



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 86767

(13) C2

(51) МПК

A61P 7/02 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) АЗАІНДОЛЬНІ ПОХІДНІ ЯК ІНГІБІТОРИ ФАКТОРА Ха

1

2

(21) а200512133

(22) 05.05.2004

(24) 25.05.2009

(86) РСТ/ЕР2004/004754, 05.05.2004

(31) 03011304.7

(32) 19.05.2003

(33) ЕР

(46) 25.05.2009, Бюл.№ 10, 2009 р.

(72) НАЗАРЕ МАРК, ВЕНЕР ФОЛЬКМАР, УІЛЛ
ДЕВІД УІЛЛЪЯМ, РІТТЕР КУРТ, УРМАНН МАТТІ-
АС, МАТТЕР ХАНС

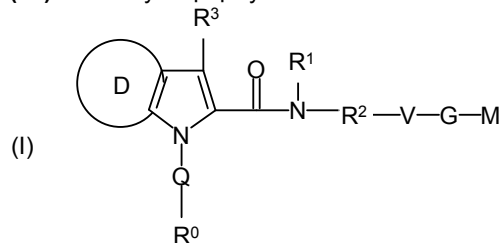
(73) САНОФІ-АВЕНТИС ДОЙЧЛАНД ГМБХ

(56) WO 0164639 (A2)

WO 02070523 (A1)

WO 9933800 (A1)

(57) 1. Сполука формули I

де
R⁰ являє собою

1) моноциклічний або біциклічний 6-14-членний арил, де арил є моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R⁸,
2) моноциклічний або біциклічний 4-15-членний гетероциклі, вибраний із групи бензімідазолілу, 1,3-бензодіоксолілу, бензофуранілу, бензоксазолілу, бензотіазолілу, бензотіофенілу, цинолінілу, хроманілу, індазолілу, індолілу, ізохроманілу, ізоіндолілу, ізохінолінілу, фенілпіридилу, фталазинілу, птеридинілу, пуринілу, піридилу, піridoімідазолілу, піридопіридинілу, піридопіримідинілу, піримідинілу, хіназолінілу, хінолілу, хіноксалінілу або 1,4,5,6-тетрагідропіридазинілу, де зазначений гетероциклі є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R⁸, або
3) моноциклічний або біциклічний 4-15-членний гетероциклі, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибрані з азоту, сірки або кисню, де зазначений гетероциклі є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R⁸, і

який додатково заміщений моноциклічним або біциклічним 4-15-членним гетероциклілом, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибрані з азоту, сірки або кисню, де гетероциклі є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R⁸, R⁸ являє собою

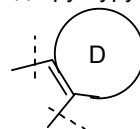
1) галоген,

2) -NO₂,

3) -CN,

4) -C(O)-NH₂,

5) -OH,

6) -NH₂,7) -O-CF₃,8) моноциклічний або біциклічний 6-14-членний арил, де арил є моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, галогеном або -O-(C₁-C₈)-алкілом,9) -(C₁-C₈)-алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, галогеном, NH₂, -OH або метоксизалишком,10) -O-(C₁-C₈)-алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, галогеном, NH₂, -OH або метоксизалишком,11) -SO₂-CH₃ або12) -SO₂-CF₃,за умови, що R⁸ являє собою щонайменше один з галогену, -C(O)-NH₂ або -O-(C₁-C₈)-алкільного залишку, якщо R⁰ являє собою моноциклічний або біциклічний 6-14-членний арил, підструктуру

яка у формулі I являє собою 4-8-членну насичену, частково ненасичену або ароматичну циклічну групу, що містить 0, 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибрані з азоту, сірки або кисню, і яка є заміщеною 1, 2, 3, 4, 5 або 6 R²³, або заміщена 1 або 2 =O, за умови, що зазначена циклічна група не є фенільним залишком, Q являє собою прямий зв'язок, - (C₀-C₂)-алкілен-C(O)-NR¹⁰-, -NR¹⁰-C(O)-NR¹⁰-, -

(13) C2

(11) 86767

(19) UA

$\text{NR}^{10}\text{-C(O)-}$, $\text{-SO}_2\text{-}$, $\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)-алкілен}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^{10}\text{-C(O)-NR}^{10}\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^{10}\text{-C(O)-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-S-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-C(O)-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-SO}_2\text{-NR}^{10}\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^{10}\text{-SO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^{10}\text{-SO}_2\text{-NR}^{10}\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-CH(OH)-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-O-C(O)-NR}^{10}\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$, $\text{-(C}_2\text{-C}_3\text{)-алкілен-O-(C}_0\text{-C}_3\text{)-алкілен}$, $\text{-(C}_2\text{-C}_3\text{)-алкілен-S(O)-}$, $\text{-(C}_2\text{-C}_3\text{)-алкілен-S(O)}_2\text{-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^{10}\text{-C(O)-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$, $\text{-(C}_2\text{-C}_3\text{)-алкілен-S(O)}_2\text{-NH(R}^{10}\text{)-}$, $\text{-(C}_2\text{-C}_3\text{)-алкілен-N(R}^{10}\text{)-}$ або $\text{-(C}_0\text{-C}_3\text{)-алкілен-C(O)-O-(CH}_2\text{)}_m\text{-}$,

де R^{10} має значення, визначені нижче, і де n і m , незалежно один від одного, є однаковими або різними і являють собою цілі числа 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6, де алкіленові залишки, які утворені $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-}$ або $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$, є незаміщеними або моно-, ди- або тризаміщеними, незалежно один від одного, галогеном, -NH_2 або -OH , або $\text{-(C}_3\text{-C}_6\text{)-циклоалкіленом}$, де циклоалкілен є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, галогеном, -NH_2 або -OH ;

R^1 являє собою атом водню, $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-алкіл}$, де алкіл є незаміщеним або заміщеним від 1 до 3 R^{13} , $\text{-(C}_1\text{-C}_3\text{)-алкілен-C(O)-NH-R}^0$, $\text{-(C}_1\text{-C}_3\text{)-алкілен-C(O)-O-R}^{10}$, моноциклічний або біциклічний 6-14-членний арил, де арил є моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^8 , де R^8 має значення, визначені вище; моноциклічний або біциклічний 4-15-членний гетероциклі, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибрані з азоту, сірки або кисню; $\text{-(C}_1\text{-C}_3\text{)-перфторалкілен}$, $\text{-(C}_1\text{-C}_3\text{)-алкілен-S(O)-(C}_1\text{-C}_4\text{)-алкіл}$, $\text{-(C}_1\text{-C}_3\text{)-алкілен-S(O)}_2\text{-(C}_1\text{-C}_3\text{)-алкіл}$, $\text{-(C}_1\text{-C}_3\text{)-алкілен-S(O)}_2\text{-N(R}^{41}\text{)-R}^{51}$, $\text{-(C}_1\text{-C}_3\text{)-алкілен-O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-алкіл}$, $\text{-(C}_0\text{-C}_3\text{)-алкілен-(C}_3\text{-C}_8\text{)-циклоалкіл}$ або $\text{-(C}_0\text{-C}_3\text{)-алкілен-het}$, де het являє собою 3-7-членний циклічний залишок, що містить до 1, 2, 3 або 4 гетероатомів, вибраних з азоту, сірки або кисню, де зазначений циклічний залишок є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} ,

R^{41} і R^{51} , незалежні один від одного, є однаковими або різними і являють собою атом водню або $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-алкіл}$,

R^2 являє собою прямий зв'язок або $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-алкілен}$, або

R^1 і R^3 разом з атомами, з якими вони зв'язані, можуть утворювати 6-8-членну циклічну групу, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибрані з азоту, сірки або кисню, де зазначена циклічна група є незаміщеною або моно-, ди- або тризаміщеною, незалежно один від одного, R^{14} , або

$\text{R}^1\text{-N-R}^2\text{-V}$ можуть утворювати 4-7-членну циклічну групу, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибрані з азоту, сірки або кисню, де зазначена циклічна група є незаміщеною або моно-, ди- або тризаміщеною, незалежно один від одного, ще одним R^{14} ,

R^{14} являє собою галоген, -OH , =O , $\text{-(C}_1\text{-C}_8\text{)-алкіл}$, $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-алкокси}$, $\text{-NO}_2\text{-}$, -C(O)-OH- , -CN , $\text{-NH}_2\text{-}$, $\text{-C(O)-O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-алкіл}$, $\text{-(C}_0\text{-C}_8\text{)-алкіл-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-алкіл}$, $\text{-(C}_0\text{-C}_8\text{)-алкіл-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_3\text{)-перфторалкіл}$, $\text{-(C}_0\text{-C}_8\text{)-алкіл-SO}_2\text{-N(R}^{18}\text{)-R}^{21}$, $\text{-C(O)-NH-(C}_1\text{-C}_8\text{)-алкіл}$, $\text{-C(O)-N[(C}_1\text{-C}_8\text{)-алкіл]}_2$, $\text{NR}^{18}\text{-C(O)-NH-(C}_1\text{-C}_8\text{)-алкіл}$, $\text{-C(O)-NH}_2\text{-}$, -S-R^{18} або $\text{NR}^{18}\text{-C(O)-NH[(C}_1\text{-C}_8\text{)-алкіл]}_2$, де R^{18} і R^{21} являють собою, незалежно один від одного, атом водню, $\text{(C}_1\text{-C}_3\text{)-перфторалкіл}$ або $\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)-алкіл}$,

V являє собою

1) 3-7-членний циклічний залишок, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибрані з азоту, сірки або кисню, де зазначений циклічний залишок є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} ,

2) 6-14-членний арил, де арил є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} , або

3) моноциклічний або біциклічний 4-15-членний гетероциклі, де зазначений гетероциклі є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} ,

G являє собою прямий зв'язок, $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^{10}\text{-SO}_2\text{-NR}^{10}\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-CH(OH)-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-C(O)-NR}^{10}\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$, $\text{-(CH}_2\text{)-SO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^{10}\text{-C(O)-NR}^{10}\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^{10}\text{-C(O)-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-C(O)-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$, $\text{-(CH}_2\text{)-S-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-SO}_2\text{-NR}^{10}\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^{10}\text{-SO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^{10}\text{-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-O-C(O)-NR}^{10}\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$ або $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^{10}\text{-C(O)-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$,

n і m , незалежно один від одного, є однаковими або різними і являють собою цілі числа 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6,

M являє собою

1) атом водню,

2) $\text{-(C}_1\text{-C}_8\text{)-алкіл}$, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} ,

3) $\text{-C(O)-N(R}^{11}\text{)-R}^{12}$,

4) $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^{10}$,

5) 6-14-членний арил, де арил є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} ,

6) моноциклічний або біциклічний 4-15-членний гетероциклі, де гетероциклі є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} ,

7) $\text{-(C}_3\text{-C}_8\text{)-циклоалкіл}$, де зазначений циклоалкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} , або

8) 3-7-членний циклічний залишок, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибрані з азоту, сірки або кисню, де зазначений циклічний залишок є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} , де R^{14} має значення, визначені вище,

R^3 являє собою

1) атом водню,

2) галоген,

3) $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-алкіл}$, де зазначений алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,

4) $\text{-(C}_1\text{-C}_3\text{)-перфторалкіл}$,

5) феніл, де феніл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,

6) $\text{-(C}_0\text{-C}_4\text{)-алкілен-O-R}^{19}$, де R^{19} являє собою

a) атом водню,

b) $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-алкіл}$, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{33} ,

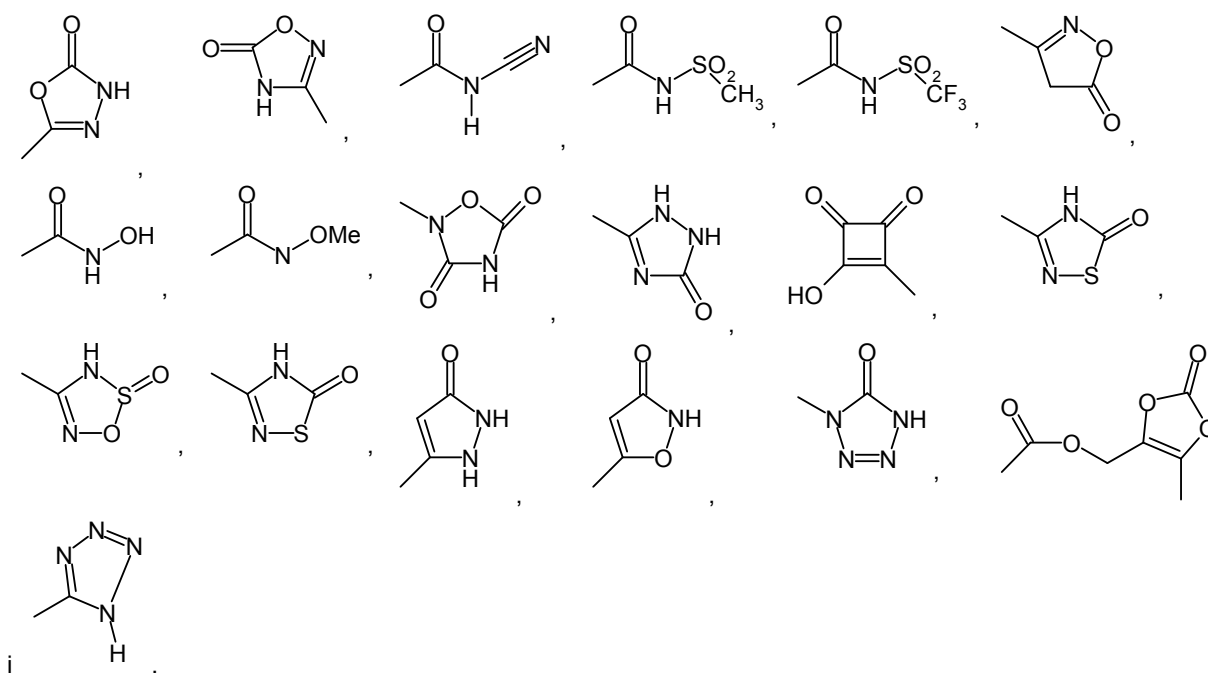
c) -CF_3 або

d) -CHF_2 ,

7) -NO_2 ,

8) -CN ,

- 9) $-\text{SO}_s\text{-R}^{11}$, де s дорівнює 1 або 2,
 10) $-\text{SO}_t\text{-N(R}^{11})\text{-R}^{12}$, де t дорівнює 1 або 2,
 11) $-(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-алкілен-C(O)-R}^{11}$,
 12) $-(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-алкілен-C(O)-O-R}^{11}$,
 13) $-(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-алкілен-C(O)-N(R}^{11})\text{-R}^{12}$,
 14) $-(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-алкілен-N(R}^{11})\text{-R}^{12}$,
 15) $-\text{NR}^{10}\text{-SO}_2\text{-R}^{10}$,
 16) $-\text{S-R}^{10}$,
 17) $-(\text{C}_0\text{-C}_2)\text{-алкілен-C(O)-O-(C}_2\text{-C}_4)\text{-алкілен-O-C(O)-(C}_1\text{-C}_4)\text{-алкіл}$,
 18) $-\text{C(O)-O-C(R}^{15}, \text{R}^{16})\text{-O-C(O)-R}^{17}$,
 19) $-(\text{C}_0\text{-C}_2)\text{-алкілен-C(O)-O-(C}_2\text{-C}_4)\text{-алкілен-O-C(O)-O-(C}_1\text{-C}_6)\text{-алкіл}$,
 20) $-\text{C(O)-O-C(R}^{15}, \text{R}^{16})\text{-O-C(O)-O-R}^{17}$,
 21) $-(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-алкілен-(C}_6\text{-C}_{14})\text{-арил}$, де арил є моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,

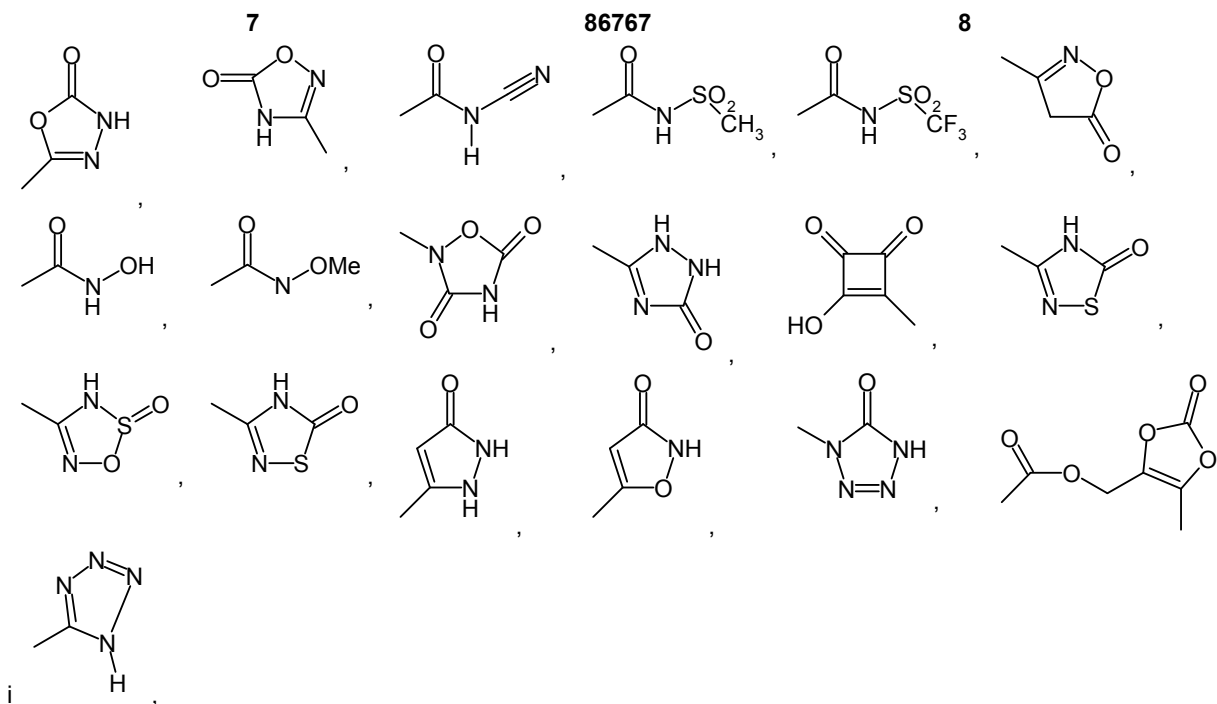


де Me являє собою метил, або якщо 2 залишки OR^{19} приєднані до сусідніх атомів, вони можуть утворювати разом з атомами, до яких вони приєднані, 5- або 6-членне кільце, що є незаміщеним або заміщеним від 1 до 4 R^{13} , R^{23} являє собою

- 1) атом водню,
- 2) галоген,
- 3) $-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-алкіл}$, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,
- 4) $-(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-перфторалкіл}$,
- 5) $-(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-алкілен-O-R}^{19}$, де R^{19} являє собою
 - a) атом водню,
 - b) $-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-алкіл}$, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,
 - c) $-\text{CF}_3$ або
 - d) $-\text{CHF}_2$,
 - 6) $-\text{NO}_2$,
 - 7) $-\text{CN}$,
 - 8) $-\text{SO}_s\text{-R}^{11}$, де s дорівнює 1 або 2,

- 22) $-(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-алкілен-(C}_4\text{-C}_{15})\text{-гетероцикліл}$, де гетероцикліл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,
 23) $-(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-алкілен-(C}_3\text{-C}_8)\text{-циклоалкіл}$, де циклоалкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,
 24) $-(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-алкілен-het}$, де het є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,
 25) $-(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-алкілен-O-CH}_2\text{-(C}_1\text{-C}_3)\text{-перфторалкілен-CH}_2\text{-O-(C}_0\text{-C}_4)\text{-алкіл}$,
 26) $-\text{SO}_w\text{-N(R}^{11})\text{-R}^{13}$, де w дорівнює 1 або 2,
 27) $-(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-алкілен-C(O)-N(R}^{11})\text{-R}^{13}$,
 28) $-(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-алкілен-N(R}^{11})\text{-R}^{13}$, або
 29) залишок з наступного переліку

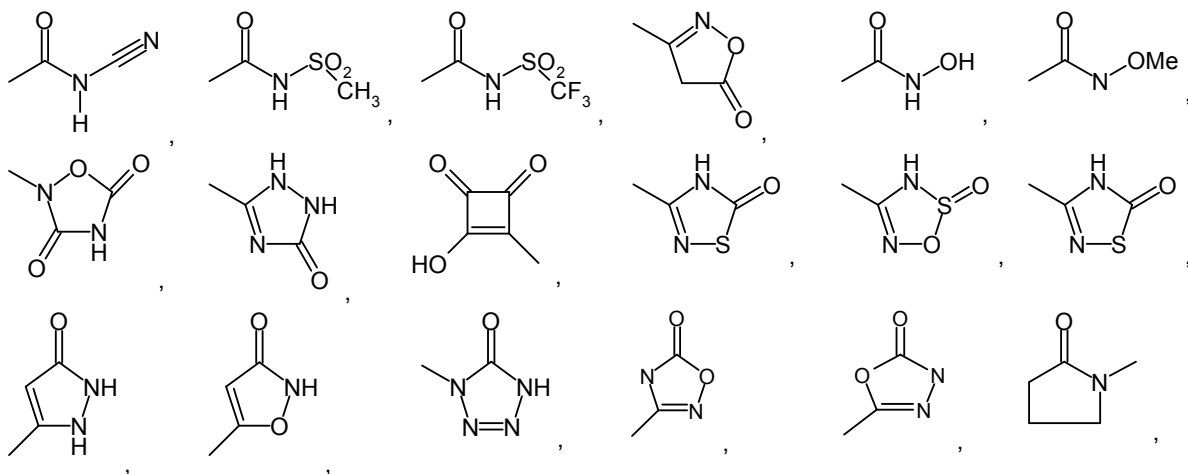
- 9) $-\text{SO}_t\text{-N(R}^{11})\text{-R}^{12}$, де t дорівнює 1 або 2,
- 10) $-(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-алкілен-C(O)-R}^{11}$,
- 11) $-(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-алкілен-C(O)-O-R}^{11}$,
- 12) $-(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-алкілен-C(O)-N(R}^{11})\text{-R}^{12}$,
- 13) $-(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-алкілен-N(R}^{11})\text{-R}^{12}$,
- 14) $-\text{NR}^{10}\text{-SO}_2\text{-R}^{10}$,
- 15) $-\text{S-R}^{10}$,
- 16) $-(\text{C}_0\text{-C}_2)\text{-алкілен-C(O)-O-(C}_2\text{-C}_4)\text{-алкілен-O-C(O)-(C}_1\text{-C}_4)\text{-алкіл}$,
- 17) $-\text{C(O)-O-C(R}^{15}, \text{R}^{16})\text{-O-C(O)-R}^{17}$,
- 18) $-(\text{C}_0\text{-C}_2)\text{-алкілен-C(O)-O-(C}_2\text{-C}_4)\text{-алкілен-O-C(O)-O-(C}_1\text{-C}_6)\text{-алкіл}$,
- 19) $-\text{C(O)-O-C(R}^{15}, \text{R}^{16})\text{-O-C(O)-O-R}^{17}$,
- 20) $-(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-алкілен-(C}_3\text{-C}_8)\text{-циклоалкіл}$, де циклоалкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,
- 21) $-(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-алкілен-O-CH}_2\text{-(C}_1\text{-C}_3)\text{-перфторалкілен-CH}_2\text{-O-(C}_0\text{-C}_4)\text{-алкіл}$,
- 22) $-\text{SO}_w\text{-N(R}^{11})\text{-R}^{13}$, де w дорівнює 1 або 2,
- 23) $-(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-алкілен-C(O)-N(R}^{11})\text{-R}^{13}$,
- 24) $-(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-алкілен-N(R}^{11})\text{-R}^{13}$, або
- 25) залишок з наступного переліку

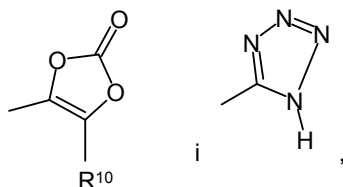


де Me являє собою метил, або якщо 2 залишки $-OR^{19}$ приєднані до сусідніх атомів, вони можуть утворювати разом з атомами, до яких вони приєднані, 5- або 6-членне кільце, що є незаміщеним або заміщеним від 1 до 4 R^{13} , R^{11} і R^{12} , незалежно один від одного, є однаковими або різними і являють собою

- 1) атом водню,
- 2) $-(C_1-C_6)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,
- 3) $-(C_0-C_6)$ -алкіл- (C_3-C_8) -циклоалкіл,
- 4) $-SO_2-R^{10}$, де t дорівнює 1 або 2,
- 5) $-(C_0-C_6)$ -алкіл- (C_6-C_{14}) -арил, де алкіл і арил, незалежно один від одного, є незаміщеними або моно-, ди- або тризаміщеними R^{13} ,
- 6) $-(C_1-C_3)$ -перфторалкіл,
- 7) $-O-R^{17}$, або
- 8) $-(C_0-C_6)$ -алкіл- (C_4-C_{15}) -гетероцикліл, де алкіл і гетероцикліл, незалежно один від одного, є незаміщеними або моно-, ди- або тризаміщеними R^{13} , або

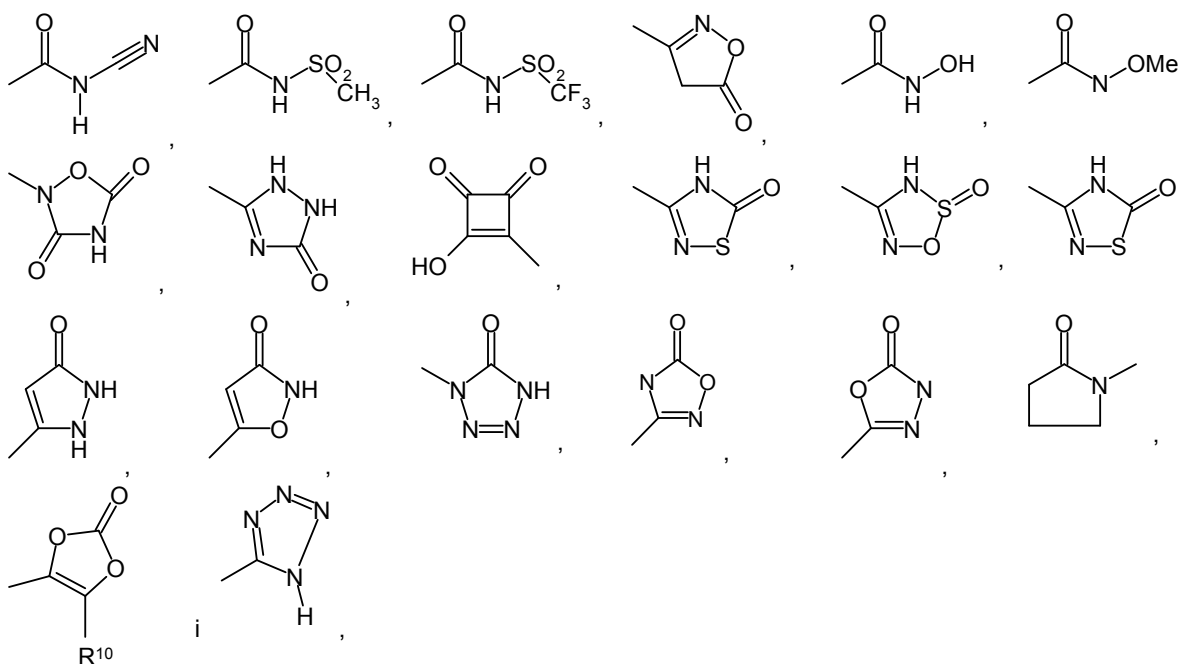
R^{11} і R^{12} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть утворювати 4-7-членне моноциклічне гетероциклічне кільце із групи, що, на додаток до атома азоту, може містити 1 або 2 однакових або різних кільцевих гетероатомів, вибрані з кисню, сірки й азоту; де зазначене гетероциклічне кільце є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} , R^{13} являє собою галоген, $-NO_2$, $-CN$, $-O$, $-OH$, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, $-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл, $-(C_0-C_3)$ -алкілен- $O-R^{10}$, $-Si(CH_3)_3$, $-N(R^{10})-S(O)_u-R^{10}$, де u дорівнює 1 або 2, $-S-R^{10}$, $-SO_2-R^{10}$, де g дорівнює 1 або 2, $-S(O)_v-N(R^{10})-R^{20}$, де v дорівнює 1 або 2, $-C(O)-R^{10}$, $-(C_1-C_8)$ -алкіл, $-(C_1-C_8)$ -алкокси, феніл, фенілокси, $O-CF_3$, $-(C_0-C_4)$ -алкіл- $C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-R^{17}$, $-(C_1-C_4)$ -алкоксифеніл, $-(C_0-C_4)$ -алкіл- $C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-C(O)-O-R^{17}$, $-(C_1-C_3)$ -перфторалкіл, $-O-R^{15}$, $-NH-C(O)-NH-R^{10}$, $-NH-C(O)-O-R^{10}$, або залишок з наступного переліку





де Me являє собою метил, R^{33} являє собою галоген, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-R^{10}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{R}^{20}$, $-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ -алкілен- $\text{O}-R^{10}$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{S}(\text{O})_v-\text{R}^{10}$, де v дорівнює 1 або 2, $-\text{S}-R^{10}$, $-\text{SO}-R^{10}$, де r дорівнює 1 або 2, $-\text{S}(\text{O})_v-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{R}^{20}$, де v дорівнює 1 або 2, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{10}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -алкіл, $-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -алкокси, фенілок-

си-, $\text{O}-\text{CF}_3$, $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -алкіл- $\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{15}, \text{R}^{16})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{17}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -алкоксифеніл, $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -алкіл- $\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{15}, \text{R}^{16})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{17}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -перфторалкіл, $-\text{O}-\text{R}^{15}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^{10}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{10}$, або залишок з наступного переліку



де Me являє собою метил, R^{10} і R^{20} являють собою, незалежно один від одного, водень, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -алкіл, $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -алкіл- OH , $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -алкіл- $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -алкіл або $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -перфторалкіл, R^{15} і R^{16} являють собою, незалежно один від одного, водень, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -алкіл, або разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, можуть утворювати 3-6-членне карбоциклічне кільце, що є незаміщеним або заміщеним від 1 до 3 R^{10} , і R^{17} являє собою $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -алкіл, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -алкіл- OH , $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -алкіл- $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -алкіл, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -циклоалкіл, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -алкіл- $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -алкіл- $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -циклоалкіл, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -алкіл- $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -циклоалкіл, де зазначене циклоалкільне кільце є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 $-\text{OH}$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -алкіл або R^{10} , у всіх її стереоізомерних формах у будь-якому співвідношенні і її фізіологічно прийнятні солі.

2. Сполука формули I за п. 1, де

R^0 являє собою

1) моноциклічний або біциклічний 6-14-членний арил, вибраний із групи фенілу, нафтилу, біфенілу, антрилу або флуорфенілу, де арил є моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^8 ,

2) гетероциклі, вибраний із групи бензімідазолілу, 1,3-бензодіоксолілу, бензофуранілу, бензоксазолілу, бензотіазолілу, бензотіофенілу, цинолінілу, хроманілу, індазолілу, індолілу, ізохроманілу, ізоіндолілу, ізохінолінілу, фенілпіридилу, фталазинілу, птеридинілу, пуринілу, піридилу, піридоімідазолілу, піридопіридинілу, піридопиримидинілу, примідинілу, хіназолінілу, хінолілу, хіноксалінілу або 1,4,5,6-тетрагідропіридазинілу, де зазначений гетероциклі є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^8 , або 3) гетероциклі, де гетероциклі вибраний із групи акридинілу, азабензімідазолілу, азаспіродеканілу, азепінілу, азетидинілу, азиридинілу, бензімідазолілу, бензофуранілу, бензотіофуранілу, бензотіофенілу, бензоксазолілу, бензтіазолілу, бензтриазолілу, бензтетразолілу, бензізоксазолілу, бензізотіазолілу, карбазолілу, 4aH-карбазолілу, карболінілу, хроманілу, хроменілу, цинолінілу, декагідрохінолінілу, 4,5-дигідрооксазолінілу, діоксазолілу, діоксазинілу, 1,3-діоксоланілу, 1,3-діоксоленілу, 6H-1,5,2-дитіазинілу, дигідрофтор[2,3-b]-тетрагідрофуранілу, фуранілу, фуразанілу, імідазолідинілу, імідазолінілу, імідазолілу, 1H-індазолілу, індолінілу, індолізинілу, індолілу, 3H-

індолілу, ізобензофуранілу, ізохроманілу, ізоіндазолілу, ізоіндолінілу, ізоіндолілу, ізохінолінілу, ізотіазолілу, ізотіазолідинілу, ізотіазолінілу, ізоксазолілу, ізоксазолінілу, ізоксазолідинілу, 2-ізоксазолінілу, кетопіперазинілу, морфолінілу, нафтиридинілу, октагідроізохінолінілу, оксадіазолілу, 1,2,3-оксадіазолілу, 1,2,4-оксадіазолілу, 1,2,5-оксадіазолілу, 1,3,4-оксадіазолілу, 1,2-оксатієпанілу, 1,2-оксатіоланілу, 1,4-оксазепанілу, 1,2-оксазинілу, 1,3-оксазинілу, 1,4-оксазинілу, оксазолідинілу, оксазолінілу, оксазолілу, фенантридинілу, фенантролінілу, феназинілу, фенотіазинілу, феноксатінілу, феноксазинілу, фталазинілу, піперазинілу, піперидинілу, птеридинілу, пуринілу, піранілу, піразинілу, піразолідинілу, піразолінілу, піразолілу, піридазинілу, піридооксазолілу, піридоімідазолілу, піридотіазолілу, піридилу, піримідинілу, піролідінілу, піролідинонілу, піролінілу, 2Н-піролілу, піролілу, хіназолінілу, хінолінілу, 4Н-хінолізинілу, хіноксалінілу, хінуклідінілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідроізохінолінілу, тетрагідрохінолінілу, 1,4,5,6-тетрагідропіридазинілу, тетрагідропіридинілу, тетрагідротіофенілу, тетразинілу, тетразолілу, 6Н-1,2,5-тіадіазинілу, 1,2,3-тіадіазолілу, 1,2,4-тіадіазолілу, 1,2,5-тіадіазолілу, 1,3,4-тіадіазолілу, тіантренілу, 1,2-тіазинілу, 1,3-тіазинілу, 1,4-тіазинілу, 1,3-тіазолілу, тіазолілу, тіазолідинілу, тіазолінілу, тієнілу, тієтанілу, тієнотіазолілу, тієнооксазолілу, тієноімідазолілу, тієтанілу, тіоморфолінілу, тіофенолілу, тіофенілу, тіопіранілу, 1,2,3-тріазинілу, 1,2,4-тріазинілу, 1,3,5-тріазинілу, 1,2,3-тріазолілу, 1,2,4-тріазолілу, 1,2,5-тріазолілу, 1,3,4-тріазолілу й ксантенілу, де зазначений гетероцикл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^8 , і

який додатково заміщений гетероциклом, вибраним із групи акридинілу, азабензімідазолілу, азаспіродеканілу, азепінілу, азетидинілу, азиридинілу, бензімідазолілу, бензофуранілу, бензотіофуранілу, бензотіофенілу, бензоксазолілу, бензтіазолілу, бензтріазолілу, бензтетразолілу, бензізоксазолілу, бензізотіазолілу, карбазолілу, 4аН-карбазолілу, карболінілу, хроманілу, хроменілу, цинолінілу, декагідрохінолінілу, 4,5-дигідрооксазолінілу, діоксазолілу, діоксазинілу, 1,3-діоксоланілу, 1,3-діоксоленілу, 6Н-1,5,2-дітіазинілу, дигідрофтор[2,3-*b*]-тетрагідрофуранілу, фуранілу, фуразанілу, імідазолідинілу, імідазолінілу, імідазолілу, 1Н-індазолілу, індолінілу, індолізинілу, індолілу, 3Н-індолілу, ізобензофуранілу, ізохроманілу, ізоіндазолілу, ізоіндолінілу, ізоіндолілу, ізохінолінілу, ізотіазолілу, ізотіазолідинілу, ізотіазолінілу, ізоксазолілу, ізоксазолінілу, ізоксазолідинілу, 2-ізоксазолінілу, кетопіперазинілу, морфолінілу, нафтиридинілу, октагідроізохінолінілу, оксадіазолілу, 1,2,3-оксадіазолілу, 1,2,4-оксадіазолілу, 1,2,5-оксадіазолілу, 1,3,4-оксадіазолілу, 1,2-оксатієпанілу, 1,2-оксатіоланілу, 1,4-оксазепанілу, 1,2-оксазинілу, 1,3-оксазинілу, 1,4-оксазинілу, оксазолідинілу, оксазолінілу, оксазолілу, фенантридинілу, фенантролінілу, феназинілу, фенотіазинілу, феноксатінілу, феноксазинілу, фталазинілу, піперазинілу, піперидинілу, птеридинілу, пуринілу, піранілу, піразинілу, піразолідинілу, піразолінілу, піразолілу, піридазинілу, піридооксазолілу, піридо-

імідазолілу, піридотіазолілу, піридилу, піримідинілу, піролідінілу, піролідинонілу, піролінілу, 2Н-піролілу, піролілу, хіназолінілу, хінолінілу, 4Н-хінолізинілу, хіноксалінілу, хінуклідінілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідроізохінолінілу, тетрагідрохінолінілу, 1,4,5,6-тетрагідропіридазинілу, тетрагідропіридинілу, тетрагідротіофенілу, тетразинілу, тетразолілу, 6Н-1,2,5-тіадіазинілу, 1,2,3-тіадіазолілу, 1,2,4-тіадіазолілу, 1,2,5-тіадіазолілу, 1,3,4-тіадіазолілу, тіантренілу, 1,2-тіазинілу, 1,3-тіазинілу, 1,4-тіазинілу, 1,3-тіазолілу, тіазолідинілу, тіазолінілу, тієнілу, тієтанілу, тієнотіазолілу, тієнооксазолілу, тієноімідазолілу, тієтанілу, тіоморфолінілу, тіофенолілу, тіофенілу, тіопіранілу, 1,2,3-тріазинілу, 1,2,4-тріазинілу, 1,3,5-тріазинілу, 1,2,3-тріазолілу, 1,2,4-тріазолілу, 1,2,5-тріазолілу, 1,3,4-тріазолілу й ксантенілу, де гетероцикл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^8 , R^8 являє собою

- 1) галоген,
- 2) $-NO_2$,
- 3) $-CN$,
- 4) $-C(O)-NH_2$,
- 5) $-OH$,
- 6) $-NH_2$,
- 7) $-O-CF_3$,
- 8) моноциклічний або біциклічний 6-14-членний арил, де арил має значення, визначені вище, і де арил є моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, галогеном або $-O-(C_1-C_8)$ -алкілом,
- 9) $-(C_1-C_8)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, галогеном, NH_2 , $-OH$ або метоксизалишком,
- 10) $-O-(C_1-C_8)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, галогеном, NH_2 , $-OH$ або метоксизалишком,
- 11) $-SO_2-CH_3$, або
- 12) $-SO_2-CF_3$,

за умови, що R^8 являє собою щонайменше один з галогену, $-C(O)-NH_2$ або $-O-(C_1-C_8)$ -алкільного залишку, якщо R^0 являє собою моноциклічний або біциклічний 6-14-членний арил, де арил має значення, визначені вище,

підструктура D являє собою залишок, вибраний із групи азетидину, азетину, азокану, азокан-2-ону, циклобутилу, циклооктану, циклооктену, циклопентилу, циклогексилу, циклогептилу, циклооктилу, 1,4-діазепану, 1,2-діазепіну, 1,3-діазепіну, 1,4-діазепіну, [1,4]діазокану, [1,2]діазокан-3-ону, [1,3]діазокан-2-ону, діоксазолу, діоксазину, діоксолу, 1,3-діоксолєну, 1,3-діоксолану, фурану, імідазолу, імідазоліну, імідазолідину, ізотіазолу, ізотіазолідину, ізотіазоліну, ізоксазолу, ізоксазоліну, ізоксазолідину, 2-ізоксазоліну, кетопіперазину, морфоліну, 1,2-оксатієпану, 1,2-оксатіолану, 1,2-оксазину, 1,3-оксазину, 1,4-оксазину, оксазолу, [1,4]оксазокану, [1,3]оксазокан-2-ону, оксетану, оксокану, оксокан-2-ону, піперазину, піперидину, пірану, піразину, піразолу, піразоліну, піразолідину, піридазину, піридину, піримідину, піролу, піролідину, піролідинону, піроліну, 5,6,7,8-тетрагідро-1Н-азоцин-2-ону, тетрагідрофурану, тетрагідропірану, тетрагідропіридину, тетразину, тіадіазину,

тіадіазолу, 1,2-тіазину, 1,3-тіазину, 1,4-тіазину, 1,3-тіазолу, тіазолу, тіазолідину, тіазоліну, тіетану, тіокану, тіокан-1,1-діоксиду, тіокан-1-оксиду, тіокан-2-ону, тіоморфоліну, тіофену, тіопірану, 1,2,3-тіазину, 1,2,4-тіазину, 1,3,5-тіазину, 1,2,3-тіазолу або 1,2,4-тіазолу, і є незаміщеною або заміщеною 1, 2, 3, 4, 5 або 6 R^{23} , або заміщена 1 або 2 =O,

Q являє собою прямий зв'язок, $-(C_0-C_2)$ -алкілен- $C(O)-NR^{10}$ -, $-NR^{10}-C(O)-NR^{10}$ -, $-NR^{10}-C(O)-$, $-SO_2$ -, $-(C_1-C_6)$ -алкілен, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$ -, $-(C_2-C_3)$ -алкілен- $O-(C_0-C_3)$ -алкілен, $-(C_2-C_3)$ -алкілен- $S(O)-$, $-(C_2-C_3)$ -алкілен- $S(O)_2$ -, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n$ -, $-(C_2-C_3)$ -алкілен- $S(O)_2-NH-(R^{10})$ -, $-(C_2-C_3)$ -алкілен- $N-(R^{10})$ - або $-(C_0-C_3)$ -алкілен- $C(O)-O$ -,

де R^{10} має значення, визначені нижче, і де n і m , незалежно один від одного, однакові або різні і являють собою цілі числа 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6, де алкіленові залишки, які утворені $-(CH_2)_m$ або $-(CH_2)_n$, є незаміщеними або моно-, ди- або тризаміщеними, незалежно один від одного, галогеном, $-NH_2$ або $-OH$, або $-(C_3-C_6)$ -циклоалкіленом, де циклоалкілен є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, галогеном, $-NH_2$ або $-OH$;

R^1 являє собою атом водню, $-(C_1-C_4)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або заміщеним від 1 до 3 R^{13} -, $-(C_1-C_3)$ -алкілен- $C(O)-NH-R^0$ -, $-(C_1-C_3)$ -алкілен- $C(O)-O-R^{15}$, арил, вибраний з фенілу, нафтілу, біфенілілу, антрилу або флуоренілу, де арил є моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^8 , де R^8 має значення, визначені вище;

моноциклічний або біциклічний 4-15-членний гетероцикліл, що має значення, визначені вище;

$-(C_1-C_3)$ -перфторалкілен, $-(C_1-C_3)$ -алкілен- $S(O)-(C_1-C_4)$ -алкіл, $-(C_1-C_3)$ -алкілен- $S(O)_2-(C_1-C_3)$ -алкіл, $-(C_1-C_3)$ -алкілен- $S(O)_2-N(R^{41})-R^{51}$ -, $-(C_1-C_3)$ -алкілен- $O-(C_1-C_4)$ -алкіл, $-(C_0-C_3)$ -алкілен- (C_3-C_8) -циклоалкіл або $-(C_0-C_3)$ -алкілен- het , де het являє собою залишок, вибраний з азепіну, азетидину, азиридину, азири-ну, 1,4-діазепану, 1,2-діазепіну, 1,3-діазепіну, 1,4-діазепіну, діазиридину, діазирину, діоксазолу, діоксазину, діоксолу, 1,3-діоксолу, 1,3-діоксолану, фурану, імідазолу, імідазоліну, імідазолідину, ізо-тіазолу, ізотіазолідину, ізотіазоліну, ізоксазолу, ізоксазоліну, ізоксазолідину, 2-ізоксазоліну, кетопі-перазину, морфоліну, 1,4-оксазепану, 1,2-оксатієпану, 1,2-оксатіолану, 1,2-оксазину, 1,3-оксазину, 1,4-оксазину, оксазолу, оксазиридину, оксирану, піперазину, піперидину, пірану, піразину, піразолу, піразоліну, піразолідину, піридазину, пі-ридину, піримідину, піролу, піролідину, піролідино-ну, піроліну, тетрагідропіридину, тетразину, тетра-золу, тіадіазину, тіадіазолу, 1,2-тіазину, 1,3-тіазину, 1,4-тіазину, 1,3-тіазолу, тіазолу, тіазоліди-ну, тіазоліну, тієнілу, тіетану, тіоморфоліну, тіопі-рану, 1,2,3-тіазину, 1, 2,4-тіазину, 1, 3,5-тіазину, 1,2,3-тіазолу або 1,2,4-тіазолу, де зазначена циклічна група є незаміщеною або мо-но-, ди- або тризаміщеною, незалежно один від одного, R^{14} ,

R^{41} і R^{51} , незалежно один від одного, є однаковими або різними і являють собою атом водню або $-(C_1-C_4)$ -алкіл,

R^2 являє собою прямий зв'язок або $-(C_1-C_4)$ -алкілен,

R^1 і R^3 разом з атомами, з якими вони зв'язані, можуть утворювати 6-8-членний циклічний залишок, вибраний із групи азокану, азокан-2-ону, 1,2-діазепіну, 1,3-діазепіну, 1,4-діазепіну, [1,4]діазокану, [1,2]діазокан-3-ону, [1,3]діазокан-2-ону, діоксазину, [1,4]діоксокану, діоксолу, кетопі-перазину, морфоліну, 1,2-оксазину, 1,3-оксазину, 1,4-оксазину, оксокану, оксокан-2-ону, піперазину, піперидину, пірану, піразину, піридазину, піриміди-ну або 5,6,7,8-тетрагідро-1Н-азицин-2-ону, де за-значена циклічна група є незаміщеною або моно-, ди- або тризаміщеною, незалежно один від одного, R^{14} , або

R^1-N-R^2-V можуть утворювати 4-7-членну циклічну групу, вибрану з азепіну, азетидину, діоксазолу, діоксазину, 1,2-діазепіну, 1,3-діазепіну, 1,4-діазепіну, імідазолу, імідазоліну, імідазолідину, ізотіазолу, ізотіазолідину, ізотіазоліну, ізоксазолу, ізоксазоліну, ізоксазолідину, 2-ізоксазоліну, кетопі-перазину, морфоліну, оксазолу, піперазину, піпе-ридину, піразину, піразолу, піразоліну, піразоліди-ну, піридазину, піридину, піримідину, піролу, піролідину, піролідинону, піроліну, тетрагідропіри-дину, тетразину, тетразолу, тіазолу, тіадіазолу, тіазолідину, тіазоліну, тіоморфоліну, 1,2,3-тіазину, 1,2,4-тіазину, 1,3,5-тіазину, 1,2,3-тіазолу або 1,2,4-тіазолу, де зазначена цикліч-на група є незаміщеною або моно-, ди- або триза-міщеною, незалежно один від одного, R^{14} ,

R^{14} являє собою фтор, хлор, бром, йод, $-OH$, $=O$ -, $-(C_1-C_8)$ -алкіл, $-(C_1-C_4)$ -алкокси, $-NO_2$ -, $-C(O)-OH$ -, $-CN$ -, $-NH_2$ -, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -алкіл, $-(C_0-C_8)$ -алкіл- $SO_2-(C_1-C_4)$ -алкіл, $-(C_0-C_8)$ -алкіл- $SO_2-(C_1-C_3)$ -перфторалкіл, $-(C_0-C_8)$ -алкіл- $SO_2-N(R^{18})-R^{21}$ -, $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -алкіл, $-C(O)-N-[(C_1-C_8)$ -алкіл] $_2$, $NR^{18}-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -алкіл, $-C(O)-NH_2$ -, $-S-R^{18}$ або $NR^{18}-C(O)-NH-[(C_1-C_8)$ -алкіл] $_2$,

де R^{18} і R^{21} являють собою, незалежно один від одного, атом водню, $-(C_1-C_3)$ -перфторалкіл або $-(C_1-C_6)$ -алкіл,

V являє собою

1) моноциклічний або біциклічний 6-14-членний арил, вибраний з фенілу, нафтілу, біфенілілу, антрилу або флуоренілу, де арил є моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} ,

2) гетероцикліл, вибраний із групи акридинілу, 8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-илу, азаіндол(1Н-піролопіридину), азабензімідазолілу, азаспіроде-канілу, азепінілу, азетидинілу, азиридинілу, бензі-мідазолілу, бензофуранілу, бензотіофуранілу, бензотіофенілу, бензоксазолілу, бензтіазолілу, бензтіазолілу, бензтетразолілу, бензізоксазолі-лу, бензізотіазолілу, карбазолілу, 4аН-карбазолілу, карболінілу, хроманілу, хроменілу, цинолінілу, де-кагідрохінолінілу, 1,4-діазепану, 4,5-дигідрооксазолінілу, діоксазолілу, діоксазінілу, 1,3-діоксоланілу, 1,3-діоксоленілу, 6Н-1,5,2-дитіазинілу, дигідрофтор[2,3-б]-тетрагідрофуранілу, фуранілу, фуразанілу, іміда-золідинілу, імідазолінілу, імідазолілу, 1Н-індазолілу, індолінілу, індолізинілу, індолілу, 3Н-

індолілу, ізобензофуранілу, ізохроманілу, ізоіндазолілу, ізоіндолінілу, ізоіндолілу, ізохінолінілу, ізотіазолілу, ізотіазолідинілу, ізотіазолінілу, ізоксазолілу, ізоксазолінілу, ізоксазолідинілу, 2-ізоксазолінілу, кетопіперазинілу, морфолінілу, нафтиридинілу, октагідроізохінолінілу, оксадіазолілу, 1,2,3-оксадіазолілу, 1,2,4-оксадіазолілу, 1,2,5-оксадіазолілу, 1,3,4-оксадіазолілу, 1,2-оксатієпанілу, 1,2-оксатіоланілу, 1,4-оксазепанілу, 1,2-оксазинілу, 1,3-оксазинілу, 1,4-оксазинілу, оксазолідинілу, оксазолінілу, оксазолілу, фенантридинілу, фенантролінілу, феназинілу, фенотіазинілу, феноксатінілу, феноксазинілу, фталазинілу, піперазинілу, піперидинілу, птеридинілу, пуринілу, піранілу, піразинілу, піразолідинілу, піразолінілу, піразолілу, піридазинілу, піридооксазолілу, піридоімідазолілу, піридотіазолілу, піридили, піримідинілу, піролідинілу, піролідинонілу, піролінілу, 2H-піролілу, піролілу, хіназолінілу, хінолінілу, 4H-хінолізинілу, хіноксалінілу, хінуклідінілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідроізохінолінілу, тетрагідрохінолінілу, 1,4,5,6-тетрагідропіридазинілу, тетрагідропіридинілу, тетрагідротіофенілу, тетразинілу, тетразолілу, 6H-1,2,5-тіадіазинілу, 1,2,3-тіадіазолілу, 1,2,4-тіадіазолілу, 1,2,5-тіадіазолілу, 1,3,4-тіадіазолілу, тіантренілу, 1,2-тіазинілу, 1,3-тіазинілу, 1,4-тіазинілу, 1,3-тіазолілу, тіазолілу, тіазолідинілу, тіазолінілу, тієнілу, тієтанілу, тієнотіазолілу, тієнооксазолілу, тієноімідазолілу, тієтанілу, тіоморфолінілу, тіофенілу, тіопіранілу, 1,2,3-тріазинілу, 1,2,3-тріазолілу, 1,2,4-тріазолілу, 1,2,5-тріазолілу, 1,3,4-тріазолілу й ксантенілу, де зазначений гетероцикл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} ,

G являє собою прямий зв'язок, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_3)_n$, $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_m$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$, $-(CH_2)-SO_2-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_m-NR^{10}$, $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$ або $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n$,

n і m, незалежно один від одного, є однаковими або різними і являють собою цілі числа 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6,

M являє собою

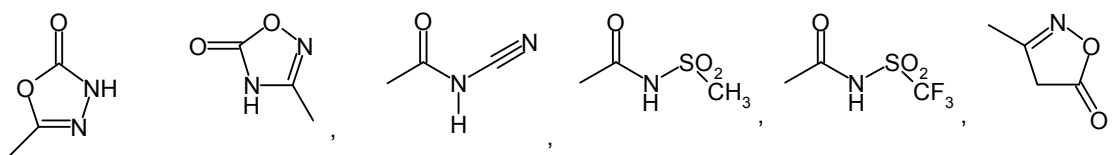
- 1) атом водню,
- 2) $-(C_1-C_8)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} ,
- 3) $-C(O)-N(R^{11})-R^{12}$,
- 4) $-(CH_2)_m-NR^{10}$,
- 5) $-(C_6-C_{14})$ -арил, де арил має значення, визначені вище, і де арил є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} ,
- 6) $-(C_4-C_{15})$ -гетероциклі, де гетероциклі має значення, визначені вище, і є незаміщеним або моно-,

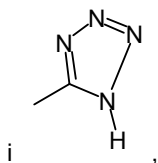
ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} , або

- 7) $-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл, де зазначений циклоалкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} ,

R^3 являє собою

- 1) атом водню,
- 2) галоген,
- 3) $-(C_1-C_4)$ -алкіл, де зазначений алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,
- 4) $-(C_1-C_3)$ -перфторалкіл,
- 5) феніл, де феніл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,
- 6) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $O-R^{19}$, де R^{19} являє собою
 - a) атом водню,
 - b) $-(C_1-C_4)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{33} ,
 - c) $-CF_3$ або
 - d) $-CHF_2$,
- 7) $-NO_2$,
- 8) $-CN$,
- 9) $-SO_2-R^{11}$, де s дорівнює 1 або 2,
- 10) $-SO_2-N(R^{11})-R^{12}$, де t дорівнює 1 або 2,
- 11) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $C(O)-R^{11}$,
- 12) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $C(O)-O-R^{11}$,
- 13) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $C(O)-N(R^{11})-R^{12}$,
- 14) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $N(R^{11})-R^{12}$,
- 15) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$,
- 16) $-S-R^{10}$,
- 17) $-(C_0-C_2)$ -алкілен- $C(O)-O-(C_2-C_4)$ -алкілен- $O-C(O)-(C_1-C_4)$ -алкіл,
- 18) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-R^{17}$,
- 19) $-(C_0-C_2)$ -алкілен- $C(O)-O-(C_2-C_4)$ -алкілен- $O-C(O)-O-(C_1-C_6)$ -алкіл,
- 20) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$,
- 21) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- (C_6-C_{14}) -арил, де арил є моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,
- 22) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- (C_4-C_{15}) -гетероциклі, де гетероциклі є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,
- 23) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- (C_3-C_8) -циклоалкіл, де циклоалкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,
- 24) $-(C_0-C_4)$ -алкілен-het, де het є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,
- 25) $-(C_0-C_3)$ -алкілен- $O-CH_2-(C_1-C_3)$ -перфторалкілен- $CH_2-O-(C_0-C_3)$ -алкіл,
- 26) $-SO_2-N(R^{11})-R^{13}$, де w дорівнює 1 або 2,
- 27) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $C(O)-N(R^{11})-R^{13}$,
- 28) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $N(R^{11})-R^{13}$, або
- 29) залишок з наступного переліку



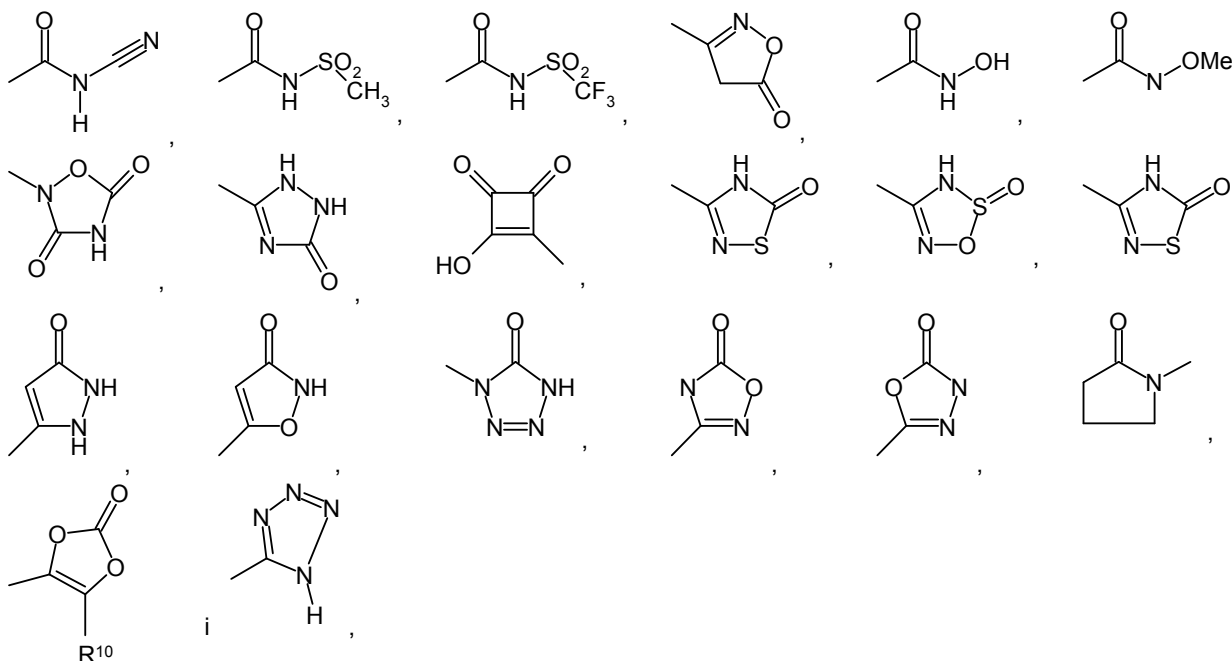


де Me являє собою метил, або якщо 2 залишки $-OR^{19}$ приєднані до сусідніх атомів, вони можуть утворювати разом з атомами, до яких вони приєднані, 1,3-діоксольне кільце або 2,3-дигідро[1,4]діоксинанове кільце, що заміщене 1, 2, 3 або 4 R^{13} , R^{11} і R^{12} , незалежно один від одного, є однаковими або різними і являють собою

- 1) атом водню,
- 2) $-(C_1-C_6)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,
- 3) $-(C_0-C_6)$ -алкіл- (C_3-C_8) -циклоалкіл,
- 4) $-SO_t-R^{10}$, де t дорівнює 1 або 2,
- 5) $-(C_0-C_6)$ -алкіл- (C_6-C_{14}) -арил, де алкіл і арил, незалежно один від одного, є незаміщеними або моно-, ди- або тризаміщеними R^{13} ,
- 6) $-(C_1-C_3)$ -перфторалкіл,
- 7) $-O-R^{17}$, або
- 8) $-(C_0-C_6)$ -алкіл- (C_4-C_{15}) -гетероцикліл, де алкіл і гетероцикліл мають значення, визначені вище, і, незалежно один від одного, є незаміщеними або моно-, ди- або тризаміщеними R^{13} , або R^{11} і R^{12} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють гетероциклічне кільце, вибране із групи азепіну, азетидину, діоксазолу, діоксазину, 1,4-діазепану, 1,2-діазепіну, 1,3-діазепіну, 1,4-

діазепіну, імідазолу, імідазоліну, імідазолідину, ізотіазолу, ізотіазолідину, ізотіазоліну, ізоксазолу, ізоксазоліну, ізоксазолідину, 2-ізоксазоліну, кетопіперазину, морфоліну, [1,4]оксазепану, оксазолу, піперазину, піперидину, піразину, піразолу, піразоліну, піразолідину, піридазину, піридину, піримідину, піролу, піролідіну, піролідінону, піроліну, тетрагідропіридину, тетразину, тетразолу, тіазолу, тіадіазолу, тіазолідину, тіазоліну, тіоморфоліну, тіофену, 1,2,3-триазину, 1,2,4-триазину, 1,3,5-триазину, 1,2,3-триазолу або 1, 2, 4-триазолу, де зазначене гетероциклічне кільце є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,

R^{13} являє собою галоген, $-NO_2$, $-CN$, $=O$, $-OH$, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, $-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл, $-(C_0-C_3)$ -алкілен- $O-R^{10}$, $-Si(CH_3)_3$, $-N(R^{10})-S(O)_u-R^{10}$, де u дорівнює 1 або 2, $-S-R^{10}$, $-SO_r-R^{10}$, де r дорівнює 1 або 2, $-S(O)_v-N(R^{10})-R^{20}$, де v дорівнює 1 або 2, $-C(O)-R^{10}$, $-(C_1-C_8)$ -алкіл, $-(C_1-C_8)$ -алкокси, феніл, фенілокси, $O-CF_3$, $-(C_0-C_4)$ -алкіл- $C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-R^{17}$, $-(C_1-C_4)$ -алкоксифеніл, $-(C_0-C_4)$ -алкіл- $C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$, $-(C_1-C_3)$ -перфторалкіл, $-O-R^{15}$, $-NH-C(O)-NH-R^{10}$, $-NH-C(O)-O-R^{10}$, або залишок з наступного переліку



де Me являє собою метил, R^{33} являє собою галоген, $-NO_2$, $-CN$, $=O$, $-OH$, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, $-(C_0-C_3)$ -алкілен- $O-R^{10}$, $-Si(CH_3)_3$, $-N(R^{10})-S(O)_u-R^{10}$, де u дорівнює 1 або 2, $-S-R^{10}$, $-SO_r-R^{10}$, де r дорівнює 1 або 2, $-S(O)_v-N(R^{10})-R^{20}$, де v дорівнює 1 або 2, -

$C(O)-R^{10}$, $-(C_1-C_8)$ -алкіл, $-(C_1-C_8)$ -алкокси, фенілокси, $O-CF_3$, $-(C_0-C_4)$ -алкіл- $C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-R^{17}$, $-(C_1-C_4)$ -алкоксифеніл, $-(C_0-C_4)$ -алкіл- $C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$, $-(C_1-C_3)$ -перфторалкіл, $-O-R^{15}$, $-NH-C(O)-NH-R^{10}$, $-NH-C(O)-O-R^{10}$,

[illegible]

який додатково заміщений гетероциклілом, вибраним з акридинілу, азабензімідазолілу, азаспіродеканілу, азепаінілу, азетидинілу, азиридинілу, бензімідазолілу, бензофуранілу, бензотіофуранілу, бензотіофенілу, бензоксазолілу, бензтіазолілу, бензтріазолілу, бензтетразолілу, бензізоксазолілу, бензізотіазолілу, карбазолілу, 4aH-карбазолілу, карболінілу, хроманілу, хроменілу, цинолінілу, декагідрохінолінілу, 4,5-дигідрооксазолінілу, діоксазолілу, діоксазинілу, 1,3-діоксоланілу, 1,3-діоксоленілу, 6H-1,5,2-дитіазинілу, дигідрофтор[2,3-b]-тетрагідрофуранілу, фуранілу, фуразанілу, імідазолідинілу, імідазолінілу, імідазолілу, 1H-індазолілу, індолінілу, індолізинілу, індолілу, 3H-індолілу, ізобензофуранілу, ізохроманілу, ізоіндазолілу, ізоіндолінілу, ізоіндолілу, ізохінолінілу (бензімідазолілу), ізотіазолілу, ізотіазолідинілу, ізотіазолінілу, ізоксазолілу, ізоксазолінілу, ізоксазолідинілу, 2-ізоксазолінілу, кетопіперазинілу, морфолінілу, нафтиридинілу, октагідроізохінолінілу, оксадіазолілу, 1,2,3-оксадіазолілу, 1,2,4-оксадіазолілу, 1,2,5-оксадіазолілу, 1,3,4-оксадіазолілу, 1,2-оксатіспанілу, 1,2-оксатіоланілу, 1,4-оксазепанілу, 1,2-оксазінілу, 1,3-оксазолінілу, 1,4-оксазинілу, оксазолідинілу, оксазолінілу, оксазолілу, фенантридинілу, фенантролінілу, феназинілу, фенотіазинілу, феноксатіїнілу, феноксазинілу, фталазинілу, піперазинілу, піперидинілу, птеридинілу, пуринілу, піранілу, піразинілу, піразолідинілу, піразолінілу, піразолілу, піридазинілу, піридооксазолілу, піридоімідазолілу, піридотіазолілу, піриділу, піримідинілу, піролідинілу, піролідинонілу, піролінілу, 2H-піролілу, піролілу, хіназо-

лінілу, хінолінілу, 4Н-хінолізінілу, хіноксалінілу, хінуклідінілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідроізохінолінілу, тетрагідрохінолінілу, 1,4,5,6-тетрагідропіридазинілу, тетрагідропіридинілу, тетрагідротіофенілу, тетразинілу, тетразолілу, 6Н-1,2,5-тіадіазинілу, 1,2,3-тіадіазолілу, 1,2,4-тіадіазолілу, 1,2,5-тіадіазолілу, 1,3,4-тіадіазолілу, тіантренілу, 1,2-тіазинілу, 1,3-тіазинілу, 1,4-тіазинілу, 1,3-тіазолілу, тіазолілу, тіазолідинілу, тіазолінілу, тієнілу, тієтанілу, тієнотіазолілу, тієнооксазолілу, тієноімідазолілу, тієтанілу, тієморфолінілу, тіофенілу, тіопіранілу, 1,2,3-триазинілу, 1,2,3-триазолілу, 1,2,4-триазолілу, 1,2,5-триазолілу, 1,3,4-триазолілу й ксантенілу,

де зазначений гетероцикліл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^8 , R^8 являє собою

1) фтор, хлор або бром,

2) $-NO_2$,

3) $-CN$,

4) $-C(O)-NH_2$,

5) $-OH$,

6) $-NH_2$,

7) $-OCF_3$,

8) моноциклічний або біциклічний 6-14-членний арил, де арил має значення, зазначені вище, і є моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, галогеном або $-O-(C_1-C_8)$ -алкілом,

9) $-(C_1-C_8)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, галогеном, NH_2 , $-OH$ або метоксизалишком, або

10) $-O-(C_1-C_8)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, галогеном, NH_2 , $-OH$ або метоксизалишком,

11) $-SO_2CH_3$, або

12) $-SO_2CF_3$,

за умови, що R^8 являє собою щонайменше один з галогену, $-C(O)-NH_2$ або $-O-(C_1-C_8)$ -алкільного залишку, якщо R^0 являє собою арил або гетероцикліл, які мають значення, визначені вище,

підструктура D являє собою залишок, вибраний з піридилу, піридил-N-оксиду, піролілу, фурилу, тієнілу, імідазолілу, піразолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, триазолілу, ізотіазолілу, тіадіазолілу, піримідинілу, піридазинілу, піразинілу, і є незаміщеним або заміщеним 1, 2, 3 або 4 R^3 , або заміщений 1 або 2 $=O$,

Q являє собою прямий зв'язок, $-(C_0-C_2)$ -алкілен- $C(O)-NR^{10}$ -, $-NR^{10}-C(O)-NR^{10}$ -, $-NR^{10}-C(O)-$, $-SO_2$ -, $-(C_1-C_6)$ -алкілен,

R^1 являє собою атом водню, $-(C_1-C_4)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або заміщеним від 1 до 3 R^{13} , $-(C_1-C_3)$ -алкілен- $C(O)-NH-R^0$, $-(C_1-C_3)$ -алкілен- $C(O)-O-R^{15}$, $-(C_1-C_3)$ -перфторалкілен, $-(C_1-C_3)$ -алкілен- $S(O)-(C_1-C_4)$ -алкіл, $-(C_1-C_3)$ -алкілен- $S(O)_2-(C_1-C_3)$ -алкіл, $-(C_1-C_3)$ -алкілен- $S(O)_2-N(R^4)-R^5$, $-(C_1-C_3)$ -алкілен- $O-(C_1-C_4)$ -алкіл, $-(C_0-C_3)$ -алкілен- (C_3-C_8) -циклоалкіл або $-(C_0-C_3)$ -алкілен-het, де het являє собою залишок, вибраний з азепіну, азетидину, азиридину, азирину, 1,4-діазепану, 1,2-діазепіну, 1,3-діазепіну, 1,4-діазепіну, діазиридину, діазирину, діоксазолу, діоксазину, діоксолу, 1,3-діоксоліну, 1,3-діоксолану, фурану, імідазолу, імі-

дазоліну, імідазолідину, ізотіазолу, ізотіазолідину, ізотіазоліну, ізоксазолу, ізоксазоліну, ізоксазолідину, 2-ізоксазоліну, кетопіперазину, морфоліну, 1,2-оксатіепану, 1,2-оксатіолану, 1,4-оксазепану, 1,2-оксазину, 1,3-оксазину, 1,4-оксазину, оксазолу, оксазиридину, оксирану, піперазину, піперидину, пірану, піразину, піразолу, піразоліну, піразолідину, піридазину, піридину, піримідину, піролу, піролідину, піролідинону, піроліну, тетрагідропіридину, тетразину, тетразолу, тіадіазину, тіадіазолу, 1,2-тіазину, 1,3-тіазину, 1,4-тіазину, 1,3-тіазолу, тіазолу, тіазолідину, тіазоліну, тієнілу, тієтану, тієморфоліну, тіопірану, 1,2,3-триазину, 1,2,4-триазину, 1,3,5-триазину, 1,2,3-триазолу або 1,2,4-триазолу, де het є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} ,

R^{14} і R^{15} , незалежно один від одного, є однаковими або різними і являють собою атом водню або $-(C_1-C_4)$ -алкіл,

R^2 являє собою прямий зв'язок або $-(C_1-C_4)$ -алкілен, або

R^1-N-R^2-V утворює 4-7-членну циклічну групу, вибрану з азепіну, азетидину, 1,4-діазепану, діоксазолу, діоксазину, 1,2-діазепіну, 1,3-діазепіну, 1,4-діазепіну, імідазолу, імідазоліну, імідазолідину, ізотіазолу, ізотіазолідину, ізотіазоліну, ізоксазолу, ізоксазоліну, ізоксазолідину, 2-ізоксазоліну, кетопіперазину, морфоліну, 1,4-оксазепану, оксазолу, піперазину, піперидину, піразину, піразолу, піразоліну, піразолідину, піридазину, піридину, піримідину, піролу, піролідину, піролідинону, піроліну, тетрагідропіридину, тетразину, тетразолу, тіазолу, тіадіазолу, тіазолідину, тіазоліну, тієморфоліну, 1,2,3-триазину, 1,2,4-триазину, 1,3,5-триазину, 1,2,3-триазолу або 1, 2, 4-триазолу, де зазначена циклічна група є незаміщеною або моно-, ди- або тризаміщеною, незалежно один від одного, R^{14} ,

R^{14} являє собою фтор, хлор, бром, йод, $-OH$, $=O$, $-(C_1-C_8)$ -алкіл, $-(C_1-C_4)$ -алкокси, $-NO_2$ -, $-C(O)-OH$ -, $-CN$ -, $-NH_2$ -, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -алкіл, $-(C_0-C_8)$ -алкіл- $SO_2-(C_1-C_4)$ -алкіл, $-(C_0-C_8)$ -алкіл- $SO_2-(C_1-C_3)$ -перфторалкіл, $-(C_0-C_8)$ -алкіл- $SO_2-N(R^{18})-R^{21}$ -, $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -алкіл, $-C(O)-N-[(C_1-C_8)$ -алкіл] $_2$, NR^{18} -, $C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -алкіл, $-C(O)-NH_2$ -, $-S-R^{18}$ або NR^{18} -, $C(O)-NH-[(C_1-C_8)$ -алкіл] $_2$,

де R^{18} і R^{21} являють собою, незалежно один від одного, атом водню, $-(C_1-C_3)$ -перфторалкіл або $-(C_1-C_6)$ -алкіл,

V являє собою

1) залишок het, вибраний з азаїндола (1Н-піролопіридину), азепіну, азетидину, азиридину, азирину, 1,4-діазепану, 1,2-діазепіну, 1,3-діазепіну, 1,4-діазепіну, діазиридину, діазирину, діоксазолу, діоксазину, діоксолу, 1,3-діоксоліну, 1,3-діоксолану, фурану, імідазолу, імідазоліну, імідазолідину, ізотіазолу, ізотіазолідину, ізотіазоліну, ізоксазолу, ізоксазоліну, ізоксазолідину, 2-ізоксазоліну, кетопіперазину, морфоліну, 1,2-оксатіепану, 1,2-оксатіолану, 1,4-оксазепану, 1,2-оксазину, 1,3-оксазину, 1,4-оксазину, оксазолу, оксазиридину, оксирану, піперазину, піперидину, пірану, піразину, піразолу, піразоліну, піразолідину, піридазину, піридину, піримідину, піролу, піролідину, піролідинону, піроліну, тетрагідропіридину, тетразину, тетразолу, тіадіазину, тіадіазолу, 1,2-тіазину, 1,3-тіазину, 1,4-тіазину, 1,3-тіазолу, тіазо-

лу, тіазолідину, тіазоліну, тієнілу, тієтану, тіоморфоліну, тіопірану, 1,2,3-триазину, 1,2,4-триазину, 1,3,5-триазину, 1,2,3-триазолу або 1,2,4-триазолу, що має значення, визначені вище, і де het є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} , або

2) феніл, де феніл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} ,

G являє собою прямий зв'язок, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$, $NR^{10}-(CH_2)_n-$ або $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$,

n і m, незалежно один від одного, є однаковими або різними і являють собою цілі числа 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6,

M являє собою

1) атом водню,

2) $-(C_1-C_8)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} ,

3) $-C(O)-N(R^{11})-R^{12}$,

4) $-(CH_2)_m-NR^{10}$,

5) феніл або нафтил, де феніл або нафтил є незаміщеними або моно-, ди- або тризаміщеними, незалежно один від одного, R^{14} ,

6) гетероцикліл, де гетероцикліл являє собою залишок із групи, яку можна одержати з азепану, азепіну, 1,4-діазепану, 1,2-діазепіну, 1,3-діазепіну, 1,4-діазепіну, імідазолу, ізотіазолу, ізоксазолу, ізоксазолідину, 2-ізоксазоліну, кетоморфоліну, кетопіперазину, морфоліну, оксазолу, [1,4]-оксазепану, піперазину, піперазину, піперидину, піперидинону, піразину, піридазину, піридазину, піридину, піридону, піримідину, піролідину, піролідину, тетрагідропірану, 1,4,5,6-тетрагідропіридазинілу, тетразину, тетразолу, тіадіазолу, тіазолу, тіофену, тіоморфоліну, 1,2,3-триазину, 1,2,4-триазину, 1,3,5-триазину, 1,2,3-триазолу або 1,2,4-триазолу, де зазначений гетероцикліл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} , або

7) $-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл, де зазначений циклоалкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} ,

R^3 являє собою

1) атом водню,

2) галоген,

3) $-(C_1-C_4)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,

4) $-(C_1-C_3)$ -перфторалкіл,

5) феніл, де феніл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,

6) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $O-R^{19}$, де R^{19} являє собою

a) атом водню,

b) $-(C_1-C_4)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{33} ,

c) $-CF_3$ або

d) $-CHF_2$,

7) $-CN$,

8) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- (C_4-C_{15}) -гетероцикліл, де гетероцикліл має значення, визначені вище, і є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,

9) $-SO_s-R^{11}$, де s дорівнює 1 або 2,

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, де t дорівнює 1 або 2,

11) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $C(O)-R^{11}$,

12) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $C(O)-O-R^{11}$,

13) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $C(O)-N(R^{11})-R^{12}$,

14) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $N(R^{11})-R^{12}$,

15) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$,

16) $-(C_0-C_4)$ -алкілен-het, де het має значення, визначені вище, і є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,

17) $-(C_0-C_2)$ -алкілен- $C(O)-O-(C_2-C_4)$ -алкілен- $O-C(O)-(C_1-C_4)$ -алкіл,

18) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-R^{17}$,

19) $-(C_0-C_2)$ -алкілен- $C(O)-O-(C_2-C_4)$ -алкілен- $O-C(O)-O-(C_1-C_6)$ -алкіл,

20) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$,

21) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- (C_6-C_{14}) -арил, де арил має значення, визначені вище, і є моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,

22) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- (C_3-C_8) -циклоалкіл, де циклоалкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,

23) $-(C_0-C_3)$ -алкілен- $O-CH_2-CF_2-CH_2-O-(C_0-C_3)$ -алкіл,

24) $-(C_0-C_3)$ -алкілен- $O-CH_2-CF_2-CF_2-CH_2-O-(C_0-C_3)$ -алкіл,

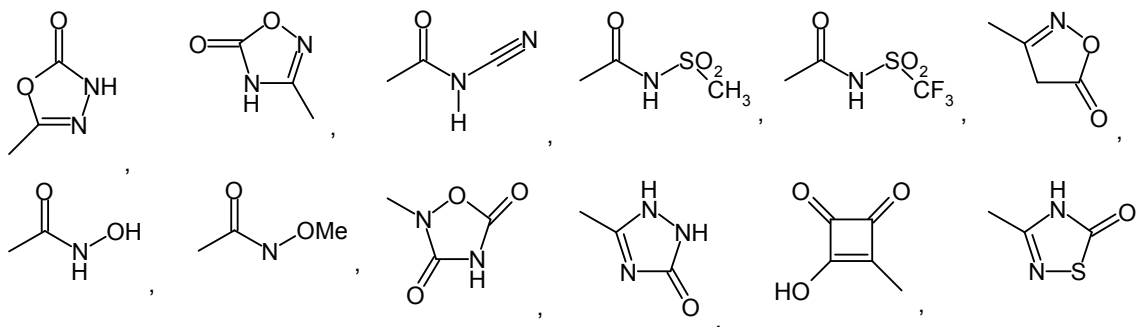
25) $-(C_0-C_3)$ -алкілен- $O-CH_2-(C_1-C_3)$ -перфторалкілен- CH_2-OH ,

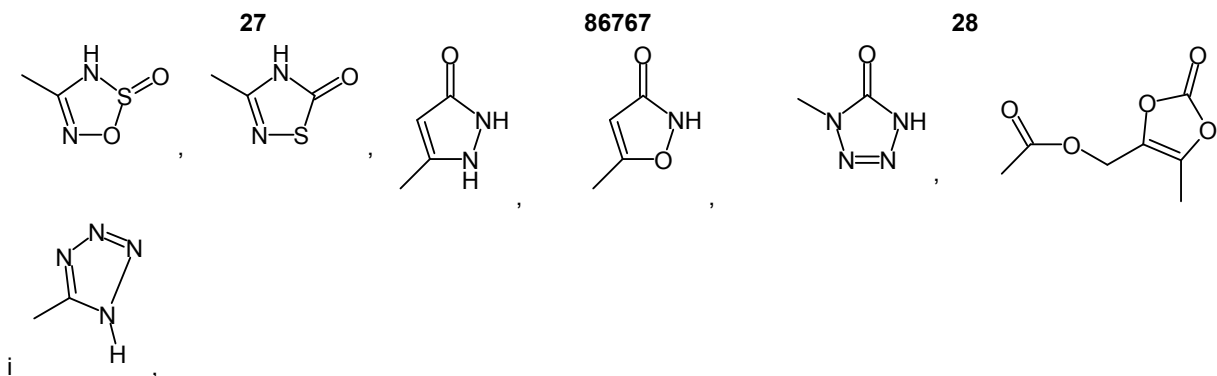
26) $-SO_w-N(R^{11})-R^{13}$, де w дорівнює 1 або 2,

27) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $C(O)-N(R^{11})-R^{13}$,

28) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $N(R^{11})-R^{13}$, або

29) залишок з наступного переліку

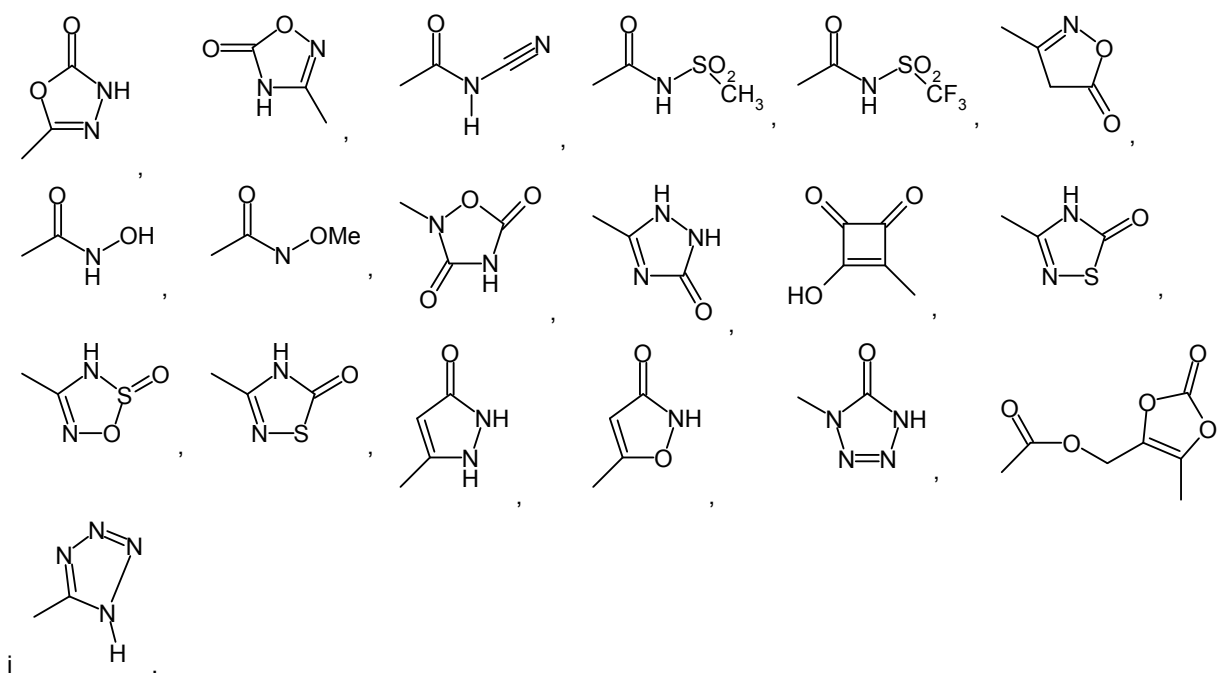




де Me являє собою метил, або якщо 2 залишки $-OR^{19}$ приєднані до сусідніх атомів, вони можуть утворювати разом з атомами, до яких вони приєднані, 1,3-діоксольне кільце або 2,3-дигідро[1,4]діоксине кільце, що є заміщеним 1, 2, 3 або 4 R^{13} , R^{23} являє собою

- 1) атом водню,
- 2) галоген,
- 3) $-(C_1-C_4)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,
- 4) $-(C_1-C_3)$ -перфторалкіл,
- 5) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $O-R^{19}$, де R^{19} являє собою
 - а) атом водню,
 - б) $-(C_1-C_4)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,
 - в) $-CF_3$ або
 - г) $-CHF_2$,
 - д) $-CN$,
- 7) $-SO_s-R^{11}$, де s дорівнює 1 або 2,
- 8) $-SO_tN(R^{11})-R^{12}$, де t дорівнює 1 або 2,
- 9) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $C(O)-R^{11}$,

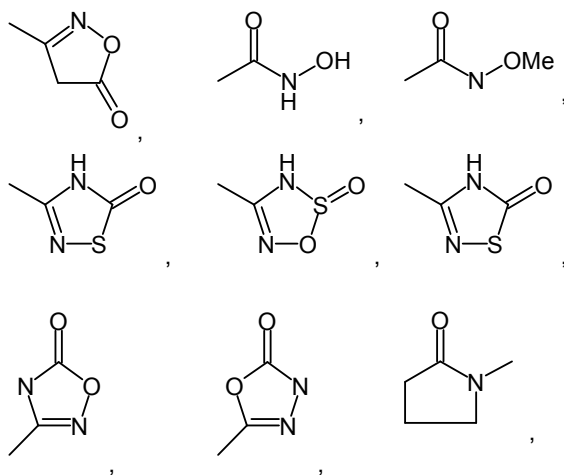
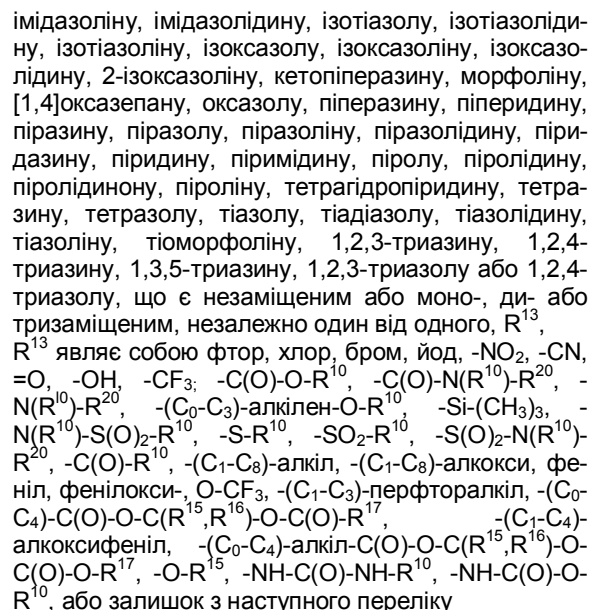
- 10) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $C(O)-O-R^{11}$,
- 11) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $C(O)-N(R^{11})-R^{12}$,
- 12) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $N(R^{11})-R^{12}$,
- 13) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$,
- 14) $-(C_0-C_2)$ -алкілен- $C(O)-O-(C_2-C_4)$ -алкілен- $O-C(O)-(C_1-C_4)$ -алкіл,
- 15) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-R^{17}$,
- 16) $-(C_0-C_2)$ -алкілен- $C(O)-O-(C_2-C_4)$ -алкілен- $O-C(O)-O-(C_1-C_6)$ -алкіл,
- 17) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$,
- 18) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- (C_3-C_8) -циклоалкіл, де циклоалкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,
- 19) $-(C_0-C_3)$ -алкілен- $O-CH_2-CF_2-CH_2-O-(C_0-C_3)$ -алкіл,
- 20) $-(C_0-C_3)$ -алкілен- $O-CH_2-CF_2-CF_2-CH_2-O-(C_0-C_3)$ -алкіл,
- 21) $-(C_0-C_3)$ -алкілен- $O-CH_2-(C_1-C_3)$ -перфторалкілен- CH_2-OH ,
- 22) $-SO_wN(R^{11})-R^{13}$, де w дорівнює 1 або 2,
- 23) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $C(O)-N(R^{11})-R^{13}$,
- 24) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $N(R^{11})-R^{13}$, або
- 25) залишок з наступного переліку



де Me являє собою метил, або

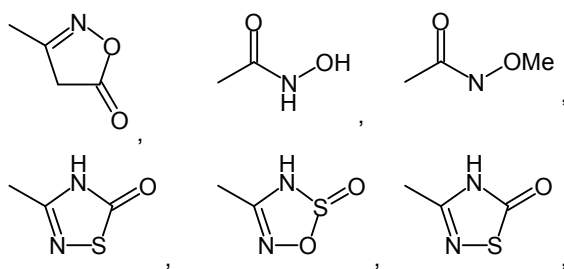
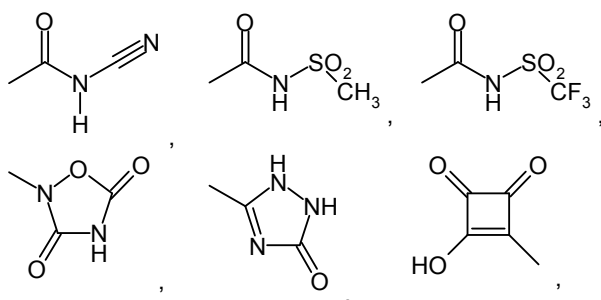
якщо 2 залишки $-OR^{19}$ приєднані до сусідніх атомів, вони можуть утворювати разом з атомами, до

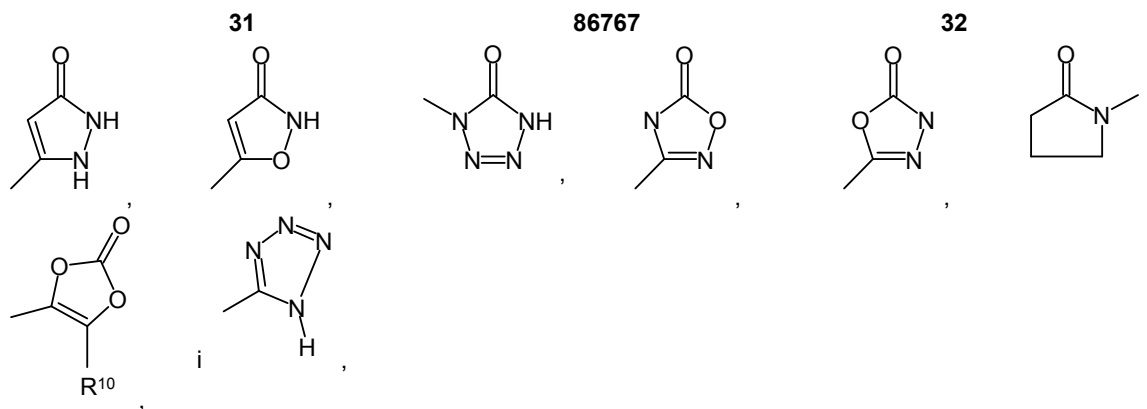
R^{11} і R^{12} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють кільце, вибране з азепіну, азетидину, 1,4-діазепану, діоксазолу, діоксазину, 1,2-діазепіну, 1,3-діазепіну, 1,4-діазепіну, імідазолу.



R^{33} являє собою фтор, хлор, бром, йод, $-NO_2$, $-CN$, $=O$, $-OH$, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, $-(C_0-C_3)$ -алкілен- $O-R^{10}$, $-Si(CH_3)_3$, $-N(R^{10})_2-S(O)_2-R^{10}$, $-S-R^{10}$, $-SO_2-R^{10}$, $-S(O)_2-N(R^{10})-R^{20}$, $-C(O)-R^{10}$, $-(C_1-C_8)$ -алкіл, $-(C_1-C_8)$ -алкокси, фе-

нілокси-, O-CF_3 -, $-(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-перфторалкіл}$ -, $-(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-алкіл-C(O)-O-C(R}^{15}, \text{R}^{16})\text{-O-C(O)-R}^{17}$ -, $-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-алкоксифеніл}$ -, $-(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-алкіл-C(O)-O-C(R}^{15}, \text{R}^{16})\text{-O-C(O)-O-R}^{17}$ -, $-\text{O-R}^{15}$ -, $-\text{NH-C(O)-NH-R}^{10}$ -, $-\text{NH-C(O)-O-R}^{10}$ -, або залишок з наступного переліку





де Me являє собою метил,
 R^{10} і R^{20} являють собою, незалежно один від одного, водень, $-(C_1-C_6)$ -алкіл, $-(C_0-C_4)$ -алкіл-ОН, $-(C_0-C_4)$ -алкіл-О- $-(C_1-C_4)$ -алкіл або $-(C_1-C_3)$ -перфторалкіл,

R^{15} і R^{16} являють собою, незалежно один від одного, водень, $-(C_1-C_6)$ -алкіл, або разом утворюють кільце, вибране із циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу або циклогексилу, де кожне кільце є незаміщеним або заміщеним від 1 до 3 R^{10} , і R^{17} являє собою $-(C_1-C_6)$ -алкіл, $-(C_1-C_6)$ -алкіл-ОН, $-(C_1-C_6)$ -алкіл-О- $-(C_1-C_6)$ -алкіл, $-(C_1-C_6)$ -алкіл-О- $-(C_1-C_8)$ -алкіл- $-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл, $-(C_1-C_6)$ -алкіл- $-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл, де зазначене циклоалкільне кільце є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 -ОН, -О- $-(C_1-C_4)$ -алкілом або R^{10} .

4. Сполука формули I за будь-яким з пп. 1-3, де R^0 являє собою

1) феніл, де феніл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^8 ,
 2) гетероциклі, вибраний з бензімідазолілу, 1,3-бензодіоксолілу, бензофуранілу, бензоксазолілу, бензотіазолілу, бензотіофенілу, цинолінілу, хроманілу, індазолілу, індолілу, ізохроманілу, ізоіндолілу, ізохінолінілу, фенілпіридилу, фталазинілу, птеридинілу, пуринілу, піридилу, піридоімідазолілу, піридопіридинілу, піридопіримідинілу, піримідинілу, хіназолінілу, хінолілу, хіноксалінілу або 1,4,5,6-тетрагідропіридазинілу, де зазначений гетероциклі є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^8 , або

3) гетероциклі, вибраний з піридилу, 2-піридилу, 3-піридилу, 4-піридилу, піролілу, 2-піролілу, 3-піролілу, фурилу, 2-фурилу, 3-фурилу, тієнілу, 2-тієнілу, 3-тієнілу, імідазолілу, піразолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, тіадіазолілу, ізотіазолілу, триазолілу, тетразолілу, піридазинілу й піразинілу, де зазначений гетероциклі є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^8 ,

і додатково заміщений залишком, вибраним з піридилу, 2-піридилу, 3-піридилу, 4-піридилу, піролілу, 2-піролілу, 3-піролілу, фурилу, 2-фурилу, 3-фурилу, тієнілу, 2-тієнілу, 3-тієнілу, імідазолілу, піразолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, тіадіазолілу, ізотіазолілу, триазолілу, тетразолілу, піридазинілу й піразинілу, де зазначений залишок є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^8 ,

R^8 являє собою

1) F, Cl, Br або I,

2) $-C(O)-NH_2$,

3) $-(C_1-C_4)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, галогеном, -ОН або метоксизалишком, або
 4) $-O-(C_1-C_4)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, галогеном або метоксизалишком, за умови, що R^8 являє собою щонайменше один з галогену, $-C(O)-NH_2$ або $-O-(C_1-C_8)$ -алкільного залишку, якщо R^0 являє собою арил або гетероциклі, які мають значення, визначені вище,

підструктура D являє собою залишок, вибраний з піридилу, піридил-N-оксиду, піролілу, фурилу, тієнілу, імідазолілу, піразолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, триазолілу, ізотіазолілу, тіадіазолілу, піримідинілу, піридазинілу, піразинілу, і є незаміщеним або заміщеним 1, 2, 3 або 4 R^{23} , або заміщеним 1 або 2 =O,

Q являє собою прямий зв'язок, $-C(O)-$, $-SO_2-$ або $-(C_1-C_6)$ -алкілен, $-(C_0-C_2)$ -алкілен- $C(O)-NR^{10}$,

R^1 являє собою атом водню, $-(C_1-C_2)$ -алкіл, $-(C_1-C_3)$ -алкілен- $C(O)-NH-R^0$, $-(C_1-C_3)$ -перфторалкілен, $-(C_1-C_3)$ -алкілен- $C(O)-OR^{15}$, $-(C_1-C_3)$ -алкілен- $S(O)_2$ - $-(C_1-C_3)$ -алкіл або $-(C_1-C_3)$ -алкілен- $S(O)_2-N(R^4)-R^5$, де R^4 і R^5 , незалежні один від одного, і є однако-вими або різними і являють собою атом водню або $-(C_1-C_4)$ -алкіл,

R^2 являє собою прямий зв'язок або $-(C_1-C_2)$ -алкілен,

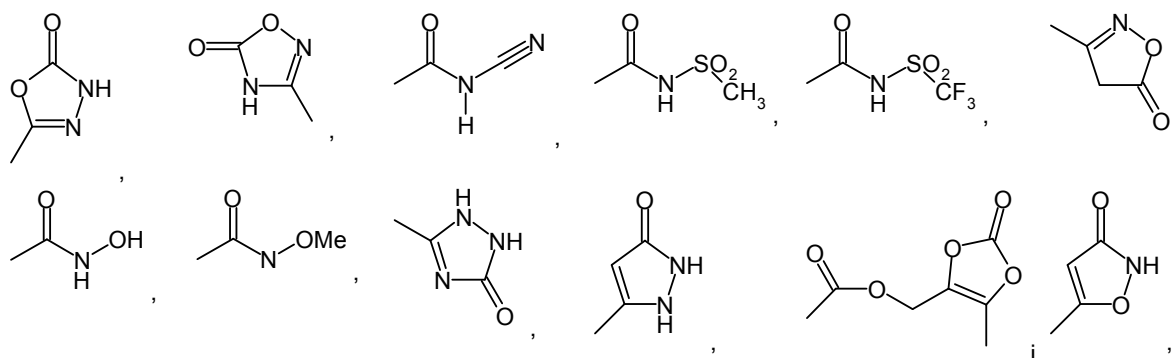
R^1-N-R^2-V можуть утворювати 4-7-членну циклічну групу, вибрану з азетидину, азетидинону, піперидину, піперазину, піридину, піримідину, піролідину, піролідинону, 1,2,3-триазину, 1,2,4-триазину, 1,3,5-триазину, 1,2,3-триазолу, 1,2,4-триазолу, тетразину, тетразолу, 1,4-діазепану, 1,2-діазепіну, 1,3-діазепіну, 1,4-діазепіну, азепіну, кетопіперазину, 1,4-оксазепану, оксазолу, ізоксазолу, ізоксазолідину, 2-ізоксазоліну, морфоліну, тіазолу, ізотіазолу, тіадіазолу або тіоморфоліну, де зазначена циклічна група є незаміщеною або моно-, ди- або тризаміщеною, незалежно один від одного, R^{14} ,

R^{14} являє собою фтор, хлор, -ОН, =O, $-(C_1-C_8)$ -алкіл, $-C(O)-OH$, -CN, $-NH_2$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -алкіл, $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -алкіл, $-C(O)-N-[(C_1-C_8)$ -алкіл] $_2$, $-C(O)-NH_2$ або $N(R^{18})-R^{21}$,

де R^{18} і R^{21} являють собою, незалежно один від одного, атом водню, $-(C_1-C_3)$ -перфторалкіл або $-(C_1-C_4)$ -алкіл,

V являє собою

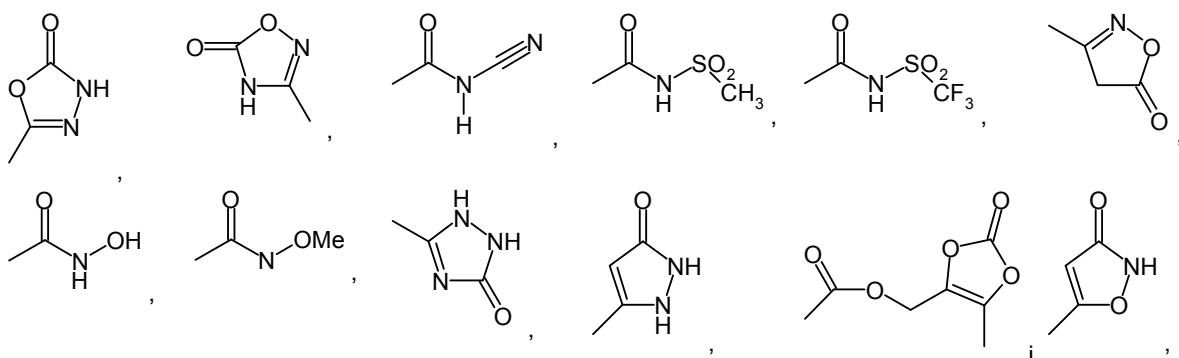
1) циклічний залишок із групи, що містить сполуки, одержані з азаіндол(1H-піролопіридину), азириди-ну, азирину, азетидину, азетидинону, 1,4-діазепану, піролу, піролідину, піридонілу, імідазо-



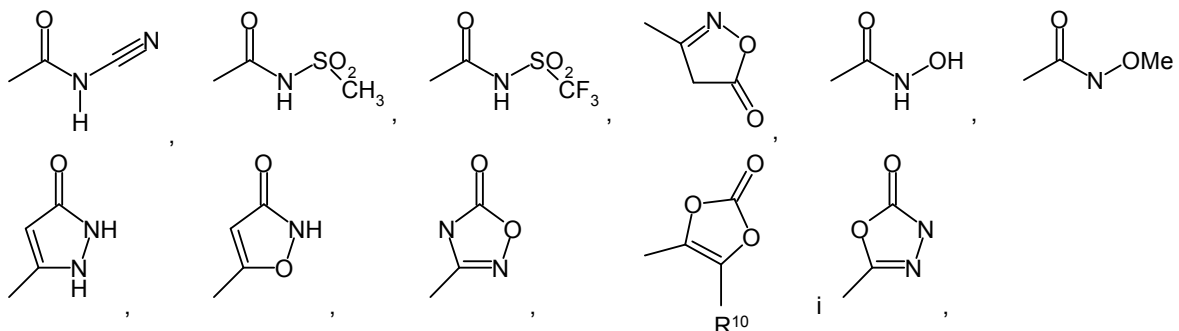
25) залишок з наступного переліку

3) -(C₁-C₄)-алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного. R¹³.

- 4) $-(C_1-C_3)$ -перфторалкіл,
 5) фенол, де фенол є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,
 6) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $O-R^{19}$, де R^{19} являє собою
 а) атом водню,
 б) $-(C_1-C_4)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,
 в) $-CF_3$ або
 г) $-CHF_2$,
 7) $-CN$,
 8) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$,
 9) $-SO_2-R^{11}$, де s дорівнює 1 або 2,
 10) $-SO_2-N(R^{11})-R^{12}$, де t дорівнює 1 або 2,
 11) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $C(O)-R^{11}$,
 12) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $C(O)-O-R^{11}$,
 13) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $C(O)-N(R^{11})-R^{12}$,



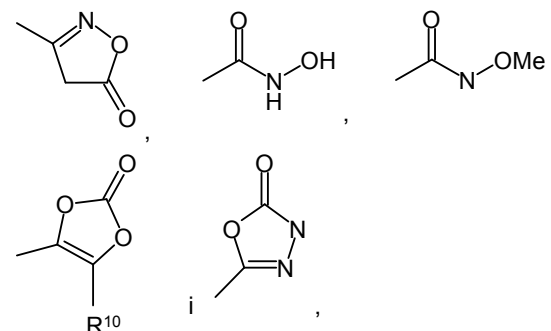
де Me являє собою метил, якщо 2 залишки $-OR^{19}$ приєднані до сусідніх атомів, вони можуть утворювати разом з атомами, до яких вони приєднані, 1,3-діоксольне кільце або 2,3-дигідро[1,4]діоксине кільце, що заміщене 1, 2, 3 або 4 R^{13} , R^{11} і R^{12} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть утворювати кільце, вибране з азепіну, азетидину, 1,4-діазепану, діоксазолу, діоксазину, 1,2-діазепіну, 1,3-діазепіну, 1,4-діазепіну, імідазолу, імідазоліну, імідазолідину, ізотіазолу, ізотіазолідину, ізотіазоліну, ізоксазолу, ізоксазоліну, ізоксазолідину, 2-ізоксазоліну, кетопіперазину, морфоліну, [1,4]-оксазепану, оксазолу, піперазину, піперидину, піразину, піразолу, піразоліну, піразолідину, піридазину, піридину, піримідину, піролу, піролідину, піролідинону, піроліну, тетрагідропіри-



де Me являє собою метил,

- 14) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $N(R^{11})-R^{12}$,
 15) $-(C_0-C_2)$ -алкілен- $C(O)-O-(C_2-C_4)$ -алкілен- $O-C(O)-(C_1-C_4)$ -алкіл,
 16) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-R^{17}$,
 17) $-(C_0-C_2)$ -алкілен- $C(O)-O-(C_2-C_4)$ -алкілен- $O-C(O)-O-(C_1-C_6)$ -алкіл,
 18) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$,
 19) $-(C_0-C_3)$ -алкілен- $O-CH_2-CF_2-CH_2-O-(C_0-C_3)$ -алкіл,
 20) $-(C_0-C_3)$ -алкілен- $O-CH_2-CF_2-CF_2-CH_2-O-(C_0-C_3)$ -алкіл,
 21) $-(C_0-C_3)$ -алкілен- $O-CH_2-(C_1-C_3)$ -перфторалкілен- CH_2-OH ,
 22) $-SO_w-N(R^{11})-R^{13}$, де w дорівнює 1 або 2,
 23) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $C(O)-N(R^{11})-R^{13}$,
 24) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $N(R^{11})-R^{13}$, або
 25) залишок з наступного переліку

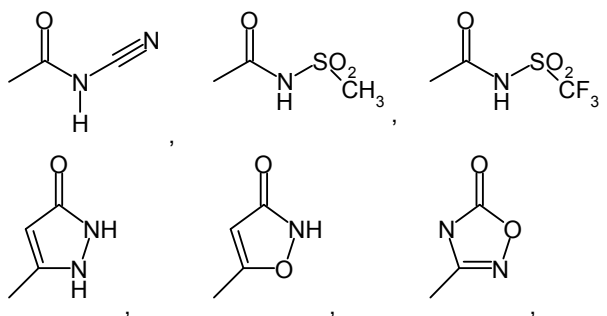
дину, тетразину, тетразолу, тіазолу, тіадіазолу, тіазолідину, тіазоліну, тіоморфоліну, тіофену, 1,2,3-триазину, 1,2,4-триазину, 1,3,5-триазину, 1,2,3-триазолу або 1,2,4-триазолу, де зазначене кільце є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} , R^{13} являє собою фтор, хлор, $-NO_2$, $-CN$, $=O$, $-OH$, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, $-(C_0-C_3)$ -алкілен- $O-R^{10}$, $-Si(CH_3)_3$, $-N(R^{10})-S(O)_2-R^{10}$, $-S-R^{10}$, $-SO_2-R^{10}$, $-S(O)_2-N(R^{10})-R^{20}$, $-C(O)-R^{10}$, $-(C_1-C_8)$ -алкіл, $-(C_1-C_8)$ -алкокси, фенол, фенолокси-, $O-CF_3$, $-(C_1-C_3)$ -перфторалкіл, $-NH-C(O)-NH-R^{10}$, $-(C_0-C_4)$ -алкіл- $C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-R^{17}$, $-(C_1-C_4)$ -алкоксифеніл, $-(C_0-C_4)$ -алкіл- $C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-R^{17}$, $-O-R^{15}$, $-NH-C(O)-O-R^{10}$ або залишок з наступного переліку



R^{33} являє собою фтор, хлор, $-NO_2$, $-CN$, $=O$, $-OH$, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, $-(C_0-$

37

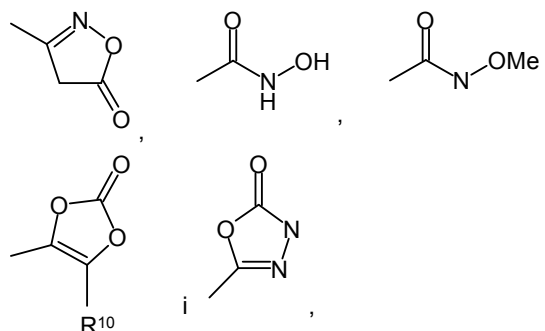
C_3 -алкілен- $O-R^{10}$, $-Si-(CH_3)_3$, $-N(R^{10})-S(O)_2-R^{10}$, $-S-R^{10}$, $-SO_2-R^{10}$, $-S(O)_2-N(R^{10})-R^{20}$, $-C(O)-R^{10}$, $-(C_1-C_8)$ -алкіл, $-(C_1-C_8)$ -алкокси, фенілокси-, $O-CF_3$, $-(C_1-C_3)$ -перфторалкіл, $NH-C(O)-NH-R^{10}$, $-(C_0-C_4)$ -алкіл-



86767

38

$C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-R^{17}$, алкоксифеніл, $-(C_0-C_4)$ -алкіл- $C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-R^{17}$, $-O-R^{15}$, $-NH-C(O)-O-R^{10}$ або залишок з наступному переліку



де Me являє собою метил, R^{10} і R^{20} являють собою, незалежно один від одного, водень, $-(C_1-C_6)$ -алкіл, $-(C_0-C_4)$ -алкіл-OH, $-(C_0-C_4)$ -алкіл-O- (C_1-C_4) -алкіл або $-(C_1-C_3)$ -перфторалкіл, R^{15} і R^{16} являють собою, незалежно один від одного, водень, $-(C_1-C_6)$ -алкіл або разом утворюють кільце із групи циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу або циклогексилу, де кожне кільце є незаміщеним або заміщеним від 1 до 3 R^{10} , і R^{17} являє собою $-(C_1-C_6)$ -алкіл, $-(C_1-C_6)$ -алкіл-OH, $-(C_1-C_6)$ -алкіл-O- (C_1-C_6) -алкіл, $-(C_1-C_6)$ -алкіл-O- (C_1-C_8) -алкіл- (C_3-C_8) -циклоалкіл, $-(C_0-C_6)$ -алкіл- (C_3-C_8) -циклоалкіл, де зазначене циклоалкільне кільце є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 -OH, O- (C_1-C_4) -алкілом або R^{10} .

5. Сполука формули I за будь-яким з пп. 1-4, де R^0 являє собою

1) феніл, де феніл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^8 ,
2) гетероциклі, вибраний з індолілу, ізоіндолілу, бензофуранілу, бензотіофенілу, 1,3-бензодіоксолілу, індазолілу, бензімідазолілу, бензоксазолілу, бензотіазолілу, хінолінілу, ізохінолінілу, хроманілу, ізохроманілу, цинолінілу, хіназолінілу, хіноксалінілу, фталазінілу, піридоімідазолілу, піридопіридинілу, піридопіримідинілу, піридилу, пуринілу й птеридинілу,

де зазначений гетероциклі є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^8 ,

3) гетероциклі, вибраний з піридилу, 2-піридилу, 3-піридилу, 4-піридилу, піролілу, 2-піролілу, 3-піролілу, фурилу, 2-фурилу, 3-фурилу, тієнілу, 2-тієнілу, 3-тієнілу, імідазолілу, піразолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, тіадіазолілу, ізотіазолілу, триазолілу, тетразолілу, піридазинілу й піразинілу, де зазначений гетероциклі є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^8 ,

і додатково заміщений залишком, вибраним із групи піридилу, 2-піридилу, 3-піридилу, 4-піридилу, піролілу, 2-піролілу, 3-піролілу, фурилу, 2-фурилу, 3-фурилу, тієнілу, 2-тієнілу, 3-тієнілу, імідазолілу, піразолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, тіадіазолілу, ізотіазолілу, триазолілу, тетразолілу, піридазинілу й піразинілу, де зазначений залишок

є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^8 ,

R^8 являє собою

1) F, Cl, Br або I,

2) $-C(O)-NH_2$,

3) $-(C_1-C_4)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, галогеном, -OH або метоксизалишком, або
4) $-O-(C_1-C_4)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, галогеном або метоксизалишком, за умови, що R^8 являє собою щонайменше один з галогену, $-C(O)-NH_2$ або $-O-(C_1-C_8)$ -алкільного залишку, якщо R^0 являє собою арил або гетероциклі, які мають значення, визначені вище,

підструктура D являє собою залишок, вибраний з піридилу, піридил-N-оксиду, піролілу, фурилу, тієнілу, імідазолілу, піразолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, триазолілу, ізотіазолілу, тіадіазолілу, піримідинілу, піридазинілу, піразинілу, і є незаміщеним або заміщеним 1, 2, 3 або 4 R^{33} , або заміщеним 1 або 2 =O,

Q являє собою прямий зв'язок, $-C(O)-$, $-SO_2-$ або $-(C_1-C_6)$ -алкілен, $-(C_0-C_2)$ -алкілен- $C(O)-NR^{10}$,

R^1 являє собою атом водню або $-(C_1-C_2)$ -алкіл,

R^2 являє собою прямий зв'язок або $-(C_1-C_2)$ -алкілен, або

R^1-N-R^2-V можуть утворювати 4-7-членну циклічну групу, вибрану з піперидину, піперазину, піридину, піримідину, піролідину, піролідинону, 1,2,3-триазолу, 1,2,4-триазолу, 1,3,5-триазолу, 1,2,3-триазолу, 1,2,4-триазолу, тетразину, тетразолу, 1,2-діазепіну, 1,3-діазепіну, 1,4-діазепіну, азепіну, кетопіперазину, оксазолу, ізоксазолу, ізоксазолідину, 2-ізоксазоліну, морфоліну, тіазолу, ізотіазолу, тіадіазолу або тіоморфоліну, де зазначена циклічна група є незаміщеною або моно-, ди- або тризаміщеною, незалежно один від одного, R^{14} , R^{14} являє собою фтор, хлор, =O, $-(C_1-C_4)$ -алкіл або $-NH_2$,

V являє собою

1) циклічний залишок, вибраний із групи, що містить сполуки, одержані з азііндолілу (1H-піролпіридину), азетидину, азепіну, азиридину, азирину, 1,4-діазепану, 1,2-діазепіну, 1,3-діазепіну, 1,4-діазепіну, діазирину, 1,3-діоксолану, діоксазолу, фурану, імідазолу, ізохіноліну, ізотіазолу, ізотіазолідину, ізотіазоліну, ізоксазолу, 2-ізоксазоліну,

ізоксазолідину, кетопіперазину, морфоліну, 1,2-оксазину, 1,3-оксазину, 1,4-оксазину, оксазолу, 1,2-оксатіолану, піперидину, пірану, піразину, піразолу, піридазину, піперазину, піридину, піридону, піримідину, піролу, піролідіну, піролідінону, хіназоліну, хіноліну, тетразину, тетразолу, тіадіазину, 1,2-тіазину, 1,3-тіазину, 1,4-тіазину, 1,3-тіазолу, тітану, тіоморфоліну, тіофену, тіопірану, 1,2,3-триазину, 1,2,4-триазину, 1,3,5-триазину, 1,2,3-триазолу або 1,2,4-триазолу, де зазначений циклічний залишок є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} , або

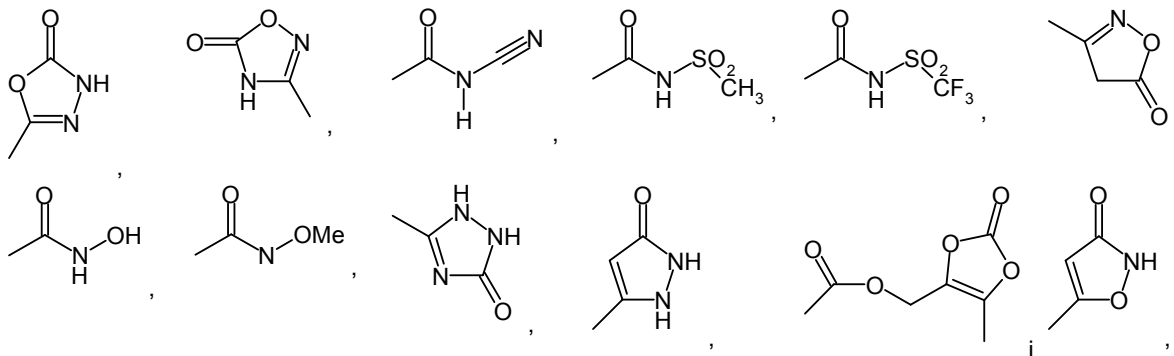
2) феніл, де феніл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} ,

G являє собою прямий зв'язок, $-(CH_2)_m-$ або $-(CH_2)_m-NR^{10}-$, де m являє собою цілі числа 0, 1, 2, 3 або 4,

M являє собою

1) атом водню,

2) гетероциклі, де гетероциклі являє собою залишок, вибраний із групи, яку можна одержати з 1,4-діазепану, кетоморфоліну, тіофену, піридазону, піперидину, піперазину, піридину, піримідину, піролідіну, піролідінону, піридонілу, імідазолу, піридазину, піразину, 1,2,3-триазину, 1, 2, 4-триазину, 1, 3,5-триазину, 1,2,3-триазолу, 1,2,4-триазолу, тетразину, тетразолу, 1,2-діазепіну, 1,3-діазепіну, 1,4-діазепіну, азепіну, кетопіперазину, оксазолу, ізоксазолу, ізоксазолідину, 2-ізоксазоліну, морфоліну, тіазолу, ізотіазолу, тетрагідропірану, 1,4,5,6-тетрагідропіридазинілу, тіадіазолу або тіоморфоліну, де зазначений гетероциклі є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} ,



де Me являє собою метил,

R^{23} являє собою

1) атом водню,

2) галоген,

3) $-(C_1-C_4)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,

4) $-(C_1-C_3)$ -перфторалкіл,

5) $-(C_0-C_4)$ -алкілен-O- R^{19} , де R^{19} являє собою

a) атом водню,

b) $-(C_1-C_4)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,

c) $-CF_3$ або

d) $-CHF_2$,

3) $-(C_1-C_6)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} , або

4) $-(C_3-C_6)$ -циклоалкіл,

R^{13} являє собою

1) атом водню,

2) галоген,

3) $-(C_1-C_4)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,

4) $-(C_1-C_3)$ -перфторалкіл,

5) феніл, де феніл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,

6) $-(C_0-C_4)$ -алкілен-O- R^{19} , де R^{19} являє собою

a) атом водню,

b) $-(C_1-C_4)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,

c) $-CF_3$ або

d) $-CHF_2$,

7) $-CN$,

8) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$,

9) $-SO_s-R^{11}$, де s дорівнює 1 або 2,

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, де t дорівнює 1 або 2,

11) $-(C_0-C_4)$ -алкілен-C(O)- R^{11} ,

12) $-(C_0-C_4)$ -алкілен-C(O)-O- R^{11} ,

13) $-(C_0-C_4)$ -алкілен-C(O)-N(R^{11})- R^{12} ,

14) $-(C_0-C_4)$ -алкілен-N(R^{11})- R^{12} ,

15) $-(C_0-C_2)$ -алкілен-C(O)-O-(C_2-C_4)-алкілен-O-C(O)-(C_1-C_4)-алкіл,

16) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-R^{17}$,

17) $-(C_0-C_2)$ -алкілен-C(O)-O-(C_2-C_4)-алкілен-O-C(O)-O-(C_1-C_6)-алкіл,

18) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$, або

19) залишок з наступного переліку

6) $-CN$,

7) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$,

8) $-SO_s-R^{11}$, де s дорівнює 1 або 2,

9) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, де t дорівнює 1 або 2,

10) $-(C_0-C_4)$ -алкілен-C(O)- R^{11} ,

11) $-(C_0-C_4)$ -алкілен-C(O)-O- R^{11} ,

12) $-(C_0-C_4)$ -алкілен-C(O)-N(R^{11})- R^{12} ,

13) $-(C_0-C_4)$ -алкілен-N(R^{11})- R^{12} ,

14) $-(C_0-C_2)$ -алкілен-C(O)-O-(C_2-C_4)-алкілен-O-C(O)-(C_1-C_4)-алкіл,

15) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-R^{17}$,

16) $-(C_0-C_2)$ -алкілен-C(O)-O-(C_2-C_4)-алкілен-O-C(O)-O-(C_1-C_6)-алкіл,

17) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$, або

18) залишок з наступного переліку

лопентилу або циклогексилу, де кожне кільце є незаміщеним або заміщеним від 1 до 3 R^{10} , і R^{17} являє собою $-(C_1-C_6)$ -алкіл, $-(C_1-C_6)$ -алкіл-ОН, $-(C_1-C_6)$ -алкіл-О- (C_1-C_6) -алкіл, $-(C_1-C_6)$ -алкіл-О- (C_1-C_6) -алкіл- (C_3-C_8) -циклоалкіл, $-(C_0-C_6)$ -алкіл- (C_3-C_8) -циклоалкіл, де зазначене циклоалкільне кільце є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 -ОН, -О- (C_1-C_4) -алкілом або R^{10} .

6. Сполука формули I за будь-яким з пп. 1-5, де R^0 являє собою

1) феніл, де феніл є незаміщеним або моно- або дизаміщеним, незалежно один від одного, R^8 ,

2) піридил або бензотіофеніл, де піридил або бензотіофеніл є незаміщеними або моно- або дизаміщеними, незалежно один від одного, R^8 , або

3) гетероцикліл, вибраний з тієнілу, тіадіазолілу, ізоксазолілу й тіазолілу, де зазначений гетероцикліл є заміщеним залишком, вибраним з тієнілу, 2-тієнілу й 3-тієнілу, де зазначений залишок є незаміщеним або моно- або дизаміщеним, незалежно один від одного, R^8 ,

R^8 являє собою F, Cl, Br, -OCH₃ або -C(O)-NH₂, підструктура D являє собою залишок, вибраний з піридилу, піридил-N-оксиду, піролілу, тієнілу, імідазолілу, піразолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, тіадіазолілу, піримідинілу, піридазинілу або піразинілу, і є незаміщеним або заміщеним 1, 2, 3 або 4 R^{23} , або заміщений 1 або 2 =O,

Q являє собою прямий зв'язок, -C(O)-, -SO₂-, -CH₂-C(O)-NH-, метилен або етилен,

R^1 являє собою атом водню,

R^2 являє собою прямий зв'язок або метилен,

R^1 -N- R^2 -V можуть утворювати 4-7-членну циклічну групу, вибрану з азетидину, піролідину, піперидину й піперазину,

R^{14} являє собою фтор, хлор, =O, метил, етил або -NH₂,

V являє собою

1) залишок, вибраний із групи, що містить сполуки, одержані з азаіндолілу(1H-піролопіридину), азетидину, 1,4-діазепану, ізоксазолу, ізохіноліну, піперазину, піперидину, піразину, піридазину, піримідину, піролідину, хіназоліну, хіноліну або тетрагідропірану,

де зазначений циклічний залишок є незаміщеним або моно- або дизаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} , або

2) феніл, де феніл є незаміщеним або моно- або дизаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} ,

G являє собою прямий зв'язок, $-(CH_2)_m$ - або $-(CH_2)_m$ -NR¹⁰-, де m являє собою цілі числа 0, 1 або 2,

M являє собою атом водню, (C_2-C_4) -алкіл, азепаніл, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, імідазоліл, кетоморфолініл, морфолініл, [1,4]оксазепаніл, піперидиніл, піперидоніл, піразиніл, піразоліл, піридазиніл, піридил, піримідил, піролідиніл, 1,4,5,6-тетрагідропіридазиніл або тетрагідропіраніл, де залишки незаміщені або моно- або дизаміщені, незалежно один від одного, R^{14} ,

R^3 являє собою

1) атом водню,

2) фтор, хлор,

3) $-(C_1-C_4)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,

4) $-(C_1-C_3)$ -перфторалкіл,

5) феніл, де феніл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,

6) $-(C_0-C_2)$ -алкілен-О- R^{19} , де R^{19} являє собою

a) атом водню,

b) $-(C_1-C_4)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{33} ,

c) -CF₃ або

d) -CHF₂,

7) -CN,

8) -NR¹⁰-SO₂- R^{10} ,

9) -SO_s- R^{11} , де s дорівнює 1 або 2,

10) -SO_t-N(R^{11})- R^{12} , де t дорівнює 1 або 2,

11) $-(C_0-C_4)$ -алкілен-C(O)- R^{11} ,

12) $-(C_0-C_4)$ -алкілен-C(O)-O- R^{11} ,

13) $-(C_0-C_4)$ -алкілен-C(O)-N(R^{11})- R^{12} ,

14) $-(C_0-C_4)$ -алкілен-N(R^{11})- R^{12} ,

15) $-(C_0-C_2)$ -алкілен-C(O)-O- (C_2-C_4) -алкілен-О-C(O)- (C_1-C_4) -алкіл,

16) -C(O)-O-C(R^{15} , R^{16})-O-C(O)- R^{17} ,

17) $-(C_0-C_2)$ -алкілен-C(O)-O- (C_2-C_4) -алкілен-О-C(O)-O- (C_1-C_6) -алкіл, або

18) -C(O)-O-C(R^{15} , R^{16})-O-C(O)-O- R^{17} ,

R^{23} являє собою

1) атом водню,

2) фтор, хлор,

3) $-(C_1-C_4)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,

4) $-(C_1-C_3)$ -перфторалкіл,

5) $-(C_0-C_4)$ -алкілен-О- R^{19} , де R^{19} являє собою

a) атом водню,

b) $-(C_1-C_4)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,

c) -CF₃ або

d) -CHF₂,

6) -CN,

7) -NR¹⁰-SO₂- R^{10} ,

8) -SO_s- R^{11} , де s дорівнює 1 або 2,

9) -SO_t-N(R^{11})- R^{12} , де t дорівнює 1 або 2,

10) $-(C_0-C_4)$ -алкілен-C(O)- R^{11} ,

11) $-(C_0-C_4)$ -алкілен-C(O)-O- R^{11} ,

12) $-(C_0-C_4)$ -алкілен-C(O)-N(R^{11})- R^{12} ,

13) $-(C_0-C_4)$ -алкілен-N(R^{11})- R^{12} ,

14) $-(C_0-C_2)$ -алкілен-C(O)-O- (C_2-C_4) -алкілен-О-C(O)- (C_1-C_4) -алкіл,

15) -C(O)-O-C(R^{15} , R^{16})-O-C(O)- R^{17} ,

16) $-(C_0-C_2)$ -алкілен-C(O)-O- (C_2-C_4) -алкілен-О-C(O)-O- (C_1-C_6) -алкіл, або

17) -C(O)-O-C(R^{15} , R^{16})-O-C(O)-O- R^{17} , або

R^{11} і R^{12} , незалежно один від одного, є однаковими або різними і являють собою

1) атом водню,

2) $-(C_1-C_6)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,

3) $-(C_0-C_6)$ -алкіл- (C_3-C_6) -циклоалкіл,

4) -O- R^{17} , або

5) $-(C_0-C_6)$ -алкілгетероцикліл, де алкіл і гетероцикліл є, незалежно один від одного, незаміщеними

або моно-, ди- або тризаміщеними R^{13} , і де гетероцикліл вибраний із групи азетидину, імідазолідину, морфоліну, (1,4)-оксазепану або піролідину, або

R^{11} і R^{12} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють кільце, вибране з азетидину, імідазолідину, морфоліну, (1,4)-оксазепану, піперазину, піперидину, піролідину або тіоморфоліну,

R^{13} являє собою фтор, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-R^{10}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{R}^{20}$, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ -циклоалкіл, $-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ -алкілен- $\text{O}-R^{10}$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{S}-R^{10}$, $-\text{SO}_2-R^{10}$ або $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -перфторалкіл,

R^{33} являє собою фтор, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-R^{10}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{R}^{20}$, $-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ -алкілен- $\text{O}-R^{10}$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{S}-R^{10}$, $-\text{SO}_2-R^{10}$ або $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -перфторалкіл,

R^{10} і R^{20} являють собою, незалежно один від одного, водень, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -алкіл або $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -перфторалкіл,

R^{15} і R^{16} являють собою, незалежно один від одного, водень, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -алкіл або разом утворюють кільце, вибране з циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу або циклогексилу, де кожне кільце є незаміщеним або заміщеним від 1 до 3 R^{10} , і

R^{17} являє собою $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -алкіл, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -алкіл- OH , $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -алкіл- $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -алкіл, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -алкіл- $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -алкіл- (C_3-C_8) -циклоалкіл, $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ -алкіл- (C_3-C_8) -циклоалкіл, де зазначене циклоалкільне кільце є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 $-\text{OH}$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -алкілом або R^{10} .

7. Сполука формули I за пп. 1-6, де

R^0 являє собою

1) піридил або бензотіофеніл, де піридил або бензотіофеніл є незаміщеним або моно- або дизаміщеним, незалежно один від одного, R^8 , або

2) гетероцикліл, вибраний з тієнілу, тіадіазолілу, ізоксазолілу й тiazолілу, де зазначений гетероцикліл є заміщеним залишком, вибраним з тієнілу, 2-тієнілу й 3-тієнілу, де зазначений залишок є незаміщеним або моно- або дизаміщеним, незалежно один від одного, R^8 ,

R^8 являє собою F , Cl , Br , $-\text{OCH}_3$ або $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, підструктура D являє собою піридил і є незаміщеною або заміщеною 1, 2, 3, або 4 R^3 , або заміщеною 1 або 2 $=\text{O}$,

Q являє собою $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ або метилен,

R^1 являє собою атом водню,

R^2 являє собою прямий зв'язок,

R^{14} являє собою фтор, хлор, $=\text{O}$, метил, етил або $-\text{NH}_2$,

V являє собою піперидин, де піперидин є незаміщеним або моно- або дизаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} ,

G являє собою прямий зв'язок,

M являє собою атом водню, (C_2-C_4) -алкіл, ізопропіл або піридил, де залишок є незаміщеним або моно- або дизаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} ,

R^3 являє собою

1) атом водню,

2) фтор, хлор,

3) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,

4) $-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ -алкілен- $\text{O}-R^{19}$, де R^{19} являє собою

a) атом водню,

b) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,

5) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -алкілен- $\text{C}(\text{O})-\text{O}-R^{11}$, або

6) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -алкілен- $\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{R}^{12}$,

R^{11} і R^{12} , незалежно один від одного, є однаковими або різними і являють собою

1) атом водню або

2) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} , або

R^{11} і R^{12} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть утворювати кільце, вибране з азетидину, імідазолідину, морфоліну, (1,4)-оксазепану, піперазину, піперидину, піролідину або тіоморфоліну,

R^{13} являє собою фтор, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-R^{10}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{R}^{20}$ або $-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ -алкілен- $\text{O}-R^{10}$,

R^{10} і R^{20} являють собою, незалежно один від одного, водень, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -алкіл або $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -перфторалкіл.

8. Сполука формули I за будь-яким одним з пп. 1-7, де сполука формули I являє собою:

(1-ізопропілпіперидин-4-іл)амід 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-1H-пірол[2,3-b]піридин-2-карбонової кислоти,

складний метиловий ефір 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-2-(1-ізопропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-5-карбонової кислоти,

1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-2-(1-ізопропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-5-карбонову кислоту,

5-амід 2-[(1-ізопропілпіперидин-4-іл)амід] 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-1H-пірол[2,3-b]піридин-2,5-дикарбонової кислоти,

(1-ізопропілпіперидин-4-іл)амід 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-1H-пірол[3,2-b]піридин-2-карбонової кислоти,

1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-2-(1-ізопропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-1H-пірол[3,2-b]піридин-5-карбонову кислоту,

(1-ізопропілпіперидин-4-іл)амід 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-5-оксо-4,5-дигідро-1H-пірол[3,2-b]піперидин-2-карбонової кислоти,

складний метиловий ефір 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-2-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,4]біпіридиніл-4-ілкарбамоїл)-1H-пірол[3,2-b]піридин-5-карбонової кислоти,

1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-2-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,4]біпіридиніл-4-ілкарбамоїл)-1H-пірол[3,2-b]піридин-5-карбонову кислоту,

(1-ізопропілпіперидин-4-іл)амід 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-5-(2-метоксіетокси)-1H-пірол[2,3-c]піридин-2-карбонової кислоти,

(1-ізопропілпіперидин-4-іл)амід 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-5-(2-гідроксіетокси)-1H-пірол[2,3-c]піридин-2-карбонової кислоти,

(1-ізопропілпіперидин-4-іл)амід 1-[(5-хлорпіридин-2-ілкарбамоїл)метил]-5-(2-метоксіетокси)-1H-пірол[2,3-c]піридин-2-карбонової кислоти,

(1-ізопропілпіперидин-4-іл)амід 1-[(5-хлорпіридин-2-ілкарбамоїл)метил]-5-(2-гідроксіетокси)-1H-пірол[2,3-c]піридин-2-карбонової кислоти,

47

(1-ізопропілпіперидин-4-іл)амід
хлорбензо[b]тіофен-2-ілметил)-5-(2-
метоксіетокси)-1Н-пірол[2,3-с]піридин-2-
карбонової кислоти або
(1-ізопропілпіперидин-4-іл)амід
хлорбензо[b]тіофен-2-ілметил)-5-(2-
гідроксіетокси)-1Н-пірол[2,3-с]піридин-2-
карбонової кислоти.

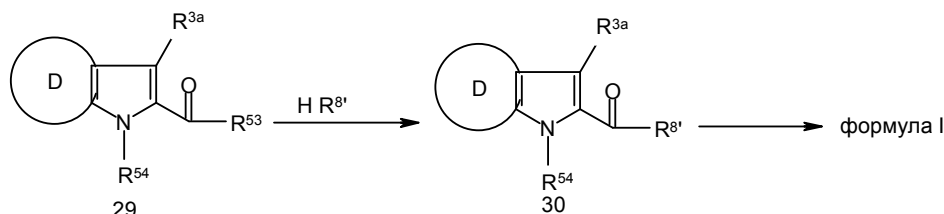
86767

1-[(6-

1-[(6-

48

9. Спосіб одержання сполуки формули I за будь-
яким одним з пп. 1-8, в якому здійснюють конденса-
цію сполуки формули 29 із сполукою формули
HR⁸ з одержанням сполуки формули 30, і
необов'язково перетворення сполуки формули 30
в сполуку формули I



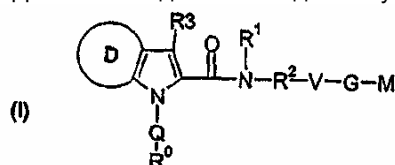
де залишок R⁸ має значення -N(R¹)-R²-V-G-M, як
зазначено в пп. 1-8, але де функціональна група
R⁸ може також бути присутньою у формі груп, які
надалі трансформуються в кінцеві функціональні
групи, що є присутніми в -N(R¹)-R²-V-G-M, і де за-
лишок R⁵⁴ означає групу -Q-R⁰ або може означати
групу, що надалі трансформується в групу -Q-R⁰, і
де група -C(O)-R⁵³ може являти собою групу кар-
бонової кислоти або її похідних, і де групи R^{3a} у
формулах 29 і 30 мають відповідні визначення R³ у
формулі I, як визначено в пп. 1-7, або функціона-
льні групи в них можуть також бути присутніми у
захищеній формі або у формі груп-попередників.

10. Фармацевтичний препарат, який містить що-
найменше одну сполуку формули I за будь-яким
одним з пп. 1-8 у всіх її стереоізомерних формах і
її сумішах у будь-якому співвідношенні й/або її
фізіологічно прийнятні солі й фармацевтично при-
йнятний носій.

11. Застосування сполуки формули I за будь-яким
одним з пп. 1-8 у всіх її стереоізомерних формах і
її сумішах у будь-якому співвідношенні й/або її
фізіологічно прийнятних солей для виготовлення
лікарських засобів для лікування аномального фо-
рмування тромбу, гострого інфаркту міокарда, се-
рцево-судинних розладів, нестабільної стенокар-

дії, тромбоемболії, гострої оклюзії судин,
пов'язаної із тромболітичною терапією або через-
шкірною транслюмінальною коронарною ангіопла-
стиком (PTCA), транзиторних ішемічних нападів,
інсульту, переміжної кульгавості, аортокоронарно-
го шунтування коронарних або периферичних ар-
терій, звуження просвіту судин, рестенозу після
коронарної або венозної ангіопластики, підтримки
прохідності судинного доступу у пацієнтів, що одер-
жують тривалий гемодіаліз, патологічного утво-
рення тромбу, що відбувається у венах нижніх
кінцівок, після операцій на черевній порожнині,
колінному або тазостегновому суглобі, ризику
тромбоемболії легеневої артерії або дисемінова-
ної системної внутрішньосудинної коагулопатії, що
виникає в судинній системі, під час септичного
шоку, вірусних інфекцій або раку, для фібринолізу
або лікування коронарної хвороби серця, інфаркту
міокарда, стенокардії, рестенозу судин, напри-
клад, рестенозу після ангіопластики, подібної
PTCA, респіраторного дистрес-синдрому дорос-
лих, багатоорганної недостатності й розладу у
вигляді дисемінованого внутрішньосудинного зсі-
дання, тромбозу глибоких вен або проксимальних
вен, що може виникнути після операції.

Даний винахід належить до сполук формули I:



де R⁰; R¹; R²; R³; Q; V; G і M мають значення,
зазначені нижче. Сполуки формули I являють со-
бою цінні фармакологічно активні сполуки. Вони
проявляють сильний антитромботичний ефект і
придатні, наприклад, для лікування й профілактики
серцево-судинних розладів, подібних тромбоем-
болічним захворюванням або рестенозам. Вони
являють собою оборотно діючі інгібітори фермен-
тів згортання крові фактора Ха (FXa) і/або фактора
VIIa (FVIIa), і можуть загалом застосовуватися при

станах, при яких присутня небажана активність
фактора Ха й/або фактора VIIa, або для лікування
або запобігання яким передбачається інгібування
фактора Ха й/або фактора VIIa. Винахід, крім того,
стосується до способів одержання сполук форму-
ли I, їх застосування, зокрема, як активних інгреді-
єнтів у фармацевтичних засобах і до фармацевтич-
них препаратів, що їх містять.

Нормальний гемостаз є результатом складно-
го балансу між процесом ініціації, утворення тром-
бу й розчинення тромбу. Складні взаємодії між
клітинами крові, специфічними білками плазми й
судинною поверхнею підтримують плинність крові
доти, поки не відбувається ушкодження й втрата
крові (EP-A-987274). Багато істотних патологічних
станів пов'язано з аномальним гемостазом. На-
приклад, локальне формування тромбу внаслідок
розриву атеросклеротичної бляшки є основною

причиною гострого інфаркту міокарда й нестабільної стенокардії. Лікування оклюзивного коронарного тромбу або тромболітичною терапією, або чerezшкірною ангіопластикою може супроводжуватися гострим тромботичним повторним закриттям ураженої судини.

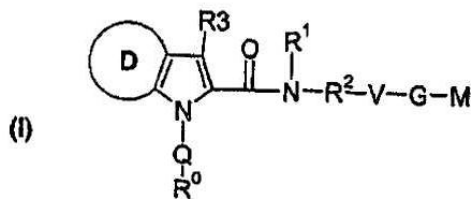
Зберігається потреба в безпечних і ефективних антикоагулянтах для обмеження або запобігання утворенню тромбу. Найбільш бажано створити засоби, які інгібують згортання, не роблячи прямої інгібуючої дії на тромбін, але шляхом інгібування інших стадій у каскаді згортаності, подібних активності фактора Ха й/або фактора VIIa. У даний час вважається, що інгібітори фактора Ха пов'язані з більш низьким ризиком кровотечі, ніж інгібітори тромбіну (A.E.P.Adang & J.B.M.Rewinkel, *Drugs of the Future* 2000, 25, 369-383).

Специфічні для фактора Ха інгібітори згортання крові з низькою молекулярною масою, які ефективні, але не викликають небажаних побічних ефектів, були описані, наприклад, у документі WO-A-95/29189. Однак крім ефективності як специфічного для фактора Ха інгібітору згортання крові, бажано, щоб такі інгібітори також мали додаткові переважні властивості, наприклад, стійкість у плазмі й печінці й вибірковість, у порівнянні з іншими протеазами серину, інгібування яких не передбачається, такими як тромбін. Зберігається потреба в додаткових специфічних для фактора Ха інгібіторах згортання крові з низькою молекулярною масою, які ефективні, а також мають зазначені вище переваги.

Специфічне інгібування каталітичного комплексу фактора VIIa/тканинного фактора з використанням моноклональних антитіл (WO-A-92/06711) або білка, такого як фактор VIIa, інактивованого хлорметилкетонем (WO-A-96/12800, WO-A-97/47651), являє собою дуже ефективний засіб боротьби з утворенням тромбу, викликаним гострим ушкодженням артерій або із тромботичними ускладненнями, пов'язаними з бактеріальною септицемією. Є також експериментальний доказ, який свідчить про те, що інгібування фактора VIIa/тканинного фактора інгібує рестеноз після балонної ангіопластики. Дослідження кровотечі, проведені в бабуїнів, указують на те, що інгібування комплексу фактора VIIa/тканинного фактора має самий широкий діапазон безпеки відносно терапевтичної ефективності й ризику кровотечі будь-якого випробуваного підходу з використанням антикоагулянтів, включаючи інгібування тромбіну, тромбоцитів і фактора Ха. Певні інгібітори фактора VIIa були вже описані. У документі EP-A-987274, наприклад, розкриваються сполуки, що містять трипептидну одиницю, які інгібують фактор VIIa. Однак профіль властивостей цих сполук ще не ідеальний, і зберігається потреба в подальших інгібіторах згортаності крові, що мають низьку молекулярну масу, інгібуючих фактор VIIa.

Даний винахід задовольняє ці потреби надання нових сполук формули I, які проявляють більш високу інгібуючу активність відносно фактора Ха/фактора VIIa і являють собою сприятливі засоби з високою біологічною доступністю.

1. Таким чином, даний винахід належить до сполук формули I



де R^0 являє собою

1) моноциклічний або біциклічний 6-14-членний арил, де арил є моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R8,

2) моноциклічний або біциклічний 4-15-членний гетероциклі, вибраний з групи бензимидазолілу, 1,3-бензодіоксолілу, бензофуранілу, бензоксазолілу, бензотіазолілу, бензотіофенілу, цинолінілу, хроманілу, індазолілу, індолілу, ізохроманілу, ізоіндолілу, ізохінолінілу, фенілпіридилу, фталазинілу, птеридинілу, пуринілу, піридилу, піридоімідазолілу, піридопіридинілу, піридопиримідинілу, піримідинілу, хіназолінілу, хінолілу, хіноксалінілу або 1,4,5,6-тетрагідропіридазинілу, де зазначений гетероциклі є моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R8, або

3) моноциклічний або біциклічний 4-15-членний гетероциклі, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибраних з азоту, сірки або кисню, де зазначений гетероциклі є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R8, і який є додатково заміщеним моноциклічним або біциклічним 4-15-членним гетероциклілом, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибраних з азоту, сірки або кисню, де

гетероциклі є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R8, R8 являє собою

- 1) галоген,
- 2) $-NO_2$,
- 3) $-CN$,
- 4) $-C(O)-NH_2$,
- 5) $-OH$,
- 6) $-NH_2$,
- 7) $-O-CF_3$,

8) моноциклічний або біциклічний 6-14-членний арил, де арил є моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, галогеном або $-O-(C_1-C_8)$ -алкілом,

9) $-(C_1-C_8)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, галогеном, NH_2 , $-OH$ або метоксизалишком,

10) $-O-(C_1-C_8)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, галогеном, NH_2 , $-OH$ або метоксизалишком,

- 11) $-SO_2-CH_3$ або
- 12) $-SO_2-CF_3$,

за умови, що R8 являє собою щонайменше один з галогену, $-C(O)-NH_2$ або $-O-(C_1-C_8)$ -алкільного залишку, якщо R^0 являє собою моноциклічний або біциклічний 6-14-членний арил, підструктура



у формулі I являє собою

4-8-членну насичену, частково ненасичену або ароматичну циклічну групу, що містить 0, 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибрані з азоту, сірки або кисню, незаміщену або заміщену 1, 2, 3, 4, 5 або 6 R3, або заміщену 1 або 2 =O, за умови, що зазначена циклічна група не є фенільним залишком,

Q являє собою прямий зв'язок, $-(C_0-C_2)$ -алкеніл- $C(O)-NR^{10}$ -, $-NR^{10}-C(O)-NR^{10}$ -, $-NR^{10}-C(O)$ -, $-SO_2$ -, $-(C_1-C_6)$ -алкілен, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}$ -, $-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}$ -, $-(CH_2)_m$ -, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$ -, $-(C_2-C_3)$ -алкілен- $O-(C_0-C_3)$ -алкілен, $-(C_2-C_3)$ -алкілен- $S(O)_2$ -, $-(C_2-C_3)$ -алкілен- $S(O)_2$ -, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n$ -, $-(C_2-C_3)$ -алкілен- $S(O)_2-NH-(R^{10})$ -, $-(C_2-C_3)$ -алкілен- $N-(R^{10})$ - або $-(C_0-C_3)$ -алкілен- $C(O)-O-(CH_2)_m$ -,

де R^{10} має значення, визначені нижче, і n і m незалежно один від одного є однаковими або різними і являють собою цілі числа 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6, де алкіленові залишки, які утворені $-(CH_2)_m$ - або $-(CH_2)_n$ -, є незаміщеними або моно-, ди- або тризаміщеними, незалежно один від одного, галогеном, $-NH_2$ або $-OH$; або $-(C_3-C_6)$ -циклоалкіленом, де циклоалкілен є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, галогеном, $-NH_2$ або $-OH$;

R^1 являє собою атом водню, $-(C_1-C_4)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або заміщеним 1-3 рази R^{13} ; $-(C_1-C_3)$ -алкілен- $C(O)-NH-R^0$ -, $-(C_1-C_3)$ -алкілен- $C(O)-O-R^{10}$ -, моноциклічний або біциклічний 6-14-членний арил, де арил є моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^8 , де R^8 має значення, визначені вище; моноциклічний або біциклічний 4-15-членний гетероцикліл, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибраних з азоту, сірки або кисню; $-(C_1-C_3)$ -перфторалкілен, $-(C_1-C_3)$ -алкілен- $S(O)-(C_1-C_4)$ -алкіл, $-(C_1-C_3)$ -алкілен- $S(O)_2-(C_1-C_3)$ -алкіл, $-(C_1-C_3)$ -алкілен- $S(O)_2-N(R^4)-R^5$ -, (C_1-C_3) -алкілен- $O-(C_1-C_4)$ -алкіл, $-(C_0-C_3)$ -алкілен- (C_3-C_8) -циклоалкіл, або $-(C_0-C_3)$ -алкілен-het, де het являє собою 3-7-членний циклічний залишок, що містить до 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибраних з азоту, сірки або кисню, де зазначений циклічний залишок є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} ,

R^4 і R^5 незалежно один від одного і є однаковими або різними і являють собою атом водню або $-(C_1-C_4)$ -алкіл,

R^2 являє собою прямий зв'язок або $-(C_1-C_4)$ -алкілен, або

R^1 і R^3 разом з атомами, з якими вони зв'язані, можуть утворити 6-8-членну циклічну групу, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибраних з азоту, сірки або кисню, де зазначена циклічна група є незаміщеною або моно-, ди- або тризаміщеною, незалежно один від одного, R^{14} , або

R^1-N-R^2-V можуть утворити 4-7-членну циклічну групу, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибраних з азоту, сірки або кисню, де зазначена циклічна група є незаміщеною або моно-, ди- або тризаміщеною, незалежно один від одного, ще одним R^{14} ,

R^{14} являє собою галоген, $-OH$, $=O$, $-(C_1-C_8)$ -алкіл, $-(C_1-C_4)$ -алкокси, $-NO_2$ -, $-C(O)-OH$ -, $-CN$ -,

NH_2 -, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -алкіл, $-(C_0-C_8)$ -алкіл- $SO_2-(C_1-C_4)$ -алкіл, $-(C_0-C_8)$ -алкіл- $SO_2-(C_1-C_3)$ -перфторалкіл, $-(C_0-C_8)$ -алкіл- $SO_2-N(R^{18})-R^{21}$ -, $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -алкіл, $-C(O)-N-[(C_1-C_8)$ -алкіл] $_2$ -, $NR^{18}-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -алкіл, $-C(O)-NH_2$ -, $-S-R^{18}$ -, або $NR^{18}-C(O)-NH-[(C_1-C_8)$ -алкіл] $_2$ -,

де R^{18} і R^{21} являють собою, незалежно один від одного, атом водню, $-(C_1-C_3)$ -перфторалкіл або $-(C_1-C_6)$ -алкіл, V являє собою

1) 3-7-членний циклічний залишок, що містить 1-4 гетероатоми, вибрані з азоту, сірки або кисню, де зазначений циклічний залишок є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} ,

2) 6-14-членний арил, де арил є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} , або

3) моноциклічний або біциклічний 4-15-членний гетероцикліл, де зазначений гетероцикліл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} ,

G являє собою прямий зв'язок, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m$ -, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)-SO_2-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)-S-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-NR^{10}$ -, $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$ або $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n$ -,

n і m незалежно один від одного є однаковими або різними і являють собою цілі числа 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6,

M являє собою

1) атом водню,

2) $-(C_1-C_8)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} ,

3) $-C(O)-N(R^{11})-R^{12}$,

4) $-(CH_2)_m-NR^{10}$ -,

5) 6-14-членний арил, де арил є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} ,

6) моноциклічний або біциклічний 4-15-членний гетероцикліл, де гетероцикліл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} ,

7) $-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл, де зазначений циклоалкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} ,

8) 3-7-членний циклічний залишок, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибрані з азоту, сірки або кисню, де зазначений циклічний залишок є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} , де R^{14} має значення, визначені вище,

R^3 являє собою

1) атом водню,

2) галоген,

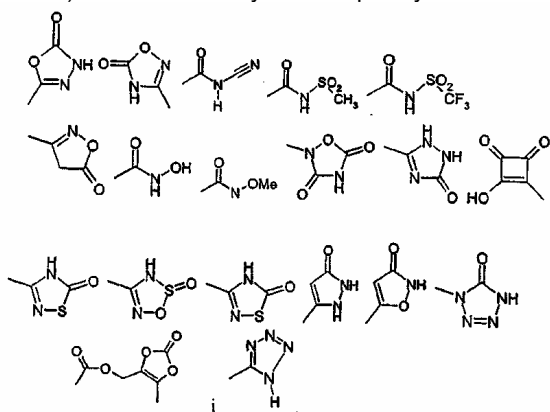
3) $-(C_1-C_4)$ -алкіл, де зазначений алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,

4) $-(C_1-C_3)$ -перфторалкіл,

5) феніл, де феніл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,

6) $-(C_0-C_4)$ -алкілен-О- R_{19} , де R_{19} являє собою

- a) атом водню,
- b) $-(C_1-C_4)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R_{13} ,
- c) $-CF_3$ або
- d) $-CHF_2$,
- 7) $-NO_2$,
- 8) $-CN$,
- 9) $-SO_s-R^{11}$, де s дорівнює 1 або 2,
- 10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, де t дорівнює 1 або 2,
- 11) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $C(O)-R^{11}$,
- 12) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $C(O)-O-R^{11}$,
- 13) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $C(O)-N(R^{11})-R^{12}$,
- 14) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $N(R^{11})-R^{12}$,
- 15) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$,
- 16) $-S-R^{10}$,
- 17) $-(C_0-C_2)$ -алкілен- $C(O)-O-(C_2-C_4)$ -алкілен- $O-C(O)-(C_1-C_4)$ -алкіл,
- 18) $-C(O)-O-C(R_{15}, R_{16})-O-C(O)-R_{17}$,
- 19) $-(C_0-C_2)$ -алкілен- $C(O)-O-(C_2-C_4)$ -алкілен- $O-C(O)-O-(C_1-C_6)$ -алкіл,
- 20) $-C(O)-O-C(R_{15}, R_{16})-O-C(O)-O-R_{17}$,
- 21) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- (C_6-C_{14}) -арил, де арил є моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R_{13} ,
- 22) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- (C_4-C_{15}) -гетероцикліл, де гетероцикліл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R_{13} ,
- 23) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- (C_3-C_8) -циклоалкіл, де циклоалкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R_{13} ,
- 24) $-(C_0-C_4)$ -алкілен-het, де het є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R_{13} ,
- 25) $-(C_0-C_3)$ -алкілен- $O-CH_2-(C_1-C_3)$ -перфторалкілен- $CH_2-O-(C_0-C_4)$ -алкіл,
- 26) $-SO_w-N(R^{11})-R^{13}$, де w дорівнює 1 або 2,
- 27) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $C(O)-N(R^{11})-R^{13}$,
- 28) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $(R^{11})-R^{13}$, або
- 29) залишок з наступного переліку



де Me являє собою метил, або якщо 2 залишки $-OR_{19}$ приєднані до сусідніх атомів, вони можуть утворювати разом з атомами, до яких вони приєднані, 5- або 6-членне кільце, що є незаміщеним або заміщеним від 1 до 4 R_{13} ,

R_{11} і R_{12} незалежно один від одного є однаковими або різними і являють собою

- 1) атом водню,

2) $-(C_1-C_6)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R_{13} ,

3) $-(C_0-C_3)$ -алкіл- (C_3-C_6) -циклоалкіл,

4) $-SO_t-R^{10}$, де t дорівнює 1 або 2,

5) $-(C_0-C_6)$ -алкіл- (C_6-C_{14}) -арил, де алкіл і арил, незалежно один від одного, є незаміщеними або моно-, ди- або тризаміщеними R_{13} ,

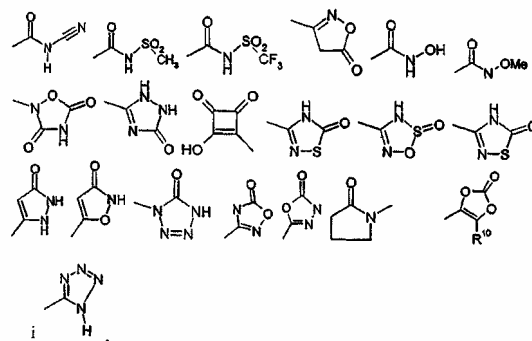
6) $-(C_1-C_3)$ -перфторалкіл,

7) $-O-R^{17}$, або

8) $-(C_0-C_6)$ -алкіл- (C_4-C_{15}) -гетероцикліл, де алкіл і гетероцикліл мають значення, визначені вище, і є, незалежно один від одного, незаміщеними або моно-, ди- або тризаміщеними R_{13} , або

R_{11} і R_{12} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють 4-7-членне моноциклічне гетероциклічне кільце, яке, на додаток до атома азоту, може містити 1 або 2 однакових або різних кільцевих гетероатомів, вибраних з кисню, сірки й азоту; де зазначене гетероциклічне кільце є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R_{13} ,

R_{13} являє собою галоген, $-NO_2$, $-CN$, $=O$, $-OH$, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, $-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл, $-(C_0-C_3)$ -алкілен- $O-R^{10}$, $-Si(CH_3)_3$, $-N(R^{10})-S(O)_u-R^{10}$, де u дорівнює 1 або 2, $-S-R^{10}$, $-SO_t-R^{10}$, де t дорівнює 1 або 2, $-S(O)_v-N(R^{10})-R^{20}$, де v дорівнює 1 або 2, $-C(O)-R^{10}$, $-(C_1-C_8)$ -алкіл, $-(C_1-C_8)$ -алкокси, феніл, фенілокси, $O-CF_3$, $-(C_0-C_4)-C(O)-O-C(R_{15}, R_{16})-O-C(O)-R_{17}$, $-(C_1-C_4)$ -алкоксифеніл, $-(C_0-C_4)$ -алкіл- $C(O)-O-(R_{15}, R_{16})-C(O)-R_{17}$, $-(C_1-C_3)$ -перфторалкіл, $-O-R_{15}$, $-NH-C(O)-NH-R^{10}$, $-NH-C(O)-O-R^{10}$, або залишок з наступного переліку



де Me являє собою метил,

R^{10} і R^{20} являють собою, незалежно один від одного, водень, $-(C_1-C_6)$ -алкіл, $-(C_0-C_4)$ -алкіл- OH , $-(C_0-C_4)$ -алкіл- $O-(C_1-C_4)$ -алкіл або $-(C_1-C_3)$ -перфторалкіл,

R_{15} і R_{16} являють собою, незалежно один від одного, водень, $-(C_1-C_6)$ -алкіл, або разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, можуть утворювати 3-6-членне карбоциклічне кільце, що є незаміщеним або заміщеним від 1 до 3 R^{10} , і

R_{17} являє собою $-(C_1-C_6)$ -алкіл, $-(C_1-C_6)$ -алкіл- OH , $-(C_1-C_6)$ -алкіл- $O-(C_1-C_6)$ -алкіл, $-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл, $-(C_1-C_6)$ -алкіл- $O-(C_1-C_8)$ -алкіл- (C_3-C_8) -циклоалкіл, $-(C_1-C_6)$ -алкіл- (C_3-C_8) -циклоалкіл, де зазначене циклоалкільне кільце є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 $-OH$,

$-O-(C_1-C_4)$ -алкіл або R^{10} ,

у всіх її стереоізомерних формах у будь-якому співвідношенні і її фізіологічно прийнятні солі.

2. Таким чином, даний винахід належить до сполуки формули I, де

R^0 являє собою

1) моноциклічний або біциклічний 6-14-членний арил, вибраний з фенілу, нафтілу, біфенілілу, антрилу або флуоренілу, де арил є моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R_8 ,

2) гетероцикліл, вибраний з бензimidазолілу, 1,3-бензодіоксолілу, бензофуранілу, бензоксазолілу, бензотіазолілу, бензотіофенілу, цинолінілу, хроманілу, індазолілу, індолілу, ізохроманілу, ізoіндолілу, ізохінолінілу, фенілпіридилу, фталазинілу, птеридинілу, пуринілу, піридилу, піридоimidазолілу, піридопіридинілу, піридопіримідинілу, піримідинілу, хіназолінілу, хінолілу, хіноксалінілу або 1,4,5,6-тетрагідропіридазинілу, де зазначений гетероцикліл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R_8 , або

3) гетероцикліл, де гетероцикліл вибраний із групи, що складається з акридинілу, азабензimidазолілу, азаспіродеканілу, азеінілу, азетидинілу, азиридинілу, бензimidазолілу, бензофуранілу, бензотіофуранілу, бензотіофенілу, бензоксазолілу, бензтіазолілу, бензтриазолілу, бензтетразолілу, бензізоксазолілу, бензізотіазолілу, карбазолілу, 4ан-карбазолілу, карболінілу, хроманілу, хроменілу, цинолінілу, декагідрохінолінілу, 4,5-дигідрооксазолінілу, діоксазолілу, діоксазинілу, 1,3-діоксоланілу, 1,3-діоксоленілу, 6H-1,5,2-дитіазинілу, дигідрофтор[2,3-b]-тетрагідрофуранілу, фуранілу, фуразанілу, imідазолідинілу, imідазолінілу, imідазолілу, 1H-індазолілу, індолінілу, індолізинілу, індолілу, 3H-індолілу, ізобензофуранілу, ізохроманілу, ізoіндазолілу, ізoіндолінілу, ізoіндолілу, ізохінолінілу, ізoтіазолілу, ізотіазолідинілу, ізотіазолінілу, ізоксазолілу, ізоксазолінілу, ізоксазолідинілу, 2-ізоксазолінілу, кетопіперазинілу, морфолінілу, нафтиридинілу, октагідроізохінолінілу, оксадіазолілу, 1,2,3-оксадіазолілу, 1,2,4-оксадіазолілу, 1,2,5-оксадіазолілу, 1, 3, 4-оксадіазолілу, 1,2-оксатієпанілу, 1,2-оксатіоланілу, 1,4-оксазепанілу, 1,2-оксазинілу, 1,3-оксазинілу, 1,4-оксазинілу, оксазолідинілу, оксазолінілу, оксазолілу, фенантридинілу, фенантролінілу, феназинілу, фенотіазинілу, феноксатиинілу, феноксазинілу, фталазинілу, піперазинілу, піперидинілу, птеридинілу, пуринілу, піранілу, піразинілу, піразолідинілу, піразолінілу, піразолілу, піридазинілу, піридооксазолілу, піридоimidазолілу, піридотіазолілу, піридилу, піримідинілу, піролідинілу, піролідинонілу, піролінілу, 2H-піролілу, 2H-піролінілу, піролілу, хіназолінілу, хінолінілу, 4H-хінолізинілу, хіноксалінілу, хінуклідинілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідроізохінолінілу, тетрагідрохінолінілу, 1,4,5,6-тетрагідропіридазинілу, тетрагідропіридинілу, тетрагідротіофенілу, тетразинілу, тетразолілу, 6H-1,2,5-тіадіазинілу, 1,2,3-тіадіазолілу, 1,2,4-тіадіазолілу, 1,2,5-тіадіазолілу, 1,3,4-тіадіазолілу, тіантренілу, 1,2-тіазинілу, 1,3-тіазинілу, 1,4-тіазинілу, 1,3-тіазолілу, тіазолілу, тіазолідинілу, тієнілу, тієтанілу, тієнотіазолілу, тієнооксазолілу, тієноimidазолілу, тієтанілу, тіоморфолінілу, тіофенолілу, тіофенілу, тіопіранілу, 1,2,3-триазинілу, 1,2,4-триазинілу, 1,3,5-триазинілу, 1,2,3-триазолілу, 1,2,4-триазолілу, 1,2,5-триазолілу, 1,3,4-триазолілу й ксантенілу,

триазинілу, 1,2,4-триазинілу, 1,3,5-триазинілу, 1,2,3-триазолілу, 1,2,4-триазолілу, 1,2,5-триазолілу, 1,3,4-триазолілу й ксантенілу,

де зазначений гетероцикліл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R_8 , і

який додатково заміщений гетероциклілом, вибраним із групи, що складає з акридинілу, азабензimidазолілу, азаспіродеканілу, азеінілу, азетидинілу, азиридинілу, бензimidазолілу, бензофуранілу, бензотіофуранілу, бензотіофенілу, бензоксазолілу, бензтіазолілу, бензтриазолілу, бензтетразолілу, бензізоксазолілу, бензізотіазолілу, карбазолілу, 4ан-карбазолілу, карболінілу, хроманілу, хроменілу, цинолінілу, декагідрохінолінілу, 4,5-дигідрооксазолінілу, діоксазолілу, діоксазинілу, 1,3-діоксоланілу, 1,3-діоксоленілу, 6H-1,5,2-дитіазинілу, дигідрофтор[2,3-b]-тетрагідрофуранілу, фуранілу, фуразанілу, imідазолідинілу, imідазолінілу, imідазолілу, 1H-індазолілу, індолінілу, індолізинілу, індолілу, 3H-індолілу, ізобензофуранілу, ізохроманілу, ізoіндазолілу, ізoіндолінілу, ізoіндолілу, ізохінолінілу, ізoтіазолілу, ізотіазолідинілу, ізотіазолінілу, ізоксазолілу, ізоксазолінілу, ізоксазолідинілу, 2-ізоксазолінілу, кетопіперазинілу, морфолінілу, нафтиридинілу, октагідроізохінолінілу, оксадіазолілу, 1,2,3-оксадіазолілу, 1,2,4-оксадіазолілу, 1,2,5-оксадіазолілу, 1,3,4-оксадіазолілу, 1,2-оксатієпанілу, 1,2-оксатіоланілу, 1,4-оксазепанілу, 1,2-оксазинілу, 1,3-оксазинілу, 1,4-оксазинілу, оксазолідинілу, оксазолінілу, оксазолілу, фенантридинілу, фенантролінілу, феназинілу, фенотіазинілу, феноксатиинілу, феноксазинілу, фталазинілу, піперазинілу, піперидинілу, птеридинілу, пуринілу, піранілу, піразинілу, піразолідинілу, піразолінілу, піразолілу, піридазинілу, піридооксазолілу, піридоimidазолілу, піридотіазолілу, піридилу, піримідинілу, піролідинілу, піролідинонілу, піролінілу, 2H-піролілу, 2H-піролінілу, піролілу, хіназолінілу, хінолінілу, 4H-хінолізинілу, хіноксалінілу, хінуклідинілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідроізохінолінілу, тетрагідрохінолінілу, 1,4,5,6-тетрагідропіридазинілу, тетрагідропіридинілу, тетрагідротіофенілу, тетразинілу, тетразолілу, 6H-1,2,5-тіадіазинілу, 1,2,3-тіадіазолілу, 1,2,4-тіадіазолілу, 1,2,5-тіадіазолілу, 1,3,4-тіадіазолілу, тіантренілу, 1,2-тіазинілу, 1,3-тіазинілу, 1,4-тіазинілу, 1,3-тіазолілу, тіазолілу, тіазолідинілу, тієнілу, тієтанілу, тієнотіазолілу, тієнооксазолілу, тієноimidазолілу, тієтанілу, тіоморфолінілу, тіофенолілу, тіофенілу, тіопіранілу, 1,2,3-триазинілу, 1,2,4-триазинілу, 1,3,5-триазинілу, 1,2,3-триазолілу, 1,2,4-триазолілу, 1,2,5-триазолілу, 1,3,4-триазолілу й ксантенілу,

де гетероцикліл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R_8 ,

R_8 являє собою

- 1) галоген,
- 2) $-NO_2$,
- 3) $-CN$,
- 4) $-C(O)-NH_2$,
- 5) $-OH$,
- 6) $-NH_2$;
- 7) $-O-CF_3$,

8) моноциклічний або біциклічний 6-14-членний арил, де арил має значення, визначені вище, і арил є моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, галогеном або $-O-(C_1-C_8)$ -алкілом,

9) $-(C_1-C_8)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, галогеном, NH_2 , $-OH$ або метоксизалишком, або

10) $-O-(C_1-C_8)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, галогеном, NH_2 , $-OH$ або метоксизалишком,

11) $-SO_2-CH_3$, або

12) $-SO_2-CF_3$,

за умови, що R8 являє собою щонайменше один з галогену, $-C(O)-NH_2$ або $-O-(C_1-C_8)$ -алкільного залишку, якщо R^0 являє собою моноциклічний або біциклічний 6-14-членний арил, де арил має значення, визначені вище,

підструктура D являє собою залишок, вибраний із групи, що складає з азетидину, азетину, азокану, азокан-2-ону, циклобутилу, циклооктану, циклооктену, циклопентилу, циклогексилу, циклогептилу, циклооктилу, 1,4-діазепану, 1,2-діазепіну, 1,3-діазепіну, 1,4-діазепіну, [1,4]діазокану, [1,2]діазокан-3-ону, [1,3]діазокан-2-ону, діоксазолу, діоксазину, діоксолу, 1,3-діоксолу, 1,3-діоксолану, фурану, імідазолу, імідазоліну, імідазолідину, ізотіазолу, ізотіазолідину, ізотіазоліну, ізоксазолу, ізоксазоліну, ізоксазолідину, 2-ізоксазоліну, кетопіперазину, морфоліну, 1,2-оксатієпану, 1,2-оксатіолану, 1,2-оксазину, 1,3-оксазину, 1,4-оксазину, оксазолу, [1,4]оксазокану, [1,3]оксазокан-2-ону, оксетану, оксокану, оксокан-2-ону, піперазину, піперидину, пірану, піразину, піразолу, піразоліну, піразолідину, піридазину, піридину, піримідину, піролу, піролідіну, піролідінону, піроліну, 5,6,7,8-тетрагідро-1H-азоцин-2-ону, тетрагідрофурану, тетрагідропірану, тетрагідропіридину, тетразину, тіадіазину, тіадіазолу, 1,2-тіазину, 1,3-тіазину, 1,4-тіазину, 1,3-тіазолу, тіазолу, тіазолідину, тіазоліну, тіетану, тискану, тіокан-1,1-діоксиду, тіокан-1-оксиду, тіокан-2-ону, тіоморфоліну, тіофену, тіопірану, 1,2,3-тріазину, 1,2,4-тріазину, 1,3,5-тріазину, 1,2,3-тріазолу або 1,2,4-тріазолу, і є незаміщеним або заміщеним від 1 до 6 R3, або заміщеним 1 або 2 =O,

Q являє собою прямий зв'язок, $-(C_0-C_2)$ -алкілен- $C(O)-NR^{10}$ -, $-NR^{10}-C(O)-NR^{10}$ -, $-NR^{10}-C(O)-SO_2$ -, $-(C_1-C_6)$ -алкілен-, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}$ -, $-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}$ -, $-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$ -, $-(C_2-C_3)$ -алкілен- $O-(C_0-C_3)$ -алкілен-, $-(C_2-C_3)$ -алкілен- $S(O)-$ -, $-(C_2-C_3)$ -алкілен- $S(O)_2$ -, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n$ -, $-(C_2-C_3)$ -алкілен- $S(O)_2-NH-(R^{10})$ -, $-(C_2-C_3)$ -алкілен- $N-(R^{10})$ - або $-(C_0-C_3)$ -алкілен- $C(O)-O$ -,

де R^{10} має значення, визначені нижче, і де n і m незалежно один від одного є однаковими або різними і являють собою цілі числа 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6, де алкіленові залишки, утворені $-(CH_2)_m$ - або $-(CH_2)_n$ -, є незаміщеними або моно-, ди- або тризаміщеними, незалежно один від одного, гало-

геном, $-NH_2$ або $-OH$; або $-(C_3-C_6)$ -циклоалкіленом, де циклоалкілен є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, галогеном, $-NH_2$ або $-OH$;

R^1 являє собою атом водню, $-(C_1-C_4)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або заміщеним 1-3 рази R13; $-(C_1-C_3)$ -алкілен- $C(O)-NH-R^0$ -, $-(C_1-C_3)$ -алкілен- $C(O)-O-R^{15}$, арил, вибраний з фенілу, нафтилу, біфенілу, антрилу або флуоренілу, де арил є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R8, де R8 має значення, визначені вище;

моноциклічний або біциклічний 4-15-членний гетероциклі, який має значення, визначені вище;

$-(C_1-C_3)$ -перфторалкілен-, $-(C_1-C_3)$ -алкілен- $S(O)-(C_1-C_4)$ -алкіл-, $-(C_1-C_3)$ -алкілен- $S(O)_2-(C_1-C_3)$ -алкіл-, $-(C_1-C_3)$ -алкілен- $S(O)_2-N(R^4)-R^5$ -, $-(C_1-C_3)$ -алкілен- $O-(C_1-C_4)$ -алкіл-, $-(C_0-C_3)$ -алкілен- $-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл, або $-(C_0-C_3)$ -алкілен-het, де het являє собою залишок, вибраний з азепіну, азетидину, азиридину, азирину, 1,4-діазепану, 1,2-діазепіну, 1,3-діазепіну, 1,4-діазепіну, діазиридину, діазирину, діоксазолу, діоксазину, діоксолу, 1,3-діоксолу, 1,3-діоксолану, фурану, імідазолу, імідазоліну, імідазолідину, ізотіазолу, ізотіазолідину, ізотіазоліну, ізоксазолу, ізоксазоліну, ізоксазолідину, 2-ізоксазоліну, кетопіперазину, морфоліну, 1,4-оксазепану, 1,2-оксатієпану, 1,2-оксатіолану, 1,2-оксазину, 1,3-оксазину, 1,4-оксазину, оксазолу, оксазиридину, оксирану, піперазину, піперидину, пірану, піразину, піразолу, піразоліну, піразолідину, піридазину, піридину, піримідину, піролу, піролідіну, піролідінону, піроліну, тетрагідропіридину, тетразину, тетразолу, тіадіазину, тіадіазолу, 1,2-тіазину, 1,3-тіазину, 1,4-тіазину, 1,3-тіазолу, тіазолу, тіазолідину, тіазоліну, тієнілу, тіетану, тіоморфоліну, тіопірану, 1,2,3-тріазину, 1,2,4-тріазину, 1,3,5-тріазину, 1,2,3-тріазолу або 1,2,4-тріазолу, де зазначена циклічна група є незаміщеною або моно-, ди- або тризаміщеною, незалежно один від одного, R14,

R^4 і R^5 незалежні один від одного і є однако-вими або різними і являють собою атом водню або $-(C_1-C_4)$ -алкіл,

R^2 являє собою прямий зв'язок або $-(C_1-C_4)$ -алкілен,

R^1 і R^3 разом з атомами, з якими вони зв'язані, можуть утворити 6-8-членний циклічний залишок, вибраний із групи, що складається з азокану, азокан-2-ону, 1,2-діазепіну, 1,3-діазепіну, 1,4-діазепіну, [1,4]діазокану, [1,2]діазокан-3-ону, [1,3]діазокан-2-ону, діоксазину, [1,4]діоксокану, діоксолу, кетопіперазину, морфоліну, 1,2-оксазину, 1,3-оксазину, 1,4-оксазину, оксокану, оксокан-2-ону, піперазину, піперидину, пірану, піразину, піридазину, піридину або 5,6,7,8-тетрагідро-1H-азоцин-2-ону, де зазначена циклічна група є незаміщеною або моно-, ди- або тризаміщеною, незалежно один від одного, R14, або

R^1-N-R^2-V можуть утворити 4-7-членну циклічну групу, вибрану із групи азепіну, азетидину, діоксазолу, діоксазину, 1,2-діазепіну, 1,3-діазепіну, 1,4-діазепіну, імідазолу, імідазоліну, імідазолідину, ізотіазолу, ізотіазолідину, ізотіазоліну, ізоксазолу, ізоксазоліну, ізоксазолідину, 2-ізоксазоліну, кетопіперазину, морфоліну, оксазолу, піперазину, піпе-

ридину, піразину, піразолу, піразоліну, піразолідину, піридазину, піридину, піримідину, піролу, піролідину, піролідинону, піроліну, тетрагідропіридину, тетразину, тетразолу, тіазолу, тіадіазолу, тіазолідину, тіазоліну, тіоморфоліну, 1,2,3-триазину, 1,2,4-триазину, 1,3,5-триазину, 1,2,3-триазолу або 1,2,4-триазолу, де зазначена циклічна група є незаміщеною або моно-, ди- або тризаміщеною, незалежно один від одного, R14,

R14 являє собою фтор, хлор, бром, йод, -OH, \oplus , -(C₁-C₈)-алкіл, -(C₁-C₄)-алкокси, -NO₂, -C(O)-OH-, -CN-, -NH₂, -C(O)-O-(C₁-C₄)-алкіл, -(C₀-C₈)-алкіл-SO₂-(C₁-C₄)-алкіл, -(C₀-C₈)-алкіл-SO₂-(C₁-C₃)-перфторалкіл, -(C₀-C₈)-алкіл-SO₂-N(R¹⁸)-R²¹, -C(O)-NH-(C₁-C₈)-алкіл, -C(O)-N-[(C₁-C₈)-алкіл]₂, NR¹⁸-C(O)-NH-(C₁-C₈)-алкіл, -C(O)-NH₂, -S-R¹⁸ або NR¹⁸-C(O)-NH-[(C₁-C₈)-алкіл]₂,

де R¹⁸ і R²¹ являють собою, незалежно один від одного, атом водню, -(C₁-C₃)-перфторалкіл або -(C₁-C₆)-алкіл,

V являє собою

1) моноциклічний або біциклічний 6-14-членний арил, вибраний із групи, що складається з фенілу, нафтилу, біфенілілу, антрилу або флуоренілу, де арил є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R14,

2) гетероцикліл, вибраний із групи акридинілу, 8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-илу, азаіндол(1H-піролопіридину), азабензімідазолілу, азаспіродеканілу, азепінілу, азетидинілу, азиридинілу, бензімідазолілу, бензофуранілу, бензотіофуранілу, бензотіофенілу, бензоксазолілу, бензтіазолілу, бензтриазолілу, бензтетразолілу, бензізоксазолілу, бензізотіазолілу, карбазолілу, 4aH-карбазолілу, карболінілу, хроманілу, хроменілу, цинолінілу, декагідрохінолінілу, 1,4-діазепану, 4,5-дигідрооксазолінілу, діоксазолілу, діоксазинілу, 1,3-діоксоланілу, 1,3-діоксоленілу, 6H-1,5,2-дитіазинілу, дигідрофтор[2,3-b]-тетрагідрофуранілу, фуранілу, фуразанілу, імідазолідинілу, імідазолінілу, імідазолілу, 1H-індазолілу, індолінілу, індолізинілу, індолілу, 3H-індолілу, ізобензофуранілу, ізохроманілу, ізоіндазолілу, ізоіндолінілу, ізоіндолілу, ізохінолінілу, ізотіазолілу, ізотіазолідинілу, ізотіазолінілу, ізоксазолілу, ізоксазолінілу, ізоксазолідинілу, 2-ізоксазолінілу, кетопіперазинілу, морфолінілу, нафтиридинілу, октагідроізохінолінілу, оксадіазолілу, 1,2,3-оксадіазолілу, 1,2,4-оксадіазолілу, 1,2,5-оксадіазолілу, 1,3,4-оксадіазолілу, 1,2-оксатіеланілу, 1,2-оксатіоланілу, 1,4-оксазепанілу, 1,2-оксазинілу, 1,3-оксазинілу, 1,4-оксазинілу, оксазолідинілу, оксазолінілу, оксазолілу, фенантридинілу, фенантролінілу, феназинілу, фенотіазинілу, феноксатиинілу, феноксазинілу, фталазинілу, піперазинілу, піперидинілу, птеридинілу, пуринілу, піранілу, піразинілу, піразолідинілу, піразолінілу, піразолілу, піридазинілу, піридооксазолілу, піридоімідазолілу, піридіотіазолілу, піридилу, піримідинілу, піролідинілу, піролідинонілу, піролінілу, 2H-піролілу, піролілу, хіназолінілу, хінолінілу, 4H-хінолізинілу, хіноксалінілу, хінуклідинілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідроізохінолінілу, тетрагідрохінолінілу, 1,4,5,6-тетрагідропіридазинілу, тетрагідропіридинілу, тетрагідротіофенілу, тетразінілу, тетразолілу, 6H-1,2,5-тіадіазинілу, 1,2,3-

тіадіазолілу, 1,2,4-тіадіазолілу, 1,2,5-тіадіазолілу, 1,3,4-тіадіазолілу, тіантренілу, 1,2-тіазинілу, 1,3-тіазинілу, 1,4-тіазинілу, 1,3-тіазолілу, тіазолілу, тіазолідинілу, тіазолінілу, тієнілу, тієтанілу, тієнотіазолілу, тієнооксазолілу, тієноімідазолілу, тієтанілу, тіоморфолінілу, 1,6-тіоморфолінілу, тіофенілу, тіопіранілу, 1,2,3-тіазинілу, 1,2,3-тіазолілу, 1,2,4-тіазолілу, 1,2,5-тіазолілу, 1,3,4-тіазолілу й ксантинілу,

де зазначений гетероцикліл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R14,

G являє собою прямий зв'язок, -(CH₂)_m-NR¹⁰-SO₂-NR¹⁰-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-CH(OH)-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-C(O)-NR¹⁰-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-SO₂-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-NR¹⁰-C(O)-NR¹⁰-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-NR¹⁰-C(O)-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-C(O)-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-S-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-SO₂-NR¹⁰-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-NR¹⁰-SO₂-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-NR¹⁰-, -(CH₂)_m-O-C(O)-NR¹⁰-(CH₂)_n або -(CH₂)_m-NR¹⁰-C(O)-O-(CH₂)_n-,

n і m незалежно один від одного є однаковими або різними і являють собою цілі числа 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6,

M являє собою

1) атом водню,

2) -(C₁-C₈)-алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R14,

3) -C(O)-N-(R11)-R12,

4) -(CH₂)_m-NR¹⁰,

5) -(C₆-C₁₄)-арил, де арил має значення, визначені вище, і є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R14,

6) -(C₄-C₁₅)-гетероцикліл, де гетероцикліл має значення, визначені вище, і є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R14,

або

7) -(C₃-C₈)-циклоалкіл, де зазначений циклоалкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R14,

R3 являє собою

1) атом водню,

2) галоген,

3) -(C₁-C₄)-алкіл, де зазначений алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R13,

4) -(C₁-C₃)-перфторалкіл,

5) феніл, де феніл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R13,

6) -(C₀-C₄)-алкілен-O-R19, де R19 являє собою

a) атом водню,

b) -(C₁-C₄)-алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R13,

c) -CF₃ або

d) -CHF₂,

7) -NO₂,

8) -CN,

9) -SO_s-R¹¹, де s дорівнює 1 або 2,

10) -SO_t-N(R¹¹)-R¹², де t дорівнює 1 або 2,

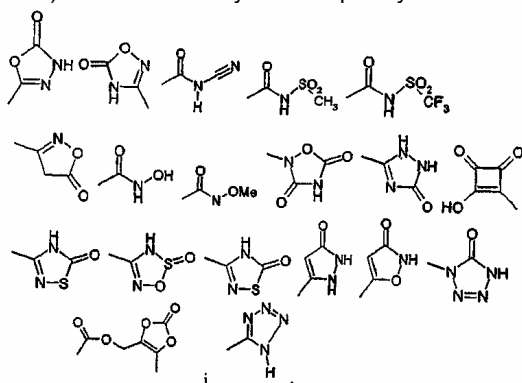
11) -(C₀-C₄)-алкілен-C(O)-R¹¹,

12) -(C₀-C₄)-алкілен-C(O)-O-R¹¹,

13) (C₀-C₄)-алкілен-C(O)-N(R¹¹)-R¹²,

14) -(C₀-C₄)-алкілен-N(R¹¹)-R¹²,

- 15) $\text{-NR}^{10}\text{-SO}_2\text{-R}^{10}$,
 16) -S-R^{10} ,
 17) $\text{-(C}_0\text{-C}_2\text{)-алкілен-C(O)-O-(C}_2\text{-C}_4\text{)-алкілен-O-C(O)-(C}_1\text{-C}_4\text{)-алкіл}$,
 18) $\text{-C(O)-O-C(R}^{15}, \text{R}^{16}\text{)-O-C(O)-R}^{17}$,
 19) $\text{-(C}_0\text{-C}_2\text{)-алкілен-C(O)-O-(C}_2\text{-C}_4\text{)-алкілен-O-C(O)-O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-алкіл}$,
 20) $\text{-C(O)-O-C(R}^{15}, \text{R}^{16}\text{)-O-C(O)-O-R}^{17}$,
 21) $\text{-(C}_0\text{-C}_4\text{)-алкілен-(C}_6\text{-C}_{14}\text{)-арил}$, де арил є моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R¹³,
 22) $\text{-(C}_0\text{-C}_4\text{)-алкілен-(C}_4\text{-C}_{15}\text{)-гетероцикліл}$, де гетероцикліл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R¹³,
 23) $\text{-(C}_0\text{-C}_4\text{)-алкілен-(C}_3\text{-C}_8\text{)-циклоалкіл}$, де циклоалкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R¹³,
 24) $\text{-(C}_0\text{-C}_4\text{)-алкілен-het}$, де het є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R¹³,
 25) $\text{-(C}_0\text{-C}_4\text{)-алкілен-O-CH}_2\text{-(C}_1\text{-C}_3\text{)-перфторалкілен-CH}_2\text{-O-(C}_0\text{-C}_3\text{)-алкіл}$,
 26) $\text{-SO}_w\text{-N(R}^{11}\text{)-R}^{13}$, де w дорівнює 1 або 2,
 27) $\text{-(C}_0\text{-C}_4\text{)-алкілен-C(O)-N(R}^{11}\text{)-R}^{13}$,
 28) $\text{-(C}_0\text{-C}_4\text{)-алкілен-N(R}^{11}\text{)-R}^{13}$, або
 29) залишок з наступного переліку



де Me являє собою метил, або якщо 2 залишки -OR^{19} приєднані до сусідніх атомів, вони можуть утворювати разом з атомами, до яких вони приєднані, 1,3-діоксольне або 2,3-дигідро-[1,4]діоксинево кільце, що заміщене від 1 до 4 R¹³,

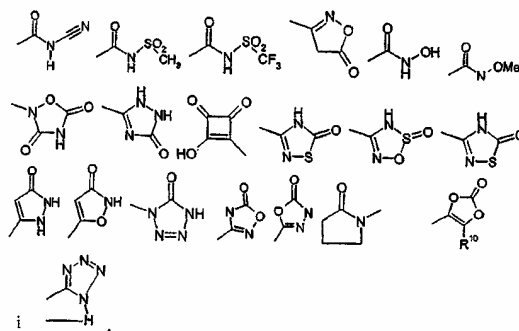
R¹¹ і R¹² незалежно один від одного є однаковими або різними і являють собою

- 1) атом водню,
- 2) $\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)-алкіл}$, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R¹³,
- 3) $\text{-(C}_0\text{-C}_6\text{)-алкіл-(C}_3\text{-C}_8\text{)-циклоалкіл}$,
- 4) $\text{-SO}_t\text{-R}^{10}$, де t дорівнює 1 або 2,
- 5) $\text{-(C}_0\text{-C}_6\text{)-алкіл-(C}_6\text{-C}_{14}\text{)-арил}$, де алкіл і арил, незалежно один від одного, є незаміщеними або моно-, ди- або тризаміщеними R¹³,
- 6) $\text{-(C}_1\text{-C}_3\text{)-перфторалкіл}$,
- 7) -O-R^{17} , або
- 8) $\text{-(C}_0\text{-C}_6\text{)-алкіл-(C}_4\text{-C}_{15}\text{)-гетероцикліл}$, де алкіл і гетероцикліл є, незалежно один від одного, незаміщеними або моно-, ди- або тризаміщеними R¹³, або

R¹¹ і R¹² разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють гетероциклічне кільце, вибрані із групи азепіну, азетидину, діоксазолу, діокса-

зину, 1,4-діазепану, 1,2-діазепіну, 1,3-діазепіну, 1,4-діазепіну, імідазолу, імідазоліну, імідазолідину, ізотіазолу, ізотіазолідину, ізотіазоліну, ізоксазолу, ізоксазоліну, ізоксазолідину, 2-ізоксазоліну, кетопіперазину, морфоліну, [1,4]оксазепану, оксазолу, піперазину, піперидину, піразину, піразолу, піразоліну, піразолідину, піридазину, піридину, піримідину, піролу, піролідину, піролідинону, піроліну, тетрагідропіридину, тетразину, тетразолу, тіазолу, тіадіазолу, тіазолідину, тіазоліну, тіоморфоліну, тіофену, 1,2,3-триазину, 1,2,4-триазину, 1,3,5-триазину, 1,2,3-триазолу або 1,2,4-триазолу, де зазначене гетероциклічне кільце є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R¹³,

R¹³ являє собою галоген, -NO_2 , -CN , =O , -OH , -CF_3 , -C(O)-O-R^{10} , $\text{-C(O)-N(R}^{10}\text{)-R}^{20}$, $\text{-N(R}^{10}\text{)-R}^{20}$, $\text{-(C}_3\text{-C}_8\text{)-циклоалкіл}$, $\text{-(C}_0\text{-C}_3\text{)-алкілен-O-R}^{10}$, $\text{-Si(CH}_3\text{)}_3$, $\text{-N(R}^{10}\text{)-S(O)}_u\text{-R}^{10}$, де u дорівнює 1 або 2, -S-R^{10} , $\text{-SO}_r\text{-R}^{10}$, де r дорівнює 1 або 2, $\text{-S(O)}_v\text{-N(R}^{10}\text{)-R}^{20}$, де v дорівнює 1 або 2, -C(O)-R^{10} , $\text{-(C}_1\text{-C}_8\text{)-алкіл}$, $\text{-(C}_1\text{-C}_8\text{)-алкокси}$, феніл, фенілокси-, -O-CF_3 , $\text{-(C}_0\text{-C}_4\text{)-алкіл-C(O)-O-C(R}^{15}, \text{R}^{16}\text{)-O-C(O)-R}^{17}$, $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-алкоксифеніл}$, $\text{-(C}_0\text{-C}_4\text{)-алкіл-C(O)-O-C(R}^{15}, \text{R}^{16}\text{)-O-C(O)-O-R}^{17}$, $\text{-(C}_1\text{-C}_3\text{)-перфторалкіл}$, -O-R^{15} , $\text{-NH-C(O)-NH-R}^{10}$, -NH-C(O)-O-R^{10} , або залишок з наступного переліку



де Me являє собою метил,

R¹⁰ і R²⁰ являють собою, незалежно один від одного, водень, $\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)-алкіл}$, $\text{-(C}_0\text{-C}_4\text{)-алкіл-OH}$, $\text{-(C}_0\text{-C}_4\text{)-алкіл-O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-алкіл}$ або $\text{-(C}_1\text{-C}_3\text{)-перфторалкіл}$,

R¹⁵ і R¹⁶ являють собою, незалежно один від одного, водень, $\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)-алкіл}$, циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил, де кожне кільце є незаміщеним або заміщеним від 1 до 3 R¹⁰, і

R¹⁷ являє собою $\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)-алкіл}$, $\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)-алкіл-OH}$, $\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)-алкіл-O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-алкіл}$, $\text{-(C}_3\text{-C}_8\text{)-циклоалкіл}$, $\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)-алкіл-O-(C}_1\text{-C}_8\text{)-алкіл-(C}_3\text{-C}_8\text{)-циклоалкіл}$, $\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)-алкіл-(C}_3\text{-C}_8\text{)-циклоалкіл}$, де зазначене циклоалкільне кільце є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 -OH, $\text{-O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-алкіл}$ або R¹⁰,

у всіх її стереоізомерних формах і сумішах у будь-якому співвідношенні і її фізіологічно прийнятні солі.

3. Даний винахід також належить до сполуки формули I, де

де R⁰ являє собою

- 1) моноциклічний або біциклічний 6-14-членний арил вибраний із групи фенілу, нафтілу, біфенілу, антрілу або флуоренілу, де арил є мо-

но-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R8,

2) гетероциклі, вибраний із групи бензімідазолілу, 1,3-бензодіоксолілу, бензофуранілу, бензоксазолілу, бензотіазолілу, бензотіофенілу, цинолінілу, хроманілу, індазолілу, індолілу, ізохроманілу, ізоіндолілу, ізохінолінілу, фенілпіридилу, фталазинілу, птеридинілу, пуринілу, піридилу, піридоімідазолілу, піридопіридинілу, піридопіримідинілу, піримідинілу, хіназолінілу, хінолілу, хіноксалінілу або 1,4,5,6-тетрагідропіридазинілу, де зазначений гетероциклі є моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R8, або

3) гетероциклі, вибраний із групи азабензімідазолілу, бензімідазолілу, 1,3-бензодіоксолілу, бензофуранілу, бензотіазолілу, бензотіофенілу, бензоксазолілу, хроманілу, цинолінілу, 2-фурилу, 3-фурилу, імідазолілу, індолілу, індазолілу, ізохроманілу, ізоіндолілу, ізохінолінілу, ізотіазолілу, ізоксазолілу, оксазолілу, фталазинілу, птеридинілу, пуринілу, піразинілу, піразолілу, піридазинілу, піридоімідазолілу, піридопіридинілу, піридопіримідинілу, 2-піридилу, 3-піридилу, 4-піридилу, піримідинілу, піролілу, 2-піролілу, 3-піролілу, хінолінілу, хіназолінілу, хіноксалінілу, тетразолілу, тіазолілу, 2-тієнілу або 3-тієнілу,

який додатково заміщений гетероциклілом, вибраним із групи акридинілу, азабензімідазолілу, азаспіродеканілу, азепінілу, азетидинілу, азиридинілу, бензімідазолілу, бензофуранілу, бензотіофуранілу, бензотіофенілу, бензоксазолілу, бензтіазолілу, бензтриазолілу, бензтетразолілу, бензізоксазолілу, бензізотіазолілу, карбазолілу, 4aH-карбазолілу, карболінілу, хроманілу, хроменілу, цинолінілу, декагідрохінолінілу, 4,5-дигідрооксазолінілу, діоксазолілу, діоксазинілу, 1,3-діоксоланілу, 1,3-діоксоленілу, 6H-1,5,2-дитіазинілу, дигідрофтор[2,3-b]-тетрагідрофуранілу, фуранілу, фуразанілу, імідазолідинілу, імідазолілу, імідазолінілу, 1H-індазолілу, індолінілу, індолініліну, індолілу, 3H-індолілу, ізобензофуранілу, ізохроманілу, ізоіндазолілу, ізоіндолінілу, ізоіндолілу, ізохінолінілу (бензімідазолілу), ізотіазолілу, ізотіазолідинілу, ізотіазолінілу, ізоксазолілу, ізоксазолінілу, ізоксазолідинілу, 2-ізоксазолінілу, кетопіперазинілу, морфолінілу, нафтиридинілу, октагідроізохінолінілу, оксадіазолілу, 1,2,3-оксадіазолілу, 1,2,4-оксадіазолілу, 1,2,5-оксадіазолілу, 1,3,4-оксадіазолілу, 1,2-оксатієпанілу, 1,2-оксатіоланілу, 1,4-оксазепанілу, 1,2-оксазинілу, 1,3-оксазинілу, 1,4-оксазинілу, оксазолідинілу, оксазолінілу, оксазолілу, фенантридинілу, фенантролінілу, феназинілу, фенотіазинілу, феноксатиинілу, феноксазинілу, фталазинілу, піперазинілу, піперидинілу, птеридинілу, пуринілу, піранілу, піразинілу, піразолідинілу, піразолінілу, піразолілу, піридазинілу, піридооксазолілу, піридоімідазолілу, піридотіазолілу, піридилу, піримідинілу, піролідинілу, піролідинонілу, піролінілу, 2H-піролілу, піролілу, хіназолінілу, хінолінілу, 4H-хінолініліну, хіноксалінілу, хіноуклідинілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідроізохінолінілу, тетрагідрохінолінілу, 1,4,5,6-тетрагідропіридазинілу, тетрагідропіридинілу, тетрагідротіофенілу, тетразинілу, тетразолілу, 6H-1,2,5-тіадіазинілу, 1,2,3-тіадіазолілу, 1,2,4-

тіадіазолілу, 1,2,5-тіадіазолілу, 1,3,4-тіадіазолілу, тіантренілу, 1,2-тіазинілу, 1,3-тіазинілу, 1,4-тіазинілу, 1,3-тіазолілу, тіазолілу, тіазолідинілу, тіазолінілу, тієнілу, тієтанілу, тієнотіазолілу, тієнооксазолілу, тієноімідазолілу, тієтанілу, тієморфолінілу, тіофенілу, тіопіранілу, 1,2,3-тріазинілу, 1,2,3-тріазолілу, 1,2,4-тріазолілу, 1,2,5-тріазолілу, 1,3,4-тріазолілу й ксантенілу,

де зазначений гетероциклі є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R8,

R8 являє собою

- 1) фтор, хлор або бром,
- 2) -NO₂,
- 3) -CN,
- 4) -C(O)-NH₂,
- 5) -OH,
- 6) -NH₂,
- 7) -OCF₃,

8) моноциклічний або біциклічний 6-14-членний арил, де арил має значення, визначені вище, і є моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, галогеном або -O-(C₁-C₈)-алкілом,

9) -(C₁-C₈)-алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, галогеном, NH₂, -OH або метоксизалишком, або

10) -O-(C₁-C₈)-алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, галогеном, NH₂, -OH або метоксизалишком,

11) -SO₂CH₃, або

12) -SO₂CF₃,

за умови, що R8 являє собою щонайменше один з галогену, -C(O)-NH₂ або -O-(C₁-C₈)-алкільного залишку, якщо R⁰ являє собою арил або гетероциклі, які мають значення, визначені вище,

підструктура D являє собою залишок, вибраний з групи піридилу, піридил-N-оксидпіридилу, піролілу, фурилу, тієнілу, імідазолілу, піразолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, триазолілу, ізотіазолілу, тіадіазолілу, піримідинілу, піридазинілу, піразинілу, і є незаміщеним або заміщеним від 1 до 4 R₃, або заміщеним 1 або 2 =O,

Q являє собою прямий зв'язок, -(C₀-C₂)-алкілен-C(O)-NR¹⁰-, -NR¹⁰-C(O)-NR¹⁰-, -NR¹⁰-C(O)-, -SO₂-, -(C₁-C₆)-алкілен,

R¹ являє собою атом водню, -(C₁-C₄)-алкіл, де алкіл є незаміщеним або заміщеним 1-3 рази R₁₃; -(C₁-C₃)-алкілен-C(O)-NH-R⁰, -(C₁-C₃)-алкілен-C(O)-O-R¹⁵, -(C₁-C₃)-перфторалкілен, -(C₁-C₃)-алкілен-S(O)-(C₁-C₄)-алкіл, -(C₁-C₃)-алкілен-S(O)₂-(C₁-C₃)-алкіл, -(C₁-C₃)-алкілен-S(O)₂-N(R^{4'})-R^{5'}, -(C₁-C₃)-алкілен-O-(C₁-C₄)-алкіл, -(C₀-C₃)-алкілен-(C₃-C₈)-циклоалкіл або -(C₀-C₃)-алкілен-het, де het являє собою залишок, вибраний із групи азепіну, азетидину, азиридину, 1,4-діазепану, 1,2-діазепіну, 1,3-діазепіну, 1,4-діазепіну, діазиридину, діазирину, діоксазолу, діоксазину, діоксолу, 1,3-діоксолону, 1,3-діоксолану, фурану, імідазолу, імідазоліну, імідазолідину, ізотіазолу, ізотіазолідину, ізотіазолінілу, ізоксазолу, ізоксазоліну, ізоксазолідину, 2-ізоксазоліну, кетопіперазину, морфоліну, 1,2-оксатієпану, 1,2-окстіолану, 1,4-оксазепану, 1,2-оксазину, 1,3-оксазину, 1,4-оксазину, оксазолу,

оксазиридину, оксирану, піперазину, піперидину, пірану, піразину, піразолу, піразоліну, піразолідину, піридазину, піридину, піримідину, піролу, піролідіну, піролідінону, піроліну, тетрагідропіридину, тетразину, тетразолу, тіадіазину, тіадіазолу, 1,2-тіазину, 1,3-тіазину, 1,4-тіазину, 1,3-тіазолу, тіазолу, тіазолідину, тіазоліну, тієнілу, тієтану, тіоморфоліну, тіопірану, 1,2,3-триазину, 1,2,4-триазину, 1,3,5-триазину, 1,2,3-триазолу або 1,2,4-триазолу, де het є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R14,

R⁴ і R⁵ незалежні один від одного і є однако-вими або різними і являють собою атом водню або -(C₁-C₄)-алкіл,

R являє собою прямий зв'язок або -(C₁-C₄)-алкілен, або

R¹-N-R²-V утворить 4-7-членну циклічну групу, вибрану із групи азепіну, азетидину, 1,4-діазепану, діоксазолу, діоксазину, 1,2-діазепіну, 1,3-діазепіну, 1,4-діазепіну, імідазолу, імідазоліну, імідазолідину, ізотіазолу, ізотіазолідину, ізотіазоліну, ізоксазолу, ізоксазоліну, ізоксазолідину, 2-ізоксазоліну, кетопіперазину, морфоліну, 1,4-оксазепану, оксазолу, піперазину, піперидину, піразину, піразолу, піразоліну, піразолідину, піридазину, піридину, піримідину, піролу, піролідіну, піролідінону, піроліну, тетрагідропіридину, тетразину, тетразолу, тіазолу, тіадіазолу, тіазолідину, тіазоліну, тіоморфоліну, 1,2,3-триазину, 1,2,4-триазину, 1,3,5-триазину, 1,2,3-триазолу або 1, 2,4-триазолу, де зазначена циклічна група є незаміщеною або моно-, ди- або тризаміщеною, незалежно один від одного, R14,

R14 являє собою фтор, хлор, бром, йод, -OH, -O-, -(C₁-C₈)-алкіл, -(C₁-C₄)-алкокси, -NO₂, -C(O)-OH-, -CN, -NH₂, -C(O)-O-(C₁-C₄)-алкіл, -(C₀-C₃)-алкіл-SO₂-(C₁-C₄)-алкіл, -(C₀-C₈)-алкіл-SO₂-(C₁-C₃)-перфторалкіл, -(C₀-C₈)-алкіл-SO₂-N(R¹⁸)-R²¹, -C(O)-NH-(C₁-C₈)-алкіл, -C(O)-N-[(C₁-C₈)-алкіл]₂, NR¹⁸-C(O)-NH-(C₁-C₈)-алкіл, -C(O)-NH₂, -S-R¹⁸ або NR¹⁸-C(O)-NH-[(C₁-C₈)-алкіл]₂,

де R¹⁸ і R²¹ являють собою незалежно один від одного атом водню, -(C₁-C₃)-перфторалкіл або -(C₁-C₆)-алкіл,

V являє собою

1) залишок het, вибраний із групи азаїндол(1H-піролопіридину), азепіну, азетидину, азиридину, азирину, 1,4-діазепану, 1,2-діазепіну, 1,3-діазепіну, 1,4-діазепіну, діазиридину, діазирину, діоксазолу, діоксазину, діоксолу, 1,3-діоксолону, 1,3-діоксолану, фурану, імідазолу, імідазоліну, імідазолідину, ізотіазолу, ізотіазолідину, ізотіазоліну, ізоксазолу, ізоксазоліну, ізоксазолідину, 2-ізоксазоліну, кетопіперазину, морфоліну, 1,2-оксатієпану, 1,2-оксатіолану, 1,4-оксазепану, 1,2-оксазину, 1, 3-оксазину, 1, 4-оксазину, оксазолу, оксазиридину, оксирану, піперазину, піперидину, пірану, піразину, піразолу, піразоліну, піразолідину, піридазину, піридину, піримідину, піролу, піролідіну, піролідінону, піроліну, тетрагідропіридину, тетразину, тетразолу, тіадіазину, тіадіазолу, 1,2-тіазину, 1,3-тіазину, 1,4-тіазину, 1,3-тіазолу, тіазолу, тіазолідину, тіазоліну, тієнілу, тієтану, тіоморфоліну, тіопірану, 1,2,3-триазину, 1,2,4-триазину, 1,3,5-триазину, 1,2,3-триазолу або 1,2,4-триазолу, що має значення, визначені вище, і де het є неза-

міщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R14, або

2) феніл, де феніл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R14,

G являє собою прямий зв'язок, -(CH₂)_m-NR¹⁰-SO₂-NR¹⁰-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-CH(OH)-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-C(O)-NR¹⁰-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-SO₂-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-NR¹⁰-C(O)-NR¹⁰-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-NR¹⁰-C(O)-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-C(O)-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-S-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-SO₂-NR¹⁰-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-NR¹⁰-SO₂-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-NR¹⁰-, -(CH₂)_m-O-C(O)-NR¹⁰-(CH₂)_n- або -(CH₂)_m-NR¹⁰-C(O)-O-(CH₂)_n-,

n і m є незалежно один від одного однаковими або різними і являють собою цілі числа 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6,

M являє собою

1) атом водню,

2) -(C₁-C₈)-алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R14,

3) -C(O)-N(R11)-R12,

4) -(CH₂)_m-NR¹⁰,

5) феніл або нафтил, де феніл або нафтил є незаміщеними або моно-, ди- або тризаміщеними, незалежно один від одного, R14,

6) гетероцикліл, де гетероцикліл являє собою залишок із групи, яку можна одержати з азепану, азепіну, 1,4-діазепану, 1,2-діазепіну, 1,3-діазепіну, 1,4-діазепіну, імідазолу, ізотіазолу, ізоксазолу, ізоксазолідину, 2-ізоксазоліну, кетоморфоліну, кетопіперазину, морфоліну, оксазолу, [1,4]-оксазепану, піперазину, піперазинону, піперидину, піперидинону, піразину, піридазину, піридазинону, піридину, піридону, піримідину, піролідіну, піролідінону, тетрагідропірану, 1,4,5,6-тетрагідропіридазинілу, тетразину, тетразолу, тіадіазолу, тіазолу, тіофену, тіоморфоліну, 1,2,3-триазину, 1,2,4-триазину, 1,3,5-триазину, 1,2,3-триазолу або 1,2,4-триазолу, де зазначений гетероцикліл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R14, або

7) -(C₃-C₈)-циклоалкіл, де зазначений циклоалкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R14,

R3 являє собою

1) атом водню,

2) галоген,

3) -(C₁-C₄)-алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R13,

4) -(C₁-C₃)-перфторалкіл,

5) феніл, де феніл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R13,

6) -(C₀-C₄)-алкілен-O-R19, де R19 являє собою

a) атом водню,

b) -(C₁-C₄)-алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R13,

c) -CF₃ або

d) -CHF₂,

7) -CN,

8) -(C₀-C₄)-алкілен-(C₄-C₁₅)-гетероцикліл, де гетероцикліл має значення, визначені вище, і є

незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R13,

9) $-\text{SO}_5-\text{R}^n$, де s дорівнює 1 або 2,

10) $-\text{SO}_t-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{R}^{12}$, де t дорівнює 1 або 2,

11) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-алкілен-C(O)-R}^{11}$,

12) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-алкілен-C(O)-R}^{11}$,

13) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-алкілен-C(O)-N(R}^{11})-\text{R}^{12}$,

14) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-алкілен-N(R}^{11})-\text{R}^{12}$,

15) $-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2-\text{R}^{10}$,

16) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-алкілен-het}$, де het має значення, визначені вище, і є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R13,

17) $-(\text{C}_0-\text{C}_2)\text{-алкілен-C(O)-O-(C}_2\text{-C}_4)\text{-алкілен-O-C(O)-(C}_1\text{-C}_4)\text{-алкіл}$,

18) $-\text{C(O)-O-C(R}^{15}, \text{R}^{16})\text{-O-C(O)-R}^{17}$,

19) $-(\text{C}_0-\text{C}_2)\text{-алкілен-C(O)-O-(C}_2\text{-C}_4)\text{-алкілен-O-C(O)-O-(C}_1\text{-C}_6)\text{-алкіл}$,

20) $-\text{C(O)-O-C(R}^{15}, \text{R}^{16})\text{-O-C(O)-O-R}^{17}$,

21) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-алкілен-(C}_6\text{-C}_{14})\text{-арил}$, де арил має значення, визначені вище, і є моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R13,

22) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-алкілен-(C}_3\text{-C}_8)\text{-циклоалкіл}$, де циклоалкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R13,

23) $-(\text{C}_0-\text{C}_3)\text{-алкілен-O-CH}_2\text{-CF}_2\text{-CH}_2\text{-O-(C}_0\text{-C}_3)\text{-алкіл}$,

24) $-(\text{C}_0-\text{C}_3)\text{-алкілен-O-CH}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_2\text{-CH}_2\text{-O-(C}_0\text{-C}_3)\text{-алкіл}$,

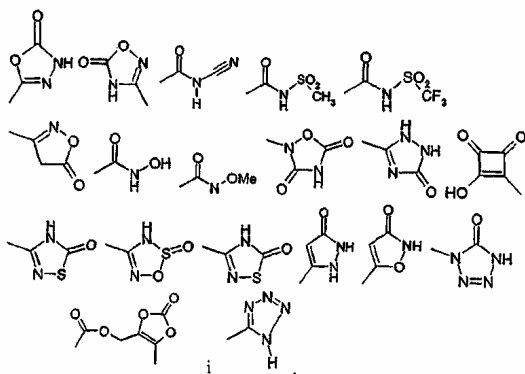
25) $-(\text{C}_0-\text{C}_3)\text{-алкілен-O-CH}_2\text{-(C}_1\text{-C}_3)\text{-перфторалкілен-CH}_2\text{-OH}$,

26) $-\text{SO}_w-\text{N(R}^{11})-\text{R}^{13}$, де w дорівнює 1 або 2,

27) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-алкілен-C(O)-N(R}^{11})-\text{R}^{13}$,

28) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-алкілен-N(R}^{11})-\text{R}^{13}$, або

29) залишок з наступного переліку



де Me являє собою метил, або

якщо 2 залишки $-\text{OR}^{19}$ приєднані до сусідніх атомів, вони можуть утворювати разом з атомами, до яких вони приєднані, 1,3-діоксольне кільце або 2,3-дигідро-[1,4]діоксинево кільце, заміщене від 1 до 4 R13,

R11 і R12 незалежно один від одного є однаковими або різними і являють собою

1) атом водню,

2) $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-алкіл}$, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R13,

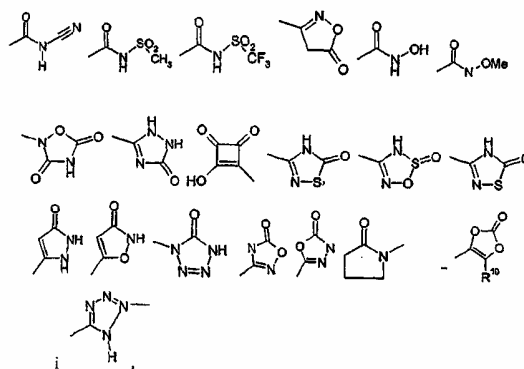
3) $-(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{-алкіл-(C}_6\text{-C}_{14})\text{-арил}$, де арил має значення, визначені вище, і де алкіл і арил є, незалежно один від одного, незаміщеними або моно-, ди- або тризаміщеними R13,

4) $-\text{O-R}^{17}$, або

5) $-(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{-алкіл-(C}_4\text{-C}_{15})\text{-гетероцикліл}$, де алкіл і гетероцикліл є, незалежно один від одного, незаміщеними або моно-, ди- або тризаміщеними R13, або

R11 і R12 разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть утворювати кільце, вибране із групи азепіну, азетидину, 1,4-діазепану, діоксазолу, діоксазину, 1,2-діазепіну, 1,3-діазепіну, 1,4-діазепіну, імідазолу, імідазоліну, імідазолідину, ізотіазолу, ізотіазолідину, ізотіазоліну, ізоксазолу, ізоксазоліну, ізоксазолідину, 2-ізоксазоліну, кетопіперазину, морфоліну, [1,4]оксазепану, оксазолу, піперазину, піперидину, піразину, піразолу, піразоліну, піразолідину, піридазину, піридину, піримідину, піролу, піролідину, піролідинону, піроліну, тетрагідропіридину, тетразину, тетразолу, тіазолу, тіадіазолу, тіазолідину, тіазоліну, тіоморфоліну, 1,2,3-триазину, 1,2,4-триазину, 1,3,5-триазину, 1,2,3-триазолу або 1,2,4-триазолу, що є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R13,

R13 являє собою фтор, хлор, бром, йод, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C(O)-O-R}^{10}$, $-\text{C(O)-N(R}^{10})-\text{R}^{20}$, $-\text{N(R}^{10})-\text{R}^{20}$, $-(\text{C}_0-\text{C}_3)\text{-алкілен-O-R}^{10}$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{N(R}^{10})-\text{S(O)}_2-\text{R}^{10}$, $-\text{S-R}^{10}$, $-\text{SO}_2-\text{R}^{10}$, $-\text{S(O)}_2-\text{N(R}^{10})-\text{R}^{20}$, $-\text{C(O)-R}^{10}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-алкіл}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-алкокси}$, феніл, фенілокси, $-\text{O-CF}_3$, $-(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{-перфторалкіл}$, $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-алкіл-C(O)-O-C(R}^{15}, \text{R}^{16})\text{-O-C(O)-R}^{17}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-алкоксифеніл}$, $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-алкіл-C(O)-O-C(R}^{15}, \text{R}^{16})\text{-O-C(O)-O-R}^{17}$, $-\text{O-R}^{15}$, $-\text{NH-C(O)-NH-R}^{10}$, $-\text{NH-C(O)-O-R}^{10}$, або залишок з наступного переліку



де Me являє собою метил,

R^{10} і R^{20} являють собою, незалежно один від одного, водень, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-алкіл}$, $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-алкіл-OH}$, $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-алкіл-O-(C}_1\text{-C}_4)\text{-алкіл}$ або $-(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{-перфторалкіл}$,

R15 і R16 являють собою незалежно один від одного водень, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-алкіл}$, або разом утворюють кільце, вибране із групи циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу або циклогексилу, де кожне кільце є незаміщеним або заміщеним від 1 до 3 R^{10} , і

R17 являє собою $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-алкіл}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-алкіл-OH}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-алкіл-O-(C}_1\text{-C}_6)\text{-алкіл}$, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{-циклоалкіл}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-алкіл-O-(C}_1\text{-C}_8)\text{-алкіл-(C}_3\text{-C}_8)\text{-циклоалкіл}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-алкіл-(C}_3\text{-C}_8)\text{-циклоалкіл}$, де зазначене циклоалкільне кільце є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 $-\text{OH}$, $-\text{O-(C}_1\text{-C}_4)\text{-алкіл}$ або R^{10} ,

у всіх її стереоізомерних формах і сумішах у будь-якому співвідношенні і її фізіологічно прийнятні солі.

4. Даний винахід також належить до сполуки формули I, де

R^0 являє собою

1) феніл, де феніл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R8,

2) гетероцикліл, вибраний із групи бензімідазолілу, 1,3-бензодіоксолілу, бензофуранілу, бензоксазолілу, бензотіазолілу, бензотіофенілу, цинолінілу, хроманілу, індазолілу, індолілу, ізохроманілу, ізоіндолілу, ізохінолінілу, фенілпіридилу, фталазинілу, птеридинілу, пуринілу, піридилу, піридоімідазолілу, піридопіридинілу, піридопіримідинілу, піримідинілу, хіназолінілу, хінолілу, хіноксалінілу або 1,4,5,6-тетрагідропіридазинілу, де зазначений гетероцикліл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R8, або

3) гетероцикліл, вибраний із групи піридилу, 2-піридилу, 3-піридилу, 4-піридилу, піролілу, 2-піролілу, 3-піролілу, фурилу, 2-фурилу, 3-фурилу, тієнілу, 2-тієнілу, 3-тієнілу, імідазолілу, піразолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, тіадіазолілу, ізотіазолілу, триазолілу, тетразолілу, піридазинілу й піразинілу, де зазначений гетероцикліл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R8,

і додатково заміщений залишком, вибраним із групи піридилу, 2-піридилу, 3-піридилу, 4-піридилу, піролілу, 2-піролілу, 3-піролілу, фурилу, 2-фурилу, 3-фурилу, тієнілу, 2-тієнілу, 3-тієнілу, імідазолілу, піразолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, тіадіазолілу, ізотіазолілу, триазолілу, тетразолілу, піридазинілу й піразинілу, де зазначений залишок є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R8,

R8 являє собою

1) F, Cl, Br або I,

2) $-C(O)-NH_2$,

3) $-(C_1-C_4)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, галогеном, $-OH$ або метоксизалишком, або

4) $-O-(C_1-C_4)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, галогеном або метоксизалишком, за умови, що R8 являє собою щонайменше один з галогену, $-C(O)-NH_2$ або $-O-(C_1-C_8)$ -алкільного залишку, якщо R^0 являє собою арил або гетероцикліл, які мають значення, визначені вище,

підструктура D являє собою залишок, вибраний із групи піридилу, піридил-N-оксиду, піролілу, фурилу, тієнілу, імідазолілу, піразолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, тіадіазолілу, піримідинілу, піридазинілу, піразинілу і є незаміщеним або заміщеним від 1 до 4 R_3 , або заміщеним 1 або 2 $=O$,

Q являє собою прямий зв'язок, $-C(O)-$; $-SO_2-$ або $-(C_1-C_6)$ -алкілен, $-(C_0-C_2)$ -алкілен- $C(O)-NR^{10}$ -,

R^1 являє собою атом водню, $-(C_1-C_2)$ -алкіл, $-(C_1-C_3)$ -алкілен- $C(O)-NH-RO$, $-(C_1-C_3)$ -перфторалкілен, $-(C_1-C_3)$ -алкілен- $C(O)-OR^{15}$, $-(C_1-C_3)$ -алкілен- $S(O)_2-(C_1-C_3)$ -алкіл або $-(C_1-C_3)$ -алкілен- $S(O)_2-N(R^4)-R^5$, де R^4 і R^5 незалежні один від одного і є однаковими або різними і являють собою атом водню або $-(C_1-C_4)$ -алкіл,

R^2 являє собою прямий зв'язок або $-(C_1-C_2)$ -алкілен,

R^1-N-R^2-V можуть утворювати 4-7-членну циклічну групу, вибрану із групи азетидину, азетидинону, піперидину, піперазину, піридину, піримідину, піролідину, 1,2,3-триазину, 1,2,4-триазину, 1,3,5-триазину, 1,2,3-триазолу, 1,2,4-триазолу, тетразину, тетразолу, 1,4-діазепану, 1,2-діазепіну, 1,3-діазепіну, 1,4-діазепіну, азепіну, кетопіперазину, 1,4-оксазепану, оксазолу, ізоксазолу, ізоксазолідину, 2-ізоксазоліну, морфоліну, тіазолу, ізотіазолу, тіадіазолу або тіоморфоліну, де зазначена циклічна група є незаміщеною або моно-, ди- або тризаміщеною, незалежно один від одного, R14,

R14 являє собою фтор, хлор, $-OH$, $=O$, $-(C_1-C_8)$ -алкіл, $-C(O)-OH$ -, $-CN$, $-NH_2$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -алкіл, $-C(O)-NH-$ (C_1-C_8) -алкіл, $-C(O)-N-[(C_1-C_8)$ -алкіл] $_2$, $-C(O)-NH_2$ або $-N(R^{18})-R^{21}$,

де R^{18} і R^{21} являють собою, незалежно один від одного, атом водню, $-(C_1-C_3)$ -перфторалкіл або $-(C_1-C_4)$ -алкіл,

V являє собою

1) циклічний залишок, вибраний із групи, що містить сполуки, одержані з азаіндолу(1H-піролпіридину), азиридину, азирину, азетидину, азетидинону, 1,4-діазепану, піролу, піролідину, піридонілу, імідазолу, піразолу, 1,2,3-триазолу, 1,2,4-триазолу, тетразолу, піридину, піримідину, піразину, 1,2,3-триазину, 1,2,4-триазину, 1,3,5-триазину, тетразину, тетразолу, азепіну, діазирину, 1,2-діазепіну, 1,3-діазепіну, 1,4-діазепіну, піридазину, піперидину, піперазину, піролідинону, кетопіперазину, фурану, пірану, діоксолу, 1,4-оксазепану, оксазолу, ізоксазолу, 2-ізоксазоліну, ізоксазолідину, морфоліну, оксирану, оксазиридину, 1,3-діоксолу, 1,3-діоксолану, 1,2-оксазину, 1,3-оксазину, 1,4-оксазину, оксазиридину, тіофену, тіопірану, тієтану, тіазолу, ізотіазолу, ізотіазоліну, ізотіазолідину, 1,2-оксатіолану, тіодіазолу, тіопірану, 1,2-тіазину, 1,3-тіазолу, 1,3-тіазину, 1,4-тіазину, тіадіазину, або тіоморфоліну, де зазначений циклічний залишок є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R14, або

2) феніл, де феніл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R14, або

G являє собою прямий зв'язок, $-(CH_2)_m$ - або $-(CH_2)_m-NR^{10}$ -, де m являє собою цілі числа 0, 1, 2, 3 або 4,

M являє собою

1) атом водню,

2) гетероцикліл, де гетероцикліл являє собою залишок, вибраний із групи, яку можна одержати з азепану, азепіну, 1,4-діазепану, 1,2-діазепіну, 1,3-діазепіну, 1,4-діазепіну, імідазолу, ізотіазолу, ізоксазолу, ізоксазолідину, 2-ізоксазоліну, кетоморфоліну, кетопіперазину, морфоліну, оксазолу, [1,4]-оксазепану, піперазину, піперазинону, піперидину, піперидинону, піразину, піридазину, піридазинону, піридину, піридону, піримідину, піролідину, піролідинону, тетрагідропірану, 1,4,5,6-тетрагідропіридазинілу, тетразину, тетразолу, тіадіазолу, тіазолу, тіоморфоліну, тіофену, 1,2,3-триазину, 1,2,4-триазину, 1,3,5-триазину, 1,2,3-триазолу або 1,2,4-триазолу, де зазначений гетероцикліл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R14,

3) $-(C_1-C_6)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R14,

4) $-(C_3-C_6)$ -циклоалкіл, або

5) $-C(O)-N(R^{11})-R^{12}$,
R3 являє собою

1) атом водню,

2) галоген,

3) $-(C_1-C_4)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R13,

4) $-(C_1-C_3)$ -перфторалкіл,

5) феніл, де феніл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R13,

6) $-(C_0-C_4)$ -алкілен-O-R19, де R19 являє собою

a) атом водню,

b) $-(C_1-C_4)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R13,

c) $-CF_3$ або

d) $-CF_2$,

7) $-CN$,

8) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$,

9) $-SO_2-R^{11}$, де s дорівнює 1 або 2,

10) $-SO_2-N(R^{11})-R^{12}$, де t дорівнює 1 або 2,

11) $-(C_0-C_4)$ -алкілен-C(O)-R¹¹,

12) $-(C_0-C_4)$ -алкілен-C(O)-O-R¹¹,

13) $-(C_0-C_4)$ -алкілен-C(O)-N(R¹¹)-R¹²,

14) $-(C_0-C_4)$ -алкілен-N(R¹¹)-R¹²,

15) $-(C_0-C_2)$ -алкілен-C(O)-O-(C₂-C₄)-алкілен-O-C(O)-(C₁-C₄)-алкіл,

16) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-R^{17}$,

17) $-(C_0-C_2)$ -алкілен-C(O)-O-(C₂-C₄)-алкілен-O-C(O)-O-(C₁-C₆)-алкіл,

18) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$,

19) $-(C_0-C_3)$ -алкілен-O-CH₂-CF₂-CH₂-O-(C₀-C₃)-алкіл,

20) $-(C_0-C_3)$ -алкілен-O-CH₂-CF₂-CF₂-CH₂-O-(C₀-C₃)-алкіл,

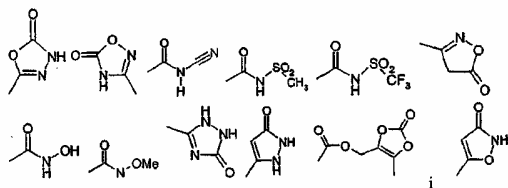
21) $-(C_0-C_3)$ -алкілен-O-CH₂-(C₁-C₃)-перфторалкілен-CH₂-OH,

22) $-SO_w-N(R^{11})-R^{13}$, де w дорівнює 1 або 2,

23) $-(C_0-C_4)$ -алкілен-C(O)-N(R¹¹)-R¹³,

24) $-(C_0-C_4)$ -алкілен-N(R¹¹)-R¹³, або

25) залишок з наступного переліку



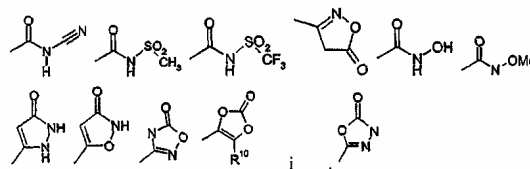
де Me являє собою метил,

якщо 2 залишки -OR19 приєднані до сусідніх атомів, вони можуть утворювати разом з атомами, до яких вони приєднані, 1,3-діоксольне кільце або 2,3-дигідро-[1,4]-діоксинево кільце, що є заміщеним від 1 до 4 R13,

R11 і R12 разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть утворювати кільце, вибране із групи азепіну, азетидину, 1,4-діазепану, діоксазолу, діоксазину, 1,2-діазепіну, 1,3-діазепіну, 1,4-діазепіну, імідазолу, імідазоліну, імідазолідину, ізотіазолу, ізотіазолідину, ізотіазоліну, ізоксазолу, ізоксазоліну, ізоксазолідину, 2-ізоксазоліну, кетопі-

перазину, морфоліну, [1,4]-оксазепану, оксазолу, піперазину, піперидину, піразину, піразолу, піразоліну, піразолідину, піридазину, піридину, піримідину, піролу, піролідину, піролідинону, піроліну, тетрагідропіридину, тетразину, тетразолу, тіазолу, тіадіазолу, тіазолідину, тіазоліну, тіоморфоліну, тіофену, 1,2,3-триазину, 1,2,4-триазину, 1,3,5-триазину, 1,2,3-триазолу або 1,2,4-триазолу, де зазначене кільце є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R13,

R13 являє собою фтор, хлор, $-NO_2$, $-CN$, $=O$, $-OH$, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, $-(C_0-C_3)$ -алкілен-O-R¹⁰, $-Si(CH_3)_3$, $-N(R^{10})-S(O)_2-R^{10}$, $-S-R^{10}$, $-SO_2-R^{10}$, $-S(O)_2-N(R^{10})-R^{20}$, $-C(O)-R^{10}$, $-(C_1-C_8)$ -алкіл, $-(C_1-C_8)$ -алкокси, феніл, фенілокси-, $-O-CF_3$, перфторалкіл, $-NH-C(O)-NH-R^{10}$, $-(C_0-C_4)$ -алкіл-C(O)-O-C(R¹⁵, R¹⁶)-O-C(O)-R¹⁷, $-(C_1-C_4)$ -алкоксифеніл, $-(C_0-C_4)$ -алкіл-C(O)-O-C(R¹⁵, R¹⁶)-O-C(O)-O-R¹⁷, $-O-R^{15}$, $-NH-C(O)-O-R^{10}$, або залишок з наступного переліку



де Me являє собою метил,

R¹⁰ і R²⁰ являють собою, незалежно один від одного, водень, $-(C_1-C_6)$ -алкіл, $-(C_0-C_4)$ -алкіл-OH, $-(C_0-C_4)$ -алкіл-O-(C₁-C₄)-алкіл або $-(C_1-C_3)$ -перфторалкіл,

R15 і R16 являють собою, незалежно один від одного, водень, $-(C_1-C_6)$ -алкіл, або разом утворюють кільце, вибране із групи циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу або циклогексилу, де кожне кільце є незаміщеним або заміщеним від 1 до 3 R¹⁰, і

R17 являє собою $-(C_1-C_6)$ -алкіл, $-(C_1-C_6)$ -алкіл-OH, $-(C_1-C_6)$ -алкіл-O-(C₁-C₆)-алкіл, $-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл, $-(C_1-C_6)$ -алкіл-O-(C₁-C₈)-алкіл- $-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл, $-(C_1-C_6)$ -алкіл- $-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл, де зазначене циклоалкільне кільце є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 -OH,

$-O-(C_1-C_4)$ -алкіл або R¹⁰,

у всіх її стереоізомерних формах і сумішах у будь-якому співвідношенні і її фізіологічно прийнятні солі.

5. Даний винахід також належить до сполуки формули I, де

R⁰ являє собою

1) феніл, де феніл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R8,

2) гетероцикліл, вибраний із групи індолілу, ізоіндолілу, бензофуранілу, бензотіофенілу, 1,3-бензодіоксолілу, індазолілу, бензімідазолілу, бензоксазолілу,

бензотіазолілу, хінолінілу, ізохінолінілу, хроманілу, ізохроманілу, цинолінілу, хіназолінілу, хіноксалінілу, фталазинілу, піридоімідазолілу, піридопіримідинілу, піридилу, пуринілу і птеридинілу,

де зазначений гетероцикліл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R8,

3) гетероцикліл, вибраний із групи піридилу, 2-піридилу, 3-піридилу, 4-піридилу, піролілу, 2-піролілу, 3-піролілу, фурилу, 2-фурилу, 3-фурилу, тієнілу, 2-тієнілу, 3-тієнілу, імідазолілу, піразолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тiazолілу, тiадiazолілу, ізотіазолілу, триазолілу, тетразолілу, піридазинілу й піразинілу, де зазначений гетероцикліл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R8,

і додатково заміщений залишком, вибраним із групи піридилу, 2-піридилу, 3-піридилу, 4-піридилу, піролілу, 2-піролілу, 3-піролілу, фурилу, 2-фурилу, 3-фурилу, тієнілу, 2-тієнілу, 3-тієнілу, імідазолілу, піразолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тiazолілу, тiадiazолілу, ізотіазолілу, триазолілу, тетразолілу, піридазинілу й піразинілу, де зазначений залишок є незаміщеним або моно-, ди-або тризаміщеним, незалежно один від одного, R8,

R8 являє собою

1) F, Cl, Br або I,

2) -C(O)-NH₂,

3) -(C₁-C₄)-алкіл, де алкіл є незаміщеним моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, галогеном, -OH або метоксизалишком, або

4) -O-(C₁-C₄)-алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, галогеном або метоксизалишком, за умови, що R8 являє собою щонайменше один з галогену, -C(O)-NH₂ або -O-(C₁-C₈)-алкільного залишку, якщо R⁰ являє собою арил або гетероцикліл, які мають значення, визначені вище,

підструктура D являє собою залишок, вибраний із групи, що складає з піридилу, піридил-N-оксиду, піролілу, фурилу, тієнілу, імідазолілу, піразолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тiazолілу, триазолілу, ізотіазолілу, тiадiazолілу, піримідинілу, піридазинілу, піразинілу і є незаміщеним або заміщеним від 1 до 4 R³, або заміщеним 1 або 2 =O,

Q являє собою прямий зв'язок, -C(O)-, -SO₂- або -(C₁-C₆)-алкілен, -(C₀-C₂)-алкілен-C(O)-NR¹⁰,

R¹ являє собою атом водню або -(C₁-C₂)-алкіл,

R² являє собою прямий зв'язок або -(C₁-C₂)-алкілен, або

R¹-N-R²-V можуть утворити 4-7-членну циклічну групу, вибрану з піперидину, піридину, піримідину, піролідину, піролідинону, 1,2,3-триазину, 1,2,4-триазину, 1,3,5-триазину, 1,2,3-триазолу, 1,2,4-триазолу, тетразину, тетразолу, 1,2-діазепіну, 1,3-діазепіну, 1,4-діазепіну, азепіну, кетопіперазину, оксазолу, ізоксазолу, ізоксазолідину, 2-ізоксазоліну, морфоліну, тiazолу, ізотіазолу, тiадiazолу або тіоморфоліну, де зазначена циклічна група є незаміщеною або моно-, ди- або тризаміщеною, незалежно один від одного, R14,

R14 являє собою фтор, хлор, =O, -(C₁-C₄)-алкіл або -NH₂,

V являє собою

1) циклічний залишок із групи, що містить сполуки, які одержані з азаіндолілу(1H-піролпіридину), азетидину, азепіну, азиридину, азирину, 1,4-діазепану, 1,2-діазепіну, 1,3-діазепіну, 1,4-діазепіну, діазирину, 1,3-діоксолану, діоксолану,

фурану, імідазолу, ізохіноліну, ізотіазолу, ізотіазолідину, ізотіазоліну, ізоксазолу, 2-ізоксазоліну, ізоксазолідину, кетопіперазину, морфоліну, 1,2-оксазину, 1,3-оксазину, 1,4-оксазину, оксазолу, 1,2-оксатіолану, піперидину, пірану, піразину, піразолу, піридазину, піперазину, піридину, піридону, піримідину, піролу, піролідину, піролідинону, хіназоліну, хіноліну, тетразину, тетразолу, тiадiazину, 1,2-тіазину, 1,3-тіазину, 1,4-тіазину, 1,3-тіазолу, тіетану, тіоморфоліну, тіофену, тіопірану, 1,2,3-триазину, 1,2,4-триазину, 1,3,5-триазину, 1,2,3-триазолу або 1,2,4-триазолу,

де зазначений циклічний залишок є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R14, або

2) феніл, де феніл є незаміщеним або моно-, ди-або тризаміщеним, незалежно один від одного, R14,

G являє собою прямий зв'язок, -(CH₂)_m- або -(CH₂)_m-NR¹⁰-, де m являє собою цілі числа 0, 1, 2, 3 або 4,

M являє собою

1) атом водню,

2) гетероцикліл, де гетероцикліл являє собою залишок із групи, яку можна одержати з 1,4-діазепану, кетоморфоліну, тіофену, піридазону, піперидину, піперазину, піридину, піримідину, піролідину, піролідинону, піридонілу, імідазолу, піридазину, піразину, 1,2,3-триазину, 1,2,4-триазину, 1,3,5-триазину, 1,2,3-триазолу, 1,2,4-триазолу, тетразину, тетразолу, 1,2-діазепіну, 1,3-діазепіну, 1,4-діазепіну, азепіну, кетопіперазину, оксазолу, ізоксазолу, ізоксазолідину, 2-ізоксазоліну, морфоліну, тiazолу, ізотіазолу, тетрагідропірану, 1,4,5,6-тетрагідропіридазинілу, тiадiazолу або тіоморфоліну, де зазначений гетероцикліл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R14,

3) -(C₁-C₆)-алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R14, або

4) -(C₃-C₆)-циклоалкіл,

R3 являє собою

1) атом водню,

2) галоген,

3) -(C₁-C₄)-алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R13,

4) -(C₁-C₃)-перфторалкіл,

5) феніл, де феніл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R13,

6) -(C₀-C₄)-алкілен-O-R19, де R19 являє собою

a) атом водню,

b) -(C₁-C₄)-алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R13,

c) -CF₃ або

d) -CHF₂,

7) -CN,

8) -NR¹⁰-SO₂-R¹⁰,

9) -SO_s-R¹¹, де s дорівнює 1 або 2,

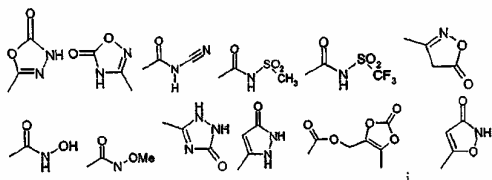
10) -SO_t-N(R¹¹)-R¹², де t дорівнює 1 або 2,

11) -(C₀-C₄)-алкілен-C(O)-R¹¹,

12) -(C₀-C₄)-алкілен-C(O)-O-R¹¹,

13) -(C₀-C₄)-алкілен-C(O)-N(R¹¹)-R¹²,

- 14) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $N(R^{11})-R^{12}$,
 15) $-(C_0-C_2)$ -алкілен- $C(O)-O-(C_2-C_4)$ -алкілен- $O-C(O)-(C_1-C_4)$ -алкіл,
 16) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-R^{17}$,
 17) $-(C_0-C_2)$ -алкілен- $C(O)-O-(C_2-C_4)$ -алкілен- $O-C(O)-O-(C_1-C_6)$ -алкіл,
 18) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$, або
 19) залишок з наступного переліку



де Me являє собою метил,

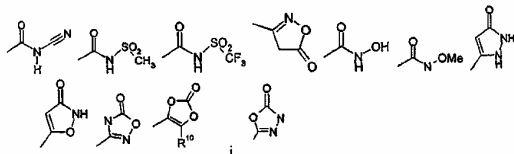
R^{11} і R^{12} є незалежно один від одного однаковими або різними і являють собою

- 1) атом водню,
- 2) $-(C_1-C_6)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^{13} ,
- 3) $-(C_0-C_6)$ -алкіл- (C_3-C_6) -циклоалкіл,
- 4) $-O-R^{17}$, або
- 5) $-(C_0-C_6)$ -алкіл- (C_4-C_{15}) -гетероцикліл, де алкіл і гетероцикліл, незалежно один від одного, є незаміщеними або моно-, ди- або тризаміщеними R^{13} ,

і де гетероцикліл вибраний із групи азетидину, циклопропілу, циклобутилу, 4,5-дигідрооксазолу, імідазолідину, морфоліну, (1,4)-оксазепану, оксазолідину, піперидину, піперазину, піролідину, тетрагідротіофену, тіазолідину або тіоморфоліну, або

R^{11} і R^{12} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють гетероциклічне кільце, вибране із групи азетидину, циклопропілу, циклобутилу, 4,5-дигідрооксазолу, імідазолідину, морфоліну, (1,4)-оксазепану, оксазолідину, піперидину, піперазину, піролідину, тетрагідротіофену, тіазолідину або тіоморфоліну,

R^{13} являє собою фтор, $-CN$, $=O$, $-OH$, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, $-(C_3-C_6)$ -циклоалкіл, $-(C_0-C_3)$ -алкілен- $O-R^{10}$, $-Si-(CH_3)_3$, $-S-R^{10}$, $-SO_2-R^{10}$, $-(C_1-C_3)$ -перфторалкіл, або залишок з наступного переліку



де Me являє собою метил,

R^{10} і R^{20} являють собою незалежно один від одного водень, $-(C_1-C_4)$ -алкіл або $-(C_1-C_3)$ -перфторалкіл,

R^{15} і R^{16} являють собою, незалежно один від одного, водень, $-(C_1-C_6)$ -алкіл, або разом утворюють кільце, вибране з циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу або циклогексилу, де кожне кільце є незаміщеним або заміщеним від 1 до 3 R^{10} , і

R^{17} являє собою $-(C_1-C_6)$ -алкіл, $-(C_1-C_6)$ -алкіл- OH , $-(C_1-C_6)$ -алкіл- $O-(C_1-C_6)$ -алкіл, $-(C_1-C_6)$ -алкіл- $O-(C_1-C_8)$ -алкіл- (C_3-C_8) -циклоалкіл, $-(C_0-C_6)$ -алкіл- (C_3-C_8) -циклоалкіл, де зазначене циклоалкільне кільце є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 $-OH$, $-O-(C_1-C_4)$ -алкіл або R^{10} ,

у всіх її стереоізомерних формах і сумішах у будь-якому співвідношенні і її фізіологічно прийнятні солі.

6. Даний винахід також належить до сполуки формули I, де

R^0 являє собою

1) феніл, де феніл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^8 ,

2) піридил або бензотіофеніл, де піридил або бензотіофеніл є незаміщеними або моно-, ди- або тризаміщеними, незалежно один від одного, R^8 , або

3) гетероцикліл, вибраний з тієнілу, тіадіазолілу, ізоксазолілу й тіазолілу, де зазначений гетероцикліл заміщений залишком, вибраним з тієнілу, 2-тієнілу й 3-тієнілу, де зазначений залишок є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R^8 ,

R^8 являє собою F, Cl, Br, $-OCH_3$ або $-C(O)-NH_2$,

підструктура D являє собою залишок, вибраний з піридилу, піридил-N-оксиду, піролілу, тієнілу, імідазолілу, піразолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, тіадіазолілу, піримідинілу, піридазинілу або піразинілу і є незаміщеною або заміщеною 1, 2, 3, або 4 R^3 , або заміщеною 1 або 2 $=O$,

Q являє собою прямий зв'язок, $-C(O)-$, $-SO_2-$, $CH_2-C(O)-NH-$, метилен або етилен,

R^1 являє собою атом водню,

R^2 являє собою прямий зв'язок або метилен,

R^1-N-R^2-V можуть утворити 4-7-членну циклічну групу, вибрану з азетидину, піролідину, піперидину й,

R^{14} являє собою фтор, хлор, $=O$, метил, етил або $-NH_2$,

V являє собою

1) циклічний залишок із групи, що містить сполуки, які одержані з азаіндолілу(1H-піролопіридину), азетидину, 1,4-діазепану, ізоксазолу, ізохіноліну, піперазину, піперидину, піразину, піридазину, піримідину, піролідину, хіназоліну, хіноліну або тетрагідропірану,

де зазначений циклічний залишок є незаміщеним або моно- або дизаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} , або

2) феніл, де феніл є незаміщеним або моно- або дизаміщеним, незалежно один від одного, R^{14} ,

G являє собою прямий зв'язок, $-(CH_2)_m-$ або $-(CH_2)_m-NR^{10}-$, де m являє собою цілі числа 1 або 2,

M являє собою атом водню, $-(C_2-C_4)$ -алкіл, азепаніл, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, імідазоліл, кетоморфолініл, [1,4]оксазепаніл, піперидиніл, піперидоніл, піразиніл, піразоліл, піридазиніл, піридил, піримідил, піролідиніл, 1,4,5,6-тетрагідропіридазиніл або тетрагідропіраніл, де залишки є незаміщеними або моно-, або дизаміщеними, незалежно один від одного, R^{14} ,

R^3 являє собою

- 1) атом водню,
- 2) фтор, хлор,

3) $-(C_1-C_4)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R13,

4) $-(C_1-C_3)$ -перфторалкіл,

5) феніл, де феніл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R13,

6) $-(C_0-C_4)$ -алкілен-O-R19, де R19 являє собою

a) атом водню,

b) $-(C_1-C_4)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R13,

c) $-CF_3$ або

d) $-CHF_2$,

7) $-CN$,

8) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$,

9) $-SO_s-R^{11}$, де s дорівнює 1 або 2,

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, де t дорівнює 1 або 2,

11) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $C(O)-R^{11}$,

12) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $C(O)-O-R^{11}$,

13) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $C(O)-N(R^{11})-R^{12}$,

14) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $N(R^{11})-R^{12}$,

15) $-(C_0-C_2)$ -алкілен- $C(O)-O-(C_2-C_4)$ -алкілен-O- $C(O)-(C_1-C_4)$ -алкіл,

16) $-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17$,

17) $-(C_0-C_2)$ -алкілен- $C(O)-O-(C_2-C_4)$ -алкілен-O- $C(O)-O-(C_1-C_6)$ -алкіл, або

18) $-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17$,

R11 і R12 є незалежно один від одного однаковими або різними і являють собою

1) атом водню,

2) $-(C_1-C_4)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R13,

3) $-(C_0-C_6)$ -алкіл- $-(C_3-C_6)$ -циклоалкіл,

4) $-O-R^{17}$, або

5) $-(C_0-C_6)$ -алкілгетероцикліл, де алкіл і гетероцикліл є, незалежно один від одного, незаміщеними або моно-, ди- або тризаміщеними R13, і де гетероцикліл вибраний з азетидину, імідазолідину, морфоліну, (1,4)-оксазепану або піролідину, або

R11 і R12 разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть утворювати кільце, вибране із групи азетидину, імідазолідину, морфоліну, (1,4)-оксазепану, піперазину, піперидину, піролідину або тіоморфоліну,

R13 являє собою фтор, $-CN$, $=O$, $-OH$, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, $-(C_3-C_6)$ -циклоалкіл, $-(C_0-C_3)$ -алкілен-O- R^{10} , $-Si-(CH_3)_3$, $-S-R^{10}$, $-SO_2-R^{10}$ або $-(C_1-C_3)$ -перфторалкіл,

R¹⁰ і R²⁰ являють собою, незалежно один від одного, водень, $-(C_1-C_4)$ -алкіл або $-(C_1-C_3)$ -перфторалкіл,

R¹⁵ і R¹⁶ являють собою незалежно один від одного водень, $-(C_1-C_4)$ -алкіл, або разом утворюють кільце, вибране із циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу або циклогексилу, де кожне кільце є незаміщеним або заміщеним від 1 до 3 R¹⁰, і

R17 являє собою $-(C_1-C_6)$ -алкіл, $-(C_1-C_6)$ -алкіл-OH, $-(C_1-C_6)$ -алкіл-O- $-(C_1-C_6)$ -алкіл, $-(C_1-C_6)$ -алкіл-O- $-(C_1-C_8)$ -алкіл- $-(C_3-C_6)$ -циклоалкіл, $-(C_0-C_6)$ -алкіл- $-(C_3-C_6)$ -циклоалкіл, де зазначене циклоалкільне кільце є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 -OH,

$-O-(C_1-C_4)$ -алкілом або R¹⁰,

у всіх її стереоізомерних формах і сумішах у будь-якому співвідношенні і її фізіологічно прийнятні солі.

7. Даний винахід також належить до сполуки формули I, де

R⁰ являє собою

1) піридил або бензотіофеніл, де піридил або бензотіофеніл є незаміщеними або моно- або ди-заміщеними, незалежно один від одного, R8, або

2) гетероцикліл, вибраний із групи тієнілу, тіа-діазолілу, ізоксазолілу й тіазолілу, де зазначений гетероцикліл є заміщеним, незалежно один від одного, залишком, вибраним з тієнілу, 2-тієнілу й 3-тієнілу, де зазначений залишок є незаміщеним або моно- або дизаміщеним, незалежно один від одного, R8,

R8 являє собою F, Cl, Br, $-OCH_3$ або $-C(O)-NH_2$,

підструктура D являє собою піридил і є незаміщеною або заміщеною 1, 2, 3, або 4 R3, або заміщеною одним або двома $=O$,

Q являє собою $-CH_2-C(O)-NH-$ або метилен,

R¹ являє собою атом водню,

R² являє собою прямий зв'язок,

R14 являє собою фтор, хлор, $=O$, метил, етил або $-NH_2$,

V являє собою піперидин, де піперидин є незаміщеним або моно- або дизаміщеним, незалежно один від одного, R14, або

G являє собою прямий зв'язок,

M являє собою атом водню, $-(C_2-C_4)$ -алкіл, ізопропіл або піридил, де залишок є незаміщеним або моно- або дизаміщеним, незалежно один від одного, R14,

R3 являє собою

1) атом водню,

2) фтор, хлор,

3) $-(C_1-C_4)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R13,

4) $-(C_0-C_2)$ -алкілен-OR19, де R19 являє собою

a) атом водню або

b) $-(C_1-C_4)$ -алкіл, де алкіл є незаміщеним або моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R13,

5) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $C(O)-R^{11}$,

6) $-(C_0-C_4)$ -алкілен- $C(O)-(R^{11})-R^{12}$,

R11 і R12 незалежні один від одного і є однаковими або різними і являють собою

1) водень або

2) $-(C_1-C_4)$ -алкіл, де алкіл є моно-, ди- або тризаміщеним, незалежно один від одного, R13, або

R11 і R12 разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть утворити кільце, вибране із групи азетидину, імідазолідину, морфоліну, (1,4)-оксазепану, піперазину, піперидину, піролідину або тіоморфоліну,

R13 являє собою фтор, $-O$, $-OH$, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, або $-(C_0-C_3)$ -алкілен-O- R^{10} ,

R¹⁰ і R²⁰ являють собою незалежно один від одного водень, $-(C_1-C_4)$ -алкіл або $-(C_1-C_3)$ -перфторалкіл,

у всіх її стереоізомерних формах і сумішах у будь-якому співвідношенні і її фізіологічно прийнятні солі.

8. Даний винахід також належить до сполук формули I, які являють собою

(1-ізопропілпіперидин-4-іл)амід 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-1Н-пірол[2,3-*b*]піридин-2-карбонової кислоти,

складний метиловий ефір 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-2-(1-ізопропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-1Н-пірол [2,3-*b*]піридин-5-карбонової кислоти,

1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-2-(1-ізопропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-1Н-пірол[2,3-*b*]піридин-5-карбонової кислоти,

2-[(1-ізопропілпіперидин-4-іл)амід] 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-1Н-пірол[2,3-*b*]піридин-2,5-дикарбонової кислоти,

(1-ізопропілпіперидин-4-іл)амід 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-1Н-пірол[3,2-*b*]піридин-2-карбонової кислоти,

1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-2-(1-ізопропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-1Н-пірол[3,2-*b*]піридин-5-карбонової кислоти,

(1-ізопропілпіперидин-4-іл)амід 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-пірол[3,2-*b*]піридин-2-карбонової кислоти,

складний метиловий ефір 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-2-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,4']бітридин-4-ілкарбамоїл)-1Н-пірол[3,2-*b*]піридин-2-карбонової кислоти,

1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-2-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,4']біпіридин-4-ілкарбамоїл)-1Н-пірол[3,2-*b*]піридин-5-карбонової кислоти,

(1-ізопропілпіперидин-4-іл)амід 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-5-(2-метоксіетокси)-1Н-пірол[2,3-*c*]піридин-2-карбонової кислоти,

(1-ізопропілпіперидин-4-іл)амід 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-5-(2-гідроксіетокси)-1Н-пірол[2,3-*c*]піридин-2-карбонової кислоти,

(1-ізопропілпіперидин-4-іл)амід 1-[(5-хлорпіридин-2-ілкарбамоїл)метил]-5-(2-метоксіетокси)-1Н-пірол[2,3-*c*]піридин-2-карбонової кислоти,

(1-ізопропілпіперидин-4-іл)амід 1-[(5-хлорпіридин-2-ілкарбамоїл)метил]-5-(2-гідроксіетокси)-1Н-пірол[2,3-*c*]піридин-2-карбонової кислоти,

(1-ізопропілпіперидин-4-іл)амід 1-[(6-хлорбензо[*b*]тіофен-2-ілметил)-5-(2-метоксіетокси)-1Н-пірол[2,3-*c*]піридин-2-карбонової кислоти або

(1-ізопропілпіперидин-4-іл)амід 1-[(6-хлорбензо[*b*]тіофен-2-ілметил)-5-(2-гідроксіетокси)-1Н-пірол[2,3-*c*]піридин-2-карбонової кислоти.

Використовуваний у даному описі термін «алкіл» варто розуміти в самому широкому змісті для позначення вуглеводневих залишків, які можуть бути лінійними або розгалуженими, і які можуть бути ациклічними або циклічними залишками, або включати будь-яку комбінацію ациклічних і циклічних субодиниць. Крім того, використовуваний у даному описі термін «алкіл» ясно включає насичені групи, а також ненасичені групи, де останні гру-

пи містять одну або декілька, наприклад, 1, 2 або 3, подвійних зв'язків і/або потрійних зв'язків за умови, що подвійні зв'язки не розташовані усередині циклічної алкільної групи таким чином, що виходить ароматична система. Всі ці вказівки також стосуються ситуації, якщо алкільна група зустрічається як замісник на іншому залишку, наприклад, в алкоксизалишку, алкоксикарбонільному залишку або арилалкільному залишку. Приклади «-(C₁-C₈)-алкілу» або «-(C₁-C₈)-алкілену» являють собою алкільні залишки, що містять від 1 до 8 атомів вуглецю, являють собою метил, метилен, етил, етилен, пропіл, пропілен, бутіл, бутилен, пентил, пентилен, гексил, гептил або октил, н-ізомери всіх цих залишків, ізопропіл, ізобутил, 1-метилбутіл, ізопентил, неопентил, 2,2-диметилбутіл, 2-метилпентил, 3-метилпентил, ізогексил, втор-бутіл, трет-пентил, трет-бутіл, трет-пентил. Термін «-(C₀-C₆)-алкіл» або «-(C₀-C₈)-алкілен» являє собою вуглеводневий залишок, що містить від 1 до 8 атомів вуглецю. Термін «-C₀-алкіл» або «C₀-алкілен» являє собою ковалентний зв'язок.

Ненасичені алкільні залишки являють собою, наприклад, алкенільні залишки, такі як вініл, 1-пропеніл, 2-пропеніл (=аліл), 2-бутеніл, 3-бутеніл, 2-метил-2-бутеніл, 3-метил-2-бутеніл, 5-гексеніл або 1,3-пентадієніл, або алкінільні залишки, такі як етиніл, 1-пропіоніл, 2-пропіоніл (=пропаргіл) або 2-бутиніл. Алкільні залишки можуть також бути ненасиченими, коли вони заміщені. Прикладами -(C₃-C₈)-циклоалкільних циклічних алкільних залишків є циклоалкільні залишки, що містять від 3 до 8 кільцевих атомів вуглецю, подібних циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, циклогептилу або циклооктилу, які можуть також бути заміщеними й/або ненасиченими. Ненасичені циклічні алкільні групи й ненасичені циклоалкільні групи, подібні, наприклад, циклопентилу або циклогексенілу, можуть бути зв'язані через будь-який атом вуглецю.

Мається на увазі, що терміни «моноциклічний або біциклічний 6-14-членний арил» або «-(C₆-C₁₄)-арил» означають ароматичні вуглеводневі радикали, що містять від 6 до 14 атомів у кільці. Прикладами -(C₆-C₁₄)-арильних радикалів є феніл, нафтил, наприклад, 1-нафтил і 2-нафтил, біфеніл, наприклад, 2-біфеніл, 3-біфеніл і 4-біфеніл, антрил або флуореніл. Біфенільні радикали, нафтильні радикали й, зокрема, фенільні радикали являють собою переважні арильні радикали.

Терміни «моноциклічний або біциклічний 4-15-членний гетероциклі» або «-(C₄-C₁₅)-гетероциклі» належить до гетероциклів, у яких один або декілька з 4-15 атомів вуглецю заміщені гетероатомами, такими як азот, кисень або сірка.

Прикладами є акридиніл, 8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил, азаіндол(1Н-піролопіридиніл), азабензімідазоліл, азаспіродеканіл, азепініл, азетидиніл, азиридиніл, бензімідазоліл, бензофураніл, бензотіофураніл, бензотіофеніл, бензоксазоліл, бензтіазоліл, бензтриазоліл, бензтетразоліл, бензізоксазоліл, бензізотіазоліл, карбазоліл, 4аН-карбазоліл, карболініл, хроманіл, хроменіл, цинолініл, декагідрохінолініл, 4,5-

у формулі І» або «підструктура D» являє собою 4-8-членну насичену, частково ненасичену або ароматичну циклічну групу, що містить 0, 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибрані з азоту, сірки або кисню» належить до структур, які можуть бути одержані із сполук, таких як азепан, азетидин, азетин, азокан, азокан-2-он, циклобутіл, циклооктан, циклооктен, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, 1,2-діазепан, 1,2-діазепін, 1,3-діазепін, 1,4-діазепін, [1,4]діазокан, [1,2]діазокан-3-он, [1,3]діазокан-2-он, діоксазол, діоксазин, діоксол, 1,3-діоксолен, 1,3-діоксолан, фуран, імідазол, імідазолін, імідазолідин, ізотіазол, ізотіазолідин, ізотіазолін, ізоксазол, ізоксазолін, ізоксазолідин, 2-ізоксазолін, кетопіперазин, морфолін, 1,4-оксаазепан, 1,2-оксатієпан, 1,2-оксатіолан, 1,2-оксазин, 1,3-оксазин, 1,4-оксазин, оксазол, [1,4]оксазокан, [1,3]оксазокан-2-он, оксетан, оксокан, оксокан-2-он, піперазин, піперидин, феніл, піран, піразин, піразол, піразолін, піразолідин, піридазин, піридин, піримідин, пірол, піролідин, піролідінон, піролін, 5,6,7,8-тетрагідрідо-1Н-азоцин-2-он, тетрагідрофуран, тетрагідропіран, тетрагідро-

пиридин, тетразин, тіадіазин, тіадіазол, 1,2-тіазин, 1,3-тіазин, 1,4-тіазин, 1,3-тіазол, тіазол, тіазолідин, тіазолін, тіетан, тіокан, тіокан-1,1-діоксид, тіокан-1-оксид, тіокан-2-он, тіоморфолін, тіопіран, 1,2,3-триазин, 1,2,4-триазин, 1,3,5-триазин, 1,2,3-триазол або 1,2,4-триазол.

Термін «підструктура D» являє собою 5-6-членну насичену, частково ненасичену або ароматичну циклічну групу, що містить 0, 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибрані з азоту, сірки або кисню» належить до структур, які можуть бути одержані із сполук, таких як циклопентил, циклогексил, діоксазол, діоксазин, діоксол, 1,3-діоксолан, 1,3-діоксолан, фуран, імідазол, імідазолін, імідазолідин, ізотіазол, ізотіазолідин, ізотіазолін, ізоксазол, ізоксазолін, ізоксазолідин, 2-ізоксазолін, кетоморфолін, кетопіперазин, морфолін, 1,2-оксатіолан, 1,2-оксазин, 1,3-оксазин, 1,4-оксазин, оксазол, піперазин, піперидин, феніл, піран, піразин, піразол, піразолін, піразолідин, піразин, піразинон, піридазин, піридазон, пиридин, пиридон, піримідин, піримідон, пірол, піролідин, піролідинон, піролін, тетрагідрофуран, тетрагідропіран, тетрагідропіридин, тетразин, тетразол, тіадіазин, тіадіазол, 1,2-тіазин, 1,3-тіазин, 1,4-тіазин, 1,3-тіазол, тіазол, тіазолідин, тіазолін, тіоморфолін, тіопіран, тетразин, тетразол, 1,2,3-триазин, 1,2,4-триазин, 1,3,5-триазин, 1,2,3-триазол або 1,2,4-триазол.

Термін «R¹ і R³ разом з атомами, з якими вони зв'язані, можуть утворити 6-8-членну циклічну групу, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибраних з азоту, сірки або кисню» належить до структур гетероциклів, які можуть бути одержані із сполук, таких як азокан, азокан-2-он, циклогептил, циклогексил, циклооктан, циклооктен, 1,4-діазепан, 1,2-діазепін, 1,3-діазепін, 1,4-діазепін, [1,4]діазокан, [1,2]діазокан-3-он, [1,3]діазокан-2-он, діоксазин, [1,4]діоксокан, діоксол, кетопіперазин, морфолін, 1,2-оксатіепан, 1,4-оксазепан, 1,2-оксазин, 1,3-оксазин, 1,4-оксазин, [1,4]оксазокан, [1,3]оксазокан-2-он, оксокан, оксокан-2-он, феніл, піперазин, піперидин, піран, піразин, піридазин, піримідин, 5,6,7,8-тетрагідро-1Н-азоцин-2-он або тіоморфолін.

Те, що багато з перерахованих вище назв гетероциклів являють собою хімічні назви ненасичених або ароматичних кільцевих систем, не має на увазі, що 4-15-членна моно- або поліциклічна група може бути одержана тільки з відповідної ненасиченої кільцевої системи. Назви в даному описі служать тільки для опису кільцевої системи відносно розміру кільця й кількості гетероатомів і їх відносних положень. Як пояснено вище, 4-15-членна моно- або поліциклічна група може бути насиченою або частково ненасиченою або ароматичною й, таким чином, у випадку придатності, може бути одержана не тільки із самих перерахованих вище гетероциклів, але також із всіх їх частково або повністю гідрогенізованих аналогів, а також з їх більш високо ненасичених аналогів. Як приклади повністю або частково гідрогенізованих аналогів перерахованих вище гетероциклів, з яких може бути одержана ця група, можна згадати наступні: піролін, піролідин, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен, дигідропіридин, тетрагідропіридин, піперидин, 1,3-діоксолан, 2-імідазолін, імідазолідин, 4,5-

дигідро-1,3-оксазол, 1,3-оксазолідин, 4,5-дигідро-1,3-тіазол, 1,3-тіазолідин, пергідро-1,4-діоксан, піперазин, пергідро-1,4-оксазин (=морфолін), пергідро-1,4-тіазин (=тіоморфолін), пергідрозепін, індолін, ізоіндолін, 1,2,3,4-тетрагідрокінолін або 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін.

Термін «-(C₁-C₃)-перфторалкіл» являє собою частково або повністю фторований алкільний залишок, який можна одержати із залишків, таких як -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CHF-CF₃, -CHF-CHF₂, -CHF-CH₂F, -CH₂-CF₃, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₃, -CF₂-CHF₂, -CF₂-CH₂F, -CH₂CHF-CF₃, -CH₂-CHF-CHF₂, -CH₂CHF-CH₂F, -CH₂-CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂-CH₂F, -CH₂-CF₂-CF₃, -CH₂-CF₂-CHF₂, -CH₂-CF₂-CH₂F, -CHF-CHF-CF₃, -CHF-CHF-CHF₂, -CHF-CHF-CH₂F, -CHF-CH₂-CF₃, -CHF-CH₂-CHF₂, -CHF-CH₂-CH₂F, -CHF-CF₂-CF₃, -CHF-CF₂-CHF₂, -CHF-CF₂-CH₂F, -CF₂-CHF-CF₃, -CF₂-CHF-CHF₂, -CF₂-CHF-CH₂F, -CF₂-CH₂-CF₃, -CF₂-CH₂-CHF₂, -CF₂-CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₂-CF₃, -CF₂-CF₂-CHF₂ або -CF₂-CF₂-CH₂F.

Термін «-(C₁-C₃)-перфторалкілен» являє собою частково або повністю фторований алкіленовий залишок, який можна одержати із залишків, таких як -CF₂-, -CHF-, -CHF-CHF₂-, -CHF-CHF-, -CH₂-CF₂-, -CH₂-CHF-, -CF₂-CF₂-, -CF₂-CHF-, -CH₂-CHF-CF₂-, -CH₂-CHF-CHF-, -CH₂-CH₂-CF₂-, -CH₂-CH₂-CHF-, -CH₂-CF₂-CF₂-, -CH₂-CF₂-CHF-, -CHF-CHF-CF₂-, -CHF-CHF-CHF-, -CHF-CH₂-CF₂-, -CHF-CH₂-CHF-, -CHF-CF₂-CF₂-, -CHF-CF₂-CHF-, -CF₂-CHF-CF₂-, -CF₂-CHF-CHF-, -CF₂-CH₂-CF₂-, -CF₂-CH₂-CHF-, -CF₂-CF₂-CF₂- або -CF₂-CF₂-CHF.

Термін «оксозалишок» або «=O» належить до залишків, таких як карбоніл (-C(O)-) або нітрито (-N=O). Галоген являє собою фтор, хлор, бром або йод, переважно, фтор, хлор або бром, особливо переважно хлор або бром.

Оптично активні атоми вуглецю, що є присутніми у сполуках формули I, можуть незалежно один від одного мати конфігурацію R або конфігурацію S. Сполуки формули I можуть бути присутніми у формі чистих енантіомерів або чистих діастереомерів або у формі сумішей енантіомерів і/або діастереомерів, наприклад, у формі рацематів. Даний винахід належить до чистих енантіомерів і сумішей енантіомерів, а також до чистих діастереомерів і сумішей діастереомерів. Винахід включає суміші двох або більше двох стереоізомерів формули I, і він включає всі співвідношення стереоізомерів у сумішах. У випадку, коли сполуки формули I можуть бути присутніми у вигляді E-ізомерів або Z-ізомерів (або цис-ізомерів або транс-ізомерів), винахід належить й до чистих E-ізомерів, і до чистих Z-ізомерів і до E/Z сумішей у всіх співвідношеннях. Винахід також включає всі таутомерні форми сполук формули I.

Діастереомери, включаючи E/Z ізомери, можна розділити на окремі ізомери, наприклад, хроматографією. Рацемати можна розділити на 2 енантіомери звичайними способами, наприклад, хроматографією, на хіральні фази або поділом, наприклад, кристалізацією діастереомерних солей, одержаних з оптично активними кислотами або основами. Стереохімічно однорідні сполуки формули I можна також одержати використанням стереохімічно од-

норідних вихідних матеріалів або використанням стереоселективних реакцій.

Фізіологічно прийнятні солі сполук формули I являють собою нетоксичні солі, які є фізіологічно прийнятними, зокрема фармацевтично використовуваними солями. Такі солі сполук формули I, що містять кислотні групи, наприклад, карбоксильну групу COOH, являють собою, наприклад, солі лужних металів або солі лужноземельних металів, такі як солі натрію, солі калію, солі магнію й солі кальцію, а також солі з фізіологічно прийнятними іонами четвертинного амонію, такими як тетраметиламоній або тетраетиламоній, і кислотно-адитивні солі з амонієм і фізіологічно прийнятними органічними амінами, такими як метиламін, диметиламін, триметиламін, етиламін, триетиламін, етаноламін або трис-(2-гідроксietил)амін. Основні групи, що містяться в сполуках формули I, наприклад, аміногрупи або гуанідиногрупи, утворюють кислотно-адитивні солі, наприклад, з неорганічними кислотами, такими як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота або фосфорна кислота, або з органічними карбоновими кислотами й сульфоновими кислотами, такими як мурашина кислота, оцтова кислота, щавлева кислота, лимонна кислота, молочна кислота, яблучна кислота, бурштинова кислота, малінова кислота, бензойна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, винна кислота, метансульфонова кислота або пара-толуолсульфонова кислота. Сполуки формули I, які одночасно містять основну групу й кислотну групу, наприклад, гуанідиногрупу й карбоксильну групу, можуть також бути присутніми у вигляді цвітер-іонів (бетаїнів), які аналогічним чином включені в даний винахід.

Солі сполук формули I можна одержати звичайними способами, відомими фахівцям у даній області, наприклад, об'єднанням сполуки формули I з неорганічною або органічною кислотою або основою в розчиннику або диспергуючій речовині, або з інших солей катіонним або аніонним обміном. Даний винахід також включає всі солі сполук формули I, які, через низьку фізіологічну переносимість, прямо не придатні для використання в лікарських засобах, але придатні, наприклад, як проміжні сполуки для проведення подальших хімічних модифікацій сполук формули I або як вихідні матеріали для одержання фізіологічно прийнятних солей.

Даний винахід, крім того, включає всі розчинники сполук формули I, наприклад, гідрати або аддукти зі спиртами.

Винахід також включає похідні й модифікації сполук формули I, наприклад, проліки, захищені форми й інші фізіологічно прийнятні похідні, а також активні метаболіти сполук формули I. Винахід належить, зокрема, до проліків і захищених форм сполук формули I, які можуть бути перетворені в сполуки формули I у фізіологічних умовах. Придатні проліки для сполук формули I, тобто хімічно модифіковані похідні сполук формули I, що мають властивості, які поліпшуються бажаним чином, наприклад, відносно розчинності, біологічної доступності або тривалості дії, відомі фахівцям у даній області. Більш докладну інформацію, що стосується проліків, можна знайти в стандартній

літературі, подібно, наприклад, Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Fleisher et al., Advanced Drug Delivery Reviews 19 (1996) 115-130; або H. Bundgaard, Drugs of the Future 16 (1991) 443, які всі включені в даний опис як посилання. Придатні проліки для сполук формули I являють собою, зокрема, ацильні проліки й карбаматні проліки ацилатованих груп, що містять азот, таких як аміногрупи й гуанідиногрупи, а також складноефірні проліки й амідні проліки груп карбонових кислот, які можуть бути присутніми у сполуках формули I. В ацильних проліках і карбаматних проліках один або декілька, наприклад 1 або 2, атомів водню на атомах азоту в таких групах заміщені ацильною групою або карбаматом, переважно, -(C₁-C₆)-алкілоксикарбонільною групою. Придатні ацильні групи й карбаматні групи для ацильних проліків і карбаматних проліків являють собою, наприклад, проліки R^{p1}-CO- і R^{p2}-O-CO-, де R^{p1} являє собою (C₁-C₁₈)-алкіл, (C₁-C₈)-циклоалкіл, (C₃-C₈)-циклоалкіл-(C₁-C₄)-алкіл, (C₆-C₁₄)-арил, Het-, (C₆-C₁₄)-арил-(C₁-C₄)-алкіл або Het-(C₁-C₄)-алкіл, і в яких R^{p2} має значення, зазначені для R^{p1}, за винятком водню.

Особливо переважні сполуки формули I являють собою ті, в яких 2 або більше залишків визначені, як зазначено вище, для переважних сполук формули I, або залишки можуть мати один або деякі зі специфічних визначень залишків, представлених у їх загальних визначеннях або в представлених вище визначеннях переважних сполук. Всі можливі комбінації визначень, представлених для переважних визначень певних позначень залишків є предметом даного винаходу.

Також відносно всіх переважних сполук формули I, всі їх стереоізомерні форми і їх суміші в будь-якому співвідношенні й їх фізіологічно прийнятні солі є предметом даного винаходу, а також їх проліки. Аналогічним чином, також у всіх переважних сполуках формули I всі залишки, які присутні більше одного разу в молекулі, є незалежними один від одного й можуть бути однаковими або різними.

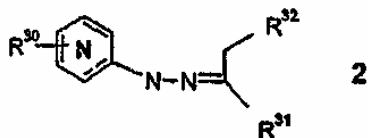
Сполуки формули I можна одержати використанням процедур і методик, які самі по собі відомі й зрозумілі фахівцям в даній області. Вихідні матеріали або утворювальні блоки для використання в загальних синтетичних процедурах, які можна застосовувати при одержанні сполук формули I, легко доступні фахівцям в даній області. У багатьох випадках вони є в продажі або були описані в літературі. Інакше їх можна одержати з легко доступних сполук-попередників аналогічно процедурам, описаним у літературі, або процедурами або аналогічно процедурам, описаним у дійсній заявці.

У цілому, сполуки формули I можна одержати, наприклад, у ході конвергентного синтезу, зв'язуванням двох або більше фрагментів, які можуть бути одержані ретросинтетично з сполук формули I. Конкретніше, придатні заміщені вихідні азаїндольні похідні використовуються як утворювальних блоків при одержанні сполук формули I. Хоча різні синтетичні аспекти хімії азаїндолів значно відрізняються від хімії індолів, багато процедур, що описують синтез і функціоналізацію індолів, можуть бути модифіковані й пристосовані фахівцями в

даній області. Тому література, що описує трансформації й синтез індолів, високо інструктивна й застосовна до хімії азаіндолів. Якщо такі азаіндолі похідні відсутні в продажі, їх можна одержати відповідно до добре відомих стандартних процедур для утворення азаіндольної кільцевої системи, такої як, наприклад, індольний синтез Фішера, індольний синтез Бішлера або індольний синтез Рейссерта. Шляхом вибору придатних молекул-попередників, ці види індольного синтезу забезпечують можливість введення різноманітних замісників у різні положення азаіндольної системи, яку можна потім хімічно модифікувати для остаточного одержання молекули формули 1, що має бажаний тип замісника. Як один із усеосяжних оглядів по хімії індолів і по синтетичних процедурах для їх одержання, є посилання W.J. Houlihan (ed.), "Indoles, Part One", volume 25, 1972, із серії "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", A. Weissberger and E.G. Taylor (ed.), John Wiley & Sons; R.E. Willette, *Advances in Heterocyclic Chemistry* 9 (1968) 27; J.-Y. Merour *Curr. Org. Chem.* 5 (2001) 471; H. Dopp et al. in Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany 1994, Vol E6a,b part 2a Heterene I.

Якщо мають бути синтезовані вихідні азаіндолі похідні, то це може бути зроблено, наприклад, відповідно до добре відомого згаданого вище азаіндольного синтезу. У подальшому описі дано його коротке пояснення, однак, вони являють собою стандартні процедури, всебічно обговорені в літературі, і вони добре відомі фахівцям в даній області.

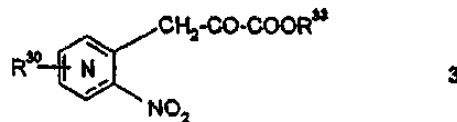
Індольний синтез Фішера включає кислотну циклізацію гетероарилгідразонів, наприклад, загальної формули 2



які можна одержати різними способами, і в яких R^{30} , R^{31} і R^{32} можуть мати широку різноманітність визначень. Крім водню й алкілу, R^{31} і R^{32} можуть, зокрема, означати складноефірні групи, або метильні, або етильні групи, або 2,2,2-трифторетильні групи, що несуть складноефірну групу як замісник, таким чином, забезпечуючи можливість введення в азаіндольну молекулу частини $(CH_2)^P-CO$, що зустрічається в групах R^2 і/або R^3 у сполуках формули 1. Як приклади численних літературних посилань, що описують синтез азаіндольних похідних, відповідно до синтезу Фішера, крім зазначеної вище книги, виданої Houlihan, згадуються наступні статті: F.G. Salituro et al., *J. Med. Chem.* 33 (1990) 2944; N.M. Gray et al., *J. Med. Chem.* 34 (1991) 1283; J. Sh. Chikvaidze et al., *Khim. Geterotsikl. Soedin.* (1991) 1508; S.P. Hiremath et al., *Indian J. Chem.* 19 (1980) 770; J. Bornstein, *J. Amer. Chem. Soc.* 79 (1957) 1745; S. Wagaw, B. Yang і S. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* 121 (1999) 10251 або by Y. Murakami, Y. Yokoyama, T. Miura, H. Hirasawa

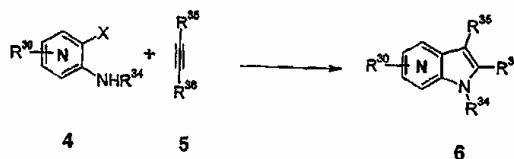
Y. Kamimura і M. Izaki, *Heterocycles* 22 (1984) 1211; D. L. Hughes, *Org. Prep. Proc.* 25 (1993) 607.

Індольний синтез Рейссерта включає відновну циклізацію о-нітрофенілпіровиноградних кислот або їх складних ефірів, наприклад, загальної формули 3

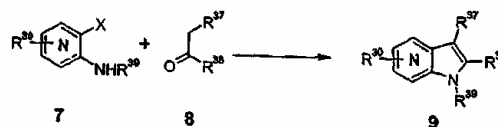


у якій R^{30} може мати широку різноманітність визначень і може бути присутнім у всіх положеннях ароматичного кільця. Індольний синтез Рейссерта веде до одержання похідних азаіндол-2-карбонових кислот. Похідні піровиноградної кислоти формули 3 можна одержати конденсацією складних ефірів щавлевої кислоти заміщеними о-нітрометилазабензолами. Як літературні джерела, крім зазначеної вище книги, виданої Houlihan, і зазначених у даному описі літературних посилань, згадуються, наприклад, статті: H.G. Lindwall і G.J. Mantell, *J. Org. Chem.* 18 (1953) 345 або H. Burton і J.L. Stoves, *J. Chem. Soc.* (1937) 1726 або W. Noland, F. Baude, *Org. Synth. Coll. Vol. V*, J. Wiley, New York, (1973) 567.

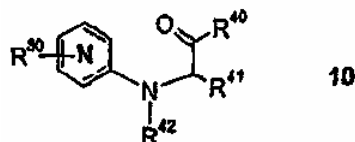
Інший спосіб досягнення селективного відносно області доступу до азаіндольної структури включає паладієвий катализ, наприклад, о-галоаніліни ($X = Cl, Br, I$) або о-трифторметансульфонілоксіаніліни ($X = Otf$) загальної формули 4 можуть бути циклізовані в азаіндоли з використанням декількох алкінів прийняттям процедур, описаних J. Ezquerra, C. Pedregal, C. Lamas, J. Barluenga, M. Perez, M. Garcia-Martin, J. Gonzalez, *J. Org. Chem.* 61 (1996) 5805; або F. Ujjainwalla, D. Warner, *Tetrahedron Lett.* 39 (1998) 5355 і, крім того, A. Rodriguez, C. Koradin, W. Dohle, P. Knochel, *Angew. Chem.* 112 (2000) 2607; або R. Larock, E. Yum, M. Refvik, *J. Org. Chem.* 63 (1998) 7653; R. Larock, E. Yum, *J. Am. Chem. Soc.* 113 (1991) 6689; K. Roesch; R. Larock, *J. Org. Chem.* 66 (2001) 412.



Альтернативно, азаіндольну структуру можна створити використанням різноманітних кетонів в умовах паладієвого каталізу прийняттям і модифікацією процедури, описаної C. Chen, D. Liebermann, R. Larsen, T. Verhoeven і P. Reider *J. Org. Chem.* 62 (1997) 2676, як зазначено нижче, де $X = Cl, Br, I$ або Otf :

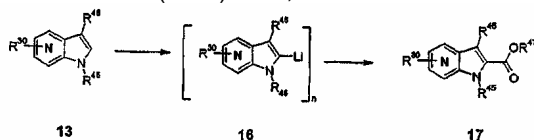


Відповідно до індольного синтезу Бішлера, А-азаанілінкетони, наприклад загальної формули 10



можуть бути циклізовані в азаіндоліні похідні.
 Ще один шлях до специфічно заміщених азаіндоліних похідних проходить через 2,3-дигідроазаіндоли (азаіндоліни), які можуть бути легко одержані відновленням азаіндолів, наприклад, гідрогенізацією або циклізацією придатних азафенілетиламінових похідних. Азаіндоліни можуть піддаватися різноманітним електрофільним ароматичним реакціям заміщення, що забезпечують можливість введення різних замісників в ароматичне ядро, що не може бути безпосередньо уведене в ароматичне ядро азаіндоліної молекули. Потім азаіндоли можуть бути дегідрогенізовані у відповідні азаіндоли, наприклад, реагентами, подібними до хлоранілу або паладію, разом з акцептором водню. І знову, деталі по цих способах синтезу можна знайти в зазначеній вище книзі за редакцією Houlihan.

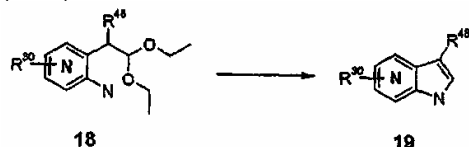
Більше того, 2-Н-азаіндоли можуть бути перетворені у відповідні карбонові кислоти або складні ефіри карбонових кислот введенням літію в положення 2 азаіндолів загальні формули 13 і наступною взаємодією із двоокисом вуглецю або алкілхлорформіатом відповідно до I. Hasan, E. Marinelli, L. Lin, F. Fowler, A. Levy, J. Org. Chem. 46 (1981) 157; T. Kline J. Heterocycl. Chem. 22 (1985) 505; J.-R. Dormoy, A. Heymes, Tetrahedron 49, (1993) 2885; E. Desarbre, S. Coudret, C. Meheust, J.-Y. Merour, Tetrahedron 53 (1997) 3637, як зазначено нижче:



де R⁴⁵ означає водень або захисну групу, подібну, наприклад, бензолсульфонілу або трет-бутоксикарбонілу.

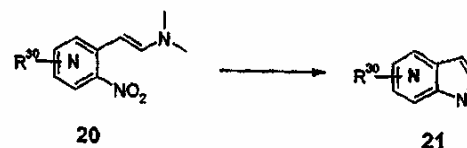
Нижче перераховані й коротко наведені у вигляді посилань подальші процедури, що мають особливий інтерес для здійснення даного винаходу, однак вони являють собою стандартні процедури, всебічно обговорені в літературі, і вони добре відомі фахівцям в даній області.

1) T. Sakamoto et al., Chem. Pharm. Bull. 34 (1986) 2362



a) I. Mahadevan et al., J. Heterocycl. Chem. 29 (1992) 359

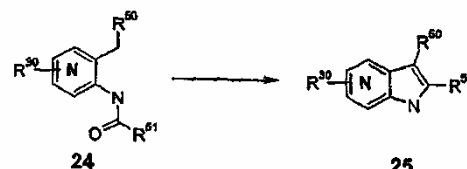
b) J.-R. Dormoy et al., Tetrahedron 49 (1993) 2885



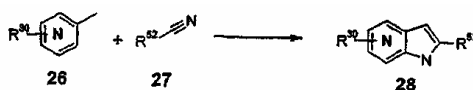
3) a) L. Estel et al., J. Org. Chem. 53 (1988) 2740
 b) D. Hands et al., Synthesis (1996) 877
 c) T. Kumiko et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 20 (2000) 2347



4) a) S. Clemo et al, J. Chem. Soc. (1945) 603
 b) R. Okuda, J. Org. Chem. 24 (1959) 1008
 c) J. Turner, J. Org. Chem. 48 (1983) 3401



5) a) M. Davis et al., Tetrahedron 48 (1992) 939
 b) C. Martin et al., Tetrahedron Lett. 30 (1989) 935
 c) S. Ball et al., J. Organomet. Chem. 550 (1998) 457



Залежно від замісників у вихідних матеріалах, у певних видах синтезу азаіндолів можуть бути одержані суміші позиційних ізомерів, які, однак, можна відокремити сучасними методиками відділення, подібними, наприклад, препаративній ВЕЖХ.

Крім того, для одержання бажаних замісників у ядрі азаіндоліної кільцевої системи у формулі I функціональні групи, введені в кільцеву систему під час азаіндоліного синтезу, можуть бути хімічно модифіковані. Наприклад, азаіндоли, що несуть атом водню в положенні 2 і положенні 3, можна також одержати омиленням і наступним декарбоксілюванням азаіндолів, що несуть складноефірну групу у відповідному положенні. Групи карбонових кислот і групи оцтових кислот у положенні 2 і положенні 3 можуть бути перетворені в їх гомологи звичайними реакціями для подовження ланцюга карбонових кислот. Атоми галогену можна ввести в положення 2 і положення 3, наприклад, взаємодією відповідного азаіндолінону з галогенізуючим агентом, таким як пентахлорид фосфору, аналогічно способу, описаному J.C. Powers, J. Org. Chem. 31 (1966) 2627. Вихідні азаіндолінони для такого синтезу можна одержати з 2-аміногетероарилоцтових кислот. Вихідні азаіндоліні похідні для одержання сполук формули I, що несе галогеновий замісник у положенні 3, можна також одержати відповідно до процедур, описаних в літературі, подібних наступним. Для фторування похідних складного етилового ефіру 1Н-азаіндол-

2-карбонової кислоти в положенні 3 трифлат N-фтор-2,4,6-триметилпіридинію являє собою реагент вибору (T. Umemoto, S. Fukami, G. Tomizawa, K. Harasawa, K. Kawada, K. Tomita J. Am. Chem. Soc. 112 (1990) 8563). Хлорування похідних складного етилового ефіру 1H-азаіндол-2-карбонової кислоти в положенні 3 взаємодією сульфурилхлориду в бензолі дає складний етиловий ефір 3-хлор-1H-азаіндол-2-карбонової кислоти (Chem. Abstr. 1962, 3441i-3442b); такий же результат можна одержати засобами NCS (D. Comins, M. Killpack, Tetrahedron Lett. 33 (1989) 4337; M. Brennan, K. Erickson, F. Szmlac, M. Tansey, J. Thornton, Heterocycles 24 (1986) 2879). Бромовання похідних складного етилового ефіру 1H-азаіндол-2-карбонової кислоти в положенні 3 може бути досягнуто взаємодією з NBS (M. Tani, H. Ikegami, M. Tashiro, T. Hiura, H. Tsukioka, Heterocycles 34 (1992) 2349). Аналогічно процедурам, описаним вище, NIS можна використати по суті для йодування похідних складного етилового ефіру 1H-азаіндол-2-карбонової кислоти в положенні 3. Крім того, для йодування похідних складного етилового ефіру 1H-азаіндол-2-карбонової кислоти в положенні 3 ефективно використання йоду (T. Sakamoto, T. Nagano, Y. Kondo, H. Yamanaka Chem. Pharm. Bull. 36 (1988) 2248).

Зокрема, групи, що є присутніми в азаіндольній кільцевій системі, можуть бути модифіковані різноманітними реакціями й, таким чином, можуть бути одержані бажані залишки R^{3a} і R^{30} . Наприклад, нітрогрупи можуть бути відновлені в аміногрупи різними відновними агентами, такими як сульфіді, дитіоніти, складні гідриди, або каталітичним гідруванням. Відновлення нітрогрупи можна також провести на більш пізній стадії синтезу сполуки формули I, і відновлення нітрогрупи в аміногрупу може також відбуватися спонтанно реакцією, здійснюваною на іншій функціональній групі, наприклад, при взаємодії групи, подібної ціаногрупі, з гідросульфідом, або при гідруванні групи. Для введення або одержання залишків R^{3a} і R^{30} аміногрупи можуть потім бути модифіковані у відповідності зі стандартними процедурами для алкілювання, наприклад, взаємодією з (заміщеними) алкілгалогенідами або відновним амінуванням карбонільних сполук, у відповідності зі стандартними процедурами для алкілювання, наприклад, взаємодією з активованими похідними карбонових кислот, такими як хлориди кислот, ангідриди, активовані складні ефіри, або взаємодією з карбоновими кислотами в присутності активуючого агента, або відповідно до процедур для сульфонування, наприклад, взаємодією із сульфонілхлоридом. Карбонові кислоти, хлориди карбонових кислот або складні ефіри карбонових кислот можуть бути уведені процедурами, описаними F. Santangelo, C. Casagrande, G. Norcini, F. Gerli, Synth. Commun. 23 (1993) 2717; P. Beswick, C. Greenwood, T. Mowlem, G. Nechvatal, D. Widdowson, Tetrahedron 44 (1988) 7325; V. Collot, M. Schmitt, P. Marwah, J. Bourguignon, Heterocycles 51 (1999) 2823. Галогени або гідроксигрупи - за допомогою трифлату або нонафлату, або первинні аміни - за допомогою їх діазонієвої солі, або після взаємоперетворення у відповідний станан, або боронова кислота, присутня

в азаіндольній структурі, можуть бути перетворені в різноманітні інші функціональні групи, наприклад, $-CN$, $-CF_3$, прості ефіри, кислоти, складні ефіри, аміді, аміни, алкільні або арильні групи, опосередковані за допомогою перехідних металів, а саме, каталізом паладієм або нікелем або солями міді й реагентами, наприклад, зазначеними нижче (F. Diederich, P. Stang, Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions, Wiley-VCH, 1998; або M. Seller, C. Bolm, Transition Metals for Organic Synthesis, Wiley-VCH, 1998; J. Tsuji, Palladium Reagents i Catalysts, Wiley, 1996; J. Hartwig, Angew. Chem. 110 (1998) 2154; B. Yang, S. Buchwald, J. Organomet. Chem. 576 (1999) 125; T. Sakamoto, K. Ohsawa, J. Chem. Soc. Perkin Trans I, (1999), 2323; D. Nichols, S. Frescas, D. Marona-Lewicka, X. Huang, B. Roth, G. Gudelsky, J. Nash, J. Med. Chem. 37 (1994), 4347; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, Tetrahedron Lett., 39 (1998) 2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, Tetrahedron Lett. 39 (1998) 2933; V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, The Stille Reaction, Wiley, 1994; A. Klaspars, X. Huang, S. Buchwald, J. Am. Chem. Soc. 124 (2002) 7421; F. Kwong, A. Klaspars, S. Buchwald, Org. Lett. 4 (2002) 581; M. Wolter, G. Nordmann, G. Job, S. Buchwald, 4 (2002) 973).

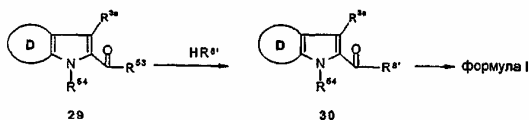
Складноефірні групи, присутні в азаіндольному ядрі, можуть бути гідролізовані у відповідні карбонові кислоти, які після активації можуть потім взаємодіяти з амінами або спиртами в стандартних умовах. Крім того, ці складноефірні або кислотні групи можуть бути відновлені у відповідні спирти різноманітними стандартними процедурами. Групи простого ефіру, присутні в азаіндольному ядрі, наприклад, бензилоксигрупи або інші легко розщеплювані групи простих ефірів, можуть розщеплюватися для одержання гідроксигруп, які потім можуть взаємодіяти з різноманітними агентами, наприклад, агентами етерифікації або активуючими агентами, що забезпечують можливість заміщення гідроксигруп іншими групами. Групи, що містять сірку, можуть взаємодіяти аналогічним чином.

У ході синтезу для модифікації груп R^{54} або R^8 , приєднаних до азаіндольної кільцевої системи, із застосуванням методології паралельного синтезу, крім різноманітних реакцій, дуже корисним може бути каталіз сіллю паладію або міді. Такі реакції описані, наприклад, в F. Diederich, P. Stang, Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions, Wiley-VCH, 1998; або M. Seller, C. Bolm, Transition Metals for Organic Synthesis, Wiley-VCH, 1998; J. Tsuji, Palladium Reagents and Catalysts, Wiley, 1996; J. Hartwig, Angew. Chem. 110 (1998), 2154; B. Yang, S. Buchwald, J. Organomet. Chem. 576 (1999) 125; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, Tetrahedron Lett. 39 (1998) 2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, Tetrahedron Lett. 39 (1998) 2933; J. Wolfe, H. Tomori, J. Sadigh, J. Yin, S. Buchwald, J. Org. Chem. 65 (2000) 1158; V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, The Stille Reaction, Wiley, 1994; A. Klaspars, X. Huang, S. Buchwald, J. Am. Chem. Soc. 124 (2002) 7421; F. Kwong, A. Klaspars, S. Buchwald, Org. Lett. 4 (2002) 581; M. Wolter, G. Nordmann, G. Job, S. Buchwald, 4 (2002) 973).

Раніше згадані реакції для перетворення функціональних груп, крім того, у цілому, винятково описані в порадиниках по органічній хімії, подібних M. Smith, J. March, March's Advanced Organic Chemistry, Wiley-VCH, 2001 і в підручниках, подібних Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany, або "Organic Reactions", John Wiley & Sons, New York, або R. C Larock, "Comprehensive Organic Transformations", Wiley-VCH, 2nd ed (1999), B. Trost, I. Fleming (eds.), Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Elsevier Science, 1996), у яких можна знайти деталі по реакціях і літературні першоджерела. Через те, що в даному випадку функціональні групи приєднані до азаїндольної системи, у певних випадках може стати необхідним спеціальне пристосування умов взаємодії або вибрати специфічні реагенти з різноманітних реагентів, які можуть використовуватися при реакції перетворення, або вжити специфічних заходів для досягнення бажаного перетворення, наприклад, використання методик захисних груп. Однак виявлення підходящих варіантів взаємодії й умов реакції в таких випадках не викликає ніяких проблем для фахівця в даній галузі.

Структурні елементи, присутні у залишках у положенні 1 азаїндольного кільця в сполуках формули I, і в групі COR⁸, присутньої в положенні 2 і/або в положенні 3 азаїндольного кільця, можна ввести у вихідне азаїндольне похідне, яке можна одержати, як зазначено вище, послідовними стадіями взаємодії з використанням методологій синтезу, подібних до методологій, описаних нижче, з використанням процедур, які самі по собі добре відомі фахівцям в даній галузі.

Залишки R⁸, які можна ввести у формулу 29, наприклад, конденсацією відповідної карбонової кислоти формули 29 сполукою формули HR⁸, тобто аміном формули HN(R¹)R²-V-G-M для одержання сполуки формули 30. Одержана в такий спосіб сполука формули 30 може вже містити бажані кінцеві групи, тобто групи R⁸ і R⁵⁴ можуть являти собою групи -N(R¹)R²-V-G-M і R⁰-Q-, як визначено у формулі I, або необов'язково в сполучі формули 30, одержаній в такий спосіб; потім залишок або залишки R⁸ і залишок R⁵⁴ перетворюються відповідно в залишки N(R¹)R²-V-G-M і R⁰-Q- для одержання бажаної сполуки формули I.



Таким чином, залишки R⁸ і відповідно залишки R¹ і R²-V-G-M, що містяться в них, можуть мати представлені вище позначення, відповідно, R¹ і R²-V-G-M або на додаток до залишків функціональні групи R¹ і R²-V-G-M можуть також бути присутніми у формі груп, які можуть надалі трансформуватися в кінцеві групи R¹ і R²-V-G-M, тобто функціональні групи можуть бути присутніми у формі груп-попередників або похідних, наприклад, у захищеній формі. У ході одержання сполук формули I у цілому може бути переважно або необхідно ввести функціональні групи, які відновлюють або запобі-

гають небажаним взаємодіям або побічним реакціям на відповідній стадії синтезу, у формі груп-попередників, які пізніше перетворюються в бажані функціональні групи, або для тимчасового блокування функціональних груп стратегією захисних груп, придатних для проблеми синтезу. Такі стратегії добре відомі фахівцям у даній області (див., наприклад, Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1991, або P. Kocienski, Protecting groups, Thieme 1994). Як приклади груп-попередників, можна згадати ціаногрупи і нітрогрупи. Ціаногрупи можуть на більш пізній стадії бути перетворені в похідні карбонових кислот або відновленням в амінометильні групи, або нітрогрупи, які можуть бути трансформовані відновленням, подібним каталітичній гідрогенізації в аміногрупи. Захисні групи можуть також мати значення твердої фази, і розщеплення із твердої фази означає виділення захисної групи. Використання таких методик відомо фахівцям у даній області (Burgess K (Ewd.) Solid Phase Organic Synthesis, New York; Wiley, 2000). Наприклад, фенольна гідроксигрупа може бути приєднана до тритилполістирольної смоли, що виступає як захисна група, і молекула відщеплюється від цієї смоли обробкою TFA (трифтороцтовою кислотою) на більш пізній стадії синтезу.

Залишок R⁵⁴ у сполуках формул 29 і 30 може означати групу -Q-R⁰, як визначено вище, яка в остаточному підсумку повинна бути присутньою у бажаній молекулі-мішені формули I, або він може означати групу, що може бути надалі трансформована в групу -Q-R⁰, наприклад, груп-попередницю або похідне групи -Q-R⁰, у якій функціональні групи присутні в захищеній формі, або R⁵⁴ може означати атом водню або захисну групу для атома азоту азаїндольного кільця. Аналогічним чином, залишки R^{3a} і R³⁰ у формулах 29 і 30 мають відповідні визначення R³ у формулі I, як визначено вище, однак, для синтезу сполук формули I ці залишки також можуть у принципі бути присутніми на стадії конденсації сполуки формули 29 із сполукою формули HR⁸, даючи сполуку формули 30 у формі груп-попередниць або в захищеній формі.

Залишки R⁵³ у сполуках формули 29, які можуть бути однаковими або різними, можуть являти собою, наприклад, гідрокси або (C₁-C₄)-алкокси, тобто групи COR⁵³, присутні у сполуках формули 29, можуть являти собою, наприклад, вільні карбонові кислоти або їх складні ефіри, подібні складним алкіловим ефірам, якими можуть бути групи COR⁸ у сполуках формули I. Групи COR⁵³ можуть також являти собою будь-яке інше активоване похідне карбонової кислоти, що забезпечує можливість утворення аміду, утворення складного ефіру або утворення складного тіоефіру із сполукою формули HR⁸. Група COR може також являти собою, наприклад, хлорид кислоти, активований складний ефір, подібний заміщеному складному фенольному ефіру, азолід, подібний імідазоліду, азид або змішаний ангідрид, наприклад, змішаний ангідрид зі складним ефіром карбонової кислоти або із сульфоною кислотою, де всі похідні можна одержати з карбонової кислоти стандартними процедурами, і вони можуть взаємодіяти з аміном,

спиртом або меркаптаном формули HR^8 у стандартних умовах. Групу карбонової кислоти $COOH$, яка являє собою COR^{53} у сполуці 29, можна одержати, наприклад, із групи складного ефіру, введеної в азаїндольну систему під час синтезу азаїндолу, стандартними процедурами гідролізу.

Сполуки формули I, у яких група COR^8 являє собою групу складного ефіру, можна також одержати із сполук формули 29, у яких COR^{53} являє собою групу карбонової кислоти, звичайними реакціями етерифікації, подібними, наприклад, взаємодії кислоти зі спиртом в умовах кислотного каталізу, або алкілюванню солі карбонової кислоти з електрофілом, подібним алкілгалогеніду, або трансетерифікацією з іншого складного ефіру. Сполуки формули I, у якій група COR^8 являє собою амідну групу, можна одержати з амінів і сполук формули 29, у яких COR^{53} являє собою групу карбонової кислоти або її складний ефір, звичайними реакціями амінування. Зокрема, для одержання амідів сполуки формули 29, де COR^{53} являє собою групу карбонової кислоти, можуть бути конденсовані в стандартних умовах із сполуками формули HR^8 , які являють собою аміни, за допомогою звичайних реагентів сполуки, використовуваних у пептидному синтезі. Такі реагенти сполуки являють собою, наприклад, карбодіміди, подібні дициклогексилкарбодіміду (DCC) або діізопропілкарбодіміду, карбонілдіазоли, подібні карбонілдіамідазолу (CDI) і аналогічним реагентам, пропілфосфоновий ангідрид, тетрафторборат $O-((\text{ціано}(\text{етоксикарбоніл})\text{метилени})\text{аміно})-N,N,N',N'$ -тетраметилуранію (TOTU), діетилфосфорилціанід (DEPC) або хлорид біс-(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфору (BOP-Cl) і багато інших.

Якщо залишок $-Q-R^0$, присутній в азаїндолі формули I, або залишок R^{54} , присутній в азаїндолі формули 29, або залишок, у якому функціональні групи всередині залишку $-Q-R^0$ або R^{54} присутні в захищеній формі або у формі групи-попередниці, не були введені під час попередньої стадії, наприклад, під час синтезу азаїндольного ядра, то ці залишки можуть, наприклад, бути введені в положення 1 азаїндольної системи звичайними описаними в літературі процедурами, добре відомими фахівцям в галузі N-алкілювання, відновного амінування, N-арилування, N-ацилювання або N-сульфонілування кільцевих атомів азоту гетероциклів. Вихідне азаїндольне похідне, котре варто використати в такій реакції, несе атом водню в положенні 1. N-алкілювання кільцевого атома азоту можна, наприклад, виконати в стандартних умовах, переважно, у присутності основи, використовуючи алкілюючу сполуку формули $LG-Q-R^0$ або формули $R^{54}-LG$, де атом у групі Q або в групі R^{54} , пов'язаної із групою LG, у цьому випадку являє собою аліфатичний атом вуглецю алкільної частини, а LG являє собою відхідну групу, наприклад, галоген, подібний до хлору, бром або йоду, або сульфонілоксигрупу, подібну тозилокси, мезилокси або трифторметилсульфонілокси. LG може, наприклад, також являти собою гідроксигрупу, яку для досягнення реакції алкілювання активують звичайним активуючим агентом. Для одержання сполук, у яких A являє собою прямий зв'язок, і ароматична група прямо зв'язана з положенням 1

азаїндольної системи, можуть використовуватися звичайні процедури арилування. Наприклад, арилфториди, подібні фторбензоатам алкілу й метилсульфонам 4-фторфенілу, можна використати як арилюючі агенти. Такі процеси описані, наприклад, S. Stabler, Jahangir, *Synth. Commun.* 24 (1994) 123; I. Khanna, R. Weier, Y. Yu, X. Xu, F. Koszyk, *J. Med. Chem.* 40 (1997) 1634. Альтернативно, широка різноманітність заміщених арилідодидів, арилбромідів або арилтрифлатів можуть служити як арилюючі агенти у положенні 1 азаїндольної системи при реакції, опосередкованій сіллю міді або паладієм відповідно до R. Sarges, H. Howard, K. Яке, A. Weissmann, *J. Med. Chem.* 32 (1989) 437; P. Unatgast, D. Connor, R. Stabler, R. Weikert, *J. Heterocycl. Chem.* 24 (1987) 811; G. Tokmakov, I. Grandberg, *Tetrahedron* 51 (1995) 2091; D. Old, M. Harris, S. Buchwald, *Org. Lett.* 2 (2000) 1403, G. Mann, J. Hartwig, M. Driver, C. Fernandez-Rivas, *J. Am. Chem. Soc.* 120 (1998) 827; J. Hartwig, M. Kawatsura, S. Hauk, K. Shaughnessy, *L. J. Org. Chem.* 64 (1999) 5575. Більше того, такі реакції арилування можуть здійснюватися взаємодією широкого діапазону заміщених арилборонових кислот, як продемонстровано, наприклад, W. Mederski, M. Lefort, M. Germann, D. Kux, *Tetrahedron* 55 (1999) 12757.

У ході синтезу в багатьох випадках може бути сприятливим або навіть вимагатися використання мікрохвильового сприяння для прискорення, полегшення або забезпечення можливості взаємодій. Деякі реакції, наприклад, описані J. L. Krstenansky, I. Cotteril, *Curr. Opin. Drug. Disc. & Development*, 4(2000), 454; P. Lidstrom, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman, *Tetrahedron*, 57(2001), 9225; M. Larhed, A. Hallberg, *Drug Discovery Today*, 8 (2001) 406; S. Caddick, *Tetrahedron*, 51 (1995) 10403.

Переважні способи включають, але не обмежуються ними, способи, описані в прикладах. Сполуки даного винаходу являють собою інгібітори серинпротеази, які інгібують активність ферментних факторів згортання крові - фактора Ха й/або фактора VII. Зокрема, вони являють собою високоактивні інгібітори фактора Ха. Вони являють собою специфічні інгібітори серинпротеази, поки вони істотно не інгібують активність інших протеаз, інгібування яких небажане. Активність сполук формули I можна визначити, наприклад, в аналізах, описаних нижче, або в інших аналізах, відомих фахівцям у даній галузі. У відношенні інгібування фактора Ха, кращий варіант здійснення винаходу включає сполуки, які мають $K_i < 1 \text{ мМ}$ для інгібування фактора Ха, за даними визначення в описаному нижче аналізі із супутнім інгібуванням фактора VIIa або без інгібування, і які переважно по суті не інгібують активність інших протеаз, що беруть участь у згортанні і фібринолізі, інгібування яких небажане (з використанням такої ж концентрації інгібітору). Сполуки винаходу інгібують каталітичну активність фактора Ха або прямо, у межах комплексу протромбінази, або у вигляді розчинної субодиниці, або побічно інгібуванням зборки фактора Ха в комплекс протромбінази.

Як інгібітори фактора Ха й/або фактора VIIa, сполуки формули I і їх фізіологічно прийнятні солі, і їх проліки в цілому придатні для лікування й про-

філактики станів, при яких активність фактора Ха й/або фактора VIIa відіграє роль або має небажаний ступінь, або на які може впливати інгібування фактора Ха й/або фактора VIIa або зниження їх активності, або для запобігання, полегшення або лікування яких лікар бажає інгібувати фактор Ха й/або фактор VIIa або знизити їх активність. Оскільки інгібування фактора Ха й/або фактора VIIa впливає на згортання крові й фібриноліз, сполуки формули I і їх фізіологічно прийнятні солі, і їх пролікві в цілому підходять для зниження згортання крові, або для лікування й профілактики станів, при яких активність фактора Ха й/або фактора VIIa відіграє роль або має небажаний ступінь, або на які може впливати зниження згортаності крові, або для запобігання, полегшення або лікування яких лікар бажає знизити активність системи згортання крові. Таким чином, специфічним предметом даного винаходу є зниження або інгібування небажаного згортання крові, зокрема в індивідуума, введенням ефективної кількості сполуки формули I або її фізіологічно прийнятної солі або пролікві, а також її фармацевтичних препаратів.

Даний винахід також належить до сполук формули I і їх фізіологічно прийнятних солей і/або до їх пролікві для застосування як фармацевтичних засобів (або лікарських засобів), до застосування сполук формули I і їх фізіологічно прийнятних солей і/або їх пролікві для виробництва фармацевтичних засобів для інгібування фактора Ха й/або фактора VIIa або для впливу на згортання крові, запальну реакцію або фібриноліз або для лікування або профілактики зазначених вище або нижче захворювань, наприклад, для виробництва фармацевтичних засобів для лікування й профілактики серцево-судинних розладів, тромбоемболічних захворювань або рестенозів. Винахід також належить до застосування сполук формули I і їх фізіологічно прийнятних солей і/або їх пролікві для інгібування фактора Ха й/або фактора VIIa або для впливу на згортання крові або фібриноліз або для лікування або профілактики зазначених вище або нижче захворювань, наприклад, для застосування при лікуванні й профілактиці серцево-судинних розладів, тромбоемболічних захворювань або рестенозів і до способів лікування, направлених на такі цілі, включаючи способи зазначених видів лікування й профілактики. Даний винахід також належить до фармацевтичних препаратів (або фармацевтичних композицій), які містять ефективну кількість щонайменше одної сполуки формули I і її фізіологічно прийнятних солей і/або її пролікві на додаток до звичайного фармацевтично прийнятної носія, тобто одного або декількох фармацевтично прийнятних речовин-носіїв або ексципієнтів і/або допоміжних речовин або добавок.

Винахід також стосується лікування патологічних станів, таких як аномальне формування тромбу, гострий інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, тромбоемболія, гостра оклюзія судин, пов'язана із тромболітичною терапією або чрезнакційною транслюмінальною коронарною ангіопластикой (РТСА), транзиторні ішемічні напади, інсульт, переміжна кульгавість або аортокоронарне шунтування коронарних або периферичних артерій, звуження просвіту судин, рестеноз після коро-

нарної або венозної ангіопластики, підтримка прохідності судинного доступу в пацієнтів, що одержують тривалий гемодіаліз, патологічне утворення тромбу, що відбувається у венах нижніх кінцівок, після операцій на черевній порожнині, колінному або тазостегновому суглобі, ризик тромбоемболії легеневої артерії або дисемінована системна внутрішньосудинна коагулопатія, що виникає в судинній системі, під час септичного шоку, певних вірусних інфекцій або раку. Сполуки даного винаходу можна також застосовувати для зниження запальної реакції. Прикладами конкретних розладів, для лікування або профілактики яких можна застосовувати сполуки формули I, є коронарна хвороба серця, інфаркт міокарда, стенокардія, судинний рестеноз, наприклад, рестеноз після ангіопластики, подібної РТСА, респіраторний дистрес-синдром дорослих, багато органна недостатність і розлад у вигляді дисемінованого внутрішньосудинного згортання. Прикладами ускладнень, що стосуються проблеми, пов'язаних з операціями, є тромбози, подібні до тромбозу глибоких вен і проксимальних вен, що може виникнути після операції.

Сполуки формули I і їх фізіологічно прийнятні солі і їх пролікві можна вводити тваринам, переважно, ссавцям, і, зокрема людям, у вигляді фармацевтичних засобів для лікування або профілактики. Їх можна вводити окремо або в сумішах одного з одним або у формі фармацевтичних препаратів, які забезпечують можливість ентерального або парентерального введення.

Фармацевтичні засоби можна вводити перорально, наприклад, у формі пігулок, таблеток, лакованих таблеток, покритих таблеток, гранул, твердих і м'яких желатинових капсул, розчинів, сиропів, емульсій, суспензій або аерозольних сумішей. Однак введення можна проводити ректально, наприклад, у формі супозиторіїв, або парентерально, наприклад, внутрішньовенно, внутрішньом'язово або підшкірно, у формі розчинів для ін'єкцій або розчинів для вливань, мікрокапсул, імплантатів або стрижнів, або чрезнакційно або місцево, наприклад, у формі мазей, розчинів або настоянок, або іншими шляхами, наприклад, у формі аерозолів або назальних спреїв.

Фармацевтичні препарати відповідно до винаходу одержують способом, відомим сам по собі, і знайомим фахівцям в даній області, де фармацевтично прийнятні інертні неорганічні й/або органічні носії використовуються на додаток до сполуки (сполук) формули I і/або її (їх) фармацевтично прийнятних солей і/або її (їх) пролікві. Для виробництва пігулок, таблеток, покритих таблеток і твердих желатинових капсул можна використовувати, наприклад, лактозу, кукурудзяний крохмаль або його похідні, тальк, стеаринову кислоту або її солі й т.д. Носії для м'яких желатинових капсул і супозиторіїв являють собою, наприклад, жири, воски, напівтверді й рідкі поліоли, природні або отверділі масла й т.д. Придатні носії для виробництва розчинів, наприклад, розчинів для ін'єкцій, або емульсій або сиропів, являють собою, наприклад, воду, сольовий розчин, спирти, гліцерин, поліоли, сахарозу, інвертований цукор, глюкозу, рослинні масла й т.д. Придатні носії для мікрокапсул, імплантатів або

стрижнів являють собою, наприклад, співполімери гліколевої кислоти й молочної кислоти. Фармацевтичні препарати звичайно містять приблизно від 0,5% до 90% мас. сполук формули I і/або їх фізіологічно прийнятних солей і/або їх проліків. Кількість активного інгредієнта формули I і/або його фізіологічно прийнятних солей і/або його проліків у фармацевтичних препаратах звичайно становить від приблизно 0,5мг до приблизно 1000мг, переважно від приблизно 1мг до приблизно 500мг.

На додаток до активних інгредієнтів формули I і/або їх фізіологічно прийнятних солей і/або їх проліків і до речовин-носіїв, фармацевтичні препарати можуть містити добавки, такі як, наприклад, наповнювачі, розпушувачі, зв'язувальні речовини, змазувальні речовини, змочувальні агенти, стабілізатори, емульгатори, консерванти, підсолоджувальні речовини, барвники, ароматизатори, загусники, розріджувачі, буферні речовини, розчинники, солюбілізатори, агенти для досягнення депо ефекту, солі для зміни осмотичного тиску, що покривні агенти або антиоксиданти. Вони можуть також містити 2 або більше сполук формули I і/або їх фізіологічно прийнятні солі, й/або їх проліки. У випадку, коли фармацевтичний препарат містить 2 або більше сполук формули I, вибір окремих сполук може бути націлений на конкретний загальний фармакологічний профіль фармацевтичного препарату. Наприклад, високоактивну сполуку з більш короткою тривалістю дії можна об'єднати зі сполукою тривалої дії з більш низькою активністю. Гнучкість, що допускається відносно вибору замісників сполук формули I, забезпечує можливість значного контролю біологічних і фізико-хімічних властивостей сполук і, таким чином, забезпечує можливість вибору таких бажаних сполук. Крім того, на додаток щонайменше до одної сполуки формули I і/або її фізіологічно прийнятної солі, й/або її проліків, фармацевтичні препарати можуть також містити один або декілька інших терапевтично або профілактично активних інгредієнтів. При використанні сполук формули I дозу можна міняти в широких межах, і, як звичайно робиться й відомо лікареві, її підбирають для індивідуальних станів у кожному окремому випадку. Це залежить, наприклад, від конкретної використовуваної сполуки, від природи й важкості підлягаючого лікуванню захворювання, від виду й схеми введення, або від того, чи лікується гострий або хронічний стан, або від того, чи проводиться профілактика. Відповідне дозування можна встановити, використовуючи клінічні підходи, добре відомі в галузі медицини. У цілому, добова доза для досягнення бажаних результатів у дорослого з масою тіла приблизно 75кг становить від 0,01мг/кг до 100мг/кг, переважно, від 0,1мг/кг до 50мг/кг, зокрема від 0,1мг/кг до 10мг/кг (у кожному випадку в мг на 1кг маси тіла). Добову дозу можна розділити, зокрема, у випадку введення щодо більших кількостей, на декілька, наприклад 2, 3 або 4 часткових введень. Звичайно, залежно від індивідуальної поведінки, може бути

необхідно відхилитися вверх або вниз від зазначеної добової дози.

Сполуку формули I можна також переважно застосовувати у вигляді антикоагулянту поза індивідуумом. Наприклад, ефективна кількість сполуки винаходу може контактувати зі свіжовзятим зразком крові для запобігання згортанню зразка крові. Крім того, сполуку формули I або її солі можна використати для діагностичних цілей, наприклад, при діагностиці *in vivo*, і як допоміжний засіб при біохімічних дослідженнях. Наприклад, сполуку формули I можна використовувати в аналізі для ідентифікації присутності фактора Ха й/або фактора VIIa або для виділення фактора Ха й/або фактора VIIa по суті в очищеній формі. Сполука винаходу може бути міченою, наприклад, радіоізотопом, і потім мічена сполука, зв'язана з фактором Ха й/або фактором VIIa, виявляється з використанням звичайного способу, застосовуваного для виявлення конкретної мітки. Таким чином, сполуку формули I або її сіль можна використовувати як зонд для виявлення локалізації кількості активності фактора Ха й/або фактора VIIa *in vivo*, *in vitro* або *ex vivo*.

Крім того, сполуки формули I можна використовувати як проміжні сполуки синтезу для одержання інших сполук, зокрема інших фармацевтично активних інгредієнтів, які можна одержати із сполук формули I, наприклад, введенням замісників або модифікацією функціональних груп.

В цілому, синтетичні послідовності для одержання сполук, які можна використати в даному винаході, представлені в наведених нижче прикладах. І пояснення, і реальна процедура різних аспектів даного винаходу описані у відповідних місцях опису. Наступні приклади призначені просто для ілюстрації даного винаходу, а не для його обмеження ні за обсягом, ні по суті. Фахівці в даній галузі легко зрозуміють, що відомі варіації станів і способів, описаних у прикладах, можна використати для синтезу сполук даного винаходу.

Зрозуміло, що зміни, які істотно не впливають на активність різних варіантів здійснення винаходу, включені в розкритий в даному описі винахід. Таким чином, наступні приклади призначені для ілюстрації, а не обмеження даного винаходу.

Приклади

Коли на кінцевій стадії синтезу сполуки використовувалася кислота, така як трифтороцтова кислота або оцтова кислота, наприклад, коли трифтороцтова кислота використовувалася для видалення групи *tBu*, або коли сполука очищувалася хроматографією з використанням елюентів, які містили таку кислоту, у деяких випадках, залежно від процедури розробки, наприклад, деталей способу ліофілізації, сполуку одержували частково або повністю у формі солі використовуваної кислоти, наприклад, у формі солі оцтової кислоти або солі трифтороцтової кислоти або солі хлористоводневої кислоти.

Використовувані аббревіатури:

Трет-бутил
2,2'-біс(дифеніл фосфін-1,1'-бінафтил
Хлорид біс-(оксо-3-оксазолідиніл)фосфорилу
Дибензиліденацетон
Дихлорметан
Карбодіімід дициклогексилу
Ціанід діетилфосфорилу
4-диметиламінопіридин
N,N-диметилформамід
Диметилсульфоксид
1,1'-біс(дифенілфосфін)фероцен
Гексафторфосфат
О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію
N-бромсукцинімід
N-хлорсукцинімід
N-йодсукцинімід
N-етилморфолін
Метанол
Кімнатна температура від 20°C до 25°C
Насичений
Тетрагідрофуран
Трифтороцтова кислота
Тетрафторборат
O-((етоксикарбоніл)ціанометиленаміно)-N,N,N',N'-тетраметилуронію

tBu
Binap
BOP-Cl
dba
DCM
DCC
DEPC
DMAP
DMF
DMSO
DPPF

HATU
NBS
NCS
NIS
NEM
MeOH
RT
Sat.
THF
TFA

TOTU

Приклад 1

(1-ізопропілпіперидин-4-іл)амід 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-1H-пірол[2,3-b]піридин-2-карбонової кислоти

(i) Складний метиловий ефір 1H-пірол[2,3-b]піридин-2-карбонової кислоти

0,495г (1,64ммоль) 1-бензолсульфоніл-1H-пірол[2,3-b]піридин-2-карбонової кислоти розчиняють в 5мл метанолу й 3мл 2н водного гідроокису натрію. Реакційну суміш перемішують при 40°C протягом 8год. Розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишкові леткі речовини видаляють подвійним спільним дистильованням з толуолом. Залишок суспендують у метанольній хлористоводневій кислоті й перемішують протягом 16год. при RT. Розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок розчиняють в етилацетаті й промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію й насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушать сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску.

Вихід 0,201г. MC (Cl +): m/e - 177 (M+H⁺).

(ii) 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-1H-пірол[2,3-b]піридин-2-карбонова кислота

0,195г (1,1ммоль) складного метилового ефіру 1H-пірол[2,3-b]піридин-2-карбонової кислоти розчиняють в 4мл DMF і додають 48,7мг (1,2ммоль) гідриду натрію (60% у мінеральному маслі). Реакційну суміш перемішують при КТ протягом 20 хв., охолоджують до -78°C, потім додають 324мг (1,2ммоль) 3-бромметил-5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазолу [одержаного пристосуванням процедури, описаної Ewing, William R.; Becker, Michael R.; Choi-Sledeski, Yong Mi; Pauls, Heinz W.; He, Wei; Condon, Stephen M.; Davis, Roderick S.; Hanney, Barbara A.; Spada, Alfred P.; Burns, Christopher J.; Jiang, John Z.; Li, Aiwen; Myers, Michael R.; Lau, Wan F.; Poli, Gregory B; PCT Int. Appl. (2001) 460

pp. WO 0107436 A2]. Реакційної суміші дають можливість зігрітися до КТ протягом ночі. Додають 0,3мл 2н водного гідроокису натрію й потім реакційну суміш перемішують при КТ протягом 24год. Продукт очищують препаративною ВЭЖХ у оберненій фазі, елюючи градієнтом 0-100% ацетонітрилу у воді (+0,01% трифтороцтова кислота). Після ліофілізації продукт одержують у вигляді твердої речовини.

Вихід 280мг. MC (TOF MC ES +): m/e = 359 (M⁺).

(iii) Складний трет-бутиловий ефір (1-ізопропілпіперидин-4-іл)карбамінової кислоти

До розчину 5,0г складного трет-бутилового ефіру піперидин-4-ілкарбамінової кислоти в 15мл метанолу додають 7,34мл ацетону, 3,14г Na(CN)BH₃ і 0,3мл оцтової кислоти. Після перемішування протягом 16год. при КТ розчинник видаляють при зниженому тиску, і залишок секціонують між 30мл води й 30мл етилацетату. Органічний шар промивають насиченим розчином Na₂CO₃, водою й потім сушать над Na₂CO₃. Після фільтрації розчинник видаляють при зниженому тиску для одержання білої твердої речовини.

Вихід: 4,8г. MC (ES+): m/e = 243.

(iv) 1-ізопропілпіперидин-4-іламін

До 4,8г складного трет-бутилового ефіру (1-ізопропілпіперидин-4-іл)карбамінової кислоти в 15мл метанолу додають 20мл метанольної хлористоводневої кислоти (8M) і суміш перемішують протягом 16год. Видалення розчинника при зниженому тиску дає білу тверду речовину, яку спільно випарюють двічі з 20мл толуолу. Продукт одержують у вигляді його гідрохлориду.

Вихід: 5,42г. MC (ES+): m/e = 143.

(v) (1-ізопропілпіперидин-4-іл)амід 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-1H-пірол[2,3-b]піридин-2-карбонової кислоти

0,135г (0,4ммоль) 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-1Н-пірол[2,3-б]піридин-2-карбонової кислоти, 0,432г (3,8ммоль) NEM і 135мг (0,4ммоль) TOTO розчиняють в 3мл DMF і перемішують при RY протягом 20хв. 89мг (0,4ммоль) дигідрохлориду 1-ізопротлпіперидин-4-іламіну додають до реакційного розчину й перемішують при КТ протягом 4год. Продукт очищають препаративною ВЭЖХ у оберненій фазі, елюючи градієнтом 0-100% ацетонітрилу у воді (+0,01% трифтороцтова кислота). Після ліофілізації одержують продукт у вигляді твердої речовини.

Вихід: 156мг. МС (TOF MS ES⁺): m/e = 484 (M⁺).

Приклад 2

Складний метиловий ефір 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-2-(1-ізопропілпіперидин-4-ілкарбамоіл)-1Н-пірол[2,3-б]піперидин-5-карбонової кислоти

(i) Складний метиловий ефір 6-амінонікотинової кислоти

До розчину 10г 6-амінонікотинової кислоти в 100мл MeOH додають 0,8мл концентрованої H₂SO₄ і суміш нагрівають до 60°C протягом 12год. Потім реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. Після додавання 50мл льодяної води рН суміші доводять до 8 додаванням K₂CO₃. Водну фазу екстрагують етилацетатом (3x100мл), і об'єднані органічні шари сушать над MgSO₄. Видалення розчинника дає 5,5г бажаного продукту, що піддають наступній реакції без подальшого очищення.

Вихід: 5,5г.

(ii) Складний метиловий ефір 6-аміно-5-йоднікотинової кислоти

До 5г складного метилового ефіру 6-амінонікотинової кислоти й 16,2г тетрафторборату біс(піридин)йодинію (I) в 250мл DCM додають по краплях 7,6мл трифторметансульфонової кислоти при 0°C. Суміш перемішують протягом 24год. при RT. Потім додають додаткові 3,2г тетрафторборату біс(піридин)йодинію (I) і 1,5мл трифторметансульфонової кислоти. Після перемішування протягом 2год. при КТ реакційну суміш концентрують при зниженому тиску й потім збирають концентрованим водним розчином Na₂SO₃ і доводять до рН 8 концентрованим водним аміаком. Суміш екстрагують етилацетатом (2x150мл). Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином і потім сушать над MgSO₄. Після фільтрації розчинник видаляють при зниженому тиску й залишок спільно дистилують із 100мл толуолу.

Вихід: 9,6г.

(iii) Складний 5-метиловий ефір 1Н-пірол[2,3-б]піридин-2,5-дикарбонової кислоти

Розчин 5,6г складного метилового ефіру 6-аміно-5-йоднікотинової кислоти, 5,3г 2-оксопропіонової кислоти, 11,1г NEt₃, 4,2г трифенілфосфіну й 1,1г Pd(OAc)₂ в 100мл DMF нагрівають в атмосфері аргону до 100°C. Через 10год. реакційну суміш концентрують при зниженому тиску й залишок перемішують із 250мл води протягом 1год. Осаджений продукт відфільтровують і промивають водою. Неочищений продукт піддають наступній стадії реакції без подальшого очищення.

Вихід: 10г.

(iv) Складний метиловий ефір 2-(1-ізопропілпіперидин-4-ілкарбамоіл)-1Н-пірол[2,3-б]піридин-5-карбонової кислоти

До розчину 9,5г складного 5-метилового ефіру 1Н-пірол[2,3-б]піридин-2,5-дикарбонової кислоти в 120мл DMF і 23,9мл Net₃, додають 9,2г гідрохлориду 1-ізопропілпіперидин-4-іламіну й 11г BOP-Cl при КТ і суміш перемішують протягом 3год. Після додавання 20мл води реакційну суміш екстрагують етилацетатом (3x150мл). Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином (1x50мл) і сушать над MgSO₄. Після фільтрації розчинник видаляють при зниженому тиску, і залишок очищають хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc/MeOH 9:7→EtOAc/MeOH/NH₃ (водн.) 6:4:0,4. Фракції, що містять продукт, випарюють і спільно дистилують із толуолом.

Вихід 7,2г.

(vi) Складний метиловий ефір 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-2-(1-ізопропілпіперидин-4-ілкарбамоіл)-1Н-пірол[2,3-б]піридин-5-карбонової кислоти

До розчину 1,2г складного метилового ефіру 2-(1-ізопропілпіперидин-4-ілкарбамоіл)-1Н-пірол[2,3-б]піридин-5-карбонової кислоти в 20мл DMF додають 91мг гідриду натрію (95%) при 0°C. Потім реакційну суміш зігрівають до КТ і перемішують протягом 30хв. Після охолодження знову до 0°C додають 967мг 3-бромметил-5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазолу [одержаний пристосуванням процедури, описаної Ewing, William R.; Decker, Michael R.; Choi-Sledeski, Yong Mi; Pauls, Heinz W.; He, Wei; Condon, Stephen M.; Davis, Roderick S.; Hanney, Barbara A.; Spada, Alfred P.; Burns, Christopher J.; Jiang, John Z.; Li, Aiwen; Myers, Michael R.; Lau, Wan F.; Poli, Gregory B; PQ Int. Appl. (2001), 460 pp. WO 0107436 A2] і суміш перемішують протягом 2год. при RT. Потім додають 50мл води й осад відфільтровують для одержання 630мг чистого продукту. Фільтрат концентрують при зниженому тиску, і залишок очищають препаративною ВЭЖХ у оберненій фазі, елюючи градієнтом 0-100% ацетонітрилу у воді (+0,01% трифтороцтової кислоти). Після ліофілізації одержують ще 371 мг продукту у вигляді твердої речовини.

Вихід: 1,0г. МС (ES⁺): m/e = 542, хлор-тип.

Приклад 3

1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-2-(1-ізопропілпіперидин-4-ілкарбамоіл)-1Н-пірол[2,3-б]піридин-5-карбонова кислота

До розчину 630мг складного метилового ефіру 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-2-(1-ізопропілпіперидин-4-ілкарбамоіл)-1Н-пірол[2,3-б]піридин-5-карбонової кислоти в 60мл MeOH додають 8,7мл 1М водного розчину NaOH. Реакційну суміш нагрівають до 60°C протягом 3год. Після охолодження до КТ додають 8,8мл 1М водної HCl і розчинники видаляють при зниженому тиску. Залишок перемішують із водою/MeCN 2:1 і осаджений продукт відфільтровують.

Вихід: 276мг. МС (ES⁺): m/e =528, хлор-тип.

Приклад 4

2-[(1-ізопропілпіперидин-4-іл)амід] 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-1Н-пірол[2,3-б]піридин-2,5-дикарбонової кислоти

До розчину 100мг 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-2-(1-ізопропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-1Н-пірол[2,3-б]піридин-5-карбонової кислоти в 1мл DMF додають 62мг TOTU, 0,2мл DIPEA і 10мг NH₄Cl при КТ і перемішують протягом 16год. Потім розчинник видаляють при зниженому тиску й неочищений матеріал очищають препаративною ВЭЖХ (колонка C18 оберненої фази, елюювання градієнтом H₂O/MeCN 0,1% TFA). Фракції, що містять продукт, випарюють і ліофілізують для одержання білої твердої речовини. Продукт одержують у вигляді його трифтороцтової солі.

Вихід: 16мг. МС (ES⁺): m/e = 527, хлор-тип.

Приклад 5

(1-ізопропілпіперидин-4-іл)амід 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-1Н-пірол[3,2-б]піридин-2-карбонової кислоти

(i) 1Н-Пірол[3,2-б]піридин-2-карбонова кислота 1,22мл 2-оксопропіонової кислоти, 0,26г ацетату паладію й 3,20мл триетиламіну додають до розчину 1,00г 2-бромпіридин-3-іламіну й 1,21г трифенілфосфіну в 10мл N,N-диметилформаміду. Реакційну суміш перемішують протягом 4год. при 100°C. Після видалення розчинника при зниженому тиску залишок очищають колоночною хроматографією на силікагелі дихлорметаном/метанолом як елюентом.

Вихід: 260мг. МС (ES⁺): m/e = 163.

¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO/TMS): δ = 13,30 (с, 1Н); 12,00 (с, 1Н); 8,45 (д, 1Н); 7,82 (д, 1Н); 7,25 (дд, 1Н); 7,14(с, 1Н).

(ii) Складний метиловий ефір 1Н-пірол[3,2-б]піридин-2-карбонової кислоти

Розчин 130мг 1Н-пірол[2,3-б]піридин-2-карбонової кислоти в 5мл 8н розчину хлористоводневої кислоти в метанолі перемішують при 60°C протягом 6год. Видалення розчинника при зниженому тиску дає білу тверду речовину, яку спільно випарюють двічі з 5мл толуолу. Продукт одержують у вигляді його гідрохлориду.

Вихід: 150мг. МС (ES⁺): m/e = 177.

¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO/TMS): δ = 13,60 (с, 1Н); 8,86 (д, 1Н); 8,59 (д, 1Н); 7,82 (дд, 1Н); 7,41 (с, 1Н); 3,99 (с, 3Н).

(iii) Складний метиловий ефір 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-1Н-пірол[3,2-б]піридин-2-карбонової кислоти

До розчину 150мг складного метилового ефіру 1Н-пірол[3,2-б]піридин-2-карбонової кислоти в 2мл N,N-диметилформаміду додають 20,4мг гідриду натрію (95%) при 0°C. Після перемішування при 0°C протягом 10хв. додають 261мг 3-брометил-5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазолу. Реакційній суміші дають можливість зігрітись до кімнатної температури й перемішують протягом 2год. Після видалення розчинника при зниженому тиску залишок очищають хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом дихлорметану/метанолу.

Вихід: 80мг. МС (ES⁺): m/e = 374, хлор-тип.

¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO/TMS): δ = 8,54 (д, 1Н); 8,13 (д, 1Н); 7,58 (д, 1Н); 7,43 (с, 1Н); 7,39 (дд, 1Н); 7,26 (д, 1Н); 7,73 (с, 1Н); 5,98 (с, 2Н); 3,90 (с, 3Н).

(iv) 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-1Н-пірол[3,2-б] піридин-2-карбонова кислота

Розчин 75мг складного метилового ефіру 1Н-пірол[3,2-б]піридин-2-карбонової кислоти й 9,6мг гідроокису літію в суміші 3мл тетрагідрофурану й 1мл води перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Після підкислення 6н хлористоводневою кислотою до рН 2 розчинник суміші видаляють при зниженому тиску. Одержаний залишок очищають хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом етилацетату/метанолу з 0,1% водою.

Вихід: 50мг. МС (ES⁺): m/e = 360, хлор-тип.

¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO/TMS): δ = 8,45 (д, 1Н); 7,84 (д, 1Н); 7,53 (д, 1Н); 7,22 (д, 1Н); 7,15 (дд, 1Н); 6,94 (с, 1Н); 6,60 (с, 1Н); 6,14 (с, 2Н).

(v) (1-ізопропілпіперидин-4-іл)амід 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-1Н-пірол[3,2-б]піридин-2-карбонової кислоти

До суспензії 50мг 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-1Н-пірол[3,2-б]піридин-2-карбонової кислоти додають 36мг гідрохлориду 1-ізопропілпіперидин-4-іламіну й 35мг біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфонового хлориду в 1мл дихлорметану, 77мкл триетиламіну при кімнатній температурі й суміш перемішують протягом 16год. Після видалення розчинника при зниженому тиску залишок очищають препаративною ВЭЖХ (колонка C18 оберненої фази, елюювання градієнтом води/ацетонітрилу з 0,1% трифтороцтової кислоти). Фракції, що містять продукт, випарюють і ліофілізують для одержання білого залишку, що секціонують між 5мл водного 0,1н розчину гідроокису натрію й 5мл етилацетату. Органічний шар промивають додатковою водою й потім сушать над сульфатом натрію. Після фільтрації й видалення розчинника при зниженому тиску одержують білу тверду речовину.

Вихід: 10мг. МС (ES⁺): m/e = 484, хлор-тип.

¹Н-ЯМР (500 МГц, DMSO/TMS): δ = 8,53 (д, 1Н); 8,46 (д, 1Н); 8,03 (д, 1Н); 7,57 (д, 1Н); 7,32 (с, 1Н); 7,28 (дд, 1Н); 7,26 (д, 1Н); 6,65 (с, 1Н); 5,93 (с, 2Н); 3,75 (м, 1Н); 2,80 (м, 2Н); 2,70 (м, 1Н); 2,17 (м, 2Н); 1,80 (м, 2Н); 1,53 (м, 2Н); 0,96 (д, 6Н).

Приклад 6

1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-2-(1-ізопропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-1Н-пірол[3,2-б] піридин-5-карбонова кислота

(i) Складний метиловий ефір 5-аміно-6-бромпіридин-2-карбонової кислоти

До розчину 5,00г складного метилового ефіру 5-амінопіридин-2-карбонової кислоти в 75мл 48% водного розчину бромистоводневої кислоти додають 3,39мл 32% водного розчину перекису водню. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2год., потім додають додаткові 0,80мл розчину перекису водню. Після перемішування протягом 1год. реакційну суміш прохолоджують і її рН доводять до 8 додаванням концентрованого водного аміаку. Суміш екстрагують 300мл етилацетату. Водний шар промивають додатковим етилацетатом і потім об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію. Після фільтрації розчинник видаляють при зниженому тиску, і залишок очищають хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом н-гептану/етилацетату.

Вихід: 2,83г. МС (ES⁺): m/e = 231.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО/ТМС): δ = 7,80 (д, 1H); 7,10 (д, 1H); 6,37 (с, 2H); 3,80 (с, 3H).

(ii) Складний 5-метиловий ефір 1H-пірол[3,2-b]піридин-2,5-дикарбонової кислоти

Наступну сполуку одержують за аналогією із прикладом 5 з використанням складного метилового ефіру 5-аміно-6-бромпіридин-2-карбонової кислоти замість 2-бромпіридин-3-іламіну.

МС (ES⁺): m/e = 221.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО/ТМС): δ = 11,80 (с, 1H); 7,89 (д, 1H); 7,84 (д, 1H); 6,93 (с, 1H); 3,88 (с, 3H).

(iii) Складний метиловий ефір 2-(1-ізопропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-1H-пірол[3,2-b]піридин-5-карбонової кислоти

До розчину 140мг складного 5-метилового ефіру 1H-пірол[3,2-b]піридин-2,5-дикарбонової кислоти в 1,4мл N,N-диметилформаміду й 0,35мл триетиламіну додають 164мг гідрохлориду 1-ізопропілпіперидин-4-іламіну й 161мг біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфонового хлориду при кімнатній температурі й суміш перемішують протягом 1год. Після видалення розчинника при зниженому тиску залишок очищають препаративною ВЭЖХ (колонка C18 оберненої фази, елюювання градієнтом води/ацетонітрилу з 0,1% трифтороцтовою кислотою). Фракції, що містять продукт, випарюють і ліофілізують для одержання білої твердої речовини. Продукт одержують у вигляді трифтороцтової солі.

Вихід: 112мг. МС (ES⁺): m/e = 345.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО/ТМС): δ = 12,20 (с, 1H); 9,10 (с, 1H); 8,79 (д, 1H); 7,93 (м, 2H); 7,42 (с, 1H); 4,14 (м, 1H); 3,90 (с, 3H); 3,47 (м, 3H); 3,15 (м, 2H); 2,15 (м, 2H); 1,88 (м, 2H); 1,28 (д, 6H).

(iv) Складний метиловий ефір 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-2-(1-ізопропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-1H-пірол[3,2-b]піридин-5-карбонової кислоти

До розчину 60мг складного метилового ефіру 2-(1-ізопропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-1H-пірол[3,2-b]піридин-5-карбонової кислоти в 2мл N,N-диметилформаміду додають 4мг гідриду натрію (95%) при 0°C. Після перемішування при 0°C протягом 10хв. додають 53мг 3-бромметил-5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазолу й суміш перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Після видалення розчинника при зниженому тиску залишок очищають препаративною ВЭЖХ (колонка C18 оберненої фази, елюювання градієнтом води/ацетонітрилу з 0,1% трифтороцтовою кислотою). Фракції, що містять продукт, випарюють і ліофілізують для одержання білої твердої речовини. Продукт одержують у вигляді трифтороцтової солі.

Вихід: 50мг. МС (ES⁺): m/e = 542, хлор-тип.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО/ТМС): δ = 8,93 (м, 2H); 8,25 (д, 1H); 8,04 (д, 1H); 7,55 (д, 1H); 7,42 (с, 1H); 7,28 (д, 1H); 6,69 (с, 1H); 5,97 (с, 2H); 4,07 (м, 1H); 3,91 (с, 3H); 3,45 (м, 2H); 3,10 (м, 2H); 2,10 (м, 3H); 1,83 (м, 2H); 1,25 (м, 6H).

(v) 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-2-(1-ізопропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-1H-пірол[3,2-b]піридин-5-карбонова кислота

До розчину 50мг складного метилового ефіру 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-2-(1-

ізопропілпіперидин-4-ілкарбамоїл)-1H-пірол[3,2-b]піридин-5-карбонової кислоти в 2мл ТГФ і 1мл води додають 3,6мг гідроокису літію й суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. Потім реакційну суміш підкисляють би хлористоводневою кислотою до рН 3 і розчинник видаляють при зниженому тиску. Одержаний залишок очищають препаративною ВЭЖХ (колонка C18 оберненої фази, елюювання градієнтом води/ацетонітрилу з 0,1% трифтороцтовою кислотою). Фракції, що містять продукт, випарюють і ліофілізують для одержання білої твердої речовини. Продукт одержують у вигляді трифтороцтової солі.

Вихід: 25мг. МС (ES⁺): m/e = 528, хлор-тип.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО/ТМС) : δ = 13,00 (с, 1H); 8,90 (м, 2H); 8,23 (д, 1H); 8,03 (д, 1H); 1,56 (д, 1H); 7,42 (с, 1H); 7,28 (д, 1H); 6,69 (с, 1H); 5,98 (с, 2H); 4,07 (м, 1H); 3,45 (м, 2H); 3,10 (м, 2H); 2,10 (м, 3H); 1,83 (м, 2H); 1,25 (д, 6H).

Приклад 7

(1-ізопропілпіперидин-4-іл)амід 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-4-оксо-4,5-дигідро-1H-пірол[3,2-b]піридин-2-карбонової кислоти

(i) Складний метиловий ефір 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-4-окси-1H-пірол [3,2-b]піридин-2-карбонової кислоти

До розчину 80мг складного метилового ефіру 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-1H-пірол[3,2-b]піридин-2-карбонової кислоти в 1мл дихлорметану додають розчин 52,8мг 3-хлорпероксибензойної кислоти (70%, волога з водою) в 1мл дихлорметану при 0°C. Після перемішування при 0°C протягом 1год. реакційній суміші дають можливість зігрітися до кімнатної температури й перемішують протягом 16год. Розчин промивають водним 0,1н розчином гідроокису натрію. Органічний шар промивають додатковою водою й потім сушать над безводним сульфатом натрію. Після концентрації при зниженому тиску залишок безпосередньо піддають наступній взаємодії без подальшого очищення.

Вихід: 100мг. МС (ES⁺): m/e = 390, хлор-тип.

(ii) Складний метиловий ефір 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-5-оксо-4,5-дигідро-1H-пірол[3,2-b]піридин-2-карбонової кислоти

Розчин 100мг складного метилового ефіру 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-4-окси-1H-пірол[3,2-b]піридин-2-карбонової кислоти в 5мл оцтового ангідриду нагрівають протягом 4год. при 100°C. Після охолодження до кімнатної температури розчинник суміші видаляють при зниженому тиску. Після спільного випарювання двічі з 5мл толуолу залишок розчиняють в 5мл метанолу й додають 17,6мг карбонату калію. Суспензію перемішують протягом 16год. при кімнатній температурі. Після концентрації при зниженому тиску залишок очищають препаративною ВЭЖХ (колонка C18 оберненої фази, елюювання градієнтом води/ацетонітрилу з 0,1% трифтороцтовою кислотою). Продукт одержують у вигляді трифтороцтової солі.

Вихід: 20мг. МС (ES⁺): m/e = 390, хлор-тип.

¹H-NMP (400 МГц, ДМСО/TMS): δ = 11,65 (с, 1Н), 7,90 (д, 1Н); 7,60 (д, 1Н); 7,28 (д, 1Н); 6,71 (с, 1Н); 6,67 (с, 1Н); 6,35 (д, 1Н); 5,87 (с, 2Н); 3,81 (с, 3Н).

(iii) 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-пірол[3,2-б]піридин-2-карбонова кислота

Розчин 20мг складного метилового ефіру 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-пірол[3,2-б]піридин-2-карбонової кислоти й 1,9мг гідроокису літію в суміші 2мл тетрагідрофурану й 1мл води перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Розчинник видаляють при зниженому тиску, і залишок спільно випарюють двічі з толуолом. Залишок безпосередньо піддають наступній взаємодії без подальшого очищення.

Вихід: 20мг. МС (ES⁺): m/e = 376, хлор-тип.

(iv) (1-ізопропілпіперидин-4-іл)амід 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-пірол [3,2-б] піридин-2-карбонової кислоти

До суспензії 19,9мг 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-5-пірол[3,2-б]піридин-2-карбонової кислоти й 13,5мг біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфінового хлориду в 1мл дихлорметану додають 7,4мкл триетиламіну при кімнатній температурі й суміш перемішують протягом 2год. Реакційну суміш обробляють 5мл водного 0,1н розчину гідроокису натрію й промивають ацетилацетатом. Органічний шар сушать над безводним сульфатом натрію. Після фільтрації й видалення розчинника при зниженому тиску залишок розчиняють у суміші 2мл ацетонітрилу й 1мл води. Ліофілізація розчину дає білу тверду речовину.

Вихід: 8мг. МС (ES⁺): m/e = 500, хлор-тип.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО/TMS): δ = 11,70 (с, 1Н); 8,36 (д, 1Н); 7,83 (д, 1Н); 7,59 (д, 1Н); 7,28 (д, 1Н); 6,76 (с, 1Н); 6,63 (с, 1Н); 6,22 (д, 1Н); 5,85 (с, 2Н); 3,68 (с, 1Н); 2,78 (м, 2Н); 2,68 (м, 1Н); 2,14 (м, 2Н); 1,75 (м, 2Н); 1,51 (м, 2Н); 0,98 (д, 6Н).

Приклад 8

Складний метиловий ефір 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-2-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,4']біпіридил-4-ілкарбамоіл)-1Н-пірол[3,2-б]піридин-5-карбонової кислоти

(i) Складний метиловий ефір 2-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,4']біпіридил-4-ілкарбамоіл)-1Н-пірол[3,2-б]піридин-5-карбонової кислоти

До розчину 450мг складного 5-метилового ефіру 1Н-пірол[3,2-б]піридин-2,5-дикарбонової кислоти в 9мл дихлорметану й 1,13мл триетиламіну додають 614мг дигідрохлориду 3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,4']біпіридил-4-іламіну й 520мг біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфонового хлориду при кімнатній температурі й суміш перемішують протягом 2год. Після обробки реакційної суміші 5мл насиченого водного розчину карбонату калію осад відфільтровують і спільно випарюють двічі з толуолом. Осад безпосередньо піддають наступній реакції без подальшого очищення.

Вихід: 300мг. МС (ES⁺): m/e = 380.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО/TMS): δ = 8,30 (м, 1Н); 8,15 (д, 2Н); 7,68 (д, 2Н); 7,04 (с, 1Н); 6,85 (д,

2Н); 4,10 (м, 1Н); 3,95 (м, 2Н); 3,84 (с, 3Н); 3,00 (м, 2Н); 1,91 (м, 2Н); 1,53 (м, 2Н).

(ii) Складний метиловий ефір 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-2-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,4']біпіридил-4-ілкарбамоіл)-1Н-пірол[3,2-б]піридин-5-карбонової кислоти

До розчину 150мг складного метилового ефіру 2-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,4']біпіридил-4-ілкарбамоіл)-1Н-пірол[3,2-б]піридин-5-карбонової кислоти додають 2мл N,N-диметилформаміду, 9,5мг гідриду натрію (96%) при 0°C. Після перемішування при 0°C протягом 10хв. додають 121мг 3-бромметил-5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазолу й суміш перемішують протягом 50год. при кімнатній температурі. 2мл води додають до реакційної суміші, і одержаний осад відфільтровують. Залишок розчиняють в 2мл N,N-диметилформаміду й очищають препаративною ВЭЖХ (колонка С18 оберненої фази, елюювання градієнтом води/ацетонітрилу з 0,1% трифтороцтовою кислотою). Фракції, що містять продукт, випарюють і ліофілізують для одержання білої твердої речовини. Продукт одержують у вигляді трифтороцтової солі.

Вихід: 27мг. МС (ES⁺): m/e = 577, хлор-тип.

Приклад 9 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-2-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,4']біпіридил-4-ілкарбамоіл)-1Н-пірол[3,2-б]піридин-5-карбонова кислота

До розчину складного метилового ефіру 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-2-(1-ізопропілпіперидин-4-ілкарбамоіл)-1Н-пірол[3,2-б]піридин-5-карбонової кислоти в 0,5мл тетрагідрофурану й 0,25мл води додають 2,4мг гідроокису літію й суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16год. Після видалення розчинника при зниженому тиску одержаний залишок очищають препаративною ВЭЖХ (колонка С18 оберненої фази, елюювання градієнтом води/ацетонітрилу з 0,1% трифтороцтовою кислотою). Фракції, що містять продукт, випарюють і ліофілізують для одержання білої твердої речовини. Продукт одержують у вигляді трифтороцтової солі.

Вихід: 14,3мг. МС (ES⁺): m/e = 563, хлор-тип.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО/TMS): δ = 13,25 (с, 1Н); 13,00 (с, 1Н); 8,73 (д, 1Н); 8,24 (м, 3Н); 8,03 (д, 1Н); 7,57 (д, 1Н); 7,39 (с, 1Н); 7,26 (м, 3Н); 6,69 (с, 1Н); 5,98 (с, 2Н); 4,25 (м, 3Н); 2,00 (м, 2Н); 1,59 (м, 2Н).

Приклад 10

(1-ізопропілпіперидин-4-іл)амід 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-5-(2-метоксіетокси)-1Н-пірол[2,3-с]піридин-2-карбонової кислоти

(i) 2-(2-метоксіетокси)-4-метил-5-нітропіридин

До 20мл 2-метоксіетанолу додають 243мг NaH (6,09ммоль, 60% суспензія в маслі) і суміш перемішують протягом 15хв. в атмосфері аргону. Додають 1г (5,8ммоль) 2-хлор-4-метил-5-нітропіридину й реакційну суміш перемішують протягом 3год. при кімнатній температурі. Після додавання 40мл води й простого метил-трет-бутилового ефіру фази розділяють і органічну фазу промивають насиченим розчином NaHCO₃ і водою й сушать над Na₂SO₄. Після фільтрації роз-

чинник видаляють у вакуумі, і залишок очищають флеш-хроматографією на силікагелі з використанням гептану/етилацетату=8/2. 2-(2-Метоксіетокси)-4-метил-5-нітропіридин виділяють у вигляді безбарвного масла.

Вихід: 0,73г.

(ii) Калієва сіль складного етилового ефіру 3-[2-(2-метоксіетокси)-5-нітропіридин-4-іл]-2-оксопропіонової кислоти

До 265мг (6,78ммоль) калію в 20мл абсолютного простого діетилового ефіру повільно додають 2,5мл етанолу. Суміш охолоджують до 0°C і додають розчин 720мг (3,39ммоль) 2-(2-метоксіетокси)-4-метил-5-нітропіридину в 2,5мл абсолютного простого діетилового ефіру й 0,5мл етанол. По краплях протягом 45хв. додають 3,966г (27,14ммоль) складного діетилового ефіру щавлевої кислоти в 15мл толуолу. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4год. Осад фільтрують, промивають простим діетиловим ефіром/н-гептаном 1/1 і сушать у вакуумі. Калієву сіль складного етилового ефіру 1,4г 3-[2-(2-метоксіетокси)-5-нітропіридин-4-іл]-2-оксопропіонової кислоти виділяють у вигляді червоної твердої речовини й використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

(iii) Складний етиловий ефір 5-(2-метоксіетокси)-1Н-пірол[2,3-с]піридин-2-карбонової кислоти

0,8мл кислотної кислоти додають до розчину висушеної калієвої солі складного етилового ефіру 3-[2-(2-метоксіетокси)-5-нітропіридин-4-іл]-2-оксопропіонової кислоти в 20мл метанолу й розчин гідрогенізують з використанням 199мг Pd(OH)₂ (20% на активованому вугіллі). Через 3год. суміш концентрують, і залишок розподіляють між насиченим розчином NaHCO₃ і етилацетатом. Фази розділяють і органічну фазу сушать над MgSO₄. Після фільтрації розчинник видаляють у вакуумі й одержують бажаний продукт у вигляді біло-жовтої твердої речовини.

Вихід: 660мг.

(iv) Складний етиловий ефір 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-5-(2-метоксіетокси)-1Н-пірол[2,3-с]піридин-2-карбонової кислоти

105мг (4,16ммоль) NaH (96%) додають до розчину складного етилового ефіру 5-(2-метоксіетокси)-1Н-пірол[2,3-с]піридин-2-карбонової кислоти в 50мл абсолютного DMF і суміш перемішують протягом 30хв. при кімнатній температурі. До суміші додають 1,05г (3,78ммоль) 3-бромметил-5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазолу й перемішування продовжують протягом 3год. Після додавання 21мг (0,832ммоль) NaH (96%) і 210мг (0,756ммоль) 3-бромметил-5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазолу й стояння протягом ночі суміш концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють у CH₂Cl₂ і розчин промивають насиченим розчином NaHCO₄. Розчинник видаляють у вакуумі, і залишок очищають флеш-хроматографією на силікагелі з використанням н-гептану/етилацетату=3/2 як розчинника. Фракції, що містять продукт, концентрують.

Вихід 1,3г.

(v) 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-5-(2-метоксіетокси)-1Н-пірол[2,3-с]піридин-2-карбонової кислоти

До розчину 1,3г (2,814ммоль) складного етилового ефіру 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-5-(2-метоксіетокси)-1Н-пірол[2,3-с]піридин-2-карбонової кислоти в 30мл THF і 15мл MeOH додають 11,26мл 1М LiOH і суміш перемішують при 50°C протягом 3год. Органічні розчинники видаляють у вакуумі, додають 50мл води й рН доводять до 2 розчином 1н HCl. Бажаний продукт осаджують і фільтрують. Промивають водою й сушать над P₂O₅.

Вихід 1,11г.

(vi) (1-ізопропіл піперидин-4-іл)амідгідрохлорид 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-5-(2-метоксіетокси)-1Н-пірол[2,3-с]піридин-2-карбонової кислоти

До розчину 1,11г (2,55ммоль) 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-5-(2-метоксіетокси)-1Н-пірол[2,3-с]піридин-2-карбонової кислоти й 0,55г (2,55ммоль) дигідрохлориду 1-ізопропілпіперидин-4-іламіну в 20мл абсолютного DMF додають 837мг (2,55ммоль) TOTU і 1,34мл (7,61ммоль) DIPEA і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4год. Розчинник видаляють у вакуумі, залишок розчиняють у CH₂Cl₂ і фазу CH₂Cl₂ промивають насиченим розчином NaHCO₃. Органічну фазу концентрують і залишок очищають хроматографією через силікагель із використанням CH₂Cl₂/MeOH/HOAc/H₂O=90/10/1/1 як елюенту. Фракції, що містять продукт, поєднують і концентрують. Продукт виділяють у вигляді його гідрохлориду ліофілізацією з використанням 2,5 еквівалентів 1н HCl в H₂O/AcCN.

Вихід 1,2г. MC (ES⁺): m/e = 558, хлор-тип.

Приклад 11

(1-ізопропілпіперидин-4-іл)амід 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-5-(2-гідроксіетокси)-1Н-пірол[2,3-с]піридин-2-карбонової кислоти

До розчину 600мг (1,01ммоль) (1-ізопропілпіперидин-4-іл)амідгідрохлориду 1-[5-(5-хлортіофен-2-іл)ізоксазол-3-ілметил]-5-(2-метоксіетокси)-1Н-пірол[2,3-с]піридин-2-карбонової кислоти (приклад 10 (vi)) в 50мл CH₂Cl₂ додають 2мл (2,02ммоль) 1М розчину BBr₃ у CH₂Cl₂. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 6год. Після стояння протягом ночі розчинник видаляють у вакуумі, і залишок очищають препаративною ВЭЖХ (елюент: CH₃CN/H₂O/0,1% CF₃COOH). Фракції, що містять продукт, поєднують і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють у CH₂Cl₂ і промивають 0,1н розчином NaOH. Розчин видаляють у вакуумі, і залишок ліофілізують 2,5 еквівалентами 1н HCl, одержуючи 464мг (79%) гідрохлориду бажаного продукту.

MC (LC-MC-ES⁺): m/e = 544, хлор-тип.

Приклад 12

(1-ізопропілпіперидин-4-іл)амід 1-[(5-хлорпіридин-2-ілкарбамоїл)метил]-5-(2-метоксіетокси)-1Н-пірол[2,3-с]піридин-2-карбонової кислоти

(i) 5-(2-метоксіетокси)-1H-пірол[2,3-с]піридин-2-карбонова кислота

До розчину 1г (3,784ммоль) складного етилового ефіру 5-(2-метоксіетокси)-1H-пірол[2,3-с]піридин-2-карбонової кислоти (приклад 10 (iii)) в 50мл THF і 25мл MeOH додають 15,14мл 1M LiOH. Суміш перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Органічні розчинники видаляють у вакуумі, розчин підкисляють і концентрують у вакуумі. Залишок очищають флеш-хроматографією через силікагель із використанням $H_2Cl_2/MeOH/HOAc/H_2O=90/10/1/1$ як елюенту. Фракції продукту поєднують, концентрують у вакуумі й ліофілізують.

Вихід: 820мг.

(ii) (1-ізопропілпіперидин-4-іл)амід 5-(2-метоксіетокси)-1H-пірол[2,3-с]піридин-2-карбонової кислоти

До розчину 820мг (3,47ммоль) 5-(2-метоксіетокси)-1H-пірол[2,3-с]піридин-2-карбонової кислоти й 745мг (3,47ммоль) дигідрохлориду 1-ізопропілпіперидин-4-іламіну в 30мл абсолютного DMF додають 1,13г (3,47ммоль) TOTU і 1,81мл (10,41ммоль) DIPEA і суміш перемішують протягом 4год. при кімнатній температурі. Розчинник видаляють у вакуумі, залишок розчиняють у H_2Cl_2 і фазу CH_2Cl_2 промивають насиченим розчином $NaHCO_3$. Органічну фазу концентрують і залишок очищають хроматографією через силікагель із використанням $CH_2Cl_2/MeOH/HOAc/H_2O=90/10/1/1$ як елюенту. Фракції, що містять продукт, поєднують і концентрують. Залишок розчиняють у H_2Cl_2 і фазу CH_2Cl_2 промивають насиченим розчином $NaHCO_3$. Фази розділяють і органічну фазу сушать над Na_2SO_4 . Після фільтрації розчинник видаляють у вакуумі.

Вихід 461мг.

(iii) 2-бром-N-(5-хлорпіридин-2-іл)ацетамід

До розчину 5г 5-хлорпіридин-2-іламіну й 1,5мл піридину в 30мл толуолу по краплях додають 8г бромацетилброміду, розчиненого в 10мл толуолу в умовах охолодження льодом. Через 2год. осад виділяють фільтрацією й рекристалізують з толуолу для одержання білої твердої речовини.

Вихід: 12г.

(iv) (1-ізопропілпіперидин-4-іл)амід 1-[(5-хлорпіридин-2-ілкарбамоїл)метил]-5-(2-метоксіетокси)-1H-пірол[2,3-с]піридин-2-карбонової кислоти

До розчину 461мг (1,27ммоль) (1-ізопропілпіперидин-4-іл)аміду 5-(2-метоксіетокси)-1H-пірол[2,3-с]піридин-2-карбонової кислоти в 20мл абсолютного DMF додають 46мг (1,91ммоль) NaH (96%) в атмосфері аргону. Суміш перемішують протягом 15хв. при кімнатній температурі. Додають 479мг (1,91ммоль) 2-бром-N-(5-хлорпіридин-2-іл)ацетаміду й суміш перемішують протягом 3год. при кімнатній температурі. Розчинник видаляють у вакуумі, залишок розчиняють у CH_2Cl_2 і фазу CH_2Cl_2 промивають H_2O і сушать над Na_2SO_4 . Після фільтрації органічну фазу концентрують і залишок очищають хроматографією через силікагель із використанням $CH_2Cl_2/MeOH/HOAc/H_2O=90/10/1/1$ як елюенту з наступною препаративною ВЭЖХ (елюент: $CH_3CN/H_2O/0,1\% CF_3COOH$). Фракції, що містять

продукт, поєднують і концентрують у вакуумі. Залишок ліофілізують 2 еквівалентами 1н HCl у суміші H_2O/CH_3CN , одержуючи гідрохлорид бажаного продукту.

Вихід: 545мг. МС (LC-МС-ES⁺): m/e = 529, хлор-тип.

Приклад 13

(1-ізопропілпіперидин-4-іл)амід 1-[(5-хлорпіридин-2-ілкарбамоїл)метил]-5-(2-метоксіетокси)-1H-пірол[2,3-с]піридин-2-карбонової кислоти

Сполуку одержують, як описано в прикладі 11. 3 446мг (0,789ммоль) (1-ізопропіл піперидин-4-іл)амі дгідрохлориду 1-[(5-хлорпіридин-2-ілкарбамоїл)метил]-5-(2-метоксіетокси)-1H-пірол[2,3-с]піридин-2-карбонової кислоти одержують 286мг бажаного продукту.

МС (LC-МС-ES⁺): m/e = 515, хлор-тип.

Приклад 14

(1-ізопропілпіперидин-4-іл)амід 1-(6-хлорбензо[b]тіофен-2-ілметил)-5-(2-метоксіетокси)-1H-пірол[2,3-с]піридин-2-карбонової кислоти

(i) Складний етиловий ефір 1-(6-хлорбензо[b]тіофен-2-ілметил)-5-(2-метоксіетокси)-1H-пірол[2,3-с]піридин-2-карбонової кислоти

До розчину 660мг (2,497ммоль) складного етилового ефіру 5-(2-метоксіетокси)-1H-пірол[2,3-с]піридин-2-карбонової кислоти в 15мл абсолютноного DMF додають 24мг (2,497 ммоль) NaH (96%) в атмосфері аргону. Суміш перемішують протягом 30хв. при кімнатній температурі. 623мг (2,497ммоль) 2-бромметил-6-хлорбензо[b]тіофену [одержаного пристосуванням процедури, описаної Ewing, William R. et al. в PCT Int. Appl. (1999), 300 pp. WO 9937304 A1; і Ewing, William R. et al. PCT Int. Appl. (2001), 460 pp. WO 0107436 A2] і суміш перемішують протягом 1год. при кімнатній температурі. Розчинник видаляють у вакуумі, і залишок очищають препаративною ВЭЖХ (елюент: $CH_3CN/H_2O/0,1\% CF_3COOH$). Фракції, що містять продукт, поєднують, концентрують у вакуумі й ліофілізують.

Вихід: 900мг.

(ii) 1-(6-хлорбензо[b]тіофен-2-ілметил)-5-(2-метоксіетокси)-1H-пірол[2,3-с]піридин-2-карбонова кислота

8мл 1M розчину LiOH додають до розчину 890мг (2ммоль) складного етилового ефіру 1-(6-хлорбензо[b]тіофен-2-ілметил)-5-(2-метоксіетокси)-1H-пірол[2,3-с]піридин-2-карбонової кислоти в 30мл THF і 15мл MeOH, і суміш перемішують протягом 1год. при 50°C. Додають 16мл 1н HCl, органічний розчинник видаляють у вакуумі, і залишок екстрагують етилацетатом. Органічну фазу сушать над $MgSO_4$. Після фільтрації розчинник випарюють, одержуючи бажаний продукт.

Вихід: 810мг.

(iii) (1-ізопротлпіперидин-4-іл)амід 1-(6-хлорбензо[b]тіофен-2-ілметил)-5-(2-метоксіетокси)-1H-пірол[2,3-с]піридин-2-карбонової кислоти

До розчину 800мг (1,92ммоль) 1-(6-хлорбензо[b]тіофен-2-ілметил)-5-(2-метоксіетокси)-1H-пірол[2,3-с]піридин-2-карбонової кислоти й 413мг (1,92ммоль) дигідрохлориду 1-ізопропілпіперидин-4-іламіну в 20мл абсолютного

DMF додають 628мг (1,92ммоль) TOTU і 1,0мл (5,757ммоль) DIPEA, і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. Розчинник видаляють у вакуумі, і залишок очищають препаративною ВЭЖХ (елюент: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/0,1\% \text{CF}_3\text{COOH}$) і хроматографією через силікагель із використанням

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{HOAc}/\text{H}_2\text{O}=85/15/1,5/1,5$ як елюенту. Фракції, що містять продукт, поєднують і концентрують. Вихід: 870мг (69%), відповідний трифторацетат. 60мг трифторацетату ліофілізують з використанням 2,5 еквівалентів 1н HCl у H_2O і виділяють у вигляді гідрохлориду.

МС (LC-MS-ES⁺): m/e = 541, хлор-тип.

Приклад 15 (1-ізопропілпіперидин-4-іл)амід 1-(6-хлорбензо[b]тіофен-2-ілметил)-5-(2-гідроксіетокси)-1Н-трол[2,3-с]піридин-2-карбонової кислоти

До розчину 810мг (1,236ммоль) (1-ізопропілпіперидин-4-іл)амідгідрохлориду 1-(6-хлорбензо[b]тіофен-2-ілметил)-5-(2-метоксіетокси)-1Н-пірол[2,3-с]піридин-2-карбонової кислоти в 80мл CH_2Cl_2 додають 2,472мл 1М розчину BBr_3 у CH_2Cl_2 . Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв. Розчинник видаляють у вакуумі й ліофілізують. Залишок очищають препаративною ВЭЖХ (елюент: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/0,1\% \text{CF}_3\text{COOH}$). Фракції, що містять продукт, поєднують, концентрують у вакуумі й ліофілізують з 2,5 еквівалентами 1н HCl, одержуючи гідрохлорид бажаного продукту.

Вихід: 594мг. МС (LC-MS-ES⁺): m/e = 527, хлор-тип.

Фармакологічне тестування

Здатність сполук формули I інгібувати фактор Ха або фактор VIIa або інші ферменти, подібні до тромбіну, плазміну або трипсину, можна оцінити визначенням концентрації сполуки формули I, яка інгібує ферментну активність на 50%, тобто величини IC50, яка була пов'язана з константою інгібування Ki. Очищені ферменти використовують у хромогенних аналізах. Концентрацію інгібітору, яка викликає зменшення на 50% швидкості гідролізу субстрату, визначають лінійною регресією після нанесення на графік відносних швидкостей гідролізу (у порівнянні з неінгібованим контролем) залежно від логарифма концентрації сполуки формули I. Для розрахунку константи інгібування Ki величину IC50 коригують на конкуренцію із субстратом, використовуючи формулу

$K_i = \text{IC}_{50} / \{1 + (\text{концентрація субстрату} / K_m)\}$,

де K_m являє собою константу Michaelis-Menten (Chen and Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22 (1973), 3099-3108; I. H. Segal, Enzyme Kinetics, 1975, John Wiley & Sons, New York, 100-125; які включені в даний опис як посилання).

А) Аналіз фактора Ха

В аналізі для визначення інгібування активності фактора Ха використовують буфер TBS-PEG (50мМ Tris-HCl, pH 7,8, 200мМ NaCl, 0,05%

(мас/об.) PEG-8000, 0,02% (мас/об.) NaN_3). IC50 визначають об'єднанням вмісту відповідних ямок титровочної мікропланшети половинної площі Costar, що включають 25мкл людського фактора Ха (Enzyme Research Laboratories, Inc.; South Bend, Indiana) в TBS-PEG; 40мкл 10% (об./об.) DMSO в TBS-PEG (інгібований контроль) або різні концентрації сполуки, яке бути тестуватися, розводять в 10% (об./об.) DMSO в TBS-PEG; і субстрат S-2765 (N(α)-бензилоксикарбоніл-D-Arg-Gly-L-Arg-парапнітроанілід, Kabi Pharmacia, Inc.; Franklin, Ohio) в TBS-PEG.

Аналіз виконують попередньою інкубацією сполуки формули I плюс ферменту протягом 10хв. Після того аналіз починають додаванням субстрату для одержання кінцевого об'єму 100мкл. Вихідну швидкість гідролізу хромогенного субстрату вимірюють зміною спектральної поглинальної здатності при 405 нм із використанням приладів кінетичного зчитування планшет (Ceres UV900HDI) при 25°C перотягом лінійної частини плин у часі (звичайно через 1,5хв. після додавання субстрату). Концентрація ферменту становить 0,5 нм, а концентрація субстрату становить 140мкм.

б) Аналіз фактора VIIa

Інгібуючу активність відносно фактора VIIa/тканинного фактора визначають із використанням хромогенного аналізу. По суті, як описано раніше (публікація J.A.Ostrem et al., Biochemistry 37 (1998) 1053-1059), що включена в даний опис як посилання). Кінетичні аналізи проводять при 25°C у титровочних мікропланшетах половинної площі (Costar Corp., Cambridge, Massachusetts), з використанням приладу кінетичного зчитування планшет (Molecular Devices Spectramax 250). Типовий аналіз складається з 25мкл людського фактора VIIa і TF (відповідна кінцева концентрація 5 нМ і 10 нМ) у комбінації з 40мкл розведеного інгібітору в буфері 10% DMSO/TBS-PEG (50мМ Tris, 150мМ NaCl, 5мМ CaCl_2 , 0,05% PEG 8000, pH 8,15). Після 15хв. періоду попередньої інкубації аналіз починають додаванням 35мкл хромогенного субстрату S-2288 (D-Ile-Pro-Arg-парапнітроанілід, Pharmacia Hepar Inc., кінцева концентрація 500мкл). Результати (константи інгібування Ki (FXa) для інгібування фактора Ха) показані в табл. 1.

Таблиця 1

Приклад	Ki(FXa) [мкМ]	Приклад	Ki(FXa) [мкМ]
1	0,006	7	0,023
2	0,055	9	0,085
3	0,067	11	0,047
4	0,070	13	0,044
5	0,004		
6	0,010		