁₋₄алкилсульфонилом, аминокарбонилом, C₁₋₄алкиламинокарбонилом, ди(C₁₋₄алкил)аминокарбонилом, C₁₋₄алкилкарбониламино, C₁₋₄алкоксиаминокарбонилом, уреидо, C₁₋₄алкилуреидо, ди(C₁₋₄алкил)уреидо, пиперазин-1-илом, морфолин-4-илом, фенилом или пиридинилом;

и при этом заместители фенил и пиридинил в R₁-пиридиниле необязательно независимо замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилтио, фторо, хлоро, циано, amino и гидрокси;

и

iv) G-заместителя, выбранного из группы, состоящей из нафтила, пиразолила, тиенила, бензотиазолила, бензимидазолила, хинолинила, индолила, тиазолила, фуранила, дигидробензофуранила, пиразинила, изохинолинила, хиноксалинила, хиназолинила, изоксазолила, оксазолила, пирролопиридинила, бензо[1,3]диоксол-5-ила, бензо[1,2,5]оксадиазолила, дибензотиазофенила, 4*H*-[1,2,4]оксадиазол-5-онила, бензотиазофенила, индазолила и 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила;

причем G необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, фторо, хлоро, бромо, циано, C₁₋₄алкилкарбонила, amino, C₁₋₄алкиламино и ди(C₁₋₄алкил)амино;

R₂ представляет собой

(i) фенил, необязательно замещенный от одного до трех заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилтио, фторо, хлоро и гидрокси; и фенил R₂, необязательно замещенный одним amino, C₁₋₄алкиламино,

ди(C₁₋₄алкил)амино, фторметилом, дифторметилом, трифторметилом, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, формамидино, аминокарбонилем, C₁₋₄ алкиламинокарбонилем, ди(C₁₋₄)алкиламинокарбонилем, C₁₋₄алкилкарбониламино, 2,2,2-трифторэтокси, циано, C₃₋₇циклоалкилкарбониламино, гидроксид(C₁₋₄)алкилом, C₁₋₄алкоксид(C₁₋₄)алкилом, C₁₋₄алкоксид-(C₁₋₄)алкоксид, C₁₋₄алкилкарбонилокси, C₁₋₄ алкилсульфониламино, C₁₋₄алкилсульфонилом, пиридинил(C₁₋₄)алкилом, бензилоксикарбониламино, 4-метилпиперазин-1-илкарбонилем, пирролидин-1-илкарбонилем, карбокси, пиперидин-1-илкарбонилем, морфолин-4-илкарбонилем, C₃₋₇циклоалкилом, C₃₋₇циклоалкил-(C₁₋₃)алкилом или C₃₋₇циклоалкил-(C₁₋₃)алкоксид;

(ii) 1,2-дигидробензофуранил, при условии, что 1,2-дигидробензофуранил связан с О формулы (I) в бензольной части кольца; и при этом бензольная часть 1,2-дигидробензофуранила необязательно независимо замещена одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, фторо, хлоро, бромо, циано, C₁₋₄алкилкарбонила, амино, C₁₋₄алкиламино и ди(C₁₋₄алкиламино);

или

(iii) гетероарил, выбранный из группы, состоящей из бензотиазолила, бензоксазолила, пиридинила, пиримидинила, индазолила, хинолинила, хиназолинила, бензимидазолила, пиазинила, триазинила, бензотиофенила, бензофуранила и изохинолинила;

причем гетероарил R₂ необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, фторо, хлоро, бромо, циано, C₁₋₄алкилкарбонила, амино, C₁₋₄алкиламино и ди(C₁₋₄алкил)амино;

A-L- выбран из группы, состоящей из a₁-L₁-; a₂-L₂-; a₃-L₃-; a₄-L₄- и a₅-L₅-; при этом L₁ отсутствует или представляет собой C₁₋₄алкил;

a₁ связан через атом углерода с L₁ и выбран из группы, состоящей из

i) пирролидинила, необязательно замещенного при атоме углерода C₁₋₄алкилом, амино, C₁₋₄алкиламино, ди(C₁₋₄алкил)амино, аминометилом, гидроксид, циано, C₁₋₄алкоксид, C₁₋₄алкоксикарбонилем или одним или двумя фторо; причем пирролидинил необязательно замещен при атоме азота C₁₋₄алкилом, фенил(C₁₋₄)алкилом, C₁₋₄алкилкарбонилем, C₁₋₄алкоксикарбонилем или фенил(C₁₋₄)алкоксикарбонилем;

ii) пиперидинила, необязательно замещенного C₁₋₄алкилом, фенилом, амино, C₁₋₄алкиламино, ди(C₁₋₄алкил)амино, аминометилом, гидроксид, циано, C₁₋₄алкоксид, C₁₋₄алкоксикарбонилем, фенил(C₁₋₄)алкилом, C₁₋₄алкилкарбонилем или фенил(C₁₋₄)алкоксикарбонилем;

и

iii) азетидинила, необязательно замещенного 3-амино, 3-гидроксид, 3-C₁₋₄алкоксид, C₁₋₄алкилом или аминометилом;

при условии, что, когда L₁ отсутствует, a₁ присоединен к N(R_a) через атом углерода, отличный от атома, который является альфа-атомом относительно атома азота a₁;

и при условии, что, когда a₁ замещен заместителем, содержащим кислородный или азотный радикал в качестве точки присоединения к a₁, замещение происходит при атоме углерода, отличном от атома, который является альфа-атомом относительно атома азота a₁;

L₂ представляет собой C₁₋₄алкил;

a_2 связан через атом углерода с L_2 и выбран из группы, состоящей из

i) пиперазинила, необязательно замещенного при атоме углерода C_{1-4} алкилом, аминометилом, циано или C_{1-4} алкоксикарбонилем; причем пиперазинил необязательно замещен при атоме азота C_{1-4} алкилом, фенил(C_{1-4})алкилом, C_{1-4} алкилкарбонилем, C_{1-4} алкоксикарбонилем или фенил(C_{1-4})алкоксикарбонилем;

и

ii) морфолинила, необязательно независимо замещенного фенил(C_{1-4})алкилом или одним или двумя C_{1-4} алкилами;

L_3 представляет собой метилен;

a_3 представляет собой имидазолил, необязательно независимо замещенный одним или двумя C_{1-4} алкилзаместителями;

L_4 представляет собой (C_{2-6})алкил; и если L_4 представляет собой C_{3-6} алкил, L_4 необязательно замещен хлоро, гидроксидом или C_{1-4} алкоксидом; при условии, что хлоро, гидроксид и C_{1-4} алкоксид не находятся в альфа-положении относительно несущего азот атома углерода;

a_4 выбран из группы, состоящей из амина и C_{1-4} алкиламина;

при условии, что a_4 присоединен к атому углерода, отличному от атома, который является альфа-атомом относительно $N(R_a)$;

L_5 отсутствует или представляет собой C_{1-4} алкил;

a_5 представляет собой C_{3-7} циклоалкил, замещенный R_B ; причем R_B выбран из группы, состоящей из амина, C_{1-4} алкиламина, ди(C_{1-4} алкил)амин, аминометил, C_{1-4} алкиламинометил и ди(C_{1-4} алкил)аминометил;

при условии, что, когда R_B содержит азотный радикал в качестве точки присоединения к C_{3-7} циклоалкилу, присоединение осуществляется к атому углерода, отличному от альфа-атома относительно $N(R_a)$;

или

A-L- берется с R_a и атомом азота, к которому они присоединены, для формирования азотсвязанного гетероцикла, выбранного из группы, состоящей из

i) пирролидинила, причем пирролидинил необязательно замещен C_{1-4} алкилом, амином, C_{1-4} алкиламином, ди(C_{1-4} алкил)амин, аминометилом, циано, C_{1-4} алкоксидом, C_{1-4} алкоксикарбонилем или фенилом;

ii) пиперазинила, необязательно замещенного 4- C_{1-4} алкилом; причем пиперазинил необязательно независимо замещен при атоме углерода одним или двумя C_{1-4} алкилами, 2-оксо, 3-оксо, трифторметилом, аминометилом или гидроксиметилом;

iii) пиперидинила, необязательно замещенного одним или двумя C_{1-4} алкилами, амином, C_{1-4} алкиламином, ди(C_{1-4} алкил)амин, аминометилом, гидроксидом, циано, C_{1-4} алкоксидом, C_{1-4} алкоксикарбонилем, фенилом, фенил(C_{1-4})алкилом или одним или двумя фтором; причем фенил и фенильная часть фенил(C_{1-4})алкила необязательно замещена

C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкоксидом, C_{1-4} алкилтио, фтором, хлором, циано, амином или гидроксидом;

iv) азетидинила, необязательно замещенного 3-амином или 3-аминометилом;

v) [1,4]дiazепан-1-ила, необязательно замещенного одним или двумя C_{1-4} алкилами;

и

vi) 3,6-дiazобицикло[3,1,1]гепт-3-ила, необязательно замещенного одним или двумя C_{1-4} алкилами;

R_a представляет собой водород или C_{1-4} алкилкарбонил;

при условии, что соединение формулы (I) отличается от соединения, выбранного из группы, состоящей из

соединения, в котором R_1 представляет собой 4-фторфенил, R_2 представляет собой 4-метоксифенил, A-L- представляет собой a_1-L_1 , a_1 представляет собой (S)-пирролидин-2-ил, L_1 представляет собой метил, R_a представляет собой H, а X представляет собой O;

соединения, в котором R_1 представляет собой пиримидин-5-ил, R_2 представляет собой 4-метоксифенил, A-L- представляет собой a_2-L_2 , a_2 представляет собой (S)-морфолин-3-ил, L_2 представляет собой метил, R_a представляет собой H, а X представляет собой O;

соединения, в котором R_1 представляет собой 5-фторпиридин-3-ил, R_2 представляет собой 4-(пиперидин-1-илкарбонил)фенил, A-L- представляет собой a_1-L_1 , a_1 представляет собой (S)-пирролидин-2-ил, L_1 представляет собой метил, R_a представляет собой H, а X представляет собой O;

соединения, в котором R_1 представляет собой 5-фторпиридин-3-ил, R_2 представляет собой 4-(4-метилпиперазин-1-илкарбонил)фенил, A-L- представляет собой a_1-L_1 , a_1 представляет собой (S)-пирролидин-2-ил, L_1 представляет собой метил, R_a представляет собой H, а X представляет собой O;

соединения, в котором R_1 представляет собой 5-цианопиридин-3-ил, R_2 представляет собой 2-метилфенил, A-L- представляет собой a_1-L_1 , a_1 представляет собой (S)-пирролидин-2-ил, L_1 представляет собой метил, R_a представляет собой H, а X представляет собой O;

соединения, в котором R_1 представляет собой пиридин-3-ил, R_2 представляет собой 4-метоксифенил, A-L- представляет собой a_5-L_5 , a_5 представляет собой циклогексил, L_5 отсутствует, R_B представляет собой 2-амино, R_a представляет собой H, а X представляет собой O;

и

соединения, в котором R_1 представляет собой 5-фторпиридин-3-ил, R_2 представляет собой 4-диэтиламинокарбонилфенил, A-L- представляет собой a_1-L_1 , a_1 представляет собой (S)-пирролидин-2-ил, L_1 представляет собой метил, R_a представляет собой H, а X представляет собой O;

и его энантиомеры, диастереомеры и фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, в котором R_1 выбран из группы, состоящей из

i) фенила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси, хлоро и фторо; и фенила, необязательно замещенного одним амино, ди(C_{1-4} алкил)амино, ди(C_{1-4} алкил)аминокарбонил, гидрокс(C_{1-4})алкилом, аминокарбонил, C_{1-4} алкилкарбониламино, циано, трифторметокси, C_{1-4} алкилсульфонил, нитро, трифторметилом или фенилом;

ii) пиримидинила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилтио и гидрокси;

и пиримидинила, необязательно замещенного одним циано, морфолин-4-илом, амино, ди(C₁₋₄алкил)амино или пиперазин-1-илом, необязательно замещенным заместителем 4-C₁₋₄алкил;

iii) пиридинила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилтио, гидрокси, фторо, хлоро и циано; и пиридинила, необязательно замещенного одним гидроксиметилом, амино, аминокарбонилем, C₁₋₄алкилсульфонилом или пиридинилом;

причем заместитель пиридинил в R₁-пиридиниле необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из хлоро и метила;

и

iv) G-заместителя, выбранного из группы, состоящей из нафтила, пиразолила, тиенила, бензотиазолила, хинолинила, индолила, тиазолила, фуранила, дигидробензофуранила, пиразинила, хиноксалинила, оксазолила, пирролопиридинила, бензо[1,3]диоксол-5-ила, бензо[1,2,5]оксадиазолила, дибензотиофенила, 4*H*-[1,2,4]оксадиазол-5-онила и бензотиофенила;

причем G необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, фторо и хлоро.

3. Соединение по п.2, в котором R₁ выбран из группы, состоящей из

i) фенила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, гидрокси, хлоро и фторо; и фенила, необязательно замещенного одним амино, ди(C₁₋₄алкил)амино, ди(C₁₋₄алкил)аминокрбонилем, гидрокс(C₁₋₄)алкилом, аминокрбонилем, C₁₋₄алкилкарбониламино, циано, трифторметокси, C₁₋₄алкилсульфонилом, нитро, трифторметилом или фенилом;

ii) пиримидинила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилтио и гидрокси; и пиримидинила, необязательно замещенного одним циано, морфолин-4-илом, амино, ди(C₁₋₄алкил)амино или пиперазин-1-илом, необязательно замещенным заместителем 4-C₁₋₄алкил;

iii) пиридинила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилтио, гидрокси, фторо, хлоро и циано; и пиридинила, необязательно замещенного одним гидроксиметилом, амино, C₁₋₄алкилсульфонилом или пиридинилом;

при этом заместитель пиридинил в R₁-пиридиниле необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, выбранными из хлоро и метила;

и

iv) G-заместителя, выбранного из группы, состоящей из нафтила, пиразолила, тиенила, бензотиазолила, хинолинила, индолила, тиазолила, фуранила, дигидробензофуранила, пиразинила, хиноксалинила, оксазолила, пирролопиридинила, бензо[1,3]диоксол-5-ила, бензо[1,2,5]оксадиазолила, дибензотиофенила, 4*H*-[1,2,4]оксадиазол-5-онила и бензотиофенила;

причем G необязательно независимо замещен одним или двумя C₁₋₄алкилзаместителями.

4. Соединение по п.3, в котором R₁ выбран из группы, состоящей из

i) фенила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₁₋₂алкокси, гидрокси, хлоро и фторо;

и фенила, необязательно замещенного одним амином, ди(C₁₋₄алкил)амином, ди(C₁₋₄алкил)аминокарбонилем, гидроксид(C₁₋₄алкил), аминокарбонилем, C₁₋₄алкилкарбониламино, циано, трифторметокси, C₁₋₄алкилсульфонилем, нитро, трифторметилом или фенилом;

ii) пиримидинила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкокси и C₁₋₄алкилтио; и пиримидинила, необязательно замещенного одним циано, морфолин-4-илом, ди(C₁₋₄алкил)амином или пиперазин-1-илом, необязательно замещенным 4-C₁₋₄алкилом;

iii) пиридинила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилтио, гидроксид, фторо, хлоро и циано; и пиридинила, необязательно замещенного одним гидроксиметилом, амином, C₁₋₄алкилсульфонилем или пиридинилом;

при этом заместитель пиридинил в R₁-пиридиниле необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, выбранными из хлоро и метила;

и

iv) G-заместителя, выбранного из группы, состоящей из нафтила, пиразолила, тиенила, бензотиазолила, хинолинила, индолила, тиазолила, фурилы, дигидробензофурилы, пиразинила, хиноксалинилы, пирролопиридинила, бензо[1,3]диоксол-5-ила, бензо[1,2,5]оксадиазолила, дибензотиафенила, 4*H*-[1,2,4]оксадиазол-5-онила и бензотиафенила;

причем G необязательно замещен одним C₁₋₄алкилзаместителем.

5. Соединение по п.4, в котором R₁ выбран из группы, состоящей из

i) фенила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₁₋₂алкокси, гидроксид и фторо; кроме того, фенил необязательно замещен одним амином, ди(C₁₋₄алкил)амином, ди(C₁₋₄алкил)аминокарбонилем, гидроксид(C₁₋₄алкил), аминокарбонилем, C₁₋₄алкилкарбониламино, циано, трифторметокси, C₁₋₄алкилсульфонилем, нитро или трифторметилом;

ii) пиримидинила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкокси и C₁₋₄алкилтио; и пиримидинила, необязательно замещенного одним циано, морфолин-4-илом, ди(C₁₋₄алкил)амином или пиперазин-1-илом, необязательно замещенным 4-C₁₋₄алкилом;

iii) пиридинила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилтио, гидроксид, фторо, хлоро и циано; и пиридинила, необязательно замещенного одним гидроксиметилом или амином;

и

iv) G-заместителя, выбранного из группы, состоящей из пиразолила, тиенила, бензотиазолила, хинолинилы, индолила, тиазолила, фурилы, дигидробензофурилы, бензо[1,3]диоксол-5-ила и бензо[1,2,5]оксадиазолила;

причем G необязательно замещен одним C₁₋₄алкилзаместителем.

6. Соединение по п.5, в котором R₁ выбран из группы, состоящей из

i) фенила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁₋₂алкила, C₁₋₂алкокси, гидроксид и фторо; или фенила, необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из амином, ди(C₁₋₄алкил)амином, ди(C₁₋₄алкил)аминокарбонила, гидроксиметила, аминокарбонила, C₁₋₄алкилкарбониламино, циано, трифторметокси, C₁₋₂алкилсульфонила, нитро и трифторметила;

ii) пиримидинила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкокси и C₁₋₄алкилтио; или пиримидинила, необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из морфолин-4-ила, ди(C₁₋₄алкил)амино и пиперазин-1-ила, необязательно замещенного 4-метилом;

iii) пиридинила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилтио, гидроксифторо и хлоро; или пиридинила, необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из циано, гидроксиметила и амино;

iv) G-заместителя, выбранного из группы, состоящей из пиразолила, тиенила, бензотиазолила, хинолинила, индолила, тиазолила, фуранила, дигидробензофуранила, бензо[1,3]диоксол-5-ила и бензо[1,2,5]оксадиазолила;

причем G необязательно замещен одним C₁₋₄алкилзаместителем.

7. Соединение по п.1, в котором R₂ представляет собой

(i) фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилтио, одного или двух фторо, хлоро и гидроксифторметилом, трифторметилом, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, формамидино, аминокарбонилем, ди(C₁₋₄алкиламинокарбонилем, C₁₋₄алкилкарбониламино, 2,2,2-трифторэтоксифторо, циано, C₃₋₇циклоалкилкарбониламино, гидроксифторо(C₁₋₄алкилом, C₁₋₄алкоксифторо(C₁₋₄алкилом, C₁₋₄алкоксифторо(C₁₋₄алкоксифторо, C₁₋₄алкилкарбонилем, C₁₋₄алкилсульфониламино, C₁₋₄алкилсульфонилем, пиридинил(C₁₋₄алкилом, бензилоксикарбониламино, 4-метилпиперазин-1-илкарбонилем, пирролидин-1-илкарбонилем, карбокси, пиперидин-1-илкарбонилем или морфолин-4-илкарбонилем;

или

(ii) гетероарил, выбранный из группы, состоящей из бензотиазолила, бензоксазолила и пиридинила; при этом гетероарил необязательно независимо замещен одним или двумя C₁₋₄алкилами.

8. Соединение по п.7, в котором R₂ представляет собой

(i) фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₁₋₂алкокси, C₁₋₄алкилтио, одного или двух фторо, хлоро и гидроксифторметилом, трифторметилом, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, формамидино, аминокарбонилем, C₁₋₄алкилкарбониламино, C₁₋₄алкилкарбонилем, 2,2,2-трифторэтоксифторо, бензилоксикарбониламино, гидроксифторо(C₁₋₄алкилом или C₁₋₄алкоксифторо(C₁₋₄алкилом;

или

(ii) гетероарил, выбранный из группы, состоящей из бензотиазолила и бензоксазолила; при этом гетероарил необязательно независимо замещен одним или двумя C₁₋₄алкилами.

9. Соединение по п.8, в котором R₂ представляет собой

(i) фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₁₋₂алкокси, C₁₋₄алкилтио, одного или двух фторо, хлоро и гидроксифторметилом, трифторметилом, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, формамидино, аминокарбонилем,

C₁₋₄алкилкарбониламино, C₁₋₄алкилкарбонилокси, 2,2,2-трифторэтокс или C₁₋₄алкокси(C₁₋₄)алкилом;

или

(ii) гетероарил, выбранный из группы, состоящей из бензотиазолила и бензоксазолила; при этом гетероарил необязательно независимо замещен одним или двумя C₁₋₄алкилами.

10. Соединение по п.9, в котором R₂ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₂алкила, C₁₋₂алкокси, C₁₋₂алкилтио, фторо, 3-хлоро, 4-хлоро и гидрокс; или фенил, необязательно замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из amino, дифторметокси, трифторметокси, аминокарбонила, C₁₋₄алкилкарбониламино, C₁₋₄алкилкарбонилокси и 2,2,2-трифторэтокс;

или R₂ представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из бензотиазолила и бензоксазолила; при этом гетероарил R₂ необязательно независимо замещен одним или двумя C₁₋₂алкилами.

11. Соединение по п.10, в котором R₂ представляет собой

(i) фенил, необязательно замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁₋₂алкила, C₁₋₂алкокси, C₁₋₂алкилтио, одного или двух фторо, 3-хлоро, 4-хлоро и гидрокс; или фенил, необязательно замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из amino, дифторметокси, трифторметокси, аминокарбонила, C₁₋₄алкилкарбониламина, C₁₋₄алкилкарбонилокси и 2,2,2-трифторэтокс;

или

(ii) гетероарил, выбранный из группы, состоящей из бензотиазолила и бензоксазолила; при этом гетероарил R₂ необязательно независимо замещен одним или двумя C₁₋₂алкилами.

12. Соединение по п.1, в котором A-L- выбран из группы, состоящей из a₁-L₁-; a₂-L₂-; a₃-L₃-; a₄-L₄- и a₅-L₅-; при этом

L₁ отсутствует или представляет собой C₁₋₄алкил;

a₁ связан через атом углерода с L₁ и выбран из группы, состоящей из

i) пирролидинила, необязательно замещенного при атоме углерода amino, гидрокс или одним или двумя фторо;

ii) пиперидинила;

и

iii) азетидинила;

при условии, что, когда L₁ отсутствует, a₁ присоединен к N(R_a) через атом углерода, отличный от атома, который является альфа-атомом относительно атома азота a₁;

и при условии, что, когда a₁ замещен заместителем, содержащим кислородный или азотный радикал в качестве точки присоединения к a₁, замещение происходит при атоме углерода, отличном от атома, который является альфа-атомом относительно атома азота a₁;

L₂ представляет собой C₁₋₄алкил;

a₂ связан через атом углерода с L₂, а a₂ представляет собой морфолинил;

L₃ представляет собой метилен;

a₃ представляет собой имидазолил, необязательно независимо замещенный одним

или двумя C_{1-4} алкилзаместителями;

L_4 представляет собой (C_{2-6}) алкил;

a_4 выбран из группы, состоящей из amino и C_{1-4} алкиламина;

при условии, что a_4 присоединен к атому углерода (C_{2-6}) алкила, отличному от атома, который является альфа-атомом относительно $N(R_a)$;

L_5 отсутствует или представляет собой C_{1-4} алкил;

a_5 представляет собой C_{3-7} циклоалкил, замещенный R_B ; при этом R_B представляет собой amino;

при условии, что, когда R_B содержит азотный радикал в качестве точки присоединения к C_{3-7} циклоалкилу, место присоединения представляет собой атом углерода, отличный от атома, который является альфа-атомом относительно $N(R_a)$;

или

A-L- берется с R_a и атомом азота, к которому они присоединены, для формирования азотсвязанного гетероцикла, выбранного из группы, состоящей из

i) пирролидин-1-ила, причем пирролидин-1-ил необязательно замещен C_{1-4} алкилом, amino или аминометилом;

ii) пиперазин-1-ила, необязательно замещенного 4- C_{1-4} алкилом; причем пиперазин-1-ил необязательно независимо замещен при атоме углерода одним или двумя C_{1-4} алкилами, 2-оксо или 3-оксо;

iii) пиперидин-1-ила, необязательно замещенного одним или двумя C_{1-4} алкилами или amino;

iv) азетидин-1-ила, необязательно замещенного 3-amino или 3-аминометилом;

v) [1,4]дiazепан-1-ила;

и

vi) 3,6-дiazобидикло[3.1.1]гепт-3-ила.

13. Соединение по п.12, в котором A-L- выбран из группы, состоящей из a_1-L_1 -; a_2-L_2 -; a_3-L_3 -; a_4-L_4 - и a_5-L_5 -; при этом

L_1 отсутствует или представляет собой C_{1-2} алкил;

a_1 связан через атом углерода с L_1 и выбран из группы, состоящей из

i) пирролидинила, необязательно замещенного при атоме углерода гидрокси или одним или двумя фторо;

ii) пиперидин-3-ила;

и

iii) азетидинила;

при условии, что, когда L_1 отсутствует, a_1 присоединен к $N(R_a)$ через атом углерода, отличный от атома, который является альфа-атомом относительно атома азота a_1 ;

и при условии, что, когда a_1 замещен заместителем, содержащим кислородный или азотный радикал в качестве точки присоединения к a_1 , замещение происходит при атоме углерода, отличном от атома, который является альфа-атомом относительно атома азота a_1 ;

L_2 представляет собой C_{1-2} алкил;

a_2 связан через атом углерода с L_2 , а a_2 представляет собой морфолинил;

L_3 представляет собой метилен;

a_3 представляет собой имидазолил, необязательно независимо замещенный одним

или двумя C_{1-2} алкилами;

L_4 представляет собой (C_{2-4}) алкил;

a_4 выбран из группы, состоящей из amino и C_{1-4} алкиламина;

при условии, что a_4 присоединен к атому углерода, отличному от атома, который является альфа-атомом относительно $N(R_a)$;

L_5 отсутствует или представляет собой C_{1-4} алкил;

a_5 представляет собой C_{4-6} циклоалкил, замещенный R_B ; при этом R_B представляет собой amino;

при условии, что, когда R_B содержит азотный радикал в качестве точки присоединения к C_{5-6} циклоалкилу, присоединение осуществляется к атому углерода, отличному от атома, который является альфа-атомом относительно $N(R_a)$;

или

A-L- берется с R_a и атомом азота, к которому они присоединены, для формирования азотсвязанного гетероцикла, выбранного из группы, состоящей из

i) пирролидин-1-ила, необязательно замещенного amino или аминометилем;

ii) пиперазин-1-ила, необязательно замещенного 4- C_{1-4} алкилом; при этом пиперазин-1-ил необязательно независимо замещен при атоме углерода одним или двумя C_{1-4} алкилами;

iii) пиперидин-1-ила, необязательно замещенного amino;

iv) азетидин-1-ила, необязательно замещенного 3-аминметилем;

и

v) [1,4]дiazепан-1-ила;

при условии, что положением заместителя, содержащего азотный радикал в качестве точки присоединения к азотсвязанному гетероциклилу, является атом углерода, отличный от атома, который является альфа-атомом относительно атома азота гетероцикла.

14. Соединение по п.13, в котором A-L- выбран из группы, состоящей из a_1-L_1 -; a_2-L_2 -; a_3-L_3 -, a_4-L_4 - и a_5-L_5 -; при этом

L_1 отсутствует или представляет собой C_{1-2} алкил;

a_1 связан через атом углерода с L_1 и выбран из группы, состоящей из

i) пирролидинила, необязательно замещенного при атоме углерода гидрокси или одним или двумя фторо;

и

ii) пиперидин-3-ила;

при условии, что, когда L_1 отсутствует, a_1 присоединен к $N(R_a)$ через атом углерода, отличный от атома, который является альфа-атомом относительно атома азота a_1 ;

и при условии, что, когда a_1 замещен заместителем, содержащим кислородный или азотный радикал в качестве точки присоединения к a_1 , замещение происходит при атоме углерода, отличном от атома, который является альфа-атомом относительно атома азота a_1 ;

L_2 представляет собой метилен;

a_2 связан через атом углерода с L_2 , а a_2 представляет собой морфолинил;

L_3 представляет собой метилен;

a_3 представляет собой имидазолил, необязательно замещенный одним или двумя

метилами;

L_4 представляет собой (C_{2-3}) алкил;

a_4 представляет собой amino, при условии, что a_4 присоединен через атом углерода, отличный от атома, который является альфа-атомом относительно к $N(R_a)$;

L_5 отсутствует или представляет собой C_{1-2} алкил;

a_5 представляет собой C_{4-6} циклоалкил, замещенный R_B ; при этом R_B представляет собой amino;

при условии, что, когда R_B содержит азотный радикал в качестве точки присоединения к C_{5-6} циклоалкилу, присоединение осуществляется к атому углерода, отличному от атома, который является альфа-атомом относительно $N(R_a)$;

или

A-L- берется с R_a и атомом азота, к которому они присоединены, для формирования азотсвязанного гетероциклила, выбранного из группы, состоящей из

i) пирролидин-1-ила, необязательно замещенного amino;

ii) пиперазин-1-ила, необязательно независимо замещенного при атоме углерода одним или двумя C_{1-4} алкилами;

iii) пиперидин-1-ила, необязательно замещенного amino;

и

iv) [1,4]дiazепан-1-ила;

при условии, что положением заместителя, включающего азотный радикал в качестве точки присоединения к азотсвязанному гетероциклилу, является атом азота, отличный от альфа-атома относительно атома азота гетероциклила.

15. Соединение по п.14, в котором A-L- выбран из группы, состоящей из a_1-L_1 -; a_2-L_2 -; a_3-L_3 -, a_4-L_4 - и a_5-L_5 -; при этом

L_1 отсутствует или представляет собой C_{1-2} алкил;

a_1 связан через атом углерода с L_1 и выбран из группы, состоящей из

i) пирролидинила, необязательно замещенного при атоме углерода гидрокси или одним или двумя фторо;

и

ii) пиперидин-3-ила;

при условии, что, когда L_1 отсутствует, a_1 присоединен к $N(R_a)$ через атом углерода, отличный от атома, который является альфа-атомом относительно атома азота a_1 ;

и при условии, что, когда a_1 замещен заместителем, содержащим кислородный или азотный радикал в качестве точки присоединения к a_1 , замещение происходит при атоме углерода, отличном от атома, который является альфа-атомом относительно атома азота a_1 ;

L_2 представляет собой метилен;

a_2 связан через атом углерода с L_2 , а a_2 представляет собой морфолинил;

L_3 представляет собой метилен;

a_3 представляет собой имидазолил, необязательно замещенный одним или двумя метилами;

L_4 представляет собой (C_{2-3}) алкил;

a_4 представляет собой amino, при условии, что a_4 присоединен через атом углерода, отличный от атома, который является альфа-атомом относительно к $N(R_a)$;

L₅ отсутствует или представляет собой C₁₋₂алкил;

a₅ представляет собой C₄₋₆циклоалкил, замещенный R_B; при этом R_B представляет собой amino;

при условии, что, когда R_B содержит азотный радикал в качестве точки присоединения к C₅₋₆циклоалкилу, присоединение осуществляется к атому углерода, отличному от атома, который является альфа-атомом относительно N(R_a);

или

A-L- берется с R_a и атомом азота, к которому они присоединены, для формирования азотсвязанного гетероциклила, выбранного из группы, состоящей из

i) пирролидин-1-ила, необязательно замещенного amino;

ii) пиперазин-1-ила, необязательно независимо замещенного при атоме углерода одним или двумя C₁₋₂алкилами;

iii) пиперидин-1-ила, необязательно замещенного amino;

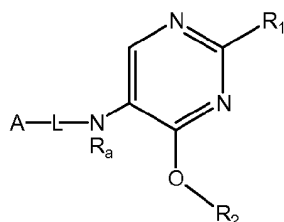
и

iv) [1,4]дiazепан-1-ила;

при условии, что положением заместителя, включающего азотный радикал в качестве точки присоединения к азотсвязанному гетероциклилу, является атом азота, отличный от альфа-атома относительно атома азота гетероциклила.

16. Соединение по п.1, в котором R_a представляет собой водород.

17. Соединение формулы (I)



Формула I

где

R₁ выбран из группы, состоящей из

i) фенила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, гидрокси, хлоро и фторо; и фенила, необязательно замещенного одним amino, ди(C₁₋₄алкил)амино, ди(C₁₋₄алкил)аминокарбонил, гидрокси(C₁₋₄)алкилом, аминокарбонил, C₁₋₄алкилкарбониламино, циано, трифторметокси, C₁₋₄алкилсульфонилом, нитро, трифторметилом или фенилом;

ii) пиримидинила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилтио и гидрокси; и пиримидинила, необязательно замещенного одним циано, морфолин-4-илом, amino, ди(C₁₋₄алкил)амино или пиперазин-1-илом, необязательно замещенным заместителем 4-C₁₋₄алкил;

iii) пиридинила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилтио, гидрокси, фторо, хлоро и циано; и пиридинила, необязательно замещенного одним гидроксиметилом, amino, аминокарбонил, C₁₋₄алкилсульфонилом или пиридинилом;

при этом заместитель пиридинил в R₁-пиридиниле необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, выбранными из хлоро и метила;

и

iv) G-заместителя, выбранного из группы, состоящей из нафтила, пиразолила, тиенила, бензотиазолила, хинолинила, индолила, тиазолила, фуранила, дигидробензофуранила, пиразинила, хиноксалинила, оксазолила, пирролопиридинила, бензо[1,3]диоксол-5-ила, бензо[1,2,5]оксадиазолила, дибензотиофенила, 4*H*-[1,2,4]оксадиазол-5-онила и бензотиофенила;

причем G необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, фторо и хлоро;

R₂ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилтио, одного или двух фторо, хлоро и гидрокси; кроме того, фенил необязательно замещен амино, фторметилом, трифторметилом, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, формамидином, аминокарбонилем, ди(C₁₋₄)алкиламинокарбонилем, C₁₋₄алкилкарбониламино, 2,2,2-трифторэтокси, циано, C₃₋₇циклоалкилкарбониламино, гидрокси(C₁₋₄)алкилом, C₁₋₄алкокси(C₁₋₄)алкилом, C₁₋₄алкокси-(C₁₋₄)алкокси, C₁₋₄алкилкарбониллокси, C₁₋₄алкилсульфониламино, C₁₋₄алкилсульфонилем, пиридинил(C₁₋₄)алкилом, бензилоксикарбониламино, 4-метилпиперазин-1-илкарбонилем, пирролидин-1-илкарбонилем, карбокси, пиперидин-1-илкарбонилем или морфолин-4-илкарбонилем;

или R₂ представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из бензотиазолила, бензоксазолила и пиридинила; при этом гетероарил необязательно независимо замещен одним или двумя C₁₋₄алкилами;

A-L- выбран из группы, состоящей из a₁-L₁-; a₂-L₂-; a₃-L₃-; a₄-L₄- и a₅-L₅-; при этом

L₁ отсутствует или представляет собой C₁₋₄алкил;

a₁ связан через атом углерода с L₁ и выбран из группы, состоящей из

i) пирролидинила, необязательно замещенного при атоме углерода амино, гидрокси или одним или двумя фторо;

ii) пиперидинила;

и

iii) азетидинила;

при условии, что, когда L₁ отсутствует, a₁ присоединен к N(R_a) через атом углерода, отличный от атома, который является альфа-атомом относительно атома азота a₁;

и при условии, что, когда a₁ замещен заместителем, содержащим кислородный или азотный радикал в качестве точки присоединения к a₁, замещение происходит при атоме углерода, отличном от атома, который является альфа-атомом относительно атома азота a₁;

L₂ представляет собой C₁₋₄алкил;

a₂ связан через атом углерода с L₂, а a₂ представляет собой морфолинил;

L₃ представляет собой метилен;

a₃ представляет собой имидазолил, необязательно независимо замещенный одним или двумя C₁₋₄алкилзаместителями;

L₄ представляет собой (C₂₋₆)алкил;

a₄ выбран из группы, состоящей из амино и C₁₋₄алкиламина;

при условии, что a₄ присоединен к атому углерода (C₂₋₆)алкила, отличному от атома,

который является альфа-атомом относительно $N(R_a)$;

L_5 отсутствует или представляет собой C_{1-4} алкил;

a_5 представляет собой C_{3-7} циклоалкил, замещенный R_B ; при этом R_B представляет собой амино;

при условии, что, когда R_B содержит азотный радикал в качестве точки присоединения к C_{3-7} циклоалкилу, место присоединения представляет собой атом углерода, отличный от атома, который является альфа-атомом относительно $N(R_a)$;

или

A-L- берется с R_a и атомом азота, к которому они присоединены, для формирования азотсвязанного гетероцикла, выбранного из группы, состоящей из

i) пирролидин-1-ила, причем пирролидин-1-ил необязательно замещен C_{1-4} алкилом, амино или аминометилом;

ii) пиперазин-1-ила, необязательно замещенного 4- C_{1-4} алкилом; причем пиперазин-1-ил необязательно независимо замещен при атоме углерода одним или двумя C_{1-4} алкилами, 2-оксо или 3-оксо;

iii) пиперидин-1-ила, необязательно замещенного одним или двумя C_{1-4} алкилами или амино;

iv) азетидин-1-ила, необязательно замещенного 3-амино или 3-аминометилом;

v) [1,4]дiazепан-1-ила;

и

vi) 3,6-дiazобицикло[3.1.1]гепт-3-ила;

R_a представляет собой водород или метилкарбонил;

при условии, что соединение формулы (I) отличается от соединения, выбранного из группы, состоящей из

соединения, в котором R_1 представляет собой 4-фторфенил, R_2 представляет собой 4-метоксифенил, A-L- представляет собой a_1-L_1 , a_1 представляет собой (*S*)-пирролидин-2-ил, L_1 представляет собой метил, R_a представляет собой H, а X представляет собой O;

соединения, в котором R_1 представляет собой пиримидин-5-ил, R_2 представляет собой 4-метоксифенил, A-L- представляет собой a_2-L_2 , a_2 представляет собой (*S*)-морфолин-3-ил, L_2 представляет собой метил, R_a представляет собой H, а X представляет собой O;

соединения, в котором R_1 представляет собой 5-фторпиридин-3-ил, R_2 представляет собой 4-(пиперидин-1-илкарбонил)фенил, A-L- представляет собой a_1-L_1 , a_1 представляет собой (*S*)-пирролидин-2-ил, L_1 представляет собой метил, R_a представляет собой H, а X представляет собой O;

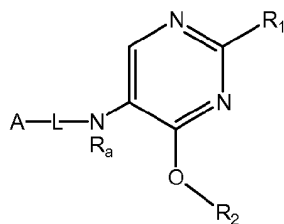
соединения, в котором R_1 представляет собой 5-фторпиридин-3-ил, R_2 представляет собой 4-(4-метилпиперазин-1-илкарбонил)фенил, A-L- представляет собой a_1-L_1 , a_1 представляет собой (*S*)-пирролидин-2-ил, L_1 представляет собой метил, R_a представляет собой H, а X представляет собой O;

соединения, в котором R_1 представляет собой 5-цианопиридин-3-ил, R_2 представляет собой 2-метилфенил, A-L- представляет собой a_1-L_1 , a_1 представляет собой (*S*)-пирролидин-2-ил, L_1 представляет собой метил, R_a представляет собой H, и X представляет собой O; и

соединения, в котором R_1 представляет собой пиридин-3-ил, R_2 представляет собой 4-метоксифенил, A-L- представляет собой a_5 -L₅, a_5 представляет собой циклогексил, L₅ отсутствует, R_B представляет собой 2-амино, R_a представляет собой H, а X представляет собой O;

и его энантиомеры, диастереомеры и фармацевтически приемлемые соли.

18. Соединение формулы (I)



Формула I

где

R_1 выбран из группы, состоящей из

i) фенила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, гидрокси, хлоро и фторо; и фенила, необязательно замещенного одним амино, ди(C₁₋₄алкил)амино, ди(C₁₋₄алкил)аминокарбонилем, гидрокси(C₁₋₄)алкилом, аминокарбонилем, C₁₋₄алкилкарбониламином, циано, трифторметокси, C₁₋₄алкилсульфонилем, нитро, трифторметилом или фенилом;

ii) пиримидинила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилтио и гидрокси; и пиримидинила, необязательно замещенного одним циано, морфолин-4-илом, амино, ди(C₁₋₄алкил)амино или пиперазин-1-илом, необязательно замещенным заместителем 4-C₁₋₄алкил;

iii) пиридинила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилтио, гидрокси, фторо, хлоро и циано; и пиридинила, необязательно замещенного одним гидроксиметилом, амино, C₁₋₄алкилсульфонилем или пиридинилом;

при этом заместитель пиридинил в R₁-пиридиниле необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, выбранными из хлоро и метила;

и

iv) G-заместителя, выбранного из группы, состоящей из нафтила, пиразолила, тиенила, бензотиазолила, хинолинила, индолила, тиазолила, фуранила, дигидробензофуранила, пиразинила, хиноксалинила, оксазолила, пирролопиридинила, бензо[1,3]диоксол-5-ила, бензо[1,2,5]оксадиазолила, дибензотиофенила, 4H-[1,2,4]оксадиазол-5-онила и бензотиофенила;

причем G необязательно независимо замещен одним или двумя C₁₋₄алкилами;

R_2 представляет собой

(i) фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₁₋₂алкокси, C₁₋₄алкилтио, одного или двух фторо, хлоро и гидрокси; и фенил необязательно замещен амино, фторметилом, трифторметилом, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, формамидино, аминокарбонилем, C₁₋₄алкилкарбониламином, C₁₋₄алкилкарбонилем, 2,2,2-трифторэтокси, бензилоксикарбониламином, гидрокси(C₁₋₄)алкилом или

C₁₋₄алкокси(C₁₋₄)алкилом;

или

(ii) гетероарил, выбранный из группы, состоящей из бензотиазолила и бензоксазолила; при этом гетероарил необязательно независимо замещен одним или двумя C₁₋₄алкилами;

A-L- выбран из группы, состоящей из a₁-L₁-; a₂-L₂-; a₃-L₃-; a₄-L₄- и a₅-L₅-; при этом L₁ отсутствует или представляет собой C₁₋₂алкил;

a₁ связан через атом углерода с L₁ и выбран из группы, состоящей из

i) пирролидинила, необязательно замещенного при атоме углерода гидроксильной или одним или двумя фторо;

ii) пиперидин-3-ила;

и

iii) азетидинила;

при условии, что, когда L₁ отсутствует, a₁ присоединен к N(R_a) через атом углерода, отличный от атома, который является альфа-атомом относительно атома азота a₁;

и при условии, что, когда a₁ замещен заместителем, содержащим кислородный или азотный радикал в качестве точки присоединения к a₁, замещение происходит при атоме углерода, отличном от атома, который является альфа-атомом относительно атома азота a₁;

L₂ представляет собой C₁₋₂алкил;

a₂ связан через атом углерода с L₂, а a₂ представляет собой морфолинил;

L₃ представляет собой метилен;

a₃ представляет собой имидазолил, необязательно независимо замещенный одним или двумя C₁₋₂алкилами;

L₄ представляет собой (C₂₋₄)алкил;

a₄ выбран из группы, состоящей из амина и C₁₋₄алкиламина;

при условии, что a₄ присоединен к атому углерода, отличному от атома, который является альфа-атомом относительно N(R_a);

L₅ отсутствует или представляет собой C₁₋₄алкил;

a₅ представляет собой C₄₋₆циклоалкил, замещенный R_B; при этом R_B представляет собой амина;

при условии, что, когда R_B содержит азотный радикал в качестве точки присоединения к C₅₋₆циклоалкилу, присоединение осуществляется к атому углерода, отличному от атома, который является альфа-атомом относительно N(R_a);

или

A-L- берется с R_a и атомом азота, к которому они присоединены, для формирования азотсвязанного гетероцикла, выбранного из группы, состоящей из

i) пирролидин-1-ила, необязательно замещенного амина или аминметилом;

ii) пиперазин-1-ила, необязательно замещенного 4-C₁₋₄алкилом; при этом пиперазин-1-ил необязательно независимо замещен при атоме углерода одним или двумя C₁₋₄алкилами;

iii) пиперидин-1-ила, необязательно замещенного амина;

iv) азетидин-1-ила, необязательно замещенного 3-аминметилом;

и

v) [1,4]дiazепан-1-ила;

при условии, что положением заместителя, содержащего азотный радикал в качестве точки присоединения к азотсвязанному гетероциклилу, является атом углерода, отличный от атома, который является альфа-атомом относительно атома азота гетероциклила;

R_a представляет собой водород;

при условии, что соединение формулы (I) отличается от соединения, выбранного из группы, состоящей из

соединения, в котором R_1 представляет собой 4-фторфенил, R_2 представляет собой 4-метоксифенил, A-L- представляет собой a_1-L_1 , a_1 представляет собой (S)-пирролидин-2-ил, L_1 представляет собой метил, R_a представляет собой H, а X представляет собой O;

соединения, в котором R_1 представляет собой пиримидин-5-ил, R_2 представляет собой 4-метоксифенил, A-L- представляет собой a_2-L_2 , a_2 представляет собой (S)-морфолин-3-ил, L_2 представляет собой метил, R_a представляет собой H, а X представляет собой O;

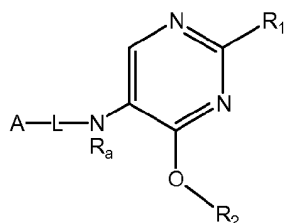
соединения, в котором R_1 представляет собой 5-цианопиридин-3-ил, R_2 представляет собой 2-метилфенил, A-L- представляет собой a_1-L_1 , a_1 представляет собой (S)-пирролидин-2-ил, L_1 представляет собой метил, R_a представляет собой H, а X представляет собой O;

и

соединения, в котором R_1 представляет собой пиридин-3-ил, R_2 представляет собой 4-метоксифенил, A-L- представляет собой a_5-L_5 , a_5 представляет собой циклогексил, L_5 отсутствует, R_B представляет собой 2-амино, R_a представляет собой H, а X представляет собой O;

и его энантиомеры, диастереомеры и фармацевтически приемлемые соли.

19. Соединение формулы (I)



Формула I

где

R_1 выбран из группы, состоящей из

i) фенила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-2} алкокси, гидрокси, хлоро и фторо; и фенила, необязательно замещенного одним амино, ди(C_{1-4} алкил)амино, ди(C_{1-4} алкил)аминокарбонил, гидроксид(C_{1-4} алкил), аминокарбонил, C_{1-4} алкилкарбониламино, циано, трифторметокси, C_{1-4} алкилсульфонил, нитро, трифторметил или фенилом;

ii) пиримидинила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкокси и C_{1-4} алкилтио; и пиримидинила, необязательно замещенного одним циано, морфолин-4-илом, ди(C_{1-4} алкил)амино или пиперазин-1-илом, необязательно замещенным 4- C_{1-4} алкилом;

iii) пиридинила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями,

независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилтио, гидрокси, фторо, хлоро и циано; и пиридинила, необязательно замещенного одним гидроксиметилом, amino, C₁₋₄алкилсульфонилем или пиридинилом;

при этом заместитель пиридинил в R₁-пиридиниле необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, выбранными из хлоро и метила;

и

iv) G-заместителя, выбранного из группы, состоящей из нафтила, пиразолила, тиенила, бензотиазолила, хинолинила, индолила, тиазолила, фуранила, дигидробензофуранила, пиразинила, хиноксалинила, пирролопиридинила, бензо[1,3]диоксол-5-ила, бензо[1,2,5]оксадиазолила, дибензотиаофенила, 4*H*-[1,2,4]оксадиазол-5-онила и бензотиаофенила;

причем G необязательно замещен одним C₁₋₄алкилзаместителем;

R₂ представляет собой

(i) фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₁₋₂алкокси, C₁₋₄алкилтио, одного или двух фторо, хлоро и гидрокси; и фенил необязательно замещен одним amino, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, формамидино, аминокарбонилем, C₁₋₄алкилкарбониламино, C₁₋₄алкилкарбонилокси, 2,2,2-трифторэтокси или C₁₋₄алкокси(C₁₋₄)алкилом;

(ii) или гетероарил, выбранный из группы, состоящей из бензотиазолила и бензоксазолила; при этом гетероарил необязательно независимо замещен одним или двумя C₁₋₄алкилами;

A-L- выбран из группы, состоящей из a₁-L₁-; a₂-L₂-; a₃-L₃-; a₄-L₄- и a₅-L₅-; при этом

L₁ отсутствует или представляет собой C₁₋₂алкил;

a₁ связан через атом углерода с L₁ и представляет собой

i) пирролидинил, необязательно замещенный при атоме углерода гидрокси или одним или двумя фторо;

ii) пиперидин-3-ил;

или

iii) азетидинил;

при условии, что, когда L₁ отсутствует, a₁ присоединен к N(R_a) через атом углерода, отличный от атома, который является альфа-атомом относительно атома азота a₁;

при условии, что, когда a₁ замещен заместителем, содержащим азотный радикал в качестве точки присоединения к a₁, замещение происходит при атоме углерода, отличном от альфа-атома относительно атома азота a₁;

L₂ представляет собой метилен;

a₂ связан через атом углерода с L₂, а a₂ представляет собой морфолинил;

L₃ представляет собой метилен;

a₃ представляет собой имидазолил, необязательно независимо замещенный одним или двумя C₁₋₄алкилзаместителями;

L₄ представляет собой (C₂₋₃)алкил;

a₄ представляет собой amino, при условии, что a₄ присоединен через атом углерода, отличный от атома, который является альфа-атомом относительно к N(R_a);

L₅ отсутствует или представляет собой C₁₋₂алкил;

a₅ представляет собой C₄₋₆циклоалкил, замещенный R_B; при этом R_B представляет

собой amino;

при условии, что, когда R_B содержит азотный радикал в качестве точки присоединения к C_{5-6} -циклоалкилу, присоединение осуществляется к атому углерода, отличному от атома, который является альфа-атомом относительно $N(R_a)$;

или

A-L- берется с R_a и атомом азота, к которому они присоединены, для формирования азотсвязанного гетероцикла, выбранного из группы, состоящей из

i) пирролидин-1-ила, необязательно замещенного amino или аминометилем;

ii) пиперазин-1-ила, необязательно независимо замещенного при атоме углерода одним или двумя C_{1-4} -алкилами;

iii) пиперидин-1-ила, необязательно замещенного amino;

iv) азетидин-1-ила, необязательно замещенного 3-аминометилем;

и

v) [1,4]дiazепан-1-ила;

при условии, что положением заместителя, включающего азотный радикал в качестве точки присоединения к азот-связанному гетероциклу, является атом азота, отличный от атома, который является альфа-атомом относительно атома азота гетероцикла;

R_a представляет собой водород;

при условии, что соединение формулы (I) отличается от соединения, выбранного из группы, состоящей из

соединения, в котором R_1 представляет собой 4-фторфенил, R_2 представляет собой 4-метоксифенил, A-L- представляет собой a_1-L_1 , a_1 представляет собой (S)-пирролидин-2-ил, L_1 представляет собой метил, R_a представляет собой H, а X представляет собой O;

соединения, в котором R_1 представляет собой пиримидин-5-ил, R_2 представляет собой 4-метоксифенил, A-L- представляет собой a_2-L_2 , a_2 представляет собой (S)-морфолин-3-ил, L_2 представляет собой метил, R_a представляет собой H, а X представляет собой O;

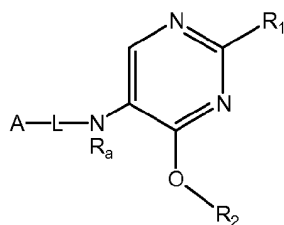
соединения, в котором R_1 представляет собой 5-цианопиридин-3-ил, R_2 представляет собой 2-метилфенил, A-L- представляет собой a_1-L_1 , a_1 представляет собой (S)-пирролидин-2-ил, L_1 представляет собой метил, R_a представляет собой H, а X представляет собой O;

и

соединения, в котором R_1 представляет собой пиридин-3-ил, R_2 представляет собой 4-метоксифенил, A-L- представляет собой a_5-L_5 , a_5 представляет собой циклогексил, L_5 отсутствует, R_B представляет собой 2-amino, R_a представляет собой H а X представляет собой O;

и его энантиомеры, диастереомеры и фармацевтически приемлемые соли.

20. Соединение формулы (I)



Формула I

где

R₁ выбран из группы, состоящей из

i) фенила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₁₋₂алкокси, гидрокси и фтора; кроме того, фенил необязательно замещен одним амино, ди(C₁₋₄алкил)амино, ди(C₁₋₄алкил)аминокарбонилем, гидроксид(C₁₋₄алкилом), аминокарбонилем, C₁₋₄алкилкарбониламино, циано, трифторметокси, C₁₋₄алкилсульфонилем, нитро или трифторметилом;

ii) пиримидинила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкокси и C₁₋₄алкилтио; и пиримидинила, необязательно замещенного одним циано, морфолин-4-илом, ди(C₁₋₄алкил)амино или пиперазин-1-илом, необязательно замещенным 4-C₁₋₄алкилом;

iii) пиридинила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилтио, гидрокси, фтора, хлора и циано; кроме того, пиридинил необязательно замещен гидроксиметилом или амино;

и

iv) G-заместителя, выбранного из группы, состоящей из пиразолила, тиенила, бензотиазолила, хинолинила, индолила, тиазолила, фуранила, дигидробензофуранила, бензо[1,3]диоксол-5-ила и бензо[1,2,5]оксадиазолила;

причем G необязательно замещен одним C₁₋₄алкилзаместителем;

R₂ представляет собой

(i) фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₂алкила, C₁₋₂алкокси, C₁₋₂алкилтио, фтора, 3-хлора, 4-хлора и гидрокси; и фенил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из амино, дифторметокси, трифторметокси, аминокарбонила, C₁₋₄алкилкарбониламино, C₁₋₄алкилкарбонилокси и 2,2,2-трифторэтокси;

или

(ii) гетероарил, выбранный из группы, состоящей из бензотиазолила и бензоксазолила; при этом гетероарил R₂ необязательно независимо замещен одним или двумя C₁₋₂алкилами;

A-L- выбран из группы, состоящей из a₁-L₁-; a₂-L₂-; a₃-L₃-; a₄-L₄- и a₅-L₅-; причем

L₁ отсутствует или представляет собой C₁₋₂алкил;

a₁ связан через атом углерода с L₁ и представляет собой

i) пирролидинил, необязательно замещенный при атоме углерода гидрокси или одним или двумя фтора;

или

ii) пиперидин-3-ил;

при условии, что, когда L₁ отсутствует, a₁ присоединен к N(R_a) через атом углерода,

отличный от атома, который является альфа-атомом относительно атома азота a_1 ;

и при условии, что, когда a_1 замещен заместителем, содержащим кислородный или азотный радикал в качестве точки присоединения к a_1 , замещение происходит при атоме углерода, отличном от атома, который является альфа-атомом относительно атома азота a_1 ;

L_2 представляет собой метилен;

a_2 связан через атом углерода с L_2 , а a_2 представляет собой морфолинил;

L_3 представляет собой метилен;

a_3 представляет собой имидазолил, необязательно замещенный одним или двумя метилами;

L_4 представляет собой (C_{2-3}) алкил;

a_4 представляет собой amino, при условии, что a_4 присоединен через атом углерода, отличный от атома, который является альфа-атомом относительно к $N(R_a)$;

L_5 отсутствует или представляет собой C_{1-2} алкил;

a_5 представляет собой C_{4-6} циклоалкил, замещенный R_B ; при этом R_B представляет собой amino;

при условии, что, когда R_B содержит азотный радикал в качестве точки присоединения к C_{5-6} циклоалкилу, присоединение осуществляется к атому углерода, отличному от атома, который является альфа-атомом относительно $N(R_a)$;

или

A-L- берется с R_a и атомом азота, к которому они присоединены, для формирования азотсвязанного гетероциклила, выбранного из группы, состоящей из

i) пирролидин-1-ила, необязательно замещенного amino;

ii) пиперазин-1-ила, необязательно независимо замещенного при атоме углерода одним или двумя C_{1-4} алкилами;

iii) пиперидин-1-ила, необязательно замещенного amino;

и

iv) [1,4]дiazепан-1-ила;

при условии, что положением заместителя, включающего азотный радикал в качестве точки присоединения к азот-связанному гетероциклилу, является атом азота, отличный от атома, который является альфа-атомом относительно атома азота гетероциклила;

R_a представляет собой водород;

при условии, что соединение формулы (I) отличается от соединения, выбранного из группы, состоящей из

соединения, в котором R_1 представляет собой 4-фторфенил, R_2 представляет собой 4-метоксифенил, A-L- представляет собой a_1-L_1 , a_1 представляет собой (S)-пирролидин-2-ил, L_1 представляет собой метил, R_a представляет собой H, а X представляет собой O;

соединения, в котором R_1 представляет собой пиримидин-5-ил, R_2 представляет собой 4-метоксифенил, A-L- представляет собой a_2-L_2 , a_2 представляет собой (S)-морфолин-3-ил, L_2 представляет собой метил, R_a представляет собой H, а X представляет собой O;

соединения, в котором R_1 представляет собой 5-цианопиридин-3-ил, R_2 представляет собой 2-метилфенил, A-L- представляет собой a_1-L_1 , a_1 представляет собой (S)-

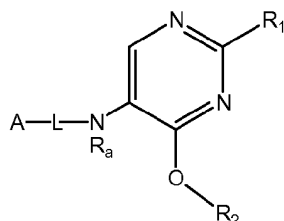
пирролидин-2-ил, L_1 представляет собой метил, R_a представляет собой H, а X представляет собой O;

и

соединения, в котором R_1 представляет собой пиридин-3-ил, R_2 представляет собой 4-метоксифенил, A-L- представляет собой a_5 - L_5 , a_5 представляет собой циклогексил, L_5 отсутствует, R_B представляет собой 2-амино, R_a представляет собой H, а X представляет собой O;

и его энантиомеры, диастереомеры и фармацевтически приемлемые соли.

21. Соединение формулы (I)



Формула I

где

R_1 выбран из группы, состоящей из

i) фенила, необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, C_{1-2} алкокси, гидроксид и фторо; или фенила, необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из амина, ди(C_{1-4} алкил)амино, ди(C_{1-4} алкил)аминокарбонила, гидроксиметила, аминакарбонила, C_{1-4} алкилкарбониламино, циано, трифторметокси, C_{1-2} алкилсульфонила, нитро и трифторметила;

ii) пиримидинила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкокси и C_{1-4} алкилтио; или пиримидинила, необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из морфолин-4-ила, ди(C_{1-4} алкил)амино и пиперазин-1-ила, необязательно замещенного 4-метилом;

iii) пиридинила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилтио, гидроксид, фторо и хлоро; или пиридинила, необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из циано, гидроксиметила и амина;

и

iv) G-заместителя, выбранного из группы, состоящей из пиразолила, тиенила, бензотиазолила, хинолинила, индолила, тиазолила, фуранила, дигидробензофуранила, бензо[1,3]диоксол-5-ила и бензо[1,2,5]оксадиазолила;

причем G необязательно замещен одним C_{1-4} алкилзаместителем;

R_2 представляет собой

(i) фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} алкилтио, одного или двух фторо, 3-хлоро, 4-хлоро и гидроксид; или фенил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из амина, дифторметокси, трифторметокси, аминакарбонила, C_{1-4} алкилкарбониламино, C_{1-4} алкилкарбонилокси и 2,2,2-трифторэтокси;

или

(ii) гетероарил, выбранный из группы, состоящей из бензотиазолила и бензоксазолила; при этом гетероарил R_2 необязательно независимо замещен одним или двумя C_{1-2} алкилами;

A-L- выбран из группы, состоящей из a_1-L_1 -, a_2-L_2 -, a_3-L_3 -, a_4-L_4 - и a_5-L_5 -; причем L_1 отсутствует или представляет собой C_{1-2} алкил;

a_1 связан через атом углерода с L_1 и представляет собой

i) пирролидинил, необязательно замещенный при атоме углерода гидроксигруппой или одним или двумя фторо-;

или

ii) пиперидин-3-ил;

при условии, что, когда L_1 отсутствует, a_1 присоединен к $N(R_a)$ через атом углерода, отличный от атома, который является альфа-атомом относительно атома азота a_1 ;

и при условии, что, когда a_1 замещен заместителем, содержащим кислородный или азотный радикал в качестве точки присоединения к a_1 , замещение происходит при атоме углерода, отличном от атома, который является альфа-атомом относительно атома азота a_1 ;

L_2 представляет собой метилен;

a_2 связан через атом углерода с L_2 , а a_2 представляет собой морфолинил;

L_3 представляет собой метилен;

a_3 представляет собой имидазолил, необязательно замещенный одним или двумя метилами;

L_4 представляет собой (C_{2-3}) алкил;

a_4 представляет собой амино, при условии, что a_4 присоединен через атом углерода, отличный от атома, который является альфа-атомом относительно к $N(R_a)$;

L_5 отсутствует или представляет собой C_{1-2} алкил;

a_5 представляет собой C_{4-6} циклоалкил, замещенный R_B ; при этом R_B представляет собой амино;

при условии, что, когда R_B содержит азотный радикал в качестве точки присоединения к C_{5-6} циклоалкилу, присоединение осуществляется к атому углерода, отличному от атома, который является альфа-атомом относительно $N(R_a)$;

или

A-L- берется с R_a и атомом азота, к которому они присоединены, для формирования азотсвязанного гетероцикла, выбранного из группы, состоящей из

i) пирролидин-1-ила, необязательно замещенного амино;

ii) пиперазин-1-ила, необязательно независимо замещенного при атоме углерода одним или двумя C_{1-2} алкилами;

iii) пиперидин-1-ила, необязательно замещенного амино;

и

iv) [1,4]дiazепан-1-ила;

при условии, что положением заместителя, включающего азотный радикал в качестве точки присоединения к азот-связанному гетероциклилу, является атом азота, отличный от атома, который является альфа-атомом относительно атома азота гетероцикла;

R_a представляет собой водород;

при условии, что соединение формулы (I) отличается от соединения, выбранного из группы, состоящей из

соединения, в котором R_1 представляет собой 4-фторфенил, R_2 представляет собой 4-метоксифенил, A-L- представляет собой a_1-L_1 , a_1 представляет собой (S)-пирролидин-2-ил, L_1 представляет собой метил, R_a представляет собой H, а X представляет собой O;

соединения, в котором R_1 представляет собой пиримидин-5-ил, R_2 представляет собой 4-метоксифенил, A-L- представляет собой a_2-L_2 , a_2 представляет собой (S)-морфолин-3-ил, L_2 представляет собой метил, R_a представляет собой H, а X представляет собой O;

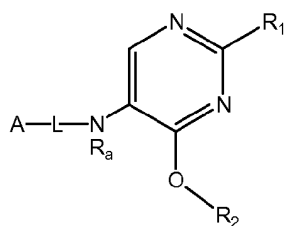
соединения, в котором R_1 представляет собой 5-цианопиридин-3-ил, R_2 представляет собой 2-метилфенил, A-L- представляет собой a_1-L_1 , a_1 представляет собой (S)-пирролидин-2-ил, L_1 представляет собой метил, R_a представляет собой H, а X представляет собой O;

и

соединения, в котором R_1 представляет собой пиридин-3-ил, R_2 представляет собой 4-метоксифенил, A-L- представляет собой a_5-L_5 , a_5 представляет собой циклогексил, L_5 отсутствует, R_B представляет собой 2-амино, R_a представляет собой H, а X представляет собой O;

и его энантиомеры, диастереомеры и фармацевтически приемлемые соли.

22. Соединение формулы (I)



Формула I

выбранное из группы, состоящей из:

соединения формулы (I), в котором R_1 представляет собой 4-метоксифенил, R_2 представляет собой 4-метоксифенил, A-L- представляет собой a_1-L_1 , a_1 представляет собой пирролидин-2-ил, L_1 представляет собой метил, а R_a представляет собой H; (2S)

соединения формулы (I), в котором R_1 представляет собой фенил, R_2 представляет собой 4-метоксифенил, A-L- представляет собой a_1-L_1 , a_1 представляет собой пирролидин-2-ил, L_1 представляет собой метил, а R_a представляет собой H; (2S)

соединения формулы (I), в котором R_1 представляет собой 3-метоксифенил, R_2 представляет собой 4-метоксифенил, A-L- представляет собой a_1-L_1 , a_1 представляет собой пирролидин-2-ил, L_1 представляет собой метил, а R_a представляет собой H; (2S)

соединения формулы (I), в котором R_1 представляет собой 2-метоксифенил, R_2 представляет собой 4-метоксифенил, A-L- представляет собой a_1-L_1 , a_1 представляет собой пирролидин-2-ил, L_1 представляет собой метил, а R_a представляет собой H; (2S)

соединения формулы (I), в котором R_1 представляет собой нафт-1-ил, R_2 представляет собой 4-метоксифенил, A-L- представляет собой a_1-L_1 , a_1 представляет собой пирролидин-2-ил, L_1 представляет собой метил, а R_a представляет собой H; (2S)

соединения формулы (I), в котором R_1 представляет собой нафт-2-ил, R_2 представляет

представляет собой 4-метоксифенил, A-L- представляет собой a₁-L₁, a₁ представляет собой пирролидин-2-ил, L₁ представляет собой метил, а R_a представляет собой H; (2*S*)

RU 2012122191 A

RU 2012122191 A

соединения формулы (I), в котором R₁ представляет собой 5-метоксипиридин-3-ил, R₂ представляет собой 4-метоксифенил, A-L- представляет собой a₃-L₃, a₃ представляет

с собой циклогексил, L₅ отсутствует, а R_a представляет собой H; (*цис* 1*S*,3*R*)

соединения формулы (I), в котором R₁ представляет собой 5-метилтиопиридин-3-ил, R₂ представляет собой 4-метоксифенил, A-L- представляет собой a₅-L₅, a₅ представляет собой циклогексил, L₅ отсутствует, а R_a представляет собой H; (*транс*, один энантиомер, абсолютно неизвестен)

соединения формулы (I), в котором R₁ представляет собой 5-метилтиопиридин-3-ил, R₂ представляет собой 4-метоксифенил, A-L- представляет собой a₅-L₅, a₅ представляет собой циклогексил, L₅ отсутствует, а R_a представляет собой H; (*транс*, один энантиомер, абсолютно неизвестен)

соединения формулы (I), в котором R₁ представляет собой пиридин-3-ил, R₂ представляет собой 4-циклопропилфенил, а A-L- и R_a берутся вместе с атомами, к которым они присоединены, для получения пиперазин-1-ила;

соединения формулы (I), в котором R₁ представляет собой пиридин-3-ил, R₂ представляет собой 4-метоксифенил, A-L- представляет собой a₅-L₅, a₅ представляет собой циклогексил, L₅ отсутствует, а R_a представляет собой H; (*цис* 1*S*,3*R*)

соединения формулы (I), в котором R₁ представляет собой пиридин-3-ил, R₂ представляет собой 4-метоксифенил, A-L- представляет собой a₅-L₅, a₅ представляет собой циклогексил, L₅ отсутствует, а R_a представляет собой H; (*цис* 1*R*,3*S*)

соединения формулы (I), в котором R₁ представляет собой пиридин-3-ил, R₂ представляет собой 4-метоксифенил, A-L- представляет собой a₅-L₅, a₅ представляет собой циклогексил, L₅ отсутствует, а R_a представляет собой H; (*транс*, один энантиомер, абсолютно неизвестен)

соединения формулы (I), в котором R₁ представляет собой фенил, R₂ представляет собой 4-метоксифенил, а A-L- и R_a берутся вместе с атомами, к которым они присоединены, для получения пиперазин-1-ила;

соединения формулы (I), в котором R₁ представляет собой 5-цианопиридин-3-ил, R₂ представляет собой 4-метоксифенил, а A-L- и R_a берутся вместе с атомами, к которым они присоединены, для получения пиперазин-1-ила;

соединения формулы (I), в котором R₁ представляет собой 5-цианопиридин-3-ил, R₂ представляет собой 4-метоксифенил, а A-L- и R_a берутся вместе с атомами, к которым они присоединены, для получения 3-аминопирролидин-1-ила;

соединения формулы (I), в котором R₁ представляет собой пиридин-3-ил, R₂ представляет собой 4-метоксифенил, а A-L- и R_a берутся вместе с атомами, к которым они присоединены, для получения пиперазин-1-ила;

соединения формулы (I), в котором R₁ представляет собой 5-цианопиридин-3-ил, R₂ представляет собой 4-метоксифенил, а A-L- и R_a вместе образуют 3-аминопирролидин-1-ил 3*S*

соединения формулы (I), в котором R₁ представляет собой 5-цианопиридин-3-ил, R₂ представляет собой 4-метоксифенил, а A-L- и R_a берутся вместе с атомами, к которым они присоединены, для получения 3-аминопиперидин-1-ила; (3*S*)

соединения формулы (I), в котором R₁ представляет собой 5-цианопиридин-3-ил, R₂ представляет собой 4-метоксифенил, а A-L- и R_a берутся вместе с атомами, к которым они присоединены, для получения 3-аминопиперидин-1-ила; (3*R*)

R₂ представляет собой 4-метоксифенил, а A-L- и R_a берутся вместе с атомами, к которым они присоединены, для получения 2-этилпиперазин-1-ила; (2S)

соединения формулы (I), в котором R₁ представляет собой 5-метоксипиридин-3-ил, R₂ представляет собой 4-метоксифенил, а A-L- и R_a берутся вместе с атомами, к которым они присоединены, для получения 3-этилпиперазин-1-ила; (3R);

и его фармацевтически приемлемые соли.

23. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.1 и по меньшей мере одно из фармацевтически приемлемого носителя, фармацевтически приемлемого наполнителя и фармацевтически приемлемого разбавителя.

24. Фармацевтическая композиция по п.23, в которой композиция представляет собой твердую лекарственную форму для перорального введения.

25. Фармацевтическая композиция по п.23, в которой композиция представляет собой сироп, эликсир или суспензию.

26. Способ лечения боли в диапазоне от умеренной до сильной у нуждающегося в таком лечении пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по п.1.

27. Способ по п.26, в котором боль в диапазоне от умеренной до сильной вызвана заболеванием или состоянием, выбранным из группы, состоящей из остеоартрита, ревматоидного артрита, фибромиалгии, мигрени, головной боли, зубной боли, ожога, солнечного ожога, укуса змеи, укуса паука, укуса насекомого, нейрогенного мочевого пузыря, доброкачественной гипертрофии предстательной железы, интерстициального цистита, ринита, контактного дерматита/гиперчувствительности, зуда, экземы, фарингита, мукозита, энтерита, целлюлита, каузалгии, неврита седалищного нерва, невралгии в височно-нижнечелюстном суставе, периферического неврита, полиневрита, культевой боли, фантомной боли, послеоперационной кишечной непроходимости, холецистита, болевого синдрома после мастэктомии, нейропатической боли в ротовой полости, синдрома Шарко, рефлекторной симпатической дистрофии, синдрома Гийена-Барре, парестетической мералгии, синдрома жжения в полости рта, кластерной головной боли, головной боли при мигрени, периферической нейропатии, двусторонней периферической нейропатии, диабетической нейропатии, неврита зрительного нерва, постфебрильного неврита, мигрирующего неврита, сегментарного неврита, неврита Гомбо, нейронита, шейно-плечевой невралгии, черепной невралгии, невралгии коленчатого узла, невралгии языкоглоточного нерва, мигренозной невралгии, идиопатической невралгии, межреберной невралгии, невралгии в области молочных желез, невралгии Мортон, синдрома носоресничного нерва, затылочной невралгии, эритромелалгии, невралгии Слудера, невралгии крылонебного узла, невралгии надглазничного нерва, невралгии видиева нерва, воспалительных заболеваний кишечника, синдрома раздраженного кишечника, синусовой головной боли, головной боли напряжения, схваток, родов, менструальных болей и рака.

28. Способ по п.26, в котором боль выбрана из группы, состоящей из воспалительной боли, централизованно-опосредованной боли, периферически-опосредованной боли, висцеральной боли, боли, связанной со структурными нарушениями, онкологической боли, боли, связанной с повреждением мягких тканей, боли, связанной с прогрессирующим заболеванием, нейропатической боли, острой боли, связанной с острым повреждением, острой боли, связанной с травмой, острой боли, связанной с хирургическим вмешательством, хронической головной боли, хронической боли, связанной с нейропатологией, хронической боли в постинсультном периоде и хронической боли от мигрени.

29. Способ лечения или профилактики болезни или состояния, выбранных из группы,

состоящей из депрессии, болезни Паркинсона, наркотической зависимости, алкогольной зависимости, гастрита, недержания мочи, преждевременного семяизвержения, диареи, сердечно-сосудистых заболеваний и респираторных заболеваний, причем указанный способ включает этап введения нуждающемуся в подобном лечении млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения или соли по п.1.

RU 20122122191 A

RU 20122122191 A