



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2006102955/04, 02.07.2004

(30) Конвенционный приоритет:
02.07.2003 US 60/484,362
04.09.2003 US 60/500,200

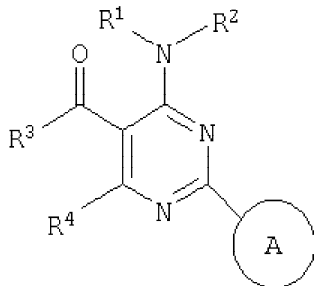
(43) Дата публикации заявки: 20.08.2007 Бюл. № 23

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
02.02.2006(86) Заявка РСТ:
US 2004/021440 (02.07.2004)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/003099 (13.01.2005)Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Г.Б. Егоровой, рег.№ 513(71) Заявитель(и):
ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)(72) Автор(ы):
УИЛСОН Дин Митчелл (US),
МАРТИНБОРО Эстер (US),
НЬЮБЕРТ Тимоти Доналд (US),
ТЕРМИН Андреас Питер (US),
ГОНСАЛЕС Хесус Э. III (US),
ЦИММЕРМАНН Николе (US)

(54) ПИРИМИДИНЫ, ПРИГОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ ПОТЕНЦИАЛЗАВИСИМЫХ ИОННЫХ КАНАЛОВ

(57) Формула изобретения

1. Соединение, имеющее формулу IA



IA

или его фармацевтически приемлемая соль,

где R¹ и R², каждый независимо, представляет атом водорода или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₆алифатической группы, 5-6-членного арильного кольца, содержащего 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы, или 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы; или R¹ и R², взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенное 3-8-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо,

содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы, где R^1 , R^2 или любое кольцо, образованное R^1 и R^2 , взятыми вместе, каждый независимо необязательно замещен по одному или более атомам углерода 0-4 группами $-R^5$, и по одному или более замещаемым атомам азота группой $-R^6$;

кольцо А представляет 5-6-членное арильное кольцо, содержащее 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы, или 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы, необязательно замещенное по одному или более атомам углерода 0-5 группами $-R^7$, и по одному или более замещаемым атомам азота группой $-R^8$;

каждый из R^3 , R^4 , R^5 и R^7 независимо представляет $Q-R^X$, где Q является связью или представляет C_1-C_6 алкилиденовую цепь, в которой до двух несмежных метиленовых единиц Q необязательно замещены 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; и каждый из R^X независимо выбран из R^1 , атома галогена, NO_2 или CN;

где каждый R независимо выбран из атома водорода или необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группы; и каждый R^1 независимо выбран из атома 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^1 , взятые вместе с атомом(ами), с которым(и) они связаны, или два R^1 , взятые вместе с атомом(ами), с которым(и) они связаны, образуют 5-8-членное циклоалкильное, гетероциклическое, арильное или гетероарильное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы; и

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

при условии, что R^3 связан с атомом углерода карбонильной группы через атом, иной, чем атом кислорода; и дополнительно при условии, что:

а) когда кольцо А представляет незамещенный фенил, R^3 является метилом и R^4 представляет =S или $-SMe$, то R^1 и R^2 , взятые вместе, не могут представлять N-морфолино, N-пирролидинил и необязательно замещенный пиперазинил;

б) когда кольцо А представляет N-морфолино, R^3 является H и R^4 представляет Cl или Me, то R^1 не является Et, когда R^2 представляет 4-Cl-фенил, или R^1 и R^2 , взятые вместе, не могут быть N-морфолино;

с) когда кольцо А представляет N-пирролидинил и R^3 является H, то:

i) когда R^4 представляет $-N(CH_3)COPh$, то R^1 и R^2 , взятые вместе, не могут быть пирролидинилом; и

ii) когда R^4 представляет Cl, то R^1 не является Et, когда R^2 представляет 4-Me-фенил,;

д) когда кольцо А представляет N-пиперидинил, R^3 является атомом водорода и R^4 представляет метил, то R^1 и R^2 , взятые вместе, не могут быть N-пиперидинилом;

е) когда кольцо А представляет необязательно замещенный пиперазинил, R^3 является атомом водорода и R^4 представляет атом хлора, то когда R^1 является Et, тогда R^2 не представляет 4-Cl-фенил, 4-Me-фенил или 4-F-фенил, или R^1 и R^2 , взятые вместе, не могут быть тиоморфолино;

ф) когда кольцо А представляет 2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил, R^3 является атомом водорода и R^4 представляет OMe, то когда R^1 является Me, тогда R^2 не является бензилом;

г) когда кольцо А представляет 1-оксидо-4-тиоморфолинил, R^3 является атомом водорода и R^4 представляет OEt, то R^1 и R^2 , взятые вместе, не могут быть пиперазинилом;

з) когда R^3 представляет CH_3 или необязательно замещенный фенил, R^1 представляет атом водорода, R^2 необязательно является замещенным фенилом, метилом, этилом, COR^1 , NR^1 или $CONHR^1$ и R^4 представляет =S, Me, SMe или $-SCH_2CO_2Me$, $-SCH_2CN$, то кольцо А не является незамещенным фенилом или 4-Cl-фенилом;

i) когда R^3 представляет CH_3 , R^1 представляет атом водорода, R^2 является этилом и R^4 представляет атом водорода, то кольцо А не является N-пирролидинилом, пиперазин-1-илом, N-морфолинилом или 1-пиперидинилом;

j) когда R^3 представляет $N(R^1)_2$, R^1 представляет атом водорода, R^2 является 3,5-Cl-фенилом, 4-Cl-фенилом, метилом, необязательно замещенным циклогексилом, 3-Cl, 4-OMe-бензилом, 4-Ас-фенилом, этилом, изопропилом, 4-OE1-фенилом, 4-OMe-фенилом, бензилом или $(CH_2)_{20}R$ и R^4 представляет CH_3 , атом водорода или SMe , то кольцо А не является незамещенным фенилом, пиперидинилом, необязательно замещенным пиперазинилом, морфолинилом, необязательно замещенным пирролидинилом, 5,8-дигидро-1,7-нафтиридин-7(6H)-илом или 5,6-дигидро-8-имидазо[1,2-а]пиазин-7-илом;

к) когда R^3 представляет $-CH=CHN(CH_3)_2$, CH_3 , $-(CH_2)_2-N$ -морфолино, $-(CH_2)_2-OMe$, $-(CH_2)_2-OH$, $-CH_2OMe$, н-бутил, пиридин-2-илметил, пиридин-2-ил, пиримидин-5-ил, CH_2SO_2Me , $-(CH_2)_2NMe_2$, $-(CH_2)_2-N$ (4-метилпиперазинил), $-(CH_2)_2-NH$ -пиридин-3-ил, $-(CH_2)_2-NH-CH_2$ -пиридин-3-ил, 1-метил-1H-имидазол-2-ил, 5-амино-1,2-диметил-1H-имидазол-4-ил, 4-(диметиламино)фенил, 3,4-(метилendioкси)фенил, $-CH_2=CH_2$, $-CH=CH_2$ или $-CH(CN)COOEt$, R^1 представляет атом водорода, R^2 является необязательно замещенным бензилом или этилом, R^4 представляет SMe или атом водорода, то кольцо А не является незамещенным фенилом или необязательно замещенным пирролидинилом;

l) когда R^1 представляет атом водорода и R^2 является атомом водорода или 4,6-диметилпиримидин-2-илом, кольцо А является необязательно замещенным фенилом, R^3 представляет Me или незамещенный фенил, то R^4 не является SMe , $=S$, Me или незамещенным фенилом;

m) когда R^1 представляет атом водорода и R^2 является необязательно замещенным бензилом, то R^3 не является 3,4,5-триметоксифенилом;

n) когда R^1 и R^2 , оба, представляют атом водорода, кольцо А является (2-фторфенилметил)-1H-пиазоло[3,4-b]пиридин-3-илом, R^3 представляет этил или 2-этоксиэтил, то R^4 не является атомом водорода;

o) когда R^1 представляет атом водорода, R^2 является бензоилом, то R^3 , R^4 и кольцо А, все одновременно, не представляют незамещенный фенил;

p) когда R^1 и R^2 , оба, представляют атом водорода, кольцо А является 4-(4'-морфолинил)-5-метил-2-фенилтиено[2,3-d]пиримидин-6-илом, 4-амино-5-метил-2-фенилтиено[2,3-d]пиримидин-6-илом, 4-(4-(4-фторфенил)пиперазинил)-5-метил-2-фенилтиено[2,3-d]пиримидин-6-илом, 4-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино-5-метил-2-фенилтиено[2,3-d]пиримидин-6-илом, 4-(N-пирролидинил)-5-метил-2-фенилтиено[2,3-d]пиримидин-6-илом или незамещенным фенилом, R^3 представляет метил, то R не является метилом или SMe ;

q) когда R^1 и R, оба, представляют атом водорода, R представляет метил, R^4 является $=S$ или незамещенным фенилом, то кольцо А не представляет незамещенный фенил; и

r) когда R^1 и R^2 , взятые вместе, образуют N-пирролидинильное кольцо, R^3 представляет $-NHCH_2$ (4-трифторметилфенил), R^4 является H, то кольцо А не представляет N-пирролидинил, 3,4-диметоксифенил, 2-метоксифенил, тиофен-3-ил или тиофен-2-ил.

2. Соединение по п.1, в котором R^1 и R^2 , оба, представляют необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу, в которой одна или более метиленовых единиц в C_{1-4} алифатической группе необязательно замещена NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, $SO_2(NR)$ или $(NR)SO_2$.

3. Соединение по п.1, в котором один из R^1 или R^2 представляет атом водорода и другой из R^1 или R^2 является необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группой, в которой одна или более метиленовых единиц в C_{1-4} алифатической группе необязательно замещены NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, $SO_2(NR)$ или $(NR)SO_2$.

4. Соединение по п.2 или 3, в котором группы R^1 и R^2 выбраны из метила, этила, циклопропила, н-пропила, пропенила, циклобутила, $(CO)OCH_2CH_3$, $(CH_2)_2OCH_3$,

$\text{CH}_2(\text{CO})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2(\text{CO})\text{OCH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ или трет-бутила, или н-бутила.

5. Соединение по п.2, в котором R^1 и R^2 являются одинаковыми.

6. Соединение по п.1, в котором R^1 и R^2 , оба, представляют необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу, R^3 является C_{1-4} алифатической группой, R^4 представляет атом водорода и кольцо А является необязательно замещенным фенилом.

7. Соединение по п.1, в котором R^1 и R^2 , оба, представляют C_{1-4} алифатическую группу или R^1 и R^2 , взятые вместе, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, R^3 является необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группой или арилом, R^4 представляет атом водорода, и кольцо А является необязательно замещенным фенилом.

8. Соединение по п.7, в котором R^1 и R^2 , оба, представляют метил, этил или пропил или R^1 и R^2 , взятые вместе, образуют необязательно замещенный 1-пирролидинил или 1-пиперидинил, R^3 является необязательно замещенным этилом, пропилом, бутилом или фенилом и кольцо А представляет фенил, содержащий до одного заместителя Q-R^X , где Q представляет связь или C_1 - C_6 алкилиденовую цепь, в которой до двух несмежных метиленовых единиц Q необязательно замещены 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; и каждый R^X независимо выбран из R' , атома галогена, NO_2 или CN.

9. Соединение по п.8, в котором R^1 и R^2 , оба, представляют метил или этил, R^3 является этилом или пропилом, R^4 представляет атом водорода, и кольцо А представляет 2-замещенный фенил, где указанный заместитель представляет Q-R^X , где Q является связью.

10. Соединение по п.1, в котором R^1 и R^2 , оба, представляют C_{1-4} алифатическую группу, R^3 является необязательно замещенной C_1 -алифатической группой, R^4 представляет атом водорода, и кольцо А является необязательно замещенным фенилом.

11. Соединение по п.10, в котором R^1 и R^2 включают метил или этил, R^3 является необязательно замещенным этилом или пропилом, и кольцо А представляет фенил, содержащий до одного заместителя Q-R^X , где Q представляет связь или C_1 - C_6 алкилиденовую цепь, в которой до двух несмежных метиленовых единиц Q необязательно замещены 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; и каждый R^X независимо выбран из R' , атома галогена, NO_2 или CN.

12. Соединение по п.11, в котором R^1 и R^2 , оба, представляют метил или этил, R^3 является этилом или пропилом, R^4 представляет атом водорода, и кольцо А является фенилом, необязательно замещенным атомом галогена или OH.

13. Соединение по п.1, в котором R^1 и R^2 , оба, представляют C_{1-4} алифатическую группу или R^1 и R^2 , взятые вместе, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, R^3 является необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группой или арилом, R^4 представляет атом водорода, и кольцо А является необязательно замещенным фенилом, 5-членным гетероарилом или 6-членным гетероциклилом.

14. Соединение по п.13, в котором R^1 и R^2 , оба, представляют метил, этил или пропил, или R^1 и R^2 , взятые вместе, образуют 1-азетидинильное, 1-пирролидинильное или 2,5-дигидропирролическое кольцо, R^3 является необязательно замещенным этилом, пропилом, бутилом или фенилом, и кольцо А представляет фенил, содержащий до одного заместителя Q-R^X , где Q представляет связь или C_1 - C_6 алкилиденовую цепь, в которой до двух несмежных метиленовых единиц Q необязательно замещены 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; и каждый R^X независимо выбран из R' , атома галогена, NO_2 или CN.

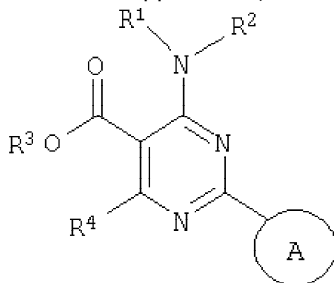
15. Соединение по п.14, в котором R^1 и R^2 , оба, представляют метил или этил, R^3 является этилом или пропилом, R представляет атом водорода, и кольцо А является фенилом, необязательно замещенным атомом галогена или OH.

16. Соединение по п.1, в котором R^1 и R^2 , оба, представляют C_{1-4} алифатическую группу, R^3 является C_{1-4} алифатической группой, R^4 представляет атом водорода, и кольцо А

является фенилом, содержащим до двух заместителей $Q-R^X$, где Q представляет связь или C_1-C_6 алкилиденовую цепь, в которой до двух несмежных метиленовых единиц Q необязательно замещены CO, CO_2 , COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, $NRCO_2$, NRCONR, SO, SO_2 , NRSO₂, SO_2NR , NRSO₂NR, O, S или NR; и каждый R^X независимо выбран из R', атома галогена, NO_2 или CN.

17. Соединение по п.16, в котором R^1 и R^2 , оба, представляют метил или этил, R^3 является пропилем, н-бутилом или изобутилом, R^4 представляет атом водорода, и кольцо А является фенилом, содержащим до двух заместителей, выбранных из атома галогена, OH, OMe, OCF_3 или C_{1-4} алифатической группы.

18. Соединение, имеющее формулу IB



IB

или его фармацевтически приемлемая соль,

где R^1 и R^2 , каждый независимо, представляет атом водорода или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 5-6-членного арильного кольца, содержащего 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы, или 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из атомов 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 выбранных из атомов азота, кислорода или серы, где R^1 , R^2 или любое кольцо, образованное R^1 и R^2 , взятыми вместе, каждый независимо, необязательно замещен по одному или более атомам углерода 0-4 группами $-R^5$, и по одному или более замещаемым атомам азота группой $-R^6$;

кольцо А представляет 5-6-членное арильное кольцо, содержащее 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы, или 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы, необязательно замещенное по одному или более атомам углерода 0-5 группами $-R^7$, и по одному или более замещаемым атомам азота группой $-R^8$;

каждый из R^3 , R^4 , R^5 и R^7 независимо представляет $Q-R^X$, где Q является связью или представляет C_1-C_6 алкилиденовую цепь, в которой до двух несмежных метиленовых единиц Q необязательно замещены CO, CO_2 , COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, $NRCO_2$, NRCONR, SO, SO_2 , NRSO₂, SO_2NR , NRSO₂NR, O, S или NR; и каждый из R^X независимо выбран из R', атома галогена, NO_2 или CN;

где каждый R независимо выбран из атома водорода или необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группы; и каждый R' независимо выбран из атома водорода или необязательно замещенной группы/ выбранной из C_{1-6} 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(ами), с которым(и) они связаны, или два R', взятые вместе с атомом(ами), с которым(и) они связаны, образуют 5-8-членное циклоалкильное, гетероциклическое, арильное или гетероарильное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы; и

каждый из R^6 или R^8 независимо представляет R', $-COR'$, $-CO_2(C_{1-6}$ алифатическую

группу), $-\text{CON}(\text{R}')_2$ или $-\text{SO}_2\text{R}'$;

при условии, что

а) когда R^3 представляет этил, R^4 является атомом водорода, кольцо А представляет незамещенный фенил и R^1 является атомом водорода, то R^2 не является необязательно замещенным 2-пиридинилом, необязательно замещенным фенилом, необязательно замещенным бензилом, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, н-пропилом, метилом, этилом, $-\text{CH}_2(4\text{-OMe-фенилом})$, $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{Me})\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ или $-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$;

б) когда R^3 представляет этил, R^4 является атомом водорода, кольцо А представляет тиенил и R^1 является атомом водорода, то R^2 не представляет необязательно замещенный фенил;

в) когда R^3 представляет этил, R^4 является атомом водорода, кольцо А представляет незамещенный фенил, то когда R^1 является метилом, этилом, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ морфолино, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, н-бутилом или необязательно замещенным фенилом, тогда R^2 не представляет $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$, или R^1 и R^2 , взятые вместе, не являются необязательно замещенным пиперидинилом, морфолино или тиоморфолино;

д) когда R^3 представляет этил, R^4 является NH_2 , Cl , Me или Br , кольцо А представляет незамещенный фенил или морфолино и R^1 является атомом водорода, то R^2 не представляет необязательно замещенный фенил или COR' ;

е) когда R^3 представляет этил, R^4 является атомом водорода и кольцо А представляет незамещенный фенил, то R^1 и R^2 , оба, не являются одновременно метилом;

ф) когда R^3 представляет метил, то кольцо А, R^4 , и R^1 и R^2 , взятые вместе, не являются одновременно пиперидинилом;

г) когда R^3 представляет этил, R^1 является атомом водорода, R^2 представляет незамещенный фенил и R^4 является метилом или тиоморфолино, то кольцо А не представляет незамещенный фенил, 4-OMe-фенил, 2-пиридинил, 4-Cl-фенил, 2-Cl-фенил, 3,4-дихлорфенил, 4-Me-фенил-, 3,5-дихлорфенил, 4-OH-фенил или 3CF_3 -, 4-Cl-фенил;

h) когда R^3 представляет этил, метил или изопропил, R^1 является атомом водорода или этилом, R^2 представляет этил, COCH_3 , изопропил, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, бензил, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Net}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOEt}$, или R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют пиперазинил, и R^4 является атомом водорода, то кольцо А не представляет необязательно замещенный пиперазинил, пирролидинил, морфолино или пиперидинил;

и) когда R^3 представляет этил и R^1 является атомом водорода, то R^2 не представляет необязательно замещенный циклогексил;

j) когда R^3 представляет метил и R^4 является $\text{N}(\text{Me})\text{COPh}$, то кольцо А и R^1 и R^2 , взятые вместе, не являются одновременно N-пирролидинилом;

к) когда R^3 представляет этил, R^4 является необязательно замещенным фенилом, кольцо А представляет необязательно замещенный фенил, и R^1 является атомом водорода, то R^2 не является необязательно замещенным нафтилом, метилом, необязательно замещенным фенилом, или R^1 и R^2 , взятые вместе, не являются морфолино;

l) когда R^3 представляет этил, то когда один из R^1 и R^2 , взятые вместе, или кольцо А представляет необязательно замещенный пиперазинил, то другой из R^1 и R^2 , взятых вместе, или кольцо А не являются тиоморфолино или морфолино;

м) R^1 и R^2 , взятые вместе, и кольцо А не являются одновременно морфолино или тиоморфолино;

о) когда R^3 представляет метил, R^4 является атомом водорода или OMe, кольцо А представляет незамещенный фенил и R^1 является атомом водорода, то R^2 не представляет метил, 2,3-диметилфенил или 3- CF_3 фенил;

р) когда R^3 представляет этил, R^4 является атомом водорода и кольцо А представляет незамещенный фенил, то

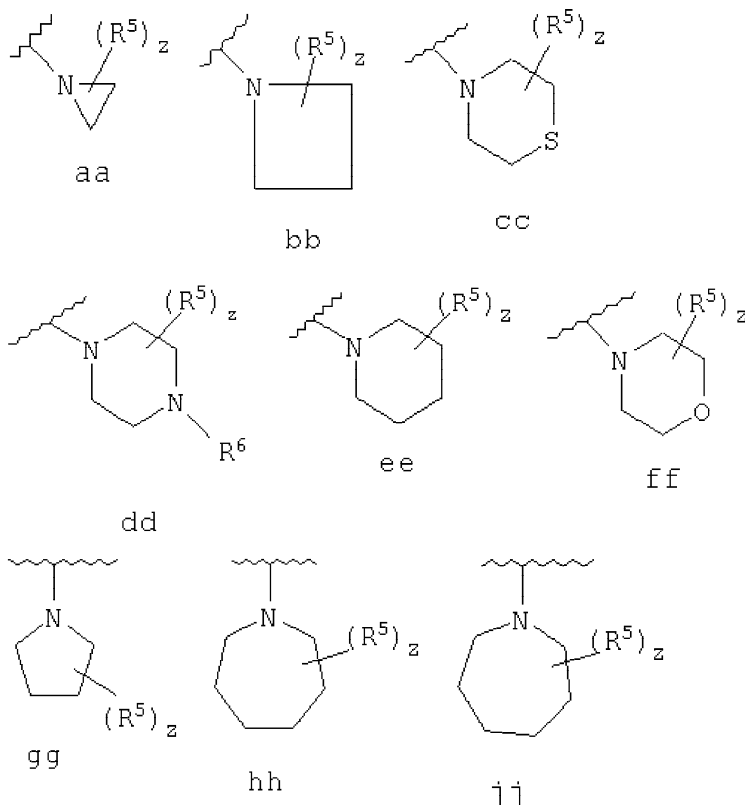
i) R^1 и R^2 , взятые вместе, не образуют 1-пирролидинил, 4-метилпиперазинил или 1-пиперидил;

ii) R^1 и R^2 , оба, не являются атомом водорода, метилом или этилом;

iii) когда R^1 является атомом водорода, то R^2 не представляет 2-гидроксиэтил.

19. Соединение по п.18, в котором 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 выбранных из атомов азота, серы или кислорода.

20. Соединение по п.19, в котором R^1 и R^2 , взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенное 3-8-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из



где z равно 0-4.

21. Соединение по п.20, в котором R^1 и R^2 , взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют кольцо bb, dd, ee, ff или gg.

22. Соединение по п.21, в котором R^1 и R^2 , оба, представляют необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу, в которой одна или более метиленовых единиц в C_{1-4} алифатической группе необязательно замещена NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO₂(NR) или (NR)SO₂.

23. Соединение по п.18, в котором один из R^1 и R^2 представляет атом водорода, и другой из R^1 и R^2 является необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группой, в которой одна или более метиленовых единиц в C_{1-4} алифатической группе необязательно замещена NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO₂(NR) или (NR)SO₂.

24. Соединение по п.22 или 23, в котором группы R^1 и R^2 выбраны из метила, этила, циклопропила, н-пропила, пропенила, циклобутила, (CO)OCH₂CH₃, (CH₂)₂OCH₃, CH₂(CO)OCH₂CH₃, CH₂(CO)OCH₃, CH(CH₃)CH₂CH₃ или трет-бутила, или н-бутила.

25. Соединение по п.24, в котором R^1 и R^2 являются одинаковыми.

26. Соединение по п.18, в котором R^1 и R^2 , оба, представляют необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу, R^3 является C_{1-4} алифатической группой, R^4 представляет атом водорода, и кольцо А является необязательно замещенным 5-6-членным арильным, гетероарильным или гетероциклическим кольцом.

27. Соединение по п.18, в котором R^1 и R^2 , оба, представляют C_{1-4} алифатическую группу

или R^1 и R^2 , взятые вместе, образуют 3-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее до 2 гетероатомов, R^3 является необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группой, R^4 представляет атом водорода, и кольцо А является необязательно замещенным фенилом, 5-членным гетероарилом или 6-членным гетероциклилом, содержащими до 3 гетероатомов, выбранных из атомов кислорода, азота или серы.

28. Соединение по п.27, в котором R^1 и R^2 , оба, представляют метил, этил или пропил, или R^1 и R^2 , взятые вместе, образуют необязательно замещенный 1-азетидинил, 1-пирролидинил, 1-пиперидинил или 1-пиперазинил, R^3 является необязательно замещенным этилом, пропилом или бутилом, и кольцо А представляет фенил или 5-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, где указанное кольцо А содержит до двух заместителей $Q-R^X$, где Q представляет связь или C_{1-6} алкилиденовую цепь, в которой до двух несмежных метиленовых единиц Q необязательно замещены 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; и каждый R^X независимо выбран из R' , атома галогена, NO_2 или CN.

29. Соединение по п.28, в котором R^1 и R^2 , оба, представляют метил или этил, или R^1 и R^2 , взятые вместе, образуют 1-пирролидинильное кольцо, R^3 является этилом или пропилом, и кольцо А представляет необязательно замещенный фенил, пиперидил или пирролил, где указанное кольцо А имеет до двух заместителей, выбранных из атома галогена, OH, OCF_3 или C_{1-4} алифатической группы.

30. Соединение по п.29, в котором R^1 и R^2 , оба, представляют метил или этил, R^3 является этилом, R^4 представляет атом водорода, и кольцо А является фенилом, 1-пиперидилом или 1-пирролилом, где кольцо А содержит до двух заместителей, выбранных из атома галогена или OH.

31. Соединение по п.18, в котором R^1 и R^2 , оба, представляют C_{1-4} алифатическую группу или R^1 и R^2 , взятые вместе, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее до 2 гетероатомов азота, R^3 является необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группой, R^4 представляет атом водорода, и кольцо А является необязательно замещенным фенилом или 5-членным гетероарилом.

32. Соединение по п.31, в котором R^1 и R^2 , оба, представляют метил, этил или пропил, или R^1 и R^2 , взятые вместе, образуют необязательно замещенный 1-пирролидинил или 1-пиперазинил, R^3 является необязательно замещенным этилом, пропилом или бутилом, кольцо А представляет фенил или 5-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, где указанное кольцо А содержит до двух заместителей $Q-R^X$, где Q представляет связь или C_{1-6} алкилиденовую цепь, в которой до двух несмежных метиленовых единиц Q необязательно замещены 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; и каждый R^X независимо выбран из R' , атома галогена, NO_2 или CN.

33. Соединение по п.32, в котором R^1 и R^2 , оба, представляют метил или этил, или R^1 и R^2 , взятые вместе, образуют 1-пирролидинильное кольцо, R^3 является этилом или пропилом, R^4 является атомом водорода, и кольцо А представляет фенил, пиперидил или пирролил, необязательно замещенные до двух заместителей, выбранных из атома галогена, OH, OCF_3 или C_{1-4} алифатической группы.

34. Соединение по п.33, в котором R^1 и R^2 , оба, представляют метил или этил, R^3 является этилом, R^4 представляет атом водорода, и кольцо А является фенилом, 1-пиперидилом или 1-пирролилом, где кольцо А содержит до двух заместителей, выбранных из атома галогена и OH.

35. Соединение по п.18, в котором R^1 и R^2 , оба, представляют C_{1-4} алифатическую группу или R^1 и R^2 , взятые вместе, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее до 2 гетероатомов азота, R^3 является необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группой, R^4 представляет атом водорода, и кольцо А является необязательно замещенным фенилом, 5-6-членным гетероциклическим или гетероарильным кольцом.

36. Соединение по п.35, в котором R^1 и R^2 , оба, представляют метил, этил или пропил,

или R^1 и R^2 , взятые вместе, образуют необязательно замещенный 1-азетидинил, 1-пирролидинил, 2,5-дигидро-3-Н-пирролил, 1-пиперидинил или 1-пиперазинил, R^3 является необязательно замещенным этилом, пропилом или бутилом, и кольцо А представляет фенил или 5-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, где указанное кольцо А содержит до двух заместителей Q- R^X , где Q представляет связь или C_1 - C_6 алкилиденую цепь, в которой до двух несмежных метиленовых единиц Q необязательно замещены CO, CO_2 , COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, NRCO₂, NRCONR, SO, SO₂, NRSO₂, SO₂NR, NRSO₂NR, O, S или NR; и каждый R^X независимо выбран из R^1 , атома галогена, NO₂ или CN.

37. Соединение по п.36, в котором R^1 и R^2 , оба, представляют C_{1-4} алифатическую группу, R^3 является этилом, пропилом или бутилом, R^4 является атомом водорода, и кольцо А представляет фенил, 1-пирролидил или 1-пирролил, содержащие до двух заместителей, выбранных из атома галогена, OH, OCF₃ или C_{1-4} алифатической группы.

38. Соединение по п.37, в котором R^1 и R^2 , оба, представляют метил или этил, R^3 является этилом, R^4 является атомом водорода, кольцо А представляет фенил, 1-пирролидил или 1-пирролил, содержащие до двух заместителей, выбранных из атома галогена, OH, OCF₃ или C_{1-4} алифатической группы.

39. Соединение по п.37, в котором кольцо А является необязательно замещенным 1-пиперидилом или 1-пирролилом.

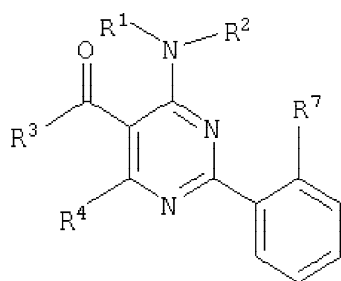
40. Соединение по п.18, в котором R^1 и R^2 , оба, представляют C_{1-4} алифатическую группу или R^1 и R^2 вместе образуют необязательно замещенное 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее до 2 гетероатомов, R^3 является C_{1-4} алифатической группой, R^4 представляет атом водорода, и кольцо А представляет арил или 5-10-членную гетероароматическую группу или гетероцикл, содержащие до четырех заместителей Q- R^X , где Q представляет связь или C_1 - C_6 алкилиденую цепь, в которой до двух несмежных метиленовых единиц Q необязательно замещены CO, CO_2 , COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, NRCO₂, NRCONR, SO, SO₂, NRSO₂, SO₂NR, NRSO₂NR, O, S или NR; и каждый R^X независимо выбран из R^1 , атома галогена, NO₂ или CN.

41. Соединение по п.40, в котором R^1 и R^2 , оба, представляют C_{1-4} алифатическую группу или R^1 и R^2 вместе образуют необязательно замещенное 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее до 2 гетероатомов, R^3 является C_{1-4} алифатической группой, R^4 является атомом водорода, и кольцо А представляет фенил, индолил или пирролил, содержащие до двух заместителей, выбранных из атома галогена, OH, OMe, OCF₃ или C_{1-4} алифатической группы.

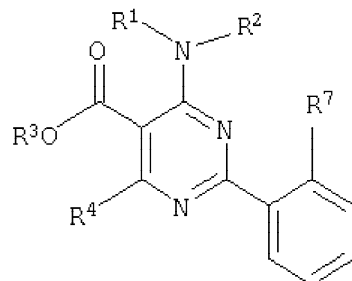
42. Соединение по п.41, в котором R^1 и R^2 , оба, представляют метил или этил, или R^1 и R^2 вместе образуют необязательно замещенное пирролидинильное или пиперидинильное кольцо, R^3 является метилом или этилом, R^4 является атомом водорода, и кольцо А представляет фенил или пирролил, содержащие до двух заместителей, выбранных из атома галогена, OH, OMe, OCF₃ или C_{1-4} алифатической группы.

43. Соединение по п.42, в котором R^1 и R^2 , оба, представляют метил или этил, или R^1 и R^2 вместе образуют пирролидинильное или 3-гидроксипиперидинильное кольцо, R^3 является метилом или этилом, R^4 является атомом водорода, и кольцо А представляет фенил или пирролил, содержащие до двух заместителей, выбранных из атома галогена, OH, OMe, OCF₃ или C_{1-4} алифатической группы.

44. Соединение по п.1 или 18, имеющее формулу IIIA или формулу IIIB



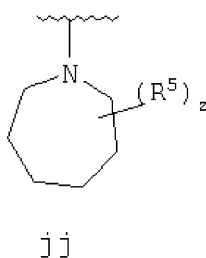
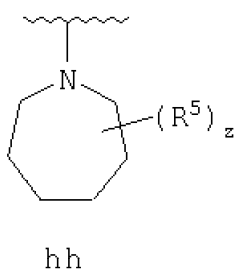
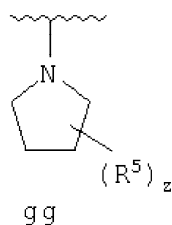
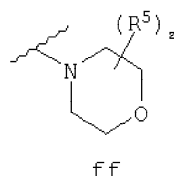
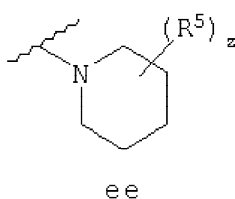
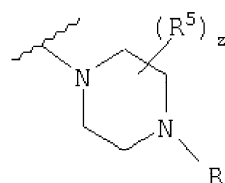
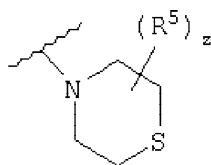
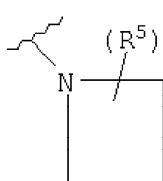
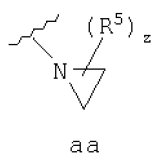
III A



III B

45. Соединение по п.1 или 18, в котором 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 выбранных из атомов азота, серы или кислорода.

46. Соединение по п.45, в котором R^1 и R^2 , взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенное 3-8-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из

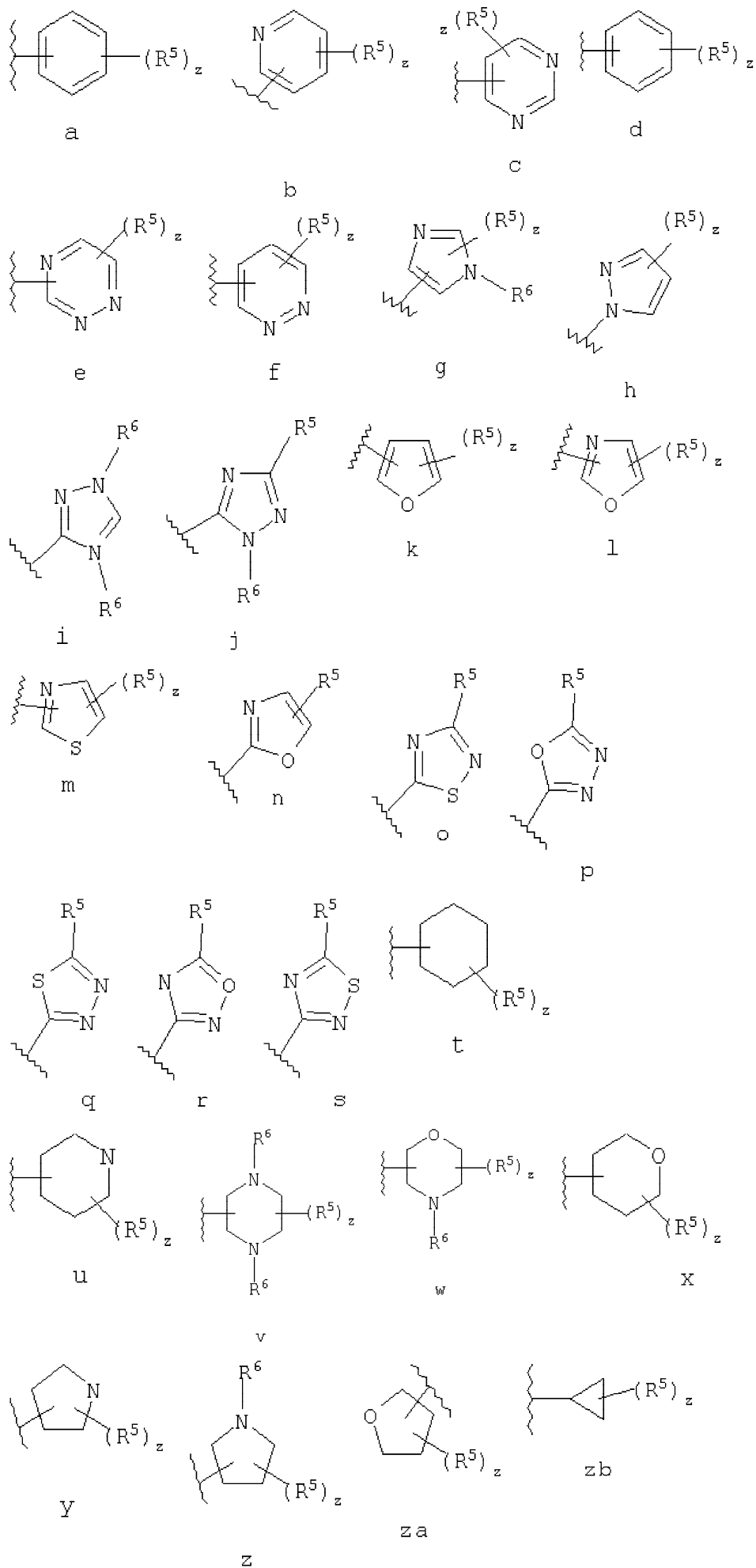


где z равно 0-4.

47. Соединение по п.46, в котором R^1 и R^2 , взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют кольцо bb, dd, ee, ff или gg.

48. Соединение по п.1 или 18, в котором один из R^1 или R^2 представляет атом водорода и другой из R^1 или R^2 является 5-6-членным арильным кольцом, содержащим 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы, или 3-7-членным насыщенным или частично ненасыщенным кольцом, содержащим 0-3 гетероатома, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы.

49. Соединение по п.48, в котором один из R^1 или R^2 представляет атом водорода, и другой из R^1 или R^2 выбран из



50. Соединение по п.46, в котором R^6 представляет атом водорода или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алкила, арила, арил(C_{1-6})алкила, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-CH_2OR'$, $-CH_2SR'$, $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_2OR'$, $-(CH_2)_2SR'$, $-COR'$, $-CON(R')_2$ или $-S(O)_2N(R')_2$.

51. Соединение по п.50 или 18, в котором R^6 независимо представляет H, Me, CF_3 , этил, пропил, бутил, пентил, $CO(C_1-C_4$ алкил), $-CONH_2$, $-COO(C_1-C_4$ алкил), $-CH_2OH$, $-SO_2NH_2$, $SO_2N(CH_3)_2$ или необязательно замещенный фенил.

52. Соединение по п.1 или 18, в котором R^4 представляет атом водорода, атом галогена, 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 $-S(O)_2N(R')_2$.

53. Соединение по п.52, в котором R^4 представляет H, Cl, Br, F, CF_3 , Me, Et, CN, NO_2 , $-COOH$, NH_2 , $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_2$, $-OH$, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$, $SO_2N(CH_3)_2$, пиперидинил, пиперизинил, морфолино или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-4} алкокси, фенила, фенилокси, бензила или бензилокси.

54. Соединение по п.1 или 18, в котором R^3 представляет $-CF_2H$, $-CF_3$, $-CHCl_2$, $-CHBr_2$, CH_2CN , $-CH_2OR'$, $-CH_2SR'$, $-CH_2N(R')_2$ или $Q-R^X$, где Q представляет необязательно замещенную C_2-C_6 алкилиденовую цепь, в которой до двух несмежных метиленовых единиц Q необязательно замещены 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; и каждый R^X независимо выбран из R' , атома галогена, NO_2 или CN, при условии, что Q связан с атомом углерода карбонильной группы через атом углерода.

55. Соединение по п.54, в котором R^3 представляет $-CF_2H$, $-CF_3$, $-CHCl_2$, $-CHBr_2$, CH_2CN , $-CH_2OR'$, $-CH_2SR'$, $-CH_2N(R')_2$ или $Q-R^X$, где Q представляет связь, и каждый R^X является необязательно замещенной группой, выбранной из C_{2-8} алифатической группы, C_{6-10} арила, гетероарильного кольца, содержащего 5-10 атомов в кольце, или гетероциклического кольца, содержащего 3-10 атомов в кольце.

56. Соединение по п.1 или 18, в котором R^3 представляет атом водорода или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алкил, арил, арил(C_{1-6})алкил, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-CH_2OR'$, $-CH_2SR'$, $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_2OR'$, $-(CH_2)_2SR'$, $-COR'$, $-CON(R')_2$ или $-S(O)_2N(R')_2$.

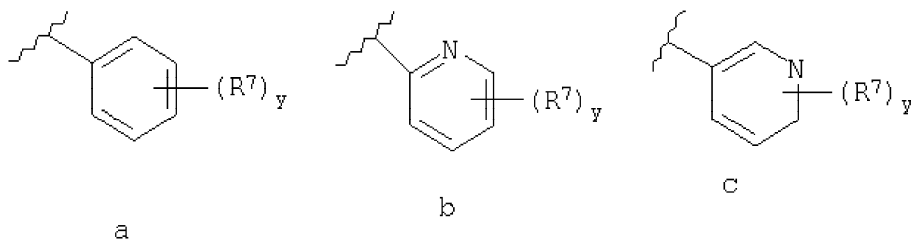
57. Соединение по п.56, в котором R^3 представляет H, Me, CF_3 , этил, пропил, бутил, пентил, $CO(C_1-C_4$ алкил), $-CONH_2$, $-COO(C_1-C_4$ алкил), $-CH_2OH$, $-SO_2NH_2$, $SO_2N(CH_3)_2$ или необязательно замещенный фенил.

58. Соединение по п.1 или 18, в котором кольцо A выбрано из кольца фенила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, пиперидинила, индолила, индазолила, бензотриазолила, пиразолила, бензопиразолила, имидазолила, бензимидазолила, тиазолила, бензтиазолила, оксазолила, бензоксазолила, изоксазолила, бензизоксазолила, изотиазолила, бензизотиазолила, триазолила, бензотриазолила, тиadiaзолила, тиенила, бензотиенила, фураноила, бензофураноила или триазинила, где указанное кольцо необязательно замещено по одному или более атомам углерода у группами $-R^7$, и по одному или более замещаемым атомам азота группой $-R^8$, где у равно 0-5.

59. Соединение по п.58, в котором кольцо A выбрано из фенила, пиперидила, тиофенила, индолила или пирролидинила, где кольцо A содержит 0-2 группы $-R^7$ и 0-1 группу $-R^8$ при замещаемом атоме азота.

60. Соединение по п.59 или 1, в котором кольцо A представляет фенил, пиперидил или пирролидинил.

61. Соединение по п.58, в котором кольцо A выбрано из



где у равно 0-5.

62. Соединение по п.58, в котором у равно 0-2.

63. Соединение по п.62 или 1, в котором у равно 0, и кольцо А является незамещенным.

64. Соединение по п.62 или 1, в котором каждый R^7 независимо выбран из атома водорода, атома 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' , $-CH_2SR'$, $COOR'$, $-NRCOR'$, $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_2OR'$, $-(CH_2)_2SR'$, $-COR'$, $-CON(R')_2$ или $-S(O)_2N(R')_2$.

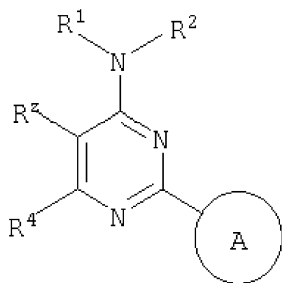
65. Соединение по п.64, в котором каждый R^7 независимо представляет H, Cl, Br, F, CF_3 , Me, Et, CN, NO_2 , $-COOH$, NH_2 , $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, $-OH$, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$, $SO_2N(CH_3)_2$, пиперидинил, пиперизинил, морфолино или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-4} алкокси, фенила, фенилокси, бензила или бензилокси.

66. Соединение по п.62 или 1, в котором каждый R^8 независимо выбран из атома водорода или необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-6} алкила, арила, арил(C_{1-6})алкила, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-CH_2OR'$, $-CH_2SR'$, $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_2OR'$, $-(CH_2)_2SR'$, $-COR'$, $-CON(R')_2$ или $-S(O)_2N(R')_2$.

67. Соединение по п.66, в котором каждый 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.

68. Соединение по п.7 или 18, в котором R^1 и R^2 , оба, представляют метил, этил или пропил, R^3 является этилом, пропилом или бутилом и кольцо А представляет фенил, содержащий до одного заместителя $Q-R^X$, где Q представляет связь или C_1-C_6 алкилиденовую цепь, в которой до двух несмежных метиленовых единиц Q необязательно замещены CO, CO_2 , COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, NRCO₂, NRCONR, SO, SO_2 , NRSO₂, SO_2NR , NRSO₂NR, O, S или NR; и каждый R^X независимо выбран из R' , атома галогена, NO_2 или CN.

69. Способ лечения или ослабления тяжести заболевания, нарушения или состояния, выбранного из острой, хронической, нейропатической или воспалительной боли, артрита, мигрени, «гистаминных» головных болей, невралгии тройничного нерва, герпетической невралгии, общей невралгии, эпилепсии или эпилептических состояний, нейродегенеративных нарушений, психиатрических расстройств, таких как тревога и депрессия, миотонии, аритмии, двигательных нарушений, нейроэндокринных расстройств, атаксии, рассеянного склероза, синдрома раздраженного кишечника, недержания, висцеральной боли, боли при остеоартрите, постгерпетической невралгии, диабетической нейропатии, боли при радикулите, ишиалгии, боли в спине, головной и шейной боли, тяжелой и упорной боли, ноцицептивной боли, разрывной боли, послеоперационной боли или боли при злокачественных заболеваниях, включающий стадию введения указанному пациенту эффективного количества соединения формулы I



I

или его фармацевтически приемлемой соли,

где R³ представляет -C(O)R³, -C(O)OR³ или R^{Z1};

R^{Z1} представляет -C(O)N(R')₂, -SO₂R', -SO₂NHR', -NHCO₂R', -P(O)(OR')₂, -C(O)N(CN)R', необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, выбранных из O, S или N, или необязательно замещенный пиран-4-онил;

R¹ и R², каждый независимо, представляет атом водорода или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₆алифатической группы, 5-6-членного арильного кольца, содержащего 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы, или 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы; или R¹ и R², взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенное 3-8-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы, где R¹, R² или любое кольцо, образованное R¹ и R², взятыми вместе, каждый независимо необязательно замещен по одному или более атомам углерода 0-4 группами -R⁵, и по одному или более замещаемым атомам азота группой -R⁶;

кольцо A представляет 5-6-членное арильное кольцо или 8-10-членное бициклическое арильное кольцо, содержащее 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы, или 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы, необязательно замещенное по одному или более атомам углерода 0-5 группами -R⁷, и по одному или более замещаемым атомам азота группой -R⁸;

каждый из R³, R⁴, R⁵ и R⁷ независимо представляет Q-R^X, где Q является связью или представляет C₁₋₆алкилиденовую цепь, в которой до двух несмежных метиленовых единиц Q необязательно замещены CO, CO₂, COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, NRCO₂, NRCONR, SO, SO₂, NRSO₂, SO₂NR, NRSO₂NR, O, S или NR; и каждый из R^X независимо выбран из R', атома галогена, NO₂ или CN, при условии, что когда R² представляет -OR³, то Q-R^X связан с атомом кислорода через атом углерода;

где каждый R независимо выбран из атома водорода или необязательно замещенной C₁₋₆алифатической группы; и каждый R' независимо выбран из атома водорода или необязательно замещенной группы, выбранной из C₁₋₈алифатической группы, C₆₋₁₀арила, 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(ами), с которым (и) они связаны, или два R', взятые вместе с атомом(ами), с которым(и) они связаны, образуют 5-8-членное циклоалкильное, гетероциклическое, арильное или гетероарильное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы; и

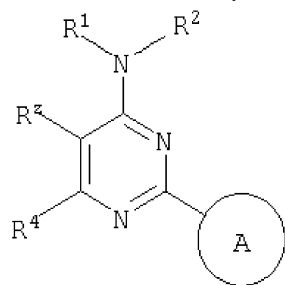
каждый из R⁶ или R⁸ независимо представляет R', -COR', -CO₂(C₁₋₆алифатическую группу), CON(R')₂ или -SO₂R',

при условии, что когда R² является R³, то R³ связан с атомом углерода карбонильной группы через атом, иной, чем атом кислорода, предпочтительно через атом углерода.

70. 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 пациента; или
- в биологической пробе;

включающий введение указанному пациенту или контактирование указанной биологической пробы с соединением формулы I



I

или его фармацевтически приемлемой солью, в которой

R³ представляет -C(O)R³, -C(O)OR³ или R^{Z1};

R^{Z1} представляет -C(O)N(R')₂, -SO₂R', -SO₂NHR', -NHCO₂R', -P(O)(OR')₂, -C(O)N(CN)R', необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, выбранных из O, S или N, или необязательно замещенный пиран-4-онил;

R¹ и R², каждый независимо, представляет атом водорода или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₆алифатической группы, 5-6-членного арильного кольца, содержащего 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы, или 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы; или R¹ и R², взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенное 3-8-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы, где R¹, R² или любое кольцо, образованное R¹ и R², взятыми вместе, каждый независимо необязательно замещен по одному или более атомам углерода 0-4 группами -R⁵, и по одному или более замещаемым атомам азота группой -R⁶;

кольцо A представляет 5-6-членное арильное кольцо или 8-10-членное бициклическое арильное кольцо, содержащее 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы, или 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы, необязательно замещенное по одному или более атомам углерода 0-5 группами -R⁷, и по одному или более замещаемым атомам азота группой -R⁸;

каждый из R³, R⁴, R⁵ и R⁷ независимо представляет Q-R^X, где Q является связью или представляет C₁₋₆алкилиденовую цепь, в которой до двух несмежных метиленовых единиц Q необязательно замещены CO, CO₂, COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, NRCO₂, NRCONR, SO, SO₂, NRSO₂, SO₂NR, NRSO₂NR, O, S или NR; и каждый из R^X независимо выбран из R', атома галогена, NO₂ или CN, при условии, что когда R² представляет -OR, то тогда Q-R^X связан с атомом кислорода через атом углерода;

где каждый R независимо выбран из атома водорода или необязательно замещенной C₁₋₆алифатической группы; и каждый R⁷ независимо выбран из атома водорода или необязательно замещенной группы, выбранной из C₁₋₈алифатической группы, C₆₋₁₀арила, 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(ами), с которым(и) они связаны, или два R', взятые вместе с атомом(ами), с которым(и) они связаны, образуют 5-8-членное циклоалкильное, гетероциклическое, арильное или гетероарильное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы; и

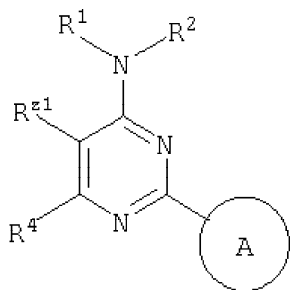
каждый из R⁶ или R⁸ независимо представляет R', -COR', -CO₂(C₁₋₆алифатическую группу), CON(R')₂ или -SO₂R',

при условии, что когда R² является R³, то R³ связан с атомом углерода карбонильной группы через атом, иной, чем кислород, предпочтительно через атом углерода.

71. Соединение, имеющее формулу IC

RU 2006102955 A

RU 2006102955 A



IC

или его фармацевтически приемлемая соль,

где R^{Z1} представляет атом галогена,

циано, -SO₂R', -SO₂NHR', -NH₂SO₂R', -P(O)(OR')₂, -C(O)N(CN)R', необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, выбранных из O, S или N, или необязательно замещенный пиран-4-онил;

R¹ и R², каждый независимо, представляет атом водорода или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₆алифатической группы, 5-6-членного арильного кольца, содержащего 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы, или 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы; или R¹ и R², взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенное 3-8-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы, где R¹, R² или любое кольцо, образованное R¹ и R², взятыми вместе, каждый независимо, необязательно замещен по одному или более атомам углерода 0-4 группами -R⁵, и по одному или более замещаемым атомам азота группой -R⁶;

кольцо A представляет 5-6-членное арильное кольцо, содержащее 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы, или 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы, необязательно замещенное по одному или более атомам углерода 0-5 группами -R⁷, и по одному или более замещаемым атомам азота группой -R⁸;

каждый из R³, R⁴, R⁵ и R⁷ независимо представляет Q-R^X, где Q является связью или представляет C₁₋₆алкилиденовую цепь, в которой до двух несмежных метиленовых единиц Q необязательно замещены CO, CO₂, COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, NRCO₂, NRCONR, SO, SO₂, NRSO₂, SO₂NR, NRSO₂NR, O, S или NR; и каждый из R^X независимо выбран из R', атома галогена, NO₂ или CN;

где каждый R независимо выбран из атома водорода или необязательно замещенной C₁₋₆алифатической группы; и каждый R' независимо выбран из атома водорода или необязательно замещенной группы, выбранной из C₁₋₈алифатической группы, C₆₋₁₀арила, 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(ами), с которым(и) они связаны, или два R', взятые вместе с атомом(ами), с которым(и) они связаны, образуют 5-8-членное циклоалкильное, гетероциклическое, арильное или гетероарильное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из атомов азота, кислорода или серы; и

каждый из R⁶ или R⁸ независимо представляет R', -COR', -CO₂(C₁₋₆алифатическую группу), -CON(R')₂ или -SO₂R',

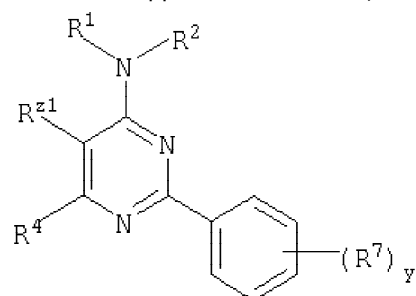
при условии, что

а) когда R^{Z1} представляет тетразолил, R¹ является атомом водорода, R² представляет атом водорода или необязательно замещенный фенил, R⁴ является атомом водорода, то тогда кольцо A не является незамещенным 1-пирролидинилом, 1-пиперидилом, N-морфолинилом, 1-азепанилом или фенилом;

б) когда R^{Z1} представляет $-P(O)(OR')_2$ и R' является C_{1-4} алифатической группой, R^1 и R^2 , оба, представляют атом водорода, и R^4 является атомом водорода, метилом, amino, $-OCH_2OH$, то тогда кольцо А не является 1-[(2-фторфенил)метил]-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-илом или незамещенным фенилом;

с) когда R^{Z1} представляет $-SO_2NHR'$ и R' является атомом водорода, R^1 и R^2 , оба, представляют атом водорода, R^4 является amino, то тогда кольцо А не является N-морфолино.

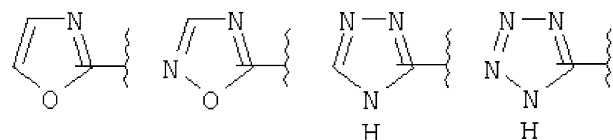
72. Соединение по п.71, имеющее формулу II C



II C

в которой у равно 0-5;

R^{Z1} представляет атом галогена, $-SO_2R'$, $-SO_2NHR'$, $-NHSO_2R'$, $-P(O)(OR')_2$, $-C(O)N(CN)R'$ или необязательно замещенное кольцо, выбранное из

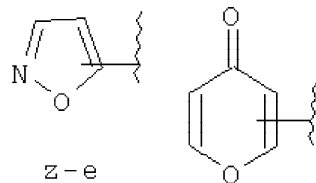


z-a

z-b

z-c

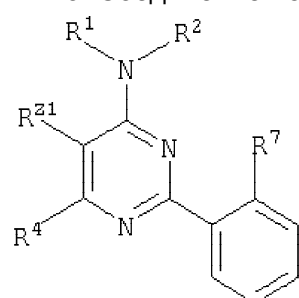
z-d



z-e

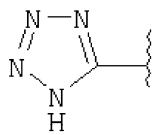
z-f

73. Соединение по п.72, имеющее формулу III C

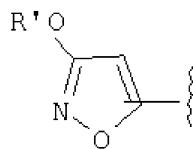


III C

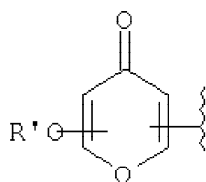
где R^{Z1} представляет $-SO_2R'$, $-NHSO_2R'$, $-C(O)N(CN)R'$ или необязательно замещенное кольцо, выбранное из



z-dd



z-ee



z-ff

74. Соединение, выбранное из таблицы 2.

75. Композиция, содержащая соединение по п.1 или 18, фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель или разбавитель, и необязательно дополнительное терапевтическое средство.

76. Композиция, содержащая соединение по п.71 или 74 и фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель или разбавитель.

77. Композиция по п.76, дополнительно содержащая терапевтическое средство.