



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07D 231/56 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
(см. продолжение)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/416 (2019.05); A61K 31/4375 (2019.05); A61K 31/438 (2019.05); A61K 31/439 (2019.05); A61K 31/454 (2019.05); A61K 31/4725 (2019.05); A61K 31/496 (2019.05); A61K 31/4985 (2019.05); A61K 31/499 (2019.05); A61K 31/4995 (2019.05); A61K 31/551 (2019.05); A61K 45/06 (2019.05); A61P 9/00 (2019.05); A61P 15/00 (2019.05); A61P 17/02 (2019.05); A61P 25/00 (2019.05); A61P 29/00 (2019.05); A61P 35/00 (2019.05); A61P 35/02 (2019.05); C07D 231/56 (2019.05); C07D 261/20 (2019.05); C07D 401/04 (2019.05); C07D 401/14 (2019.05); C07D 403/04 (2019.05); C07D 403/12 (2019.05); C07D 405/04 (2019.05); C07D 405/06 (2019.05); C07D 417/12 (2019.05); C07D 417/14 (2019.05); C07D 471/04 (2019.05); C07D 471/08 (2019.05); C07D 471/10 (2019.05); C07D 487/04 (2019.05); C07D 487/10 (2019.05); C07D 498/04 (2019.05); C07D 498/08 (2019.05); C07D 498/10 (2019.05); C07D 513/04 (2019.05)

(21)(22) Заявка: 2017118160, 02.11.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
02.11.2015

Дата регистрации:
17.04.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
03.11.2014 GB 1419570.5;
08.05.2015 GB 1507883.5

(43) Дата публикации заявки: 11.12.2018 Бюл. № 35

(45) Опубликовано: 17.04.2020 Бюл. № 11

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 05.06.2017

(86) Заявка РСТ:
EP 2015/075486 (02.11.2015)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2016/071293 (12.05.2016)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Большая Спасская, д. 25,
строение 3, ООО "Юридическая фирма
Городисский и Партнеры"

(72) Автор(ы):

КОУЛИ Филлип (GB),
УАЙЗ Алан (GB),
ДЭВИС Сьюзан (GB),
КИЦУН Майкл (GB)

(73) Патентообладатель(и):

АЙОМЕТ ФАРМА ЛТД (GB)

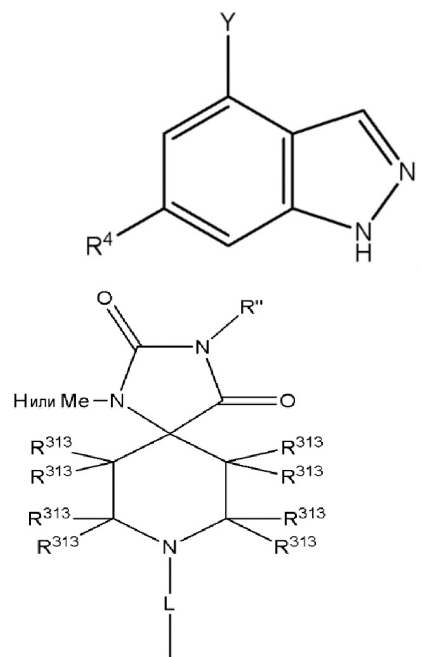
(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2013/131609 A1, 12.09.2013. WO
2011/067366 A1, 09.06.2011. RU 2417997 C2,
10.05.2011. US 2003/0087908 A1, 08.05.2003. EA
004704 B1, 24.06.2004. WO 2005/039564 A1,
06.05.2005. EP 0999208 A, 10.05.2000. US 2007/
0249575 A1, 25.10.2007. WO 2014/159248 A1,
02.10.2014. WO 2013/130855 A1, 06.09.2013. EP
1403255 A1, 31.03.2004. US 2002/0115670 A1,
(см. прод.)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к конкретным соединениям, указанным в п.1 формулы

изобретения, а также к соединению, имеющему общую формулу, приведенную ниже, где R⁴ выбран из водорода, галогена и C₁-C₆ алкила; и Y представляет собой группу, имеющую формулу, приведенную ниже, где L отсутствует, каждый R³¹³ независимо выбран из H, галогена и C₁-C₆ алкила и R'' выбран из H и C₁-C₆ алкила или к их фармацевтически приемлемым солям. Заявленные соединения ингибируют триптофан-2,3-диоксигеназу (ТДО) или индоламин-2,3-диоксигеназу (ИДО). Кроме того, изобретение относится к фармацевтическим композициям на основе этих соединений. 4 н. и 2 з.п. ф-лы, 2 ил., 3 табл., 2 пр.



(51) МПК (продолжение)

A61K 31/438 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/499 (2006.01)
A61K 31/4995 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 27/12 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(56) (продолжение):

22.08.2002. EA 200601985 A1, 27.04.2005. WO 98/35943 A1, 20.08.1998. US 7759339 B2, 20.07.2010. US 2004/0106667 A1, 03.06.2004. US 20070167431 A1, 19.07.2007. EDUARD DOLUŠIĆ ET AL "Tryptophan 2,3-Dioxygenase (TDO) Inhibitors. 3-(2-(Pyridyl)ethenyl)indoles as Potential Anticancer Immunomodulators", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 2011, vol. 54, no. 15, pages 5320 - 5334. CRISTINA GALIANA-ROSELLO ET AL "In Vitro and in Vivo Antileishmanial and Trypanocidal Studies of New N -Benzene- and N -Naphthalenesulfonamide Derivatives", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 2013, vol. 56, no. 22, pages 8984 - 8998. FENG YANGBO ET AL "Structure-activity relationships, and drug metabolism and pharmacokinetic properties for indazole piperazine and indazole piperidine inhibitors of ROCK-II", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 2007, vol. 17, no. 8, pages 2355 - 2360. PAOLO MOMBELLI ET AL "Identification of 1,3-Diiminoisoindoline Carbohydrazides as Potential Antimalarial Candidates", CHEMMEDCHEM, 2012, vol. 7, no. 1, pages 151 - 158. PERNER R J ET AL "In vitro Structure-Activity Relationship and in vivo Characterization of 1-(Aryl)-3-(4-(amino)benzyl)urea transient Receptor Potential Vanilloid 1 Antagonists", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 2007, vol. 50, no. 15, pages

R U 2 7 1 9 4 4 6 C 2

R U 2 7 1 9 4 4 6 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 231/56 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
 (to be continued)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/416 (2019.05); *A61K 31/4375* (2019.05); *A61K 31/438* (2019.05); *A61K 31/439* (2019.05); *A61K 31/454* (2019.05); *A61K 31/4725* (2019.05); *A61K 31/496* (2019.05); *A61K 31/4985* (2019.05); *A61K 31/499* (2019.05); *A61K 31/4995* (2019.05); *A61K 31/551* (2019.05); *A61K 45/06* (2019.05); *A61P 9/00* (2019.05); *A61P 15/00* (2019.05); *A61P 17/02* (2019.05); *A61P 25/00* (2019.05); *A61P 29/00* (2019.05); *A61P 35/00* (2019.05); *A61P 35/02* (2019.05); *C07D 231/56* (2019.05); *C07D 261/20* (2019.05); *C07D 401/04* (2019.05); *C07D 401/14* (2019.05); *C07D 403/04* (2019.05); *C07D 403/12* (2019.05); *C07D 405/04* (2019.05); *C07D 405/06* (2019.05); *C07D 417/12* (2019.05); *C07D 417/14* (2019.05); *C07D 471/04* (2019.05); *C07D 471/08* (2019.05); *C07D 471/10* (2019.05); *C07D 487/04* (2019.05); *C07D 487/10* (2019.05); *C07D 498/04* (2019.05); *C07D 498/08* (2019.05); *C07D 498/10* (2019.05); *C07D 513/04* (2019.05)

(21)(22) Application: 2017118160, 02.11.2015

(24) Effective date for property rights:
02.11.2015Registration date:
17.04.2020

Priority:

(30) Convention priority:
03.11.2014 GB 1419570.5;
08.05.2015 GB 1507883.5

(43) Application published: 11.12.2018 Bull. № 35

(45) Date of publication: 17.04.2020 Bull. № 11

(85) Commencement of national phase: 05.06.2017

(86) PCT application:
EP 2015/075486 (02.11.2015)(87) PCT publication:
WO 2016/071293 (12.05.2016)

Mail address:

129090, Moskva, ul. Bolshaya Spasskaya, d. 25,
stroenie 3, OOO "Yuridicheskaya firma
Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

KICZUN, Michael (GB),
DAVIS, Susan (GB),
WISE, Alan (GB),
COWLEY, Phillip (GB)

(73) Proprietor(s):

IOMET PHARMA LTD (GB)

(54) **PHARMACEUTICAL COMPOUND**

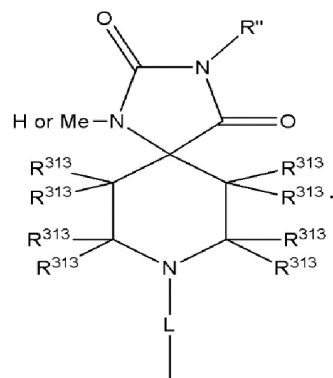
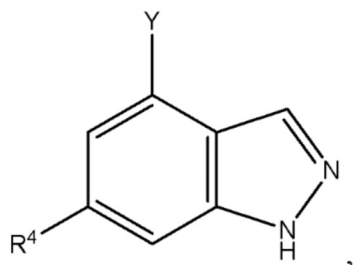
(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to specific

compounds specified in claim 1, as well as to a
compound having general formula given below, where

R⁴ is selected from hydrogen, halogen and C₁-C₆ alkyl; and Y is a group having formula given below, where L is absent, each R³¹³ is independently selected from H, halogen and C₁-C₆ alkyl and R'' is selected from H and C₁-C₆ alkyl or its pharmaceutically acceptable salts. Declared compounds inhibit tryptophan-2,3-dioxygenase (TDO) or indolamine-2,3-dioxygenase (IDO). Invention also relates to pharmaceutical compositions based on said compounds.



EFFECT: disclosed is a pharmaceutical compound.
6 cl, 2 dwg, 3 tbl, 2 ex

(51) Int. Cl.

A61K 31/438 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/499 (2006.01)
A61K 31/4995 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 27/12 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ

Данное изобретение относится к ингибиторам триптофан-2,3-диоксигеназы (ТДО) или индоламин-2,3-диоксигеназы (ИДО [ИДО1 или ИДО2]), и, в частности, ингибиторами ТДО и ИДО для применения в медицине. Ингибиторы в соответствии с данным изобретением могут применяться в фармацевтических композициях и, в частности, фармацевтических композициях для лечения рака, воспалительного заболевания, инфекционного заболевания, заболевания или расстройства центральной нервной системы и других заболеваний, состояний и расстройств. Изобретение также относится к способам производства таких ингибиторов и способам лечения с применением таких ингибиторов.

Метаболизм триптофана

Кинурениновый путь (КП) отвечает за >95% деградации незаменимой аминокислоты триптофана. Кинурениновый путь для метаболизма триптофана приводит к образованию незаменимого пиридинового нуклеотида NAD⁺ и множества нейроактивных метаболитов, включая кинуренин (KYN), кинуреновую кислоту (KYNA), нейротоксичный свободнорадикальный генератор 3-гидроксикинуренин (3-НК), антранилиновую кислоту, 3-НАА, пиколиновую кислоту (PIC) и агонист возбуждательного N-метил-D-аспартатного (NMDA) рецептора и нейротоксин, хинолиновую кислоту (QUIN) (см. фигуру 1). Оставшиеся 5% триптофана метаболизируются триптофангидроксилазой до 5-гидроксириптофана и затем далее до 5-гидроксириптомина (серотонина) и мелатонина.

Элиминация триптофана и аккумуляция иммунодепрессивных катаболитов триптофана действуют на подавление реакций антиген-специфической т-клетки и натуральной клетки-киллера и вызывают образование регулирующих т-клеток. Так как катаболизм триптофана вызван воспалительными медиаторами, а именно ИФН- γ , это считается достаточным для того, чтобы представлять эндогенный механизм, который ограничивает избыточные иммунные реакции, тем самым предотвращая иммунопатологию. Однако существует доказательство того, что при болезненных состояниях этот цикл обратной связи может не быть благоприятным (обзор в (Munn and Mellor, 2013)).

ИДО/ТДО

Первая стадия катаболизма триптофана катализируется либо ТДО, либо ИДО. Оба фермента катализируют окислительное расщепление 2,3 двойной связи в индольном кольце, превращая триптофан в N-формилкинуренин. Это является ограничивающей скоростью стадией в катаболизме триптофана через кинурениновый путь (Grohmann et al., 2003; Stone and Darlington, 2002). ТДО является гомотетрамером, где каждый мономер имеет молекулярную массу 48 кДа, где ИДО имеет молекулярную массу 45 кДа и мономерную структуру (Sugimoto et al., 2006; Thackray et al., 2008; Zhang et al., 2007). Несмотря на то, что они медируют одну и ту же реакцию, ТДО и ИДО являются структурно разными, разделяя только 10% гомологии в основном в активном сайте (Thackray et al., 2008).

ТДО экспрессируется на высоком уровне в печени и отвечает за регулирование системных уровней триптофана. ТДО не стимулируется или регулируется сигналами из иммунной системы, однако экспрессия ТДО может быть вызвана триптофаном или кортикостероидами (Miller et al., 2004; Salter and Pogson, 1985). Недавно было обнаружено, что ТДО экспрессируется в мозге, где она регулирует образование нейроактивных метаболитов триптофана, таких как кинуреновая кислота и хинолиновая кислота (Kanai et al., 2009).

ИДО является главным ферментом, катаболизирующим триптофан вне печени и обнаружен во множестве клеток, включая макрофаги, микроглии, нейроны и астроциты (Guillemin *et al.*, 2007; Guillemin *et al.*, 2001; Guillemin *et al.*, 2003; Guillemin *et al.*, 2005).

Транскрипция ИДО жестко контролируется в ответ на определенные воспалительные медиаторы. Мышиные и человеческие ИДО гены-промоторы содержат множество элементов последовательностей, которые придают способность к реакции интерферонам I типа (ИФН- α/β) и, более сильно, II типа (ИФН- γ) (Chang *et al.*, 2011; Dai and Gupta, 1990; Hassanain *et al.*, 1993; Mellor *et al.*, 2003). Различные типы клеток, включая определенные клетки миелоидных ростков (полученные из моноцитов макрофаги и DC), фибробласты, эндотелиальные клетки и некоторые колонии опухолевых клеток, экспрессируют ИДО после воздействия ИФН- γ (Burke *et al.*, 1995; Hwu *et al.*, 2000; Mellor *et al.*, 2003; Munn *et al.*, 1999; Varga *et al.*, 1996). Однако контроль транскрипции ИДО является сложным и специфическим к типу клеток. Активность ИДО была обнаружена постоянно в трансплацентарном барьере, экспрессируемой вневорсинчатыми трофобластами человека (Kudo and Boyd, 2000). Было описано, что вне плаценты функциональная экспрессия ИДО является наивысшей в придатках яичек, кишечнике (дистальной подвздошной кишке и толстой кишке), лимфатических узлах, селезенке, вилочковой железе и легких (Takikawa *et al.*, 1986).

Было показано, что другой недавний вариантный фермент ИДО катализирует ту же ферментную стадию: индоламин-2,3-диоксигеназу 2 (ИДО2). Однако его физиологическая релевантность остается неясной из-за его очень низкой активности, присутствия общих полиморфизмов, которые инактивируют его ферментную активность приблизительно на половину у всех кавказцев и азиатов, и присутствия множества сплайс-вариантов (Lob *et al.*, 2008; Meininger *et al.*, 2011; Metz *et al.*, 2007).

ИДО-дефицитные мыши в основном находятся на уровне фенотипически нормальных (Mellor *et al.*, 2003), однако они незначительно более расположены к индукции аутоиммунной реакции и стимулированию врожденной иммунной системы. ИДО -/- нокаутные мыши также демонстрируют улучшенный медиаторный воспалением карциногенез толстой кишки, и демонстрируют резистентность к вызванному воспалением ракам легкого и кожи (Chang *et al.*, 2011; Yan *et al.*, 2010).

ТДО -/- нокаутные мыши представляются фенотипически нормальными. Однако ТДО нокаутные мыши имеют 9-кратно повышенную концентрацию в плазме L-Trp, в то время как ИДО -/- нокаутные мыши имеют WT уровни L-Trp, что позволяет предположить, что ТДО, а не ИДО, регулирует системный Trp. Абляция ТДО повышает Trp в мозге, а также серотонин (5-HT), и поэтому является модулятором тревожного поведения (Kanai *et al.*, 2009). ТДО также играет роль в поддержании морфологии мозга у взрослых мышей, так как ТДО -/- мыши показывают повышенный нейрогенез в гиппокампе и субвертентрикулярной зоне во время взросления (Funakoshi *et al.*, 2011).

Иммуномодулирование: элиминация триптофана и аккумуляция кинуренина

Иммунорегулирование через метаболизм триптофана модулирует иммунную систему через элиминацию ТДО/ИДО субстрата (триптофан) в микросреде и аккумуляцию продуктов, таких как кинуренин.

Эффекторные Т клетки особенно чувствительны к низким концентрациям триптофана, поэтому элиминация незаменимой аминокислоты триптофана из местной микросреды вызывает анемию и апоптоз эффекторной т-клетки. Элиминация триптофана определяется через общий контроль не-депрессуруемой-2 киназы (GCN2) (Munn *et al.*, 2005). Активация GCN2 запускает программу стресс-реакция, что вызывает остановку, дифференциацию, адаптацию или апоптоз клеточного цикла. Т клетки мышей, не

имеющие GCN2, не чувствительны к ИДО-медирированной энергии миелоидными клетками, включая дендритные клетки, в дренирующих опухоль лимфатических узлах (Munn et al., 2005).

5 Метаболиты триптофана, такие как кинуренин, кинуреновая кислота, 3-гидроксикинуренин и 3-гидроксиантранилиновая кислота подавляют функцию т-клетки и способны вызывать апоптоз т-клетки. Недавние исследования показали, что арил-гидрокарбонный рецептор (АГР) является прямой целью кинуренина (Mezrich et al., 2010; Nguyen et al., 2010; Opitz et al., 2011). АГР является основным фактором транскрипции спираль-петля-спираль семейства Per-Arnt-Sim (PAS). Так как кинуренин 10 аккумулируется в опухоли, KYN связывает АГР, транслоцируется в ядро и активирует транскрипцию целевых генов, регулированных диоксин-восприимчивыми элементами (ДВЭ). В т-хелперах кинуренин вызывает дегенерацию регулирующих Т клеток (Treg).

Фармакологические ингибиторы ТДО и/или ИДО применяются для широкого спектра показаний, включая инфекционные заболевания, рак, неврологические состояния и 15 многие другие заболевания.

Инфекционные заболевания и воспаление

Заражение бактериями, паразитами или вирусами вызывает сильную ИФН-γ-зависимую воспалительную реакцию. ИДО может ослаблять защитный иммунитет хозяина, тем самым косвенно приводя к повышенной патогенной нагрузке. Например, 20 активность ИДО ослабляет репликацию *Toxoplasma gondii* в легких, и воспалительное повреждение значительно снижается при введении ингибитора ИДО 1MT после заражения (Murakami et al., 2012). Также было обнаружено, что у мышей, зараженных вирусом мышинного лейкоза (MuLV), ИДО экспрессируется в значительной степени, и абляция ИДО улучшает контроль репликации вируса и повышает выживаемость (Hoshi et al., 2010). В модели заражения гриппом, иммунодепрессивное действие ИДО может 25 сделать легкие более восприимчивыми к вторичной инфекции (van der Sluijs., et al 2006). При болезни Чагаса, которая вызывается паразитом *Trypanosoma cruzi*, у пациентов повышается кинуренин и коррелирует с тяжестью заболевания (Maranon et al., 2013). Поэтому ингибиторы ИДО могут применяться для улучшения результатов лечения 30 пациентов с множеством инфекционных заболеваний и воспалительных состояний. Учитывая роль ТДО в контроле системных уровней Tgr, ингибиторы ТДО также могут применяться для улучшения результатов лечения пациентов с множеством инфекционных заболеваний и воспалительных состояний.

ИДО и иммунитет к кишечным бактериям

35 ИДО играет роль в регулировании иммунитета слизистой к кишечной микробиоте. Было показано, что ИДО регулирует вызванное симбионтом образование антител в кишечнике; ИДО-дефицитные мыши имели повышенные базовые уровни иммуноглобулина А (IgA) и иммуноглобулина G (IgG) в сыворотке, и повышенный IgA в кишечной секреции. Из-за повышенного образования антитела, ИДО-дефицитные 40 мыши были более устойчивы к заселению кишечника грамотрицательным кишечным бактериальным патогеном *Citrobacter rodentium*, в отличие от WT мышей. ИДО-дефицитные мыши также демонстрируют повышенную устойчивость к колитам, вызванным заражением *C. rodentium* (Harrington et al., 2008).

Поэтому фармакологическое поражение активности ИДО может представлять новый 45 подход к изменению кишечного иммунитета и контролю патологии, вызванной кишечными патогенами, включая колит (Harrington et al., 2008).

Инфекция ВИЧ

Пациенты, зараженные ВИЧ, имеют хронически пониженные уровни триптофана в

плазме и повышенные уровни кинуренина, и повышенную экспрессию ИДО (Fuchs et al., 1990 and Zangerle et al., 2002).

У пациентов с ВИЧ активация ИДО действует на подавление иммунных реакций на антигены ВИЧ, способствуя ускользанию вируса от иммунологического надзора. ВИЧ вызывает сильную экспрессию ИДО, когда он поражает макрофаги человека *in vitro* (Grant et al., 2000), и заражение мозга вирусом иммунодефицита обезьян (ВИО) *in vivo* вызывает экспрессию ИДО клетками макрофагальной клеточной линии (Burudi et al., 2002).

Патогенез ВИЧ характеризуется элиминацией CD4+ Т клетки и хронической активацией Т клетки, что неизбежно приводит к СПИД (Doeck et al., 2009). CD4+ Т хелперы (ТН) обеспечивают защитный иммунитет и иммунное регулирование через различные функциональные подклассы иммунной клетки, включая ТН1, ТН2, Т регулирующие (Трег) и ТН17 клетки. Прогрессирующий ВИЧ связан с потерей ТН17 клеток и соответственным увеличением фракции иммунодепрессивных Трег клеток. Потеря баланса ТН17/Трег связана с активацией ИДО миелоидными антиген-представляющими дендритными клетками (Favre et al., 2010). *In vitro*, потеря баланса ТН17/Трег медируется непосредственно ближайшим триптофановым катаболитом, полученным в результате метаболизма ИДО, 3-гидроксиантранилиновой кислотой. Поэтому при прогрессирующем ВИЧ, активация ИДО способствует инверсии баланса ТН17/Трег и сохранению хронического воспалительного состояния (Favre et al., 2010). Поэтому ингибиторы ИДО могут применяться для воздействия на баланс ТН17/Трег при ВИЧ.

Вызванная сепсисом гипотония

Системное воспаление, такое как сепсис, характеризуется артериальной гипотонией и синдромом системной воспалительной реакции (Riedemann et al., 2003). Сопутствующее повышение циркулирования провоспалительных цитокинов, включая интерферон-γ (ИФН-γ), приводит к непроверенному образованию эффекторных молекул, таких как реакционноспособные виды кислорода и азота, которые сами могут способствовать патологии (Riedemann et al., 2003).

Метаболизм триптофана до кинуренина через ИДО, экспрессированную в эндотелиальных клетках, способствует релаксации артериального сосуда и контролю кровяного давления (Wang et al., 2010). Заражение мышей малярийными паразитами (*Plasmodium berghei*) и экспериментальное индуцирование эндотоксемии является причиной эндотелиальной экспрессии ИДО, что приводит к снижению триптофана в плазме, повышению кинуренина и гипотонии. Фармакологическое ингибирование ИДО повышает кровяное давление у мышей с системным воспалением, но не у мышей с дефицитом ИДО или интерферона-γ, который требуется для индуцирования ИДО. Артериальная релаксация кинуренином медируется активацией путей аденилата и растворимой гуанилатциклазы (Wang et al., 2010). Поэтому ингибиторы ИДО (и ТДО, с учетом ее роли в контроле системных уровней Trp) может применяться для лечения вызванной сепсисом гипотонии.

Расстройства ЦНС

В центральной нервной системе оба метаболических пути TRP, который действует как предшественник кинуренина и серотонина, являются целевыми и важными путями. Метаболиты, полученные кинурениновым путем, играют роль в патомеханизме нейровоспалительного и нейродегенеративного расстройства (суммировано на фигуре 2). Первым стабильным промежуточным соединением из кинуренинового пути является KYN. Затем образуются некоторые нейроактивные промежуточные соединения. Они

включают кинуреновую кислоту (KYNA), 3-гидроксикинуренин (3-НК) и хинолиновую кислоту (QUIN). 3-НК и QUIN являются нейротоксичными через различные механизмы; 3-НК является сильным генератором свободных радикалов (Hiraku et al., 1995; Ishii et al., 1992; Thevandavakkam et al., 2010), а QUIN является агонистом эксайтотоксичного рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA) (Schwarcz et al., 1983; Stone and Perkins, 1981). KYNA, с другой стороны, имеет нейропротекторные свойства как антагонист возбуждающих рецепторов аминокислоты и ловушка свободных радикалов (Carpenedo et al., 2001; Foster et al., 1984; Goda et al., 1999; Vecsei and Beal, 1990). Изменения уровня концентрации кинуренинов может сдвигать баланс к патологическим состояниям.

Способность влиять на метаболизм в направлении нейропротекторного отделения кинуренинового пути, т.е. в направлении синтеза кинуреновой кислоты (KYNA), может быть возможным способом профилактики нейродегенеративных заболеваний.

В ЦНС кинурениновый путь присутствует в разной степени в большинстве типов клеток. Инфильтрующие макрофаги, активированные микроглии и нейроны имеют полный спектр ферментов кинуренинового пути. С другой стороны, нейропротекторные астроциты и олигодендроциты не имеют фермент кинуренин 3-монооксигеназу (КМО) и ИДО, соответственно, и не способны синтезировать эксайтотоксин, хинолиновую кислоту (QUIN) (Guillemin et al., 2000; Lim et al., 2007). ТДО экспрессируется в небольших количествах в мозге и индуцируется TRP или кортикостероидами (Salter and Pogson 1985; Miller et al., 2004).

С учетом роли ТДО и ИДО в патогенезе некоторых заболеваний ЦНС, а также роли ТДО в контроле системных уровней Trp, ингибиторы ИДО и/или ТДО могут применяться для улучшения результатов лечения пациентов с широким спектром заболеваний ЦНС и нейродегенерацией.

Боковой амиотрофический склероз

Боковой амиотрофический склероз (БАЛ) или болезнь Лу Герига, является прогрессирующим и фатальным нейродегенеративным заболеванием, поражающим двигательную систему. БАЛ приводит к селективному поражению и разрушению двигательных нейронов в двигательной области коры головного мозга, стволе головного мозга и спинном мозге.

Хотя похоже, что множество механизмов способствуют БАЛ, кинурениновый путь, активированный во время воспаления, становится способствующим фактором. Исходное воспаление может нанести не летальное поражение двигательным нейронам пациентов с чувствительной генетической конституцией, в свою очередь, запуская прогрессирующий воспалительный процесс, который активирует микроглию на образование нейротоксических метаболитов кинуренина, которые затем разрушают двигательный нейроны.

В головном мозге и спинном мозге пациентов с БАЛ найдены большие количества активированных микроглий, реакционноспособных астроцитов, Т клеток и инфильтрующих макрофагов (Graves et al., 2004; Henkel et al., 2004). Эти клетки выделяют воспалительные и нейротоксические медиаторы, среди прочих, ИФН- γ , наиболее сильный активатор ИДО (McGeer and McGeer 2002). Экспрессия ИДО в нейронах и микроглиях повышается в пораженных БАЛ двигательной области коры головного мозга и спинном мозге (Chen et al., 2010). Было выдвинуто предположение, что выделение активирующих иммунитет агентов активирует скорость-лимитирующий фермент КР, ИДО, который создает метаболиты, такие как нейротоксин QUIN. Поэтому ингибирование ИДО будет снижать синтез нейротоксической QUIN, которая очевидно вовлечена в патогенез БАЛ.

Болезнь Хантингтона

Болезнь Хантингтона (БХ) является генетическим аутосомным доминантным нейродегенеративным расстройством, вызванным экспансией повторов CAG в гене хантингтине (htt). Пациенты, пораженные БХ, демонстрируют прогрессирующие нарушения координации движений, характеризующиеся аномалиями произвольных и непроизвольных движений (хореоатетоз) и психиатрическими и когнитивными нарушениями. Прижизненное отслеживание метаболитов в пути KYN является одним из нескольких биомаркеров, которые коррелируют с множеством повторов CAG и, следовательно, тяжестью расстройства (Forrest et al., 2010). Обнаружены посмертные очень высокие уровни QUIN в областях нейродегенерации, в то время как стриарные глутаматергические нейроны, на которые QUIN действует как эксайтотоксин, являются основным классом, потерянными при заболевании. Важно то, что абляция ТДО в модели болезни Хантингтона у дрозофил облегчает нейродегенерацию (Campesan et al., 2011).

Болезнь Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера (БА) является возрастным нейродегенеративным расстройством, характеризующимся потерей нейронов и слабоумием. Гистопатология заболевания проявляется в аккумуляции внутриклеточного β -амилоида (A β) и последующим образованием нейритических бляшек, а также присутствием нейрофибриллярных клубков в определенных областях головного мозга, связанных с познаванием и памятью. Патологические механизмы, лежащие в основе этого заболевания, все еще являются противоречивыми, однако находят все больше доказательств того, что КР метаболиты вовлечены в развитие и прогрессирование БА.

Показано, что A β (1-42) может активировать первичную культивированную микроглию и вызывать экспрессию ИДО (Guillemin et al., 2003; Walker et al., 2006). Далее, чрезмерная экспрессия ИДО и повышенное образование QUIN наблюдали в микроглии, связанной с амилоидными бляшками в головном мозге пациентов с БА (Guillemin et al., 2005). Было показано, что QUIN проводит к тау гиперфосфорилированию в нейронах коры головного мозга человека (Rahman et al., 2009). Таким образом, чрезмерная экспрессия ИДО и переактивация КР в микроглии вовлечены в патогенез БА.

Также существует доказательство вовлечения ТДО в болезнь Альцгеймера. ТДО активируется в головном мозге пациентов и мышечных моделей БА. Более того, ТДО солокализируется с хинолиновой кислотой, нейрофибриллярными клубками-тау и амилоидными отложениями в гиппокампе пациентов с БА (Wu et al., 2013). Поэтому, кинурениновый путь переактивирован при БА как ТДО, так и ИДО, и может быть вовлечен в образование нейрофибриллярных клубков и связан с образованием старческих бляшек.

Психиатрические расстройства и боль

Большая часть триптофана обрабатывается через кинурениновый путь. Незначительная часть триптофана обрабатывается до 5-НТ и, следовательно, до мелатонина, оба которых также являются субстратами для ИДО. Уже давно известно, что, среди прочих эффектов, резкая элиминация триптофана может запускать депрессивный эпизод и вызывать основательные перемены в настроении даже у здоровых личностей. Эти наблюдения хорошо согласуются с клинической пользой серотонергических лекарственных средств для улучшения настроения и стимулирования нейрогенеза.

Патологии, сопутствующие депрессивным симптомам, вовлечение кинуренинового пути в воспаление и возникающая связь между ТДО и медирированной глюкокортикоидом стрессовой реакцией также играют роль в лечении хронической

боли (Stone and Darlington 2013).

Шизофренические пациенты имеют повышенные уровни KYN в СМЖ и ткани головного мозга, в частности в лобной коре. Это связано с "гипофронтальностью", наблюдаемой при шизофрении. Более того, грызуны, леченные нейролептиками, демонстрируют значительное снижение фронтальных уровней KYN. Эти изменения связаны с пониженной КМО и ЗНАО. Доказательства включают связь между КМО полиморфизмом, повышенным уровнем KYN в СМЖ и шизофренией (Holtze et al., 2012). Взятые вместе, они представляют потенциал для манипуляций в этом пути, будучи про-родственными и нейролептическими.

Боль и депрессия часто являются сопутствующими расстройствами. Было показано, что ИДО играет ключевую роль в этой коморбидности. Недавние исследования показали, что активность ИДО связана с (а) пониженным содержанием серотонина и депрессией (Dantzer et al., 2008; Sullivan et al., 1992) и (b) повышенным содержанием кинуренина и нейропластическими изменениями под воздействием его производных, таких как хинолиновая кислота, на рецепторы глутамата (Heyes et al., 1992).

У крыс хроническая боль вызывает депрессивное поведение и активацию ИДО в билатеральном гиппокампе. Активация ИДО вызывает повышение отношения кинуренин/триптофан и снижение отношения серотонин/триптофан в билатеральном гиппокампе. Более того, нокаутирование ИДО гена или фармакологическое ингибирование активности ИДО в гиппокампе ослабляет ноцицептивное и депрессивное поведение (Kim et al., 2012).

Так как провоспалительные цитокины вовлечены в патофизиологию боли и депрессии, регулирование ИДО в головном мозге провоспалительными цитокинами служит в качестве критической механической связи в коморбидном отношении между болью и депрессией через регулирование метаболизма триптофана.

Рассеянный склероз

Рассеянный склероз (РС) является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся воспалительными очагами в белом веществе нервной системы, включающими определенную иммунную реакцию на миелиновый пласт, приводящую к воспалению и потере аксонов (Trapp et al., 1999; Owens, 2003).

Аккумуляция нейротоксичных метаболитов кинуренина, вызванная активацией иммунной системы, вовлечена в патогенез РС. Было обнаружено, что QUIN селективно повышается в спинном мозге крыс с ЭАЭ, аутоиммунной животной модели РС (Flanagan et al., 1995). Полагают, что повышение QUIN при ЭАЭ связано с макрофагами. QUIN является инициатором перекисного окисления липидов, и высокие уровни QUIN рядом с миелином может способствовать демиелинированию при ЭАЭ и, возможно, РС.

Интерферон бета 1b (ИФН-β1b) вызывает метаболизм КР в макрофагах в концентрациях, сравнимых с теми, которые найдены в сыворотке обработанных ИФН-β пациентов, treated patients, это может быть ограничивающим фактором в его эффективности при лечении РС (Guillemin et al., 2001). После введения ИФН-β повышенные уровни кинуренина и отношения кинуренин/триптофан были обнаружены в плазме пациентов с РС, получающих инъекции ИФН-β, по сравнению со здоровыми пациентами, что показывает на возбуждение ИДО ИФН-β (Amirkhani et al., 2005). ИФН-β1b вызывает образование QUIN в концентрациях, достаточных для нарушения способности нейронных дендритов интегрировать входящие сигналы и убивать олигодендроциты (Sammer 2001). У леченных ИФН-β1b пациентов сопутствующая блокада КР ингибитором ИДО/ТДО может улучшать эффективность ИФН-β1b.

Болезнь Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП) является широко распространенным нейродегенеративным расстройством, характеризующимся потерей допамиnergических нейронов и локализованным воспалением.

Болезнь Паркинсона связана с хронической активацией микроглии (Gao and Hong, 2008). Активация микроглии вызывает выделение нейротоксических веществ, включая реакционноспособные виды кислорода (РВК) и провоспалительные цитокины, такие как ИФН- γ (Block et al., 2007), мощный активатор КР через возбуждение экспрессии ИДО. КР в активированной микроглии приводит к активации ЗНК и QUIN. ЗНК является токсичным, в первую очередь, в результате превращения в РВК (Okuda et al., 1998). Объединенное действие РВК и медиаторов рецептором NMDA эксайтотоксичности QUIN способствует дисфункции нейронов и их смерти (Braidy et al., 2009; Stone and Perkins, 1981). Однако пиколиновая кислота (PIC), произведенная во время активации КР в нейронах, обладает способностью защищать нейроны от вызванной QUIN нейротоксичности, являясь агонистом NMDA (Jhamandas et al., 1990). Микроглия может стать переактивированной провоспалительными медиаторами и стимулами из умирающих нейронов, и вызывать сохраняемый навсегда цикл дальнейшей активации микроглии, микроглиоз. Избыточный микроглиоз вызывает нейротоксичность соседних нейронов и приводит к смерти нейронов, способствуя развитию болезни Паркинсона (Zinger et al 2011).

Поэтому БП связана с дисбалансом между двумя основными отделами КР в головном мозге. Синтез KYNA астроцитами снижается и, одновременно, повышается образование QUIN микроглией.

ВИЧ

Пациенты с ВИЧ, особенно те, которые имеют связанное с ВИЧ слабоумие (Kandaneeratchi & Brew 2012), часто имеют значительно повышенные уровни KYN в СМЖ. Эти уровни напрямую связаны с развитием нейрокогнитивного ухудшения, и часто с присутствием тяжелых психотических симптомов (Stone & Darlington 2013).

Рак

Очевидно, что опухоли могут вызывать устойчивость к своим собственными антигенам. Катаболизм триптофана при раке все чаще признается важным фактором микросреды, который подавляет противоопухолевые иммунные реакции. Элиминация триптофана и аккумуляция иммунодепрессивных катаболитов триптофана, таких как кинуренин, создает иммунодепрессивную окружающую среду в опухолях и в дренирующих опухоль лимфатических узлах, вызывая анергию и апоптоз т-клетки. Такая иммунодепрессия в микросреде опухоли может помочь раку обойти иммунную реакцию и улучшить канцерогенность (обзор в Adam et al., 2012).

Недавно ТДО и ИДО были вовлечены в развитие опухоли. Было найдено, что по отдельности, ТДО или ИДО чрезмерно экспрессируются в различных раках, более того, некоторые раки чрезмерно экспрессируют ТДО и ИДО. ТДО и ИДО медируют иммунодепрессивное действие через метаболизацию Trp до кинуренина, запуская нисходящую подачу сигнала через GCN2, mTOR и АГР, что может повлиять на дифференциацию и пролиферацию Т клеток. Также экспрессия ИДО активированными дендритными клетками может служить для активации регулирующих Т клеток (Treg) и ингибирования специфических к опухоли эффекторных CD8+ Т клеток, тем самым составляя механизм, с помощью которого иммунная система может ограничить избыточную реакционную способность лимфоцитов (обзор в Platten et al., 2012).

ИДО

Было показано, что экспрессия ИДО является независимой прогностической

переменной для снижения выживаемости пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), мелкоклеточным раком легких, меланомой, раком яичников, раком прямой и ободочной кишки, раком поджелудочной железы и раком эндометрия (Okamoto et al., 2005; Ino et al., 2006). Более того, сыворотка пациентов с раком имеет более высокие отношения кинуренин/триптофан, чем сыворотка обычных добровольцев (Liu et al., 2010; Weinlich et al., 2007; Huang et al., 2002). Также показано, что уровень экспрессии ИДО коррелирует с количеством инфильтрующих опухоль лимфоцитов у пациентов с карциномой прямой и ободочной кишки (Brandacher et al., 2006).

В предклинических моделях, трансфекция иммуногенных опухолевых клеток рекомбинантной ИДО предотвращает их отторжение у мышей (Uyttenhove et al., 2003). В то время как абляция экспрессии ИДО приводит к снижению количества случаев и роста вызванных 7,12-диметилбенз(а)антраценом предраковых кожных папиллом (Muller et al., 2008). Более того, ингибирование ИДО замедляет рост опухоли и восстанавливает противоопухолевый иммунитет (Koblish et al., 2010), и ингибирование ИДО суммируется с цитотоксичными агентами, вакцинами и цитокинами и вызывает сильное противоопухолевое действие (Uyttenhove et al., 2003; Muller et al., 2005; Zeng et al., 2009).

ТДО

ТДО преимущественно экспрессируется в печени, и считается, что она регулирует системные концентрации Тгр, однако было обнаружено, что ТДО часто активирована и постоянно экспрессируется в клетках глиомы. Было показано, что полученный из ТДО KYN подавляет противоопухолевые иммунные реакции и способствует выживанию и подвижности опухолевых клеток через АГР аутокринным образом (Opitz et al., 2011). Также было показано, что ТДО повышается в печеночно-клеточных карциномах человека и время от времени определяется в других видах рака. В предклинической модели, экспрессия ТДО предотвращает отторжение трансплантатов опухоли у предиммунизированных мышей. Системное введение ингибитора ТДО LM10 восстанавливает способность мышей отторгнуть экспрессирующие ТДО опухоли (Pilotte et al., 2012).

Поэтому ингибиторы ТДО или ИДО могут обладать широким спектром терапевтической эффективности при лечении рака. Также двойные ингибиторы, блокирующие и ТДО и ИДО, могут демонстрировать улучшенную клиническую эффективность, поражая оба этих ключевых метаболизирующих Тгр фермента, и также могут лечить более широкую популяцию пациентов: в серии 104 опухолевых колоний человека с различным гистологическим типом, 20 опухолей экспрессируют только ТДО, 17 экспрессируют только ИДО и 16 экспрессируют обе. Поэтому, воздействие и на ИДО и на ТДО позволит воздействовать на 51% опухолей вместо 32% только с ИДО или 35% только с ТДО (Pilotte et al., 2012). Более того, учитывая роль ТДО в контроле системных уровней Тгр, ингибиторы ТДО также могут применяться для улучшения результатов лечения пациентов с широким спектром раковых и неопластических заболеваний, которые не экспрессируют ТДО.

Ингибирование ИДО и/или ТДО значительно снижает уровни кинуренина, ослабляя торможение иммунной системы, позволяя ей атаковать и уничтожать опухоли. Хотя существует доказательство того, что ингибитор ТДО/ИДО может быть полезен в качестве отдельного агента, ингибиторы такого типа будут особенно эффективны при применении в сочетании с другими иммунотерапиями рака. Фактически, активация экспрессии ИДО идентифицирована как механизм, с помощью которого опухоли увеличивают резистентность к CTLA-4 блокирующему антителу ипилимумабу.

Ипилимумаб блокирует состимулирующую молекулу CTLA-4, приводя к тому, что специфические к опухоли Т клетки остаются в активированном состоянии. ИДО нокаутированные мыши, обработанные анти-CTLA-4 антителом, демонстрируют поразительную задержку в росте меланомы B16 и повышенную общую степень выживания по сравнению с дикими мышами. Также блокада CTLA-4 в значительной степени суммируется с ингибиторами ИДО для медиирования отторжения опухоли. Подобные данные также представлены для ингибиторов ИДО в сочетании с анти-PD1 и анти-PDL-1 антителами (Holmgaard et al., 2013).

Агенты, которые влияют на иммунодепрессивную среду, также могут относиться к терапиям химерным антигенным рецептором Т клетки (CAR-T) для улучшения эффективности и реакции пациента.

Другие заболевания

Хотя эти эффекты являются защитными стратегиями для того, чтобы справляться с инфекцией и воспалением, они могут иметь непредусмотренные последствия из-за того, что кинуренины, образованные во время медиированного ИДО и ТДО разложения триптофана, могут химически модифицировать белки, и было показано, что они являются цитотоксичными (Morita et al., 2001; Okuda et al., 1998). При ишемической болезни сердца, воспаление и иммунная активация связаны с повышенными уровнями кинуренина в крови (Wirleitner et al., 2003), возможно через медиированную интерфероном- γ активацию ИДО. При экспериментальной хронической почечной недостаточности, активация ИДО приводит к повышенным уровням кинуренинов в крови (Tankiewicz et al., 2003), и у пациентов с уремией модифицированные кинуренином белки присутствуют в моче (Sala et al., 2004). Далее, экспрессия ИДО в почках может быть губительной во время воспаления, так как она увеличивает повреждение клеток почечного канальца.

Общая анестезия, к сожалению, имитирует многие из этих эффектов, вызывающих стресс и воспалительные процессы. Когнитивная дисфункция после анестезии часто коррелирует с этими последствиями. Недавно было показано, что эти недостатки коррелируют с изменениями в маркерах кинуренинового пути, но не цитокинами, после сердечной хирургии и при восстановлении пациентов после удара (Stone and Darlington 2013).

Катаракта

Катаракта представляет собой помутнение хрусталика внутри глаза, что приводит к снижению зрения. Недавние исследования показали, что кинуренины могут химически изменять структуру белка в хрусталике человека, приводя к образованию катаракты. В хрусталике человека активность ИДО присутствует в основном в переднем эпителии (Takikawa et al., 1999). Некоторые кинуренины, такие как кинуренин (KYN), 3-гидроксикинуренин (ЗОНКYN) и глюкозид 3-гидроксикинуренина (ЗОНKG) были определены в хрусталике; где они могут считаться защищающими сетчатку через абсорбцию УФ света, и, следовательно, широко определяются как УФ фильтры. Однако некоторые недавние исследования показали, что кинуренины расположены к деаминированию и окислению с получением α,β -ненасыщенных кетонов, которые химически взаимодействуют и модифицируют белки хрусталика (Taylor et al., 2002). Медиированная кинуренином модификация может способствовать модификациям белка хрусталика во время старения и катарактогенеза. Они также могут снижать «наставническую» функцию α -кристаллина, который необходим для сохранения прозрачности хрусталика.

У трансгенных мышей, который чрезмерно экспрессировали человеческую ИДО в

хрусталике, развилась двусторонняя катаракта в течение 3 месяцев после рождения. Было продемонстрировано, что медиированное ИДО образование кинуренинов вызывает дефекты дифференциации клеток волокна и их апоптоз (Mailankot et al., 2009). Поэтому ингибирование ИДО может замедлить развитие катаракты.

5 Женское репродуктивное здоровье

Эндометриоз

Эндометриоз, присутствие эндометрия вне полости матки, является широко распространенным гинекологическим расстройством, вызывающим абдоминальную боль, диспаурению и бесплодие. Было обнаружено с помощью микроматричного анализа, что экспрессия ИДО в эутопическом эндометрии выше у женщин с эндометриозом (Burney et al., 2007 и Aghajanova et al., 2011). Более того, было показано, что ИДО увеличивает выживаемость и инвазивность стромальных клеток эндометрия (Mei et al., 2013). Поэтому ингибитор ИДО/ТДО может применяться для лечения эндометриоза.

15 Контрацепция и аборт

Процесс имплантации эмбриона требует механизмов, которые предотвращают отторжение аллотрансплантата; и устойчивость к эмбриональному аллотрансплантату является важным механизмом для сохранения беременности. Клетки, экспрессирующие ИДО в фето-материнском пространстве, защищают аллогенный плод от летального отторжения иммунными реакциями матери. Ингибирование ИДО обработкой беременных мышей 1-метилтриптофаном вызывает медиированное Т клеткой отторжение аллогенного оплодотворенного яйца, в то время как на изогенное оплодотворенное яйцо влияние не оказывается; это позволяет предположить, что экспрессия ИДО в фето-материнском пространстве необходима для предотвращения отторжения эмбрионального аллотрансплантата (Munn et al., 1998). Накопление доказательств показывает, что образование и нормальная функция ИДО в фето-материнском пространстве может играть важную роль в переносимости беременности (Durr and Kindler., 2013). Поэтому ингибитор ИДО/ТДО может применяться для применения в качестве контрацептива или abortивного агента.

30 С учетом вышесказанного, авторы данного изобретения определили, что существует серьезная аргументация для терапевтического применения лекарственных средств, которые блокируют активность ТДО и/или ИДО, при лечении указанных выше заболеваний, состояний и расстройств.

В WO 2004/113304 описаны ингибиторы протеинтирозинкиназы для лечения рака, 35 которые содержат, *среди прочего*, индазольные, бензизоксазольные и бензизотиазольные соединения, похожие на те, которые представлены в данном изобретении. В этих соединениях 3 положение индазола должно быть замещено -NH₂. Однако эти соединения не описаны как обладающие ингибирующим действием на ИДО или ТДО.

В WO 2013/130855 описаны ингибиторы MetAP2 для лечения связанных с MetAP2 40 заболеваний, в первую очередь, ожирения. Они также содержат, *среди прочего*, соединения индазола, похожие на те, которые представлены в данном изобретении. В этих соединениях 6 положение индазола должно быть замещено C₁-C₃ галоалкилом, таким как -CF₃. Однако эти соединения не описаны как обладающие ингибирующим 45 действием на ИДО или ТДО.

В опубликованной заявке на патент WO 2014/033167 (Janssen R&D) описаны соединения для лечения гепатита В. Эти соединения в некоторых случаях похожи на соединения в соответствии с данным изобретением, но в документе не описано

ингибирующее действие ТДО и ИДО.

В *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol.56 (22), 2013, pp 8984-8998, Galiana-Rosello *et al.*, описаны антилейшманиозные и трипаноцидные соединения. Некоторые соединения похожи на соединения в соответствии с данным изобретением, но ингибирующее действие на ТДО и ИДО не описано.

В опубликованной заявке на патент WO 2014/066491 (Merck Sharp & Dohme) описаны соединения, блокирующие ионный канал, для лечения расстройств невропатической боли. Эти соединения в некоторых случаях похожи на соединения в соответствии с данным изобретением, но в документе не описано ингибирующее действие на ТДО и ИДО.

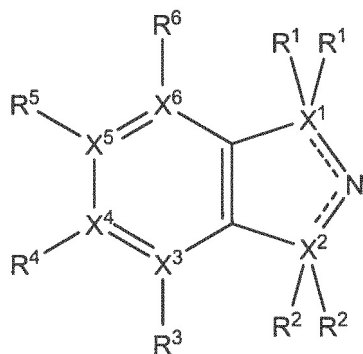
В опубликованной заявке на патент US 2009/318470 (Liu) описаны соединения для лечения расстройств ЦНС. Эти соединения в некоторых случаях похожи на соединения в соответствии с данным изобретением, но в документе не описано ингибирующее действие на ТДО и ИДО.

В опубликованной заявке на патент WO 2011/067366 (Glaxo) описаны соединения, ингибирующие Р13-киназу, для лечения, в частности, респираторных заболеваний, аллергических заболеваний и аутоиммунных заболеваний. Среди множества других возможных заболеваний включен рак. Описана широкая общая формула, но не описано ни одно из описанных конкретных соединений в соответствии с данным изобретением и ингибирующее действие в отношении ТДО и ИДО.

В опубликованной заявке на патент WO 2006/135383 (Myriad Genetics Inc.) описаны соединения для лечения и/или задержки наступления вирусной инфекции. Эти соединения в некоторых случаях похожи на соединения в соответствии с данным изобретением, но в документе не описано ингибирующее действие на ТДО и ИДО.

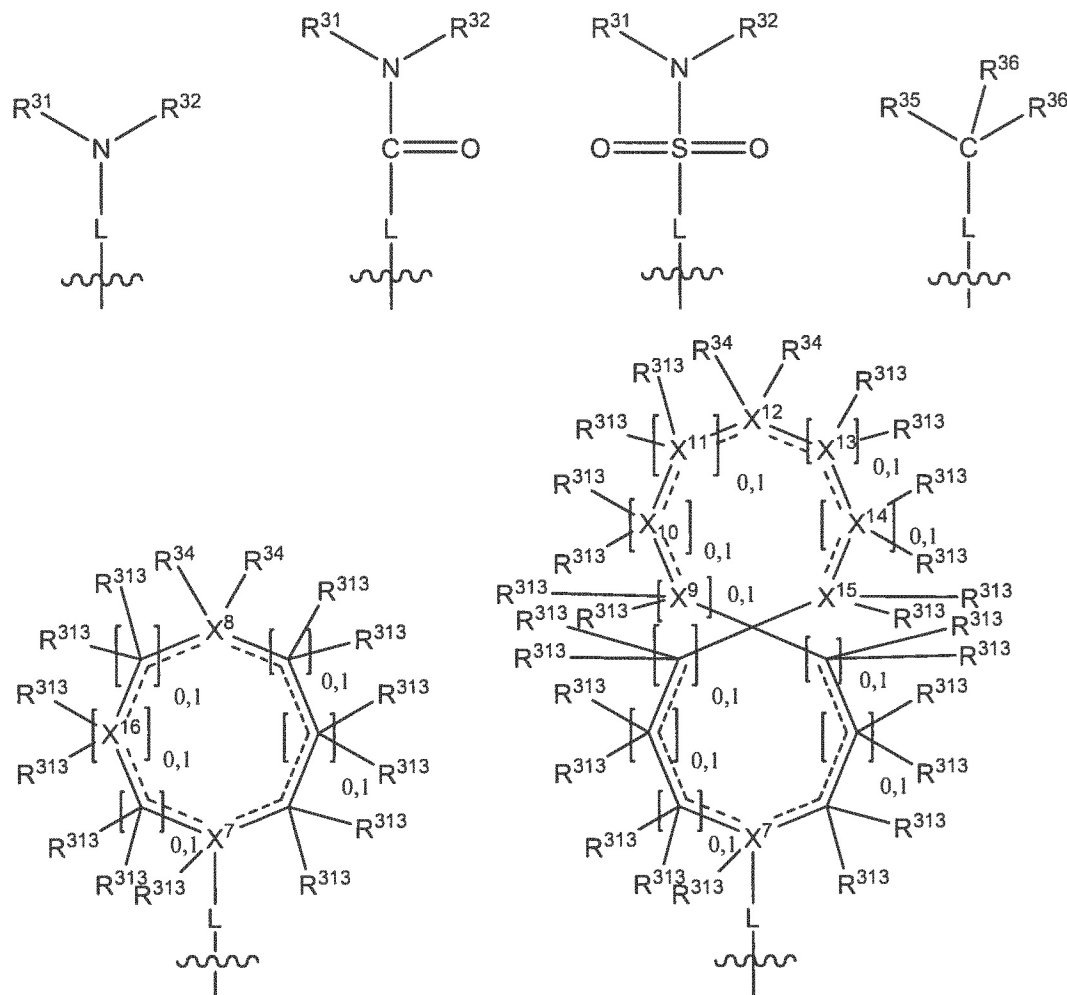
Учитывая вышесказанное, целью данного изобретения является получение ингибиторов ТДО или ИДО, и в частности, ингибиторов ТДО и ИДО для применения в медицине. Таким образом, целью является получение соединения для применения в медицине для ингибирования триптофан-2,3-диоксигеназы (ТДО) и/или индоламин-2,3-диоксигеназы (ИДО). Другой целью является получение фармацевтических композиций, содержащих такие ингибиторы, и в частности, получение соединения и фармацевтических композиций для лечения рака, воспалительного состояния, инфекционного заболевания, заболевания центральной нервной системы или других заболеваний, состояний и расстройств. Также целью является получение способов синтеза соединений.

Следовательно, в данном изобретении представлено соединение, ингибирующее триптофан-2,3-диоксигеназу (ТДО) и/или индоламин-2,3-диоксигеназу (ИДО) для применения в медицине, где соединение имеет следующую формулу:



где X^1 и X^2 могут быть одинаковыми или разными, и каждый независимо выбирают из C, N, O и S; X^3 , X^4 , X^5 и X^6 могут быть одинаковыми или разными, и каждый

независимо выбирают из С и N; каждая связь, представленная пунктирной линией, может присутствовать или отсутствовать, при условии, что, по крайней мере, одна такая связь присутствует; R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 могут присутствовать или отсутствовать, и могут быть одинаковыми или разными, и каждый независимо выбирают из Н и замещенной или незамещенной органической группы, при условии, что количество присутствующих R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 групп таково, что соответствующие валентности X^1, X^2, X^3, X^4, X^5 и X^6 сохраняются; и где, по крайней мере, один из R^5 и R^6 содержит группу Y, где Y является группой, имеющей формулу, выбранную из следующих:



где L может присутствовать или отсутствовать и может быть замещенной или не замещенной органической связующей группой; R^{31} и R^{32} могут быть одинаковыми или разными и их выбирают из Н и замещенной или незамещенной органической группы; каждый R^{34} может быть одинаковыми или разными, и его выбирают из Н и замещенной или незамещенной органической группы; R^{35} выбирают из замещенной или незамещенной спиртовой группы или простой эфирной группы; каждый R^{36} может быть одинаковыми или разными, и его выбирают из Н и замещенной или незамещенной органической группы; X^7 может быть выбран из С и N; $X^8, X^9, X^{10}, X^{11}, X^{12}, X^{13}, X^{14}, X^{15}$ и X^{16} могут быть одинаковыми или разными, и каждый независимо выбирают из С, N, O и S; каждая связь, представленная пунктирной линией, может присутствовать или отсутствовать; и каждый R^{313} может быть одинаковыми или разными и его

выбирают из Н и замещенной или незамещенной органической группы.

В данном описании любое из рассматриваемых соединений может подходить для применения в медицине для лечения, включающего ингибирование триптофан-2,3-диоксигеназы (ТДО) и/или индоламин-2,3-диоксигеназы (ИДО).

5 В контексте данного изобретения, сохранение валентности означает гарантию того, что атом имеет свою нормальную (обычно, наиболее часто встречающуюся) валентность в органических соединениях (т.е. 2 для кислорода и серы, 3 для азота и 4 для углерода). Атомы азота могут, в некоторых случаях, иметь 4 связи, но в таких случаях они обычно положительно заряжены так, что соединение может иметь противоион. Такие соединения
10 также считаются частью данного изобретения, и в таких случаях, из-за положительного заряда, очевидно, что атом азота все еще сохраняет свою нормальную валентность 3. Для того чтобы избежать сомнений, если количество R групп может варьироваться в зависимости от выбора X группы, оно может варьироваться следующим образом.

15 R^1 отсутствует, если X^1 является N и имеет двойную связь, и если X^1 является O или S и один из R^1 присутствует, если X^1 является N без двойной связи, и если X^1 является C с двойной связью, и две R^1 присутствуют, если X^1 является C без двойной связи. R^2 отсутствует, если X^2 является N и имеет двойную связь, и если X^2 является O или S и
20 один R^2 присутствует, если X^2 является N без двойной связи и если X^2 является C с двойной связью и два R^2 присутствуют, если X^2 является C без двойной связи. R^3 отсутствует, если X^3 является N и один R^3 присутствует, если X^3 является C. R^4 отсутствует, если X^4 является N и один R^4 присутствует, если X^4 является C. R^5
25 отсутствует, если X^5 является N и один R^5 присутствует, если X^5 является C. R^6 отсутствует, если X^6 является N и один R^6 присутствует, если X^6 является C. R^{313} отсутствует, если X^7 является N или если X^7 является C и имеет двойную связь, и один R^{313} присутствует, если X^7 является C, который не имеет двойную связь. R^{34} отсутствует,
30 если X^8 является N и имеет двойную связь, и если X^8 является O или S, один R^{34} присутствует, если X^8 является N без двойной связи и если X^8 является C с двойной связью и два R^{34} присутствуют, если X^8 является C без двойной связи. R^{34} отсутствует, если X^{12} является N и имеет двойную связь, и если X^{12} является O или S, один R^{34}
35 присутствует, если X^{12} является N без двойной связи, и если X^{12} является C с двойной связью и два R^{34} присутствуют, если X^{12} является C без двойной связи. R^{313} отсутствует, если X^9 является N и имеет двойную связь, и если X^9 является O или S, один R^{313} присутствует, если X^9 является N без двойной связи, и если X^9 является C с двойной
40 связью и два R^{313} присутствуют, если X^9 является C без двойной связи. R^{313} отсутствует, если X^{10} является N и имеет двойную связь, и если X^{10} является O или S, один R^{313} присутствует, если X^{10} является N без двойной связи, и если X^{10} является C с двойной
45 связью и два R^{313} присутствуют, если X^{10} является C без двойной связи. R^{313} отсутствует, если X^{11} является N и имеет двойную связь, и если X^{11} является O или S, один R^{313} присутствует, если X^{11} является N без двойной связи, и если X^{11} является C с двойной

связью и два R^{313} присутствуют, если X^{11} является С без двойной связи. R^{313} отсутствует, если X^{13} является N и имеет двойную связь, и если X^{13} является О или S, один R^{313} присутствует, если X^{13} является N без двойной связи, и если X^{13} является С с двойной связью и два R^{313} присутствуют, если X^{13} является С без двойной связи. R^{313} отсутствует, если X^{14} является N и имеет двойную связь, и если X^{14} является О или S, один R^{313} присутствует, если X^{14} является N без двойной связи, и если X^{14} является С с двойной связью и два R^{313} присутствуют, если X^{14} является С без двойной связи. R^{313} отсутствует, если X^{15} является N и имеет двойную связь, и если X^{15} является О или S, один R^{313} присутствует, если X^{15} является N без двойной связи, и если X^{15} является С с двойной связью и два R^{313} присутствуют, если X^{15} является С без двойной связи. R^{313} отсутствует, если X^{16} является N и имеет двойную связь, и если X^{16} является О или S, один R^{313} присутствует, если X^{16} является N без двойной связи, и если X^{16} является С с двойной связью и два R^{313} присутствуют, если X^{16} является С без двойной связи.

В контекст данного изобретения включены соединения, в которых отдельная R^{313} группа на атоме или две R^{313} группы на одном и том же атоме, могут формировать группу, которая связана двойной связью с этим атомом. Следовательно, R^{313} группа или две R^{313} группы, присоединенные к одному и тому же атому, могут вместе образовывать =O группу или =C(R')₂ группу (где каждая R' группа, одинаковая или разная, является Н или органической группой, предпочтительно, Н или прямой или разветвленной замещенной или не замещенной C₁-C₆ алкильной группой). Обычно все R^{313} группы являются Н, или одна или более R^{313} групп, соседние к X^8 , (или соседние к X^{12}) и/или соседние к X^7 , не являются Н. В некоторых случаях, две R^{313} группы на одном и том же атоме, соседние к the X^8 , (или соседние к X^{12}) и/или соседние к X^7 , не являются Н, и в других случаях, одна R^{313} группа на каждом из двух различных атомов, соседних к X^8 , (или соседних к X^{12}) и/или соседних к X^7 , не является Н. Обычно одна или более из R^{313} групп, соседних к X^8 , (или соседних к X^{12}) и/или соседних к X^7 , выбирают из C₁-C₆ алкильной группы. В некоторых случаях, две R^{313} группы на одном и том же атоме, соседние к X^8 , (или соседние к X^{12}) и/или соседние к X^7 , могут образовывать кольцо, предпочтительно, замещенное или не замещенное C₃-C₆ насыщенное карбоциклическое кольцо вместе с атомом, в которому они присоединены (такое как замещенное или не замещенное циклопропильное кольцо, или замещенное или не замещенное циклобутильное кольцо).

В некоторых случаях (более типовых, но не наиболее предпочтительных), две R^{313} группы на соседних атомах могут вместе образовывать кольцо, или R^{34} и R^{313} на соседних атомах могут образовывать кольцо. Оно может быть насыщенным или ненасыщенным и/или замещенным или не замещенным кольцом. В типовых вариантах, такими кольцами могут быть 5- или 6-членные кольца, и могут быть гетероциклическими или карбоциклическими, и обычно являются ароматическими. Такие кольца могут быть

выбраны из:

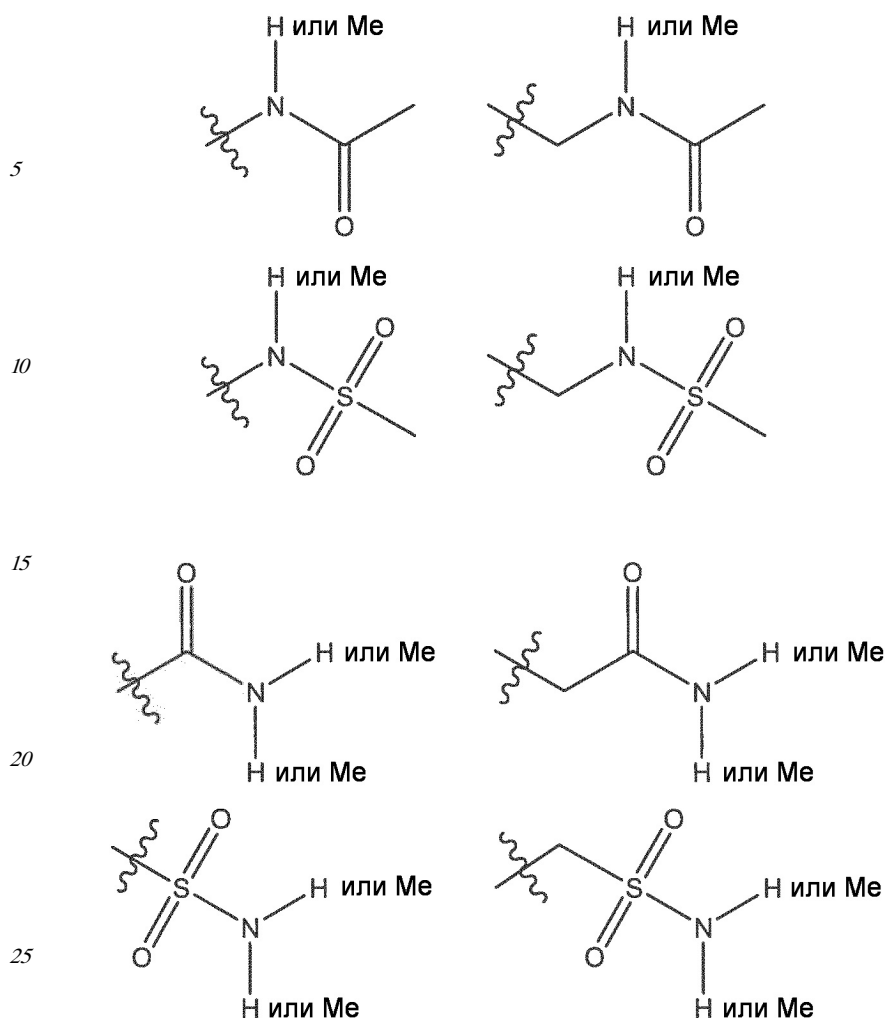
- замещенной или не замещенной циклической C_3 - C_8 алкильной группы (такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил);

- замещенной или не замещенной ароматической группы (такой как Ph-, F-Ph-, Cl-Ph-, Br-Ph-, I-Ph-, F_2 -Ph-, Cl_2 -Ph-, Br_2 -Ph-, I_2 -Ph-, Me_2 -Ph-, Et_2 -Ph-, Pr_2 -Ph-, Bu_2 -Ph-, $(CN)_2$ -Ph-, $(NO_2)_2$ -Ph-, $(NH_2)_2$ -Ph-, $(MeO)_2$ -Ph-, $(CF_3)_2$ -Ph-, Me-Ph-, Et-Ph-, Pr-Ph-, Bu-Ph-, (CN)-Ph-, (NO_2) -Ph-, (NH_2) -Ph-, MeO-Ph-, (NH_2-CO) -Ph-, CF_3 -Ph-, CF_3O -Ph-, и

- насыщенной или ненасыщенной, замещенной или не замещенной гетероциклической группы, включающей ароматическую гетероциклическую группу и/или не ароматическую гетероциклическую группу (такой как пиррол, пиразол, имидазол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин, пирролидин, пиперидин, 2-азапиперидин, 3-азапиперидин, пиперазин, фуран, пиран, 2-азапиран, 3-азапиран, 4-азапиран, тетрагидрофуран, 2-азатетрагидрофуран, 3-азатетрагидрофуран, тетрагидропиран, 2-азатетрагидропиран, 3-азатетрагидропиран, морфолин, тиофен, изотиазол, тиазол, тиопиран, 2-азатиопиран, 3-азатиопиран, 4-азатиопиран, тиолан, тиан, оксазол, изоксазол, фуразан, 1,3,4-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол; и тетразол).

Более часто, такие кольца могут быть выбраны из замещенного или не замещенного фенильного кольца, замещенного или не замещенного пиридинового кольца, замещенного или не замещенного 1,2 диазольного кольца, замещенного или не замещенного 1,3 диазольного кольца, замещенного или не замещенного 1,3 оксазольного кольца и замещенного или не замещенного 1,3 тиазольного кольца.

В более общем смысле, в некоторых случаях (особенно если соединение не содержит другую аминокарбонильную группу, карбониламиногруппу, аминосульфонильную группу или сульфониламиногруппу) одна или более R^{313} групп, соседних к X^8 , (или соседних к X^{12}) и/или соседних к X^7 , выбирают из группы, включающей аминокарбонильную группу, карбониламиногруппу, аминосульфонильную группу, сульфониламиногруппу, замещенную или не замещенную пиперидинильную группу (которая сама может быть замещена карбонильной группой или сульфонильной группой), замещенную или не замещенную пиперазинильную группу (которая сама может быть замещена карбонильной группой или сульфонильной группой), замещенную или не замещенную спиртовую группу (которая сама может быть замещена карбонильной группой или сульфонильной группой), замещенную или не замещенную простую эфирную группу (которая сама может быть замещена карбонильной группой или сульфонильной группой) и/или насыщенную или ненасыщенную, замещенную или не замещенную карбоциклическую группу (которая сама может быть замещена карбонильной группой или сульфонильной группой), такую как замещенная или не замещенная циклогексильная группа или замещенная или не замещенная фенильная группа. В таких случаях особенно предпочтительны следующие R^{313} группы:



В некоторых случаях R группа в середине бициклической системы колец может образовывать кольцо с другой R группой на соседнем и/или проксимальном атоме, хотя такой вариант не является типовым. Таким образом, следующие заместители могут вместе образовывать кольцо: R^1 и R^6 , R^2 и R^3 , R^3 и R^4 , R^4 и R^5 и R^5 и R^6 . в контексте данного изобретения, соседний и/или проксимальный атом может означать другой атом, непосредственно связанный с атомом (соседний), или может быть двумя атомами с только одним атомом между ними (проксимальный), или может означать два атома, достаточно пространственно близкие для того, чтобы быть способными образовывать кольцо (проксимальный). Предпочтительно, R группы, присоединенные к одному и тому же атому, не образуют вместе кольцо, хотя такой вариант не исключен (например, в случае R^{313} выше).

В некоторых случаях любая R группа или L в Y группе может образовывать кольцо с любой другой группой на соседнем и/или проксимальном атоме, хотя этот вариант не является типовым (за исключением случая с двумя R^{313} группами на соседних атомах, или R^{34} и R^{313} на соседнем атоме, как уже описано выше, которые являются более типовыми, хотя не наиболее предпочтительными); другой группой может быть группа либо в системе колец, либо в Y группе. Таким образом, в определенных вариантах следующие заместители могут вместе образовывать кольцо: R^{31} и R^{32} , L и R^{31} и/или L и R^{32} , R^{31} с R^{313} , R^{32} с R^{313} , R^{313} с другим R^{313} (либо другим R^{313} на том же атоме, либо

R^{313} на другом атоме), R^{34} с другим R^{34} , R^{35} с R^{36} , R^{35} с L, R^{36} с другим R^{36} , один или оба R^{36} с одним или более R^{311} , и один или оба R^{36} с L. Кроме того, следующие заместители могут вместе образовывать кольцо: R^1 и L, R^1 и R^{31} , R^1 и R^{32} , R^1 и R^{35} , R^1 и R^{36} , R^2 и L, R^2 и R^{31} , R^2 и R^{32} , R^2 и R^{35} , R^2 и R^{36} , R^3 и L, R^3 и R^{31} , R^3 и R^{32} , R^3 и R^{35} , R^3 и R^{36} , R^4 и L, R^4 и R^{31} , R^4 и R^{32} , R^4 и R^{35} , R^4 и R^{36} , R^5 и L, R^5 и R^{31} , R^5 и R^{32} , R^5 и R^{35} , R^5 и R^{36} и R^6 и L, R^6 и R^{31} , R^6 и R^{32} , R^6 и R^{35} , R^6 и R^{36} .

В данном изобретении X^7 может быть C или N, и оба C и N одинаково предпочтительны в качестве X^7 . X^8 может быть C, N, O или S, но C и N более предпочтительны. Если присутствуют, X^9 , X^{10} , X^{11} , X^{13} , X^{14} , X^{15} и X^{16} могут быть C, N, O или S, но C и N более предпочтительны для каждого из них. X^{12} может быть C, N, O или S, но C и N более предпочтительны.

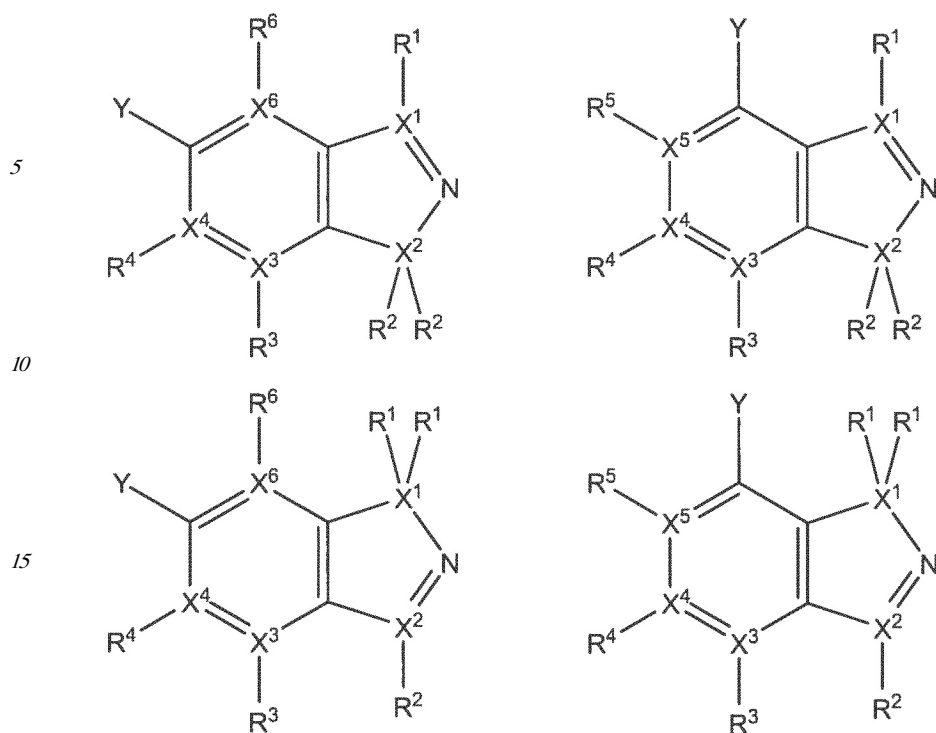
В данном контексте пунктирная линия между двумя атомами означает возможное присутствие другой связи. В случае если два атома уже соединены сплошной линией, но также имеют пунктирную линию, такие атомы имеют, по крайней мере, одинарную связь, но в некоторых случаях возможна и двойная связь. Таким образом, в таких случаях каждый атом, имеющий пунктирную линию, может независимо иметь двойную связь или одинарную связь, при условии, что валентности на каждом атоме сохранены.

В данном контексте часть структуры, находящаяся в скобках, может быть повторена такое количество раз, которое указано цифрами рядом со скобками (независимо от того, круглые скобки или квадратные скобки). Например, в случае $(C(R))_{0,1,2}$ или $[C(R)]_{0,1,2}$, C-R группа может отсутствовать, присутствовать один раз, т.е. $-C(R)-$; или присутствовать два раза, т.е. $-C(R)-C(R)-$.

В контексте данного изобретения, соединение считается ингибитором ТДО, если его присутствие способно предотвратить, снизить или замедлить превращение триптофана в N-формилкинурунин с помощью ТДО, по сравнению с тем же превращением в его отсутствие. Также, в контексте данного изобретения, соединение считается ингибитором ИДО, если его присутствие способно предотвратить, снизить или замедлить превращение триптофана в N-формилкинурунин с помощью ИДО, по сравнению с тем же превращением в его отсутствие. Соединения в соответствии с данным изобретением могут быть селективными ингибиторами ТДО или селективными ингибиторами ИДО, или могут быть ингибиторами обеих ИДО и ТДО.

В данном описании, любое из описанных соединений обычно может подходить для применения в медицине для ингибирования триптофан-2,3-диоксигеназы (ТДО) и/или индоламин-2,3-диоксигеназы (ИДО). Таким образом, обычно соединения подходят для применения в медицине для лечения заболевания (такого как рак), где на лечение может влиять ингибирование триптофан-2,3-диоксигеназы (ТДО) и/или индоламин-2,3-диоксигеназы (ИДО).

В типовых вариантах, в данном изобретении представлено соединение, такое как определено выше, содержащее ту или иную из следующих формул:



где каждая из переменных Y, R и X имеет то же значение, которое указано выше и ниже. Таким образом, в типовых вариантах соединение принимает форму замещенного конденсированного гетероциклического соединения, где система колец включает ароматическое 6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, конденсированное с ароматическим гетероциклическим 5-членным кольцом.

Во всех вариантах данного изобретения (выше и ниже), группа Y особенно не ограничена, при условии, что она не препятствует возникновению ингибирующей функции в отношении ТДО или ИДО. В определенных типовых вариантах, представленных выше и ниже, группа Y содержит аминокарбонильную группу, карбониламиногруппу, аминосульфонильную группу, сульфонаминогруппу, замещенную или не замещенную пиперидинильную группу, замещенную или не замещенную пиперазинильную группу, замещенную или не замещенную спиртовую группу, замещенную или не замещенную простую эфирную группу и/или насыщенную или ненасыщенную, замещенную или не замещенную карбоциклическую группу, такую как замещенная или не замещенная циклогексильная группа или замещенная или не замещенная фенильная группа.

Во всех вариантах данного изобретения (выше и ниже), если не указано иначе, заместитель (такой как любая R группа, любая X группа или любой другой заместитель) особенно не ограничен, при условии, что он не препятствует возникновению ингибирующей функции в отношении ТДО или ИДО. Во всех вариантах, указанных в связи с данным изобретением, выше и ниже, заместители выбирают из H и органической группы. Таким образом, выше и ниже, термины 'заместитель' и 'органическая группа' особенно не ограничены и могут быть любой функциональной группой или любым атомом, особенно, любой функциональной группой или атомом, широко известным в области органической химии. Таким образом, 'заместитель' и 'органическая группа' могут иметь любое из представленных ниже значений.

Заместитель или органическая группа могут содержать любую органическую группу и/или один или более атомов из любой из групп IIIA, IVA, VA, VIA или VIIA Периодической таблицы, такие как B, Si, N, P, O, или S атом (например, OH, OR, NH₂,

NHR, NR₂, SH, SR, SO₂R, SO₃H, PO₄H₂) или атом галогена (например, F, Cl, Br or I), где R является замещенным или не замещенным линейным или разветвленным низшим углеводородом (1-6 атомов C) или замещенным или не замещенным линейным или разветвленным высшим углеводородом (7 или более атомов C, например, 7-40 атомов C).

Если заместитель содержит органическую группу, органическая группа предпочтительно содержит углеводородную группу. Углеводородная группа может иметь прямую цепь, разветвленную цепь или циклическую группу. Независимо, углеводородная группа может содержать алифатическую или ароматическую группу. Также независимо, углеводородная группа может содержать насыщенную или ненасыщенную группу.

Если углеводород содержит ненасыщенную группу, он может содержать одну или более алкеновые функциональные группы и/или одну или более алкиновые функциональные группы. Если углеводород содержит группу с прямой или разветвленной цепью, он может содержать одну или более первичных, вторичных и/или третичных алкильных групп.

Если углеводород содержит циклическую группу, он может содержать ароматическое кольцо, не ароматическое кольцо, алифатическое кольцо, гетероциклическую группу и/или конденсированные кольцевые производные этих групп. Кольцо может быть полностью насыщенным, частично насыщенным или полностью не насыщенным. Таким образом, циклическая группа может содержать бензол, нафталин, антрацен, фенантрен, фенилен, бифенилен, пентален, инден, *as*-индацен, *s*-индацен, аценафтилен, флуорен, флуорантен, ацефенантрилен, азулен, гептален, пиррол, пиразол, имидазол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, тетразол, пирролидин, фуран, тетрагидрофуран, 2-азатетрагидрофуран, 3-азатетрагидрофуран, оксазол, изоксазол, фуразан, 1,2,4-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол, тиофен, изотиазол, тиазол, тиолан, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиазин, пиперидин, 2-азапиперидин, 3-азапиперидин, пиперазин, пиран, тетрагидропиран, 2-азапиран, 3-азапиран, 4-азапиран, 2-азатетрагидропиран, 3-азатетрагидропиран, морфолин, тиопиран, 2-азатиопиран, 3-азатиопиран, 4-азатиопиран, тиан, индол, индазол, бензимидазол, 4-азаиндол, 5-азаиндол, 6-азаиндол, 7-азаиндол, изоиндол, 4-азаизоиндол, 5-азаизоиндол, 6-азаизоиндол, 7-азаизоиндол, индолизин, 1-азаиндолизин, 2-азаиндолизин, 3-азаиндолизин, 5-азаиндолизин, 6-азаиндолизин, 7-азаиндолизин, 8-азаиндолизин, 9-азаиндолизин, пурин, карбазол, карболин, бензофуран, изобензофуран, бензотиофен, изобензотиофен, хинолин, циннолин, хиназолин, хиноксалин, 5-азахинолин, 6-азахинолин, 7-азахинолин, изохинолин, фталазин, 6-азаизохинолин, 7-азаизохинолин, птеридин, хромен, изохромен, акридин, фенантридин, перимидин, фенантролин, феноксазин, ксантен, феноксантин и/или тиантрен, а также региоизомеры указанных выше групп. Эти группы в основном могут быть присоединены в любой точке в группе, а также могут быть присоединены на гетероатоме или на атоме углерода. В некоторых случаях, предпочтительны конкретные места присоединения, такие как 1-ил, 2-ил и подобные, и они ясно указаны, где это необходимо. Все таутомерные кольцевые формы включены в эти определения. Например, подразумевается, что пиррол включает 1*H*-пиррол, 2*H*-пиррол и 3*H*-пиррол.

Количество атомов углерода в углеводородной группе особенно не ограничено, но, предпочтительно, углеводородная группа содержит 1-40 атомов C. Таким образом, углеводородной группой может быть низший углеводород (1-6 атомов C) или высший углеводород (7 атомов C или более, например, 7-40 атомов C). Низшей углеводородной группой может быть метильная, этильная, пропильная, бутильная, пентильная или

гексильная группа или их региоизомеры, такая как изопропил, изобутил, трет-бутил, и т.д. Количество атомов в кольце циклической группы особенно не ограничено, но, предпочтительно, кольцо циклической группы содержит 3-10 атомов, например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов.

- 5 Группы, содержащие гетероатомы, описанные выше, а также любые другие группы, описанные выше, могут содержать один или более гетероатомов из любой из групп IIIA, IVA, VA, VIA или VIIA Периодической таблицы, таких как атом B, Si, N, P, O или S или атом галогена (например, F, Cl, Br или I). Таким образом, заместитель может содержать одну или более из функциональных групп, широко известных в области органической химии, таких как гидроксигруппы, группы карбоновой кислоты, сложные эфирные группы, простые эфирные группы, альдегидные группы, кетоновые группы, аминовые группы, амидные группы, иминовые группы, тиольные группы, тиоэфирные группы, сульфатные группы, группы сульфоновой кислоты, сульфонильные группы и фосфатные группы, и т.д. Заместитель также может содержать производные этих групп, такие как ангидриды карбоновой кислоты и галогениды карбоновой кислоты.

Кроме того, любой заместитель может содержать сочетание двух или более заместителей и/или функциональных групп, определенных выше.

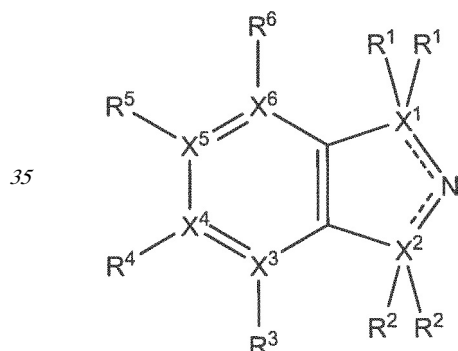
Данное изобретение далее более подробно объясняется с помощью примеров и ссылок на представленные чертежи.

- 20 На фигуре 1 показана схематическая диаграмма катаболизма триптофана вместе с КР (из "The Kynurenine pathway in Brain Tumour Pathogenesis", Adam *et al.*, 2012, Cancer Res 72:5649-57).

- На фигуре 2 показан схематический итог вовлечения кинуренина в расстройства ЦНС (из "The Kynurenine pathway as a therapeutic target in cognitive и neurodegenerative disorders", Stone и Darlington. Br. J. Pharmacol. 2013 169(6):1211-27.

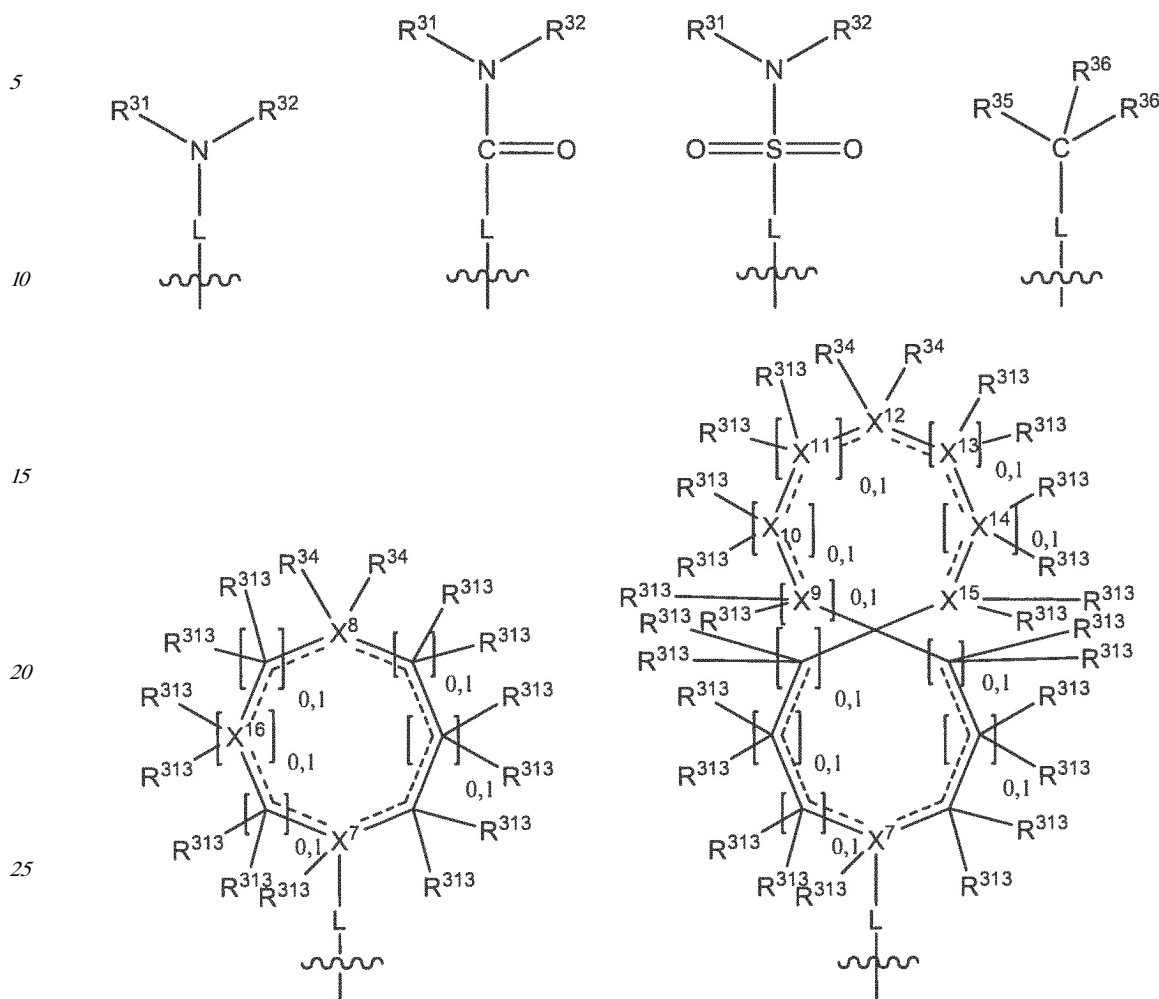
Далее данное изобретение описано более подробно. Сначала описано множество типовых общих структур соединений в соответствии с данным изобретением.

- Как было описано, данное изобретение относится к соединению, ингибирующему триптофан-2,3-диоксигеназу (ТДО) и/или индоламин-2,3-диоксигеназу (ИДО), для применения в медицине, где соединение имеет общую формулу:



- 40 где X^1 и X^2 могут быть одинаковыми или разными, и каждый независимо выбирают из C, N, O и S; X^3 , X^4 , X^5 и X^6 могут быть одинаковыми или разными и каждый независимо выбирают из C и N; каждая связь, представленная пунктирной линией, может присутствовать или отсутствовать, при условии, что, по крайней мере, одна такая связь присутствует; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 могут присутствовать или отсутствовать и могут быть одинаковыми или разными и каждый независимо выбирают из H и замещенной или незамещенной органической группы, при условии, что количество присутствующих R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 групп таково, что соответствующие валентности

X^1, X^2, X^3, X^4, X^5 и X^6 сохраняются; и где, по крайней мере, один из R^5 и R^6 содержит группу Y, где Y является группой, имеющей формулу, выбранную из следующих:



где L может присутствовать или отсутствовать и может быть замещенной или не замещенной органической связующей группой; R^{31} и R^{32} могут быть одинаковыми или разными и их выбирают из H и замещенной или незамещенной органической группы; каждый из R^{34} , одинаковые или разные, выбирают из H и замещенной или незамещенной органической группы; R^{35} выбирают из замещенной или незамещенной спиртовой группы или эфирной группы; каждый из R^{36} , одинаковые или разные, выбирают из H и замещенной или незамещенной органической группы; X^7 может быть выбран из C и N; $X^8, X^9, X^{10}, X^{11}, X^{12}, X^{13}, X^{14}, X^{15}$ и X^{16} могут быть одинаковыми или разными и каждый независимо выбирают из C, N, O и S; каждая связь, представленная пунктирной линией, может присутствовать или отсутствовать; и каждый из R^{313} , одинаковые или разные, выбирают из H и замещенной или незамещенной органической группы.

Конденсированная бициклическая система колец предпочтительно является ароматической. Включены все таутомерные формы кольцевой системы (включая таутомерные формы 6-членного кольца и таутомерные формы 5-членного кольца).

Группа L является связующей группой и особенно не ограничена при условии, что она не ухудшает ингибирующее действие соединений в отношении ИДО или ТДО. Она может присутствовать или отсутствовать. Если она отсутствует, атом N (или X^7 или

$C(R^{35})$ или $C=O$ или $O=S=O$) группы Y прямо присоединен к системе колец. Если она присутствует, L может быть двухвалентной, так, что она может просто связывать атом N группы Y (или X^7 или $C(R^{35})$ или $C=O$ или $O=S=O$ группы Y) с бициклической конденсированной системой колец. Альтернативно, L может быть трехвалентной, если ее добавление образует кольцо с R^{31} или R^{32} (или с R^{35} или R^{36}), и также альтернативно, L может быть четырехвалентной, если она образует кольцо с обоими R^{31} и R^{32} (или с R^{35} и R^{36}).

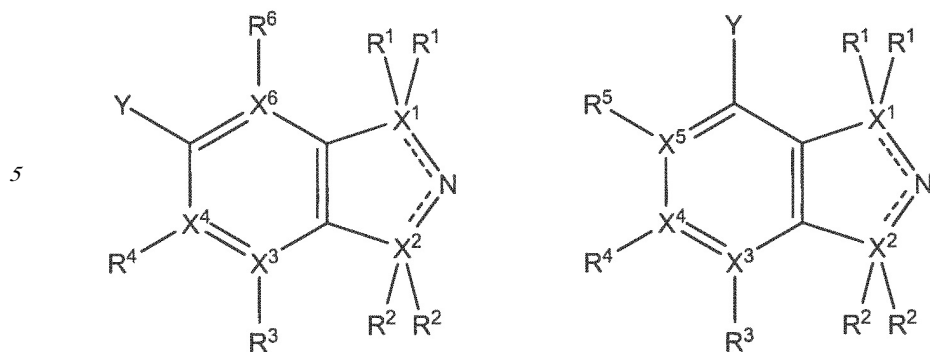
В типовых вариантах, X^3 , X^4 , X^5 и X^6 все являются атомами C . В других типовых вариантах, один из X^3 , X^4 , X^5 и X^6 является N .

В типовых вариантах, представленных выше и ниже в данном описании, X^1 является атомом C . В других типовых вариантах, X^1 и X^2 оба являются атомами C . В других типовых вариантах, один из X^1 и X^2 является N . В других типовых вариантах, один из X^1 и X^2 является O .

В типовых вариантах, представленных выше и ниже в данном описании, Y содержит аминокарбонильную группу, карбониламиногруппу, аминосульфонильную группу, сульфоаминогруппу, замещенную или не замещенную пиперидинильную группу, замещенную или не замещенную пиперазинильную группу, замещенную или не замещенную спиртовую группу, замещенную или не замещенную простую эфирную группу и/или насыщенную или ненасыщенную, замещенную или не замещенную, карбоциклическую группу, такую как замещенная или не замещенная циклогексильная группа или замещенная или не замещенная фенильная группа.

В типовых вариантах представленных выше и ниже в данном описании, L отсутствует. В альтернативных типовых вариантах L может содержать замещенную или не замещенную C_1 - C_7 алкиленовую группу (такую как $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)CH_2-$, $-C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ и $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$), или C_1 - C_7 двухвалентную алкоксигруппу (такую как $-OCH_2-$, $-OCH_2CH_2-$, $-OCH_2CH_2CH_2-$, $-O-CH(CH_3)CH_2-$, $-OC(CH_3)_2-$, $-OCH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-OCH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-OCH(CH_3)CH(CH_3)-$, $-OCH(CH_2CH_3)CH_2-$, $-OC(CH_3)_2CH_2-$, $-OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-OCHF-$, $-OCF_2-$, $-O$ -фенилен-, $-O-CH_2$ -фенилен-, $-O-CH_2$ -(2,3 или 4)- F -фенилен-, $-O-CH_2$ -(2,3 или 4)- Cl -фенилен-, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2OCH_2CH_2-$, $-CH_2OCH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2OCH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2OCH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OCH_2-$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_2-$ и $-CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_2CH_2-$. Альтернативно, L может быть атомом $-O-$ или $-N(R^{32})-$ группой (такой как $-NH-$ группа).

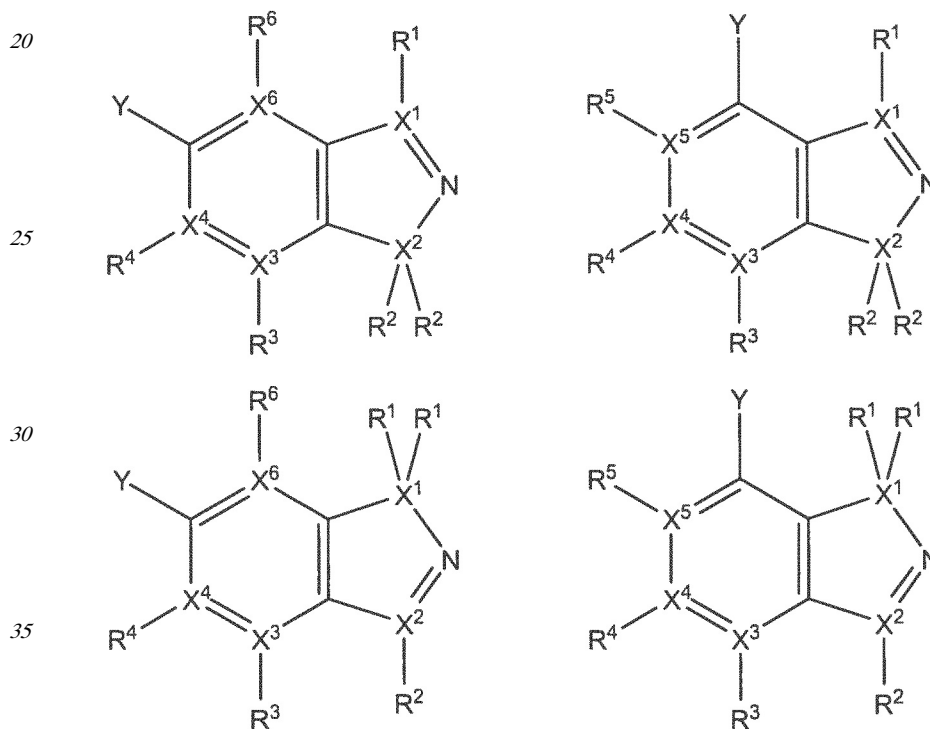
Таким образом, учитывая уже описанные типовые соединения, в более типовых вариантах изобретение относится к соединению, имеющему одну из следующих формул:



где, в каждом случае, заместители Y, R и X такие, как определены в любом из описанных выше и ниже вариантов.

Во всех вариантах, представленных выше и ниже в данном описании, 6-членное кольцо бициклической конденсированной системы колец является ароматическим, и 5-членное кольцо бициклической конденсированной системы колец является ароматическим и бициклическая конденсированная система колец полностью является ароматической.

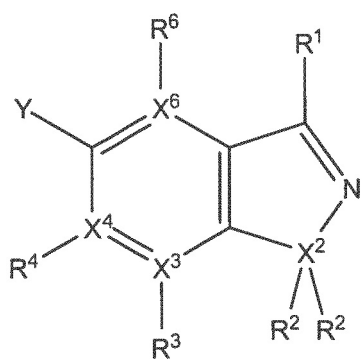
Далее, учитывая уже описанные типовые соединения, в более типовых вариантах изобретение относится к соединению, имеющему одну из следующих формул:



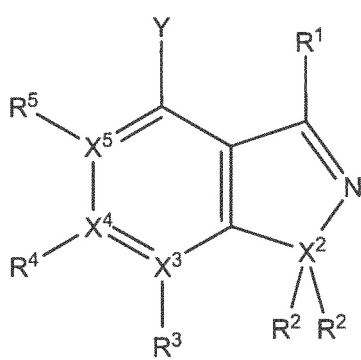
где, в каждом случае, заместители Y, X и R такие, как определены в любом из описанных выше и ниже вариантов.

Далее, учитывая уже описанные типовые соединения, в более типовых вариантах изобретение относится к соединению, имеющему одну из следующих формул:

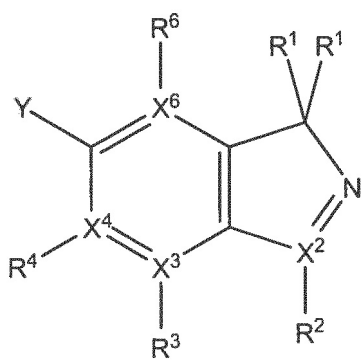
5



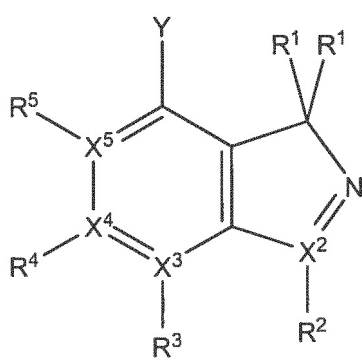
10



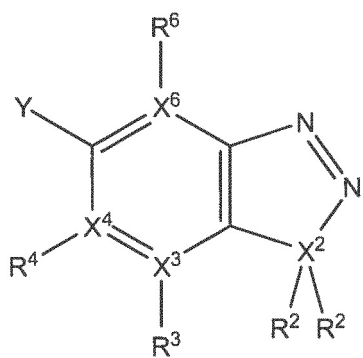
15



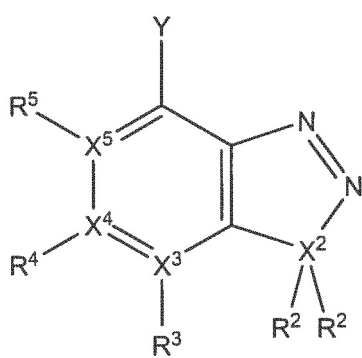
20



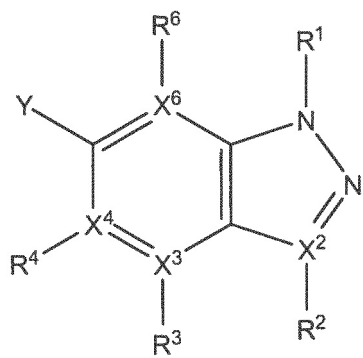
25



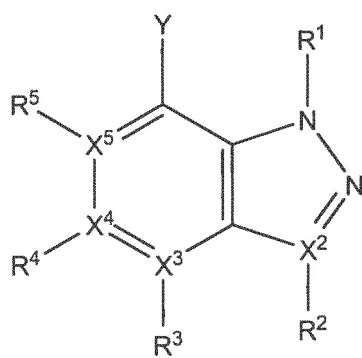
30



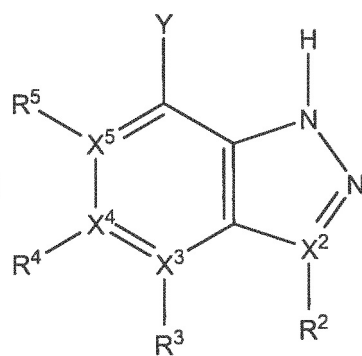
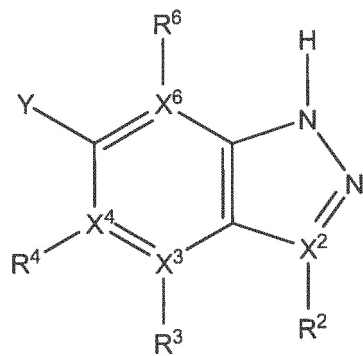
35



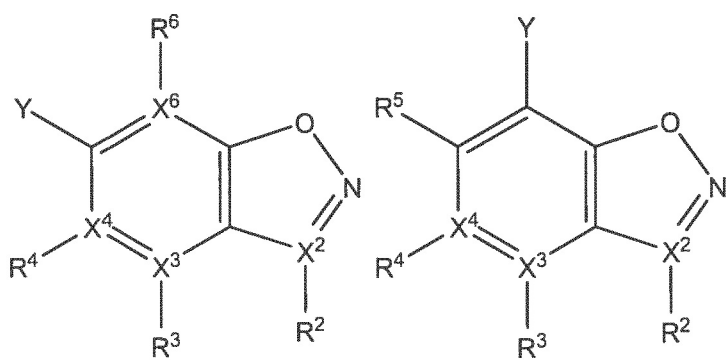
40



45

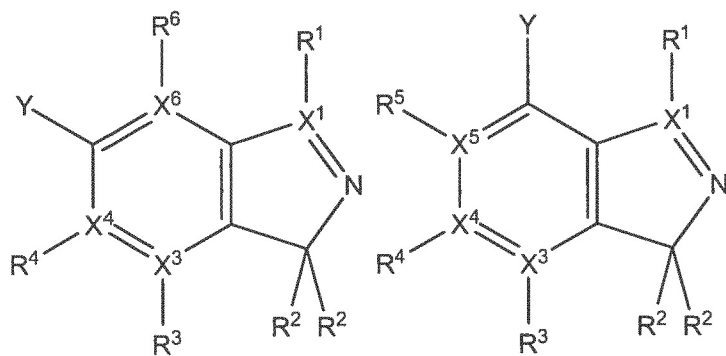


5



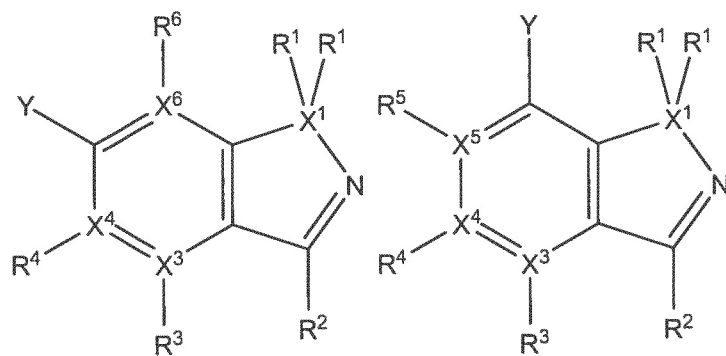
10

15



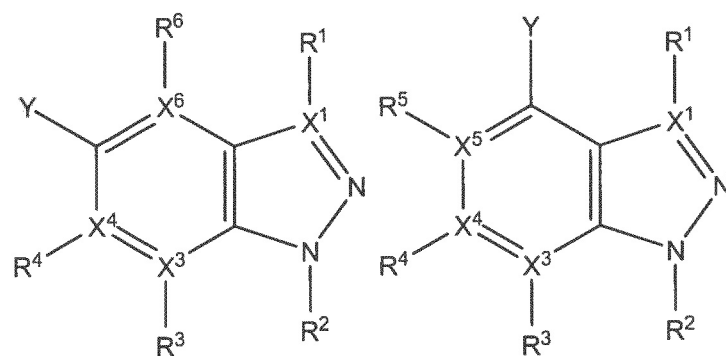
20

25



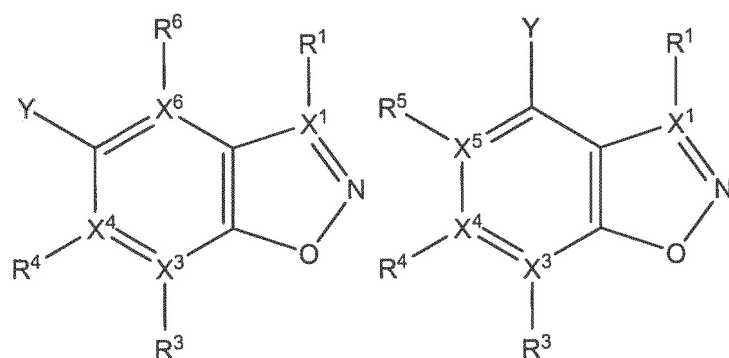
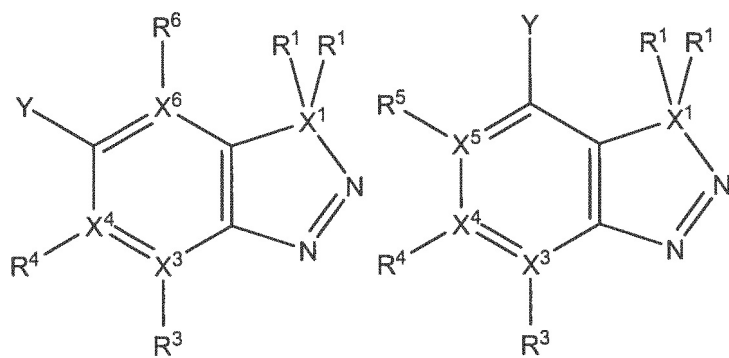
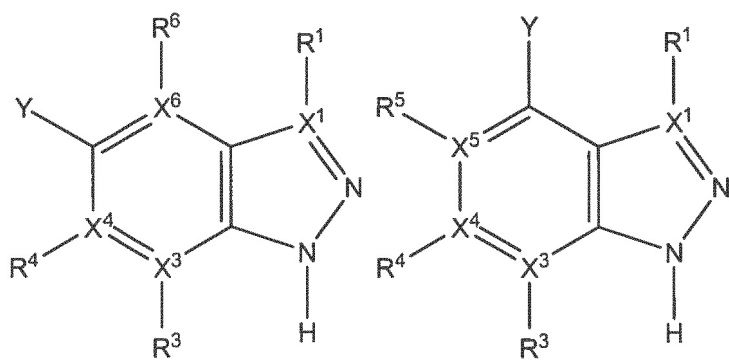
30

35

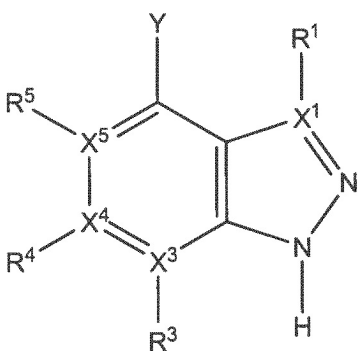


40

45

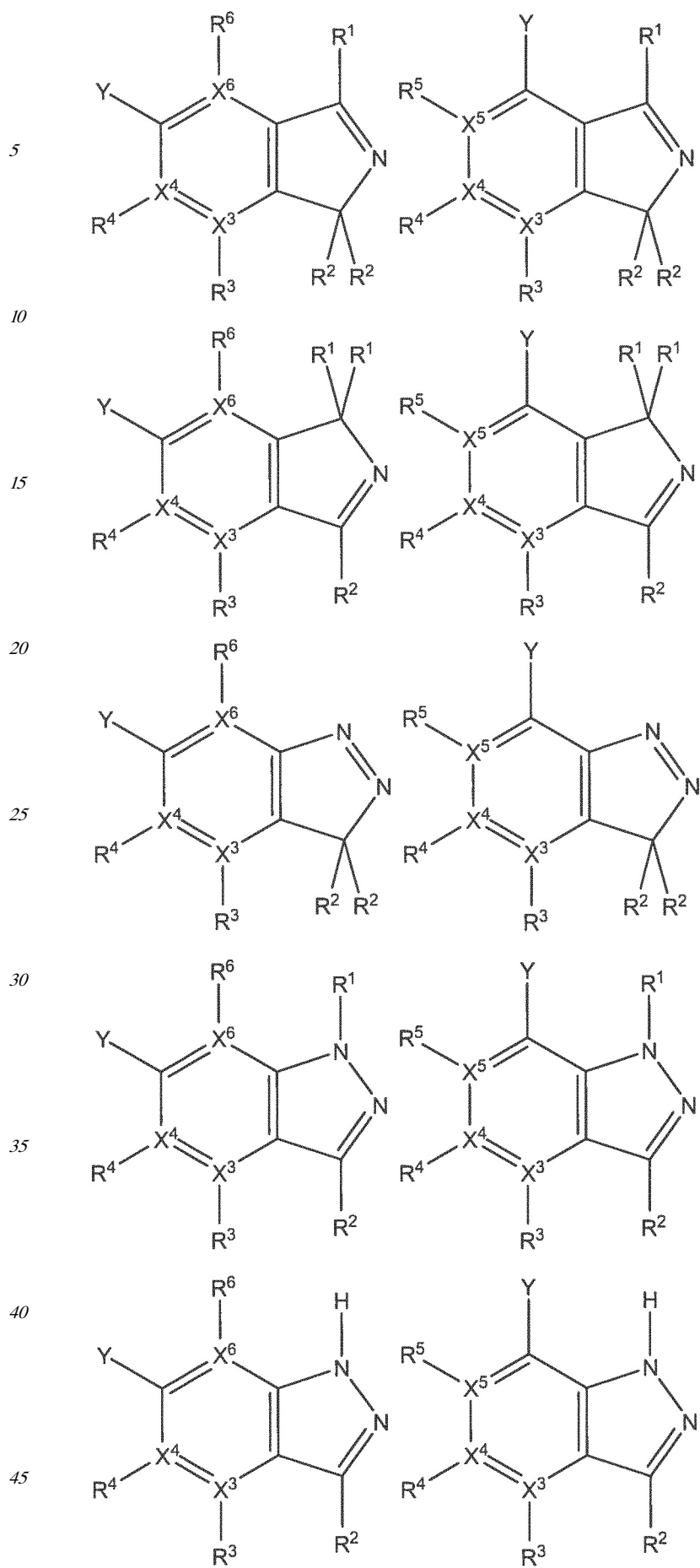


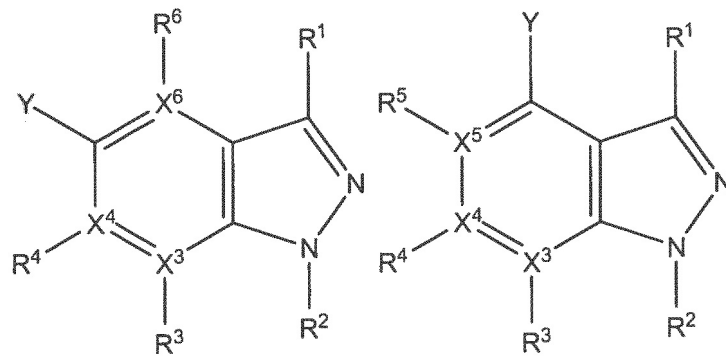
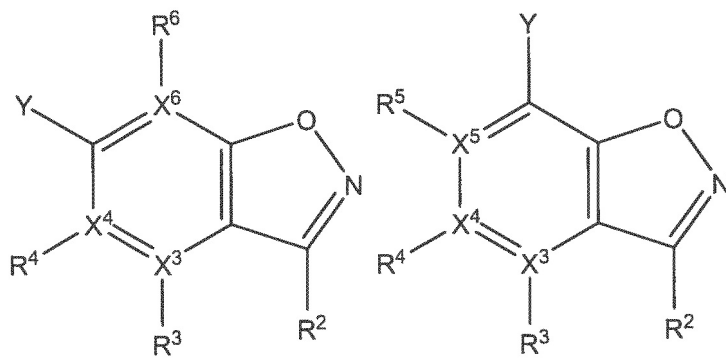
предпочтительно, где соединение имеет следующую формулу:



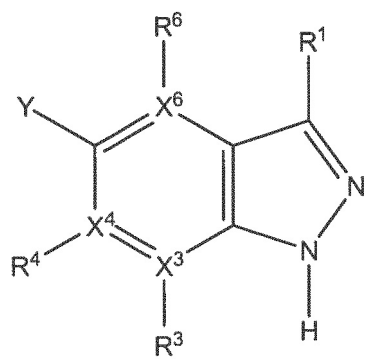
где, в каждом случае, заместители Y, X и R такие, как определены в любом из описанных выше и ниже вариантов.

Далее, учитывая уже описанные типовые соединения, в более типовых вариантах изобретение относится к соединению, имеющему одну из следующих формул:

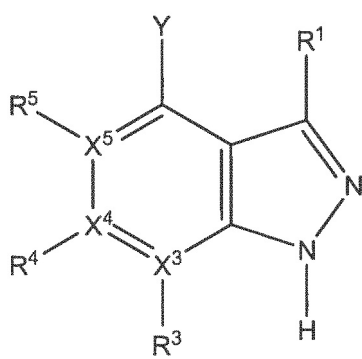




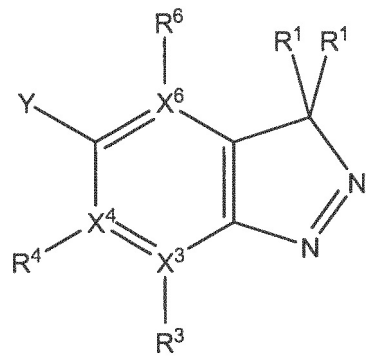
5



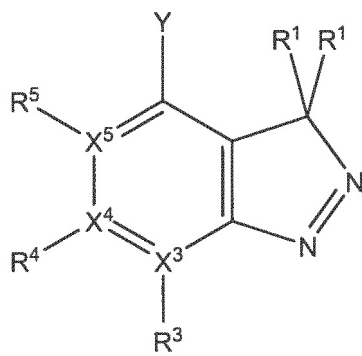
10



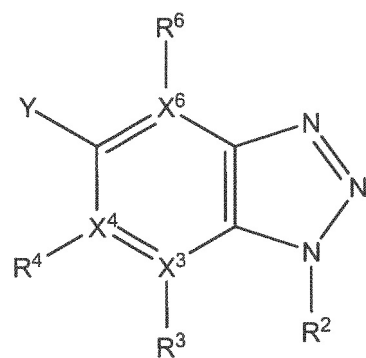
15



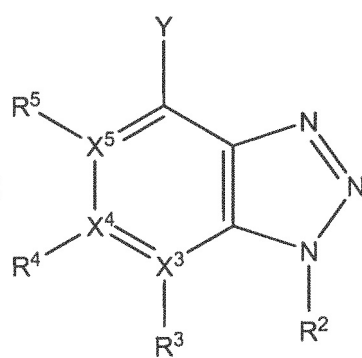
20



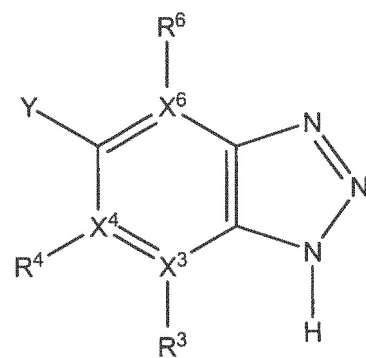
25



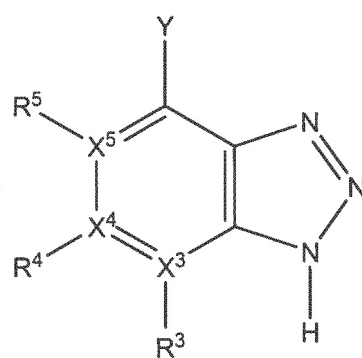
30



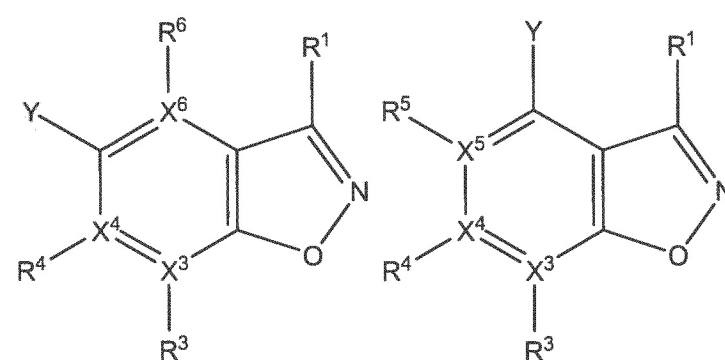
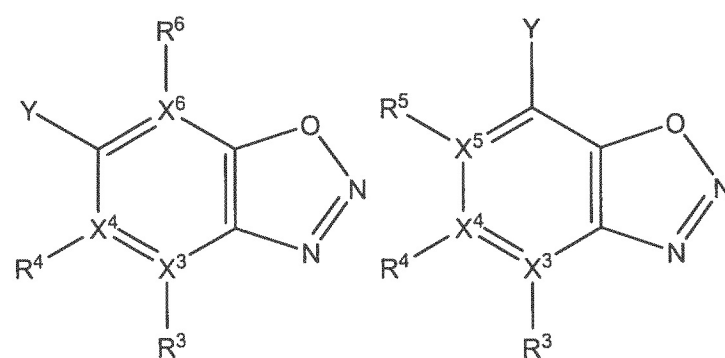
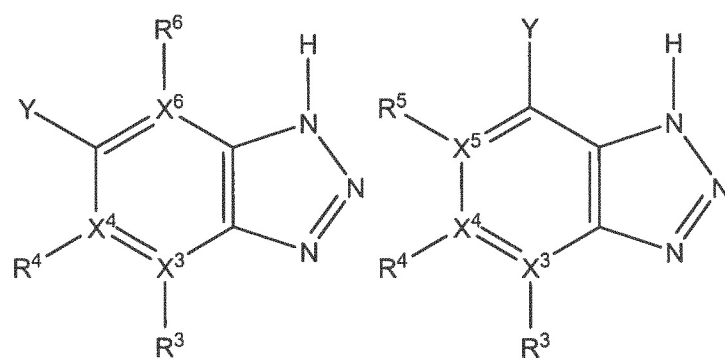
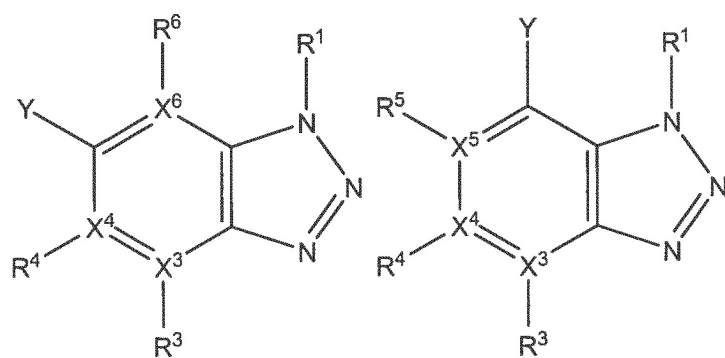
35

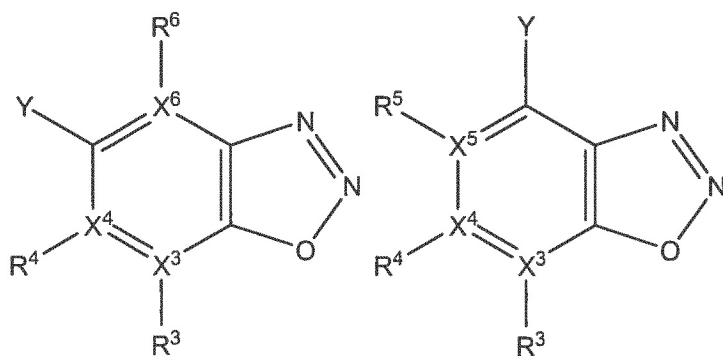


40

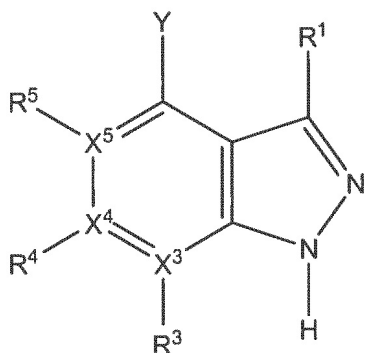


45



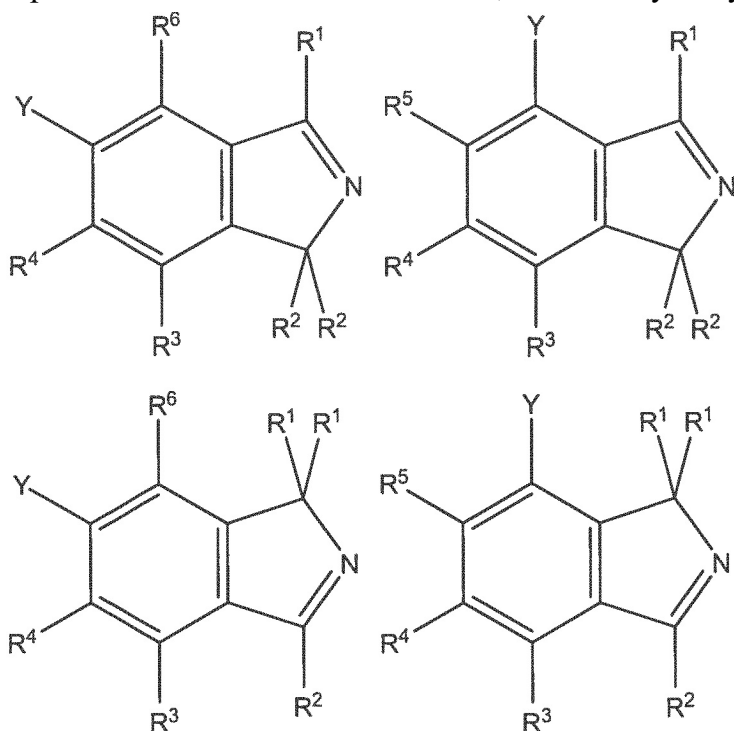


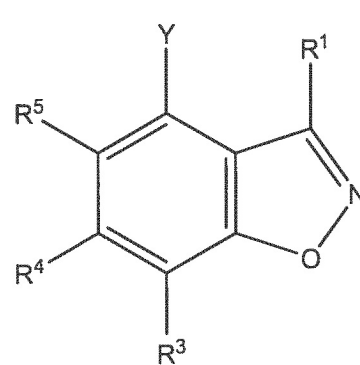
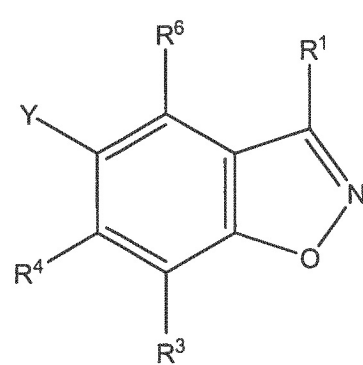
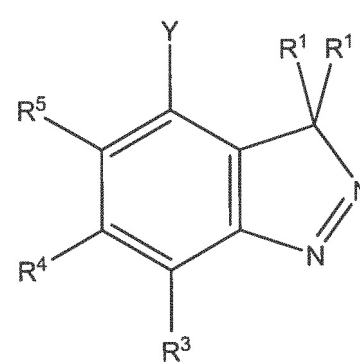
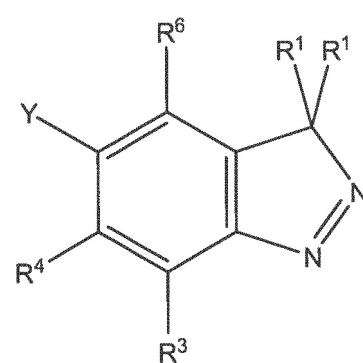
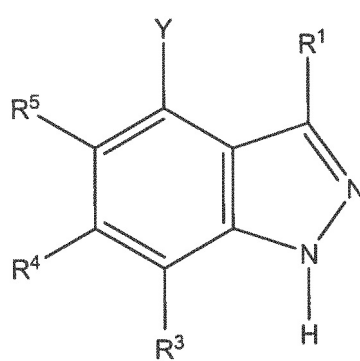
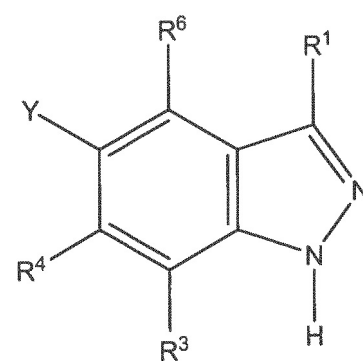
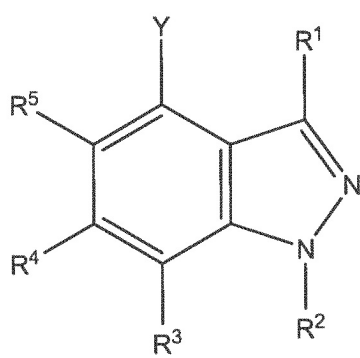
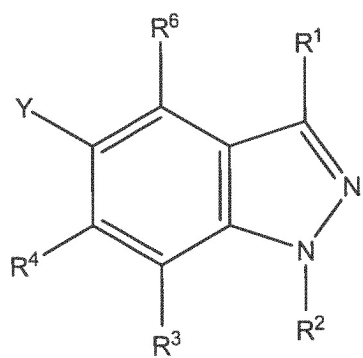
предпочтительно, где соединение содержит следующую формулу:



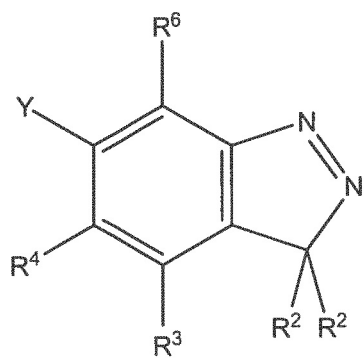
где, в каждом случае, заместители Y, и R такие, как определены в любом из описанных выше и ниже вариантов.

Далее, учитывая уже описанные типовые соединения, в более типовых вариантах изобретение относится к соединению, имеющему одну из следующих формул:

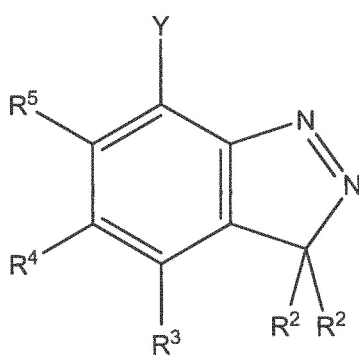




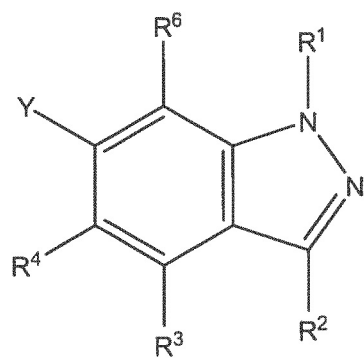
5



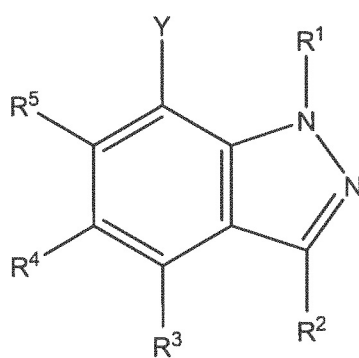
10



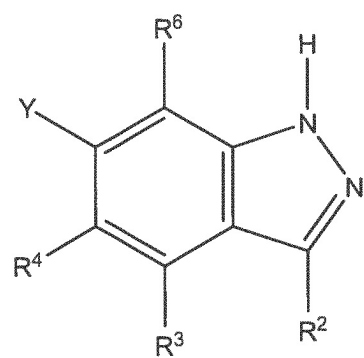
15



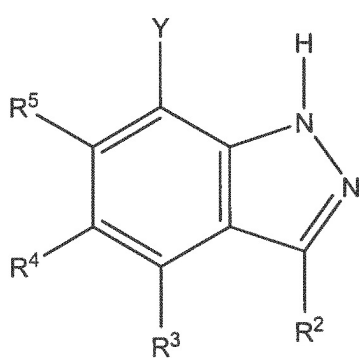
20



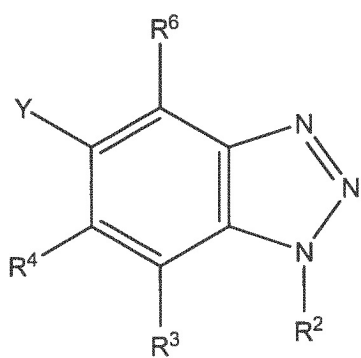
25



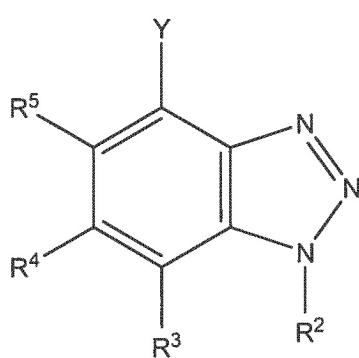
30



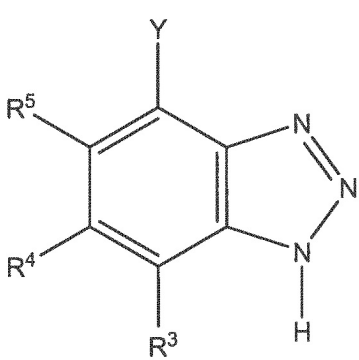
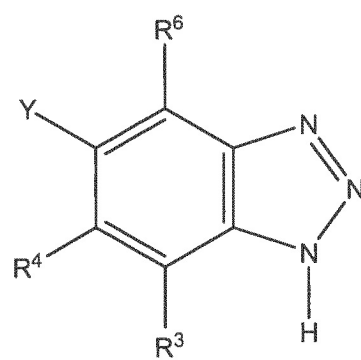
35

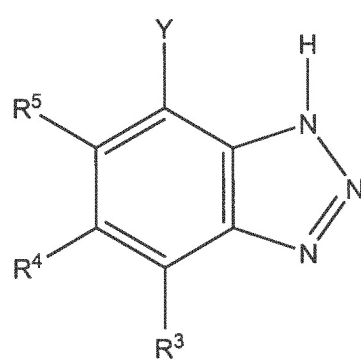
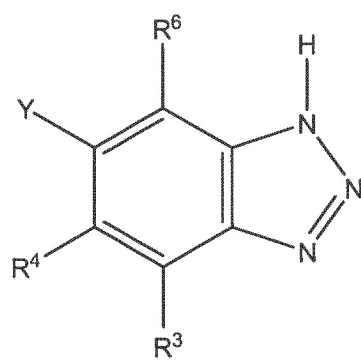
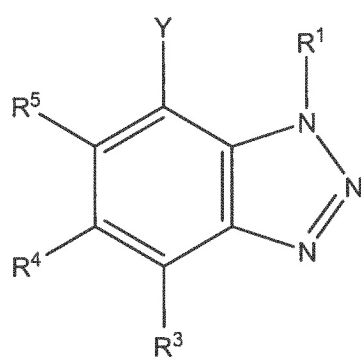
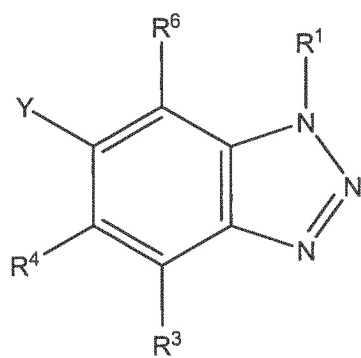


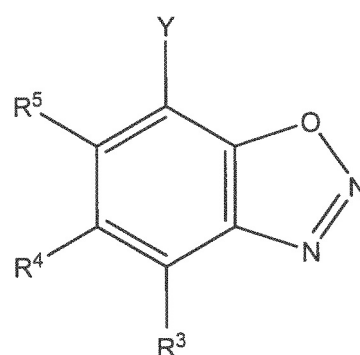
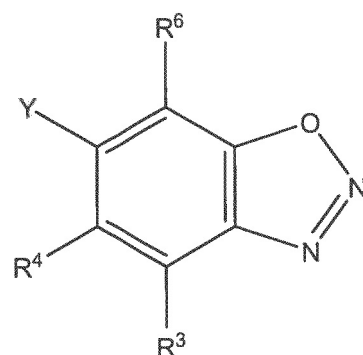
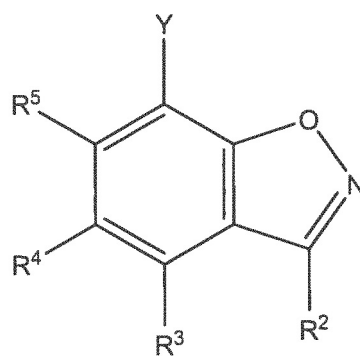
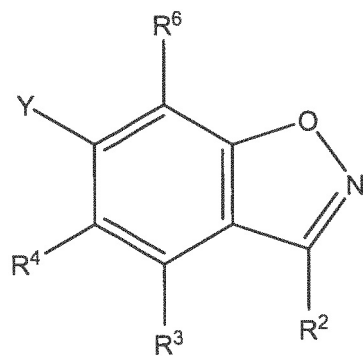
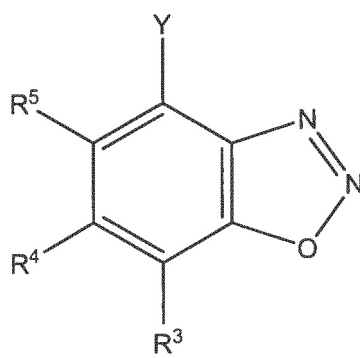
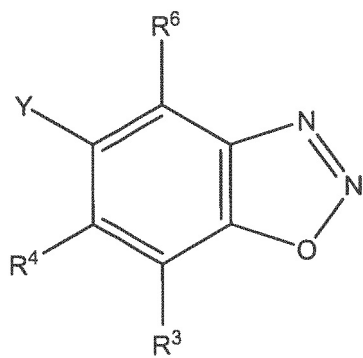
40



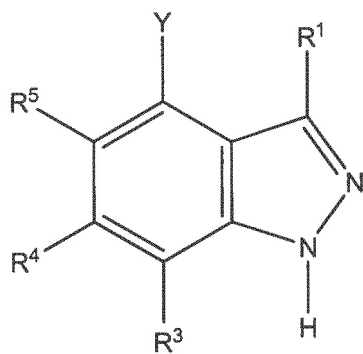
45







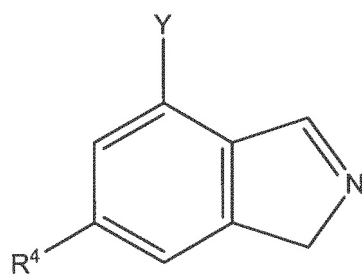
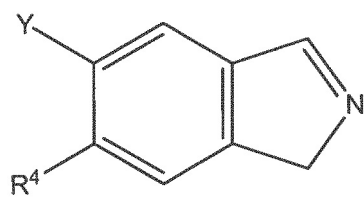
предпочтительно, где соединение содержит следующую формулу:



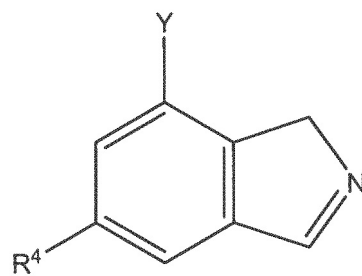
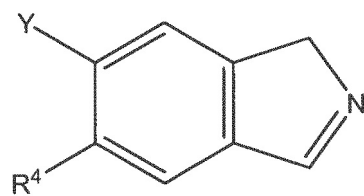
где, в каждом случае, заместители Y и R такие, как определены в любом из описанных выше и ниже вариантов.

Далее, учитывая уже описанные типовые соединения, в более типовых вариантах изобретение относится к соединению, имеющему одну из следующих формул:

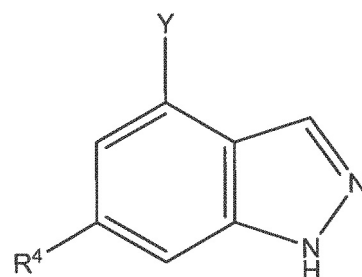
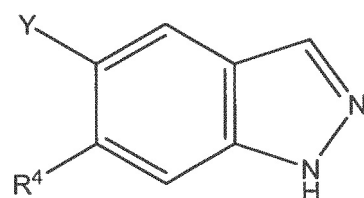
5



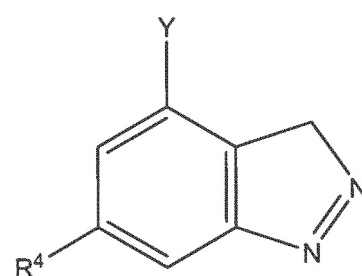
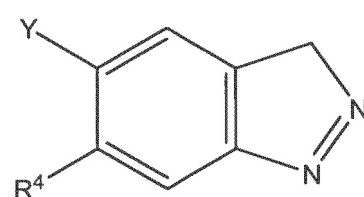
10



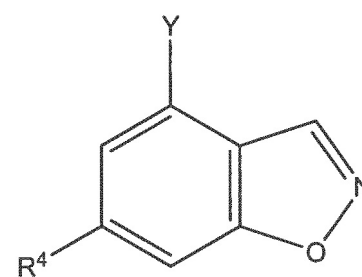
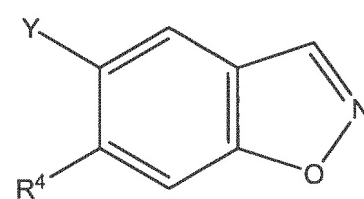
15



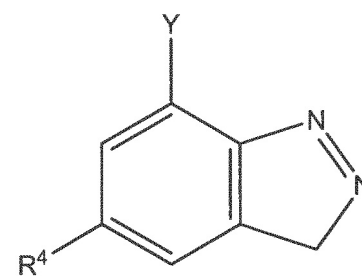
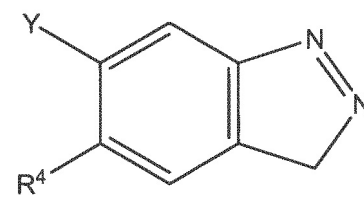
20



25

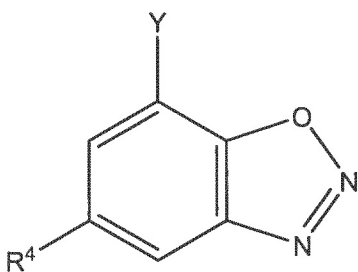
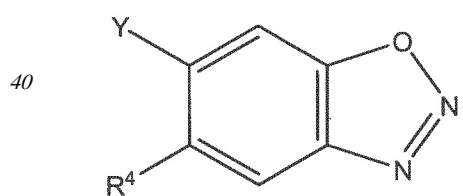
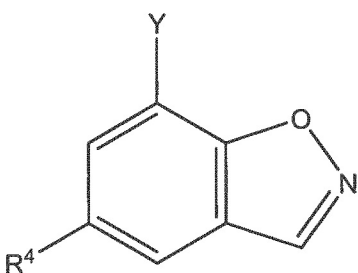
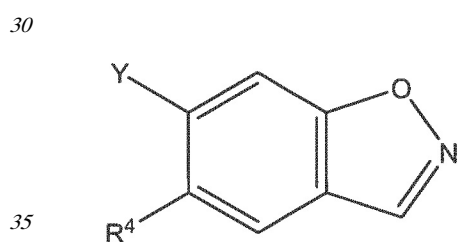
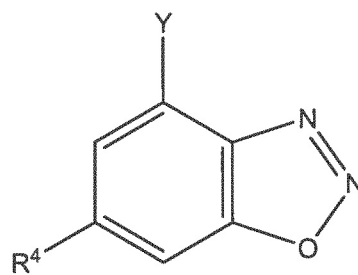
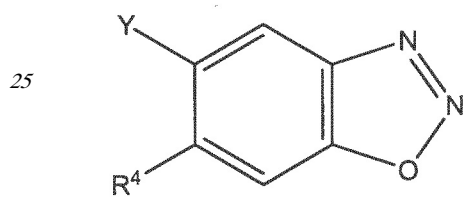
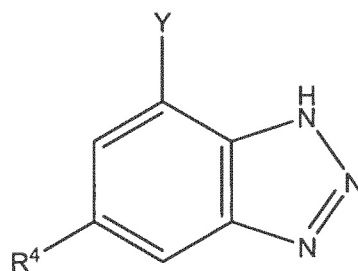
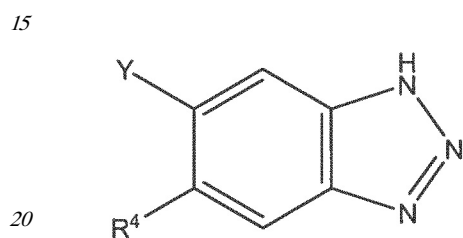
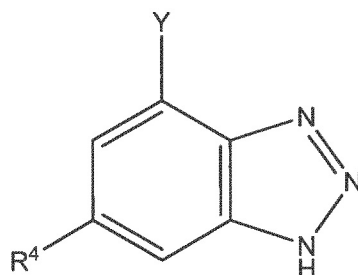
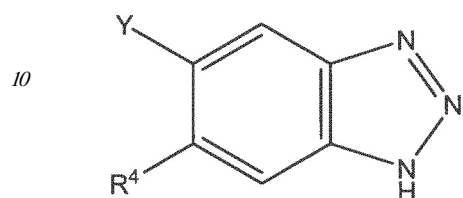
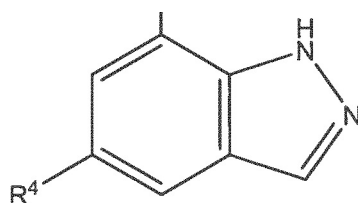
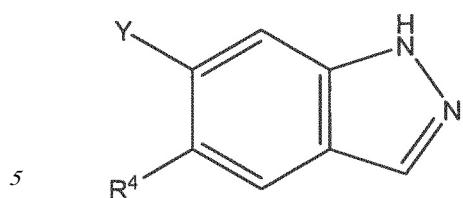


35



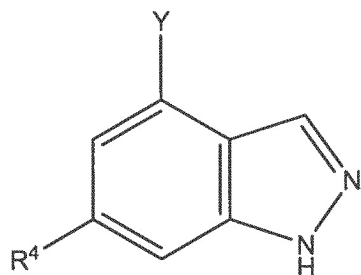
40

45



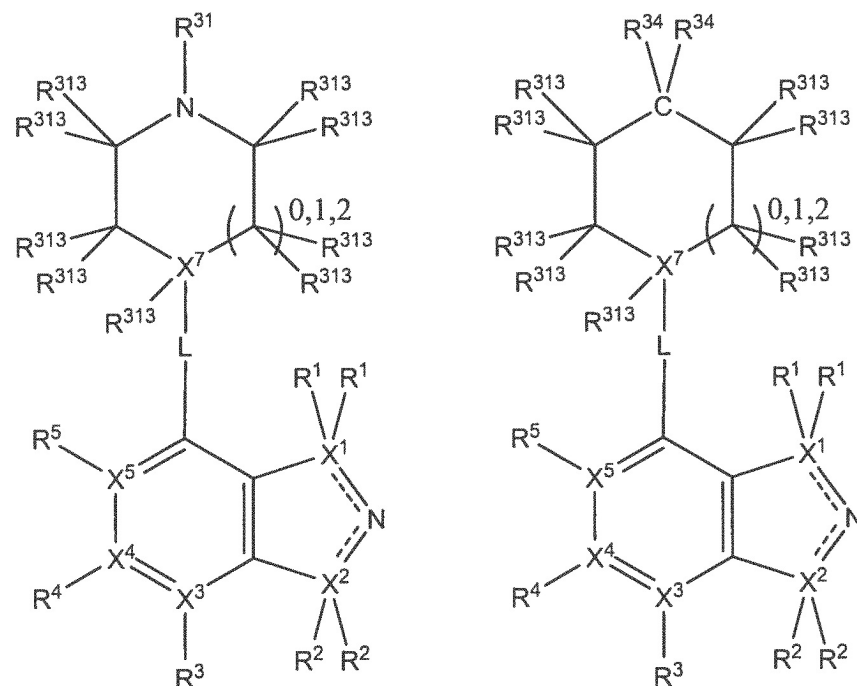
45 где, в каждом случае, заместители Y и R⁴ такие, как определены в любом из описанных выше и ниже вариантов, предпочтительно, где R⁴ выбирают из H, галогена (такого как -F, -Cl и Br), замещенной или не замещенной C₁-C₆ алкильной группы (такой как -CF₃ группа), замещенной или не замещенной C₃-C₆ циклоалкильной группы (такой как

циклопропильная группа), замещенной или не замещенной C_1 - C_6 алкоксигруппы и нитрильной группы, и более предпочтительно, где R^4 не является H; предпочтительно, где соединение имеет следующую формулу:



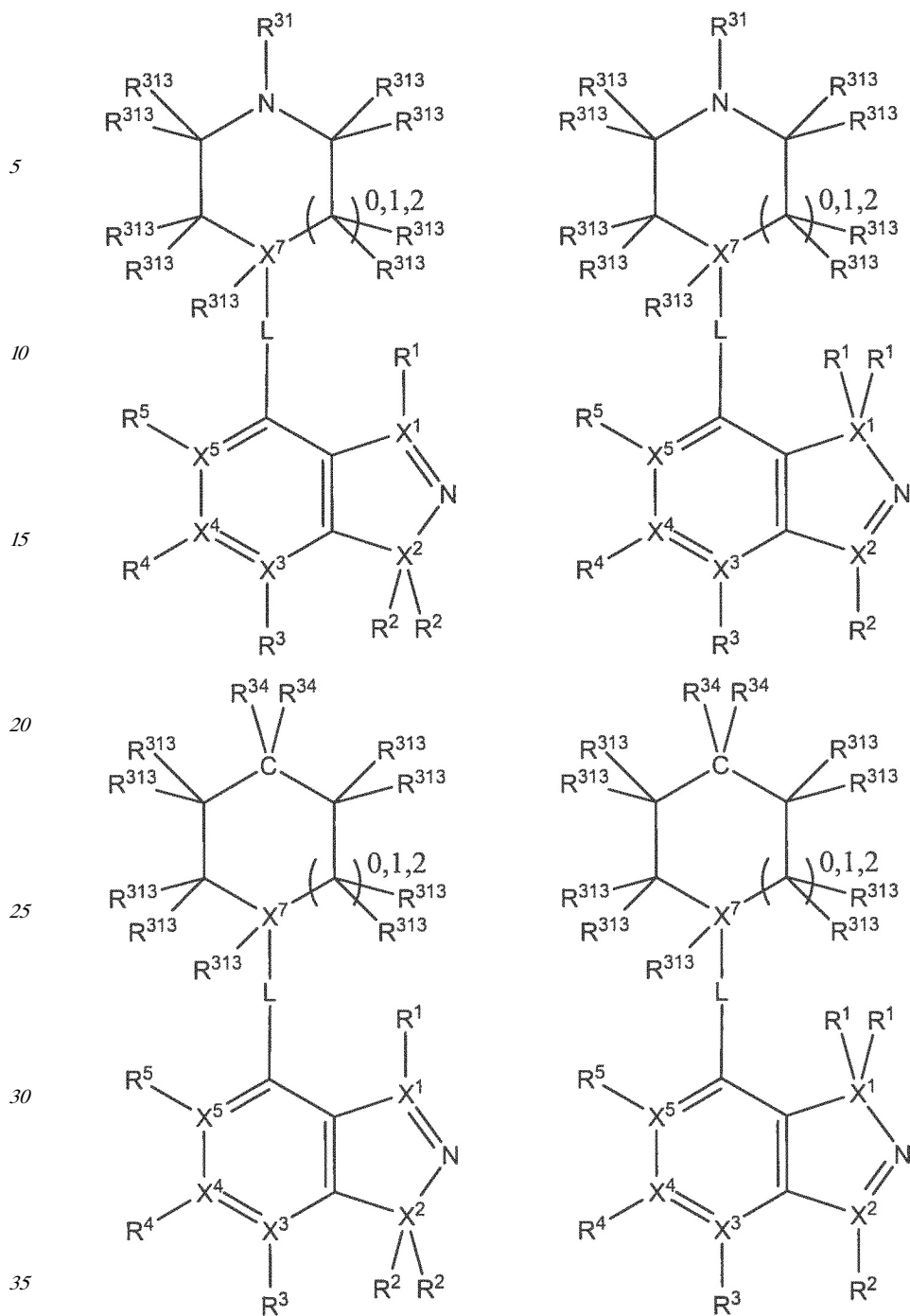
где, в каждом случае, заместители Y и R^4 такие, как определены в любом из описанных выше и ниже вариантов, предпочтительно, где R^4 выбирают из H, галогена (такого как -F, -Cl и Br), замещенной или не замещенной C_1 - C_6 алкильной группы (такой как $-CF_3$ группа), замещенной или не замещенной C_3 - C_6 циклоалкильной группы (такой как циклопропильная группа), замещенной или не замещенной C_1 - C_6 алкоксигруппой и нитрильной группой, и более предпочтительно, где R^4 не является H.

Далее, учитывая уже описанные типовые соединения, в более типовых вариантах изобретение относится к соединению, имеющему одну из следующих формул:



где, в каждом случае, заместители X, L и R такие, как определены в любом из описанных выше и ниже вариантов и L может присутствовать или отсутствовать.

Далее, учитывая уже описанные типовые соединения, в более типовых вариантах изобретение относится к соединению, имеющему одну из следующих формул:



где, в каждом случае, заместители X, L и R такие, как определены в любом из описанных выше и ниже вариантов и L может присутствовать или отсутствовать.

Далее, учитывая уже описанные типовые соединения, в более типовых вариантах изобретение относится к соединению, имеющему одну из следующих формул:

5

10

15

20

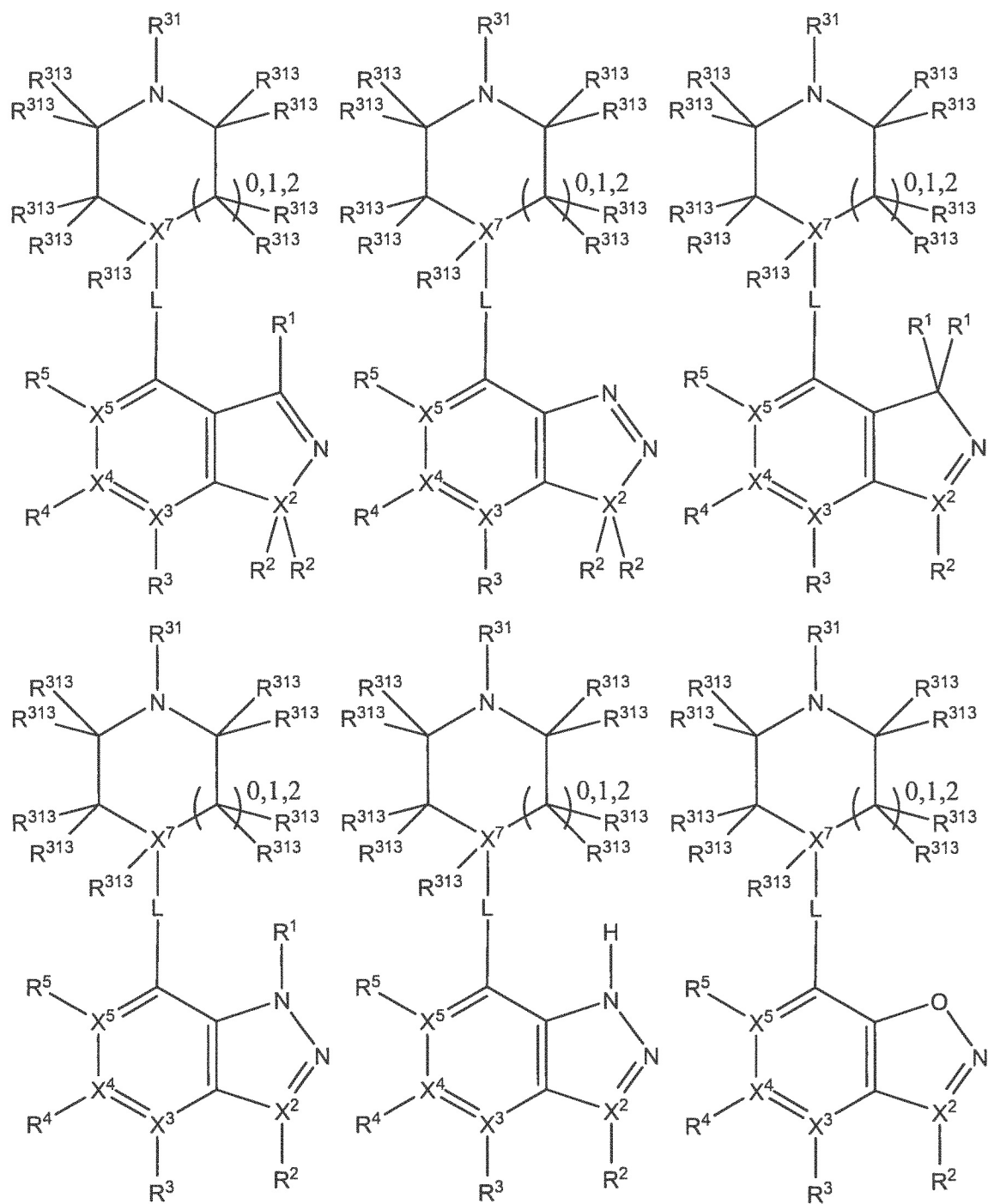
25

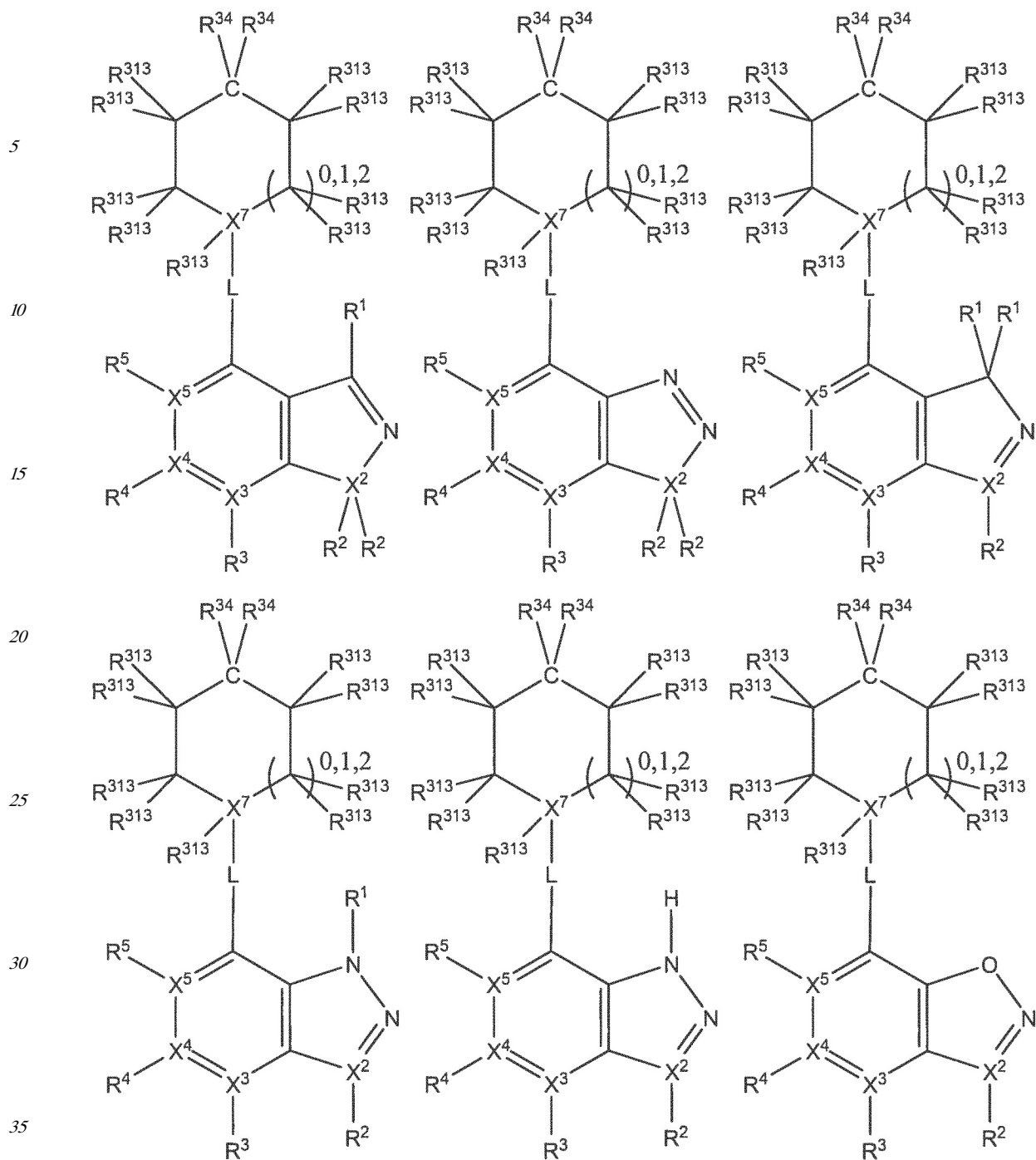
30

35

40

45





где, в каждом случае, заместители X, L и R такие, как определены в любом из описанных выше и ниже вариантов, и L может присутствовать или отсутствовать.

Далее, учитывая уже описанные типовые соединения, в более типовых вариантах изобретение относится к соединению, имеющему одну из следующих формул:

5

10

15

20

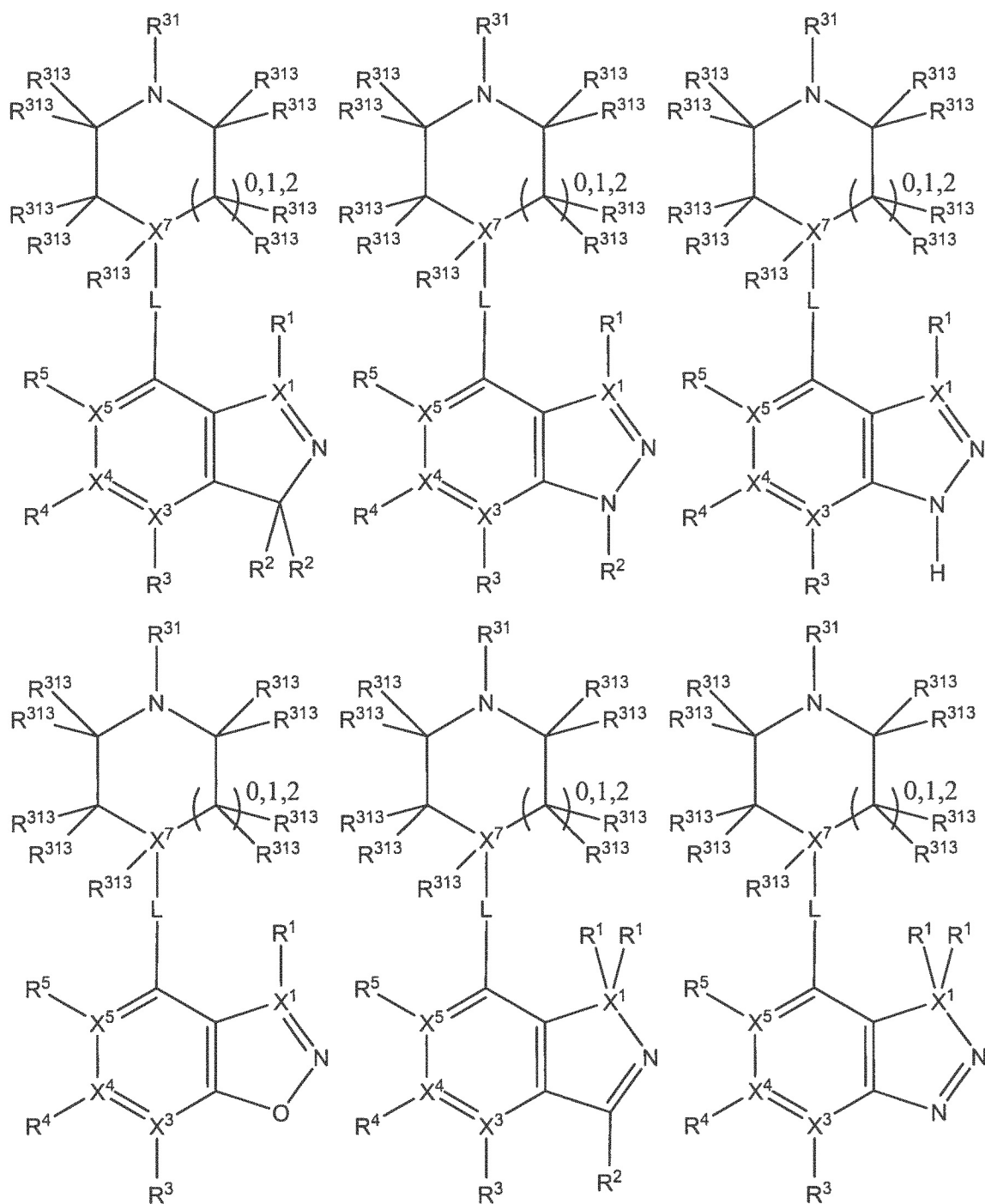
25

30

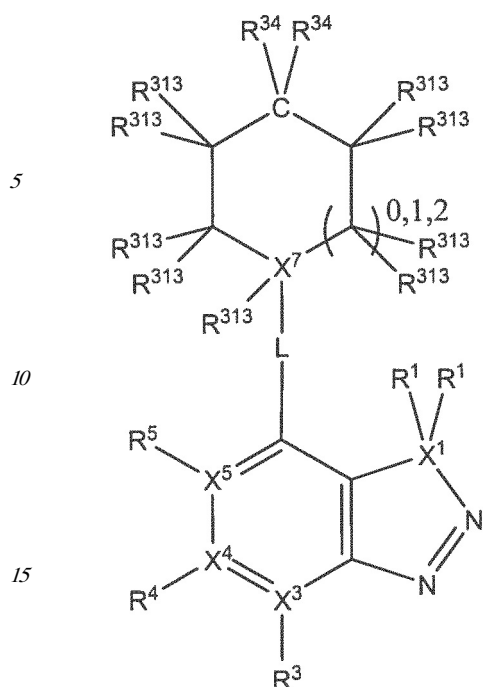
35

40

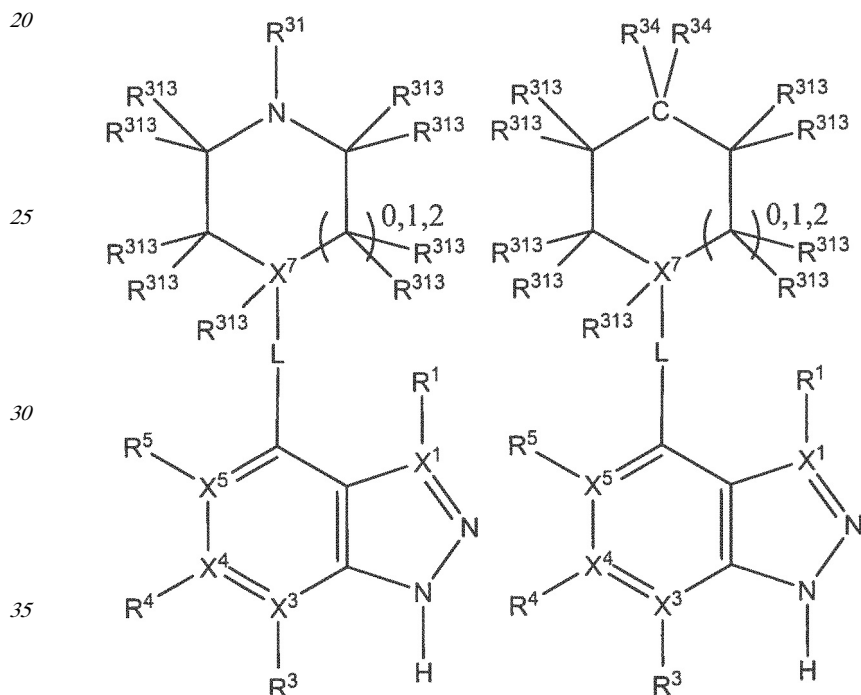
45







предпочтительно, где соединение имеет одну из следующих формул:



где, в каждом случае, заместители X, L и R такие, как определены в любом из описанных выше и ниже вариантов, и L может присутствовать или отсутствовать.

В таких вариантах, в частности, но также в других представленных здесь вариантах, каждый R³¹ (и R³² в других вариантах) независимо выбирают из H и следующих групп:

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ алкильная группа (такая как Me, Et, Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, пентил и гексил);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ алкиларильная группа (такая как -CH₂Ph, -CH₂(2,3 или 4)F-Ph, -CH₂(2,3 или 4)Cl-Ph, -CH₂(2,3 или 4)Br-Ph, -CH₂(2,3 или 4)I-Ph, -CH₂CH₂Ph, -CH₂CH₂CH₂Ph, -CH₂CH₂CH₂CH₂Ph, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Ph и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Ph);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_6 галогенированная алкильная группа (такая как $-CH_2F$, $-CF_3$ и $-CH_2CF_3$);

- замещенная или не замещенная циклическая аминная или амидогруппа (такая как пирролидин-3-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 2-кетопирролидинил, 3-кетопирролидинил, 2-кетопиперидинил, 3-кетопиперидинил и 4-кетопиперидинил);

- замещенная или не замещенная циклическая C_3 - C_8 алкильная группа (такая как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_2 - C_6 спиртовая группа (такая как $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)OH$, $-CH(CH_2CH_3)CH_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ и $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH$);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_7 алкокси или арилоксигруппа, связанная через $-O$ с, по крайней мере, двумя другими атомами C (такая как $-CH_2CH_2OPh$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH_2CH_2OEt$, $-CH_2CH_2OPr$, $-CH_2CH_2OBu$, $-CH_2CH_2CH_2OPh$, $-CH_2CH_2CH_2OMe$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2OMe$ и $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OMe$);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная группа C_2 - C_6 карбоновой кислоты (такая как $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2COOH$, $-CH_2CH_2CH_2COOH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2COOH$ и $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2COOH$);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная карбонильная группа (такая как $-(CO)Me$, $-(CO)Et$, $-(CO)Pr$, $-(CO)iPr$, $-(CO)nBu$, $-(CO)iBu$, $-(CO)tBu$, $-(CO)Ph$, $-(CO)CH_2Ph$, $-(CO)CH_2OH$, $-(CO)CH_2OCH_3$, $-(CO)CH_2NH_2$, $-(CO)CH_2NHMe$, $-(CO)CH_2NMe_2$, $-(CO)$ -циклопропил, $-(CO)$ -1,3-эпоксипропан-2-ил; $-(CO)NH_2$, $-(CO)NHMe$, $-(CO)NMe_2$, $-(CO)NHEt$, $-(CO)NEt_2$, $-(CO)$ -пирролидин-N-ил, $-(CO)$ -морфолин-N-ил, $-(CO)$ -пиперазин-N-ил, $-(CO)$ -N-метилпиперазин-N-ил, $-(CO)NHCH_2CH_2OH$, $-(CO)NHCH_2CH_2OMe$, $-(CO)NHCH_2CH_2NH_2$, $-(CO)NHCH_2CH_2NHMe$ и $-(CO)NHCH_2CH_2NMe_2$;

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная группа сложного эфира C_1 - C_6 карбоновой кислоты (такая как $-COOMe$, $-COOEt$, $-COOPr$, $-COO-i-Pr$, $-COO-n-Bu$, $-COO-i-Bu$, $-COO-t-Bu$, $-CH_2COOMe$, $-CH_2CH_2COOMe$, $-CH_2CH_2CH_2COOMe$ и $-CH_2CH_2CH_2CH_2COOMe$);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_6 амидная группа (такая как $-CO-NH_2$, $-CO-NMeH$, $-CO-NMe_2$, $-CO-NEtH$, $-CO-NEtMe$, $-CO-NEt_2$, $-CO-NPrH$, $-CO-NPrMe$ и $-CO-NPrEt$);

- замещенная или не замещенная сульфонильная группа (такая как $-SO_2Me$, $-SO_2Et$, $-SO_2Pr$, $-SO_2iPr$, $-SO_2Ph$, $-SO_2$ -(2,3 или 4)-F-Ph, $-SO_2$ -циклопропил, $-SO_2CH_2CH_2OCH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHMe$, $-SO_2NMe_2$, $-SO_2NHEt$, $-SO_2NEt_2$, $-SO_2$ -пирролидин-N-ил, $-SO_2$ -морфолин-N-ил, $-SO_2NHCH_2OMe$ и $-SO_2NHCH_2CH_2OMe$);

- замещенная или не замещенная ароматическая группа (такая как Ph-, 2-F-Ph-, 3-F-Ph-, 4-F-Ph-, 2-Cl-Ph-, 3-Cl-Ph-, 4-Cl-Ph-, 2-Br-Ph-, 3-Br-Ph-, 4-Br-Ph-, 2-I-Ph-, 3-I-Ph-, 4-I-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-F₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Cl₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Br₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-I₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Me₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Et₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Pr₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Bu₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(CN)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(NO₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(NH₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или

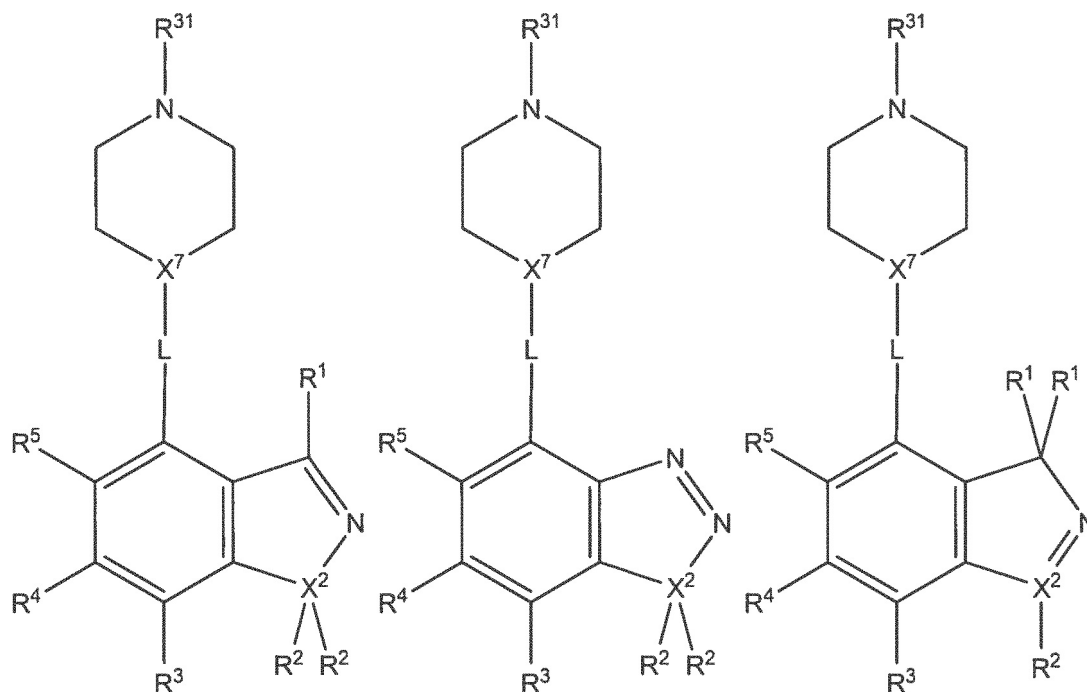
6)-(MeO)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(CF₃)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-F₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Cl₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Br₂-Ph-, 3,(4 или 5)-I₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Me₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Et₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Pr₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Bu₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CN)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NO₂)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NH₂)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(MeO)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CF₃)₂-Ph-, 2-Me-Ph-, 3-Me-Ph-, 4-Me-Ph-, 2-Et-Ph-, 3-Et-Ph-, 4-Et-Ph-, 2-Pr-Ph-, 3-Pr-Ph-, 4-Pr-Ph-, 2-Bu-Ph-, 3-Bu-Ph-, 4-Bu-Ph-, 2-(CN)-Ph-, 3-(CN)-Ph-, 4-(CN)-Ph-, 2-(NO₂)-Ph-, 3-(NO₂)-Ph-, 4-(NO₂)-Ph-, 2-(NH₂)-Ph-, 3-(NH₂)-Ph-, 4-(NH₂)-Ph-, 2-MeO-Ph-, 3-MeO-Ph-, 4-MeO-Ph-, 2-(NH₂-CO)-Ph-, 3-(NH₂-CO)-Ph-, 4-(NH₂-CO)-Ph-, 2-CF₃-Ph-, 3-CF₃-Ph-, 4-CF₃-Ph-, 2-CF₃O-Ph-, 3-CF₃O-Ph- и 4-CF₃O-Ph-); и

- насыщенная или ненасыщенная, замещенная или не замещенная, гетероциклическая группа, включающая ароматическую гетероциклическую группу и/или не ароматическую гетероциклическую группу (такую как пиррол-2-ил, пиррол-3-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил, пиразол-5-ил, имидазол-2-ил, имидазол-4-ил, имидазол-5-ил, 1,2,3-триазол-4-ил, 1,2,3-триазол-5-ил, 1,2,4-триазол-3-ил, 1,2,4-триазол-5-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиридазин-3-ил, пиридазин-4-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, пиримидин-5-ил, пиразин-2-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 2-азапиперидин-3-ил, 2-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-2-ил, 3-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-5-ил, пиперазин-2-ил, фуран-2-ил, фуран-3-ил, пиран-2-ил, пиран-3-ил, пиран-4-ил, 2-азапиран-3-ил, 2-азапиран-4-ил, 2-азапиран-5-ил, 2-азапиран-6-ил, 3-азапиран-2-ил, 3-азапиран-5-ил, 3-азапиран-6-ил, 4-азапиран-2-ил, 4-азапиран-3-ил, 4-азапиран-5-ил, 4-азапиран-6-ил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, 2-азатетрагидрофуран-3-ил, 2-азатетрагидрофуран-4-ил, 2-азатетрагидрофуран-5-ил, 3-азатетрагидрофуран-2-ил, 3-азатетрагидрофуран-4-ил, 3-азатетрагидрофуран-5-ил, тетрагидропиран-2-ил, тетрагидропиран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-3-ил, 2-азатетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-5-ил, 2-азатетрагидропиран-6-ил, 3-азатетрагидропиран-2-ил, 3-азатетрагидропиран-4-ил, 3-азатетрагидропиран-5-ил, 3-азатетрагидропиран-6-ил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил, изотиазол-3-ил, изотиазол-4-ил, изотиазол-5-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил, тиопиран-2-ил, тиопиран-3-ил, тиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-3-ил, 2-азатиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-5-ил, 2-азатиопиран-6-ил, 3-азатиопиран-2-ил, 3-азатиопиран-4-ил, 3-азатиопиран-5-ил, 3-азатиопиран-6-ил, 4-азатиопиран-2-ил, 4-азатиопиран-3-ил, 4-азатиопиран-5-ил, 4-азатиопиран-6-ил, тиолан-2-ил, тиолан-3-ил, тиан-2-ил, тиан-3-ил, тиан-4-ил, оксазол-2-ил, оксазол-4-ил, оксазол-5-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-4-ил, изоксазол-5-ил, фуразан-3-ил, (1,3,4-оксадиазол)-2-ил, (1,3,4-оксадиазол)-5-ил, (1,2,4-оксадиазол)-3-ил, (1,2,4-оксадиазол)-5-ил; и тетразол-5-ил).

В таких вариантах, в частности, но также в других описанных здесь вариантах, по крайней мере, одна из R³⁴ групп может содержать насыщенную или ненасыщенную, замещенную или не замещенную, гетероциклическую группу, включая ароматическую гетероциклическую группу и/или не ароматическую гетероциклическую группу (такую как пиррол-1-ил, пиррол-2-ил, пиррол-3-ил, пиразол-1-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил, пиразол-5-ил, 2-оксоимидазол-1-ил, 2-оксоимидазол-3-ил, имидазол-1-ил, имидазол-2-ил, имидазол-4-ил, имидазол-5-ил, 1,2,3-триазол-1-ил, 1,2,3-триазол-4-ил, 1,2,3-триазол-5-ил, 1,2,4-триазол-1-ил, 1,2,4-триазол-3-ил, 1,2,4-триазол-5-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиридазин-3-ил, пиридазин-4-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, пиримидин-5-ил, пиразин-2-ил, пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 2-азапиперидин-1-

ил, 2-азапиперидин-3-ил, 2-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-1-ил, 3-азапиперидин-2-ил, 3-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-5-ил, пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил, фуран-2-ил, фуран-3-ил, пиран-2-ил, пиран-3-ил, пиран-4-ил, 2-азапиран-2-ил, 2-азапиран-3-ил, 2-азапиран-4-ил, 2-азапиран-5-ил, 2-азапиран-6-ил, 3-азапиран-2-ил, 3-азапиран-4-ил, 3-азапиран-5-ил, 3-азапиран-6-ил, 4-азапиран-2-ил, 4-азапиран-3-ил, 4-азапиран-4-ил, 4-азапиран-5-ил, 4-азапиран-6-ил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, 2-азатетрагидрофуран-2-ил, 2-азатетрагидрофуран-3-ил, 2-азатетрагидрофуран-4-ил, 2-азатетрагидрофуран-5-ил, 3-азатетрагидрофуран-2-ил, 3-азатетрагидрофуран-3-ил, 3-азатетрагидрофуран-4-ил, 3-азатетрагидрофуран-5-ил, тетрагидропиран-2-ил, тетрагидропиран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-2-ил, 2-азатетрагидропиран-3-ил, 2-азатетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-5-ил, 2-азатетрагидропиран-6-ил, 3-азатетрагидропиран-2-ил, 3-азатетрагидропиран-3-ил, 3-азатетрагидропиран-4-ил, 3-азатетрагидропиран-5-ил, 3-азатетрагидропиран-6-ил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, морфолин-4-ил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил, изотиазол-3-ил, изотиазол-4-ил, изотиазол-5-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил, тиопиран-2-ил, тиопиран-3-ил, тиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-2-ил, 2-азатиопиран-3-ил, 2-азатиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-5-ил, 2-азатиопиран-6-ил, 3-азатиопиран-2-ил, 3-азатиопиран-4-ил, 3-азатиопиран-5-ил, 3-азатиопиран-6-ил, 4-азатиопиран-2-ил, 4-азатиопиран-3-ил, 4-азатиопиран-4-ил, 4-азатиопиран-5-ил, 4-азатиопиран-6-ил, тиолан-2-ил, тиолан-3-ил, тиан-2-ил, тиан-3-ил, тиан-4-ил, оксазол-2-ил, оксазол-4-ил, оксазол-5-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-4-ил, изоксазол-5-ил, фуразан-3-ил, (1,3,4-оксадиазол)-2-ил, (1,3,4-оксадиазол)-5-ил, (1,2,4-оксадиазол)-3-ил, (1,2,4-оксадиазол)-5-ил; и тетразол-1-ил, тетразол-2-ил, тетразол-5-ил).

Далее, учитывая уже описанные типовые соединения, в более типовых вариантах изобретение относится к соединению, имеющему одну из следующих формул:



5

10

15

20

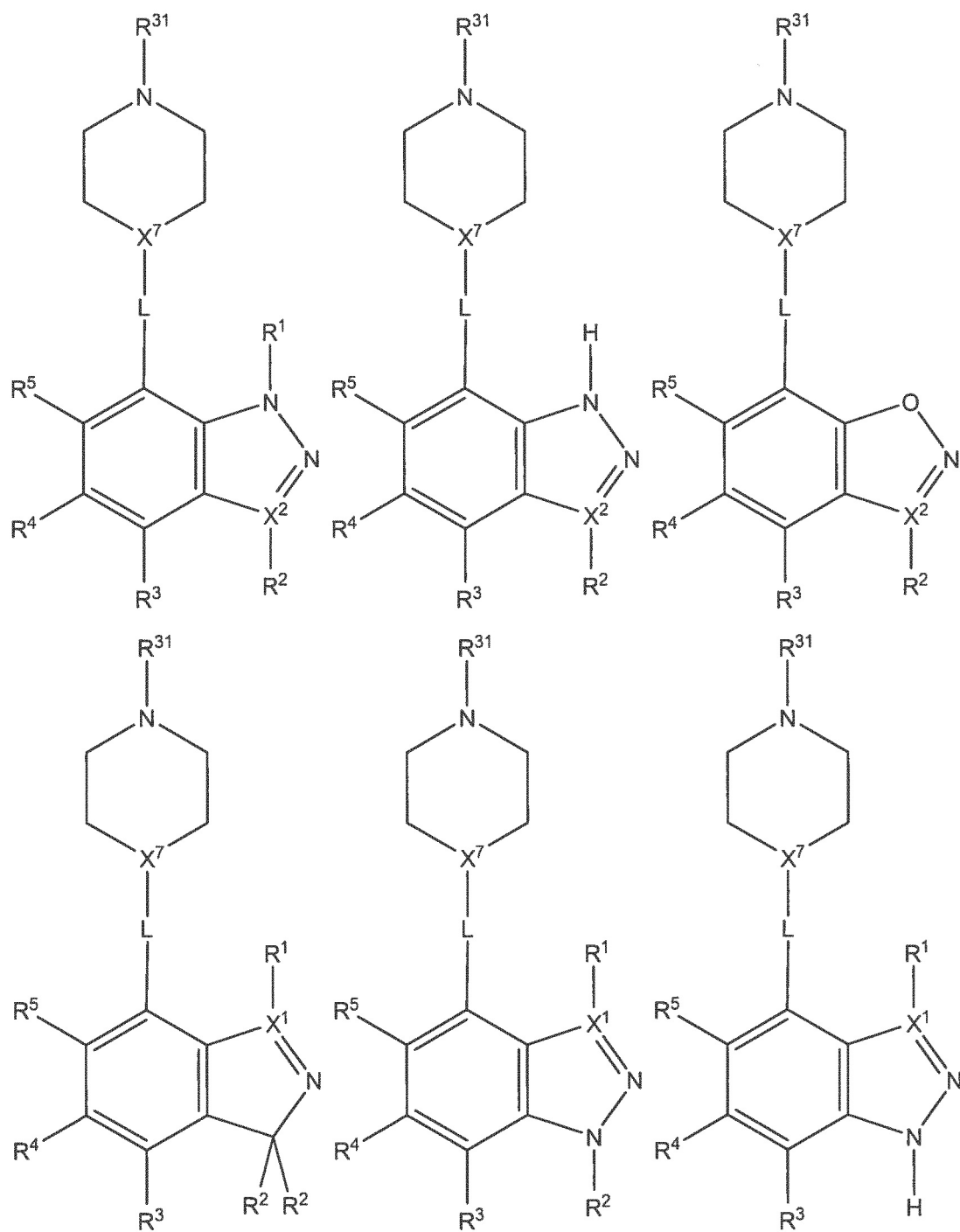
25

30

35

40

45



5

10

15

20

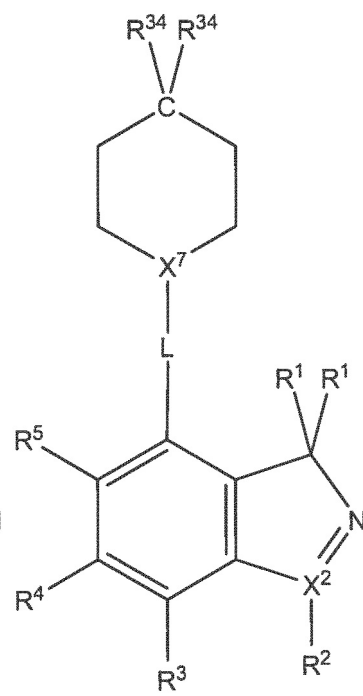
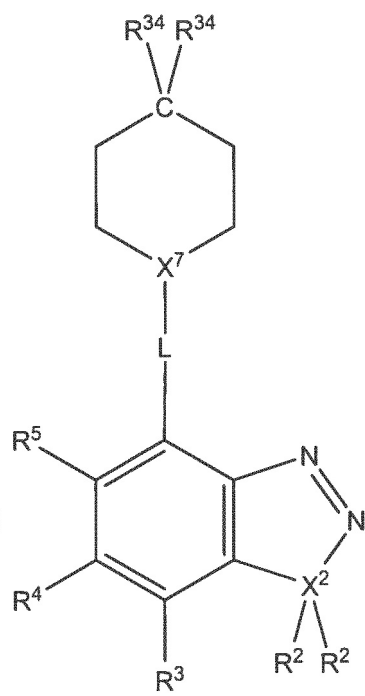
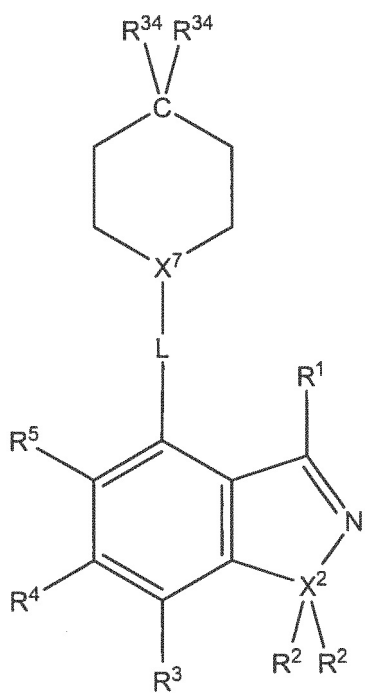
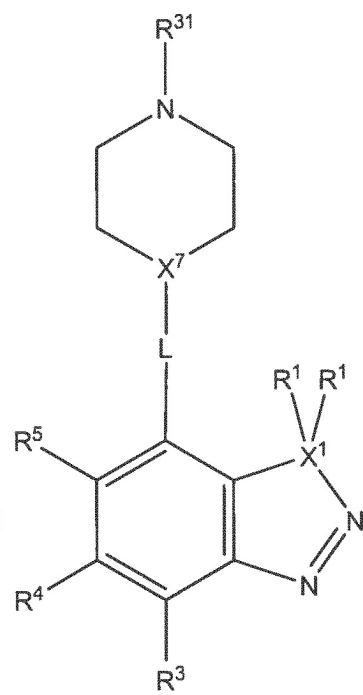
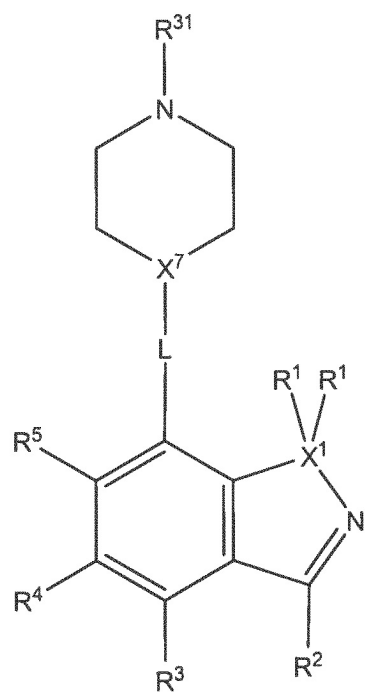
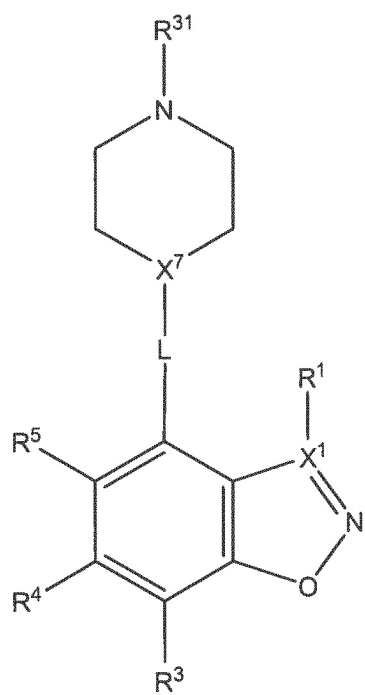
25

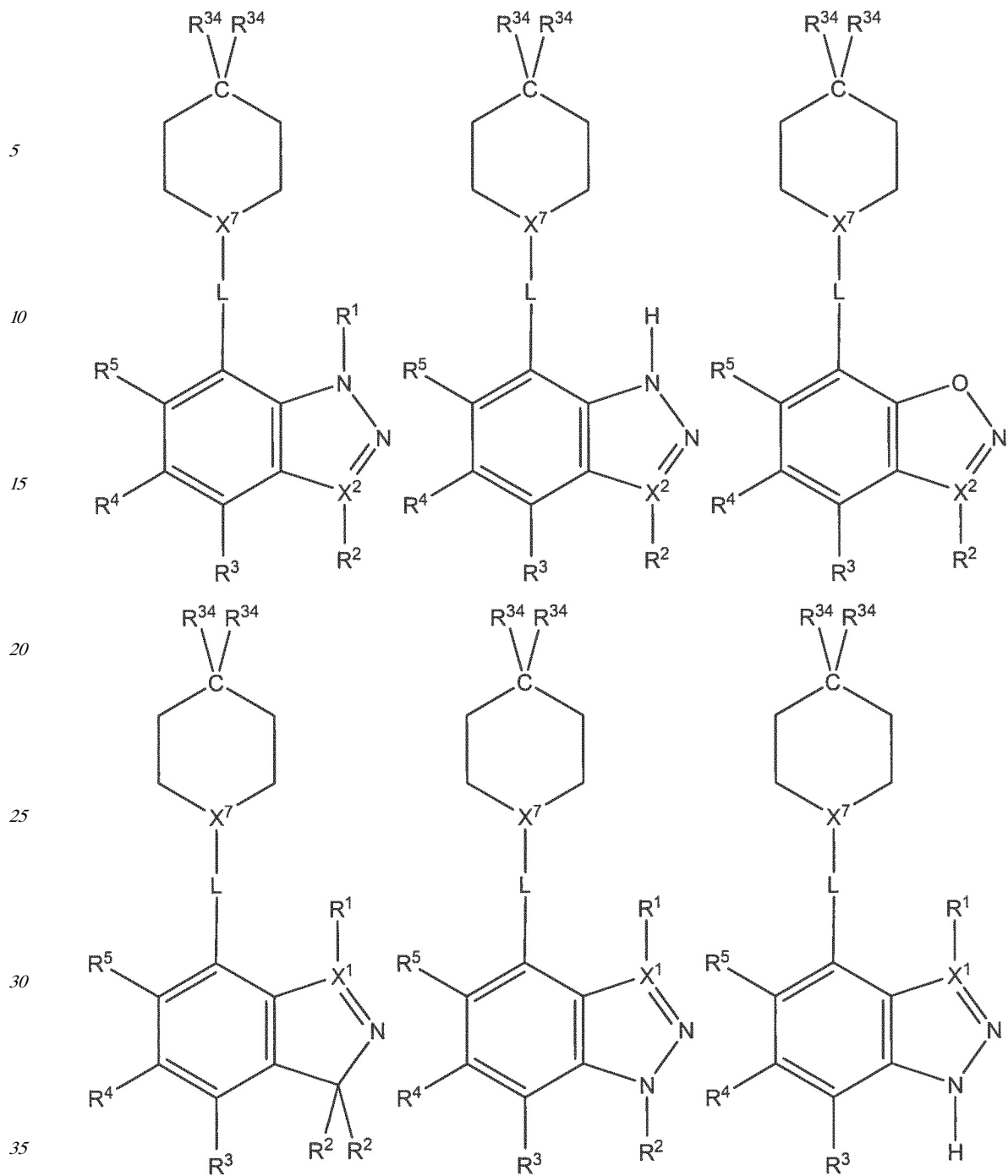
30

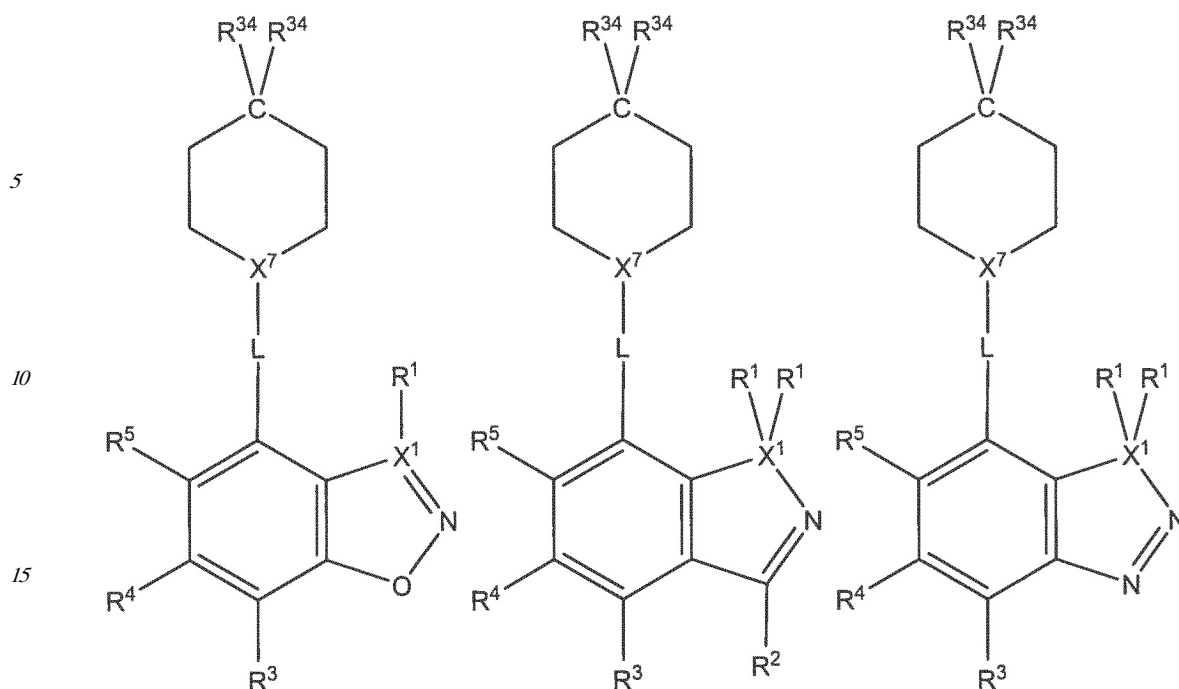
35

40

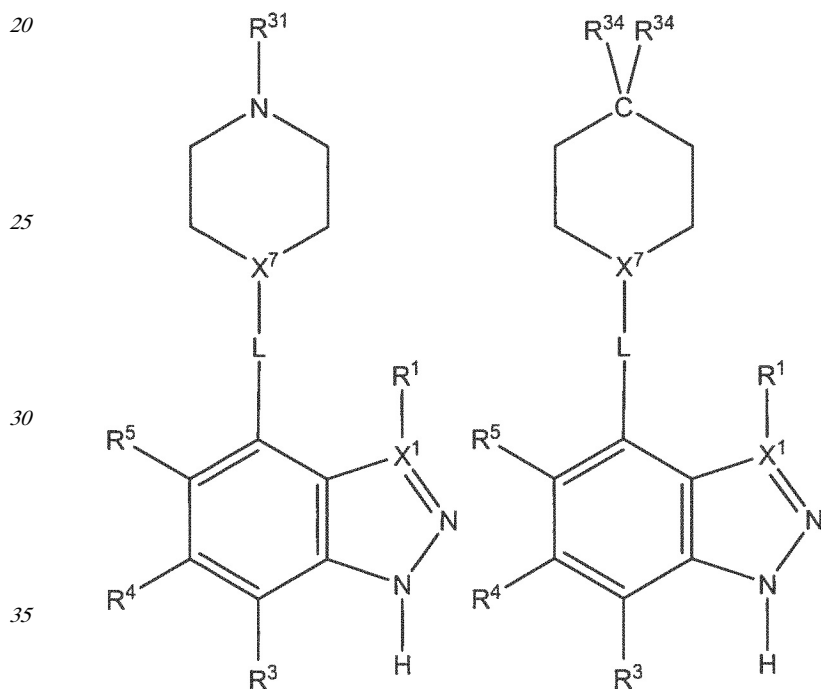
45







предпочтительно, где соединение имеет одну из следующих формул:



где, в каждом случае, заместители X, L и R такие, как определены в любом из описанных выше и ниже вариантов и L могут присутствовать или отсутствовать.

В таких вариантах, в частности, но также в других описанных здесь вариантах, каждый из R³¹ и R³² независимо выбирают из H и следующих групп:

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ алкильная группа (такая как Me, Et, Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, пентил и гексил);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ алкиларильная группа (такая как -CH₂Ph, -CH₂(2,3 или 4)F-Ph, -CH₂(2,3 или 4)Cl-Ph, -CH₂(2,3 или 4)Br-Ph, -CH₂(2,3 или 4)I-Ph, -CH₂CH₂Ph, -CH₂CH₂CH₂Ph, -CH₂CH₂CH₂CH₂Ph, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Ph и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Ph);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ галогенированная алкильная группа (такая как -CH₂F, -CF₃ и -CH₂CF₃);

- замещенная или не замещенная циклическая аминная или амидогруппа (такая как пирролидин-3-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 2-кетопирролидинил, 3-кетопирролидинил, 2-кетопиперидинил, 3-кетопиперидинил и 4-кетопиперидинил);

- замещенная или не замещенная циклическая C₃-C₈ алкильная группа (такая как циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₂-C₆ спиртовая группа (такая как -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH(CH₃)OH, -CH(CH₂CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₂-C₆ группа карбоновой кислоты (такая как -CH₂COOH, -CH₂CH₂COOH, -CH₂CH₂CH₂COOH, -CH₂CH₂CH₂CH₂COOH и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂COOH);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₇ алкокси- или арилоксигруппа, связанная через -О через, по крайней мере, два соседних атома С (такая как -CH₂CH₂OPh, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂OEt, -CH₂CH₂OPr, -CH₂CH₂OBu, -CH₂CH₂CH₂OPh, -CH₂CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂CH₂OMe и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OMe);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная карбонильная группа (такая как $-(CO)Me$, $-(CO)Et$, $-(CO)Pr$, $-(CO)iPr$, $-(CO)nBu$, $-(CO)iBu$, $-(CO)tBu$, $-(CO)Ph$, $-(CO)CH_2Ph$, $-(CO)CH_2OH$, $-(CO)CH_2OCH_3$, $-(CO)CH_2NH_2$, $-(CO)CH_2NHMe$, $-(CO)CH_2NMe_2$, $-(CO)$ -циклопропил, $-(CO)$ -1,3-эпоксипропан-2-ил; $-(CO)NH_2$, $-(CO)NHMe$, $-(CO)NMe_2$, $-(CO)NHEt$, $-(CO)NEt_2$, $-(CO)$ -пирролидин-N-ил, $-(CO)$ -морфолин-N-ил, $-(CO)$ -пиперазин-N-ил, $-(CO)$ -N-метилпиперазин-N-ил, $-(CO)NHCH_2CH_2OH$, $-(CO)NHCH_2CH_2OMe$, $-(CO)NHCH_2CH_2NH_2$, $-(CO)NHCH_2CH_2NHMe$ и $-(CO)NHCH_2CH_2NMe_2$;

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ сложная эфирная группа карбоновой кислоты (такая как -COOMe, -COOEt, -COOPr, -COO-i-Pr, -COO-n-Bu, -COO-i-Bu, -COO-t-Bu, -CH₂COOMe, -CH₂CH₂COOMe, -CH₂CH₂CH₂COOMe и -CH₂CH₂CH₂CH₂COOMe);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ амидная группа (такая как -CO-NH₂, -CO-NMeH, -CO-NMe₂, -CO-NEtH, -CO-NEtMe, -CO-NEt₂, -CO-NPrH, -CO-NPrMe и -CO-NPrEt);

- замещенная или не замещенная сульфонильная группа (такая как $-\text{SO}_2\text{Me}$, $-\text{SO}_2\text{Et}$, $-\text{SO}_2\text{Pr}$, $-\text{SO}_2\text{iPr}$, $-\text{SO}_2\text{Ph}$, $-\text{SO}_2-(2,3 \text{ или } 4)\text{-F-Ph}$, $-\text{SO}_2\text{-циклопропил}$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$), $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHMe}$, $-\text{SO}_2\text{NMe}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHet}$, $-\text{SO}_2\text{NEt}_2$, $-\text{SO}_2\text{-пирролидин-N-ил}$, $-\text{SO}_2\text{-морфолин-N-ил}$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{OMe}$ и $-\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$;

- замещенная или не замещенная ароматическая группа (такая как Ph-, 2-F-Ph-, 3-F-Ph-, 4-F-Ph-, 2-Cl-Ph-, 3-Cl-Ph-, 4-Cl-Ph-, 2-Br-Ph-, 3-Br-Ph-, 4-Br-Ph-, 2-I-Ph-, 3-I-Ph-, 4-I-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-F₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Cl₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Br₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-I₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Me₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Et₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Pr₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Bu₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(CN)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(NO₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(NH₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или

6)-(MeO)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(CF₃)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-F₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Cl₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Br₂-Ph-, 3,(4 или 5)-I₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Me₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Et₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Pr₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Bu₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CN)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NO₂)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NH₂)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(MeO)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CF₃)₂-Ph-, 2-Me-Ph-, 3-Me-Ph-, 4-Me-Ph-, 2-Et-Ph-, 3-Et-Ph-, 4-Et-Ph-, 2-Pr-Ph-, 3-Pr-Ph-, 4-Pr-Ph-, 2-Bu-Ph-, 3-Bu-Ph-, 4-Bu-Ph-, 2-(CN)-Ph-, 3-(CN)-Ph-, 4-(CN)-Ph-, 2-(NO₂)-Ph-, 3-(NO₂)-Ph-, 4-(NO₂)-Ph-, 2-(NH₂)-Ph-, 3-(NH₂)-Ph-, 4-(NH₂)-Ph-, 2-MeO-Ph-, 3-MeO-Ph-, 4-MeO-Ph-, 2-(NH₂-CO)-Ph-, 3-(NH₂-CO)-Ph-, 4-(NH₂-CO)-Ph-, 2-CF₃-Ph-, 3-CF₃-Ph-, 4-CF₃-Ph-, 2-CF₃O-Ph-, 3-CF₃O-Ph- и 4-CF₃O-Ph-); и

- насыщенная или ненасыщенная, замещенная или не замещенная гетероциклическая группа, включающая ароматическую гетероциклическую группу и/или не ароматическую гетероциклическую группу (такую как пиррол-2-ил, пиррол-3-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил, пиразол-5-ил, имидазол-2-ил, имидазол-4-ил, имидазол-5-ил, 1,2,3-триазол-4-ил, 1,2,3-триазол-5-ил, 1,2,4-триазол-3-ил, 1,2,4-триазол-5-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиридазин-3-ил, пиридазин-4-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, пиримидин-5-ил, пиразин-2-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 2-азапиперидин-3-ил, 2-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-2-ил, 3-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-5-ил, пиперазин-2-ил, фуран-2-ил, фуран-3-ил, пиран-2-ил, пиран-3-ил, пиран-4-ил, 2-азапиран-3-ил, 2-азапиран-4-ил, 2-азапиран-5-ил, 2-азапиран-6-ил, 3-азапиран-2-ил, 3-азапиран-5-ил, 3-азапиран-6-ил, 4-азапиран-2-ил, 4-азапиран-3-ил, 4-азапиран-5-ил, 4-азапиран-6-ил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, 2-азатетрагидрофуран-3-ил, 2-азатетрагидрофуран-4-ил, 2-азатетрагидрофуран-5-ил, 3-азатетрагидрофуран-2-ил, 3-азатетрагидрофуран-4-ил, 3-азатетрагидрофуран-5-ил, тетрагидропиран-2-ил, тетрагидропиран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-3-ил, 2-азатетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-5-ил, 2-азатетрагидропиран-6-ил, 3-азатетрагидропиран-2-ил, 3-азатетрагидропиран-4-ил, 3-азатетрагидропиран-5-ил, 3-азатетрагидропиран-6-ил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил, изотиазол-3-ил, изотиазол-4-ил, изотиазол-5-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил, тиопиран-2-ил, тиопиран-3-ил, тиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-3-ил, 2-азатиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-5-ил, 2-азатиопиран-6-ил, 3-азатиопиран-2-ил, 3-азатиопиран-4-ил, 3-азатиопиран-5-ил, 3-азатиопиран-6-ил, 4-азатиопиран-2-ил, 4-азатиопиран-3-ил, 4-азатиопиран-5-ил, 4-азатиопиран-6-ил, тиолан-2-ил, тиолан-3-ил, тиан-2-ил, тиан-3-ил, тиан-4-ил, оксазол-2-ил, оксазол-4-ил, оксазол-5-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-4-ил, изоксазол-5-ил, фуразан-3-ил, (1,3,4-оксадиазол)-2-ил, (1,3,4-оксадиазол)-5-ил, (1,2,4-оксадиазол)-3-ил, (1,2,4-оксадиазол)-5-ил; и тетразол-5-ил).

В таких вариантах, в частности, но также в других представленных здесь вариантах, по крайней мере, одна из R³⁴ групп может содержать насыщенную или ненасыщенную, замещенную или не замещенную гетероциклическую группу, включая ароматическую гетероциклическую группу и/или не ароматическую гетероциклическую группу (такую как пиррол-1-ил, пиррол-2-ил, пиррол-3-ил, пиразол-1-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил, пиразол-5-ил, 2-оксоимидазол-1-ил, 2-оксоимидазол-3-ил, имидазол-1-ил, имидазол-2-ил, имидазол-4-ил, имидазол-5-ил, 1,2,3-триазол-1-ил, 1,2,3-триазол-4-ил, 1,2,3-триазол-5-ил, 1,2,4-триазол-1-ил, 1,2,4-триазол-3-ил, 1,2,4-триазол-5-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиридазин-3-ил, пиридазин-4-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, пиримидин-5-ил, пиразин-2-ил, пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 2-азапиперидин-1-

ил, 2-азапиперидин-3-ил, 2-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-1-ил, 3-азапиперидин-2-ил, 3-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-5-ил, пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил, фуран-2-ил, фуран-3-ил, пиран-2-ил, пиран-3-ил, пиран-4-ил, 2-азапиран-2-ил, 2-азапиран-3-ил, 2-азапиран-4-ил, 2-азапиран-5-ил, 2-азапиран-6-ил, 3-азапиран-2-ил, 3-азапиран-4-ил, 3-азапиран-5-ил, 3-азапиран-6-ил, 4-азапиран-2-ил, 4-азапиран-3-ил, 4-азапиран-4-ил, 4-азапиран-5-ил, 4-азапиран-6-ил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, 2-азатетрагидрофуран-2-ил, 2-азатетрагидрофуран-3-ил, 2-азатетрагидрофуран-4-ил, 2-азатетрагидрофуран-5-ил, 3-азатетрагидрофуран-2-ил, 3-азатетрагидрофуран-3-ил, 3-азатетрагидрофуран-4-ил, 3-азатетрагидрофуран-5-ил, тетрагидропиран-2-ил, тетрагидропиран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-2-ил, 2-азатетрагидропиран-3-ил, 2-азатетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-5-ил, 2-азатетрагидропиран-6-ил, 3-азатетрагидропиран-2-ил, 3-азатетрагидропиран-3-ил, 3-азатетрагидропиран-4-ил, 3-азатетрагидропиран-5-ил, 3-азатетрагидропиран-6-ил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, морфолин-4-ил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил, изотиазол-3-ил, изотиазол-4-ил, изотиазол-5-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил, тиопиран-2-ил, тиопиран-3-ил, тиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-2-ил, 2-азатиопиран-3-ил, 2-азатиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-5-ил, 2-азатиопиран-6-ил, 3-азатиопиран-2-ил, 3-азатиопиран-4-ил, 3-азатиопиран-5-ил, 3-азатиопиран-6-ил, 4-азатиопиран-2-ил, 4-азатиопиран-3-ил, 4-азатиопиран-4-ил, 4-азатиопиран-5-ил, 4-азатиопиран-6-ил, тиолан-2-ил, тиолан-3-ил, тиан-2-ил, тиан-3-ил, тиан-4-ил, оксазол-2-ил, оксазол-4-ил, оксазол-5-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-4-ил, изоксазол-5-ил, фуразан-3-ил, (1,3,4-оксадиазол)-2-ил, (1,3,4-оксадиазол)-5-ил, (1,2,4-оксадиазол)-3-ил, (1,2,4-оксадиазол)-5-ил; и тетразол-1-ил, тетразол-2-ил, тетразол-5-ил).

Y, R и X группы во всех соединений и структурах, представленных выше и ниже в данном описании, далее описаны более подробно.

Как было указано, количество заместителей R на X или атоме кольца зависит от его валентности. Таким образом, должно быть очевидно, что во всех вариантах данного изобретения, представленных выше и ниже, X не будет иметь заместителей, если он является O или S или N с двойной связью, и 1 заместитель (H или органическую группу, такую как определена здесь), если он является N с одинарной связью или C с двойной связью, и два заместителя, если он является C без двойной связи.

Как было указано, во всех вариантах данного изобретения (представленных выше и ниже в данном описании) заместитель особенно не ограничен при условии, что он не препятствует оказанию ингибирующего действия на функцию ТДО или ИДО. Однако, в типовых вариантах, заместители могут быть независимо выбрано, как описано ниже.

R^1 и R^2 обычно каждый независимо выбирают из H, и группы, выбранной из следующих групп:

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_6 алкильная групп (такая как Me, Et, Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, пентил и гексил);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_6 алкиларильная группу (такая как $-CH_2Ph$, $-CH_2(2,3 \text{ или } 4)F-Ph$, $-CH_2(2,3 \text{ или } 4)Cl-Ph$, $-CH_2(2,3 \text{ или } 4)Br-Ph$, $-CH_2(2,3 \text{ или } 4)I-Ph$, $-CH_2CH_2Ph$, $-CH_2CH_2CH_2Ph$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2Ph$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Ph$ и $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Ph$);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_6 галогенированная алкильная группа (такая как $-CH_2F$, $-CF_3$ и $-CH_2CF_3$);

- $-NH_2$ группа или замещенная или не замещенная линейная или разветвленная

первичная, вторичная или третичная C₁-C₆ аминная группа (такая как -NMeH, -NMe₂, -NEtH, -NEtMe, -NEt₂, -NPrH, -NPrMe, -NPrEt, -NPr₂, -NBuH, -NBuMe, -NBuEt, -CH₂-NH₂, -CH₂-NMeH, -CH₂-NMe₂, -CH₂-NEtH, -CH₂-NEtMe, -CH₂-NEt₂, -CH₂-NPrH, -CH₂-NPrMe и

- замещенная или не замещенная аминарильная группа (такая как -NH-Ph, -NH-(2,3 или 4)F-Ph, -NH-(2,3 или 4)Cl-Ph, -NH-(2,3 или 4)Br-Ph, -NH-(2,3 или 4)I-Ph, -NH-(2,3 или 4)Me-Ph, -NH-(2,3 или 4)Et-Ph, -NH-(2,3 или 4)Pr-Ph, -NH-(2,3 или 4)Bu-Ph, -NH-(2,3 или 4)OMe-Ph, -NH-(2,3 или 4)OEt-Ph, -NH-(2,3 или 4)OPr-Ph, -NH-(2,3 или 4)OBu-Ph, -NH-2, (3,4,5 или 6)F₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 или 6)Cl₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 или 6)Br₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 или 6)I₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 или 6)Me₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 или 6)Et₂-Ph, -NH-2,(3,4,5, или 6)Pr₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 или 6)Bu₂-Ph,

- замещенная или не замещенная циклическая C₃-C₈ алкильная группа (такая как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил);

- -ОН или замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ спиртовая группа (такая как -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH(CH₃)OH, -CH(CH₂CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ группа карбоновой кислоты (такая как -COOH, -CH₂COOH, -CH₂CH₂COOH, -CH₂CH₂CH₂COOH, -CH₂CH₂CH₂CH₂COOH и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂COOH);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная карбонильная группа (такая как -(CO)Me, -(CO)Et, -(CO)Pr, -(CO)iPr, -(CO)nBu, -(CO)iBu, -(CO)tBu, -(CO)Ph, -(CO)CH₂Ph, -(CO)CH₂OH, -(CO)CH₂OCH₃, -(CO)CH₂NH₂, -(CO)CH₂NHMe, -(CO)CH₂NMe₂, -(CO)-циклопропил, -(CO)-1,3-эпоксипропан-2-ил; -(CO)NH₂, -(CO)NHMe, -(CO)NMe₂, -(CO)NHEt, -(CO)NEt₂, -(CO)-пирролидин-N-ил, -(CO)-морфолин-N-ил, -(CO)-пиперазин-N-ил, -(CO)-N-метилпиперазин-N-ил, -(CO)NHCH₂CH₂OH, -(CO)NHCH₂CH₂OMe, -(CO)NHCH₂CH₂NH₂, -(CO)NHCH₂CH₂NHMe и -(CO)NHCH₂CH₂NMe₂;

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ группа сложного эфира карбоновой кислоты (такая как -COOMe, -COOEt, -COOPr, -COO-i-Pr, -COO-n-Bu, -COO-i-Bu, -COO-t-Bu, -CH₂COOMe, -CH₂CH₂COOMe, -CH₂CH₂CH₂COOMe и -CH₂CH₂CH₂CH₂COOMe);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ амидная группа (такая как -CO-NH₂, -CO-NMeH, -CO-NMe₂, -CO-NEtH, -CO-NEtMe, -CO-NEt₂, -CO-NPrH, -CO-NPrMe и -CO-NPrEt);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₇ аминокарбонильная группа (такая как -NH-CO-Me, -NH-CO-Et, -NH-CO-Pr, -NH-CO-Bu, -NH-CO-пентил, -NH-CO-гексил, -NH-CO-Ph, -NMe-CO-Me, -NMe-CO-Et, -NMe-CO-Pr, -NMe-CO-Bu, -NMe-CO-пентил, -NMe-CO-гексил, -NMe-CO-Ph;

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₇ алкокси- или арилокси-группа (такая как -OMe, -OEt, -OPr, -O-i-Pr, -O-n-Bu, -O-i-Bu, -O-t-Bu, -O-пентил, -O-гексил, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -O-Ph, -O-CH₂-Ph, -O-CH₂-(2,3 или 4)-F-Ph, -O-CH₂-(2,3 или 4)-Cl-Ph, -CH₂OMe, -CH₂OEt, -CH₂OPr, -CH₂OBu, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂OMe,

-CH₂CH₂CH₂CH₂OMe и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OMe);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная аминоксигруппа (такая как -OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NHMe, -OCH₂CH₂NMe₂, -OCH₂CH₂NHEt и -OCH₂CH₂NEt₂;

- замещенная или не замещенная сульфонильная группа (такая как -SO₂Me, -SO₂Et, -SO₂Pr, -SO₂iPr, -SO₂Ph, -SO₂-(2,3 или 4)-F-Ph, -SO₂-циклопропил, -SO₂CH₂CH₂OCH₃), -SO₂NH₂, -SO₂NHMe, -SO₂NMe₂, -SO₂NHEt, -SO₂NEt₂, -SO₂-пирролидин-N-ил, -SO₂-морфолин-N-ил, -SO₂NHCH₂OMe и -SO₂NHCH₂CH₂OMe;

- замещенная или не замещенная аминосульфонильная группа (такая как -NHSO₂Me, -NHSO₂Et, -NHSO₂Pr, -NHSO₂iPr, -NHSO₂Ph, -NHSO₂-(2,3 или 4)-F-Ph, -NHSO₂-циклопропил, -NHSO₂CH₂CH₂OCH₃);

- замещенная или не замещенная ароматическая группа (такая как Ph-, 2-F-Ph-, 3-F-Ph-, 4-F-Ph-, 2-Cl-Ph-, 3-Cl-Ph-, 4-Cl-Ph-, 2-Br-Ph-, 3-Br-Ph-, 4-Br-Ph-, 2-I-Ph-, 3-I-Ph-, 4-I-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-F₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Cl₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Br₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-I₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Me₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Et₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Pr₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Bu₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(CN)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(NO₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(NH₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(MeO)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(CF₃)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-F₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Cl₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Br₂-Ph-, 3,(4 или 5)-I₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Me₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Et₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Pr₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Bu₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CN)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NO₂)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NH₂)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(MeO)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CF₃)₂-Ph-, 2-Me-Ph-, 3-Me-Ph-, 4-Me-Ph-, 2-Et-Ph-, 3-Et-Ph-, 4-Et-Ph-, 2-Pr-Ph-, 3-Pr-Ph-, 4-Pr-Ph-, 2-Bu-Ph-, 3-Bu-Ph-, 4-Bu-Ph-, 2-(CN)-Ph-, 3-(CN)-Ph-, 4-(CN)-Ph-, 2-(NO₂)-Ph-, 3-(NO₂)-Ph-, 4-(NO₂)-Ph-, 2-(NH₂)-Ph-, 3-(NH₂)-Ph-, 4-(NH₂)-Ph-, 2-MeO-Ph-, 3-MeO-Ph-, 4-MeO-Ph-, 2-(NH₂-CO)-Ph-, 3-(NH₂-CO)-Ph-, 4-(NH₂-CO)-Ph-, 2-CF₃-Ph-, 3-CF₃-Ph-, 4-CF₃-Ph-, 2-CF₃O-Ph-, 3-CF₃O-Ph- и 4-CF₃O-Ph-); и

- насыщенная или ненасыщенная, замещенная или не замещенная гетероциклическая группа, включающая ароматическую гетероциклическую группу и/или не ароматическую гетероциклическую группу (такую как пиррол-1-ил, пиррол-2-ил, пиррол-3-ил, пиразол-1-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил, пиразол-5-ил, имидазол-1-ил, имидазол-2-ил, имидазол-4-ил, имидазол-5-ил, 1,2,3-триазол-1-ил, 1,2,3-триазол-4-ил, 1,2,3-триазол-5-ил, 1,2,4-триазол-1-ил, 1,2,4-триазол-3-ил, 1,2,4-триазол-5-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиридазин-3-ил, пиридазин-4-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, пиримидин-5-ил, пиразин-2-ил, пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 2-азапиперидин-1-ил, 2-азапиперидин-3-ил, 2-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-1-ил, 3-азапиперидин-2-ил, 3-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-5-ил, пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил, фуран-2-ил, фуран-3-ил, пиран-2-ил, пиран-3-ил, пиран-4-ил, 2-азапиран-2-ил, 2-азапиран-3-ил, 2-азапиран-4-ил, 2-азапиран-5-ил, 2-азапиран-6-ил, 3-азапиран-2-ил, 3-азапиран-4-ил, 3-азапиран-5-ил, 3-азапиран-6-ил, 4-азапиран-2-ил, 4-азапиран-3-ил, 4-азапиран-4-ил, 4-азапиран-5-ил, 4-азапиран-6-ил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, 2-азатетрагидрофуран-2-ил, 2-азатетрагидрофуран-3-ил, 2-азатетрагидрофуран-4-ил, 2-азатетрагидрофуран-5-ил, 3-азатетрагидрофуран-2-ил, 3-азатетрагидрофуран-3-ил, 3-азатетрагидрофуран-4-ил, 3-азатетрагидрофуран-5-ил, тетрагидропиран-2-ил, тетрагидропиран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-2-ил, 2-азатетрагидропиран-3-ил, 2-азатетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-5-ил, 2-

азатетрагидропиран-6-ил, 3-азатетрагидропиран-2-ил, 3-азатетрагидропиран-3-ил, 3-азатетрагидропиран-4-ил, 3-азатетрагидропиран-5-ил, 3-азатетрагидропиран-6-ил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, морфолин-4-ил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил, изотиазол-3-ил, изотиазол-4-ил, изотиазол-5-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил, тиопиран-2-ил, тиопиран-3-ил, тиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-2-ил, 2-азатиопиран-3-ил, 2-азатиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-5-ил, 2-азатиопиран-6-ил, 3-азатиопиран-2-ил, 3-азатиопиран-4-ил, 3-азатиопиран-5-ил, 3-азатиопиран-6-ил, 4-азатиопиран-2-ил, 4-азатиопиран-3-ил, 4-азатиопиран-4-ил, 4-азатиопиран-5-ил, 4-азатиопиран-6-ил, тиолан-2-ил, тиолан-3-ил, тиан-2-ил, тиан-3-ил, тиан-4-ил, оксазол-2-ил, оксазол-4-ил, оксазол-5-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-4-ил, изоксазол-5-ил, фуразан-3-ил, (1,3,4-оксадиазол)-2-ил, (1,3,4-оксадиазол)-5-ил, (1,2,4-оксадиазол)-3-ил, (1,2,4-оксадиазол)-5-ил; и тетразол-1-ил, тетразол-2-ил, тетразол-5-ил).

R^3, R^4, R^5, R^6 и R^{313} обычно каждый независимо выбирают из H, и группы, выбранной из следующих групп:

- галоген (такой как -F, -Cl, -Br и -I);
- нитрильная группа;
- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_6 алкильная группа (такая как Me, Et, Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, пентил и гексил);
- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_6 алкиларильная группа (такая как $-CH_2Ph$, $-CH_2(2,3 \text{ или } 4)F-Ph$, $-CH_2(2,3 \text{ или } 4)Cl-Ph$, $-CH_2(2,3 \text{ или } 4)Br-Ph$, $-CH_2(2,3 \text{ или } 4)I-Ph$, $-CH_2CH_2Ph$, $-CH_2CH_2CH_2Ph$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2Ph$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Ph$ и $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Ph$);
- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_6 галогенированная алкильная группа (такая как $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CBr_3$ и $-CH_2CI_3$);
- $-NH_2$ группа или замещенная или не замещенная линейная или разветвленная первичная, вторичная или третичная C_1 - C_6 аминовая группа (такая как $-NMeH$, $-NMe_2$, $-NEtH$, $-NEtMe$, $-NEt_2$, $-NPrH$, $-NPrMe$, $-NPrEt$, $-NPr_2$, $-NBuH$, $-NBuMe$, $-NBuEt$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NMeH$, $-CH_2NMe_2$, $-CH_2NEtH$, $-CH_2NEtMe$, $-CH_2NEt_2$, $-CH_2NPrH$, $-CH_2NPrMe$ и $-CH_2NPrEt$);
- замещенная или не замещенная аминоарильная группа (такая как $-NH-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ или } 4)F-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ или } 4)Cl-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ или } 4)Br-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ или } 4)I-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ или } 4)Me-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ или } 4)Et-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ или } 4)Pr-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ или } 4)Bu-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ или } 4)OMe-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ или } 4)OEt-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ или } 4)OPr-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ или } 4)OBu-Ph$, $-NH-2, (3,4,5 \text{ или } 6)F_2-Ph$, $-NH-2, (3,4,5 \text{ или } 6)Cl_2-Ph$, $-NH-2, (3,4,5 \text{ или } 6)Br_2-Ph$, $-NH-2, (3,4,5 \text{ или } 6)I_2-Ph$, $-NH-2, (3,4,5 \text{ или } 6)Me_2-Ph$, $-NH-2, (3,4,5 \text{ или } 6)Et_2-Ph$, $-NH-2, (3,4,5 \text{ или } 6)Pr_2-Ph$, $-NH-2, (3,4,5 \text{ или } 6)Bu_2-Ph$,
- замещенная или не замещенная циклическая аминовая или амидогруппа (такая как пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, морфолин-4-ил, 2-кетопирролидинил, 3-кетопирролидинил, 2-кетопиперидинил, 3-кетопиперидинил и 4-кетопиперидинил);
- замещенная или не замещенная циклическая C_3 - C_8 алкильная группа (такая как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил);

- -ОН или замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ спиртовая группа (такая как -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH(CH₃)OH, -CH(CH₂CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ группа карбоновой кислоты (такая как -COOH, -CH₂COOH, -CH₂CH₂COOH, -CH₂CH₂CH₂COOH, -CH₂CH₂CH₂CH₂COOH и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂COOH);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная карбонильная группа (такая как -(CO)Me, -(CO)Et, -(CO)Pr, -(CO)iPr, -(CO)nBu, -(CO)iBu, -(CO)tBu, -(CO)Ph, -(CO)CH₂Ph, -(CO)CH₂OH, -(CO)CH₂OCH₃, -(CO)CH₂NH₂, -(CO)CH₂NHMe, -(CO)CH₂NMe₂, -(CO)-циклопропил, -(CO)-1,3-эпоксипропан-2-ил; -(CO)NH₂, -(CO)NHMe, -(CO)NMe₂, -(CO)NHEt, -(CO)NEt₂, -(CO)-пирролидин-N-ил, -(CO)-морфолин-N-ил, -(CO)-пиперазин-N-ил, -(CO)-N-метилпиперазин-N-ил, -(CO)NHCH₂CH₂OH, -(CO)NHCH₂CH₂OMe, -(CO)NHCH₂CH₂NH₂, -(CO)NHCH₂CH₂NHMe и -(CO)NHCH₂CH₂NMe₂;

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ группа сложного эфира карбоновой кислоты (такая как -COOMe, -COOEt, -COOPr, -COO-i-Pr, -COO-n-Bu, -COO-i-Bu, -COO-t-Bu, -CH₂COOMe, -CH₂CH₂COOMe, -CH₂CH₂CH₂COOMe и -CH₂CH₂CH₂CH₂COOMe);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ амидная группа (такая как -CO-NH₂, -CO-NMeH, -CO-NMe₂, -CO-NEtH, -CO-NEtMe, -CO-NEt₂, -CO-NPrH, -CO-NPrMe и -CO-NPrEt);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₇ аминокарбонильная группа (такая как -NH-CO-Me, -NH-CO-Et, -NH-CO-Pr, -NH-CO-Bu, -NH-CO-пентил, -NH-CO-гексил, -NH-CO-Ph, -NMe-CO-Me, -NMe-CO-Et, -NMe-CO-Pr, -NMe-CO-Bu, -NMe-CO-пентил, -NMe-CO-гексил, -NMe-CO-Ph;

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₇ алкокси- или арилоксигруппа (такая как -OMe, -OEt, -OPr, -O-i-Pr, -O-n-Bu, -O-i-Bu, -O-t-Bu, -O-пентил, -O-гексил, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -O-Ph, -O-CH₂-Ph, -O-CH₂-(2,3 или 4)-F-Ph, -O-CH₂-(2,3 или 4)-Cl-Ph, -CH₂OMe, -CH₂OEt, -CH₂OPr, -CH₂OBu, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂CH₂OMe и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OMe);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная аминоксигруппа (такая как -OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NHMe, -OCH₂CH₂NMe₂, -OCH₂CH₂NHEt и -OCH₂CH₂NEt₂;

- замещенная или не замещенная сульфонильная группа (такая как -SO₂Me, -SO₂Et, -SO₂Pr, -SO₂iPr, -SO₂Ph, -SO₂-(2,3 или 4)-F-Ph, -SO₂-циклопропил, -SO₂CH₂CH₂OCH₃), -SO₂NH₂, -SO₂NHMe, -SO₂NMe₂, -SO₂NHEt, -SO₂NEt₂, -SO₂-пирролидин-N-ил, -SO₂-морфолин-N-ил, -SO₂NHCH₂OMe и -SO₂NHCH₂CH₂OMe;

- замещенная или не замещенная аминосульфонильная группа (такая как -NHSO₂Me, -NHSO₂Et, -NHSO₂Pr, -NHSO₂iPr, -NHSO₂Ph, -NHSO₂-(2,3 или 4)-F-Ph, -NHSO₂-циклопропил, -NHSO₂CH₂CH₂OCH₃);

- замещенная или не замещенная ароматическая группа (такая как Ph-, 2-F-Ph-, 3-F-

Ph-, 4-F-Ph-, 2-Cl-Ph-, 3-Cl-Ph-, 4-Cl-Ph-, 2-Br-Ph-, 3-Br-Ph-, 4-Br-Ph-, 2-I-Ph-, 3-I-Ph-, 4-I-Ph-,
 2,(3,4,5 или 6)-F₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Cl₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Br₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-I₂-Ph-,
 2,(3,4,5 или 6)-Me₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Et₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Pr₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Bu₂-Ph-,
 2,(3,4,5 или 6)-(CN)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(NO₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(NH₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или
 6)-(MeO)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(CF₃)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-F₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Cl₂-Ph-, 3,(4 или 5)-
 -Br₂-Ph-, 3,(4 или 5)-I₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Me₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Et₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Pr₂-Ph-, 3,(4
 или 5)-Bu₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CN)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NO₂)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NH₂)₂-Ph-, 3,(4
 или 5)-(MeO)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CF₃)₂-Ph-, 2-Me-Ph-, 3-Me-Ph-, 4-Me-Ph-, 2-Et-Ph-, 3-Et-Ph-,
 4-Et-Ph-, 2-Pr-Ph-, 3-Pr-Ph-, 4-Pr-Ph-, 2-Bu-Ph-, 3-Bu-Ph-, 4-Bu-Ph-, 2-(CN)-Ph-, 3-(CN)-Ph-,
 4-(CN)-Ph-, 2-(NO₂)-Ph-, 3-(NO₂)-Ph-, 4-(NO₂)-Ph-, 2-(NH₂)-Ph-, 3-(NH₂)-Ph-, 4-(NH₂)-Ph-,
 2-MeO-Ph-, 3-MeO-Ph-, 4-MeO-Ph-, 2-(NH₂-CO)-Ph-, 3-(NH₂-CO)-Ph-, 4-(NH₂-CO)-Ph-, 2-
 CF₃-Ph-, 3-CF₃-Ph-, 4-CF₃-Ph-, 2-CF₃O-Ph-, 3-CF₃O-Ph- и 4-CF₃O-Ph-);

- насыщенная или ненасыщенная, замещенная или не замещенная гетероциклическая
 группа, включая ароматическую гетероциклическую группу и/или не ароматическую
 гетероциклическую группу (такую как пиррол-1-ил, пиррол-2-ил, пиррол-3-ил, пиразол-
 1-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил, пиразол-5-ил, имидазол-1-ил, имидазол-2-ил, имидазол-
 4-ил, имидазол-5-ил, 1,2,3-триазол-1-ил, 1,2,3-триазол-4-ил, 1,2,3-триазол-5-ил, 1,2,4-
 триазол-1-ил, 1,2,4-триазол-3-ил, 1,2,4-триазол-5-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил,
 пиридин-4-ил, пиридазин-3-ил, пиридазин-4-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил,
 пиримидин-5-ил, пиразин-2-ил, пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил,
 пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 2-азапиперидин-1-
 ил, 2-азапиперидин-3-ил, 2-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-1-ил, 3-азапиперидин-
 2-ил, 3-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-5-ил, пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил, фуран-
 2-ил, фуран-3-ил, пиран-2-ил, пиран-3-ил, пиран-4-ил, 2-азапиран-2-ил, 2-азапиран-3-
 ил, 2-азапиран-4-ил, 2-азапиран-5-ил, 2-азапиран-6-ил, 3-азапиран-2-ил, 3-азапиран-4-
 ил, 3-азапиран-5-ил, 3-азапиран-6-ил, 4-азапиран-2-ил, 4-азапиран-3-ил, 4-азапиран-4-
 ил, 4-азапиран-5-ил, 4-азапиран-6-ил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, 2-
 азатетрагидрофуран-2-ил, 2-азатетрагидрофуран-3-ил, 2-азатетрагидрофуран-4-ил, 2-
 азатетрагидрофуран-5-ил, 3-азатетрагидрофуран-2-ил, 3-азатетрагидрофуран-3-ил, 3-
 азатетрагидрофуран-4-ил, 3-азатетрагидрофуран-5-ил, тетрагидропиран-2-ил,
 тетрагидропиран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-2-ил, 2-
 азатетрагидропиран-3-ил, 2-азатетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-5-ил, 2-
 азатетрагидропиран-6-ил, 3-азатетрагидропиран-2-ил, 3-азатетрагидропиран-3-ил, 3-
 азатетрагидропиран-4-ил, 3-азатетрагидропиран-5-ил, 3-азатетрагидропиран-6-ил,
 морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, морфолин-4-ил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил, изотиазол-
 3-ил, изотиазол-4-ил, изотиазол-5-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил, тиопиран-
 2-ил, тиопиран-3-ил, тиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-2-ил, 2-азатиопиран-3-ил, 2-
 азатиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-5-ил, 2-азатиопиран-6-ил, 3-азатиопиран-2-ил, 3-
 азатиопиран-4-ил, 3-азатиопиран-5-ил, 3-азатиопиран-6-ил, 4-азатиопиран-2-ил, 4-
 азатиопиран-3-ил, 4-азатиопиран-4-ил, 4-азатиопиран-5-ил, 4-азатиопиран-6-ил, тиолан-
 2-ил, тиолан-3-ил, тиан-2-ил, тиан-3-ил, тиан-4-ил, оксазол-2-ил, оксазол-4-ил, оксазол-
 5-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-4-ил, изоксазол-5-ил, фуразан-3-ил, (1,3,4-оксадиазол)
 -2-ил, (1,3,4-оксадиазол)-5-ил, (1,2,4-оксадиазол)-3-ил, (1,2,4-оксадиазол)-5-ил; и тетразол-
 1-ил, тетразол-2-ил, тетразол-5-ил);

и

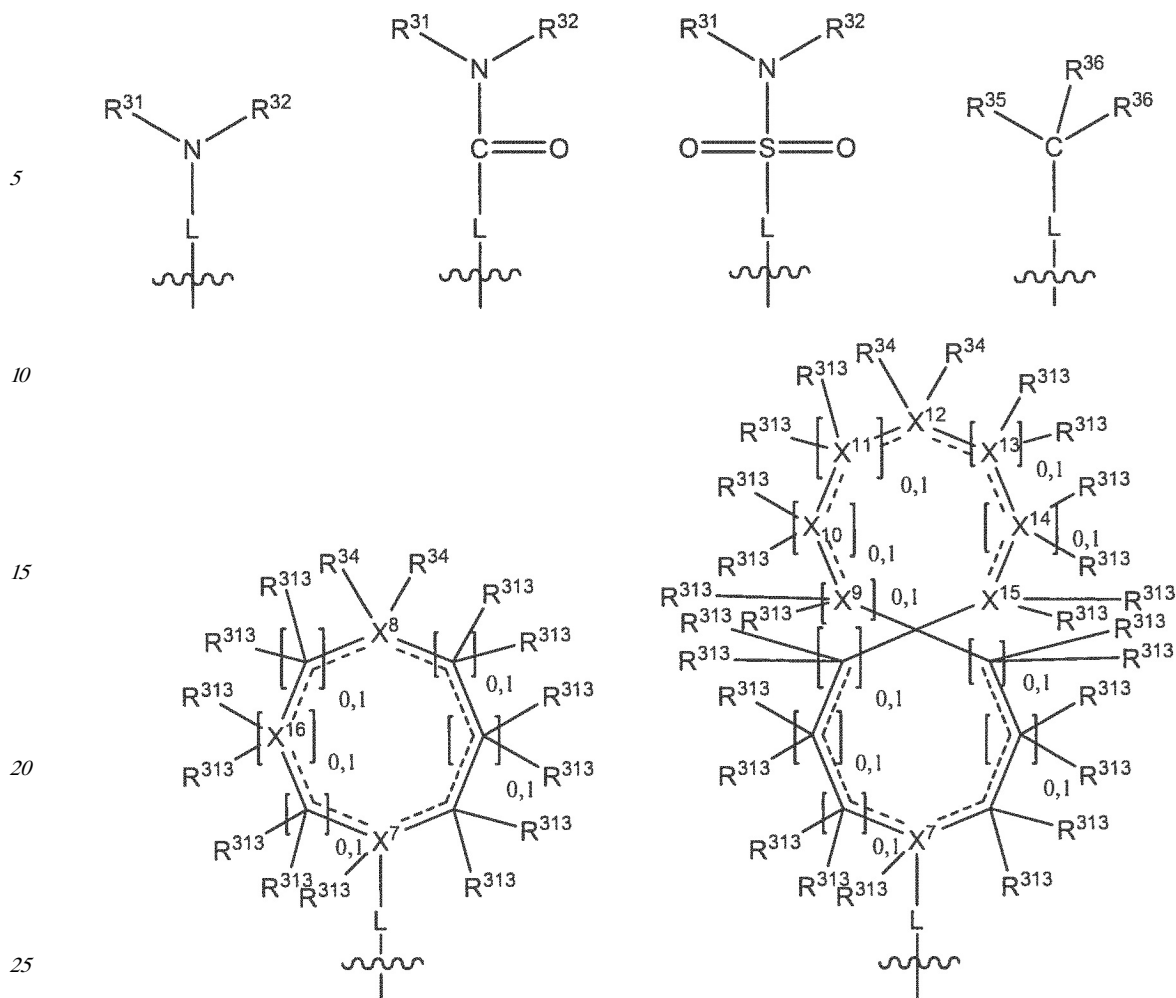
- если имеется две R³¹³ группы, присоединенные к одному и тому же атому, они

вместе могут образовывать группу, которая связана двойной связью с этим атомом (такую как карбонильная группа ($=O$) или алкеновая группа ($=C(R')_2$), где каждая из R' групп, одинаковые или разные, является H или органической группой, предпочтительно, H или прямой или разветвленной C_1 - C_6 алкильной группой), или две группы R^{313} на
 5 одном и том же атоме могут образовывать кольцо, предпочтительно, замещенное или не замещенное C_3 - C_6 насыщенное карбоциклическое кольцо вместе с атомом, в котором они присоединены (такое как замещенное или не замещенное циклопропильное кольцо или замещенное или не замещенное циклобутильное кольцо), где более предпочтительно,
 10 если две группы R^{313} находятся на атоме, соседнем к X^8 , или соседнем к X^{12} и/или соседнем к X^7 .

Более часто, если присутствуют, R^1 и R^2 независимо выбирают из H, замещенной или не замещенной C_1 - C_6 алкильной группы, $-NH_2$ группы и замещенной или не
 15 замещенной C_1 - C_6 аминогруппы и замещенной или не замещенной C_1 - C_6 алкоксигруппы.

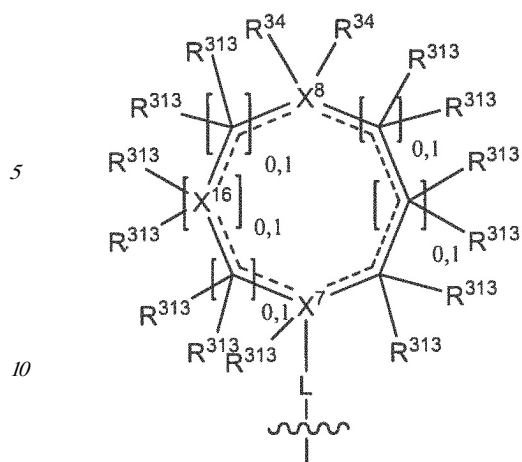
Более часто, R^1 и R^2 оба являются H. Более часто, если присутствуют, R^3 , R^5 и R^6 независимо выбирают из H, галогена (такого как -F, -Cl и -Br), замещенной или не замещенной C_1 - C_6 алкильной группы (такой как $-CF_3$ группа), $-NH_2$ группы и
 20 замещенной или не замещенной C_1 - C_6 аминогруппы, замещенной или не замещенной C_1 - C_6 алкоксигруппы и нитрильной группы. Более часто, R^4 выбирают из H, галогена (такого как -F, -Cl и Br), замещенной или не замещенной C_1 - C_6 алкильной группы (такой как $-CF_3$ группа), замещенной или не замещенной C_3 - C_6 циклоалкильной группы (такой
 25 как циклопропильная группа), замещенной или не замещенной C_1 - C_6 алкоксигруппы и нитрильной группы, и также обычно R^4 не является H. Более часто, каждый R^{313} выбирают из H, галогена (такого как -F и -Cl), замещенной или не замещенной C_1 - C_6 алкильной группы, $-NH_2$ группы и замещенной или не замещенной C_1 - C_6 аминогруппы,
 30 замещенной или не замещенной C_1 - C_6 алкоксигруппы, нитрильной группы, замещенной или не замещенной ароматической или алифатической циклической группы (такой как карбоциклическая группа или гетероциклическая группа, такая как замещенная или не замещенная фенильная группа). Обычно если две группы R^{313} на одном и том же атоме образуют кольцо, такое кольцо, как уже описано выше, которое обычно может быть
 35 C_3 - C_6 насыщенным карбоциклическим кольцом, таким как циклопропильное кольцо или циклобутильное кольцо. В определенных вариантах, если присутствуют (и не являются группой Y) все R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^{313} являются H, или один из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 , который не является Y, не является H, и все R^{313} являются H.
 40

Как было указано выше, группа Y имеет следующую формулу:

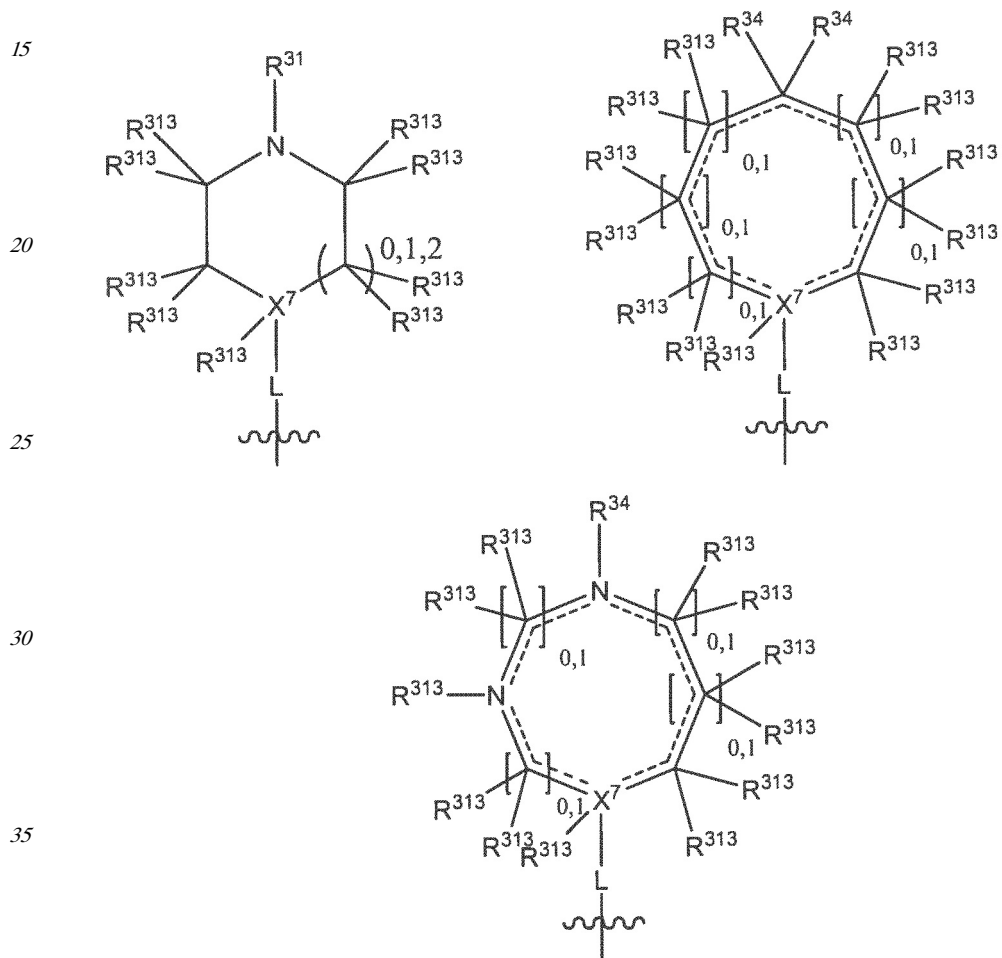


где L может присутствовать или отсутствовать и может быть любой замещенной или не замещенной органической связующей группой; R^{31} и R^{32} могут быть одинаковыми или разными, и их выбирают из H и замещенной или незамещенной органической группы; каждый из R^{34} , одинаковые или разные, выбирают из H и замещенной или незамещенной органической группы; R^{35} выбирают из замещенной или незамещенной спиртовой группы или простой эфирной группы; каждый из R^{36} , одинаковые или разные, выбирают из H и замещенной или незамещенной органической группы; X^7 выбирают из C и N; каждая связь, представленная пунктирной линией, может присутствовать или отсутствовать; и каждый R^{313} , одинаковые или разные, выбирают из H и замещенной или незамещенной органической группы.

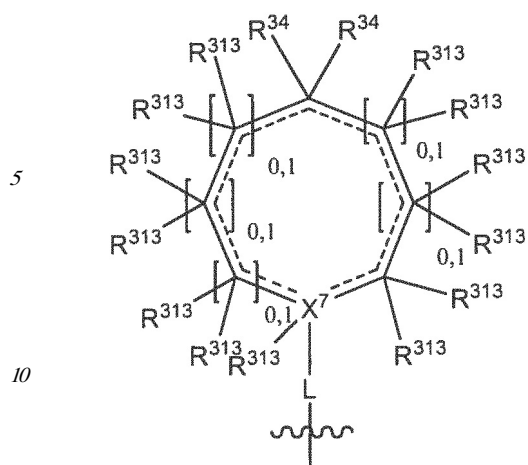
Следующая группа Y:



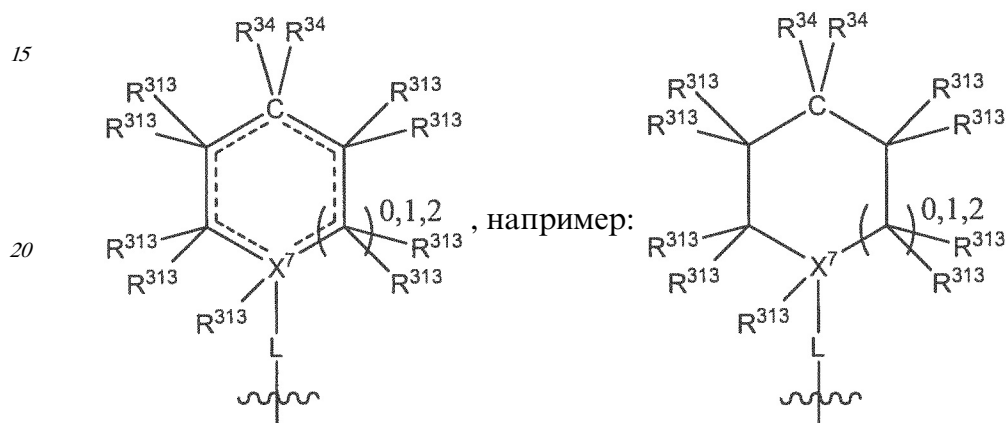
обычно является группой, имеющей одну из следующих формул:



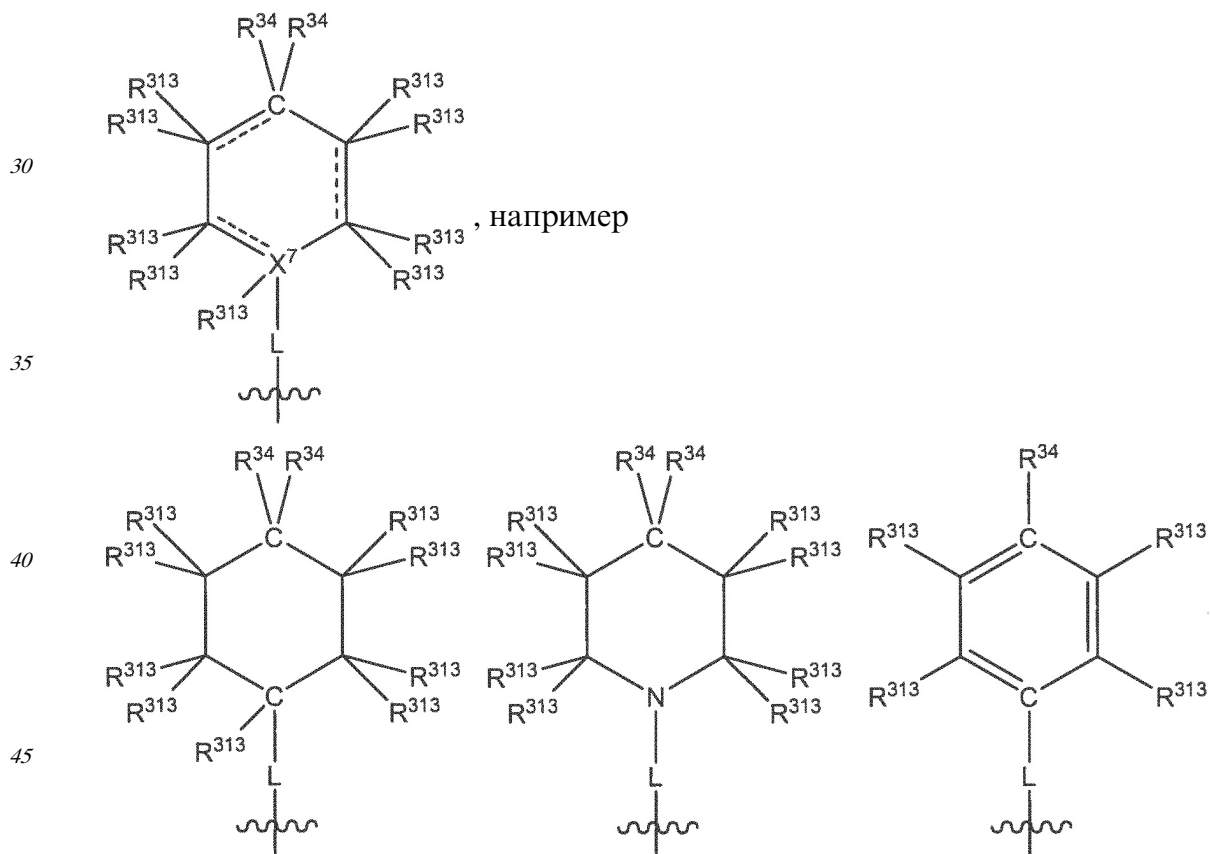
В свою очередь, следующая группа Y:



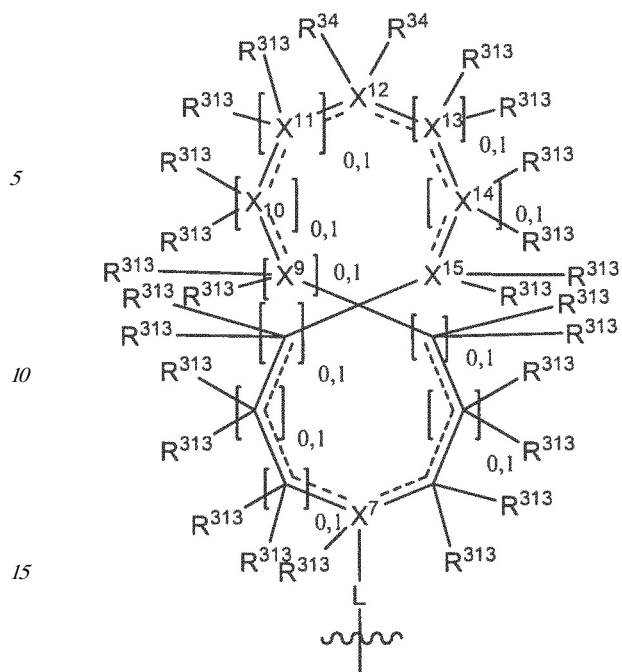
более предпочтительно является группой, имеющей одну из следующих формул:



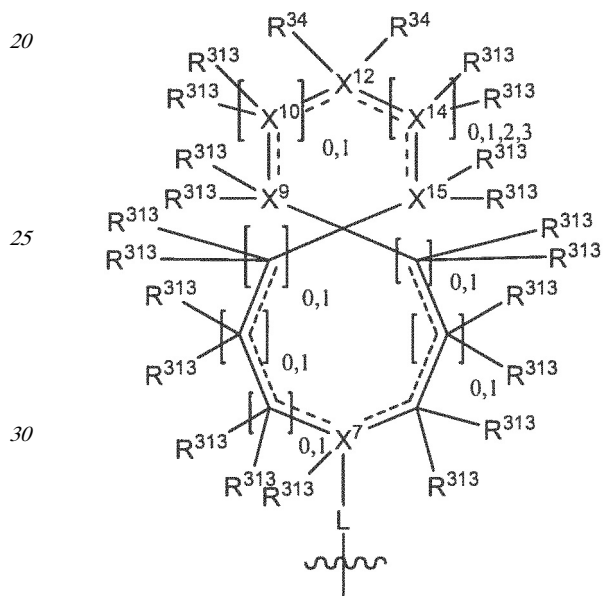
и, более предпочтительно, группой, имеющей одну из следующих формул:



Следующая группа Y:



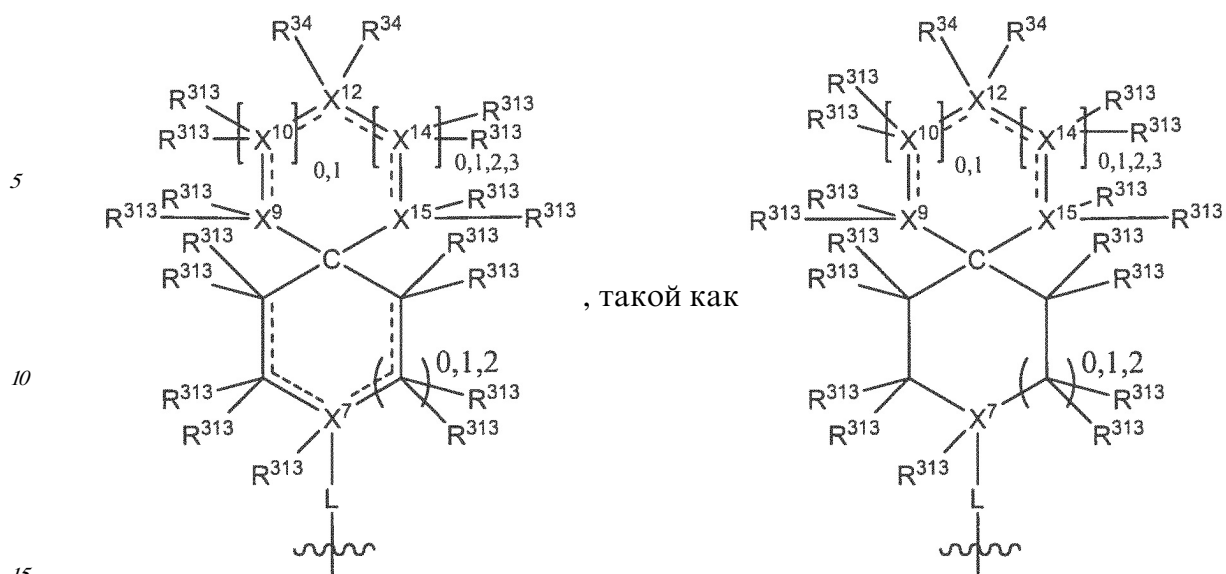
обычно является группой, имеющей следующую формулу:



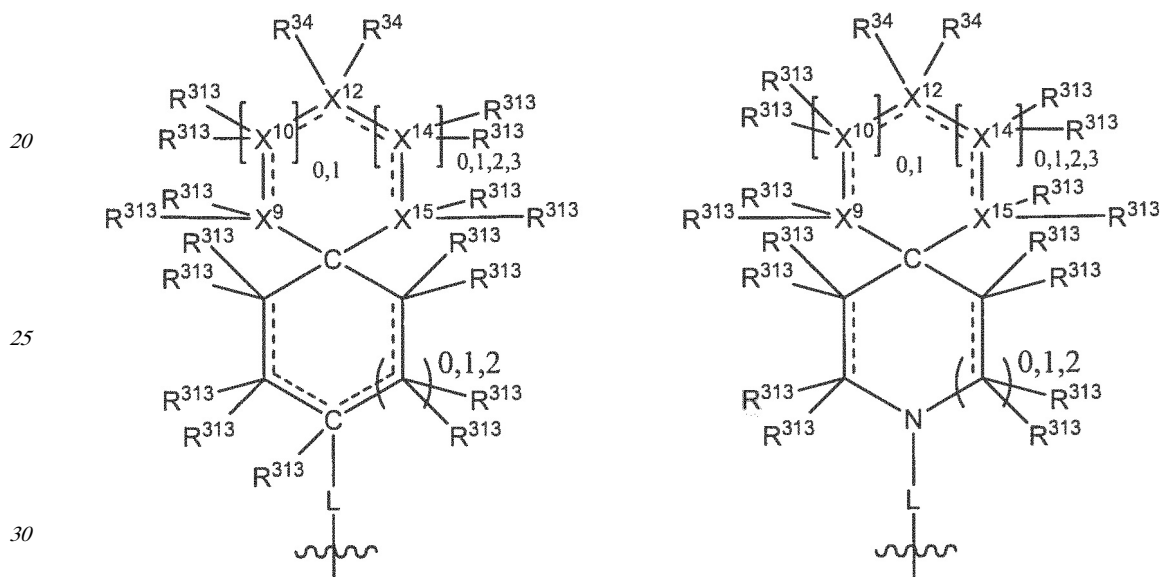
35 и более предпочтительно, группой, имеющей одну из следующих формул:

40

45

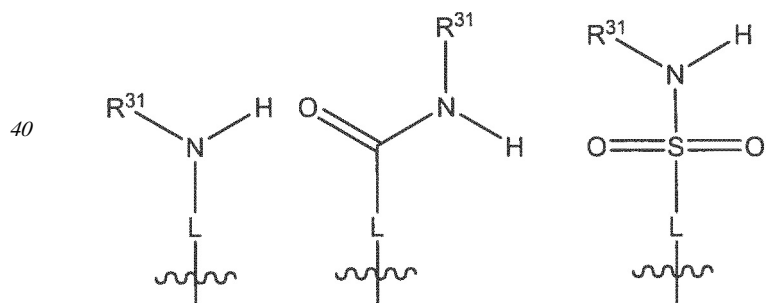


и еще более предпочтительно, группой, имеющей одну из следующих формул:

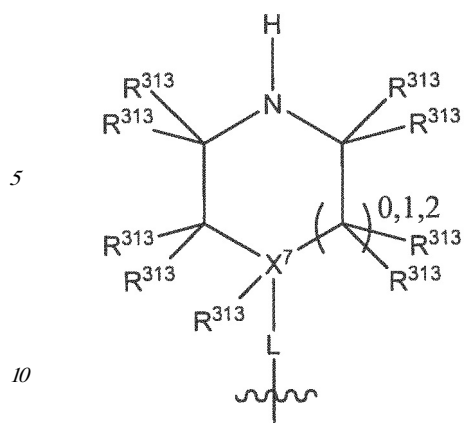


В данном контексте, любая группа может быть связующей группой при условии, что она способна соединять систему колец с остатком группы Y. Обычно связующая группа является двухвалентной, но она может быть трехвалентной или

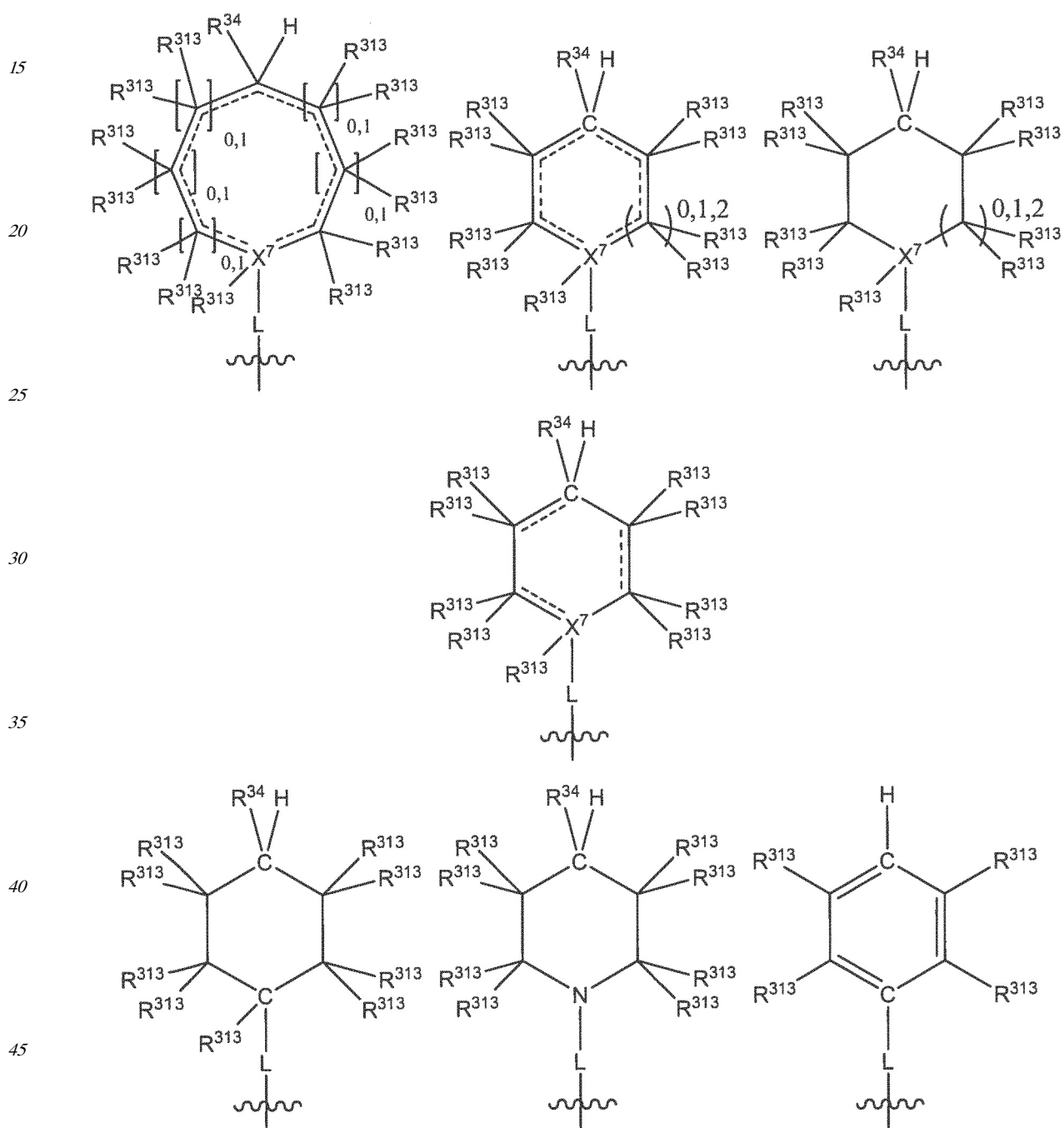
35 четырехвалентной в некоторых вариантах. В некоторых типовых вариантах, R³² является H:



или R³¹ является H:



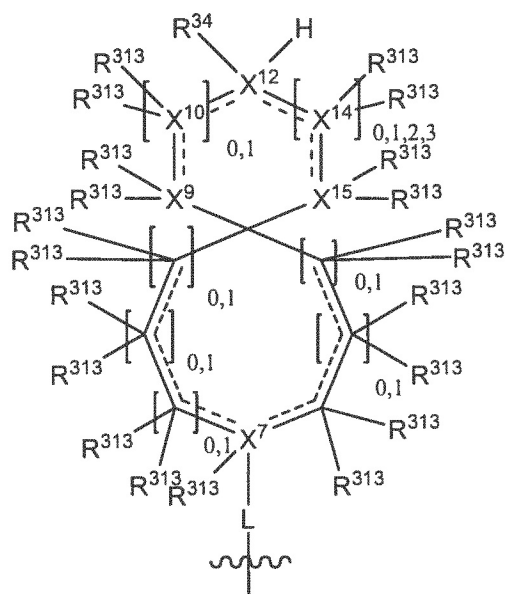
или, по крайней мере, один R^{34} является H:



5

10

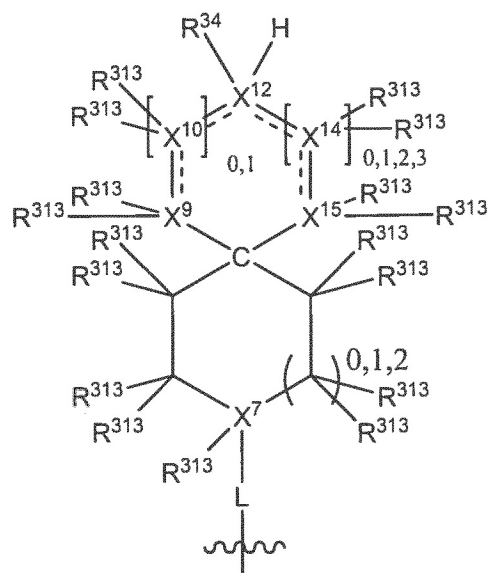
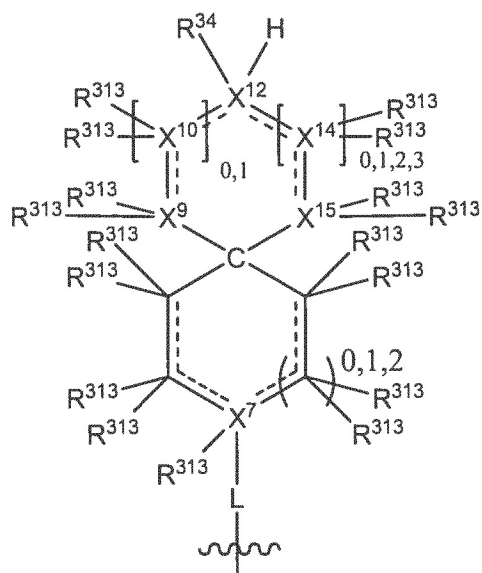
15



20

25

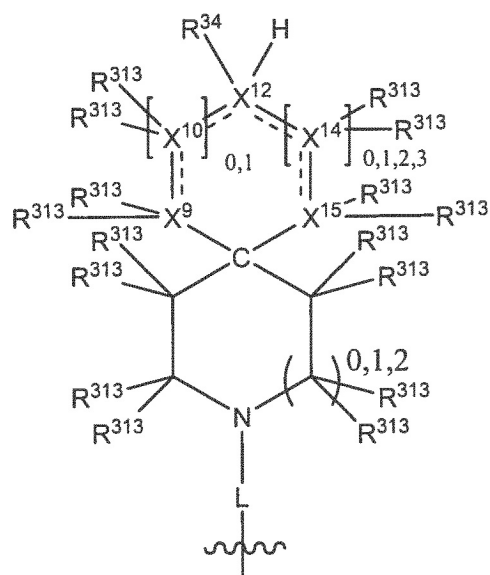
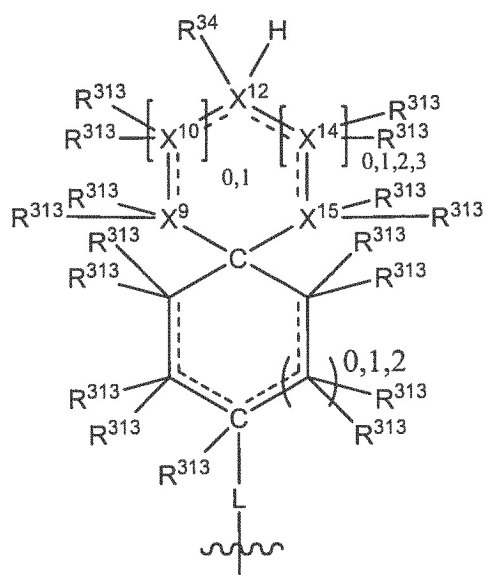
30



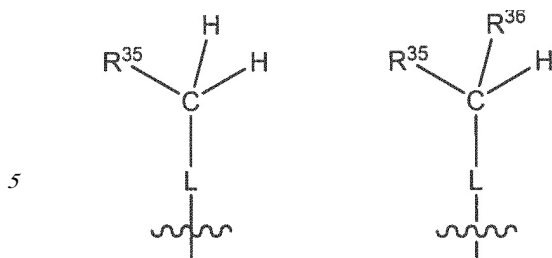
35

40

45



или один или оба R³⁶ является H:

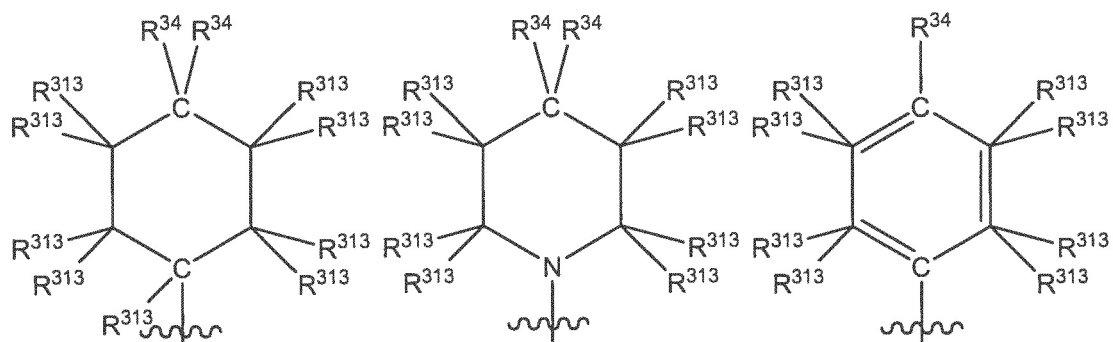
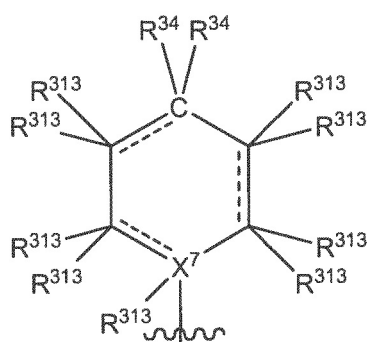
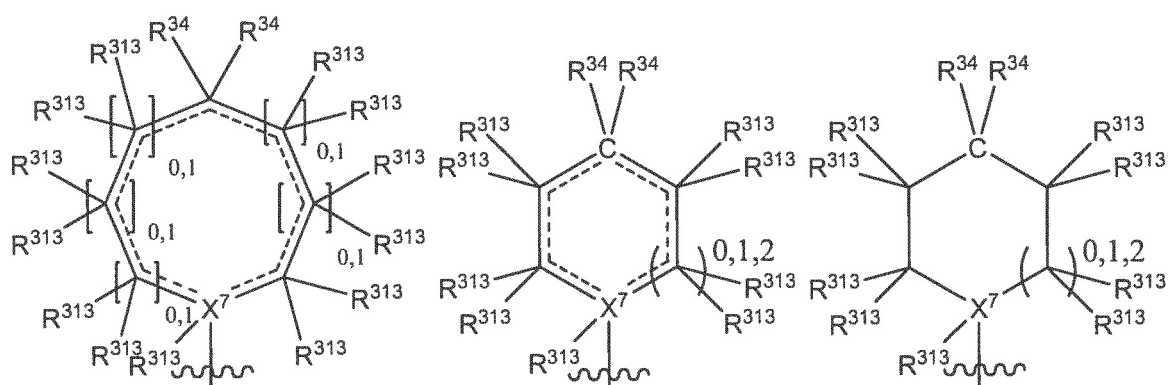
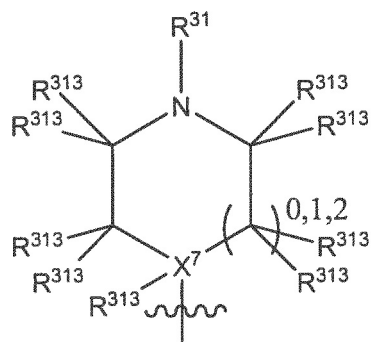
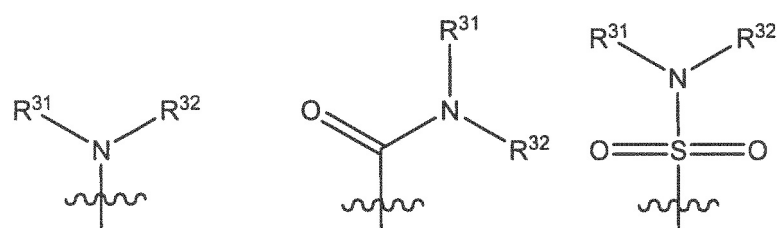


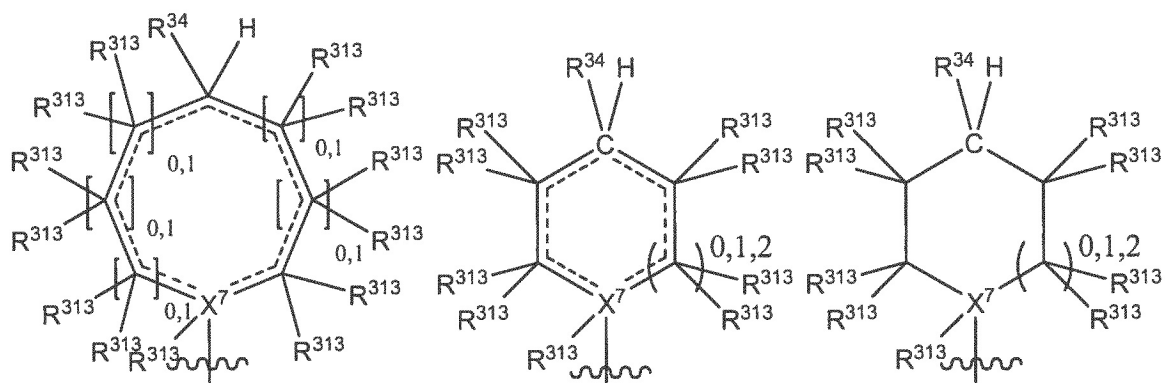
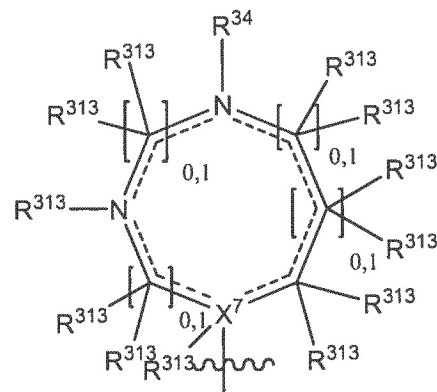
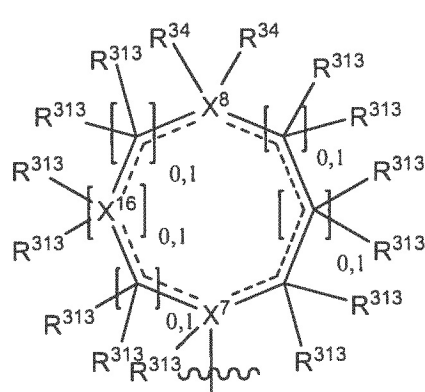
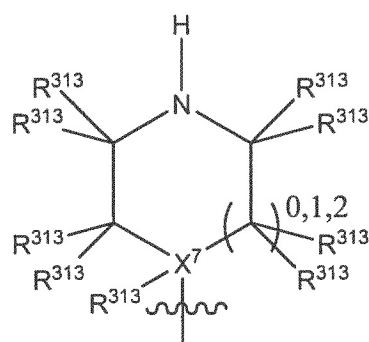
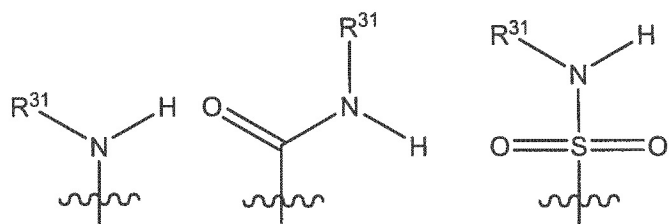
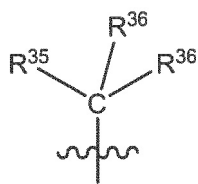
В типовых вариантах присутствует одна группа Y , но не исключено, что в некоторых случаях может присутствовать множество групп Y , например, 2 или более групп Y , или 3 или более групп Y , или 4 или более групп Y . При условии, что, по крайней мере, один из R^5 и R^6 является Y , любой один или более из R^3 , R^4 , R^5 и R^6 может содержать дополнительную группу Y . Таким образом, R^3 может содержать группу Y . R^4 может содержать группу Y . R^5 может содержать группу Y . R^6 может содержать группу Y .

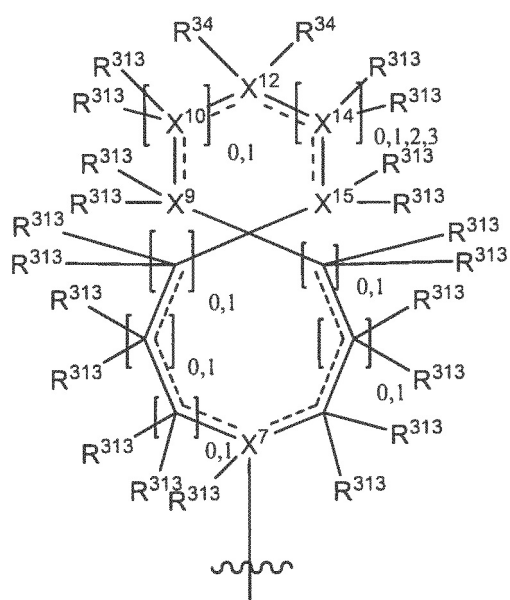
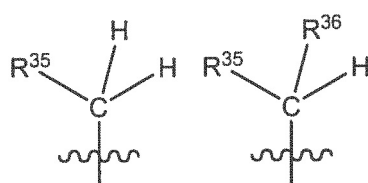
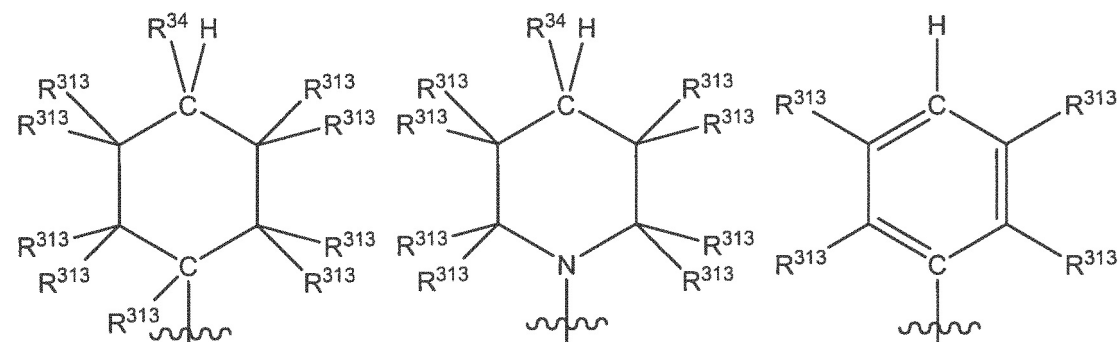
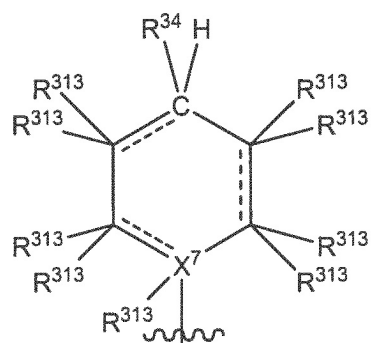
Как указано выше, в типовых вариантах группа L может присутствовать или отсутствовать. Если присутствует, L является линкерной группой, присоединяющей Y к системе колец. L особенно не ограничена, при условии, что функция молекулы не ухудшается. Следовательно, могут применяться любые связующие группы, известные в области органической химии. Обычно L является двухвалентная группа, подходящая для связывания системы колец с группой Y. В таких вариантах, L, например, может содержать замещенную или не замещенную C₁-C₇ алкиленовую группу (такую как -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)CH₂-, -C(CH₃)₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂- и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), или C₁-C₇ двухвалентную алкоксигруппу (такую как -OCH₂-, -OCH₂CH₂-, -OCH₂CH₂CH₂-, -O-CH(CH₃)CH₂-, -OC(CH₃)₂-, -OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, -OCH(CH₃)CH₂CH₂-, -OCH(CH₃)CH(CH₃)-, -OCH(CH₂CH₃)CH₂-, -OC(CH₃)₂CH₂-, -OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, -OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, -OCHF-, -OCF₂-, -О-фенилен-, -О-CH₂-фенилен-, -О-CH₂-(2,3 или 4)-F-фенилен-, -О-CH₂-(2,3 или 4)-Cl-фенилен-, -CH₂OCH₂-, -CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂OCH₂-, -CH₂CH₂CH₂OCH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂OCH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OCH₂-, -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-. Альтернативно, L может быть атомом -O- или -N(R³²)- группой (такой как -NH- группа).

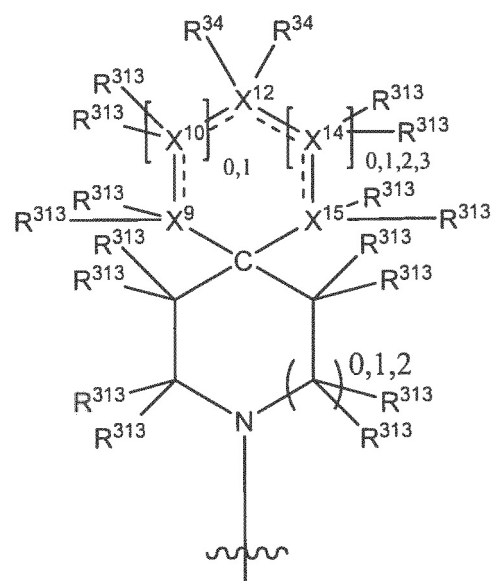
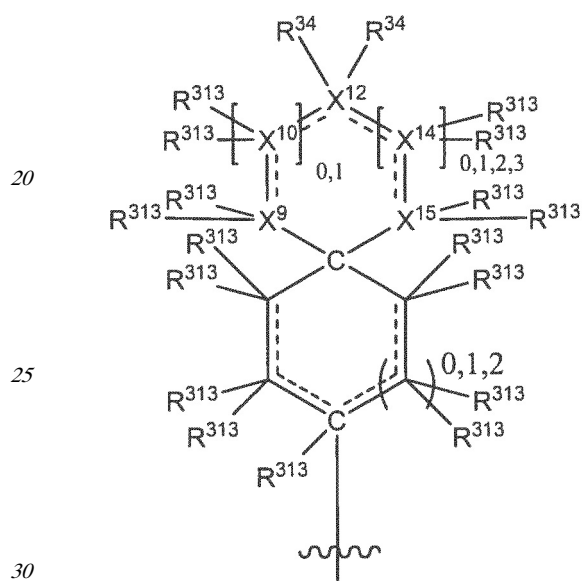
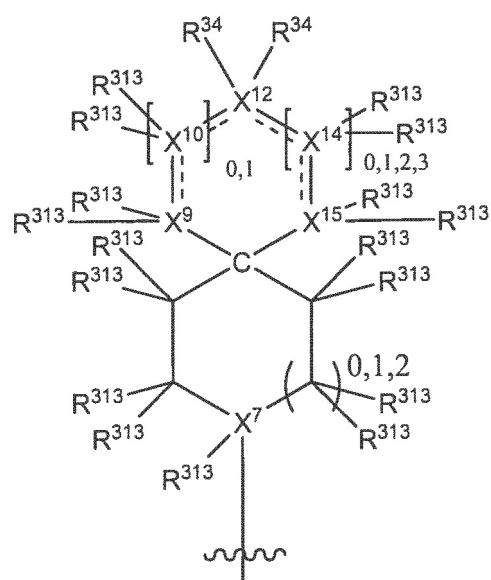
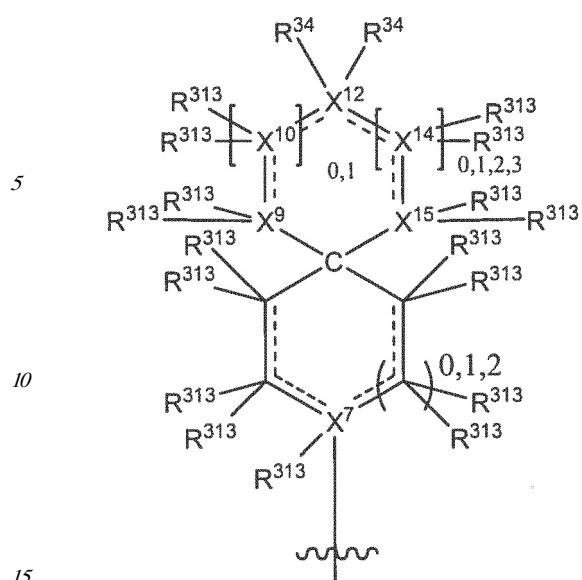
Группа Y обычно содержит аминокарбонильную группу, карбониламиногруппу, аминосульфонильную группу, сульфонаминогруппу, замещенную или не замещенную пиперидинильную группу, замещенную или не замещенную пиперазинильную группу, замещенную или не замещенную спиртовую группу, замещенную или не замещенную простую эфирную группу и/или насыщенную или ненасыщенную, замещенную или не замещенную карбоциклическую группу, такую как замещенная или не замещенная циклогексильная группа или замещенная или не замещенная фенильная группа. Обычно атом N в указанной выше формуле для Y образует amino часть этих групп, хотя не исключено, что атом N не является amino частью этих групп.

В некоторых таких типовых вариантах L отсутствует и Y может быть выбран из следующих групп:





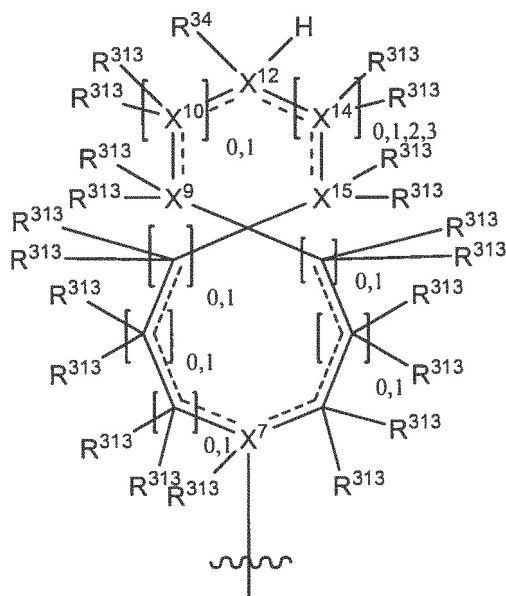




5

10

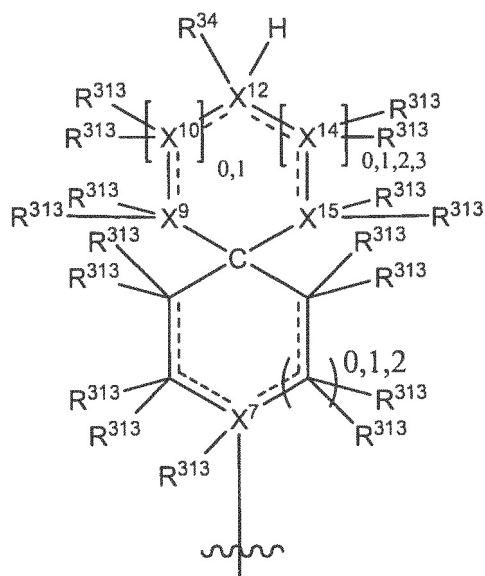
15



20

25

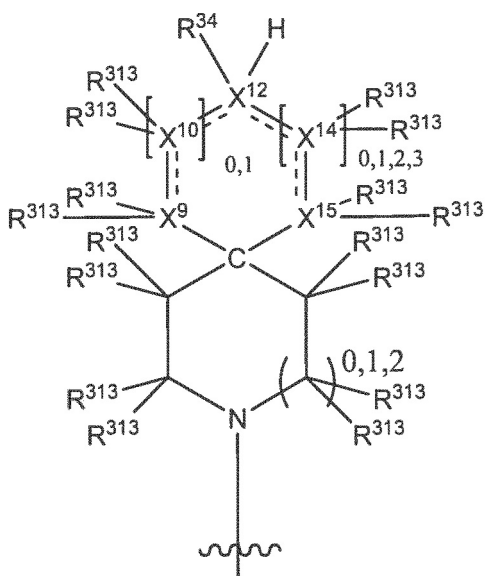
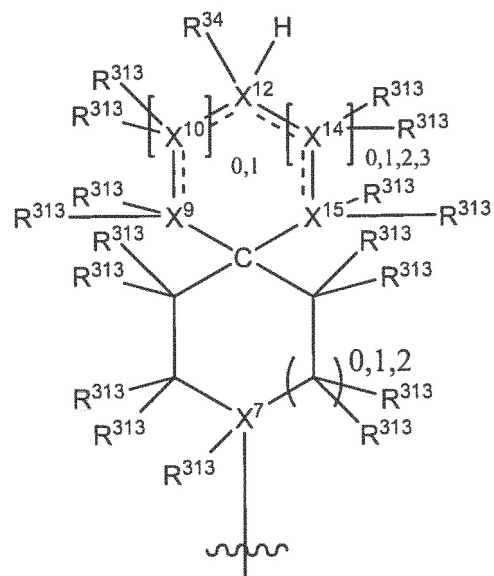
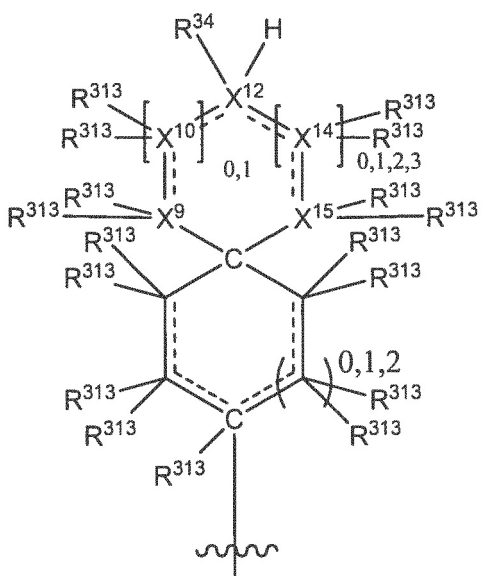
30



35

40

45

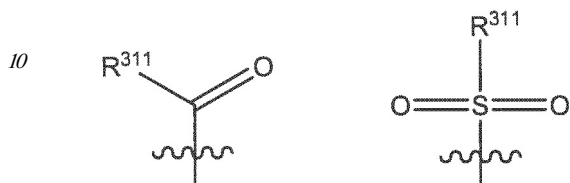


Альтернативно, аминокарбонильная группа или аминосульфонильная группа может

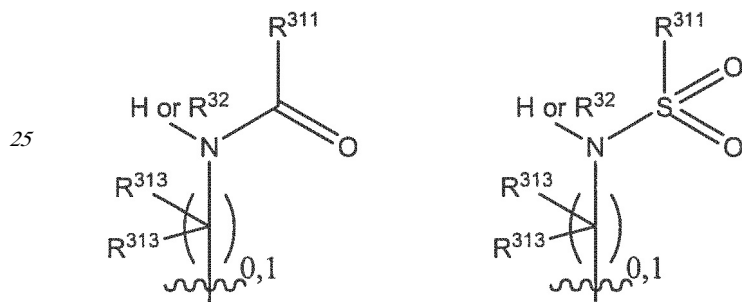
присутствовать, если R^{31} (или R^{32}) содержит карбонильную группу или сульфонильную группу, или карбонильная или сульфонильная группа может присутствовать, если, по крайней мере, один R^{34} содержит карбонильную группу или сульфонильную группу.

Таким образом, обычно, но не исключительно, карбонильная группа или сульфонильная группа присоединена к атому N и, если присутствует, обычно к атому N группы Y.

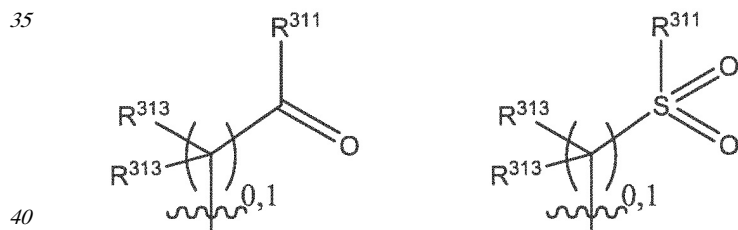
Например, в определенных вариантах, R^{31} (или R^{32}) или, по крайней мере, один R^{34} может содержать следующие группы:



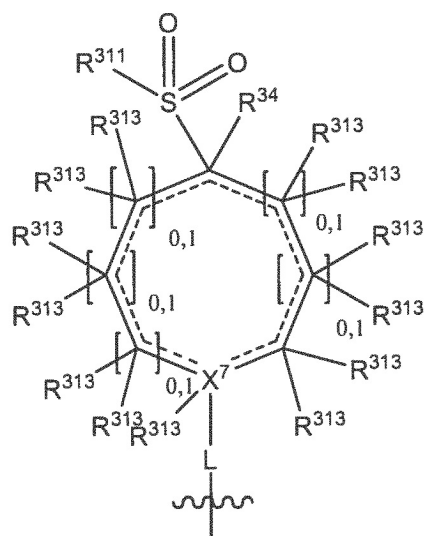
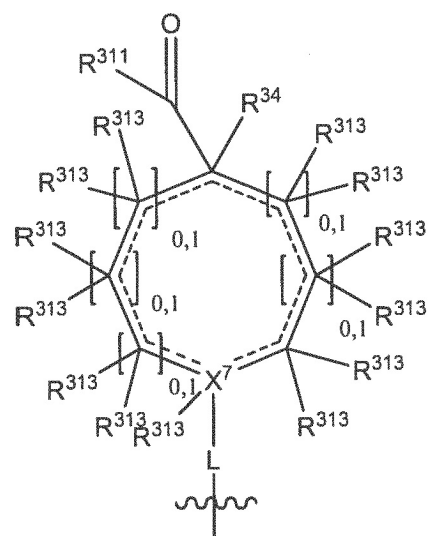
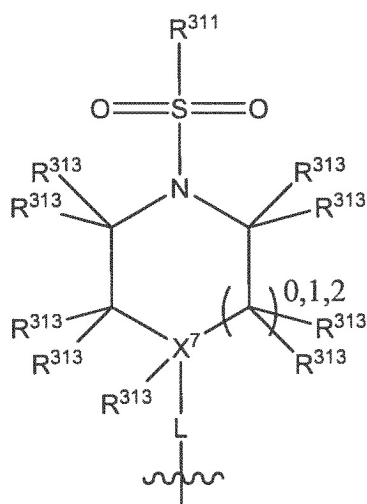
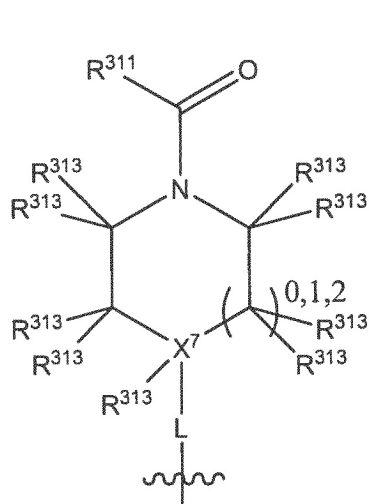
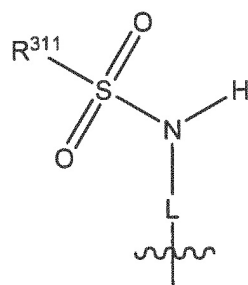
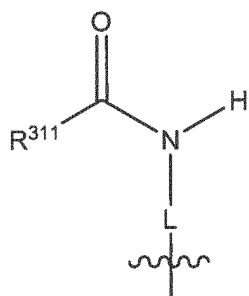
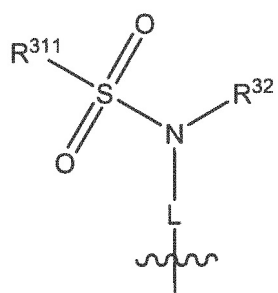
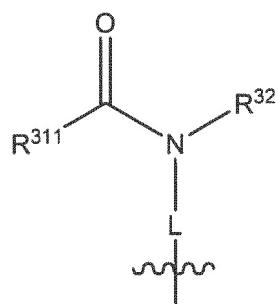
В случае R^{34} должно быть понятно, из вышесказанного, что в некоторых случаях атом N отсутствует. Однако, в других случаях, N может присутствовать с образованием аминокарбонильной или аминосульфонильной группы. Более того, в случае R^{34} , дополнительный атом углерода (который может быть замещенным или не замещенным) может присутствовать между аминокарбонильной (или аминосульфонильной) группой и кольцом. Таким образом, R^{34} , в некоторых случаях, может содержать группу, имеющую одну из следующих формул:

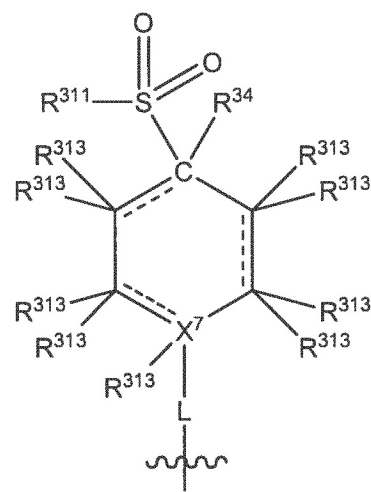
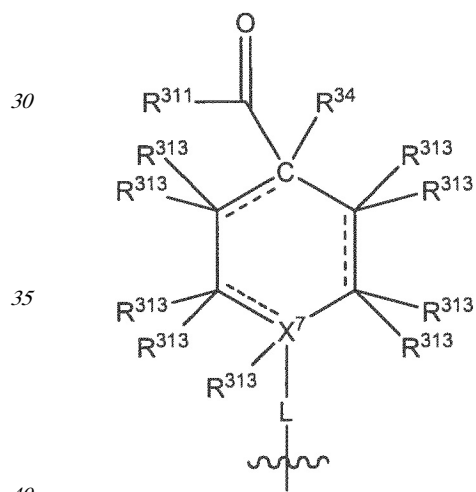
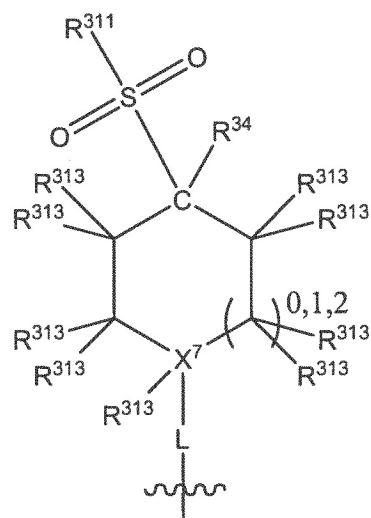
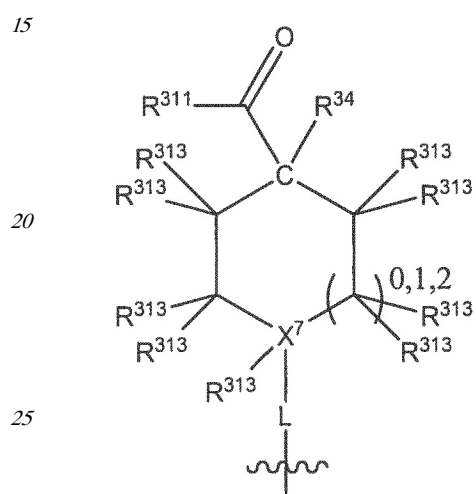
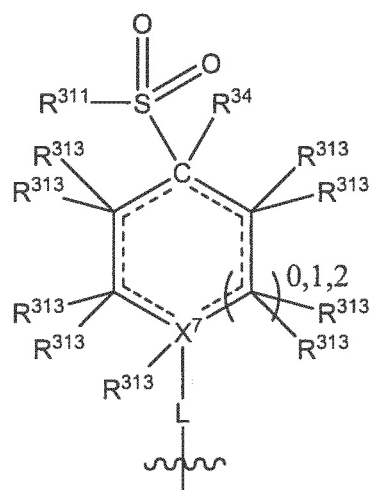
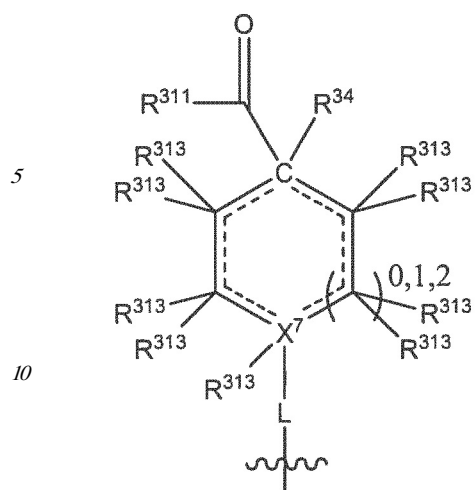


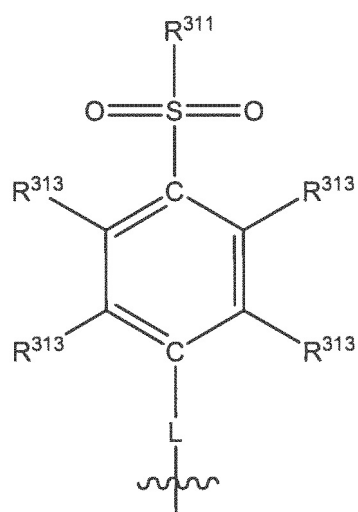
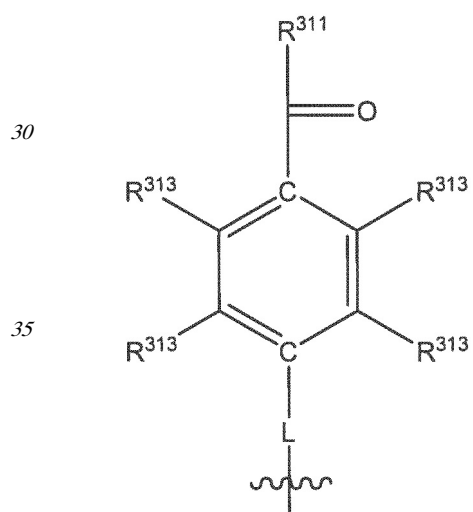
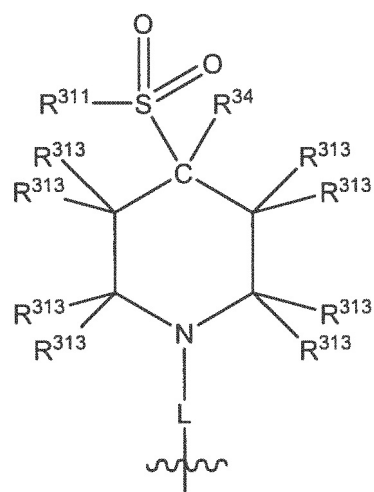
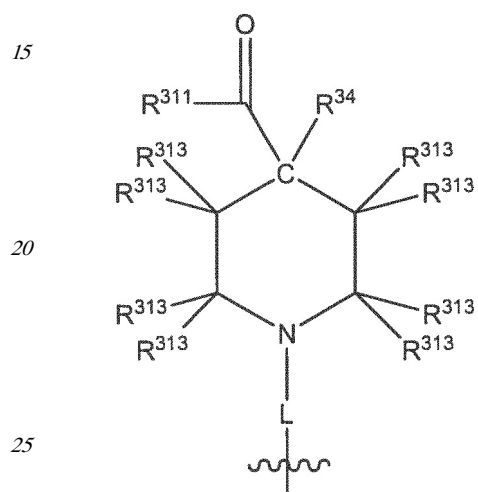
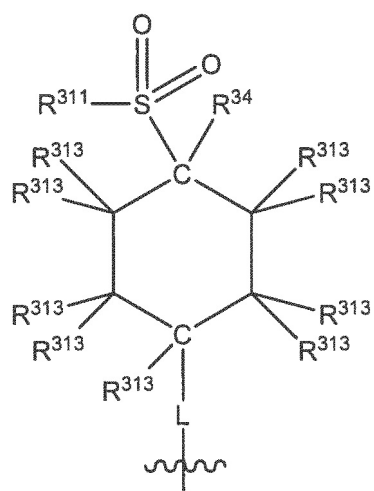
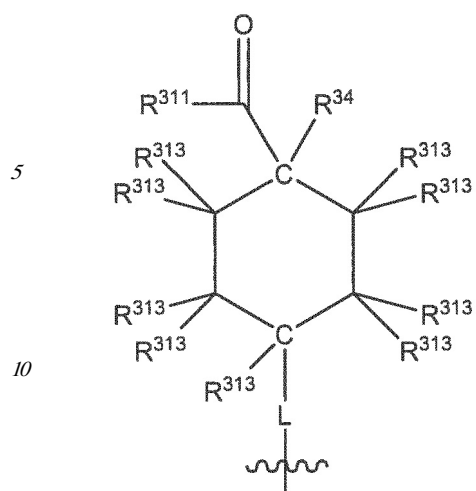
В указанных выше формулах, R^{311} выбирают из H и замещенной или незамещенной органической группы. В некоторых случаях, N(H или R^{32}) группа в этих группах может отсутствовать так, что R^{34} может, в некоторых случаях, содержать группу, имеющую одну из следующих формул:

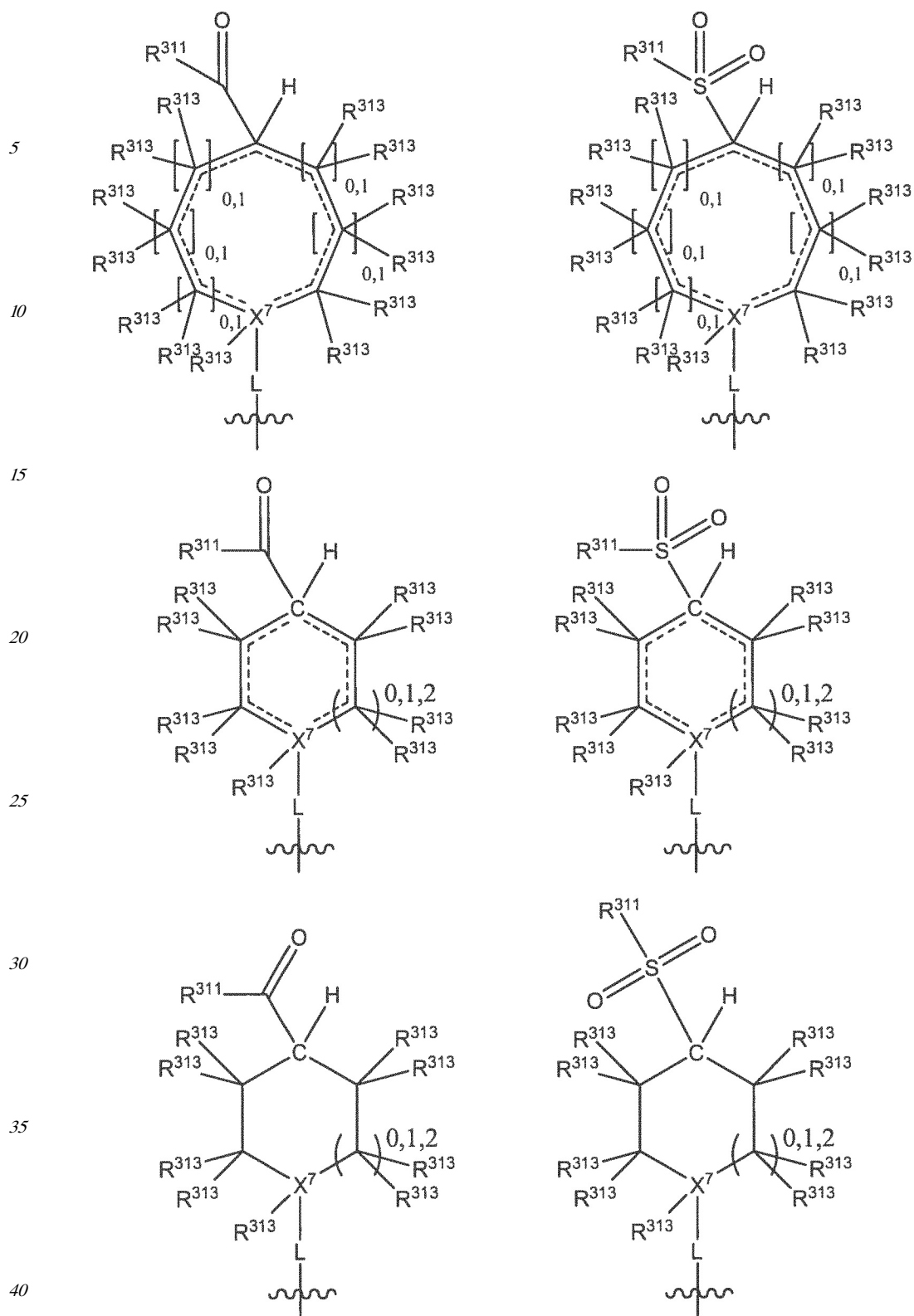


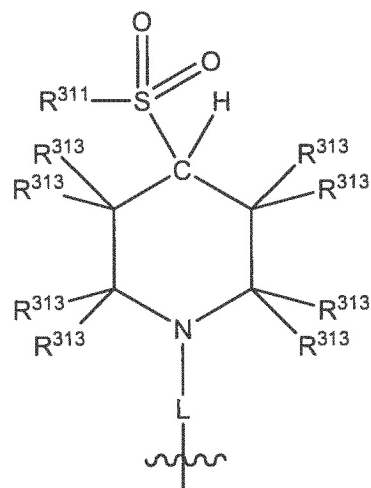
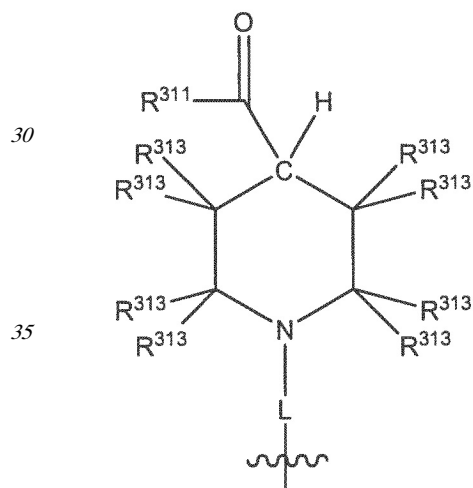
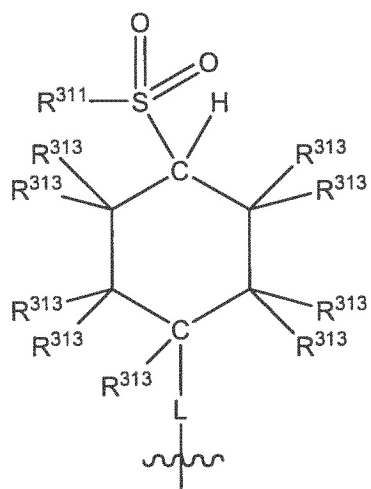
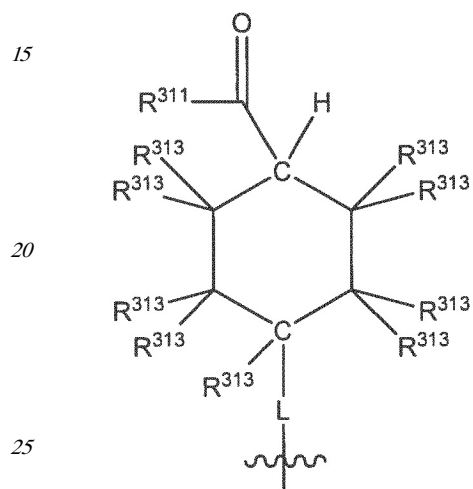
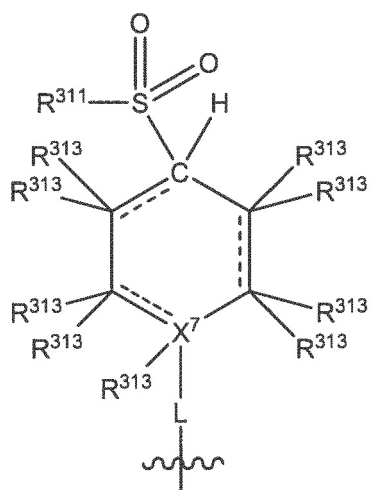
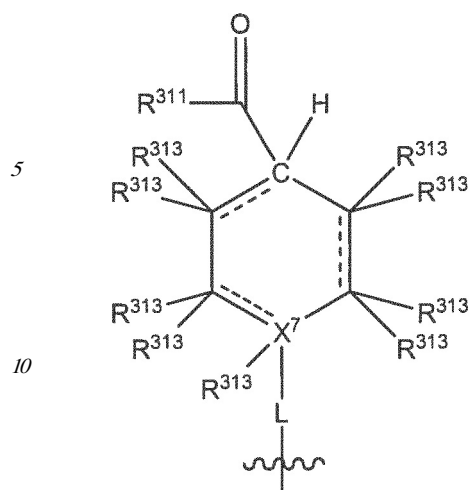
Следовательно, группу Y обычно выбирают из следующих:

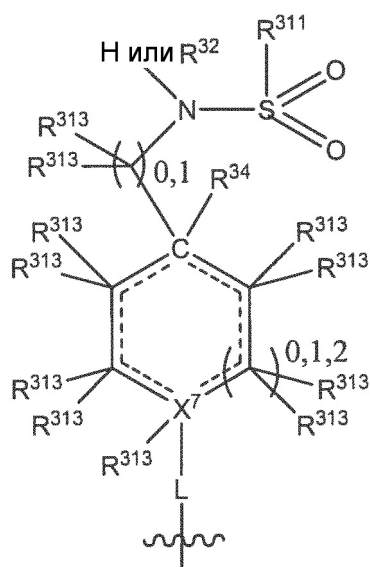
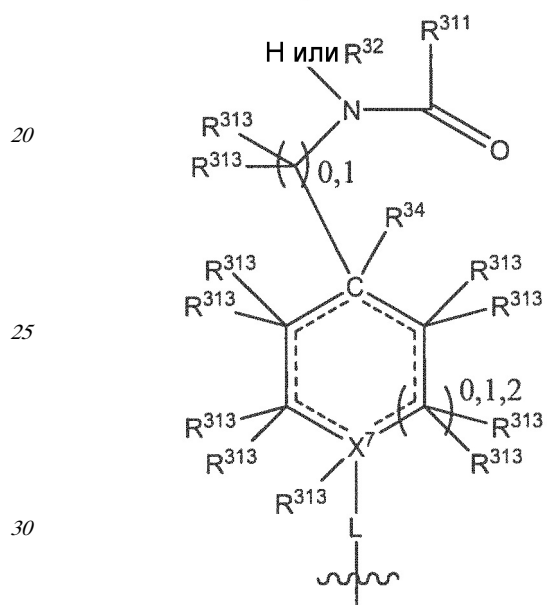
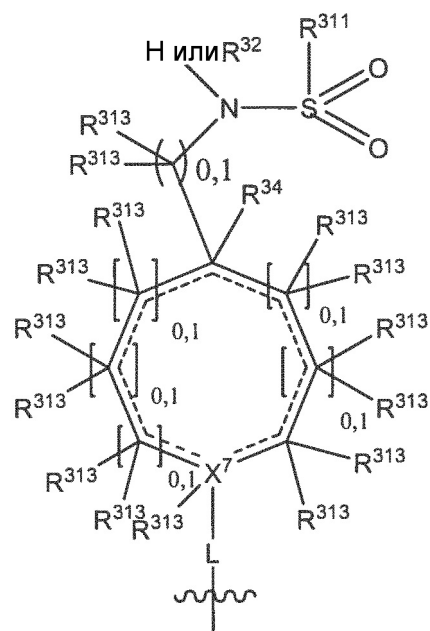
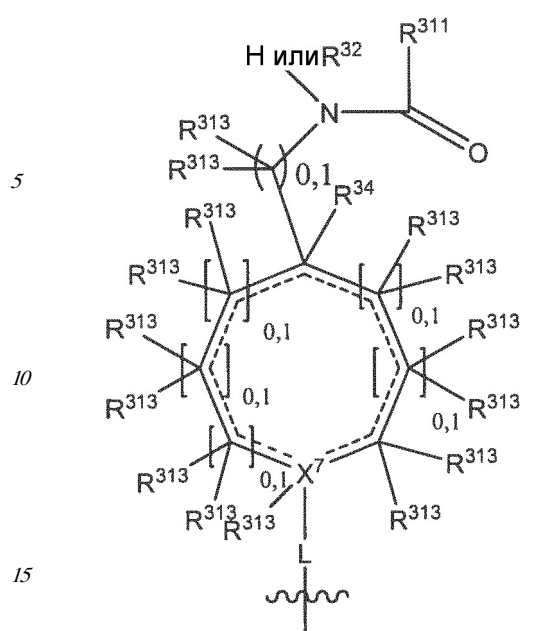


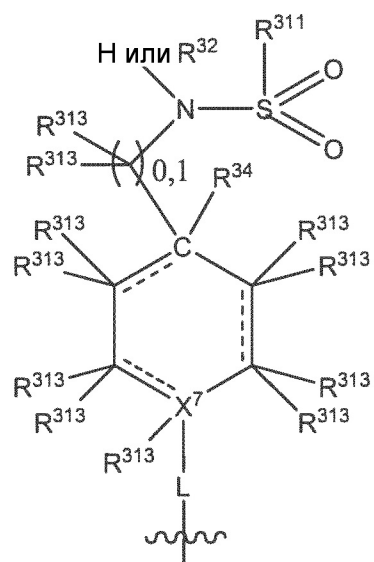
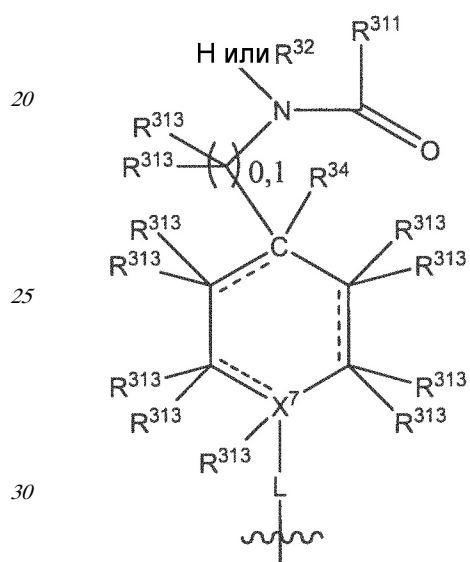
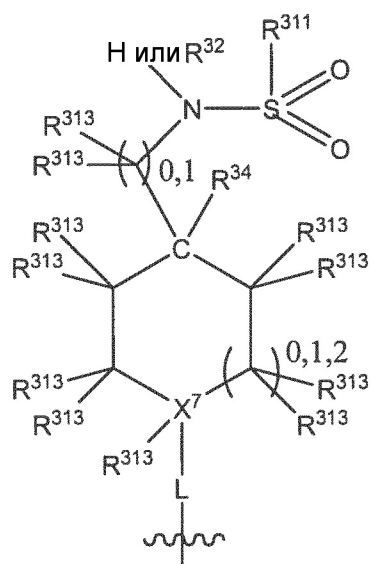
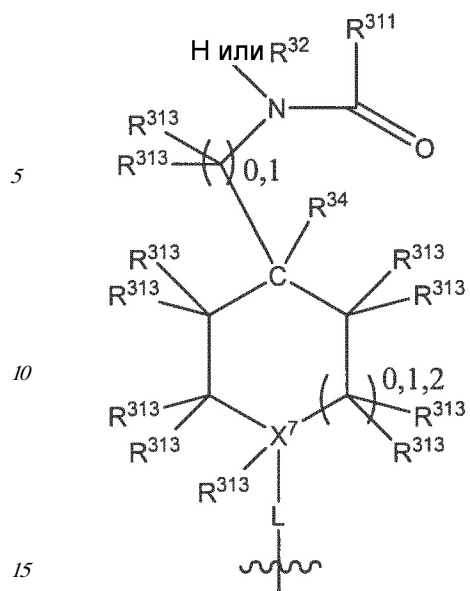


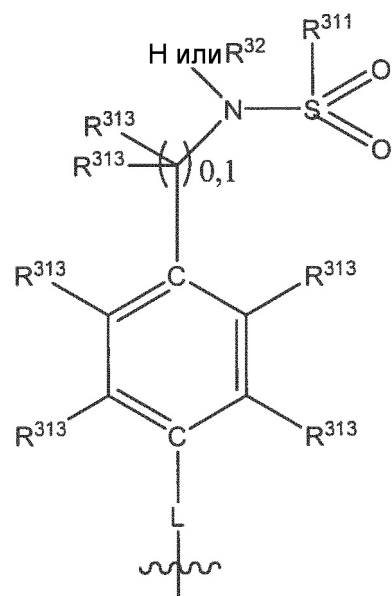
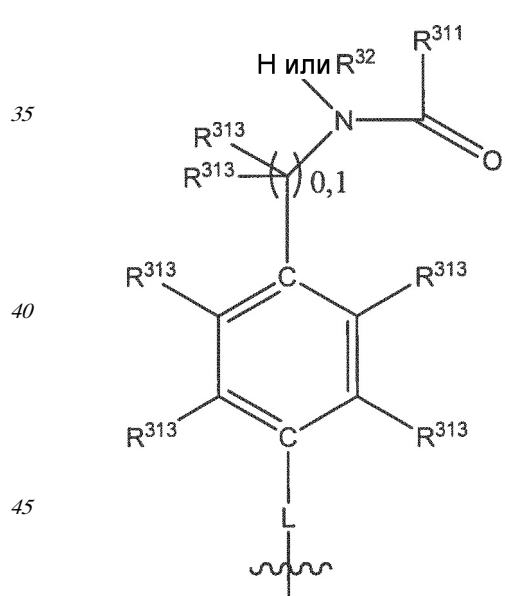
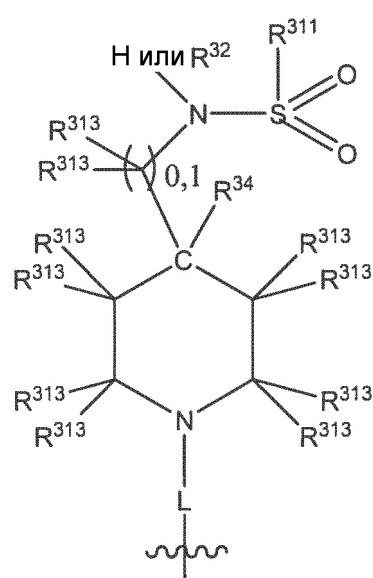
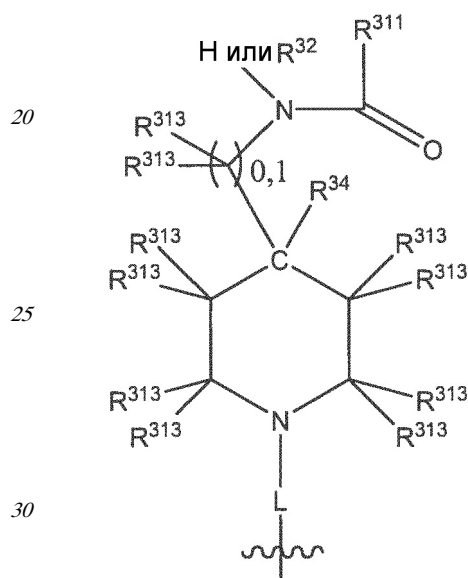
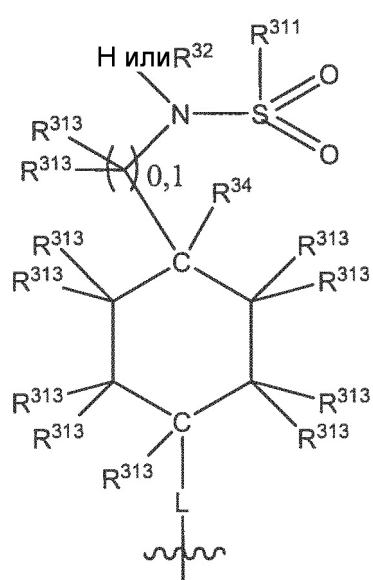
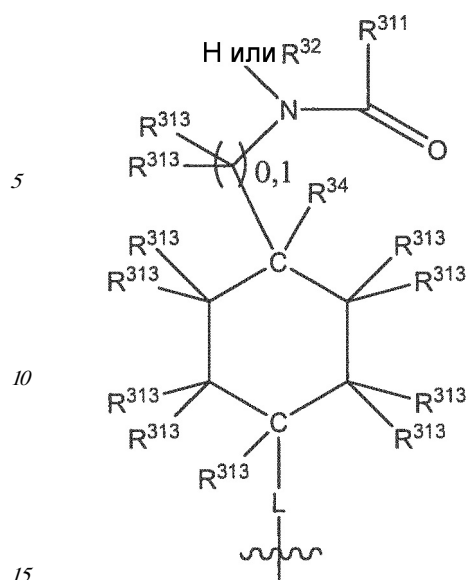


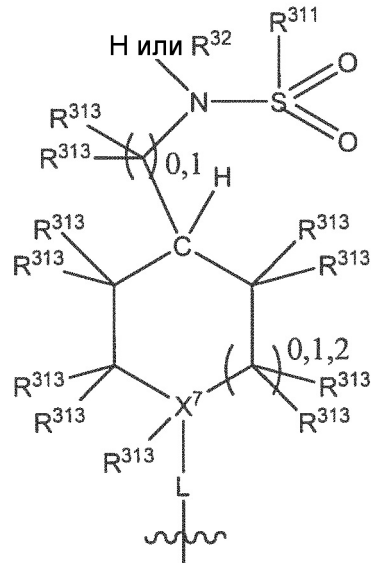
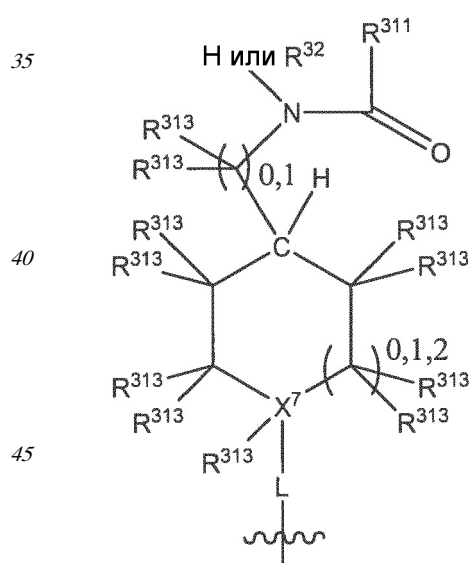
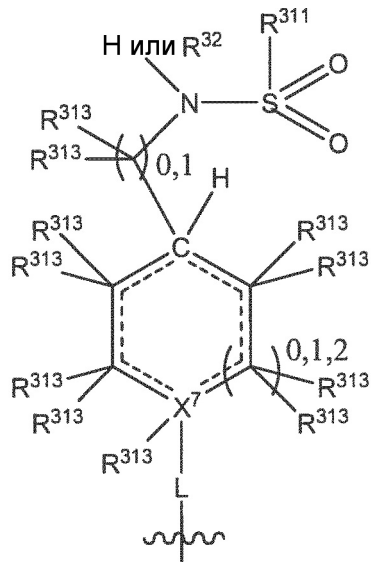
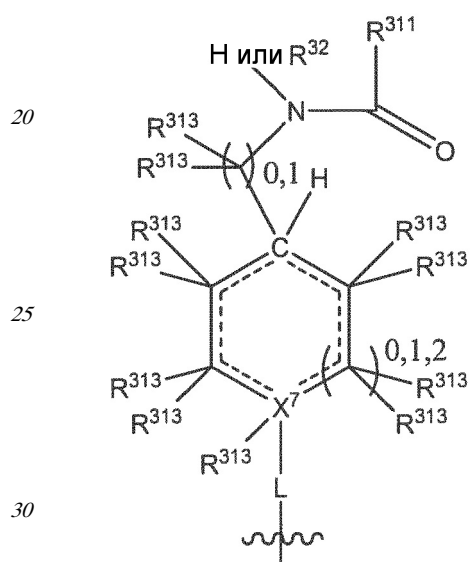
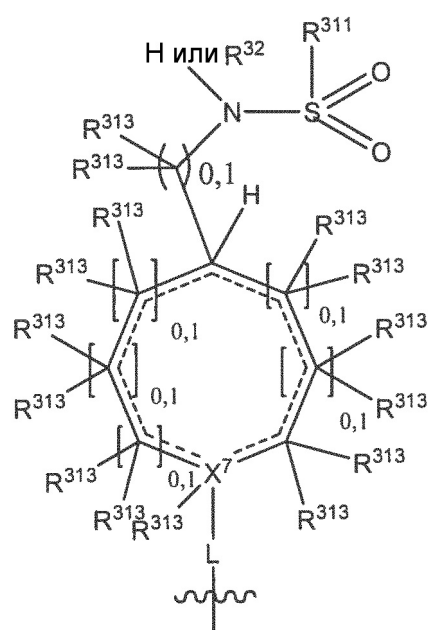
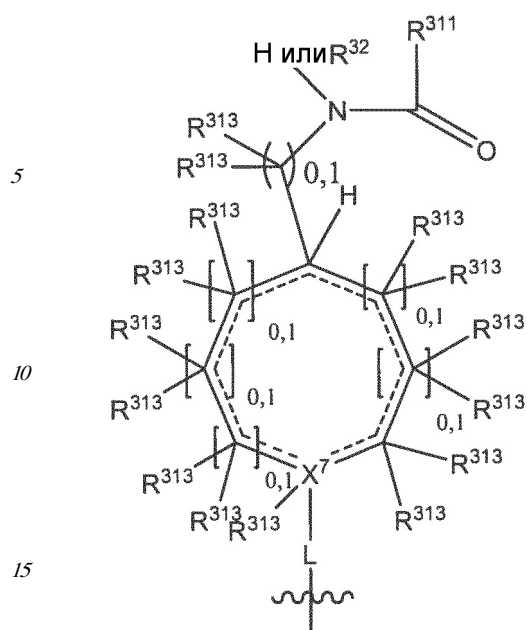


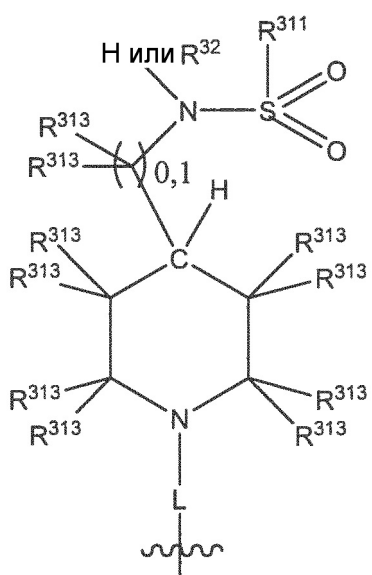
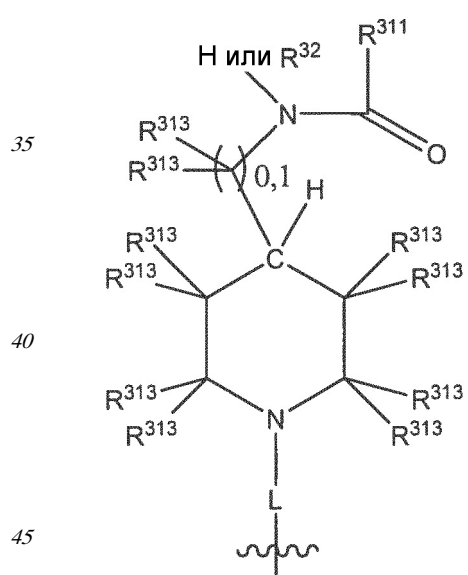
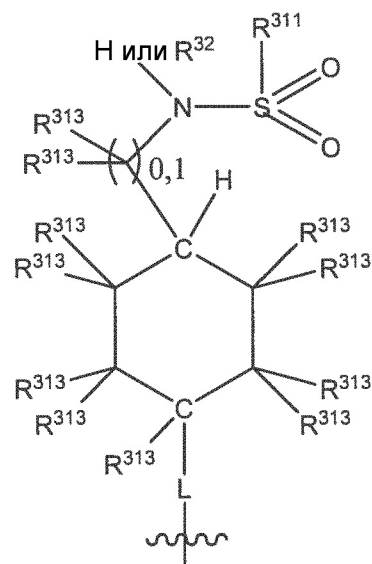
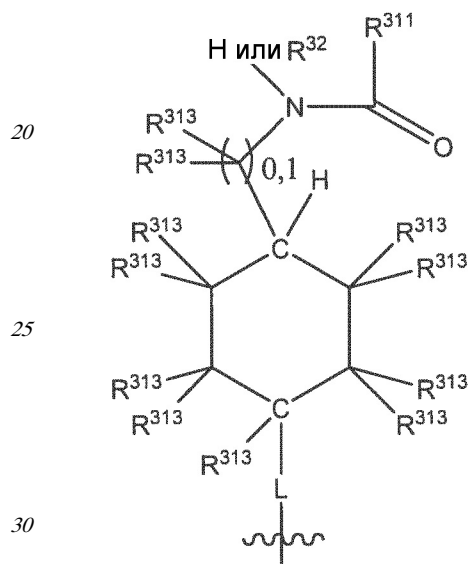
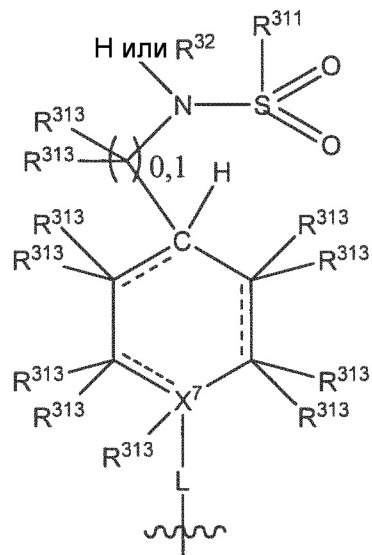
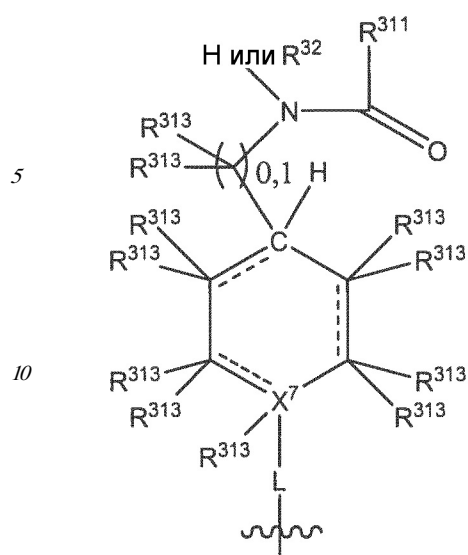












где L присутствует и L, R³², R³⁴, R³¹¹ и R³¹³ имеют те же значения, как представлены выше и ниже в данном описании, за исключением того, что в этих случаях R³² не является

H, и R³⁴ не является H. В некоторых случаях, N(H или R³²) группа может отсутствовать в таких соединениях.

В типовых вариантах, R³¹¹ выбирают из следующих:

- 5 - замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ алкильная группа (такая как Me, Et, Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, пентил и гексил);
- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ алкиларильная группа (такая как -CH₂Ph, -CH₂(2,3 или 4)F-Ph, -CH₂(2,3 или 4)Cl-Ph, -CH₂(2,3 или 4)Br-Ph, -CH₂(2,3 или 4)I-Ph, -CH₂CH₂Ph, -CH₂CH₂CH₂Ph, -CH₂CH₂CH₂CH₂Ph, 10 -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Ph и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Ph);
- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ галогенированная алкильная группа (такая как -CH₂F, -CF₃, -CH₂CF₃);
- -NH₂ группа или замещенная или не замещенная линейная или разветвленная 15 первичная, вторичная или третичная C₁-C₆ аминовая группа (такая как -NMeH, -NMe₂, -NEtH, -NEtMe, -NEt₂, -NPrH, -NPrMe, -NPrEt, -NPr₂, -NBuH, -NBuMe, -NBuEt, -CH₂-NH₂, -CH₂-NMeH, -CH₂-NMe₂, -CH₂-NEtH, -CH₂-NEtMe, -CH₂-NEt₂, -CH₂-NPrH, -CH₂-NPrMe и -CH₂-NPrEt);
- 20 - замещенная или не замещенная аминоарильная группа (такая как -NH-Ph, -NH-(2,3 или 4)F-Ph, -NH-(2,3 или 4)Cl-Ph, -NH-(2,3 или 4)Br-Ph, -NH-(2,3 или 4)I-Ph, -NH-(2,3 или 4)Me-Ph, -NH-(2,3 или 4)Et-Ph, -NH-(2,3 или 4)Pr-Ph, -NH-(2,3 или 4)Bu-Ph, NH-(2,3 или 4)OMe-Ph, -NH-(2,3 или 4)OEt-Ph, -NH-(2,3 или 4)OPr-Ph, -NH-(2,3 или 4)OBu-Ph, -NH-2, (3,4,5 или 6)F₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 или 6)Cl₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 или 6)Br₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 или 6)I₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 или 6)Me₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 или 6)Et₂-Ph, -NH-2,(3,4,5, или 6)Pr₂-Ph, 25 -NH-2,(3,4,5 или 6)Bu₂-Ph,
- замещенная или не замещенная циклическая аминовая или амидогруппа (такая как пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, морфолин-4-ил, 30 2-кетопирролидинил, 3-кетопирролидинил, 2-кетопиперидинил, 3-кетопиперидинил и 4-кетопиперидинил);
- замещенная или не замещенная циклическая C₃-C₈ алкильная группа (такая как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил);
- 35 - замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ спиртовая группа (такая как -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH(CH₃)OH, -CH(CH₂CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH);
- 40 - замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₇ аминокарбонильная группа (такая как -NH-CO-Me, -NH-CO-Et, -NH-CO-Pr, -NH-CO-Bu, -NH-CO-пентил, -NH-CO-гексил, -NH-CO-Ph, -NMe-CO-Me, -NMe-CO-Et, -NMe-CO-Pr, -NMe-CO-Bu, -NMe-CO-пентил, -NMe-CO-гексил, -NMe-CO-Ph;
- 45 - замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₇ алкокси- или арилоксигруппа (такая как -OMe, -OEt, -OPr, -O-i-Pr, -O-n-Bu, -O-i-Bu, -O-t-Bu, -O-пентил, -O-гексил, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -O-Ph, -O-CH₂-Ph, -O-CH₂-(2,3 или 4)-F-Ph, -O-CH₂-(2,3 или 4)-Cl-Ph, -CH₂OMe, -CH₂OEt, -CH₂OPr, -CH₂OBu, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂OMe,

-CH₂CH₂CH₂CH₂OMe и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OMe);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная аминоксигруппа (такая как -OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NHMe, -OCH₂CH₂NMe₂, -OCH₂CH₂NHEt и -OCH₂CH₂NEt₂;

- замещенная или не замещенная аминосульфонильная группа (такая как -NHSO₂Me, -NHSO₂Et, -NHSO₂Pr, -NHSO₂iPr, -NHSO₂Ph, -NHSO₂-(2,3 или 4)-F-Ph, -NHSO₂-циклопропил, -NHSO₂CH₂CH₂OCH₃);

- замещенная или не замещенная ароматическая группа (такая как Ph-, 2-F-Ph-, 3-F-Ph-, 4-F-Ph-, 2-Cl-Ph-, 3-Cl-Ph-, 4-Cl-Ph-, 2-Br-Ph-, 3-Br-Ph-, 4-Br-Ph-, 2-I-Ph-, 3-I-Ph-, 4-I-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-F₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Cl₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Br₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-I₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Me₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Et₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Pr₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Bu₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(CN)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(NO₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(NH₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(MeO)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(CF₃)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-F₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Cl₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Br₂-Ph-, 3,(4 или 5)-I₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Me₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Et₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Pr₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Bu₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CN)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NO₂)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NH₂)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(MeO)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CF₃)₂-Ph-, 2-Me-Ph-, 3-Me-Ph-, 4-Me-Ph-, 2-Et-Ph-, 3-Et-Ph-, 4-Et-Ph-, 2-Pr-Ph-, 3-Pr-Ph-, 4-Pr-Ph-, 2-Bu-Ph-, 3-Bu-Ph-, 4-Bu-Ph-, 2-(CN)-Ph-, 3-(CN)-Ph-, 4-(CN)-Ph-, 2-(NO₂)-Ph-, 3-(NO₂)-Ph-, 4-(NO₂)-Ph-, 2-(NH₂)-Ph-, 3-(NH₂)-Ph-, 4-(NH₂)-Ph-, 2-MeO-Ph-, 3-MeO-Ph-, 4-MeO-Ph-, 2-(NH₂-CO)-Ph-, 3-(NH₂-CO)-Ph-, 4-(NH₂-CO)-Ph-, 2-CF₃-Ph-, 3-CF₃-Ph-, 4-CF₃-Ph-, 2-CF₃O-Ph-, 3-CF₃O-Ph- и 4-CF₃O-Ph-);

- насыщенная или ненасыщенная, замещенная или не замещенная гетероциклическая группа, включающая ароматическую гетероциклическую группу и/или не ароматическую гетероциклическую группу (такую как пиррол-2-ил, пиррол-3-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил, пиразол-5-ил, имидазол-2-ил, имидазол-4-ил, имидазол-5-ил, 1,2,3-триазол-4-ил, 1,2,3-триазол-5-ил, 1,2,4-триазол-3-ил, 1,2,4-триазол-5-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиридазин-3-ил, пиридазин-4-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, пиримидин-5-ил, пиразин-2-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 2-азапиперидин-3-ил, 2-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-2-ил, 3-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-5-ил, пиперазин-2-ил, фуран-2-ил, фуран-3-ил, пиран-2-ил, пиран-3-ил, пиран-4-ил, 2-азапиран-3-ил, 2-азапиран-4-ил, 2-азапиран-5-ил, 2-азапиран-6-ил, 3-азапиран-2-ил, 3-азапиран-5-ил, 3-азапиран-6-ил, 4-азапиран-2-ил, 4-азапиран-3-ил, 4-азапиран-5-ил, 4-азапиран-6-ил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, 2-азатетрагидрофуран-3-ил, 2-азатетрагидрофуран-4-ил, 2-азатетрагидрофуран-5-ил, 3-азатетрагидрофуран-2-ил, 3-азатетрагидрофуран-4-ил, 3-азатетрагидрофуран-5-ил, тетрагидропиран-2-ил, тетрагидропиран-3-ил, 2-азатетрагидропиран-3-ил, 2-азатетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-5-ил, 2-азатетрагидропиран-6-ил, 3-азатетрагидропиран-2-ил, 3-азатетрагидропиран-4-ил, 3-азатетрагидропиран-5-ил, 3-азатетрагидропиран-6-ил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил, изотиазол-3-ил, изотиазол-4-ил, изотиазол-5-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил, тиопиран-2-ил, тиопиран-3-ил, тиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-3-ил, 2-азатиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-5-ил, 2-азатиопиран-6-ил, 3-азатиопиран-2-ил, 3-азатиопиран-4-ил, 3-азатиопиран-5-ил, 3-азатиопиран-6-ил, 4-азатиопиран-2-ил, 4-азатиопиран-3-ил, 4-азатиопиран-5-ил, 4-азатиопиран-6-ил, тиолан-2-ил, тиолан-3-ил, тиан-2-ил, тиан-3-ил, тиан-4-ил, оксазол-2-ил, оксазол-4-ил, оксазол-5-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-4-ил,

изоксазол-5-ил, фуразан-3-ил, (1,3,4-оксадиазол)-2-ил, (1,3,4-оксадиазол)-5-ил, (1,2,4-оксадиазол)-3-ил, (1,2,4-оксадиазол)-5-ил; и тетразол-5-ил).

В более предпочтительных вариантах, R³¹¹ выбирают из следующих:

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ алкильная группа (такая как Me, Et, Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, пентил и гексил);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ алкиларильная группа (такая как -CH₂Ph, -CH₂(2,3 или 4)F-Ph, -CH₂(2,3 или 4)Cl-Ph, -CH₂(2,3 или 4)Br-Ph, -CH₂(2,3 или 4)I-Ph, -CH₂CH₂Ph, -CH₂CH₂CH₂Ph, -CH₂CH₂CH₂CH₂Ph,

-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Ph и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Ph);

- замещенная или не замещенная циклическая C₃-C₈ алкильная группа (такая как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил);

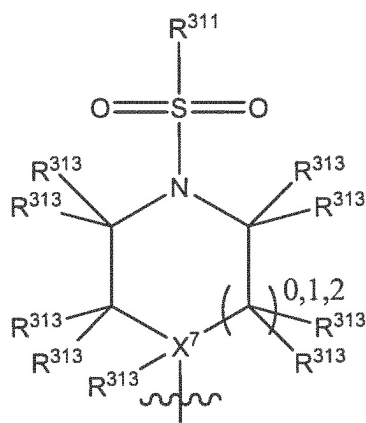
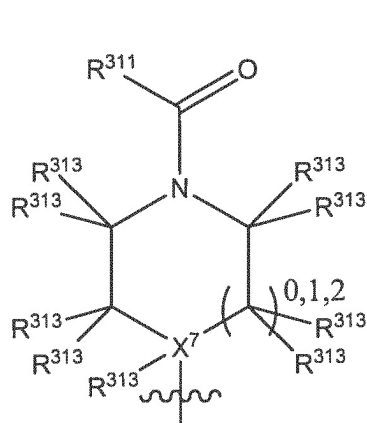
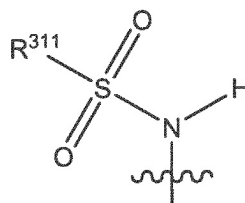
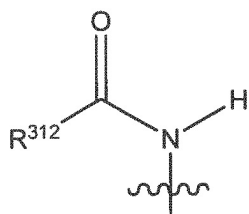
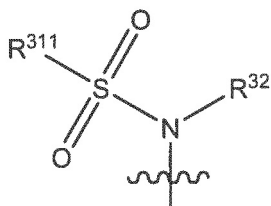
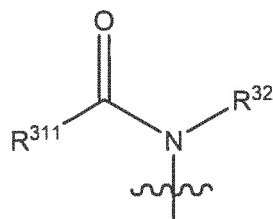
- замещенная или не замещенная ароматическая группа (такая как Ph-, 2-F-Ph-, 3-F-Ph-, 4-F-Ph-, 2-Cl-Ph-, 3-Cl-Ph-, 4-Cl-Ph-, 2-Br-Ph-, 3-Br-Ph-, 4-Br-Ph-, 2-I-Ph-, 3-I-Ph-, 4-I-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-F₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Cl₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Br₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-I₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Me₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Et₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Pr₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Bu₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(CN)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(NO₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(NH₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(MeO)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(CF₃)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-F₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Cl₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Br₂-Ph-, 3,(4 или 5)-I₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Me₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Et₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Pr₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Bu₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CN)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NO₂)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NH₂)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(MeO)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CF₃)₂-Ph-, 2-Me-Ph-, 3-Me-Ph-, 4-Me-Ph-, 2-Et-Ph-, 3-Et-Ph-, 4-Et-Ph-, 2-Pr-Ph-, 3-Pr-Ph-, 4-Pr-Ph-, 2-Bu-Ph-, 3-Bu-Ph-, 4-Bu-Ph-, 2-(CN)-Ph-, 3-(CN)-Ph-, 4-(CN)-Ph-, 2-(NO₂)-Ph-, 3-(NO₂)-Ph-, 4-(NO₂)-Ph-, 2-(NH₂)-Ph-, 3-(NH₂)-Ph-, 4-(NH₂)-Ph-, 2-MeO-Ph-, 3-MeO-Ph-, 4-MeO-Ph-, 2-(NH₂-CO)-Ph-, 3-(NH₂-CO)-Ph-, 4-(NH₂-CO)-Ph-, 2-CF₃-Ph-, 3-CF₃-Ph-, 4-CF₃-Ph-, 2-CF₃O-Ph-, 3-CF₃O-Ph- и 4-CF₃O-Ph-);

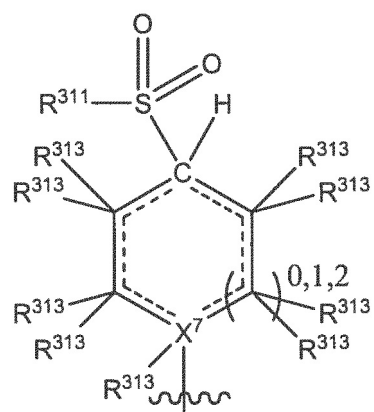
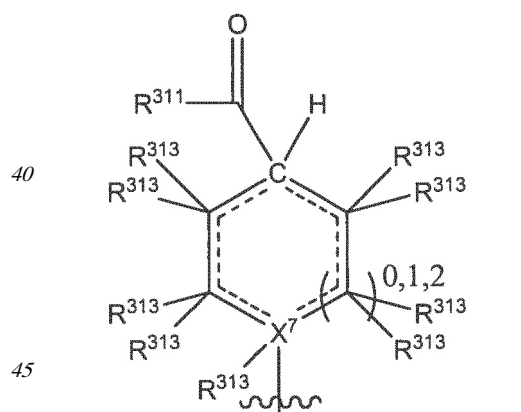
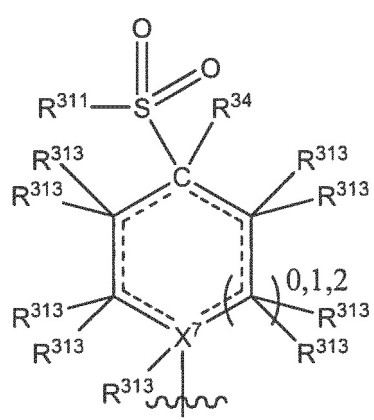
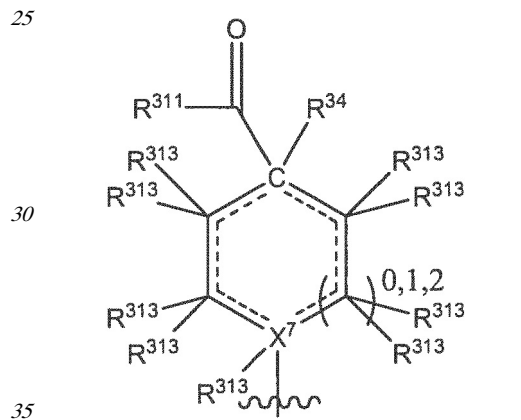
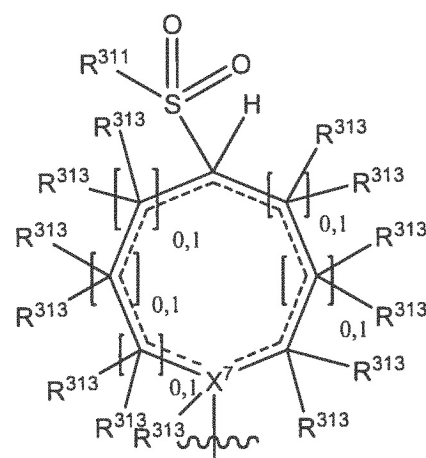
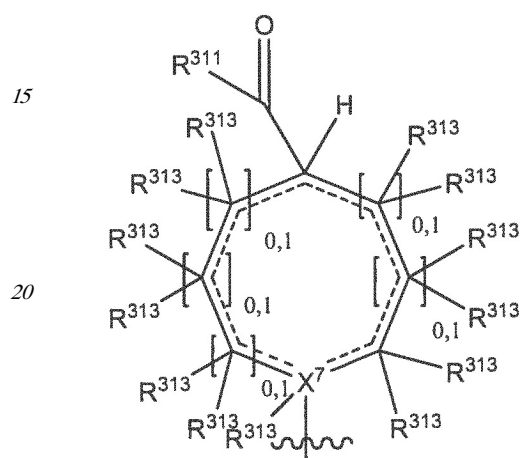
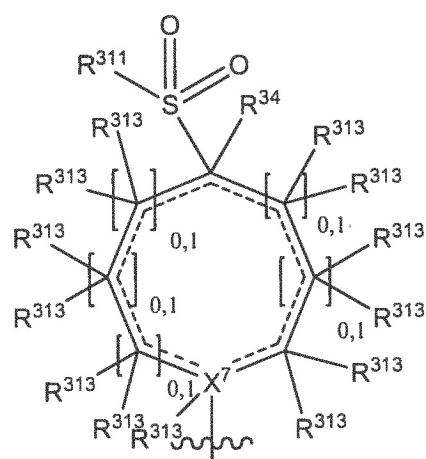
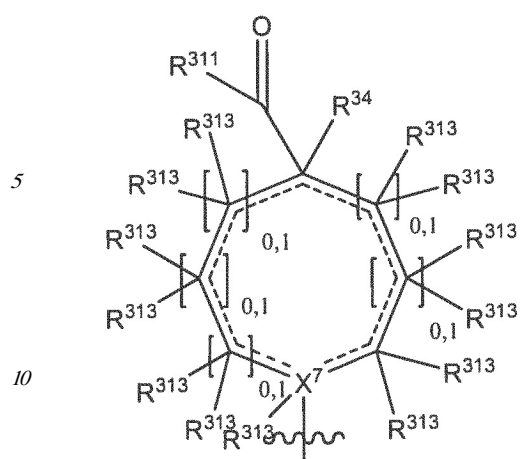
- насыщенная или ненасыщенная, замещенная или не замещенная гетероциклическая группа, включающая ароматическую гетероциклическую группу и/или не ароматическую гетероциклическую группу (такую как пиррол-2-ил, пиррол-3-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил, пиразол-5-ил, имидазол-2-ил, имидазол-4-ил, имидазол-5-ил, 1,2,3-триазол-4-ил, 1,2,3-триазол-5-ил, 1,2,4-триазол-3-ил, 1,2,4-триазол-5-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиридазин-3-ил, пиридазин-4-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, пиримидин-5-ил, пиразин-2-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 2-азапиперидин-3-ил, 2-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-2-ил, 3-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-5-ил, пиперазин-2-ил, фуран-2-ил, фуран-3-ил, пиран-2-ил, пиран-3-ил, пиран-4-ил, 2-азапиран-3-ил, 2-азапиран-4-ил, 2-азапиран-5-ил, 2-азапиран-6-ил, 3-азапиран-2-ил, 3-азапиран-5-ил, 3-азапиран-6-ил, 4-азапиран-2-ил, 4-азапиран-3-ил, 4-азапиран-5-ил, 4-азапиран-6-ил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, 2-азатетрагидрофуран-3-ил, 2-азатетрагидрофуран-4-ил, 2-азатетрагидрофуран-5-ил, 3-азатетрагидрофуран-2-ил, 3-азатетрагидрофуран-4-ил, 3-азатетрагидрофуран-5-ил, тетрагидропиран-2-ил, тетрагидропиран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-3-ил, 2-азатетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-5-ил, 2-азатетрагидропиран-6-ил, 3-азатетрагидропиран-2-ил, 3-азатетрагидропиран-4-ил, 3-азатетрагидропиран-5-ил, 3-азатетрагидропиран-6-ил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, тиафен-2-ил, тиафен-3-ил, изотиазол-3-ил, изотиазол-4-ил, изотиазол-5-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил,

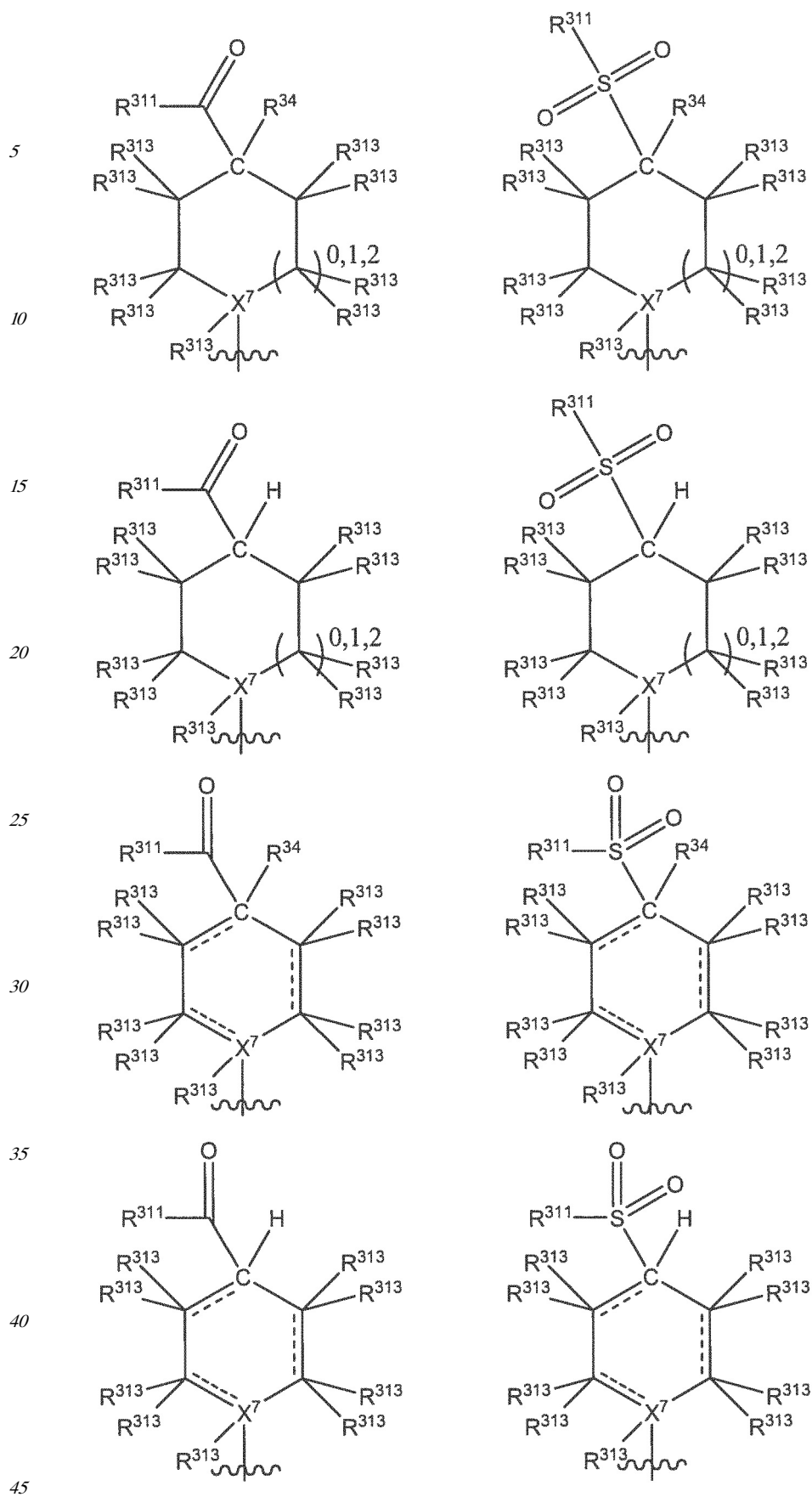
тиопиран-2-ил, тиопиран-3-ил, тиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-3-ил, 2-азатиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-5-ил, 2-азатиопиран-6-ил, 3-азатиопиран-2-ил, 3-азатиопиран-4-ил, 3-азатиопиран-5-ил, 3-азатиопиран-6-ил, 4-азатиопиран-2-ил, 4-азатиопиран-3-ил, 4-азатиопиран-5-ил, 4-азатиопиран-6-ил, тиолан-2-ил, тиолан-3-ил, тиан-2-ил, тиан-3-ил, тиан-4-ил, оксазол-2-ил, оксазол-4-ил, оксазол-5-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-4-ил, изоксазол-5-ил, фуразан-3-ил, (1,3,4-оксадиазол)-2-ил, (1,3,4-оксадиазол)-5-ил, (1,2,4-оксадиазол)-3-ил, (1,2,4-оксадиазол)-5-ил; и тетразол-5-ил).

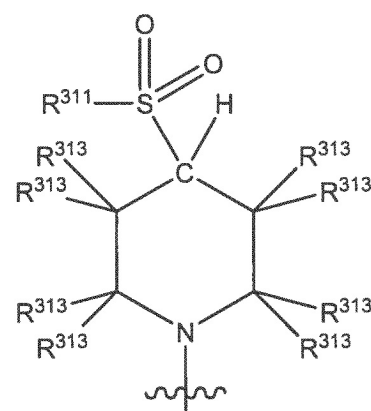
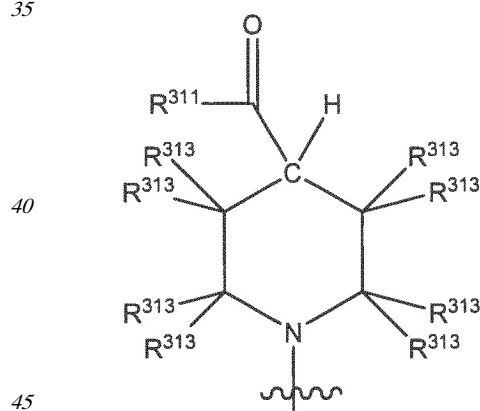
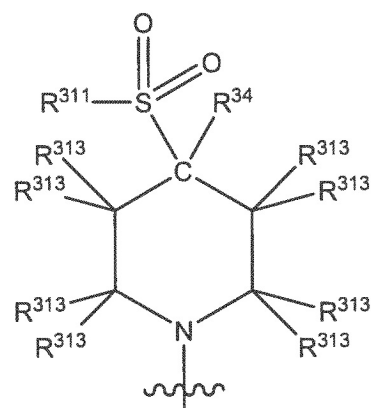
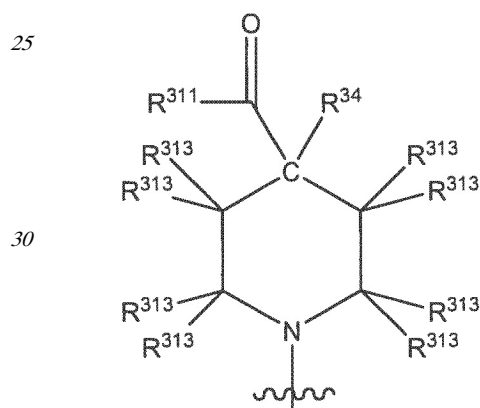
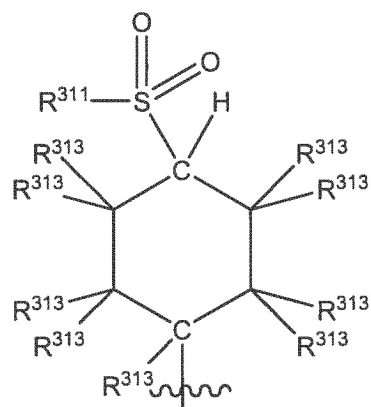
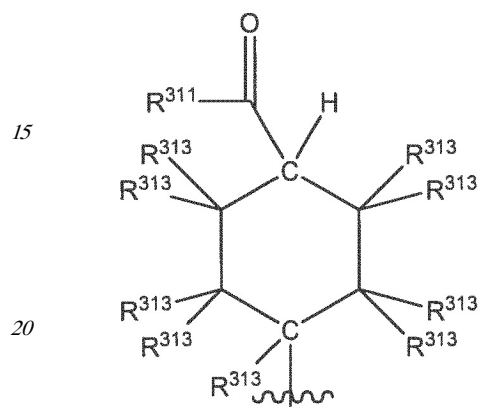
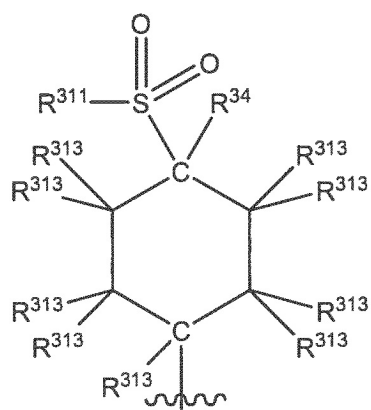
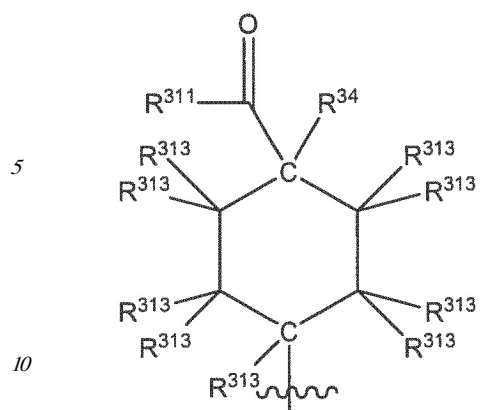
В таких случаях, обычно L не содержит карбонил или сульфонил, хотя это не исключено.

В типовых вариантах, связующая группа L отсутствует. В таких случаях, Y может быть выбран из любых следующих:



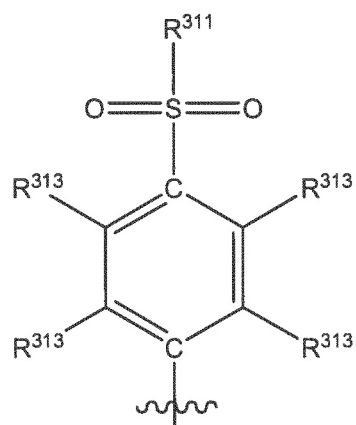
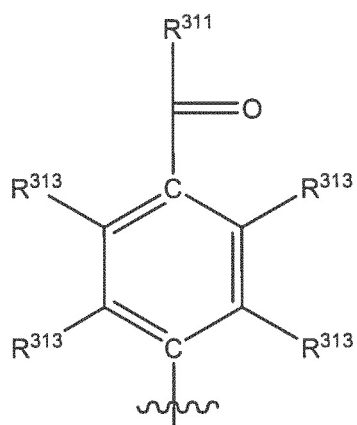






5

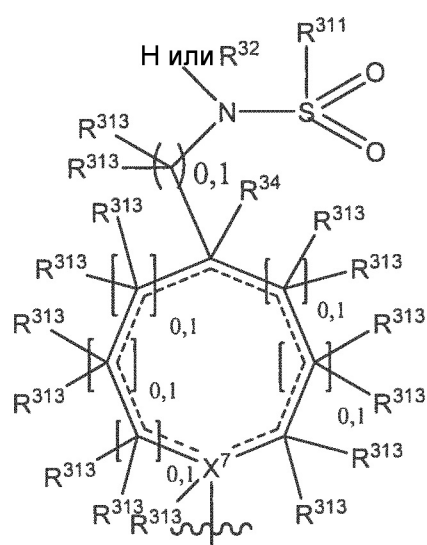
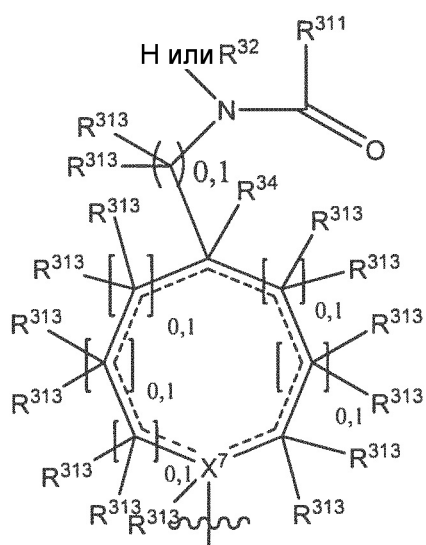
10



15

20

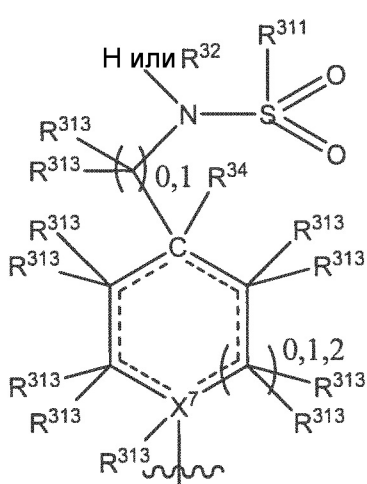
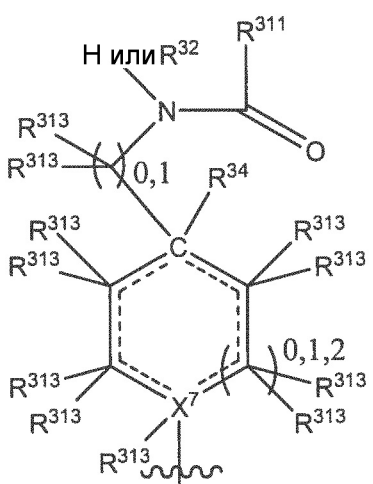
25



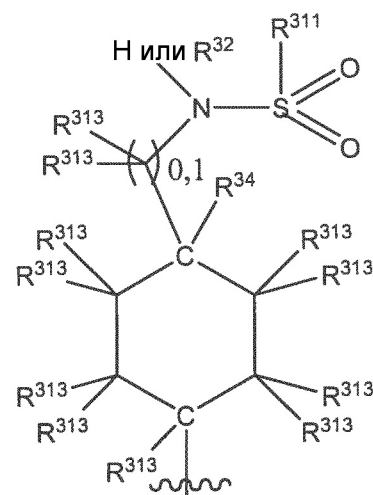
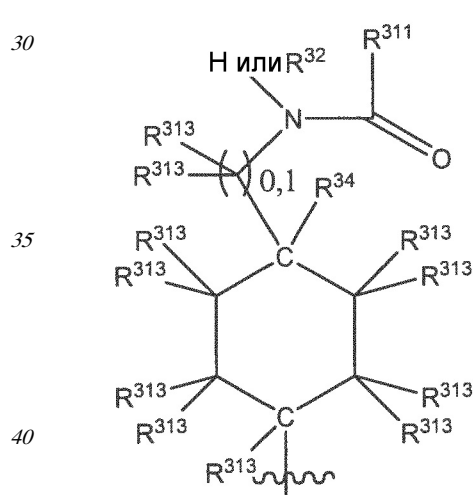
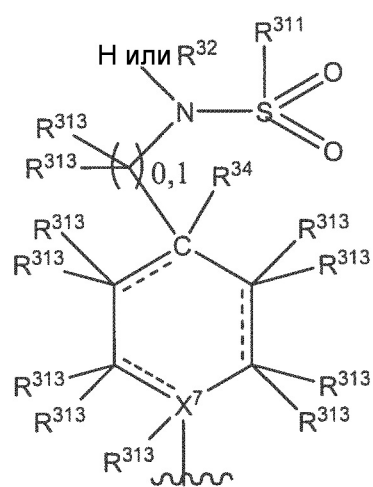
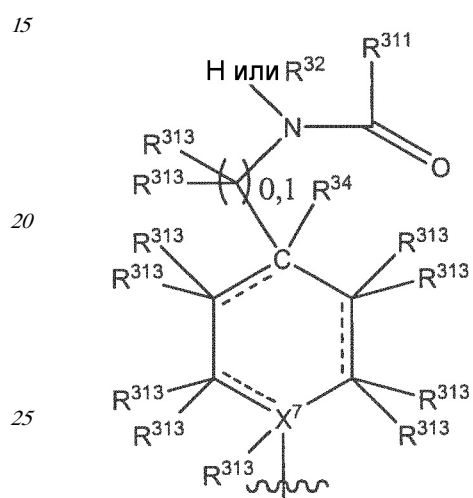
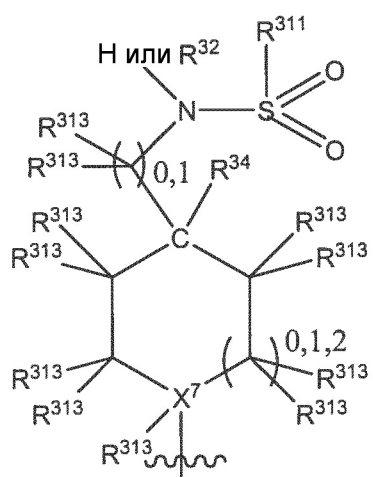
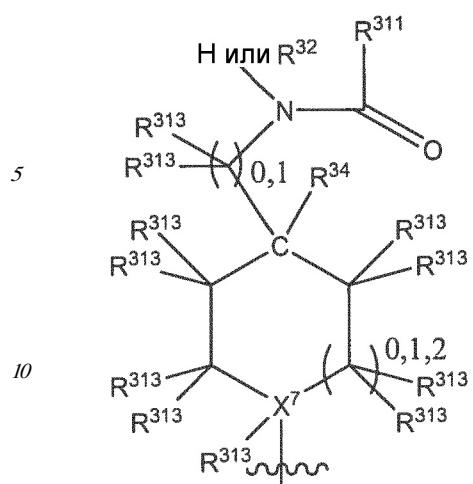
30

35

40



45



5

10

15

20

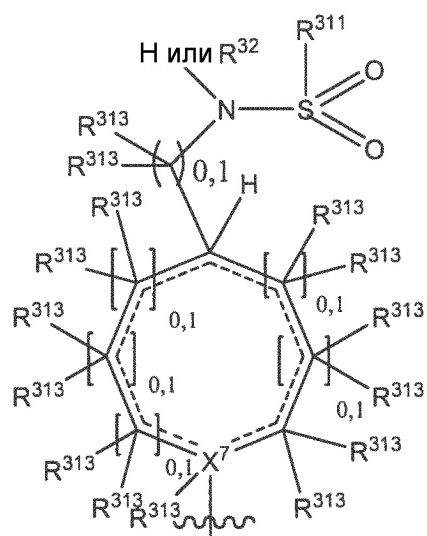
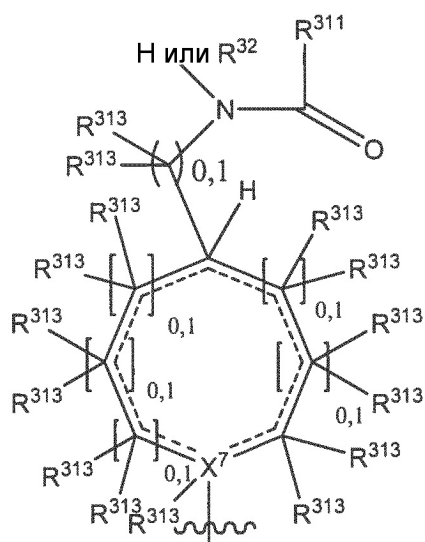
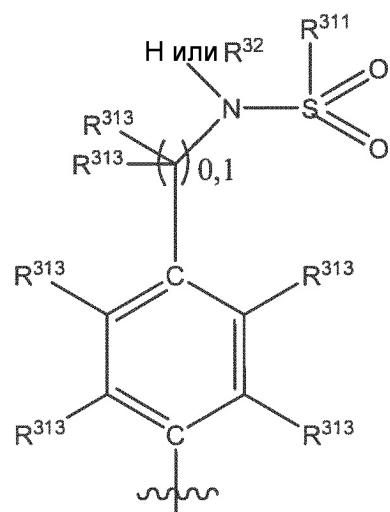
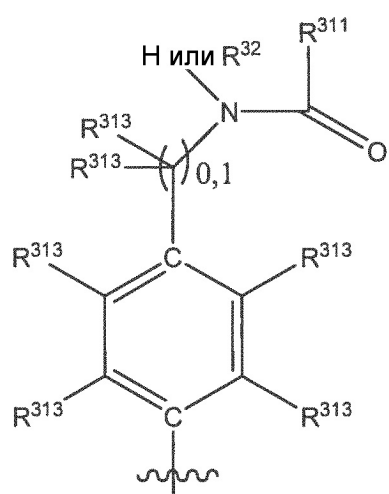
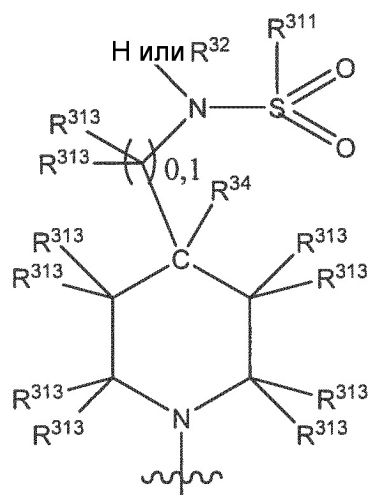
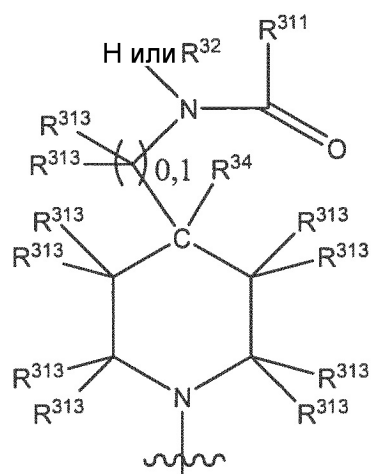
25

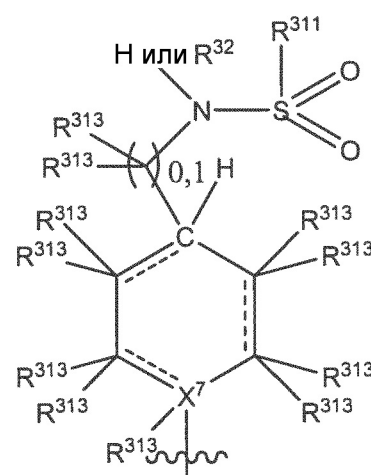
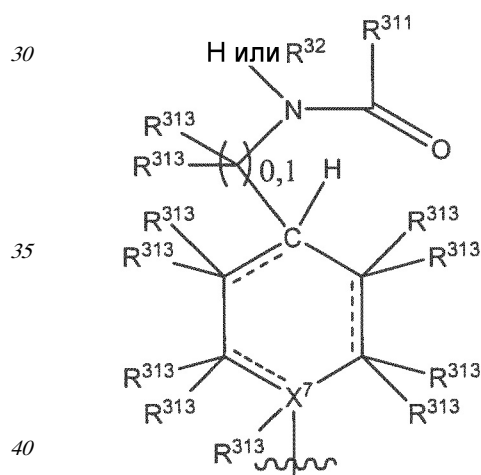
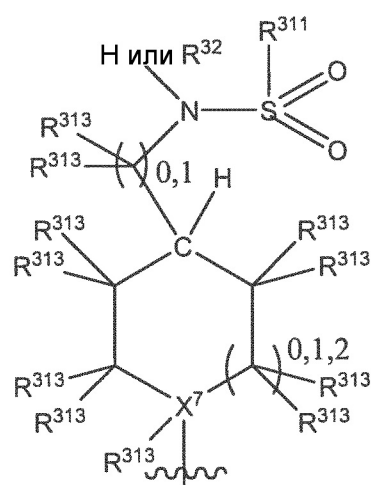
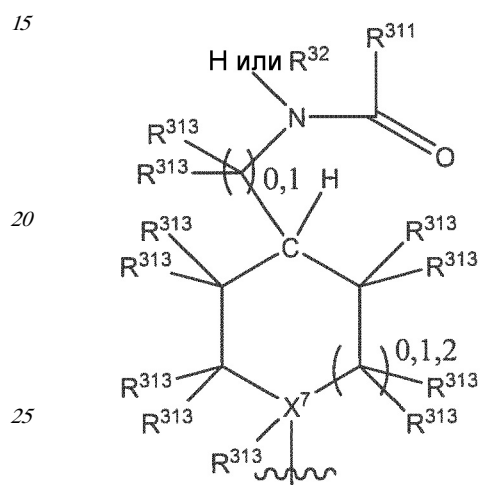
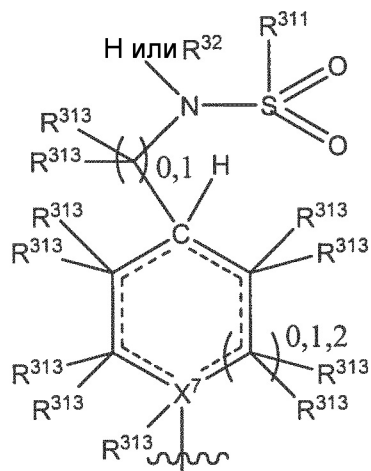
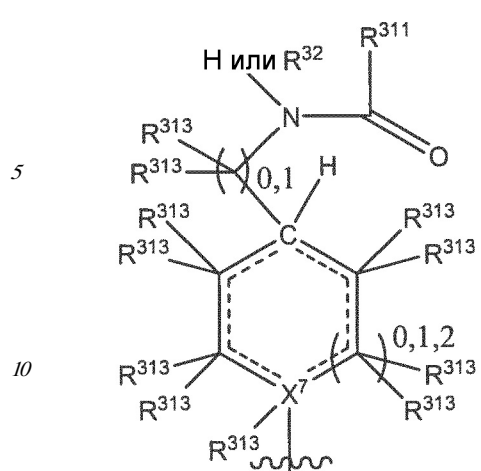
30

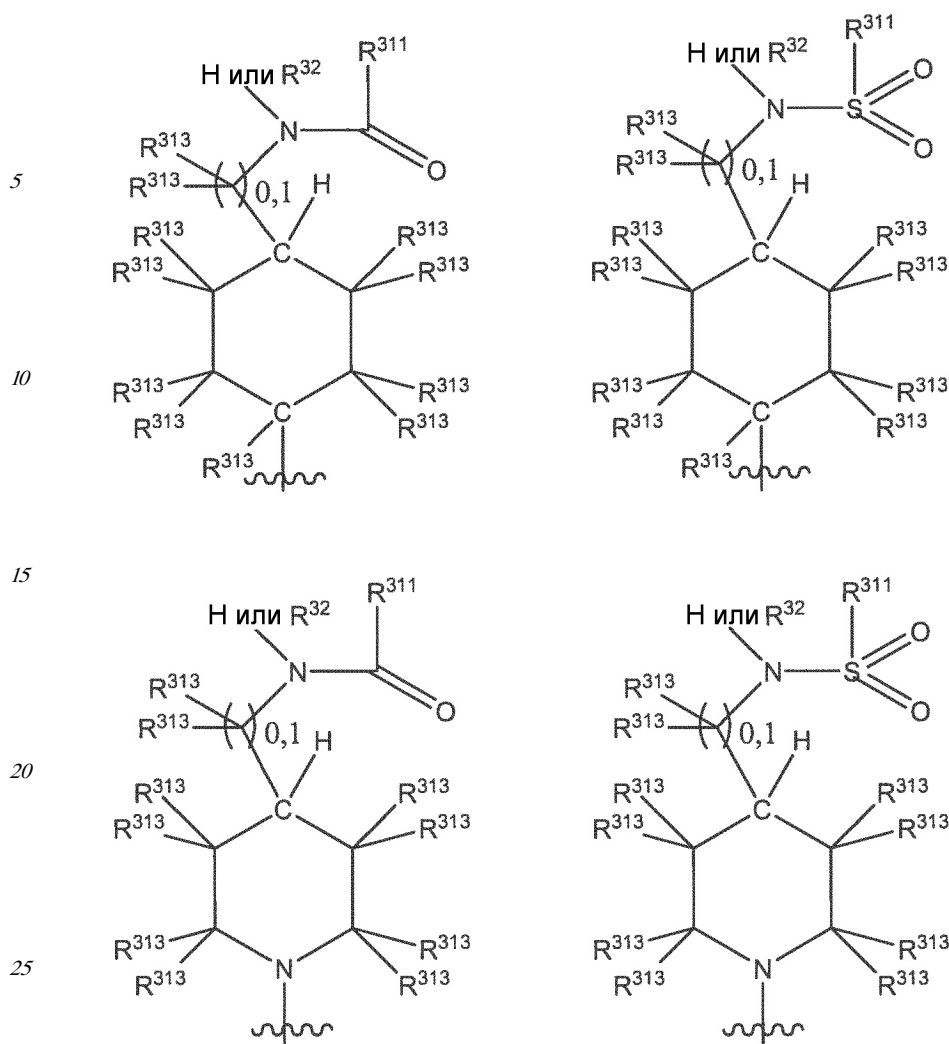
35

40

45







где R^{32} , R^{34} , R^{311} и R^{313} имеют те же значения, как представлены выше и ниже в данном описании, за исключением того, что в таких случаях R^{32} не является H и R^{34} не является H. В некоторых случаях, N(H или R^{32}) группа может отсутствовать в этих соединениях.

В данном контексте R^{312} выбирают из следующих:

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_6 алкильная группа (такая как Me, Et, Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, пентил и гексил);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_6 алкиларильная группа (такая как $-CH_2Ph$, $-CH_2(2,3 \text{ или } 4)F-Ph$, $-CH_2(2,3 \text{ или } 4)Cl-Ph$, $-CH_2(2,3 \text{ или } 4)Br-Ph$, $-CH_2(2,3 \text{ или } 4)I-Ph$, $-CH_2CH_2Ph$, $-CH_2CH_2CH_2Ph$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2Ph$,

$-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Ph$ и $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Ph$);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_6 галогенированная алкильная группа (такая как $-CH_2F$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$);

- $-NH_2$ или замещенная или не замещенная линейная или разветвленная первичная, вторичная или третичная C_1 - C_6 аминовая группа (такая как $-NMeH$, $-NMe_2$, $-NEtH$, $-NEtMe$, $-NEt_2$, $-NPrH$, $-NPrMe$, $-NPrEt$, $-NPr_2$, $-NBuH$, $-NBuMe$, $-NBuEt$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NMeH$, $-CH_2NMe_2$, $-CH_2NEtH$, $-CH_2NEtMe$, $-CH_2NEt_2$, $-CH_2NPrH$, $-CH_2NPrMe$ и

-CH₂-NPrEt);

- замещенная или не замещенная аминоарильная группа (такая как -NH-Ph, -NH-(2,3 или 4)-F-Ph, -NH-(2,3 или 4)-Cl-Ph, -NH-(2,3 или 4)-Br-Ph, -NH-(2,3 или 4)-I-Ph, -NH-(2,3 или 4)-Me-Ph, -NH-(2,3 или 4)-Et-Ph, -NH-(2,3 или 4)-Pr-Ph, -NH-(2,3 или 4)-Bu-Ph, -NH-(2,3 или 4)-OMe-Ph, -NH-(2,3 или 4)-OEt-Ph, -NH-(2,3 или 4)-OPr-Ph, -NH-(2,3 или 4)-OBu-Ph, -NH-2, (3,4,5 или 6)-F₂-Ph, -NH-2, (3,4,5 или 6)-Cl₂-Ph, -NH-2, (3,4,5 или 6)-Br₂-Ph, -NH-2, (3,4,5 или 6)-I₂-Ph, -NH-2, (3,4,5 или 6)-Me₂-Ph, -NH-2, (3,4,5 или 6)-Et₂-Ph, -NH-2, (3,4,5 или 6)-Pr₂-Ph, -NH-2, (3,4,5 или 6)-Bu₂-Ph,

- замещенная или не замещенная циклическая аминная или амидогруппа (такая как пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, морфолин-4-ил, 2-кетопирролидинил, 3-кетопирролидинил, 2-кетопиперидинил, 3-кетопиперидинил и 4-кетопиперидинил);

- замещенная или не замещенная циклическая C₃-C₈ алкильная группа (такая как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ спиртовая группа (такая как -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH(CH₃)OH, -CH(CH₂CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₇ аминокарбонильная группа (такая как -NH-CO-Me, -NH-CO-Et, -NH-CO-Pr, -NH-CO-Bu, -NH-CO-пентил, -NH-CO-гексил, -NH-CO-Ph, -NMe-CO-Me, -NMe-CO-Et, -NMe-CO-Pr, -NMe-CO-Bu, -NMe-CO-пентил, -NMe-CO-гексил, -NMe-COx-Ph);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₇ алкокси- или арилоксигруппа (такая как -OMe, -OEt, -OPr, -O-i-Pr, -O-n-Bu, -O-i-Bu, -O-t-Bu, -O-пентил, -O-гексил, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -O-Ph, -O-CH₂-Ph, -O-CH₂-(2,3 или 4)-F-Ph, -O-CH₂-(2,3 или 4)-Cl-Ph, -CH₂OMe, -CH₂OEt, -CH₂OPr, -CH₂OBu, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂CH₂OMe и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OMe);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная аминоалкоксигруппа (такая как -OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NHMe, -OCH₂CH₂NMe₂, -OCH₂CH₂NHEt и -OCH₂CH₂NEt₂;

- замещенная или не замещенная аминосульфонильная группа (такая как -NHSO₂Me, -NHSO₂Et, -NHSO₂Pr, -NHSO₂iPr, -NHSO₂Ph, -NHSO₂-(2,3 или 4)-F-Ph, -NHSO₂-циклопропил, -NHSO₂CH₂CH₂OCH₃);

- замещенная или не замещенная 6-членная карбоциклическая или гетероциклическая ароматическая группа (такая как Ph-, 2-F-Ph-, 3-F-Ph-, 4-F-Ph-, 2-Cl-Ph-, 3-Cl-Ph-, 4-Cl-Ph-, 2-Br-Ph-, 3-Br-Ph-, 4-Br-Ph-, 2-I-Ph-, 3-I-Ph-, 4-I-Ph-, 2, (3,4,5 или 6)-F₂-Ph-, 2, (3,4,5 или 6)-Cl₂-Ph-, 2, (3,4,5 или 6)-Br₂-Ph-, 2, (3,4,5 или 6)-I₂-Ph-, 2, (3,4,5 или 6)-Me₂-Ph-, 2, (3,4,5 или 6)-Et₂-Ph-, 2, (3,4,5 или 6)-Pr₂-Ph-, 2, (3,4,5 или 6)-Bu₂-Ph-, 2, (3,4,5 или 6)-(CN)₂-Ph-, 2, (3,4,5 или 6)-(NO₂)₂-Ph-, 2, (3,4,5 или 6)-(NH₂)₂-Ph-, 2, (3,4,5 или 6)-(MeO)₂-Ph-, 2, (3,4,5 или 6)-(CF₃)₂-Ph-, 3, (4 или 5)-F₂-Ph-, 3, (4 или 5)-Cl₂-Ph-, 3, (4 или 5)-Br₂-Ph-, 3, (4 или 5)-I₂-Ph-, 3, (4 или 5)-Me₂-Ph-, 3, (4 или 5)-Et₂-Ph-, 3, (4 или 5)-Pr₂-Ph-, 3, (4 или 5)-Bu₂-Ph-, 3, (4 или 5)-

(CN)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NO₂)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NH₂)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(MeO)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CF₃)₂-Ph-, 2-Me-Ph-, 3-Me-Ph-, 4-Me-Ph-, 2-Et-Ph-, 3-Et-Ph-, 4-Et-Ph-, 2-Pr-Ph-, 3-Pr-Ph-, 4-Pr-Ph-, 2-Bu-Ph-, 3-Bu-Ph-, 4-Bu-Ph-, 2-(CN)-Ph-, 3-(CN)-Ph-, 4-(CN)-Ph-, 2-(NO₂)-Ph-, 3-(NO₂)-Ph-, 4-(NO₂)-Ph-, 2-(NH₂)-Ph-, 3-(NH₂)-Ph-, 4-(NH₂)-Ph-, 2-MeO-Ph-, 3-MeO-Ph-, 4-MeO-Ph-, 2-(NH₂-CO)-Ph-, 3-(NH₂-CO)-Ph-, 4-(NH₂-CO)-Ph-, 2-CF₃-Ph-, 3-CF₃-Ph-, 4-CF₃-Ph-, 2-CF₃O-Ph-, 3-CF₃O-Ph- и 4-CF₃O-Ph-, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-5-ил, пиримидин-4-ил, пиридазин-3-ил, пиридазин-4-ил);

- замещенная или не замещенная насыщенная гетероциклическая группа (такая как пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, тетрагидрофуран-2-ил и тетрагидрофуран -3-ил, тетрагидропиран-2-ил, тетрагидропиран -3-ил, тетрагидропиран -4-ил).

В более типовых вариантах R³¹² выбирают из:

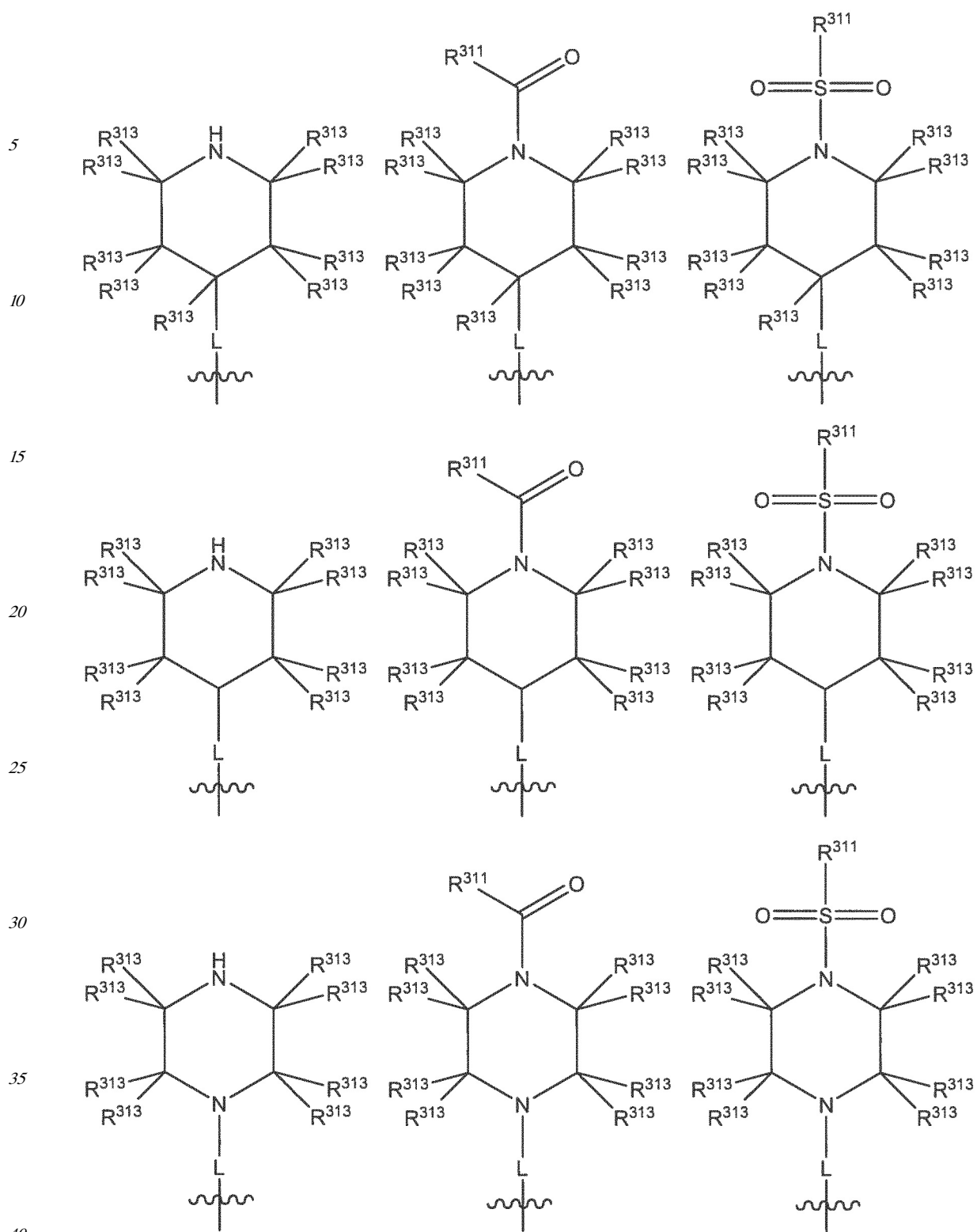
- замещенной или не замещенной линейной или разветвленной C₁-C₆ алкиларильной группы (такой как -CH₂Ph, -CH₂(2,3 или 4)F-Ph, -CH₂(2,3 или 4)Cl-Ph, -CH₂(2,3 или 4)Br-Ph, -CH₂(2,3 или 4)I-Ph, -CH₂CH₂Ph, -CH₂CH₂CH₂Ph, -CH₂CH₂CH₂CH₂Ph, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Ph и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Ph);

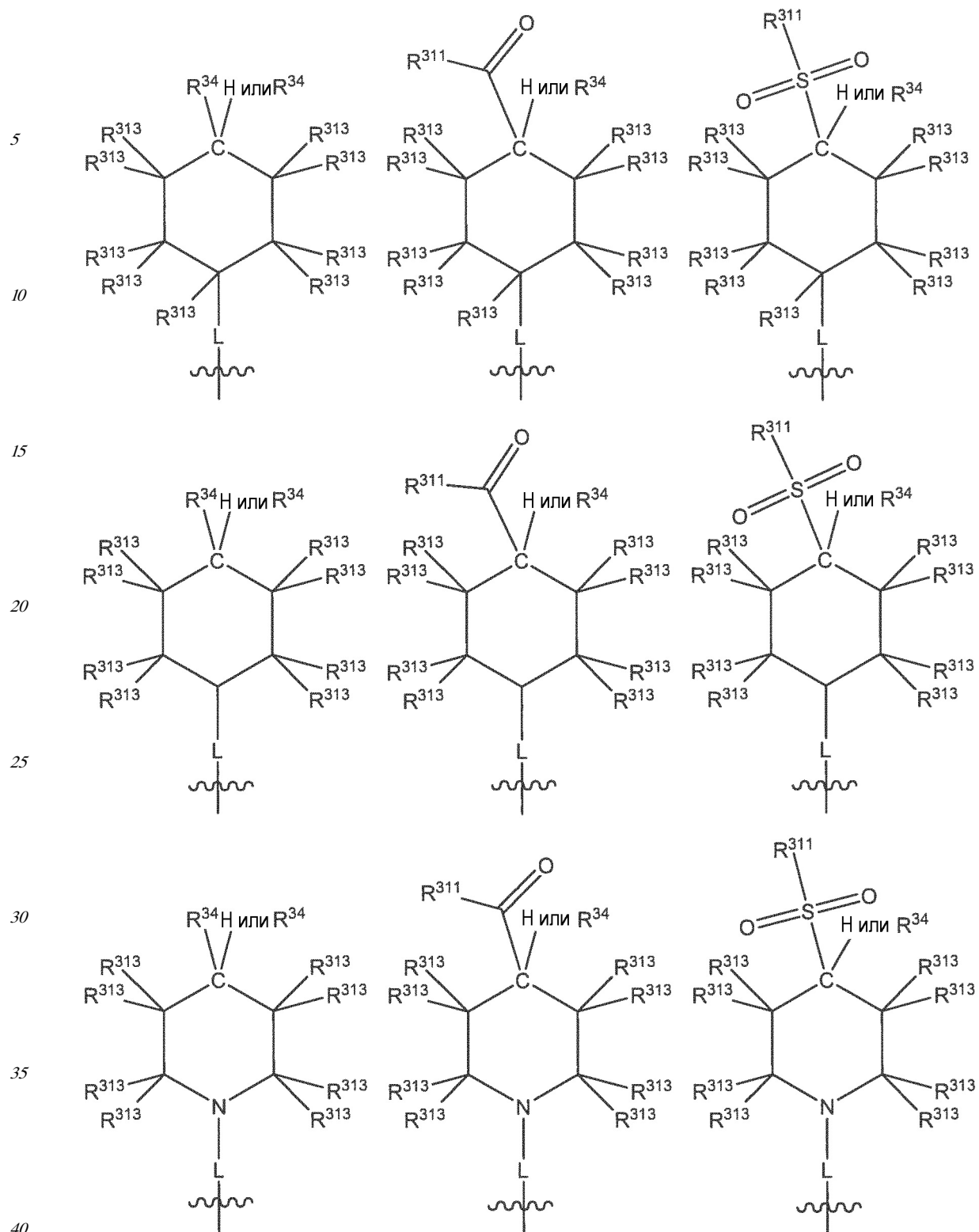
- замещенной или не замещенной циклической C₃-C₈ алкильной группы (такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил);

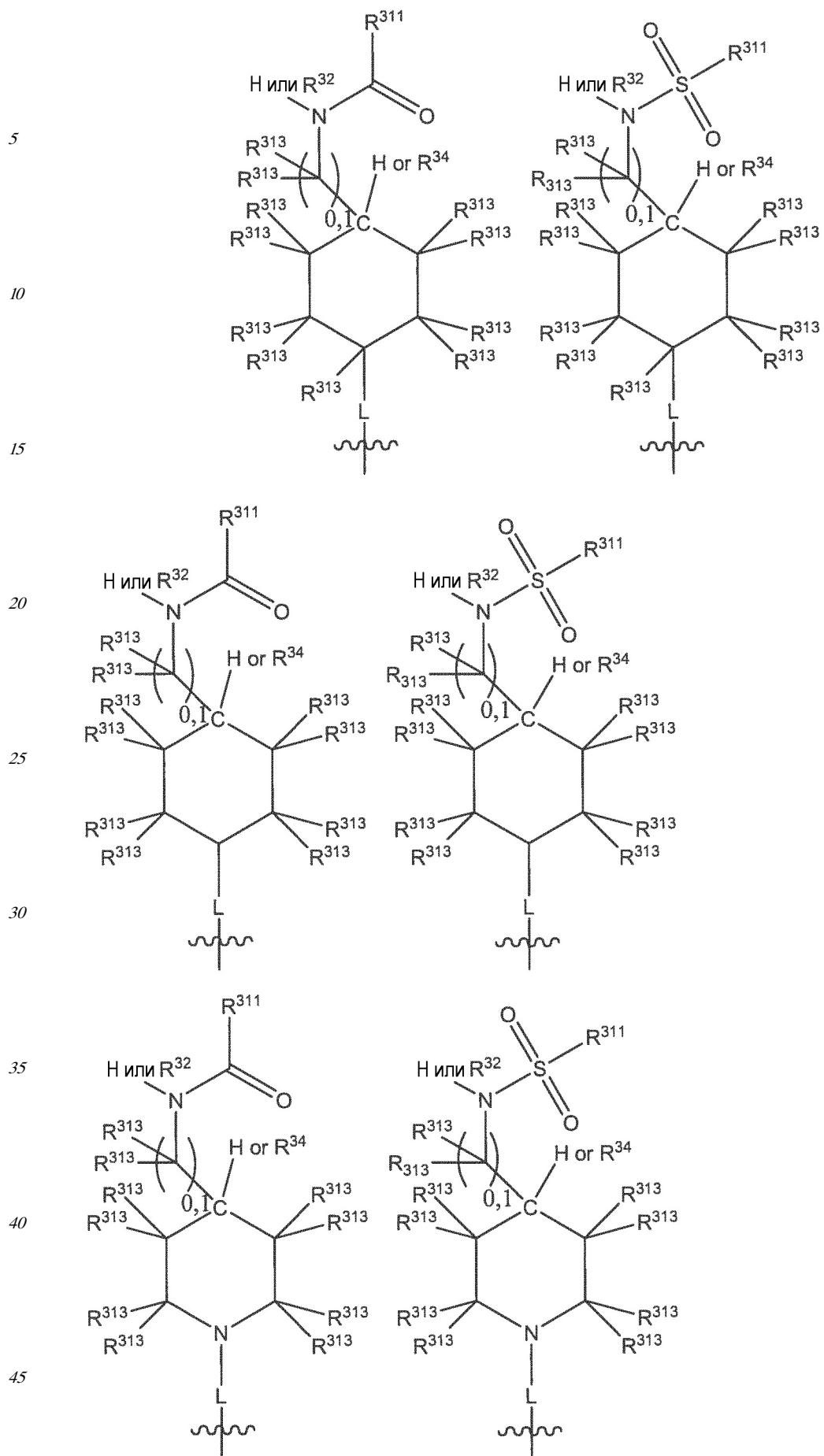
- замещенной или не замещенной 6-членной карбоциклической или гетероциклической ароматической группы (такой как Ph-, 2-F-Ph-, 3-F-Ph-, 4-F-Ph-, 2-Cl-Ph-, 3-Cl-Ph-, 4-Cl-Ph-, 2-Br-Ph-, 3-Br-Ph-, 4-Br-Ph-, 2-I-Ph-, 3-I-Ph-, 4-I-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-F₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Cl₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Br₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-I₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Me₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Et₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Pr₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Bu₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(CN)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(NO₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(NH₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(MeO)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(CF₃)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-F₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Cl₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Br₂-Ph-, 3,(4 или 5)-I₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Me₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Et₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Pr₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Bu₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CN)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NO₂)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NH₂)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(MeO)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CF₃)₂-Ph-, 2-Me-Ph-, 3-Me-Ph-, 4-Me-Ph-, 2-Et-Ph-, 3-Et-Ph-, 4-Et-Ph-, 2-Pr-Ph-, 3-Pr-Ph-, 4-Pr-Ph-, 2-Bu-Ph-, 3-Bu-Ph-, 4-Bu-Ph-, 2-(CN)-Ph-, 3-(CN)-Ph-, 4-(CN)-Ph-, 2-(NO₂)-Ph-, 3-(NO₂)-Ph-, 4-(NO₂)-Ph-, 2-(NH₂)-Ph-, 3-(NH₂)-Ph-, 4-(NH₂)-Ph-, 2-MeO-Ph-, 3-MeO-Ph-, 4-MeO-Ph-, 2-(NH₂-CO)-Ph-, 3-(NH₂-CO)-Ph-, 4-(NH₂-CO)-Ph-, 2-CF₃-Ph-, 3-CF₃-Ph-, 4-CF₃-Ph-, 2-CF₃O-Ph-, 3-CF₃O-Ph- и 4-CF₃O-Ph-, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-5-ил, пиримидин-4-ил, пиридазин-3-ил, пиридазин-4-ил);

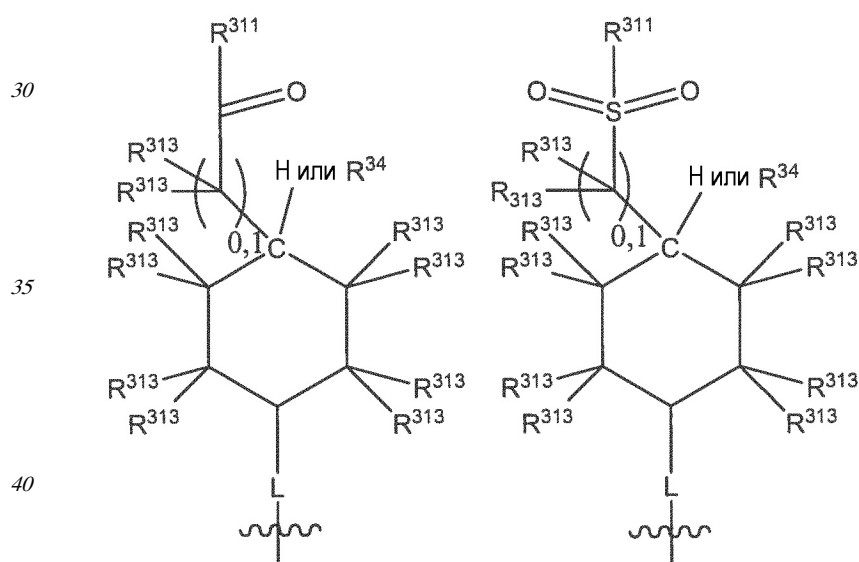
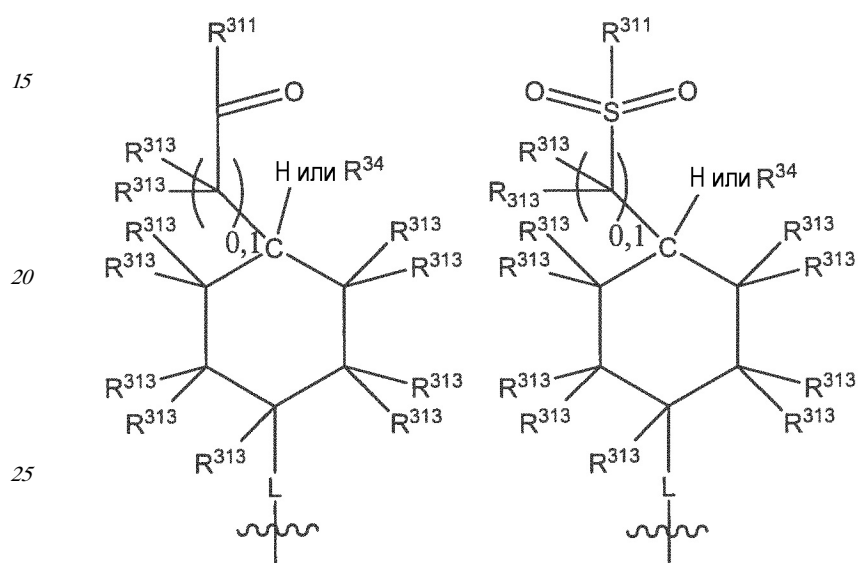
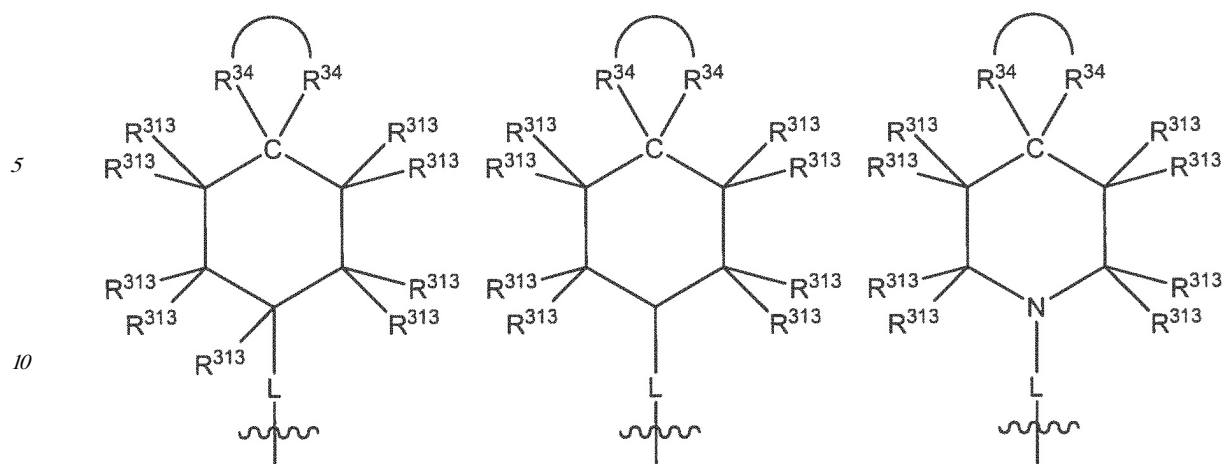
- замещенной или не замещенной насыщенной гетероциклической группы (такой как пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, тетрагидрофуран-2-ил и тетрагидрофуран -3-ил, тетрагидропиран-2-ил, тетрагидропиран -3-ил, тетрагидропиран -4-ил).

В других типовых вариантах, пиперидиновый, пиперазиновый и циклогексильный заместители, которые содержат Y, могут быть выбраны из любого из следующих:

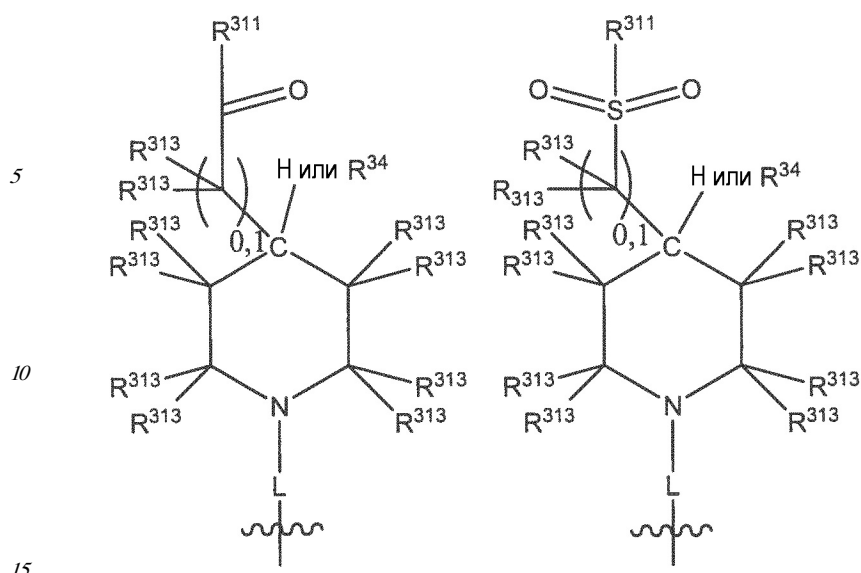






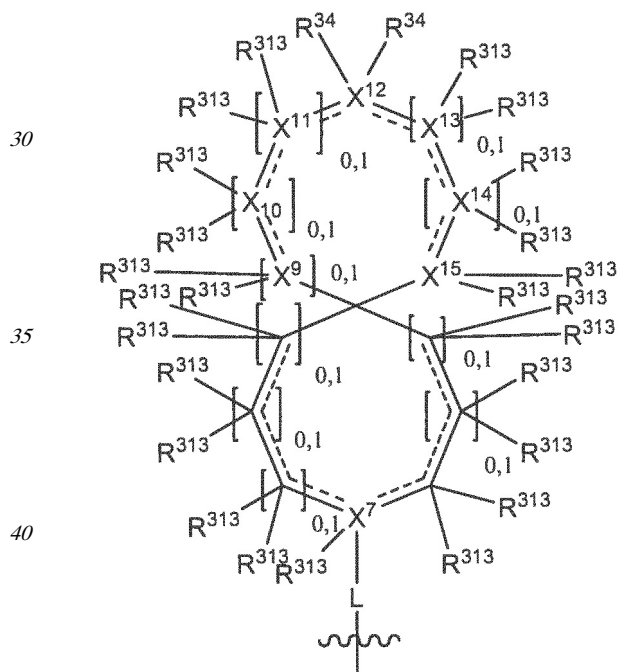


45

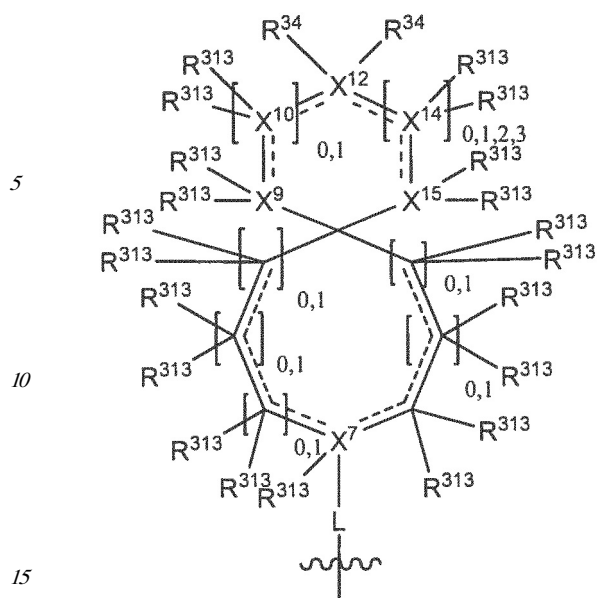


где, в каждом случае, L может присутствовать или отсутствовать. Обычно, но не исключительно, волнистой линией, образующей кольцо между R^{34} группами, может быть замещенной или не замещенной алкиленовой группой, имеющей от 1 до 6 атомов С, такой как $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. В случаях, когда R^{34} группы образуют кольцо друг с другом, обе R^{34} группы обычно являются метиленовыми ($-\text{CH}_2-$) группами.

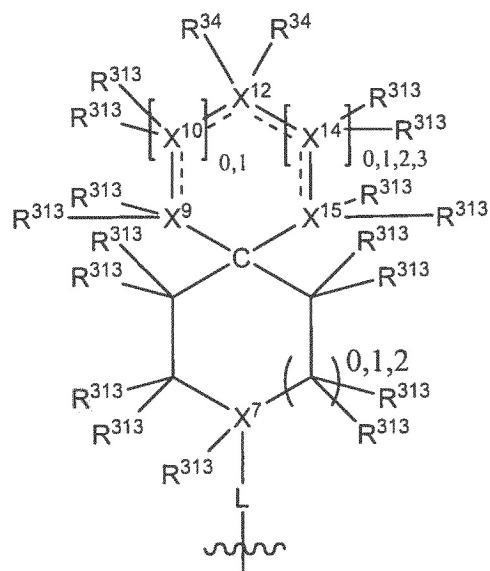
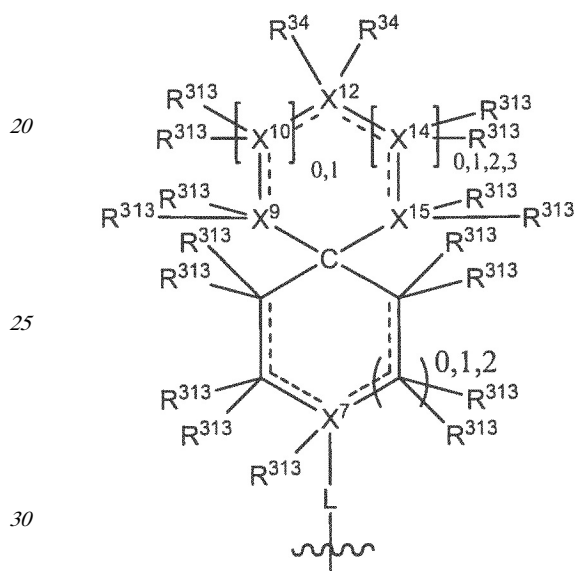
В более конкретных вариантах, волнистая линия, соединяющая R^{34} группы, образует спиро соединения, в которых группа Y является группой формулы group:



более предпочтительно, группа формулы:



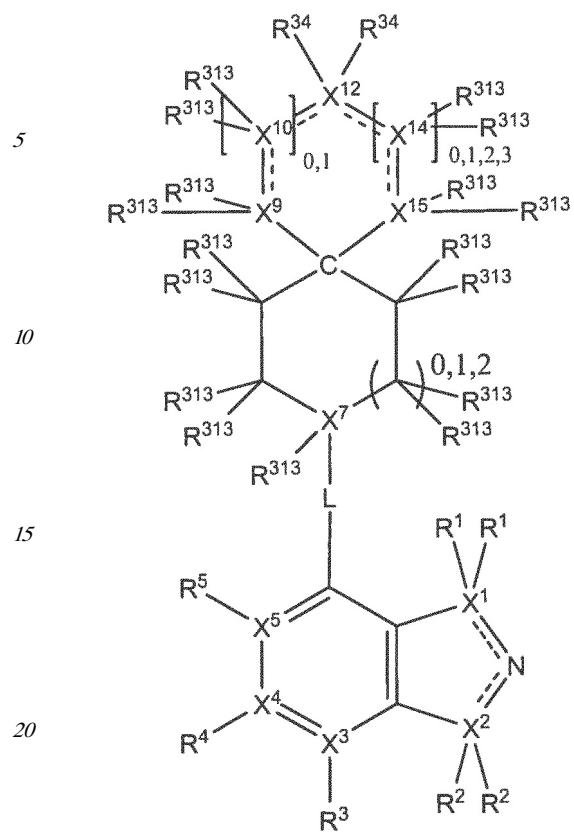
такая как:

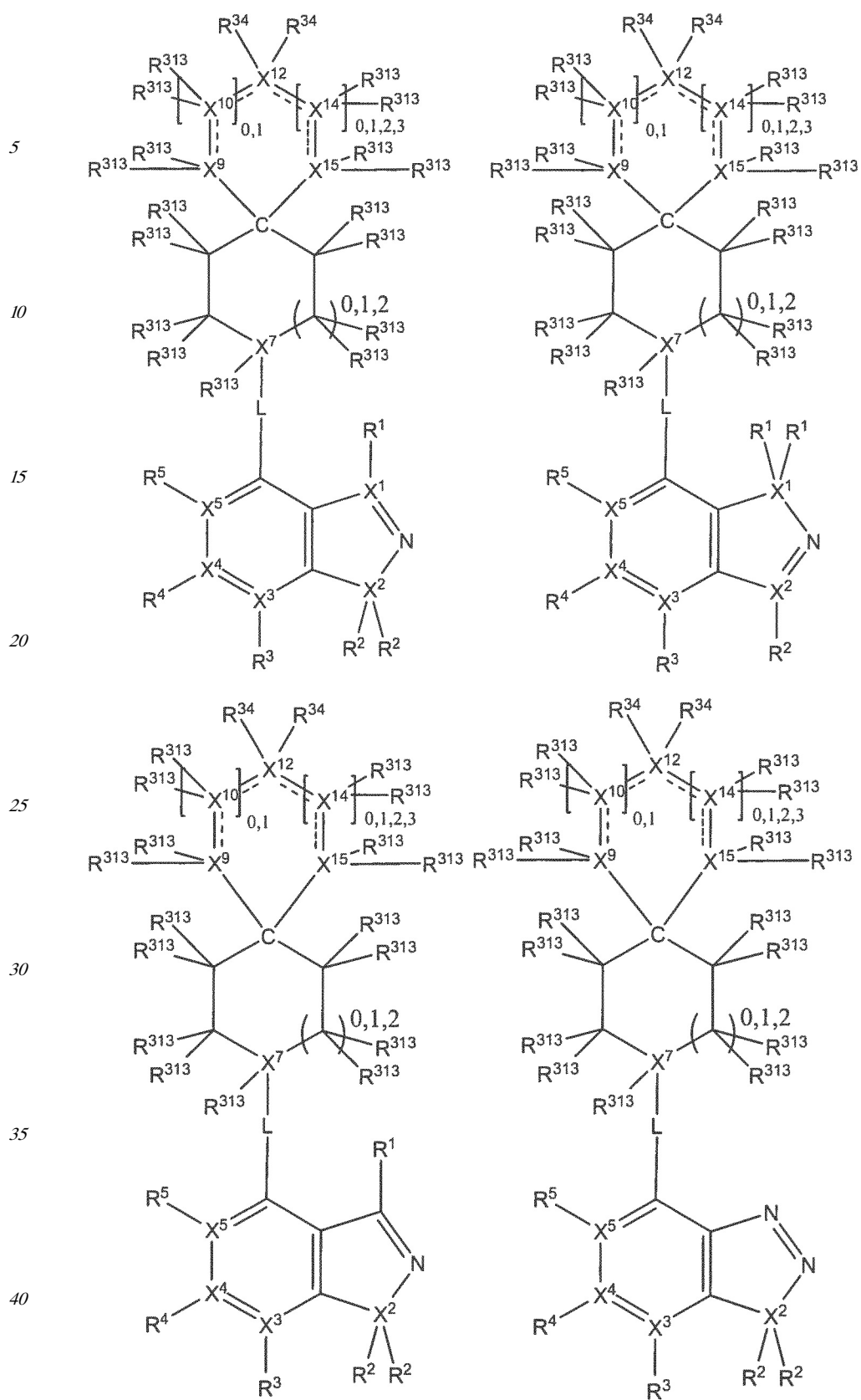


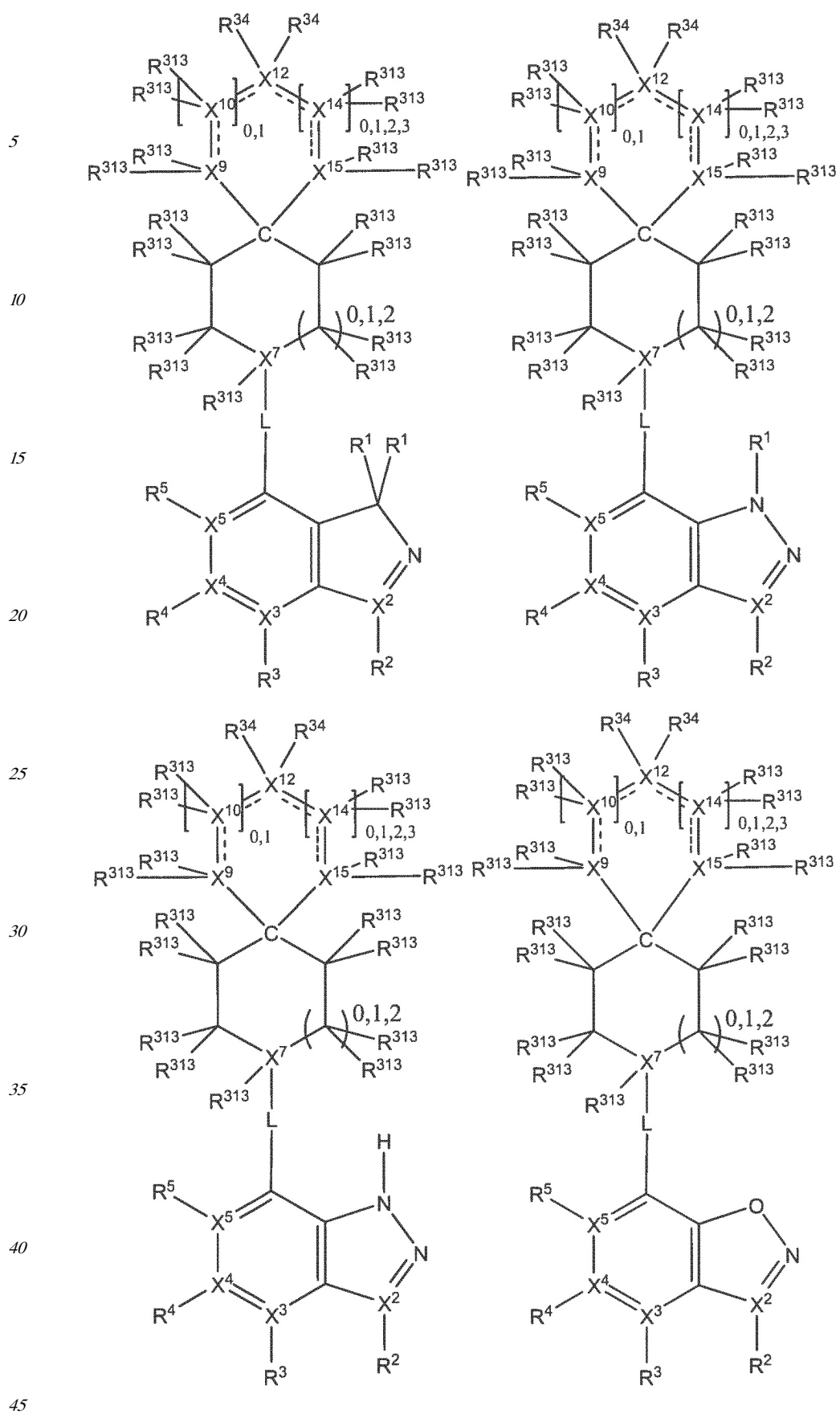
где L может присутствовать или отсутствовать (но обычно отсутствует).

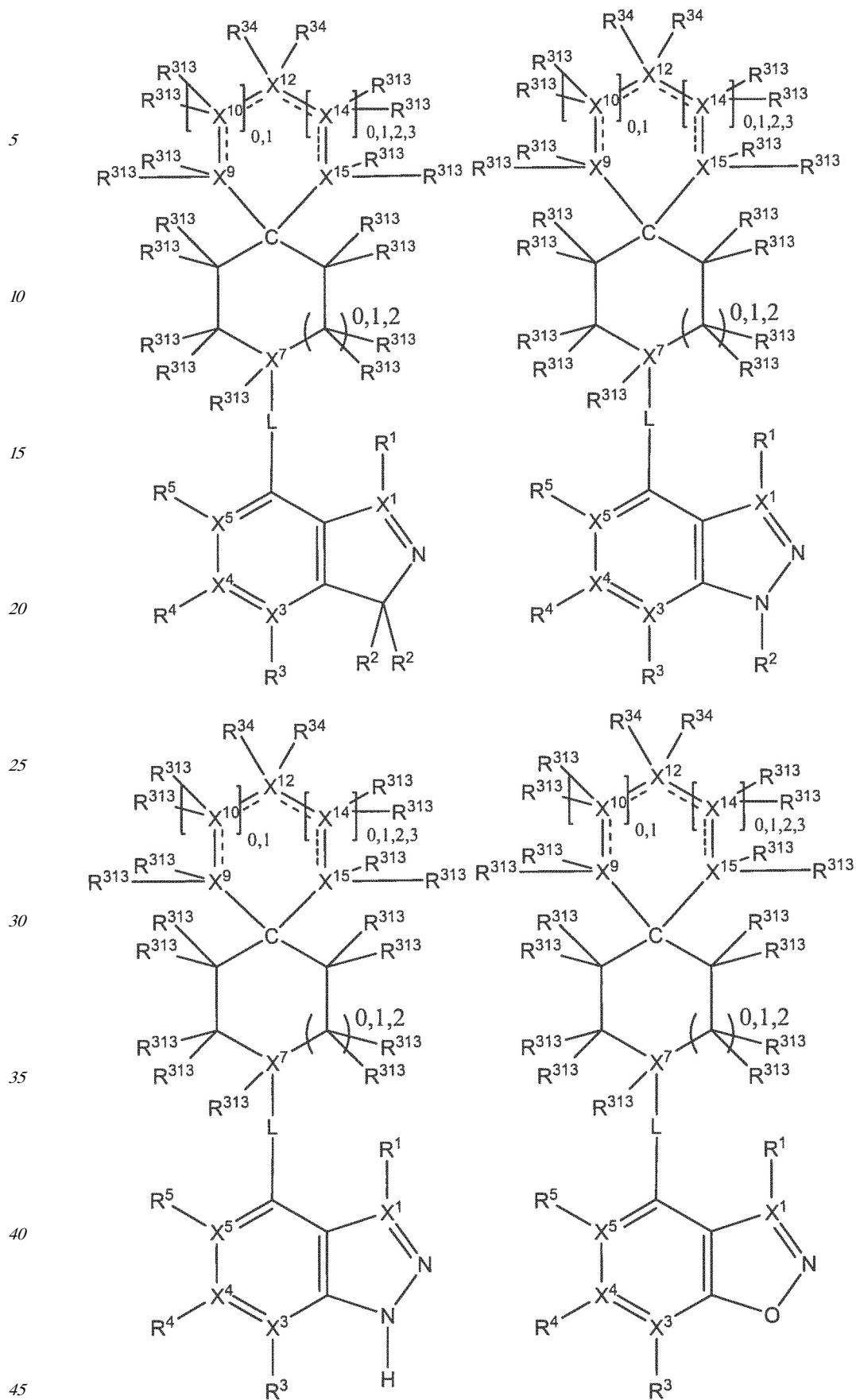
В более предпочтительных вариантах такого типа, соединения в соответствии с

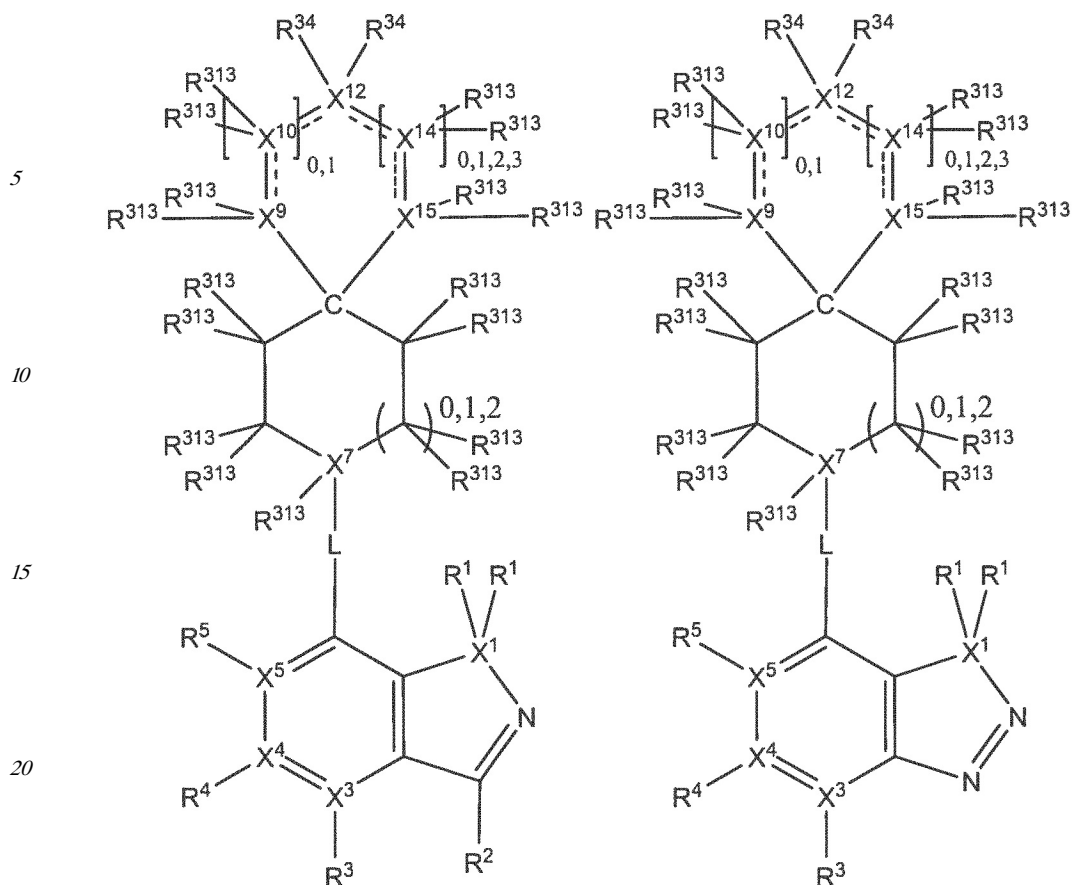
данным изобретением могут иметь одну из следующих формул:





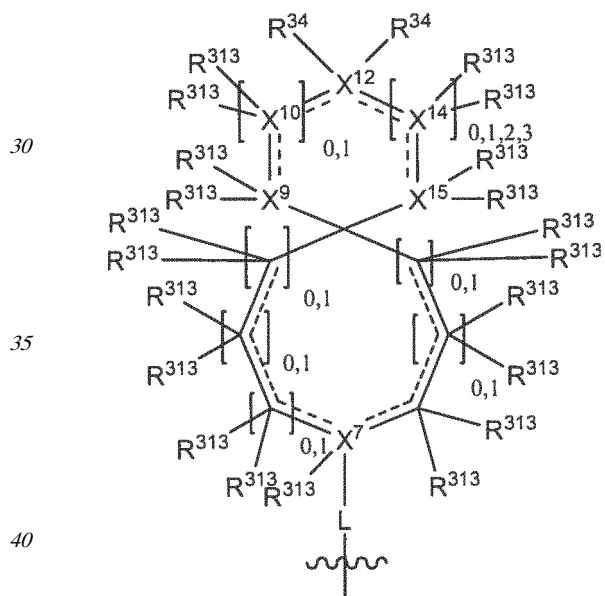




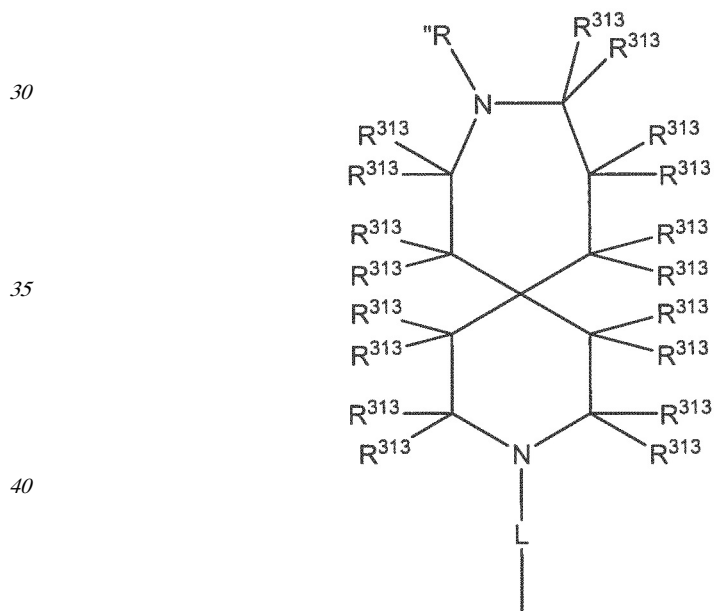
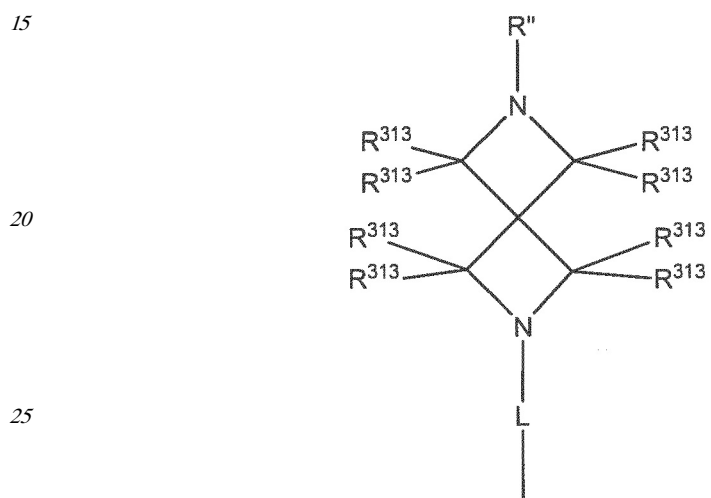
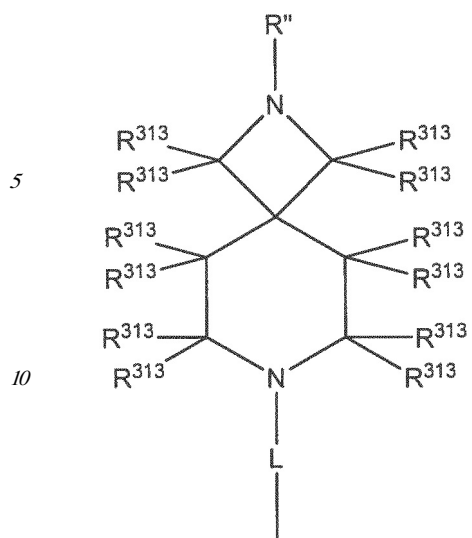


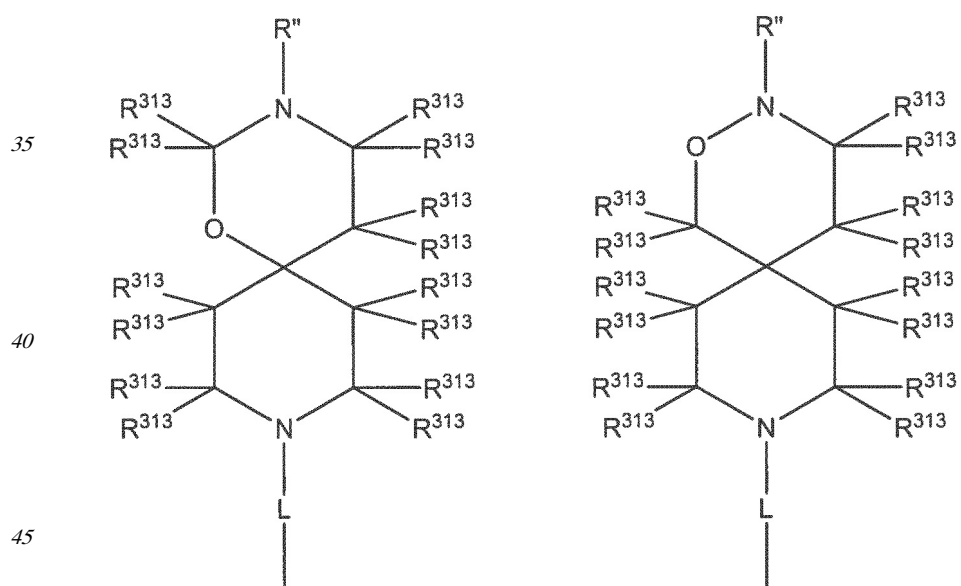
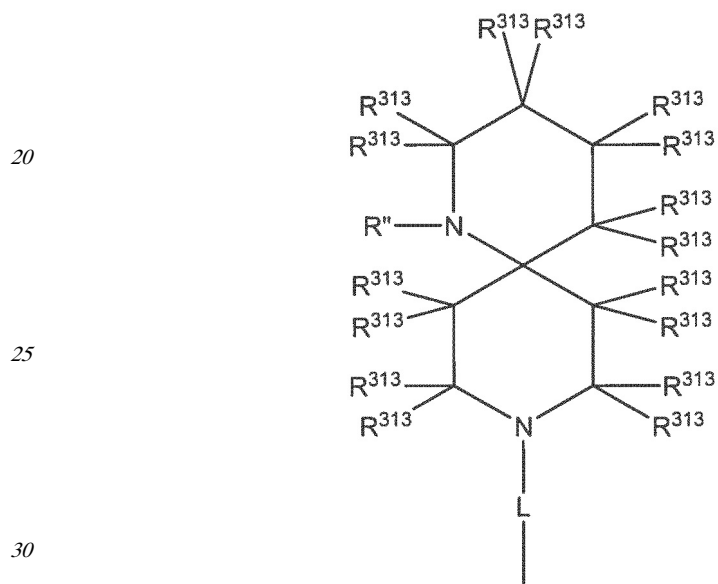
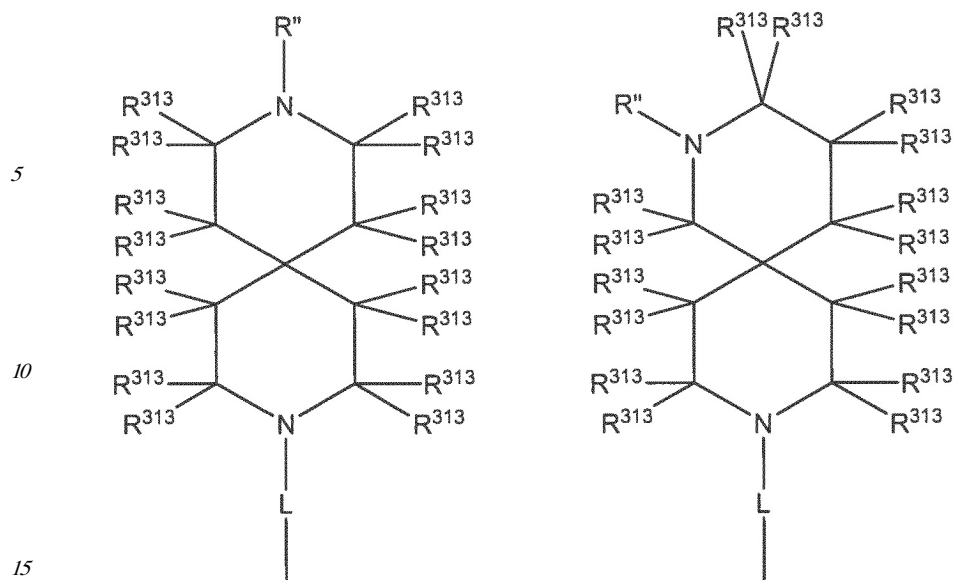
где L может присутствовать или отсутствовать (но обычно отсутствует).

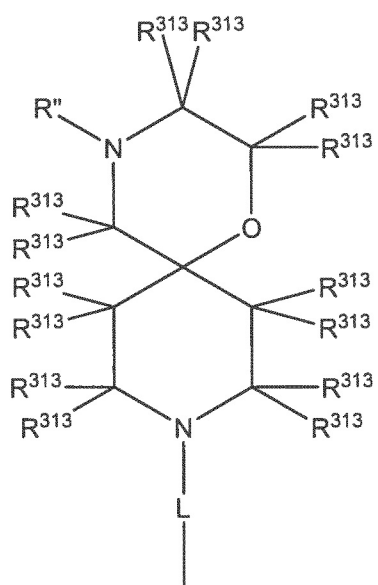
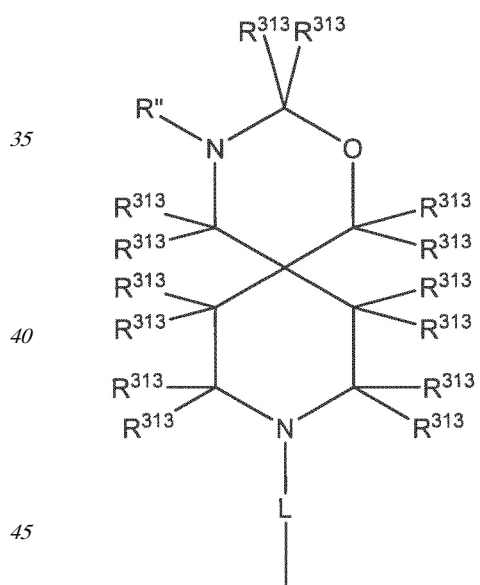
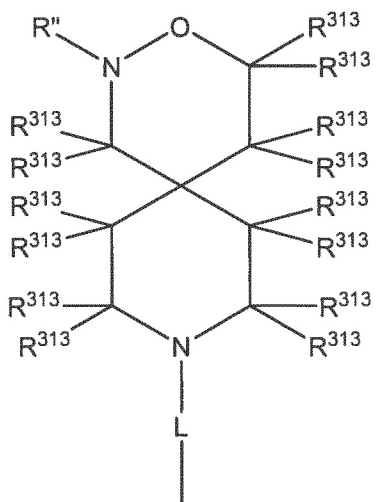
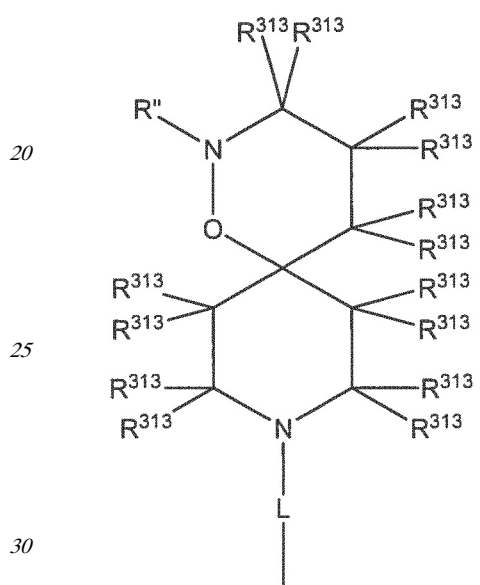
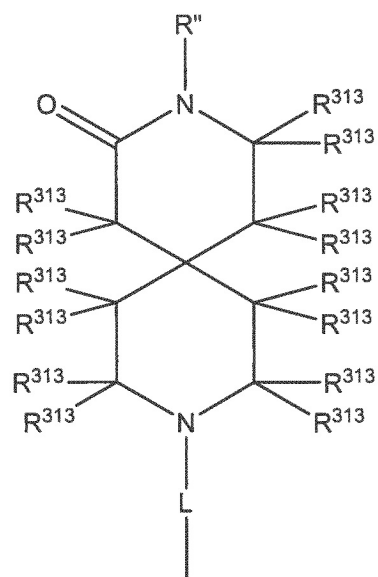
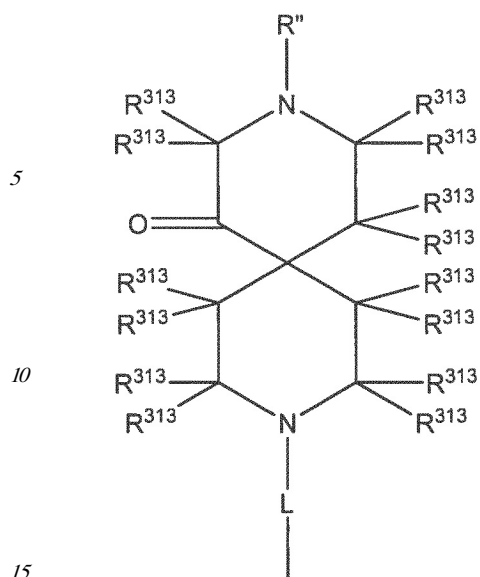
В более предпочтительных вариантах в данном описании, как было указано, группа Y имеет следующую формулу:

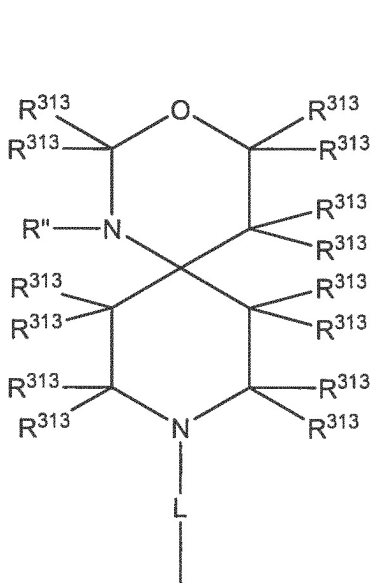
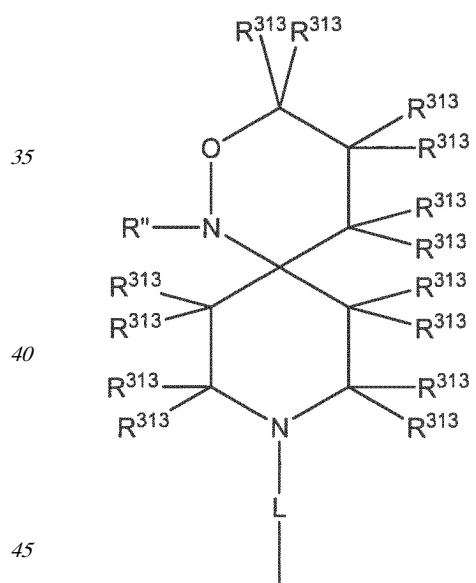
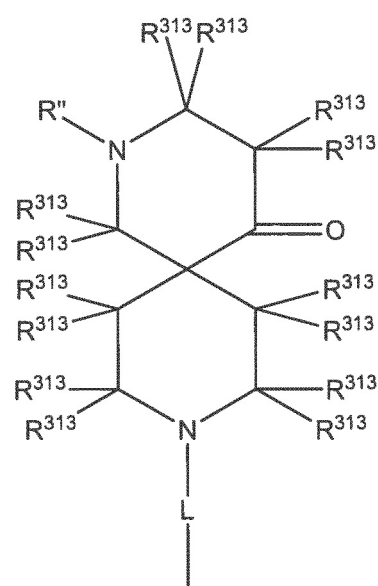
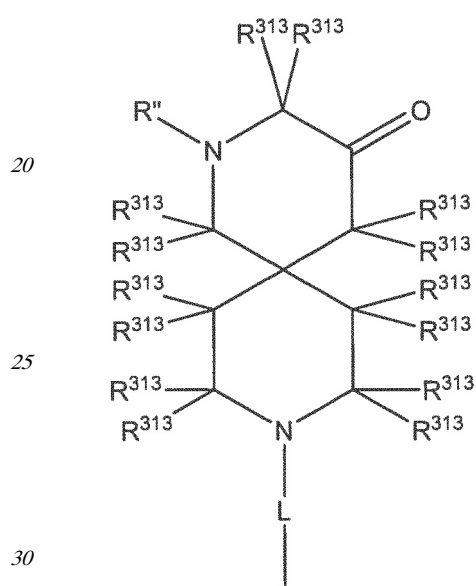
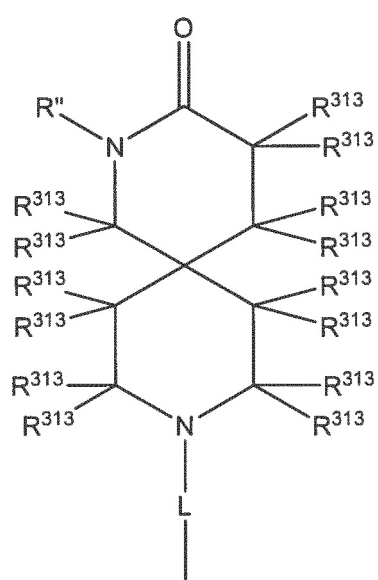
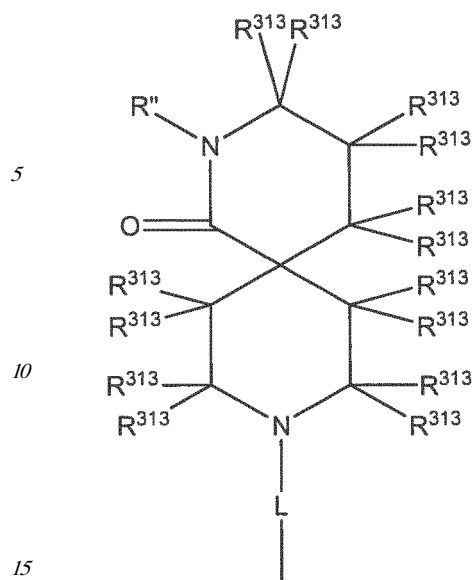


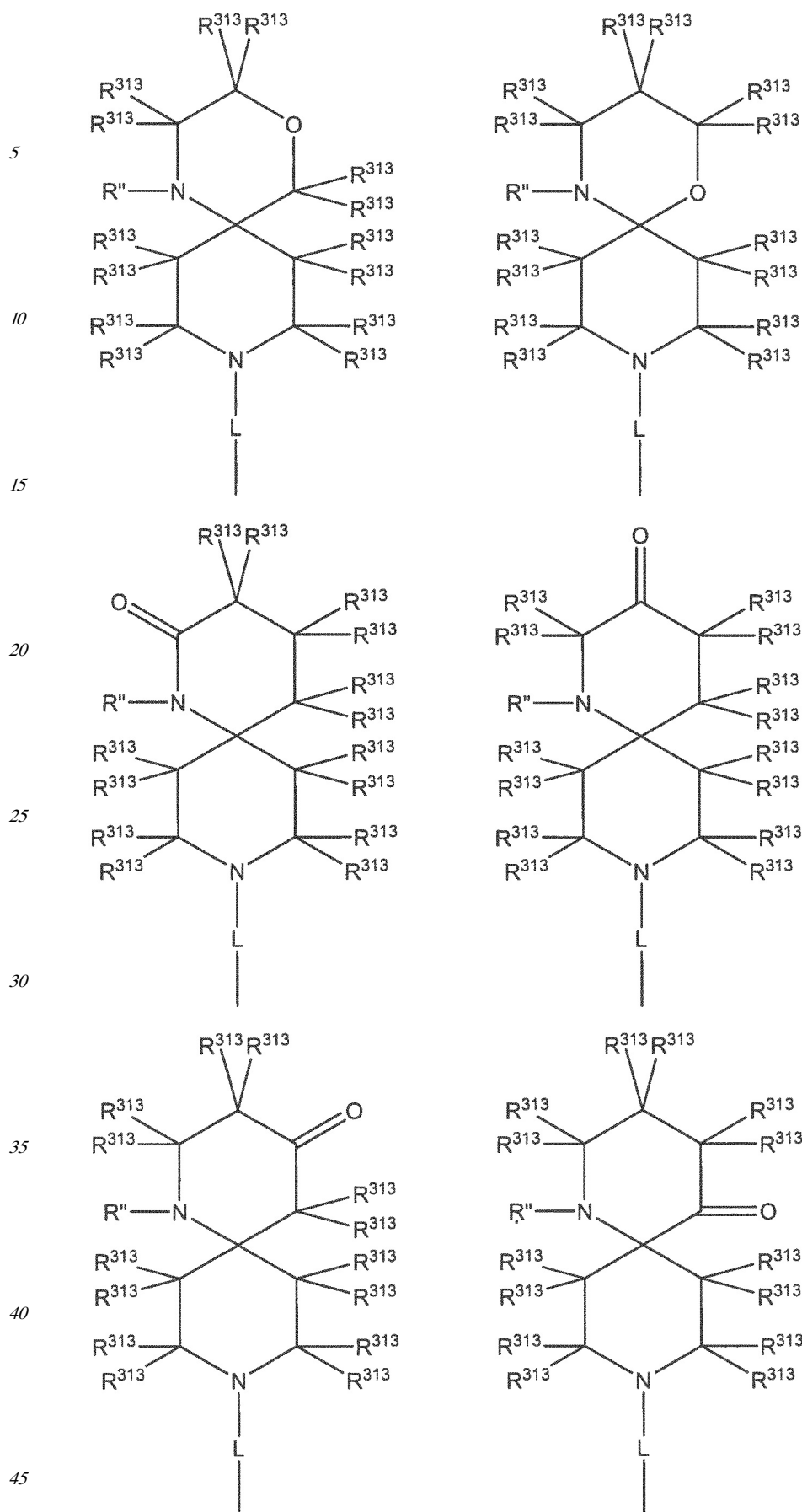
где L присутствует или отсутствует (и, предпочтительно, отсутствует). Y поэтому может иметь одну из следующих предпочтительных формул:











где L может присутствовать или отсутствовать (и, предпочтительно, отсутствует),
и где R³¹³ такой, как определен в данном описании (хотя в этих вариантах, если не

указано иначе, предпочтительно, чтобы все R³¹³ были H), и где R" выбирают из H и любой из следующих групп:

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ алкильная группа (такая как Me, Et, Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, пентил и гексил);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ алкиларильная группа (такая как -CH₂Ph, -CH₂(2,3 или 4)F-Ph, -CH₂(2,3 или 4)Cl-Ph, -CH₂(2,3 или 4)Br-Ph, -CH₂(2,3 или 4)I-Ph, -CH₂CH₂Ph, -CH₂CH₂CH₂Ph, -CH₂CH₂CH₂CH₂Ph, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Ph и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Ph);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ галогенированная алкильная группа (такая как -CH₂F, -CF₃ и -CH₂CF₃);

- замещенная или не замещенная циклическая аминовая или амидогруппа (такая как пирролидин-3-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 2-кетопирролидинил, 3-кетопирролидинил, 2-кетопиперидинил, 3-кетопиперидинил и 4-кетопиперидинил), где группа может быть присоединена через -CH₂- или -CH₂CH₂- группу;

- замещенная или не замещенная циклическая C₃-C₈ алкильная группа (такая как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил), где группа может быть присоединена через -CH₂- или -CH₂CH₂- группу;

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₂-C₆ спиртовая группа (такая как -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH(CH₃)OH, -CH(CH₂CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₇ алкокси- или арилоксигруппа, связанная через -O через, по крайней мере, два дополнительных атома C (такая как -CH₂CH₂OPh, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂OEt, -CH₂CH₂OPr, -CH₂CH₂OBu, -CH₂CH₂CH₂OPh, -CH₂CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂CH₂OMe и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OMe);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₂-C₆ группа карбоновой кислоты (такая как -CH₂COOH, -CH₂CH₂COOH, -CH₂CH₂CH₂COOH, -CH₂CH₂CH₂CH₂COOH и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂COOH);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная карбонильная группа (такая как -(CO)Me, -(CO)Et, -(CO)Pr, -(CO)iPr, -(CO)nBu, -(CO)iBu, -(CO)tBu, -(CO)Ph, -(CO)CH₂Ph, -(CO)CH₂OH, -(CO)CH₂OCH₃, -(CO)CH₂NH₂, -(CO)CH₂NHMe, -(CO)CH₂NMe₂, -(CO)-циклопропил, -(CO)-1,3-эпоксипропан-2-ил; -(CO)NH₂, -(CO)NHMe, -(CO)NMe₂, -(CO)NH₂Et, -(CO)NEt₂, -(CO)-пирролидин-N-ил, -(CO)-морфолин-N-ил, -(CO)-пиперазин-N-ил, -(CO)-N-метилпиперазин-N-ил, -(CO)NHCH₂CH₂OH, -(CO)NHCH₂CH₂OMe, -(CO)NHCH₂CH₂NH₂, -(CO)NHCH₂CH₂NHMe и -(CO)NHCH₂CH₂NMe₂;

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ группа сложного эфира карбоновой кислоты (такая как -COOMe, -COOEt, -COOPr, -COO-i-Pr, -COO-n-Bu, -COO-i-Bu, -COO-t-Bu, -CH₂COOMe, -CH₂CH₂COOMe, -CH₂CH₂CH₂COOMe и -CH₂CH₂CH₂CH₂COOMe);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ амидная группа (такая как -CO-NH₂, -CO-NMeH, -CO-NMe₂, -CO-NEtH, -CO-NEtMe, -CO-NEt₂, -CO-NPrH,

-CO-NPrMe и -CO-NPrEt);

- замещенная или не замещенная сульфонильная группа (такая как -SO₂Me, -SO₂Et, -SO₂Pr, -SO₂iPr, -SO₂Ph, -SO₂-(2,3 или 4)-F-Ph, -SO₂-циклопропил, -SO₂CH₂CH₂OCH₃), -SO₂NH₂, -SO₂NHMe, -SO₂NMe₂, -SO₂NHEt, -SO₂NEt₂, -SO₂-пирролидин-N-ил, -SO₂-морфолин-N-ил, -SO₂NHCH₂OMe и -SO₂NHCH₂CH₂OMe;

- замещенная или не замещенная ароматическая группа (такая как Ph-, 2-F-Ph-, 3-F-Ph-, 4-F-Ph-, 2-Cl-Ph-, 3-Cl-Ph-, 4-Cl-Ph-, 2-Br-Ph-, 3-Br-Ph-, 4-Br-Ph-, 2-I-Ph-, 3-I-Ph-, 4-I-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-F₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Cl₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Br₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-I₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Me₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Et₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Pr₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Bu₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(CN)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(NO₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(NH₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(MeO)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(CF₃)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-F₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Cl₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Br₂-Ph-, 3,(4 или 5)-I₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Me₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Et₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Pr₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Bu₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CN)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NO₂)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NH₂)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(MeO)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CF₃)₂-Ph-, 2-Me-Ph-, 3-Me-Ph-, 4-Me-Ph-, 2-Et-Ph-, 3-Et-Ph-, 4-Et-Ph-, 2-Pr-Ph-, 3-Pr-Ph-, 4-Pr-Ph-, 2-Bu-Ph-, 3-Bu-Ph-, 4-Bu-Ph-, 2-(CN)-Ph-, 3-(CN)-Ph-, 4-(CN)-Ph-, 2-(NO₂)-Ph-, 3-(NO₂)-Ph-, 4-(NO₂)-Ph-, 2-(NH₂)-Ph-, 3-(NH₂)-Ph-, 4-(NH₂)-Ph-, 2-MeO-Ph-, 3-MeO-Ph-, 4-MeO-Ph-, 2-(NH₂-CO)-Ph-, 3-(NH₂-CO)-Ph-, 4-(NH₂-CO)-Ph-, 2-CF₃-Ph-, 3-CF₃-Ph-, 4-CF₃-Ph-, 2-CF₃O-Ph-, 3-CF₃O-Ph- и 4-CF₃O-Ph-), где группа может быть присоединена через -CH₂- или -CH₂CH₂- группу; и

- насыщенная или ненасыщенная, замещенная или не замещенная гетероциклическая группа, включающая ароматическую гетероциклическую группу и/или не ароматическую гетероциклическую группу (такую как пиррол-2-ил, пиррол-3-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил, пиразол-5-ил, имидазол-2-ил, имидазол-4-ил, имидазол-5-ил, 1,2,3-триазол-4-ил, 1,2,3-триазол-5-ил, 1,2,4-триазол-3-ил, 1,2,4-триазол-5-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиридазин-3-ил, пиридазин-4-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, пиримидин-5-ил, пиразин-2-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 2-азапиперидин-3-ил, 2-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-2-ил, 3-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-5-ил, пиперазин-2-ил, фуран-2-ил, фуран-3-ил, пиран-2-ил, пиран-3-ил, пиран-4-ил, 2-азапиран-3-ил, 2-азапиран-4-ил, 2-азапиран-5-ил, 2-азапиран-6-ил, 3-азапиран-2-ил, 3-азапиран-5-ил, 3-азапиран-6-ил, 4-азапиран-2-ил, 4-азапиран-3-ил, 4-азапиран-5-ил, 4-азапиран-6-ил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, 2-азатетрагидрофуран-3-ил, 2-азатетрагидрофуран-4-ил, 2-азатетрагидрофуран-5-ил, 3-азатетрагидрофуран-2-ил, 3-азатетрагидрофуран-4-ил, 3-азатетрагидрофуран-5-ил, тетрагидропиран-2-ил, тетрагидропиран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-3-ил, 2-азатетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-5-ил, 2-азатетрагидропиран-6-ил, 3-азатетрагидропиран-2-ил, 3-азатетрагидропиран-4-ил, 3-азатетрагидропиран-5-ил, 3-азатетрагидропиран-6-ил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил, изотиазол-3-ил, изотиазол-4-ил, изотиазол-5-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил, тиопиран-2-ил, тиопиран-3-ил, тиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-3-ил, 2-азатиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-5-ил, 2-азатиопиран-6-ил, 3-азатиопиран-2-ил, 3-азатиопиран-4-ил, 3-азатиопиран-5-ил, 3-азатиопиран-6-ил, 4-азатиопиран-2-ил, 4-азатиопиран-3-ил, 4-азатиопиран-5-ил, 4-азатиопиран-6-ил, тиолан-2-ил, тиолан-3-ил, тиан-2-ил, тиан-3-ил, тиан-4-ил, оксазол-2-ил, оксазол-4-ил, оксазол-5-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-4-ил, изоксазол-5-ил, фуразан-3-ил, (1,3,4-оксадиазол)-2-ил, (1,3,4-оксадиазол)-5-ил, (1,2,4-

оксадиазол)-3-ил, (1,2,4-оксадиазол)-5-ил; и тетразол-5-ил), где группа может быть присоединена через $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ группу.

Предпочтительно, R" выбирают из одной из следующих групп:

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_6 алкильная группа (такая как Me, Et, Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, пентил и гексил);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_2 - C_6 спиртовая группа (такая как $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_7 алкокси- или арилоксигруппа, связанная через -O через, по крайней мере, два других атома C (такая как $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPh}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPr}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBu}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPh}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_6 галогенированная алкильная группа (такая как $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$ и $-\text{CH}_2\text{CF}_3$);

- замещенная или не замещенная циклическая аминовая или амидогруппа (такая как пирролидин-3-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 2-кетопирролидинил, 3-кетопирролидинил, 2-кетопиперидинил, 3-кетопиперидинил и 4-кетопиперидинил), где группа может быть присоединена через $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ группу;

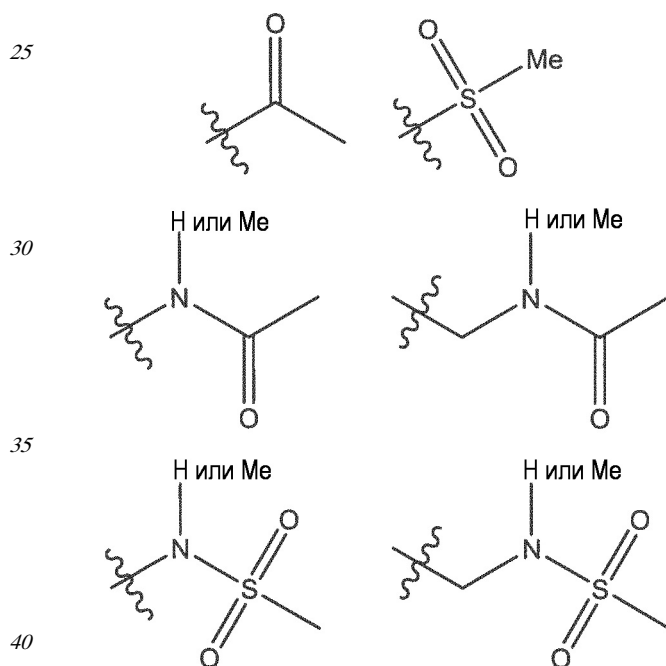
- замещенная или не замещенная циклическая C_3 - C_8 алкильная группа (такая как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил), где группа может быть присоединена через $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ группу;

- замещенная или не замещенная ароматическая группа (такая как Ph-, 2-F-Ph-, 3-F-Ph-, 4-F-Ph-, 2-Cl-Ph-, 3-Cl-Ph-, 4-Cl-Ph-, 2-Br-Ph-, 3-Br-Ph-, 4-Br-Ph-, 2-I-Ph-, 3-I-Ph-, 4-I-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)- F_2 -Ph-, 2,(3,4,5 или 6)- Cl_2 -Ph-, 2,(3,4,5 или 6)- Br_2 -Ph-, 2,(3,4,5 или 6)- I_2 -Ph-, 2,(3,4,5 или 6)- Me_2 -Ph-, 2,(3,4,5 или 6)- Et_2 -Ph-, 2,(3,4,5 или 6)- Pr_2 -Ph-, 2,(3,4,5 или 6)- Bu_2 -Ph-, 2,(3,4,5 или 6)- $(\text{CN})_2$ -Ph-, 2,(3,4,5 или 6)- $(\text{NO}_2)_2$ -Ph-, 2,(3,4,5 или 6)- $(\text{NH}_2)_2$ -Ph-, 2,(3,4,5 или 6)- $(\text{MeO})_2$ -Ph-, 2,(3,4,5 или 6)- $(\text{CF}_3)_2$ -Ph-, 3,(4 или 5)- F_2 -Ph-, 3,(4 или 5)- Cl_2 -Ph-, 3,(4 или 5)- Br_2 -Ph-, 3,(4 или 5)- I_2 -Ph-, 3,(4 или 5)- Me_2 -Ph-, 3,(4 или 5)- Et_2 -Ph-, 3,(4 или 5)- Pr_2 -Ph-, 3,(4 или 5)- Bu_2 -Ph-, 3,(4 или 5)- $(\text{CN})_2$ -Ph-, 3,(4 или 5)- $(\text{NO}_2)_2$ -Ph-, 3,(4 или 5)- $(\text{NH}_2)_2$ -Ph-, 3,(4 или 5)- $(\text{MeO})_2$ -Ph-, 3,(4 или 5)- $(\text{CF}_3)_2$ -Ph-, 2-Me-Ph-, 3-Me-Ph-, 4-Me-Ph-, 2-Et-Ph-, 3-Et-Ph-, 4-Et-Ph-, 2-Pr-Ph-, 3-Pr-Ph-, 4-Pr-Ph-, 2-Bu-Ph-, 3-Bu-Ph-, 4-Bu-Ph-, 2-(CN)-Ph-, 3-(CN)-Ph-, 4-(CN)-Ph-, 2-(NO_2)-Ph-, 3-(NO_2)-Ph-, 4-(NO_2)-Ph-, 2-(NH_2)-Ph-, 3-(NH_2)-Ph-, 4-(NH_2)-Ph-, 2-MeO-Ph-, 3-MeO-Ph-, 4-MeO-Ph-, 2-(NH_2 -CO)-Ph-, 3-(NH_2 -CO)-Ph-, 4-(NH_2 -CO)-Ph-, 2- CF_3 -Ph-, 3- CF_3 -Ph-, 4- CF_3 -Ph-, 2- CF_3O -Ph-, 3- CF_3O -Ph- и 4- CF_3O -Ph-), где группа может быть присоединена через $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ группу; и

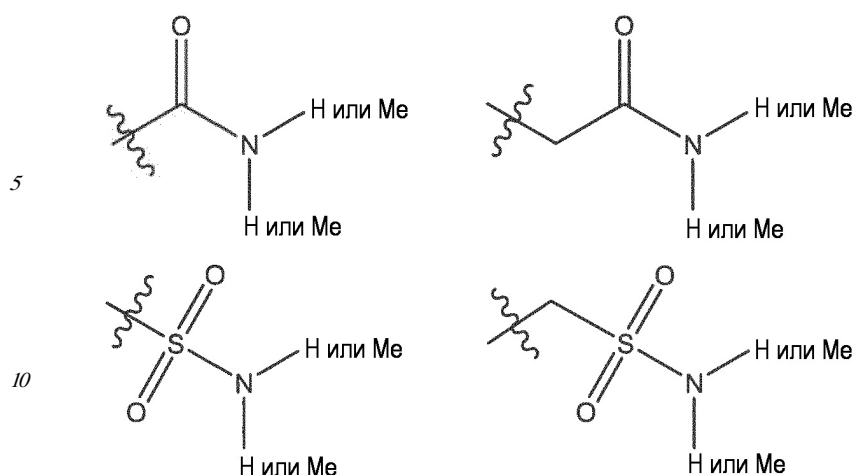
- насыщенная или ненасыщенная, замещенная или не замещенная гетероциклическая группа, включающая ароматическую гетероциклическую группу и/или не ароматическую гетероциклическую группу (такая как пиррол-2-ил, пиррол-3-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил, пиразол-5-ил, имидазол-2-ил, имидазол-4-ил, имидазол-5-ил, 1,2,3-триазол-4-ил, 1,2,3-триазол-5-ил, 1,2,4-триазол-3-ил, 1,2,4-триазол-5-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиридазин-3-ил, пиридазин-4-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, пиримидин-5-ил, пиазин-2-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-2-ил,

пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 2-азапиперидин-3-ил, 2-азапиперидин-4-ил, 3-
 азапиперидин-2-ил, 3-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-5-ил, пиперазин-2-ил, фуран-
 2-ил, фуран-3-ил, пиран-2-ил, пиран-3-ил, пиран-4-ил, 2-азапиран-3-ил, 2-азапиран-4-
 ил, 2-азапиран-5-ил, 2-азапиран-6-ил, 3-азапиран-2-ил, 3-азапиран-5-ил, 3-азапиран-6-
 5 ил, 4-азапиран-2-ил, 4-азапиран-3-ил, 4-азапиран-5-ил, 4-азапиран-6-ил,
 тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, 2-азатетрагидрофуран-3-ил, 2-
 азатетрагидрофуран-4-ил, 2-азатетрагидрофуран-5-ил, 3-азатетрагидрофуран-2-ил, 3-
 азатетрагидрофуран-4-ил, 3-азатетрагидрофуран-5-ил, тетрагидропиран-2-ил,
 тетрагидропиран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-3-ил, 2-
 10 азатетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-5-ил, 2-азатетрагидропиран-6-ил, 3-
 азатетрагидропиран-2-ил, 3-азатетрагидропиран-4-ил, 3-азатетрагидропиран-5-ил, 3-
 азатетрагидропиран-6-ил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил,
 изотиазол-3-ил, изотиазол-4-ил, изотиазол-5-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил,
 тиопиран-2-ил, тиопиран-3-ил, тиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-3-ил, 2-азатиопиран-4-
 15 ил, 2-азатиопиран-5-ил, 2-азатиопиран-6-ил, 3-азатиопиран-2-ил, 3-азатиопиран-4-ил,
 3-азатиопиран-5-ил, 3-азатиопиран-6-ил, 4-азатиопиран-2-ил, 4-азатиопиран-3-ил, 4-
 азатиопиран-5-ил, 4-азатиопиран-6-ил, тиолан-2-ил, тиолан-3-ил, тиан-2-ил, тиан-3-ил,
 тиан-4-ил, оксазол-2-ил, оксазол-4-ил, оксазол-5-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-4-ил,
 изоксазол-5-ил, фуразан-3-ил, (1,3,4-оксадиазол)-2-ил, (1,3,4-оксадиазол)-5-ил, (1,2,4-
 20 оксадиазол)-3-ил, (1,2,4-оксадиазол)-5-ил; и тетразол-5-ил), где группа может быть
 присоединена через $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$ группу.

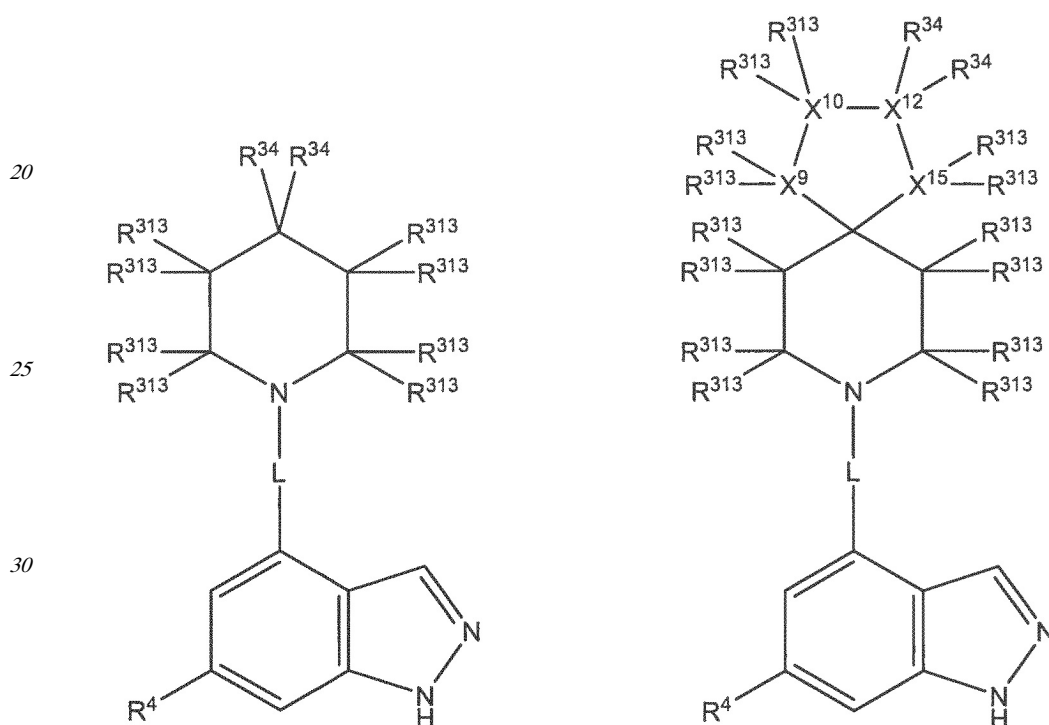
В некоторых вариантах, R" может быть выбран из карбонильной группы или сульфонильной группы, такой как:



45



15 С учетом вышесказанного, должно быть очевидно, что особенно предпочтительные соединения в соответствии с данным изобретением могут также включать следующие формулы:



35 где L присутствует или отсутствует (и, предпочтительно, отсутствует), и где R^4 , R^{34} , R^{313} , X^9 , X^{10} , X^{12} и X^{15} может принимать любое из значений, описанных выше и ниже в данном описании. В этих вариантах R^{34} также может принимать любое из значений, описанных здесь для R^{313} . В более предпочтительных вариантах, X^9 , X^{10} , X^{12} и X^{15} выбирают из C, N и O, более предпочтительно, из C и N. Также предпочтительно, чтобы, по крайней мере, один из X^9 , X^{10} , X^{12} и X^{15} содержал N, и более предпочтительно, по крайней мере, два из X^9 , X^{10} , X^{12} и X^{15} содержали N.

40 Если, по крайней мере, один из X^9 , X^{10} , X^{12} и X^{15} содержит N, по крайней мере, одна из этих N групп замещена -R'', где R'' является любой группой, определенной выше и ниже в данном описании.

В некоторых вариантах, две R^{34} группы и/или две R^{313} группы вместе могут образовывать =O группу к атому C, к которому они присоединены. Если =O группа

присоединена к X, такой X является атомом C. В соединении может присутствовать одна, две или более таких =O групп.

В некоторых случаях (более типовых, хотя не наиболее предпочтительных), две R³¹³ группы на соседних атомах могут вместе образовывать кольцо, или R³⁴ и R³¹³ на соседних атомах могут образовывать кольцо. Оно может быть насыщенным или ненасыщенным и/или замещенным или не замещенным кольцом. В типовых вариантах, такие кольца могут быть 5- или 6-членными кольцами и могут быть гетероциклическими или карбоциклическими и обычно являются ароматическими. Такие кольца могут быть

выбраны из:

- замещенной или не замещенной циклической C₃-C₈ алкильной группы (такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил);

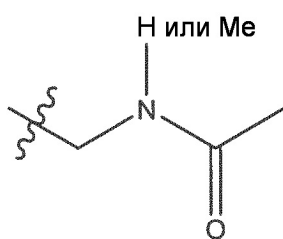
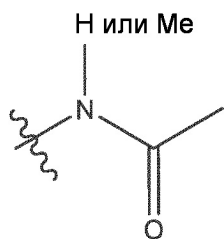
- замещенной или не замещенной ароматической группы (такой как Ph-, F-Ph-, Cl-Ph-, Br-Ph-, I-Ph-, F₂-Ph-, Cl₂-Ph-, Br₂-Ph-, I₂-Ph-, Me₂-Ph-, Et₂-Ph-, Pr₂-Ph-, Bu₂-Ph-, (CN)₂-Ph-, (NO₂)₂-Ph-, (NH₂)₂-Ph-, (MeO)₂-Ph-, (CF₃)₂-Ph-, Me-Ph-, Et-Ph-, Pr-Ph-, Bu-Ph-, (CN)-Ph-, (NO₂)-Ph-, (NH₂)-Ph-, MeO-Ph-, (NH₂-CO)-Ph-, CF₃-Ph-, CF₃O-Ph-, и

- насыщенной или ненасыщенной, замещенной или не замещенной гетероциклической группой, включая ароматическую гетероциклическую группу и/или не ароматическую гетероциклическую группу (такую как пиррол, пиразол, имидазол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин, пирролидин, пиперидин, 2-азапиперидин, 3-азапиперидин, пиперазин, фуран, пиран, 2-азапиран, 3-азапиран, 4-азапиран, тетрагидрофуран, 2-азатетрагидрофуран, 3-азатетрагидрофуран, тетрагидропиран, 2-азатетрагидропиран, 3-азатетрагидропиран, морфолин, тиофен, изотиазол, тиазол, тиопиран, 2-азатиопиран, 3-азатиопиран, 4-азатиопиран, тиолан, тиап, оксазол, изоксазол, фуразан, 1,3,4-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол; и тетразол).

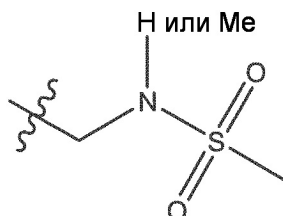
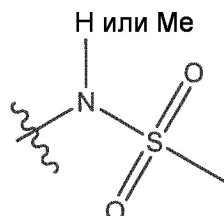
Более обычно, такие кольца могут быть замещенными или не замещенными фенильными кольцами, замещенными или не замещенными пиридиновыми кольцами, замещенными или не замещенными 1,2 диазольными кольцами, замещенными или не замещенными 1,3 диазольными кольцами, замещенными или не замещенными 1,3 оксазольными кольцами и замещенными или не замещенными 1,3 тиазольными кольцами.

В некоторых случаях (особенно если соединение не содержит другую аминокарбонильную группу, карбониламиногруппу, аминосульфонильную группу или сульфоиламиногруппу) одна или более R³¹³ групп может быть выбрана из группы, включающей аминокарбонильную группу, карбониламиногруппу, аминосульфонильную группу, сульфоиламиногруппу, замещенную или не замещенную пиперидинильную группу, замещенную или не замещенную пиперазинильную группу, замещенную или не замещенную спиртовую группу, замещенную или не замещенную простую эфирную группу и/или насыщенную или ненасыщенную, замещенную или не замещенную карбоциклическую группу, такую как замещенная или не замещенная циклогексильная группа или замещенная или не замещенная фенильная группа. В таких случаях, следующие R³¹³ группы особенно предпочтительны:

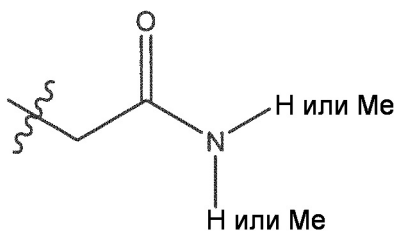
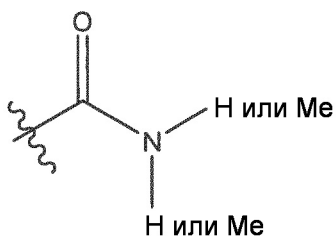
5



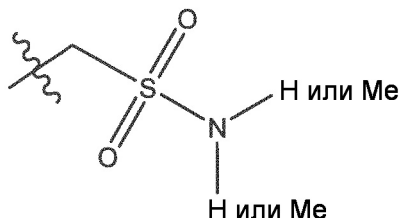
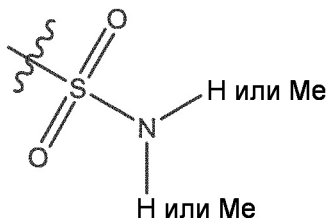
10



15



20



25

Таким образом, особенно предпочтительные соединения этого типа могут иметь группу Y, имеющую одну из следующих формул:

30

35

40

45

5

10

15

20

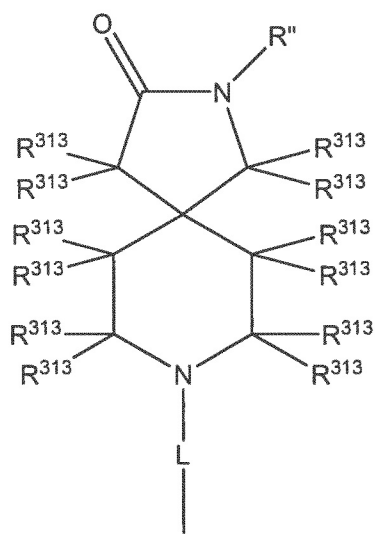
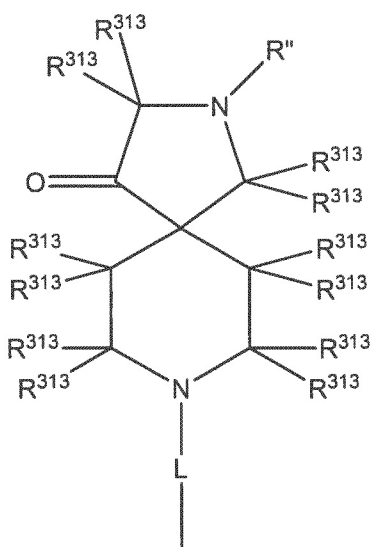
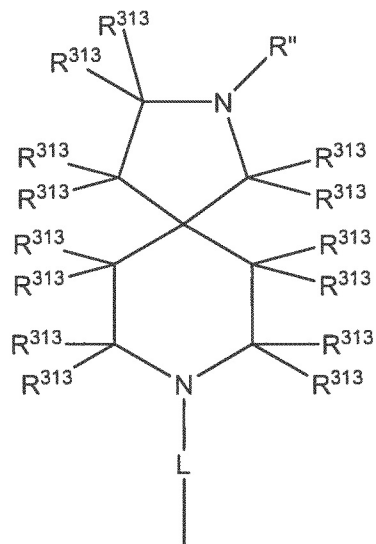
25

30

35

40

45



5

10

15

20

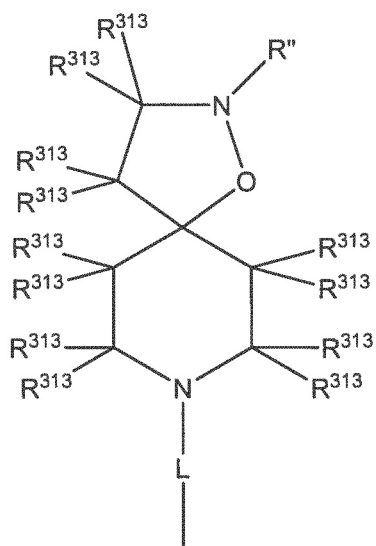
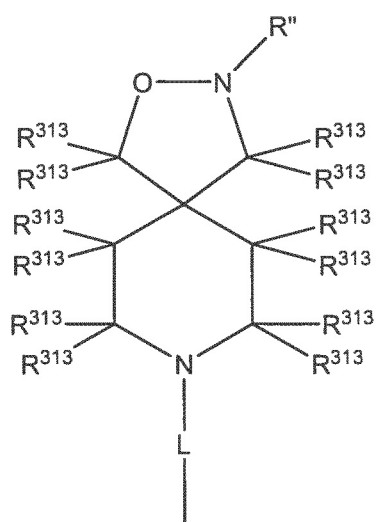
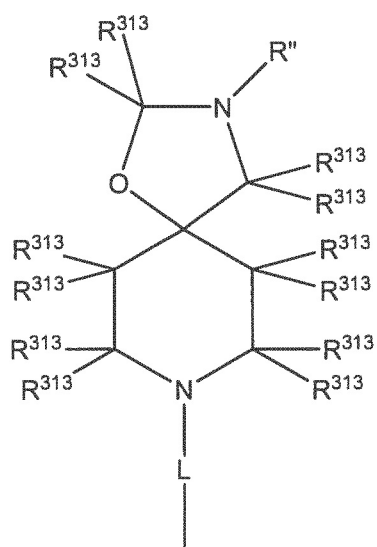
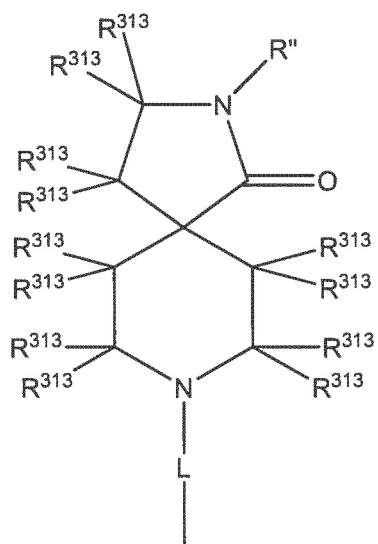
25

30

35

40

45



5

10

15

20

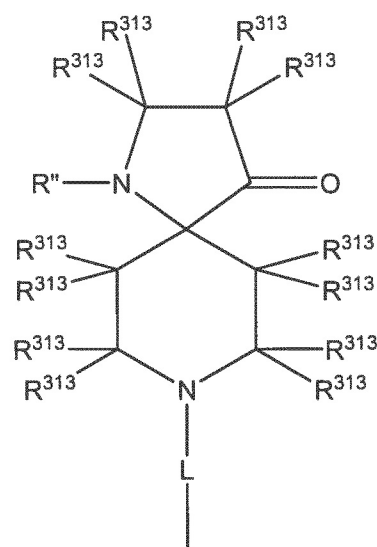
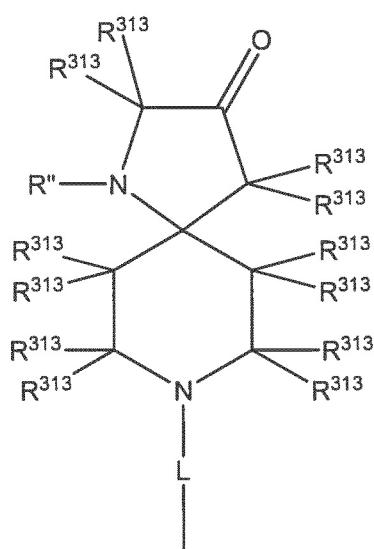
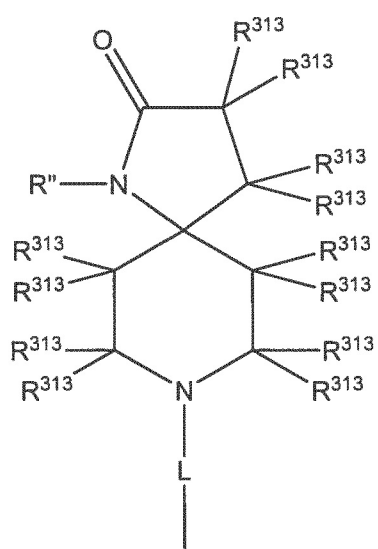
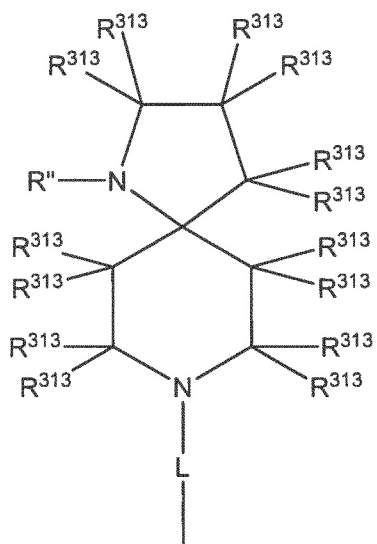
25

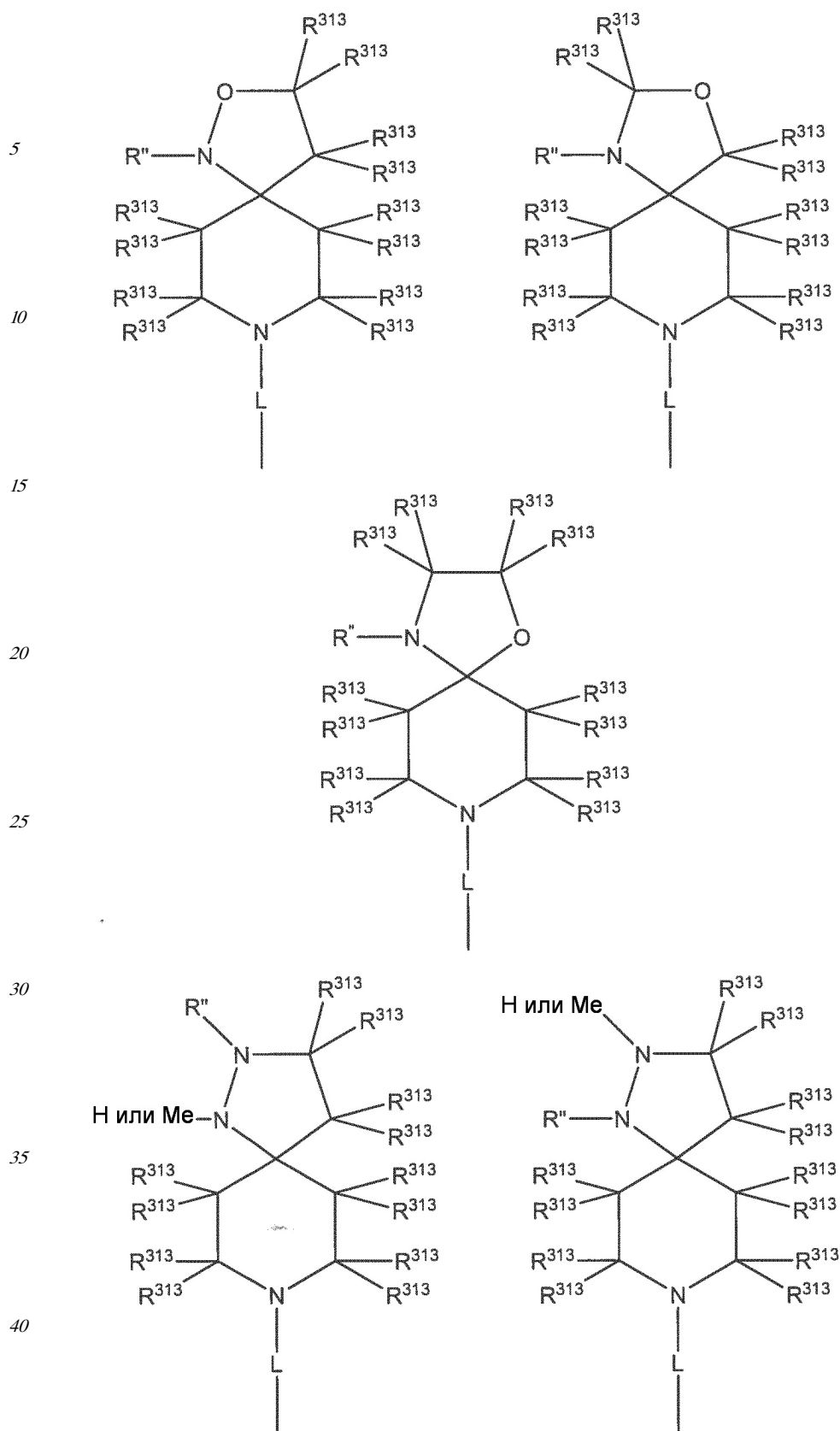
30

35

40

45





5

10

15

20

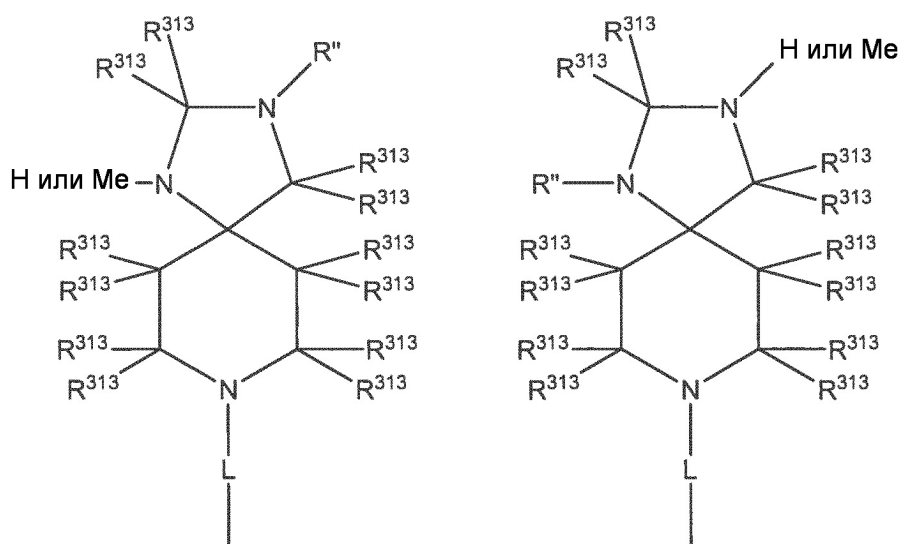
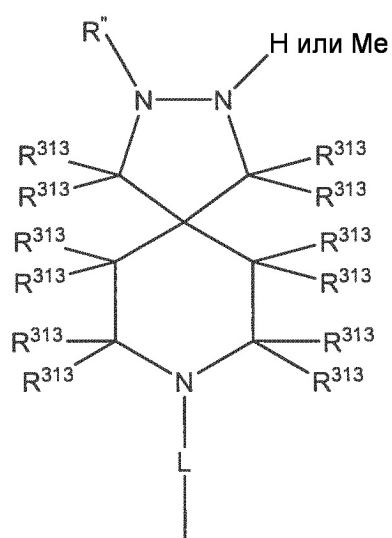
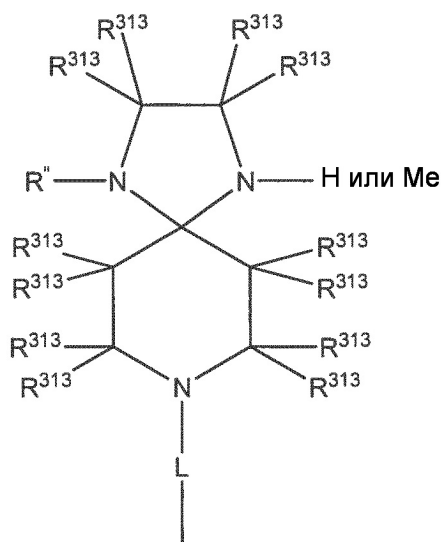
25

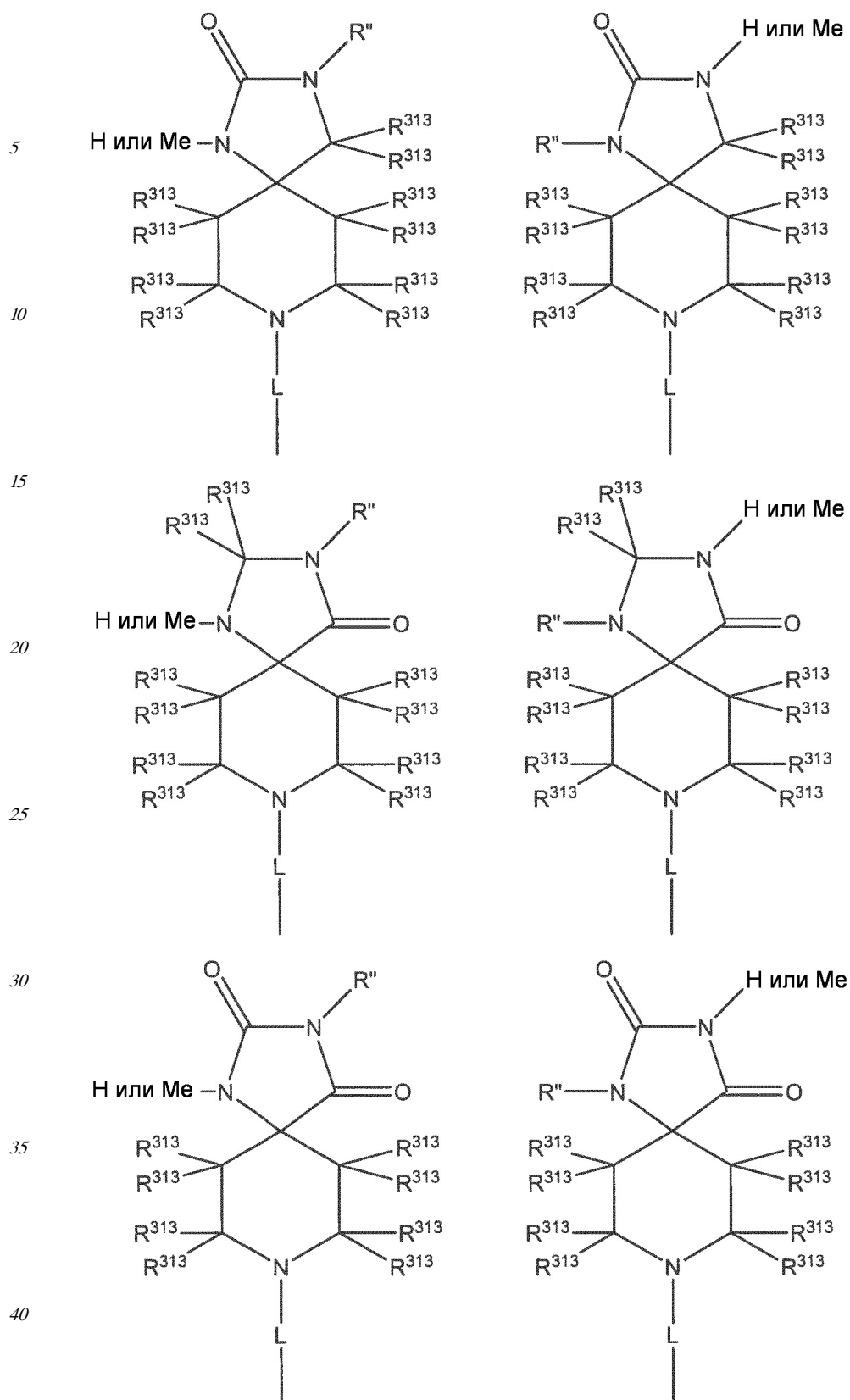
30

35

40

45





где L присутствует или отсутствует (и, предпочтительно, отсутствует) и где R^{313} такая, как определена в данном описании (хотя, в этих вариантах, если не указано иначе, предпочтительно, чтобы все R^{313} являлись H) и где R'' выбирают из H и любой из следующих групп:

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_6 алкильная группа

(такая как Me, Et, Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, пентил и гексил);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ алкиларильная группа (такая как -CH₂Ph, -CH₂(2,3 или 4)F-Ph, -CH₂(2,3 или 4)Cl-Ph, -CH₂(2,3 или 4)Br-Ph, -CH₂(2,3 или 4)I-Ph, -CH₂CH₂Ph, -CH₂CH₂CH₂Ph, -CH₂CH₂CH₂CH₂Ph, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Ph и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Ph);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ галогенированная алкильная группа (такая как -CH₂F, -CF₃ и -CH₂CF₃);

- замещенная или не замещенная циклическая аминная или амидогруппа (такая как пирролидин-3-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 2-кетопирролидинил, 3-кетопирролидинил, 2-кетопиперидинил, 3-кетопиперидинил и 4-кетопиперидинил), где группа может быть присоединена через -CH₂- или -CH₂CH₂- группу;

- замещенная или не замещенная циклическая C₃-C₈ алкильная группа (такая как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил), где группа может быть присоединена через -CH₂- или -CH₂CH₂- группу;

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₂-C₆ спиртовая группа (такая как -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH(CH₃)OH, -CH(CH₂CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₇ алкокси- или арилоксигруппа, связанная через -O через, по крайней мере, два других атома C (такая как -CH₂CH₂OPh, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂OEt, -CH₂CH₂OPr, -CH₂CH₂OBu, -CH₂CH₂CH₂OPh, -CH₂CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂CH₂OMe и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OMe);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₂-C₆ группа карбоновой кислоты (такая как -CH₂COOH, -CH₂CH₂COOH, -CH₂CH₂CH₂COOH, -CH₂CH₂CH₂CH₂COOH и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂COOH);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная карбонильная группа (такая как -(CO)Me, -(CO)Et, -(CO)Pr, -(CO)iPr, -(CO)nBu, -(CO)iBu, -(CO)tBu, -(CO)Ph, -(CO)CH₂Ph, -(CO)CH₂OH, -(CO)CH₂OCH₃, -(CO)CH₂NH₂, -(CO)CH₂NHMe, -(CO)CH₂NMe₂, -(CO)-циклопропил, -(CO)-1,3-эпоксипропан-2-ил; -(CO)NH₂, -(CO)NHMe, -(CO)NMe₂, -(CO)NH₂Et, -(CO)NEt₂, -(CO)-пирролидин-N-ил, -(CO)-морфолин-N-ил, -(CO)-пиперазин-N-ил, -(CO)-N-метилпиперазин-N-ил, -(CO)NHCH₂CH₂OH, -(CO)NHCH₂CH₂OMe, -(CO)NHCH₂CH₂NH₂, -(CO)NHCH₂CH₂NHMe и -(CO)NHCH₂CH₂NMe₂;

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ группа сложного эфира карбоновой кислоты (такая как -COOMe, -COOEt, -COOPr, -COO-i-Pr, -COO-n-Bu, -COO-i-Bu, -COO-t-Bu, -CH₂COOMe, -CH₂CH₂COOMe, -CH₂CH₂CH₂COOMe и -CH₂CH₂CH₂CH₂COOMe);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ амидная группа (такая как -CO-NH₂, -CO-NMeH, -CO-NMe₂, -CO-NEtH, -CO-NEtMe, -CO-NEt₂, -CO-NPrH, -CO-NPrMe и -CO-NPrEt);

- замещенная или не замещенная сульфонильная группа (такая как -SO₂Me, -SO₂Et, -SO₂Pr, -SO₂iPr, -SO₂Ph, -SO₂-(2,3 или 4)-F-Ph, -SO₂-циклопропил, -SO₂CH₂CH₂OCH₃),

-SO₂NH₂, -SO₂NHMe, -SO₂NMe₂, -SO₂NHEt, -SO₂NEt₂, -SO₂-пирролидин-N-ил,
-SO₂-морфолин-N-ил, -SO₂NHCH₂OMe и -SO₂NHCH₂CH₂OMe;

- замещенная или не замещенная ароматическая группа (такая как Ph-, 2-F-Ph-, 3-F-Ph-, 4-F-Ph-, 2-Cl-Ph-, 3-Cl-Ph-, 4-Cl-Ph-, 2-Br-Ph-, 3-Br-Ph-, 4-Br-Ph-, 2-I-Ph-, 3-I-Ph-, 4-I-Ph-,
2,(3,4,5 или 6)-F₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Cl₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Br₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-I₂-Ph-,
2,(3,4,5 или 6)-Me₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Et₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Pr₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Bu₂-Ph-,
2,(3,4,5 или 6)-(CN)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(NO₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(NH₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или
6)-(MeO)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(CF₃)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-F₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Cl₂-Ph-, 3,(4 или 5)-
Br₂-Ph-, 3,(4 или 5)-I₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Me₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Et₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Pr₂-Ph-, 3,(4
или 5)-Bu₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CN)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NO₂)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NH₂)₂-Ph-, 3,(4
или 5)-(MeO)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CF₃)₂-Ph-, 2-Me-Ph-, 3-Me-Ph-, 4-Me-Ph-, 2-Et-Ph-, 3-Et-Ph-,
4-Et-Ph-, 2-Pr-Ph-, 3-Pr-Ph-, 4-Pr-Ph-, 2-Bu-Ph-, 3-Bu-Ph-, 4-Bu-Ph-, 2-(CN)-Ph-, 3-(CN)-Ph-,
4-(CN)-Ph-, 2-(NO₂)-Ph-, 3-(NO₂)-Ph-, 4-(NO₂)-Ph-, 2-(NH₂)-Ph-, 3-(NH₂)-Ph-, 4-(NH₂)-Ph-,
2-MeO-Ph-, 3-MeO-Ph-, 4-MeO-Ph-, 2-(NH₂-CO)-Ph-, 3-(NH₂-CO)-Ph-, 4-(NH₂-CO)-Ph-, 2-
CF₃-Ph-, 3-CF₃-Ph-, 4-CF₃-Ph-, 2-CF₃O-Ph-, 3-CF₃O-Ph- и 4-CF₃O-Ph-), где группа может
быть присоединена через -CH₂- или -CH₂CH₂- группу; и

- насыщенная или ненасыщенная, замещенная или не замещенная гетероциклическая
группа, включая ароматическую гетероциклическую группу и/или не ароматическую
гетероциклическую группу (такая как пиррол-2-ил, пиррол-3-ил, пиразол-3-ил, пиразол-
4-ил, пиразол-5-ил, имидазол-2-ил, имидазол-4-ил, имидазол-5-ил, 1,2,3-триазол-4-ил,
1,2,3-триазол-5-ил, 1,2,4-триазол-3-ил, 1,2,4-триазол-5-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил,
пиридин-4-ил, пиридазин-3-ил, пиридазин-4-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил,
пиримидин-5-ил, пиразин-2-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-2-ил,
пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 2-азапиперидин-3-ил, 2-азапиперидин-4-ил, 3-
азапиперидин-2-ил, 3-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-5-ил, пиперазин-2-ил, фуран-
2-ил, фуран-3-ил, пиран-2-ил, пиран-3-ил, пиран-4-ил, 2-азапиран-3-ил, 2-азапиран-4-
ил, 2-азапиран-5-ил, 2-азапиран-6-ил, 3-азапиран-2-ил, 3-азапиран-5-ил, 3-азапиран-6-
ил, 4-азапиран-2-ил, 4-азапиран-3-ил, 4-азапиран-5-ил, 4-азапиран-6-ил,
тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, 2-азатетрагидрофуран-3-ил, 2-
азатетрагидрофуран-4-ил, 2-азатетрагидрофуран-5-ил, 3-азатетрагидрофуран-2-ил, 3-
азатетрагидрофуран-4-ил, 3-азатетрагидрофуран-5-ил, тетрагидропиран-2-ил,
тетрагидропиран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-3-ил, 2-
азатетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-5-ил, 2-азатетрагидропиран-6-ил, 3-
азатетрагидропиран-2-ил, 3-азатетрагидропиран-4-ил, 3-азатетрагидропиран-5-ил, 3-
азатетрагидропиран-6-ил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил,
изотиазол-3-ил, изотиазол-4-ил, изотиазол-5-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил,
тиопиран-2-ил, тиопиран-3-ил, тиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-3-ил, 2-азатиопиран-4-
ил, 2-азатиопиран-5-ил, 2-азатиопиран-6-ил, 3-азатиопиран-2-ил, 3-азатиопиран-4-ил,
3-азатиопиран-5-ил, 3-азатиопиран-6-ил, 4-азатиопиран-2-ил, 4-азатиопиран-3-ил, 4-
азатиопиран-5-ил, 4-азатиопиран-6-ил, тиолан-2-ил, тиолан-3-ил, тиан-2-ил, тиан-3-ил,
тиан-4-ил, оксазол-2-ил, оксазол-4-ил, оксазол-5-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-4-ил,
изоксазол-5-ил, фуразан-3-ил, (1,3,4-оксадиазол)-2-ил, (1,3,4-оксадиазол)-5-ил, (1,2,4-
оксадиазол)-3-ил, (1,2,4-оксадиазол)-5-ил; и тетразол-5-ил), где группа может быть
присоединена через -CH₂- или -CH₂CH₂- группу.

Предпочтительно, R" выбирают из одной из следующих групп:

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_6 алкильная группа (такая как Me, Et, Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, пентил и гексил);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_2 - C_6 спиртовая группа (такая как $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$,
 5 $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)OH$, $-CH(CH_2CH_3)CH_2OH$,
 $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ и $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH$);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_7 алкокси- или арилоксигруппа, связанная через -O через, по крайней мере, два других атома C (такая
 10 как $-CH_2CH_2OPh$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH_2CH_2OEt$, $-CH_2CH_2OPr$, $-CH_2CH_2OBu$, $-CH_2CH_2CH_2OPh$,
 $-CH_2CH_2CH_2OMe$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2OMe$ и $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OMe$);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_6 галогенированная алкильная группа (такая как $-CH_2F$, $-CF_3$ и $-CH_2CF_3$);

15 - замещенная или не замещенная циклическая аминовая или амидогруппа (такая как пирролидин-3-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 2-кетопирролидинил, 3-кетопирролидинил, 2-кетопиперидинил, 3-кетопиперидинил и 4-кетопиперидинил), где группа может быть присоединена через $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$ группу;

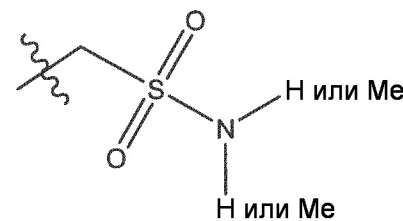
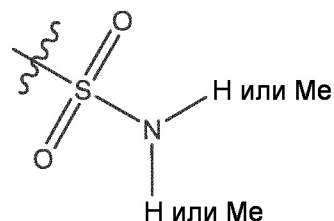
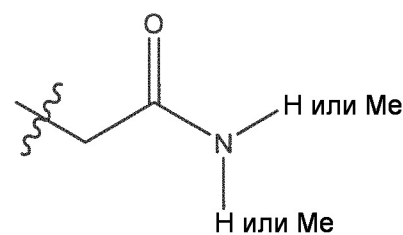
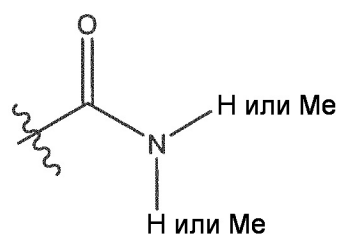
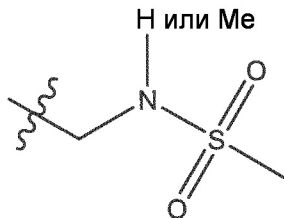
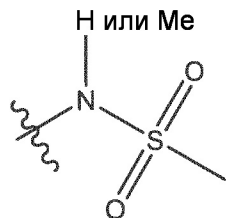
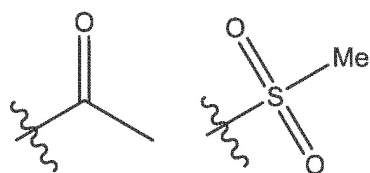
20 - замещенная или не замещенная циклическая C_3 - C_8 алкильная группа (такая как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил), где группа может быть присоединена через $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$ группу;

- замещенная или не замещенная ароматическая группа (такая как Ph-, 2-F-Ph-, 3-F-Ph-, 4-F-Ph-, 2-Cl-Ph-, 3-Cl-Ph-, 4-Cl-Ph-, 2-Br-Ph-, 3-Br-Ph-, 4-Br-Ph-, 2-I-Ph-, 3-I-Ph-, 4-I-Ph-,
 25 2,(3,4,5 или 6)- F_2 -Ph-, 2,(3,4,5 или 6)- Cl_2 -Ph-, 2,(3,4,5 или 6)- Br_2 -Ph-, 2,(3,4,5 или 6)- I_2 -Ph-,
 2,(3,4,5 или 6)- Me_2 -Ph-, 2,(3,4,5 или 6)- Et_2 -Ph-, 2,(3,4,5 или 6)- Pr_2 -Ph-, 2,(3,4,5 или 6)- Bu_2 -Ph-,
 2,(3,4,5 или 6)- $(CN)_2$ -Ph-, 2,(3,4,5 или 6)- $(NO_2)_2$ -Ph-, 2,(3,4,5 или 6)- $(NH_2)_2$ -Ph-, 2,(3,4,5 или
 6)- $(MeO)_2$ -Ph-, 2,(3,4,5 или 6)- $(CF_3)_2$ -Ph-, 3,(4 или 5)- F_2 -Ph-, 3,(4 или 5)- Cl_2 -Ph-, 3,(4 или 5)-
 30 Br_2 -Ph-, 3,(4 или 5)- I_2 -Ph-, 3,(4 или 5)- Me_2 -Ph-, 3,(4 или 5)- Et_2 -Ph-, 3,(4 или 5)- Pr_2 -Ph-, 3,(4
 или 5)- Bu_2 -Ph-, 3,(4 или 5)- $(CN)_2$ -Ph-, 3,(4 или 5)- $(NO_2)_2$ -Ph-, 3,(4 или 5)- $(NH_2)_2$ -Ph-, 3,(4
 или 5)- $(MeO)_2$ -Ph-, 3,(4 или 5)- $(CF_3)_2$ -Ph-, 2-Me-Ph-, 3-Me-Ph-, 4-Me-Ph-, 2-Et-Ph-, 3-Et-Ph-,
 4-Et-Ph-, 2-Pr-Ph-, 3-Pr-Ph-, 4-Pr-Ph-, 2-Bu-Ph-, 3-Bu-Ph-, 4-Bu-Ph-, 2-(CN)-Ph-, 3-(CN)-Ph-,
 4-(CN)-Ph-, 2-(NO_2)-Ph-, 3-(NO_2)-Ph-, 4-(NO_2)-Ph-, 2-(NH_2)-Ph-, 3-(NH_2)-Ph-, 4-(NH_2)-Ph-,
 35 2-MeO-Ph-, 3-MeO-Ph-, 4-MeO-Ph-, 2-(NH_2 -CO)-Ph-, 3-(NH_2 -CO)-Ph-, 4-(NH_2 -CO)-Ph-, 2-
 CF_3 -Ph-, 3- CF_3 -Ph-, 4- CF_3 -Ph-, 2- CF_3O -Ph-, 3- CF_3O -Ph- и 4- CF_3O -Ph-), где группа может
 быть присоединена через $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$ группу; и

40 - насыщенная или ненасыщенная, замещенная или не замещенная гетероциклическая группа, включая ароматическую гетероциклическую группу и/или не ароматическую гетероциклическую группу (такая как пиррол-2-ил, пиррол-3-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил, пиразол-5-ил, имидазол-2-ил, имидазол-4-ил, имидазол-5-ил, 1,2,3-триазол-4-ил, 1,2,3-триазол-5-ил, 1,2,4-триазол-3-ил, 1,2,4-триазол-5-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиридазин-3-ил, пиридазин-4-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил,
 45 пиримидин-5-ил, пиразин-2-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 2-азапиперидин-3-ил, 2-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-2-ил, 3-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-5-ил, пиперазин-2-ил, фуран-2-ил, фуран-3-ил, пиран-2-ил, пиран-3-ил, пиран-4-ил, 2-азапиран-3-ил, 2-азапиран-4-

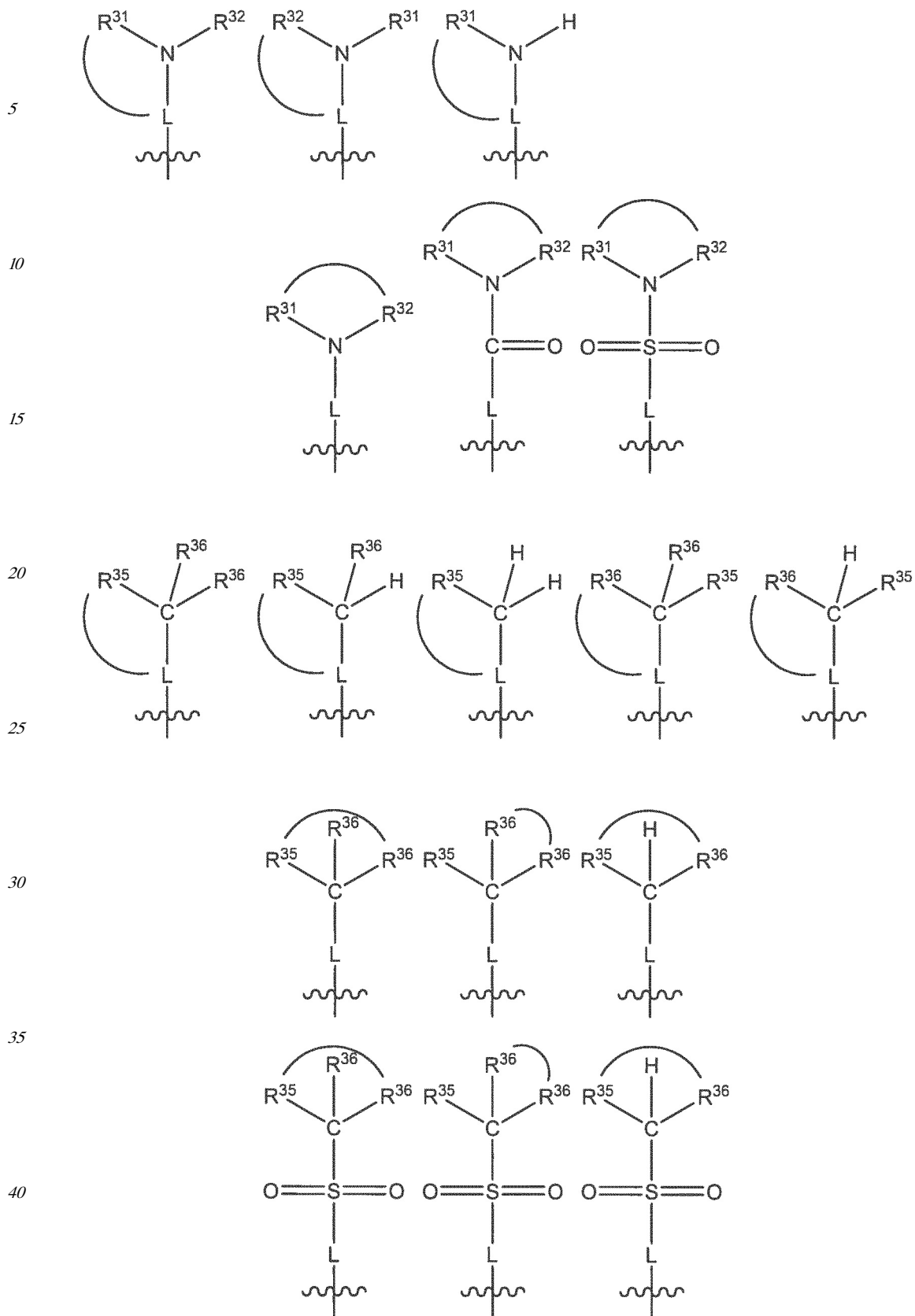
ил, 2-азапиран-5-ил, 2-азапиран-6-ил, 3-азапиран-2-ил, 3-азапиран-5-ил, 3-азапиран-6-ил, 4-азапиран-2-ил, 4-азапиран-3-ил, 4-азапиран-5-ил, 4-азапиран-6-ил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, 2-азатетрагидрофуран-3-ил, 2-азатетрагидрофуран-4-ил, 2-азатетрагидрофуран-5-ил, 3-азатетрагидрофуран-2-ил, 3-азатетрагидрофуран-4-ил, 3-азатетрагидрофуран-5-ил, тетрагидропиран-2-ил, тетрагидропиран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-3-ил, 2-азатетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-5-ил, 2-азатетрагидропиран-6-ил, 3-азатетрагидропиран-2-ил, 3-азатетрагидропиран-4-ил, 3-азатетрагидропиран-5-ил, 3-азатетрагидропиран-6-ил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил, изотиазол-3-ил, изотиазол-4-ил, изотиазол-5-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил, тиопиран-2-ил, тиопиран-3-ил, тиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-3-ил, 2-азатиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-5-ил, 2-азатиопиран-6-ил, 3-азатиопиран-2-ил, 3-азатиопиран-4-ил, 3-азатиопиран-5-ил, 3-азатиопиран-6-ил, 4-азатиопиран-2-ил, 4-азатиопиран-3-ил, 4-азатиопиран-5-ил, 4-азатиопиран-6-ил, тиолан-2-ил, тиолан-3-ил, тиан-2-ил, тиан-3-ил, тиан-4-ил, оксазол-2-ил, оксазол-4-ил, оксазол-5-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-4-ил, изоксазол-5-ил, фуразан-3-ил, (1,3,4-оксадиазол)-2-ил, (1,3,4-оксадиазол)-5-ил, (1,2,4-оксадиазол)-3-ил, (1,2,4-оксадиазол)-5-ил; и тетразол-5-ил), где группа может быть присоединена через $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$ группу.

В некоторых вариантах, R'' может быть выбран из карбонильной группы или сульфонильной группы, такой как:



Как указано, в некоторых случаях L может образовывать кольцо с R^{31} или R^{32} , и/или R^{31} и R^{32} могут образовывать кольцо друг с другом. Кольцо может быть замещенным или не замещенным, и может быть карбоциклическим или гетероциклическим, и может быть насыщенным или ненасыщенным. В некоторых таких

вариантах, группа Y может быть выбрана из следующих структур:

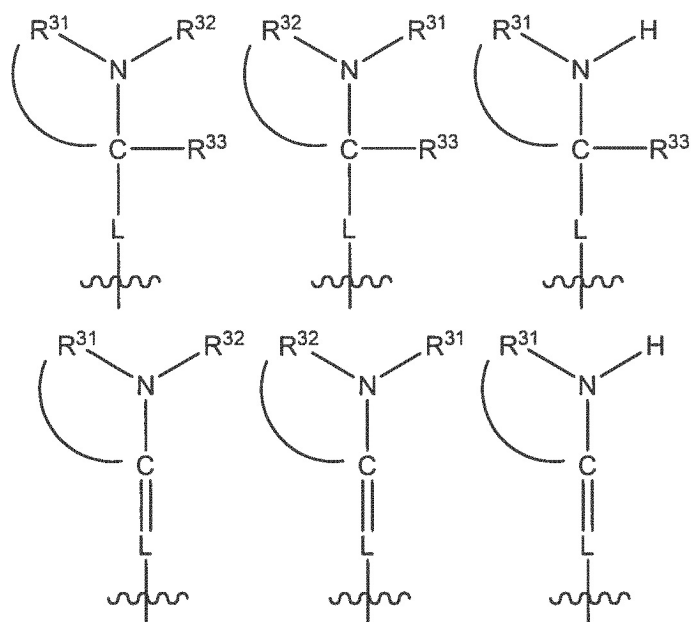


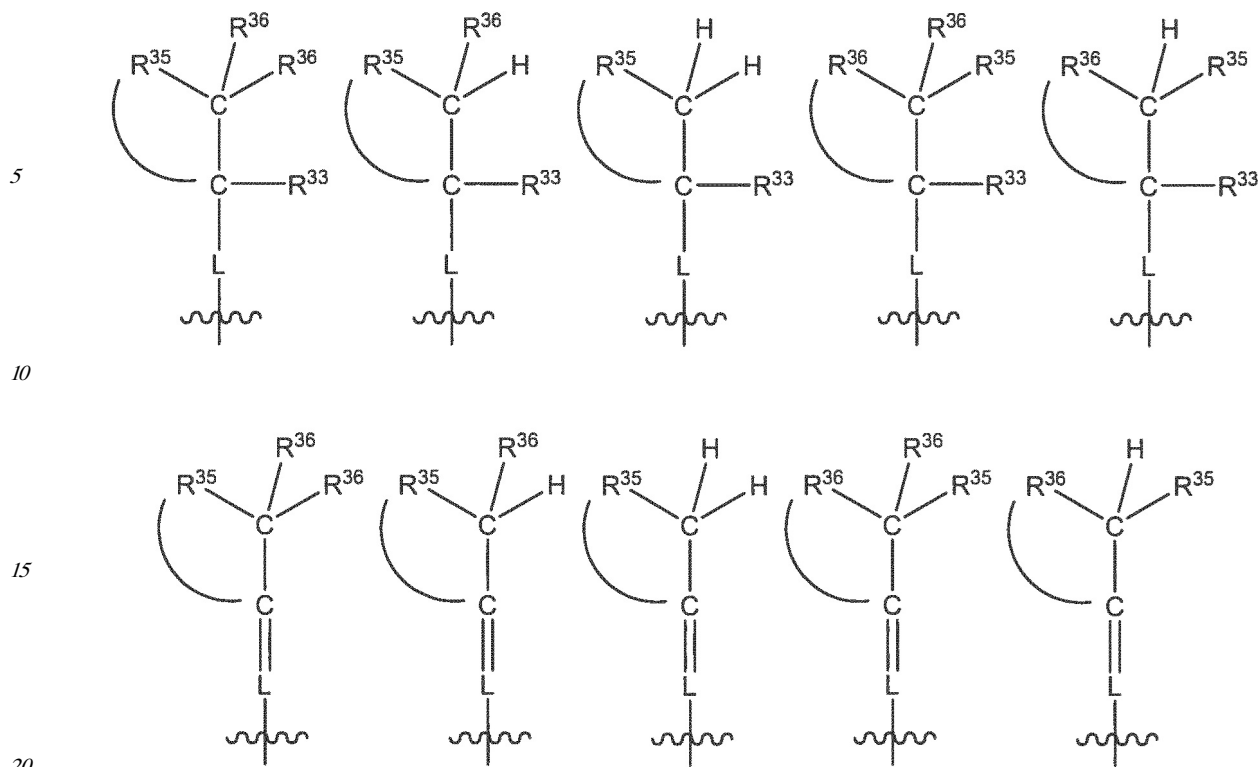
В этих группах, L, R³¹, R³², R³⁵ и R³⁶ могут иметь значения, определенные в данном описании. В каждом случае L может присутствовать или отсутствовать. Волнистая линия представляет любую органическую группу, соединяющую R³¹ и L, или R³¹ и R³²,

или R^{35} и L, или R^{36} и L, или R^{35} и R^{36} с образованием кольца. Обычно, но не исключительно, волнистой линией может быть замещенная или не замещенная алкиленовая группа, имеющая от 1 до 6 атомов C, такая как $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. В случаях, когда R группы образуют кольцо друг с другом или с L, R группы обычно являются метиленовыми ($-\text{CH}_2-$) группами.

В типовых вариантах, атомом L, который образует кольцо с R^{31} или R^{32} или R^{35} или R^{36} , является атом, связанный непосредственно с N или C группы Y.

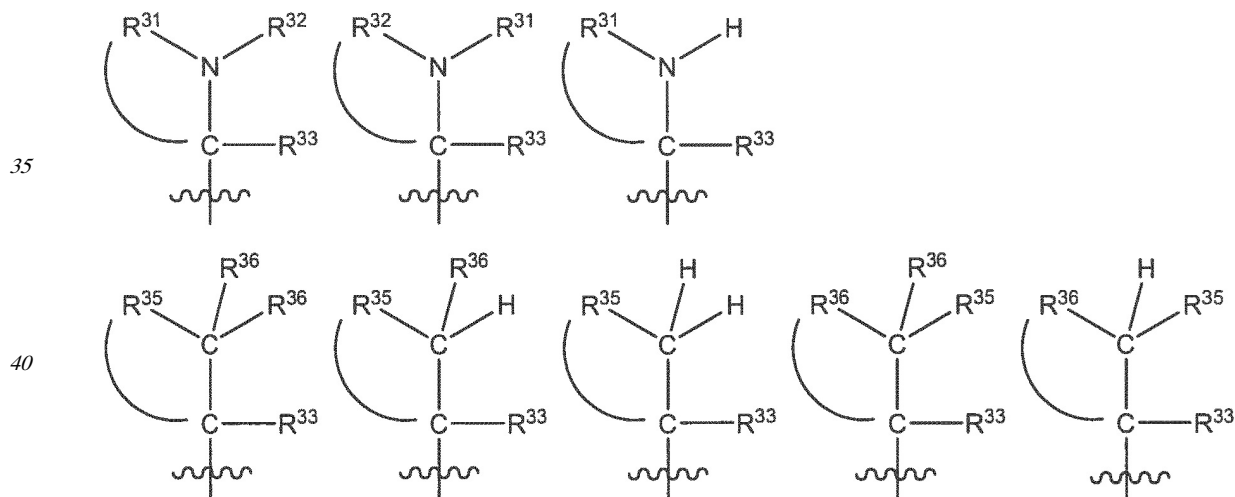
Также обычно, атомом L, который образует кольцо с R^{31} или R^{32} или R^{35} или R^{36} , является атом C, который может быть связан двойной связью с остатком L, или связан одинарной связью с остатком L. Таким образом, в таких случаях, Y может быть выбрана из следующих групп:





где R³³ может быть выбран из H и замещенной или незамещенной органической группы. В случае если L связан двойной связью на одном конце, например с C, как описано выше, тогда валентность L сохраняется. В таких случаях, L является трехвалентной, а не двухвалентной, и может содержать замещенной или не замещенной C₁-C₆ алкенильной группой (такой как =CH-, =CHCH₂-, =CHCH₂CH₂-, =CHCH₂CH₂CH₂-, =CHCH₂CH₂CH₂CH₂- и =CHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-).

В некоторых случаях, остаток связующей группы L отсутствует (в таких случаях, связующая группа содержит только атом C, который образует кольцо с R³¹, или содержит только -CR³³-, если R³³ присутствует):



В типовых вариантах данного изобретения, R³¹ и R³² каждый независимо выбирают из H и следующих групп:

- замещенной или не замещенной линейной или разветвленной C₁-C₆ алкильной группы (такой как Me, Et, Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, пентил и гексил);

- замещенной или не замещенной линейной или разветвленной C₁-C₆ алкиларильной группы (такой как -CH₂Ph, -CH₂(2,3 или 4)F-Ph, -CH₂(2,3 или 4)Cl-Ph, -CH₂(2,3 или 4)Br-Ph, -CH₂(2,3 или 4)I-Ph, -CH₂CH₂Ph, -CH₂CH₂CH₂Ph, -CH₂CH₂CH₂CH₂Ph, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Ph и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Ph);

- замещенной или не замещенной линейной или разветвленной C₁-C₆ галогенированной алкильной группы (такой как -CH₂F, -CF₃ и -CH₂CF₃);

- замещенной или не замещенной циклической аминовой или амидогруппы (такой как пирролидин-3-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 2-кетопирролидинил, 3-кетопирролидинил, 2-кетопиперидинил, 3-кетопиперидинил и 4-кетопиперидинил);

- замещенной или не замещенной циклической C₃-C₈ алкильной группы (такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил);

- замещенной или не замещенной линейной или разветвленной C₂-C₆ спиртовой группы (такой как -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH(CH₃)OH, -CH(CH₂CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH);

- замещенной или не замещенной линейной или разветвленной C₁-C₇ алкокси- или арилоксигруппы, связанной через -O через, по крайней мере, два других атома C (такой как -CH₂CH₂OPh, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂OEt, -CH₂CH₂OPr, -CH₂CH₂OBu, -CH₂CH₂CH₂OPh, -CH₂CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂CH₂OMe и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OMe);

- замещенной или не замещенной линейной или разветвленной C₂-C₆ группы карбоновой кислоты (такой как -CH₂COOH, -CH₂CH₂COOH, -CH₂CH₂CH₂COOH, -CH₂CH₂CH₂CH₂COOH и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂COOH);

- замещенной или не замещенной линейной или разветвленной карбонильной группы (такой как -(CO)Me, -(CO)Et, -(CO)Pr, -(CO)iPr, -(CO)nBu, -(CO)iBu, -(CO)tBu, -(CO)Ph, -(CO)CH₂Ph, -(CO)CH₂OH, -(CO)CH₂OCH₃, -(CO)CH₂NH₂, -(CO)CH₂NHMe, -(CO)CH₂NMe₂, -(CO)-циклопропил, -(CO)-1,3-эпоксипропан-2-ил; -(CO)NH₂, -(CO)NHMe, -(CO)NMe₂, -(CO)NHEt, -(CO)NEt₂, -(CO)-пирролидин-N-ил, -(CO)-морфолин-N-ил, -(CO)-пиперазин-N-ил, -(CO)-N-метилпиперазин-N-ил, -(CO)NHCH₂CH₂OH, -(CO)NHCH₂CH₂OMe, -(CO)NHCH₂CH₂NH₂, -(CO)NHCH₂CH₂NHMe и -(CO)NHCH₂CH₂NMe₂;

- замещенной или не замещенной линейной или разветвленной C₁-C₆ группы сложного эфира карбоновой кислоты (такой как -COOMe, -COOEt, -COOPr, -COO-i-Pr, -COO-n-Bu, -COO-i-Bu, -COO-t-Bu, -CH₂COOMe, -CH₂CH₂COOMe, -CH₂CH₂CH₂COOMe и -CH₂CH₂CH₂CH₂COOMe);

- замещенной или не замещенной линейной или разветвленной C₁-C₆ амидной группы (такой как -CO-NH₂, -CO-NMeH, -CO-NMe₂, -CO-NEtH, -CO-NEtMe, -CO-NEt₂, -CO-NPrH, -CO-NPrMe и -CO-NPrEt);

- замещенной или не замещенной сульфонильной группы (такой как -SO₂Me, -SO₂Et, -SO₂Pr, -SO₂iPr, -SO₂Ph, -SO₂-(2,3 или 4)-F-Ph, -SO₂-циклопропил, -SO₂CH₂CH₂OCH₃), -SO₂NH₂, -SO₂NHMe, -SO₂NMe₂, -SO₂NHEt, -SO₂NEt₂, -SO₂-пирролидин-N-ил, -SO₂-морфолин-N-ил, -SO₂NHCH₂OMe и -SO₂NHCH₂CH₂OMe;

- замещенной или не замещенной ароматической группы (такой как Ph-, 2-F-Ph-, 3-

F-Ph-, 4-F-Ph-, 2-Cl-Ph-, 3-Cl-Ph-, 4-Cl-Ph-, 2-Br-Ph-, 3-Br-Ph-, 4-Br-Ph-, 2-I-Ph-, 3-I-Ph-, 4-I-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-F₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Cl₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Br₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-I₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Me₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Et₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Pr₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Bu₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(CN)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(NO₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(NH₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(MeO)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(CF₃)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-F₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Cl₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Br₂-Ph-, 3,(4 или 5)-I₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Me₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Et₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Pr₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Bu₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CN)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NO₂)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NH₂)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(MeO)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CF₃)₂-Ph-, 2-Me-Ph-, 3-Me-Ph-, 4-Me-Ph-, 2-Et-Ph-, 3-Et-Ph-, 4-Et-Ph-, 2-Pr-Ph-, 3-Pr-Ph-, 4-Pr-Ph-, 2-Bu-Ph-, 3-Bu-Ph-, 4-Bu-Ph-, 2-(CN)-Ph-, 3-(CN)-Ph-, 4-(CN)-Ph-, 2-(NO₂)-Ph-, 3-(NO₂)-Ph-, 4-(NO₂)-Ph-, 2-(NH₂)-Ph-, 3-(NH₂)-Ph-, 4-(NH₂)-Ph-, 2-MeO-Ph-, 3-MeO-Ph-, 4-MeO-Ph-, 2-(NH₂-CO)-Ph-, 3-(NH₂-CO)-Ph-, 4-(NH₂-CO)-Ph-, 2-CF₃-Ph-, 3-CF₃-Ph-, 4-CF₃-Ph-, 2-CF₃O-Ph-, 3-CF₃O-Ph- и 4-CF₃O-Ph-); и

- насыщенной или ненасыщенной, замещенной или не замещенной гетероциклической группы, включая ароматическую гетероциклическую группу и/или не ароматическую гетероциклическую группу (такую как пиррол-2-ил, пиррол-3-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил, пиразол-5-ил, имидазол-2-ил, имидазол-4-ил, имидазол-5-ил, 1,2,3-триазол-4-ил, 1,2,3-триазол-5-ил, 1,2,4-триазол-3-ил, 1,2,4-триазол-5-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиридазин-3-ил, пиридазин-4-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, пиримидин-5-ил, пиразин-2-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 2-азапиперидин-3-ил, 2-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-2-ил, 3-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-5-ил, пиперазин-2-ил, фуран-2-ил, фуран-3-ил, пиран-2-ил, пиран-3-ил, пиран-4-ил, 2-азапиран-3-ил, 2-азапиран-4-ил, 2-азапиран-5-ил, 2-азапиран-6-ил, 3-азапиран-2-ил, 3-азапиран-5-ил, 3-азапиран-6-ил, 4-азапиран-2-ил, 4-азапиран-3-ил, 4-азапиран-5-ил, 4-азапиран-6-ил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, 2-азатетрагидрофуран-3-ил, 2-азатетрагидрофуран-4-ил, 2-азатетрагидрофуран-5-ил, 3-азатетрагидрофуран-2-ил, 3-азатетрагидрофуран-4-ил, 3-азатетрагидрофуран-5-ил, тетрагидропиран-2-ил, тетрагидропиран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-3-ил, 2-азатетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-5-ил, 2-азатетрагидропиран-6-ил, 3-азатетрагидропиран-2-ил, 3-азатетрагидропиран-4-ил, 3-азатетрагидропиран-5-ил, 3-азатетрагидропиран-6-ил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил, изотиазол-3-ил, изотиазол-4-ил, изотиазол-5-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил, тиопиран-2-ил, тиопиран-3-ил, тиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-3-ил, 2-азатиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-5-ил, 2-азатиопиран-6-ил, 3-азатиопиран-2-ил, 3-азатиопиран-4-ил, 3-азатиопиран-5-ил, 3-азатиопиран-6-ил, 4-азатиопиран-2-ил, 4-азатиопиран-3-ил, 4-азатиопиран-5-ил, 4-азатиопиран-6-ил, тиолан-2-ил, тиолан-3-ил, тиан-2-ил, тиан-3-ил, тиан-4-ил, оксазол-2-ил, оксазол-4-ил, оксазол-5-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-4-ил, изоксазол-5-ил, фуразан-3-ил, (1,3,4-оксадиазол)-2-ил, (1,3,4-оксадиазол)-5-ил, (1,2,4-оксадиазол)-3-ил, (1,2,4-оксадиазол)-5-ил; и тетразол-5-ил).

Независимо, в типовых вариантах данного изобретения, R³³ выбирают из Н и следующих групп:

- замещенной или не замещенной линейной или разветвленной C₁-C₆ алкильной группы (такой как Me, Et, Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, пентил и гексил);
 - замещенной или не замещенной линейной или разветвленной C₁-C₆ алкиларильной группы (такой как -CH₂Ph, -CH₂(2,3 или 4)F-Ph, -CH₂(2,3 или 4)Cl-Ph, -CH₂(2,3 или 4)Br-

Ph, $-\text{CH}_2(2,3 \text{ или } 4)\text{I-Ph}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$);

- замещенной или не замещенной линейной или разветвленной $\text{C}_1\text{-C}_6$

галогенированной алкильной группы (такой как $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{Cl}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, $-\text{CH}_2\text{CBr}_3$ и $-\text{CH}_2\text{Cl}_3$);

- $-\text{NH}_2$ группы или замещенной или не замещенной линейной или разветвленной
 первичной, вторичной или третичной $\text{C}_1\text{-C}_6$ аминовой группы (такой как $-\text{NMeH}$, $-\text{NMe}_2$,
 $-\text{NEtH}$, $-\text{NEtMe}$, $-\text{NEt}_2$, $-\text{NPrH}$, $-\text{NPrMe}$, $-\text{NPrEt}$, $-\text{NPr}_2$, $-\text{NBuH}$, $-\text{NBuMe}$, $-\text{NBuEt}$, $-\text{CH}_2\text{-NH}_2$,
 $-\text{CH}_2\text{-NMeH}$, $-\text{CH}_2\text{-NMe}_2$, $-\text{CH}_2\text{-NEtH}$, $-\text{CH}_2\text{-NEtMe}$, $-\text{CH}_2\text{-NEt}_2$, $-\text{CH}_2\text{-NPrH}$, $-\text{CH}_2\text{-NPrMe}$ и
 $-\text{CH}_2\text{-NPrEt}$);

- замещенной или не замещенной аминоарильной группы (такой как $-\text{NH-Ph}$, $-\text{NH-}$
 $(2,3 \text{ или } 4)\text{F-Ph}$, $-\text{NH-}(2,3 \text{ или } 4)\text{Cl-Ph}$, $-\text{NH-}(2,3 \text{ или } 4)\text{Br-Ph}$, $-\text{NH-}(2,3 \text{ или } 4)\text{I-Ph}$, $-\text{NH-}(2,3$
 $\text{или } 4)\text{Me-Ph}$, $-\text{NH-}(2,3 \text{ или } 4)\text{Et-Ph}$, $-\text{NH-}(2,3 \text{ или } 4)\text{Pr-Ph}$, $-\text{NH-}(2,3 \text{ или } 4)\text{Bu-Ph}$, $\text{NH-}(2,3$
 $\text{или } 4)\text{OMe-Ph}$, $-\text{NH-}(2,3 \text{ или } 4)\text{OEt-Ph}$, $-\text{NH-}(2,3 \text{ или } 4)\text{OPr-Ph}$, $-\text{NH-}(2,3 \text{ или } 4)\text{OBu-Ph}$, $-\text{NH-}$
 $2,(3,4,5 \text{ или } 6)\text{F}_2\text{-Ph}$, $-\text{NH-}2,(3,4,5 \text{ или } 6)\text{Cl}_2\text{-Ph}$, $-\text{NH-}2,(3,4,5 \text{ или } 6)\text{Br}_2\text{-Ph}$, $-\text{NH-}2,(3,4,5 \text{ или } 6)$
 $\text{I}_2\text{-Ph}$, $-\text{NH-}2,(3,4,5 \text{ или } 6)\text{Me}_2\text{-Ph}$, $-\text{NH-}2,(3,4,5 \text{ или } 6)\text{Et}_2\text{-Ph}$, $-\text{NH-}2,(3,4,5, \text{ или } 6)\text{Pr}_2\text{-Ph}$,
 $-\text{NH-}2,(3,4,5 \text{ или } 6)\text{Bu}_2\text{-Ph}$,

- замещенной или не замещенной циклической аминовой или амидогруппы (такой
 как пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-
 2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, морфолин-4-
 ил, 2-кетопирролидинил, 3-кетопирролидинил, 2-кетопиперидинил, 3-кетопиперидинил
 и 4-кетопиперидинил);

- замещенной или не замещенной циклической $\text{C}_3\text{-C}_8$ алкильной группы (такой как
 циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил);

- $-\text{OH}$ или замещенной или не замещенной линейной или разветвленной $\text{C}_1\text{-C}_6$
 спиртовой группы (такой как $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}$
 $(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ и
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$);

- замещенной или не замещенной линейной или разветвленной $\text{C}_1\text{-C}_6$ группы
 карбоновой кислоты (такой как $-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$);

- замещенной или не замещенной линейной или разветвленной карбонильной группы
 (такой как $-(\text{CO})\text{Me}$, $-(\text{CO})\text{Et}$, $-(\text{CO})\text{Pr}$, $-(\text{CO})\text{iPr}$, $-(\text{CO})\text{nBu}$, $-(\text{CO})\text{iBu}$, $-(\text{CO})\text{tBu}$, $-(\text{CO})\text{Ph}$, $-($
 $(\text{CO})\text{CH}_2\text{Ph}$, $-(\text{CO})\text{CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CO})\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-(\text{CO})\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-(\text{CO})\text{CH}_2\text{NHMe}$, $-(\text{CO})\text{CH}_2\text{NMe}_2$,
 $-(\text{CO})\text{-циклопропил}$, $-(\text{CO})\text{-1,3-эпоксипропан-2-ил}$; $-(\text{CO})\text{NH}_2$, $-(\text{CO})\text{NHMe}$, $-(\text{CO})\text{NMe}_2$, $-($
 $(\text{CO})\text{NHEt}$, $-(\text{CO})\text{NEt}_2$, $-(\text{CO})\text{-пирролидин-N-ил}$, $-(\text{CO})\text{-морфолин-N-ил}$, $-(\text{CO})\text{-пиперазин-}$
 N-ил , $-(\text{CO})\text{-N-метилпиперазин-N-ил}$, $-(\text{CO})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CO})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $-(\text{CO})$
 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-(\text{CO})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHMe}$ и $-(\text{CO})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$;

- замещенной или не замещенной линейной или разветвленной $\text{C}_1\text{-C}_6$ группы
 карбоновой кислоты (такой как $-\text{COOMe}$, $-\text{COOEt}$, $-\text{COOPr}$, $-\text{COO-i-Pr}$, $-\text{COO-n-Bu}$, $-\text{COO-}$
 i-Bu , $-\text{COO-t-Bu}$, $-\text{CH}_2\text{COOMe}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOMe}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOMe}$ и

-CH₂CH₂CH₂CH₂COOMe);

- замещенной или не замещенной линейной или разветвленной C₁-C₆ амидной группы (такой как -CO-NH₂, -CO-NMeH, -CO-NMe₂, -CO-NEtH, -CO-NEtMe, -CO-NEt₂, -CO-NPrH, -CO-NPrMe и -CO-NPrEt);

- замещенной или не замещенной линейной или разветвленной C₁-C₇ аминокарбонильной группы (такой как -NH-CO-Me, -NH-CO-Et, -NH-CO-Pr, -NH-CO-Bu, -NH-CO-пентил, -NH-CO-гексил, -NH-CO-Ph, -NMe-CO-Me, -NMe-CO-Et, -NMe-CO-Pr, -NMe-CO-Bu, -NMe-CO-пентил, -NMe-CO-гексил, -NMe-CO-Ph);

- замещенной или не замещенной линейной или разветвленной C₁-C₇ алкокси- или арилоксигруппы (такой как -OMe, -OEt, -OPr, -O-i-Pr, -O-n-Bu, -O-i-Bu, -O-t-Bu, -O-пентил, -O-гексил, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -O-Ph, -O-CH₂-Ph, -O-CH₂-(2,3 или 4)-F-Ph, -O-CH₂-(2,3 или 4)-Cl-Ph, -CH₂OMe, -CH₂OEt, -CH₂OPr, -CH₂OBu, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂CH₂OMe и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OMe);

- замещенной или не замещенной линейной или разветвленной аминоалкоксигруппы (такой как -OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NHMe, -OCH₂CH₂NMe₂, -OCH₂CH₂NHEt и -OCH₂CH₂NEt₂);

- замещенной или не замещенной сульфонильной группы (такой как -SO₂Me, -SO₂Et, -SO₂Pr, -SO₂iPr, -SO₂Ph, -SO₂-(2,3 или 4)-F-Ph, -SO₂-циклопропил, -SO₂CH₂CH₂OCH₃), -SO₂NH₂, -SO₂NHMe, -SO₂NMe₂, -SO₂NHEt, -SO₂NEt₂, -SO₂-пирролидин-N-ил, -SO₂-морфолин-N-ил, -SO₂NHCH₂OMe и -SO₂NHCH₂CH₂OMe;

- замещенной или не замещенной аминосульфонильной группы (такой как -NHSO₂Me, -NHSO₂Et, -NHSO₂Pr, -NHSO₂iPr, -NHSO₂Ph, -NHSO₂-(2,3 или 4)-F-Ph, -NHSO₂-циклопропил, -NHSO₂CH₂CH₂OCH₃);

- замещенной или не замещенной ароматической группы (такой как Ph-, 2-F-Ph-, 3-F-Ph-, 4-F-Ph-, 2-Cl-Ph-, 3-Cl-Ph-, 4-Cl-Ph-, 2-Br-Ph-, 3-Br-Ph-, 4-Br-Ph-, 2-I-Ph-, 3-I-Ph-, 4-I-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-F₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Cl₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Br₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-I₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Me₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Et₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Pr₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Bu₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(CN)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(NO₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(NH₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(MeO)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(CF₃)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-F₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Cl₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Br₂-Ph-, 3,(4 или 5)-I₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Me₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Et₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Pr₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Bu₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CN)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NO₂)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NH₂)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(MeO)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CF₃)₂-Ph-, 2-Me-Ph-, 3-Me-Ph-, 4-Me-Ph-, 2-Et-Ph-, 3-Et-Ph-, 4-Et-Ph-, 2-Pr-Ph-, 3-Pr-Ph-, 4-Pr-Ph-, 2-Bu-Ph-, 3-Bu-Ph-, 4-Bu-Ph-, 2-(CN)-Ph-, 3-(CN)-Ph-, 4-(CN)-Ph-, 2-(NO₂)-Ph-, 3-(NO₂)-Ph-, 4-(NO₂)-Ph-, 2-(NH₂)-Ph-, 3-(NH₂)-Ph-, 4-(NH₂)-Ph-, 2-MeO-Ph-, 3-MeO-Ph-, 4-MeO-Ph-, 2-(NH₂-CO)-Ph-, 3-(NH₂-CO)-Ph-, 4-(NH₂-CO)-Ph-, 2-CF₃-Ph-, 3-CF₃-Ph-, 4-CF₃-Ph-, 2-CF₃O-Ph-, 3-CF₃O-Ph- и 4-CF₃O-Ph-); и

- насыщенной или ненасыщенной, замещенной или не замещенной гетероциклической группы, включая ароматическую гетероциклическую группу и/или не ароматическую гетероциклическую группу (такой как пиррол-1-ил, пиррол-2-ил, пиррол-3-ил, пиразол-1-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил, пиразол-5-ил, имидазол-1-ил, имидазол-2-ил, имидазол-4-ил, имидазол-5-ил, 1,2,3-триазол-1-ил, 1,2,3-триазол-4-ил, 1,2,3-триазол-5-ил, 1,2,4-триазол-1-ил, 1,2,4-триазол-3-ил, 1,2,4-триазол-5-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил,

пиридин-4-ил, пиридазин-3-ил, пиридазин-4-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил,
 пиримидин-5-ил, пиразин-2-ил, пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил,
 пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 2-азапиперидин-1-
 ил, 2-азапиперидин-3-ил, 2-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-1-ил, 3-азапиперидин-
 2-ил, 3-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-5-ил, пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил, фуран-
 2-ил, фуран-3-ил, пиран-2-ил, пиран-3-ил, пиран-4-ил, 2-азапиран-2-ил, 2-азапиран-3-
 ил, 2-азапиран-4-ил, 2-азапиран-5-ил, 2-азапиран-6-ил, 3-азапиран-2-ил, 3-азапиран-4-
 ил, 3-азапиран-5-ил, 3-азапиран-6-ил, 4-азапиран-2-ил, 4-азапиран-3-ил, 4-азапиран-4-
 ил, 4-азапиран-5-ил, 4-азапиран-6-ил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, 2-
 азатетрагидрофуран-2-ил, 2-азатетрагидрофуран-3-ил, 2-азатетрагидрофуран-4-ил, 2-
 азатетрагидрофуран-5-ил, 3-азатетрагидрофуран-2-ил, 3-азатетрагидрофуран-3-ил, 3-
 азатетрагидрофуран-4-ил, 3-азатетрагидрофуран-5-ил, тетрагидропиран-2-ил,
 тетрагидропиран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-2-ил, 2-
 азатетрагидропиран-3-ил, 2-азатетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-5-ил, 2-
 азатетрагидропиран-6-ил, 3-азатетрагидропиран-2-ил, 3-азатетрагидропиран-3-ил, 3-
 азатетрагидропиран-4-ил, 3-азатетрагидропиран-5-ил, 3-азатетрагидропиран-6-ил,
 морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, морфолин-4-ил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил, изотиазол-
 3-ил, изотиазол-4-ил, изотиазол-5-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил, тиопиран-
 2-ил, тиопиран-3-ил, тиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-2-ил, 2-азатиопиран-3-ил, 2-
 азатиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-5-ил, 2-азатиопиран-6-ил, 3-азатиопиран-2-ил, 3-
 азатиопиран-4-ил, 3-азатиопиран-5-ил, 3-азатиопиран-6-ил, 4-азатиопиран-2-ил, 4-
 азатиопиран-3-ил, 4-азатиопиран-4-ил, 4-азатиопиран-5-ил, 4-азатиопиран-6-ил, тиолан-
 2-ил, тиолан-3-ил, тиан-2-ил, тиан-3-ил, тиан-4-ил, оксазол-2-ил, оксазол-4-ил, оксазол-
 5-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-4-ил, изоксазол-5-ил, фуразан-3-ил, (1,3,4-оксадиазол)
 -2-ил, (1,3,4-оксадиазол)-5-ил, (1,2,4-оксадиазол)-3-ил, (1,2,4-оксадиазол)-5-ил; и тетразол-
 1-ил, тетразол-2-ил, тетразол-5-ил).

В более типовых вариантах, R³¹ выбирают из карбоциклической или
 гетероциклической группы, которая может быть насыщенной или ненасыщенной, или
 ароматической или алифатической, такой как замещенная или не замещенная фенильная
 группа (такой как Ph-, 2-F-Ph-, 3-F-Ph-, 4-F-Ph-, 2-Cl-Ph-, 3-Cl-Ph-, 4-Cl-Ph-, 2-Br-Ph-, 3-
 Br-Ph-, 4-Br-Ph-, 2-I-Ph-, 3-I-Ph-, 4-I-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-F₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Cl₂-Ph-, 2,(3,4,5
 или 6)-Br₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-I₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Me₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Et₂-Ph-, 2,(3,4,5
 или 6)-Pr₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Bu₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(CN)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(NO₂)₂-Ph-,
 2,(3,4,5 или 6)-(NH₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(MeO)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(CF₃)₂-Ph-, 3,(4 или 5)
 -F₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Cl₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Br₂-Ph-, 3,(4 или 5)-I₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Me₂-Ph-, 3,(4
 или 5)-Et₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Pr₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Bu₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CN)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-
 (NO₂)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NH₂)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(MeO)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CF₃)₂-Ph-, 2-Me-Ph-,
 3-Me-Ph-, 4-Me-Ph-, 2-Et-Ph-, 3-Et-Ph-, 4-Et-Ph-, 2-Pr-Ph-, 3-Pr-Ph-, 4-Pr-Ph-, 2-Bu-Ph-, 3-Bu-
 Ph-, 4-Bu-Ph-, 2-(CN)-Ph-, 3-(CN)-Ph-, 4-(CN)-Ph-, 2-(NO₂)-Ph-, 3-(NO₂)-Ph-, 4-(NO₂)-Ph-,
 2-(NH₂)-Ph-, 3-(NH₂)-Ph-, 4-(NH₂)-Ph-, 2-MeO-Ph-, 3-MeO-Ph-, 4-MeO-Ph-, 2-(NH₂-CO)-Ph-,
 3-(NH₂-CO)-Ph-, 4-(NH₂-CO)-Ph-, 2-CF₃-Ph-, 3-CF₃-Ph-, 4-CF₃-Ph-, 2-CF₃O-Ph-, 3-CF₃O-Ph-
 и 4-CF₃O-Ph-).

В более типовых вариантах, R³² выбирают из H или C₁-C₆ алкильной группы (такой
 как Me, Et, Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, пентил и гексил).

В более типовых вариантах, R^{33} выбирают из H, замещенной или не замещенной C_1-C_6 алкильной группы, $-NH_2$ группы или замещенной или не замещенной C_1-C_6 аминогруппы, замещенной или не замещенной C_1-C_6 алкоксигруппы и нитрильной группы.

Каждый R^{34} обычно независимо выбирают из H, и группы, выбранной из следующих групп:

- галоген (такой как -F, -Cl, -Br и -I);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1-C_6 алкильная группа (такая как Me, Et, Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, пентил и гексил);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1-C_6 алкиларильная группа (такая как $-CH_2Ph$, $-CH_2(2,3 \text{ или } 4)F-Ph$, $-CH_2(2,3 \text{ или } 4)Cl-Ph$, $-CH_2(2,3 \text{ или } 4)Br-Ph$, $-CH_2(2,3 \text{ или } 4)I-Ph$, $-CH_2CH_2Ph$, $-CH_2CH_2CH_2Ph$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2Ph$,

$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Ph$ и $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Ph$);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1-C_6 галогенированная алкильная группа (такая как $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-Cl_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CBr_3$ и $-CH_2Cl_3$);

- $-NH_2$ группа или замещенная или не замещенная линейная или разветвленная первичная, вторичная или третичная C_1-C_6 аминовая группа (такая как $-NMeH$, $-NMe_2$, $-NEtH$, $-NEtMe$, $-NEt_2$, $-NPrH$, $-NPrMe$, $-NPrEt$, $-NPr_2$, $-NBuH$, $-NBuMe$, $-NBuEt$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NMeH$, $-CH_2NMe_2$, $-CH_2NEtH$, $-CH_2NEtMe$, $-CH_2NEt_2$, $-CH_2NPrH$, $-CH_2NPrMe$ и $-CH_2NPrEt$);

- замещенная или не замещенная аминоарильная группа (такая как $-NH-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ или } 4)F-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ или } 4)Cl-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ или } 4)Br-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ или } 4)I-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ или } 4)Me-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ или } 4)Et-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ или } 4)Pr-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ или } 4)Bu-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ или } 4)OMe-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ или } 4)OEt-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ или } 4)OPr-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ или } 4)OBu-Ph$, $-NH-2, (3,4,5 \text{ или } 6)F_2-Ph$, $-NH-2, (3,4,5 \text{ или } 6)Cl_2-Ph$, $-NH-2, (3,4,5 \text{ или } 6)Br_2-Ph$, $-NH-2, (3,4,5 \text{ или } 6)I_2-Ph$, $-NH-2, (3,4,5 \text{ или } 6)Me_2-Ph$, $-NH-2, (3,4,5 \text{ или } 6)Et_2-Ph$, $-NH-2, (3,4,5 \text{ или } 6)Pr_2-Ph$, $-NH-2, (3,4,5 \text{ или } 6)Bu_2-Ph$,

- замещенная или не замещенная циклическая аминовая или амидогруппа (такая как пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, морфолин-4-ил, 2-кетопирролидинил, 3-кетопирролидинил, 2-кетопиперидинил, 3-кетопиперидинил и 4-кетопиперидинил);

- замещенная или не замещенная циклическая C_3-C_8 алкильная группа (такая как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил);

- $-OH$ или замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1-C_6 спиртовая группа (такая как $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)OH$, $-CH(CH_2CH_3)CH_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ и $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH$);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1-C_6 группа карбоновой кислоты (такая как $-COOH$, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2COOH$, $-CH_2CH_2CH_2COOH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2COOH$ и $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2COOH$);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная карбонильная группа (такая как $-(CO)Me$, $-(CO)Et$, $-(CO)Pr$, $-(CO)iPr$, $-(CO)nBu$, $-(CO)iBu$, $-(CO)tBu$, $-(CO)Ph$, $-(CO)CH_2Ph$, $-(CO)CH_2OH$, $-(CO)CH_2OCH_3$, $-(CO)CH_2NH_2$, $-(CO)CH_2NHMe$, $-(CO)CH_2NMe_2$, $-(CO)$ -циклопропил, $-(CO)$ -1,3-эпоксипропан-2-ил; $-(CO)NH_2$, $-(CO)NHMe$, $-(CO)NMe_2$, $-(CO)NHEt$, $-(CO)NEt_2$, $-(CO)$ -пирролидин-N-ил, $-(CO)$ -морфолин-N-ил, $-(CO)$ -пиперазин-N-ил, $-(CO)$ -N-метилпиперазин-N-ил, $-(CO)NHCH_2CH_2OH$, $-(CO)NHCH_2CH_2OMe$, $-(CO)NHCH_2CH_2NH_2$, $-(CO)NHCH_2CH_2NHMe$ и $-(CO)NHCH_2CH_2NMe_2$;

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_6 группа сложного эфира карбоновой кислоты (такая как $-COOMe$, $-COOEt$, $-COOPr$, $-COO-iPr$, $-COO-nBu$, $-COO-iBu$, $-COO-tBu$, $-CH_2COOMe$, $-CH_2CH_2COOMe$, $-CH_2CH_2CH_2COOMe$ и $-CH_2CH_2CH_2CH_2COOMe$);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_6 амидная группа (такая как $-CO-NH_2$, $-CO-NMeH$, $-CO-NMe_2$, $-CO-NEtH$, $-CO-NEtMe$, $-CO-NEt_2$, $-CO-NPrH$, $-CO-NPrMe$ и $-CO-NPrEt$);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_7 аминокарбонильная группа (такая как $-NH-CO-Me$, $-NH-CO-Et$, $-NH-CO-Pr$, $-NH-CO-Bu$, $-NH-CO$ -пентил, $-NH-CO$ -гексил, $-NH-CO-Ph$, $-NMe-CO-Me$, $-NMe-CO-Et$, $-NMe-CO-Pr$, $-NMe-CO-Bu$, $-NMe-CO$ -пентил, $-NMe-CO$ -гексил, $-NMe-CO-Ph$;

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_7 алкокси- или арилоксигруппа (такая как $-OMe$, $-OEt$, $-OPr$, $-O-iPr$, $-O-nBu$, $-O-iBu$, $-O-tBu$, $-O$ -пентил, $-O$ -гексил, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-O-Ph$, $-O-CH_2-Ph$, $-O-CH_2-(2,3 \text{ или } 4)-F-Ph$, $-O-CH_2-(2,3 \text{ или } 4)-Cl-Ph$, $-CH_2OMe$, $-CH_2OEt$, $-CH_2OPr$, $-CH_2OBu$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH_2CH_2CH_2OMe$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2OMe$ и $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OMe$);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная аминокалкоксигруппа (такая как $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NHMe$, $-OCH_2CH_2NMe_2$, $-OCH_2CH_2NHEt$ и $-OCH_2CH_2NEt_2$;

- замещенная или не замещенная сульфонильная группа (такая как $-SO_2Me$, $-SO_2Et$, $-SO_2Pr$, $-SO_2iPr$, $-SO_2Ph$, $-SO_2-(2,3 \text{ или } 4)-F-Ph$, $-SO_2$ -циклопропил, $-SO_2CH_2CH_2OCH_3$), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHMe$, $-SO_2NMe_2$, $-SO_2NHEt$, $-SO_2NEt_2$, $-SO_2$ -пирролидин-N-ил, $-SO_2$ -морфолин-N-ил, $-SO_2NHCH_2OMe$ и $-SO_2NHCH_2CH_2OMe$;

- замещенная или не замещенная аминосульфонильная группа (такая как $-NHSO_2Me$, $-NHSO_2Et$, $-NHSO_2Pr$, $-NHSO_2iPr$, $-NHSO_2Ph$, $-NHSO_2-(2,3 \text{ или } 4)-F-Ph$, $-NHSO_2$ -циклопропил, $-NHSO_2CH_2CH_2OCH_3$);

- замещенная или не замещенная ароматическая группа (такая как Ph -, $2-F-Ph$ -, $3-F-Ph$ -, $4-F-Ph$ -, $2-Cl-Ph$ -, $3-Cl-Ph$ -, $4-Cl-Ph$ -, $2-Br-Ph$ -, $3-Br-Ph$ -, $4-Br-Ph$ -, $2-I-Ph$ -, $3-I-Ph$ -, $4-I-Ph$ -, $2,(3,4,5 \text{ или } 6)-F_2-Ph$ -, $2,(3,4,5 \text{ или } 6)-Cl_2-Ph$ -, $2,(3,4,5 \text{ или } 6)-Br_2-Ph$ -, $2,(3,4,5 \text{ или } 6)-I_2-Ph$ -, $2,(3,4,5 \text{ или } 6)-Me_2-Ph$ -, $2,(3,4,5 \text{ или } 6)-Et_2-Ph$ -, $2,(3,4,5 \text{ или } 6)-Pr_2-Ph$ -, $2,(3,4,5 \text{ или } 6)-Bu_2-Ph$ -, $2,(3,4,5 \text{ или } 6)-(CN)_2-Ph$ -, $2,(3,4,5 \text{ или } 6)-(NO_2)_2-Ph$ -, $2,(3,4,5 \text{ или } 6)-(NH_2)_2-Ph$ -, $2,(3,4,5 \text{ или } 6)-(MeO)_2-Ph$ -, $2,(3,4,5 \text{ или } 6)-(CF_3)_2-Ph$ -, $3,(4 \text{ или } 5)-F_2-Ph$ -, $3,(4 \text{ или } 5)-Cl_2-Ph$ -, $3,(4 \text{ или } 5)-Br_2-Ph$ -, $3,(4 \text{ или } 5)-I_2-Ph$ -, $3,(4 \text{ или } 5)-Me_2-Ph$ -, $3,(4 \text{ или } 5)-Et_2-Ph$ -, $3,(4 \text{ или } 5)-Pr_2-Ph$ -, $3,(4 \text{ или } 5)-Bu_2-Ph$ -, $3,(4 \text{ или } 5)-(CN)_2-Ph$ -, $3,(4 \text{ или } 5)-(NO_2)_2-Ph$ -, $3,(4 \text{ или } 5)-(NH_2)_2-Ph$ -, $3,(4$

или 5)-(MeO)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CF₃)₂-Ph-, 2-Me-Ph-, 3-Me-Ph-, 4-Me-Ph-, 2-Et-Ph-, 3-Et-Ph-, 4-Et-Ph-, 2-Pr-Ph-, 3-Pr-Ph-, 4-Pr-Ph-, 2-Bu-Ph-, 3-Bu-Ph-, 4-Bu-Ph-, 2-(CN)-Ph-, 3-(CN)-Ph-, 4-(CN)-Ph-, 2-(NO₂)-Ph-, 3-(NO₂)-Ph-, 4-(NO₂)-Ph-, 2-(NH₂)-Ph-, 3-(NH₂)-Ph-, 4-(NH₂)-Ph-, 2-MeO-Ph-, 3-MeO-Ph-, 4-MeO-Ph-, 2-(NH₂-CO)-Ph-, 3-(NH₂-CO)-Ph-, 4-(NH₂-CO)-Ph-, 2-CF₃-Ph-, 3-CF₃-Ph-, 4-CF₃-Ph-, 2-CF₃O-Ph-, 3-CF₃O-Ph- и 4-CF₃O-Ph-); и

- насыщенная или ненасыщенная, замещенная или не замещенная гетероциклическая группа, включая ароматическую гетероциклическую группу и/или не ароматическую гетероциклическую группу (такая как пиррол-1-ил, пиррол-2-ил, пиррол-3-ил, пиразол-1-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил, пиразол-5-ил, имидазол-1-ил, имидазол-2-ил, имидазол-4-ил, имидазол-5-ил, 1,2,3-триазол-1-ил, 1,2,3-триазол-4-ил, 1,2,3-триазол-5-ил, 1,2,4-триазол-1-ил, 1,2,4-триазол-3-ил, 1,2,4-триазол-5-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиридазин-3-ил, пиридазин-4-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, пиримидин-5-ил, пиазин-2-ил, пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 2-азапиперидин-1-ил, 2-азапиперидин-3-ил, 2-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-1-ил, 3-азапиперидин-2-ил, 3-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-5-ил, пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил, фуран-2-ил, фуран-3-ил, пиран-2-ил, пиран-3-ил, пиран-4-ил, 2-азапиран-2-ил, 2-азапиран-3-ил, 2-азапиран-4-ил, 2-азапиран-5-ил, 2-азапиран-6-ил, 3-азапиран-2-ил, 3-азапиран-4-ил, 3-азапиран-5-ил, 3-азапиран-6-ил, 4-азапиран-2-ил, 4-азапиран-3-ил, 4-азапиран-4-ил, 4-азапиран-5-ил, 4-азапиран-6-ил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, 2-азатетрагидрофуран-2-ил, 2-азатетрагидрофуран-3-ил, 2-азатетрагидрофуран-4-ил, 2-азатетрагидрофуран-5-ил, 3-азатетрагидрофуран-2-ил, 3-азатетрагидрофуран-3-ил, 3-азатетрагидрофуран-4-ил, 3-азатетрагидрофуран-5-ил, тетрагидропиран-2-ил, тетрагидропиран-3-ил, 2-азатетрагидропиран-2-ил, 2-азатетрагидропиран-3-ил, 2-азатетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-5-ил, 2-азатетрагидропиран-6-ил, 3-азатетрагидропиран-2-ил, 3-азатетрагидропиран-3-ил, 3-азатетрагидропиран-4-ил, 3-азатетрагидропиран-5-ил, 3-азатетрагидропиран-6-ил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, морфолин-4-ил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил, изотиазол-3-ил, изотиазол-4-ил, изотиазол-5-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил, тиопиран-2-ил, тиопиран-3-ил, тиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-2-ил, 2-азатиопиран-3-ил, 2-азатиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-5-ил, 2-азатиопиран-6-ил, 3-азатиопиран-2-ил, 3-азатиопиран-4-ил, 3-азатиопиран-5-ил, 3-азатиопиран-6-ил, 4-азатиопиран-2-ил, 4-азатиопиран-3-ил, 4-азатиопиран-4-ил, 4-азатиопиран-5-ил, 4-азатиопиран-6-ил, тиолан-2-ил, тиолан-3-ил, тиан-2-ил, тиан-3-ил, тиан-4-ил, оксазол-2-ил, оксазол-4-ил, оксазол-5-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-4-ил, изоксазол-5-ил, фуразан-3-ил, (1,3,4-оксадиазол)-2-ил, (1,3,4-оксадиазол)-5-ил, (1,2,4-оксадиазол)-3-ил, (1,2,4-оксадиазол)-5-ил; и тетразол-1-ил, тетразол-2-ил, тетразол-5-ил).

В некоторых вариантах R³⁴ группы образуют кольцо друг с другом. В таких случаях кольцом обычно является 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное замещенное или не замещенное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, которое может быть насыщенным или ненасыщенным.

В некоторых вариантах, одна R³⁴ группа является -Н и одна не является -Н. В других вариантах, обе R³⁴ группы являются -Н. В еще других вариантах, ни одна группа R³⁴ не является -Н.

Как было указано, R³⁵ выбирают из спиртовой группы или простой эфирной группы.

4)Me-Ph, -NH-(2,3 или 4)Et-Ph, -NH-(2,3 или 4)Pr-Ph, -NH-(2,3 или 4)Bu-Ph, NH-(2,3 или 4)OMe-Ph, -NH-(2,3 или 4)OEt-Ph, -NH-(2,3 или 4)OPr-Ph, -NH-(2,3 или 4)OBu-Ph, -NH-2, (3,4,5 или 6)F₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 или 6)Cl₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 или 6)Br₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 или 6)I₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 или 6)Me₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 или 6)Et₂-Ph, -NH-2,(3,4,5, или 6)Pr₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 или 6)Bu₂-Ph,

- замещенная или не замещенная циклическая аминная или амидогруппа (такая как пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, морфолин-4-ил, 2-кетопирролидинил, 3-кетопирролидинил, 2-кетопиперидинил, 3-кетопиперидинил и 4-кетопиперидинил);

- замещенная или не замещенная циклическая C₃-C₈ алкильная группа (такая как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил);

- -ОН или замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ спиртовая группа (такая как -CH₂ОН, -CH₂CH₂ОН, -CH₂CH₂CH₂ОН, -CH(CH₃)CH₂ОН, -C(CH₃)₂ОН, -CH₂CH₂CH₂CH₂ОН, -CH(CH₃)CH₂CH₂ОН, -CH(CH₃)CH(CH₃)ОН, -CH(CH₂CH₃)CH₂ОН, -C(CH₃)₂CH₂ОН, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂ОН и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂ОН);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ группа карбоновой кислоты (такая как -COОН, -CH₂COОН, -CH₂CH₂COОН, -CH₂CH₂CH₂COОН, -CH₂CH₂CH₂CH₂COОН и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂COОН);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная карбонильная группа (такая как -(CO)Me, -(CO)Et, -(CO)Pr, -(CO)iPr, -(CO)nBu, -(CO)iBu, -(CO)tBu, -(CO)Ph, -(CO)CH₂Ph, -(CO)CH₂ОН, -(CO)CH₂OCH₃, -(CO)CH₂NH₂, -(CO)CH₂NHMe, -(CO)CH₂NMe₂, -(CO)-циклопропил, -(CO)-1,3-эпоксипропан-2-ил; -(CO)NH₂, -(CO)NHMe, -(CO)NMe₂, -(CO)NH₂Et, -(CO)NEt₂, -(CO)-пирролидин-N-ил, -(CO)-морфолин-N-ил, -(CO)-пиперазин-N-ил, -(CO)-N-метилпиперазин-N-ил, -(CO)NHCH₂CH₂ОН, -(CO)NHCH₂CH₂OMe, -(CO)NHCH₂CH₂NH₂, -(CO)NHCH₂CH₂NHMe и -(CO)NHCH₂CH₂NMe₂;

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ группа сложного эфира карбоновой кислоты (такая как -COOMe, -COOEt, -COOPr, -COO-i-Pr, -COO-n-Bu, -COO-i-Bu, -COO-t-Bu, -CH₂COOMe, -CH₂CH₂COOMe, -CH₂CH₂CH₂COOMe и -CH₂CH₂CH₂CH₂COOMe);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ амидная группа (такая как -CO-NH₂, -CO-NMeH, -CO-NMe₂, -CO-NEtH, -CO-NEtMe, -CO-NEt₂, -CO-NPrH, -CO-NPrMe и -CO-NPrEt);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₇

аминокарбонильная группа (такая как -NH-CO-Me, -NH-CO-Et, -NH-CO-Pr, -NH-CO-Bu, -NH-CO-пентил, -NH-CO-гексил, -NH-CO-Ph, -NMe-CO-Me, -NMe-CO-Et, -NMe-CO-Pr, -NMe-CO-Bu, -NMe-CO-пентил, -NMe-CO-гексил, -NMe-CO-Ph;

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₇ алкокси- или арилоксигруппа (такая как -OMe, -OEt, -OPr, -O-i-Pr, -O-n-Bu, -O-i-Bu, -O-t-Bu, -O-пентил, -O-гексил, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -O-Ph, -O-CH₂-Ph, -O-CH₂-(2,3 или 4)-F-Ph, -O-CH₂-(2,3 или 4)-Cl-Ph, -CH₂OMe, -CH₂OEt, -CH₂OPr, -CH₂OBu, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂CH₂OMe и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OMe);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная аминоалкоксигруппа (такая как $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHMe}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHEt}$ и $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$;

- замещенная или не замещенная сульфонильная группа (такая как $-\text{SO}_2\text{Me}$, $-\text{SO}_2\text{Et}$, $-\text{SO}_2\text{Pr}$, $-\text{SO}_2\text{iPr}$, $-\text{SO}_2\text{Ph}$, $-\text{SO}_2-(2,3 \text{ или } 4)\text{-F-Ph}$, $-\text{SO}_2\text{-циклопропил}$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$), $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHMe}$, $-\text{SO}_2\text{NMe}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHEt}$, $-\text{SO}_2\text{NEt}_2$, $-\text{SO}_2\text{-пирролидин-N-ил}$, $-\text{SO}_2\text{-морфолин-N-ил}$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{OMe}$ и $-\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$;

- замещенная или не замещенная аминосульфонильная группа (такая как $-\text{NHSO}_2\text{Me}$, $-\text{NHSO}_2\text{Et}$, $-\text{NHSO}_2\text{Pr}$, $-\text{NHSO}_2\text{iPr}$, $-\text{NHSO}_2\text{Ph}$, $-\text{NHSO}_2-(2,3 \text{ или } 4)\text{-F-Ph}$, $-\text{NHSO}_2\text{-циклопропил}$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$);

- замещенная или не замещенная ароматическая группа (такая как Ph-, 2-F-Ph-, 3-F-Ph-, 4-F-Ph-, 2-Cl-Ph-, 3-Cl-Ph-, 4-Cl-Ph-, 2-Br-Ph-, 3-Br-Ph-, 4-Br-Ph-, 2-I-Ph-, 3-I-Ph-, 4-I-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-F₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Cl₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Br₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-I₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Me₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Et₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Pr₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Bu₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(CN)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(NO₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(NH₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(MeO)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(CF₃)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-F₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Cl₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Br₂-Ph-, 3,(4 или 5)-I₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Me₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Et₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Pr₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Bu₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CN)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NO₂)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NH₂)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(MeO)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CF₃)₂-Ph-, 2-Me-Ph-, 3-Me-Ph-, 4-Me-Ph-, 2-Et-Ph-, 3-Et-Ph-, 4-Et-Ph-, 2-Pr-Ph-, 3-Pr-Ph-, 4-Pr-Ph-, 2-Bu-Ph-, 3-Bu-Ph-, 4-Bu-Ph-, 2-(CN)-Ph-, 3-(CN)-Ph-, 4-(CN)-Ph-, 2-(NO₂)-Ph-, 3-(NO₂)-Ph-, 4-(NO₂)-Ph-, 2-(NH₂)-Ph-, 3-(NH₂)-Ph-, 4-(NH₂)-Ph-, 2-MeO-Ph-, 3-MeO-Ph-, 4-MeO-Ph-, 2-(NH₂-CO)-Ph-, 3-(NH₂-CO)-Ph-, 4-(NH₂-CO)-Ph-, 2-CF₃-Ph-, 3-CF₃-Ph-, 4-CF₃-Ph-, 2-CF₃O-Ph-, 3-CF₃O-Ph- и 4-CF₃O-Ph-); и

- насыщенная или ненасыщенная, замещенная или не замещенная гетероциклическая группа, включая ароматическую гетероциклическую группу и/или не ароматическую гетероциклическую группу (такая как пиррол-1-ил, пиррол-2-ил, пиррол-3-ил, пиразол-1-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил, пиразол-5-ил, имидазол-1-ил, имидазол-2-ил, имидазол-4-ил, имидазол-5-ил, 1,2,3-триазол-1-ил, 1,2,3-триазол-4-ил, 1,2,3-триазол-5-ил, 1,2,4-триазол-1-ил, 1,2,4-триазол-3-ил, 1,2,4-триазол-5-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиридазин-3-ил, пиридазин-4-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, пиримидин-5-ил, пиразин-2-ил, пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 2-азапиперидин-1-ил, 2-азапиперидин-3-ил, 2-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-1-ил, 3-азапиперидин-2-ил, 3-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-5-ил, пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил, фуран-2-ил, фуран-3-ил, пиран-2-ил, пиран-3-ил, пиран-4-ил, 2-азапиран-2-ил, 2-азапиран-3-ил, 2-азапиран-4-ил, 2-азапиран-5-ил, 2-азапиран-6-ил, 3-азапиран-2-ил, 3-азапиран-4-ил, 3-азапиран-5-ил, 3-азапиран-6-ил, 4-азапиран-2-ил, 4-азапиран-3-ил, 4-азапиран-4-ил, 4-азапиран-5-ил, 4-азапиран-6-ил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, 2-азатетрагидрофуран-2-ил, 2-азатетрагидрофуран-3-ил, 2-азатетрагидрофуран-4-ил, 2-азатетрагидрофуран-5-ил, 3-азатетрагидрофуран-2-ил, 3-азатетрагидрофуран-3-ил, 3-азатетрагидрофуран-4-ил, 3-азатетрагидрофуран-5-ил, тетрагидропиран-2-ил, тетрагидропиран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-2-ил, 2-азатетрагидропиран-3-ил, 2-азатетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-5-ил, 2-азатетрагидропиран-6-ил, 3-азатетрагидропиран-2-ил, 3-азатетрагидропиран-3-ил, 3-

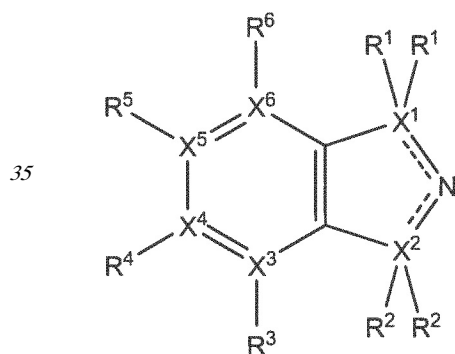
азатетрагидропиран-4-ил, 3-азатетрагидропиран-5-ил, 3-азатетрагидропиран-6-ил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, морфолин-4-ил, тиюфен-2-ил, тиюфен-3-ил, изотиазол-3-ил, изотиазол-4-ил, изотиазол-5-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил, тиопиран-2-ил, тиопиран-3-ил, тиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-2-ил, 2-азатиопиран-3-ил, 2-азатиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-5-ил, 2-азатиопиран-6-ил, 3-азатиопиран-2-ил, 3-азатиопиран-4-ил, 3-азатиопиран-5-ил, 3-азатиопиран-6-ил, 4-азатиопиран-2-ил, 4-азатиопиран-3-ил, 4-азатиопиран-4-ил, 4-азатиопиран-5-ил, 4-азатиопиран-6-ил, тиолан-2-ил, тиолан-3-ил, тиан-2-ил, тиан-3-ил, тиан-4-ил, оксазол-2-ил, оксазол-4-ил, оксазол-5-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-4-ил, изоксазол-5-ил, фуразан-3-ил, (1,3,4-оксадиазол)-2-ил, (1,3,4-оксадиазол)-5-ил, (1,2,4-оксадиазол)-3-ил, (1,2,4-оксадиазол)-5-ил; и тетразол-1-ил, тетразол-2-ил, тетразол-5-ил).

В некоторых вариантах R^{36} группы образуют кольцо друг с другом. В таких случаях кольцом обычно является 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное замещенное или не замещенное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, которое может быть насыщено или ненасыщено.

В некоторых вариантах, одна R^{36} группа является -Н и одна не является -Н. В других вариантах, обе R^{36} группы являются -Н. В еще одном варианте, ни одна из R^{36} групп не является -Н.

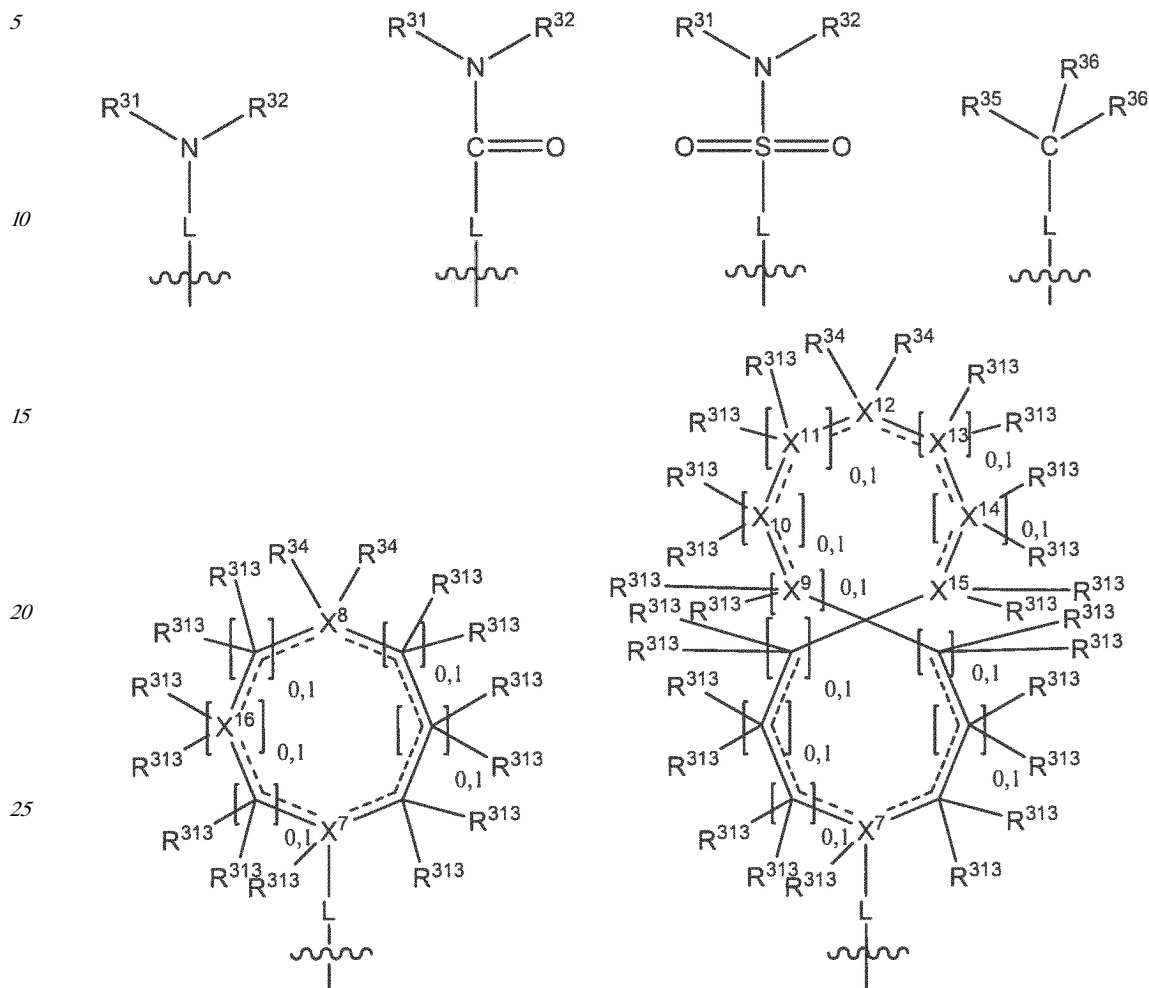
В предпочтительных вариантах, по крайней мере, одна R^{36} группа включает алкильную группу (такую как низшая алкильная группа или C_1 - C_6 алкильная группа, такая как Me, Et, Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, пентил и гексил) или, по крайней мере, одна R^{36} группа содержит циклоалкильную группу (такую как 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное карбоциклическое кольцо), где алкильная группа или циклоалкильная группа могут быть насыщенными или ненасыщенными, или, по крайней мере, одна R^{36} группа является галогеном (предпочтительно, -F).

В некоторых типовых вариантах, в данном изобретении представлено соединение ингибитор триптофан-2,3-диоксигеназы (ТДО) и/или индоламин-2,3-диоксигеназы (ИДО) для применения в медицине, где соединение имеет следующую формулу:

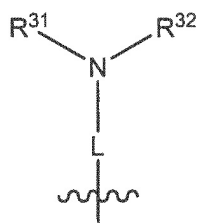


где X^1 и X^2 могут быть одинаковыми или разными, и каждый независимо выбирают из C, N, O и S; X^3 , X^4 , X^5 и X^6 могут быть одинаковыми или разными, и каждый независимо выбирают из C и N; каждая связь, представленная пунктирной линией, может присутствовать или отсутствовать, при условии, что, по крайней мере, одна такая связь присутствует; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 могут присутствовать или отсутствовать и могут быть одинаковыми или разными, и каждый независимо выбирают из Н и замещенной или незамещенной органической группы, при условии, что количество

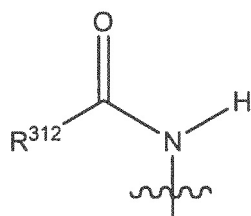
присутствующих R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 групп таково, что соответствующие валентности X^1, X^2, X^3, X^4, X^5 и X^6 сохраняются; и где, по крайней мере, один из R^5 и R^6 содержит группу Y, где Y является группой, имеющей формулу, выбранную из следующих:



где L может присутствовать или отсутствовать, и может быть замещенной или не замещенной органической связующей группой; R^{31} и R^{32} могут быть одинаковыми или разными, и их выбирают из H и замещенной или незамещенной органической группы; каждый из R^{34} , одинаковые или разные, выбирают из H и замещенной или незамещенной органической группы; R^{35} выбирают из замещенной или незамещенной спиртовой группы или простой эфирной группы; каждый из R^{36} , одинаковые или разные, выбирают из H и замещенной или незамещенной органической группы; X^7 может быть выбран из C и N; $X^8, X^9, X^{10}, X^{11}, X^{12}, X^{13}, X^{14}, X^{15}$ и X^{16} могут быть одинаковыми или разными, и каждый независимо выбирают из C, N, O и S; каждая связь, представленная пунктирной линией, может присутствовать или отсутствовать; и каждый из R^{313} , одинаковые или разные, выбирают из H и замещенной или незамещенной органической группы; и где если Y является группой следующей формулы:



где L отсутствует, R^{32} является H и R^{31} содержит карбонильную группу, прямо связанную с N, (или R^{31} является H и R^{32} содержит карбонильную группу, прямо связанную с N), то Y является группой, имеющей следующую формулу:



где R^{312} выбирают из любой из следующих групп:

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_6 алкильная группа (такая как Me, Et, Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, пентил и гексил);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_6 алкиларильная группа (такая как $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}_2(2,3 \text{ или } 4)\text{F-Ph}$, $-\text{CH}_2(2,3 \text{ или } 4)\text{Cl-Ph}$, $-\text{CH}_2(2,3 \text{ или } 4)\text{Br-Ph}$, $-\text{CH}_2(2,3 \text{ или } 4)\text{I-Ph}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_6 галогенированная алкильная группа (такая как $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$);

- $-\text{NH}_2$ или замещенная или не замещенная линейная или разветвленная первичная, вторичная или третичная C_1 - C_6 аминовая группа (такая как $-\text{NMeH}$, $-\text{NMe}_2$, $-\text{NEtH}$, $-\text{NEtMe}$, $-\text{NEt}_2$, $-\text{NPrH}$, $-\text{NPrMe}$, $-\text{NPrEt}$, $-\text{NPr}_2$, $-\text{NBuH}$, $-\text{NBuMe}$, $-\text{NBuEt}$, $-\text{CH}_2\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-NMeH}$, $-\text{CH}_2\text{-NMe}_2$, $-\text{CH}_2\text{-NEtH}$, $-\text{CH}_2\text{-NEtMe}$, $-\text{CH}_2\text{-NEt}_2$, $-\text{CH}_2\text{-NPrH}$, $-\text{CH}_2\text{-NPrMe}$ и $-\text{CH}_2\text{-NPrEt}$);

- замещенная или не замещенная аминоарильная группа (такая как $-\text{NH-Ph}$, $-\text{NH-(2,3 или 4)F-Ph}$, $-\text{NH-(2,3 или 4)Cl-Ph}$, $-\text{NH-(2,3 или 4)Br-Ph}$, $-\text{NH-(2,3 или 4)I-Ph}$, $-\text{NH-(2,3 или 4)Me-Ph}$, $-\text{NH-(2,3 или 4)Et-Ph}$, $-\text{NH-(2,3 или 4)Pr-Ph}$, $-\text{NH-(2,3 или 4)Bu-Ph}$, $-\text{NH-(2,3 или 4)OMe-Ph}$, $-\text{NH-(2,3 или 4)OEt-Ph}$, $-\text{NH-(2,3 или 4)OPr-Ph}$, $-\text{NH-(2,3 или 4)OBu-Ph}$, $-\text{NH-2, (3,4,5 или 6)F}_2\text{-Ph}$, $-\text{NH-2, (3,4,5 или 6)Cl}_2\text{-Ph}$, $-\text{NH-2, (3,4,5 или 6)Br}_2\text{-Ph}$, $-\text{NH-2, (3,4,5 или 6)I}_2\text{-Ph}$, $-\text{NH-2, (3,4,5 или 6)Me}_2\text{-Ph}$, $-\text{NH-2, (3,4,5 или 6)Et}_2\text{-Ph}$, $-\text{NH-2, (3,4,5 или 6)Pr}_2\text{-Ph}$, $-\text{NH-2, (3,4,5 или 6)Bu}_2\text{-Ph}$,

- замещенная или не замещенная циклическая аминовая или амидогруппа (такая как пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, морфолин-4-ил, 2-кетопирролидинил, 3-кетопирролидинил, 2-кетопиперидинил, 3-кетопиперидинил и 4-кетопиперидинил);

- замещенная или не замещенная циклическая C_3 - C_8 алкильная группа (такая как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_6 спиртовая группа

(такая как $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$);

5 - замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_7 аминокарбонильная группа (такая как $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Me}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Et}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Pr}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Bu}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{пентил}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{гексил}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Ph}$, $-\text{NMe}-\text{CO}-\text{Me}$, $-\text{NMe}-\text{CO}-\text{Et}$, $-\text{NMe}-\text{CO}-\text{Pr}$, $-\text{NMe}-\text{CO}-\text{Bu}$, $-\text{NMe}-\text{CO}-\text{пентил}$, $-\text{NMe}-\text{CO}-\text{гексил}$, $-\text{NMe}-\text{CO}-\text{Ph}$;

10 - замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_7 алкокси- или арилоксигруппа (такая как $-\text{OMe}$, $-\text{OEt}$, $-\text{OPr}$, $-\text{O-i-Pr}$, $-\text{O-n-Bu}$, $-\text{O-i-Bu}$, $-\text{O-t-Bu}$, $-\text{O}-\text{пентил}$, $-\text{O}-\text{гексил}$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{O-Ph}$, $-\text{O-CH}_2\text{-Ph}$, $-\text{O-CH}_2\text{-(2,3 или 4)-F-Ph}$, $-\text{O-CH}_2\text{-(2,3 или 4)-Cl-Ph}$, $-\text{CH}_2\text{OMe}$, $-\text{CH}_2\text{OEt}$, $-\text{CH}_2\text{OPr}$, $-\text{CH}_2\text{OBu}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$);

15 - замещенная или не замещенная линейная или разветвленная аминоалкоксигруппа (такая как $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHMe}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHEt}$ и $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$;

20 - замещенная или не замещенная аминосульфонильная группа (такая как $-\text{NHSO}_2\text{Me}$, $-\text{NHSO}_2\text{Et}$, $-\text{NHSO}_2\text{Pr}$, $-\text{NHSO}_2\text{iPr}$, $-\text{NHSO}_2\text{Ph}$, $-\text{NHSO}_2\text{-(2,3 или 4)-F-Ph}$, $-\text{NHSO}_2\text{-циклопропил}$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$);

25 - замещенная или не замещенная 6-членная карбоциклическая или гетероциклическая ароматическая группа (такая как Ph- , 2-F-Ph- , 3-F-Ph- , 4-F-Ph- , 2-Cl-Ph- , 3-Cl-Ph- , 4-Cl-Ph- , 2-Br-Ph- , 3-Br-Ph- , 4-Br-Ph- , 2-I-Ph- , 3-I-Ph- , 4-I-Ph- , $2\text{,(3,4,5 или 6)-F}_2\text{-Ph-}$, $2\text{,(3,4,5 или 6)-Cl}_2\text{-Ph-}$, $2\text{,(3,4,5 или 6)-Br}_2\text{-Ph-}$, $2\text{,(3,4,5 или 6)-I}_2\text{-Ph-}$, $2\text{,(3,4,5 или 6)-Me}_2\text{-Ph-}$, $2\text{,(3,4,5 или 6)-Et}_2\text{-Ph-}$, $2\text{,(3,4,5 или 6)-Pr}_2\text{-Ph-}$, $2\text{,(3,4,5 или 6)-Bu}_2\text{-Ph-}$, $2\text{,(3,4,5 или 6)-(CN)}_2\text{-Ph-}$, $2\text{,(3,4,5 или 6)-(NO}_2\text{)}_2\text{-Ph-}$, $2\text{,(3,4,5 или 6)-(NH}_2\text{)}_2\text{-Ph-}$, $2\text{,(3,4,5 или 6)-(MeO)}_2\text{-Ph-}$, $2\text{,(3,4,5 или 6)-(CF}_3\text{)}_2\text{-Ph-}$, $3\text{,(4 или 5)-F}_2\text{-Ph-}$, $3\text{,(4 или 5)-Cl}_2\text{-Ph-}$, $3\text{,(4 или 5)-Br}_2\text{-Ph-}$, $3\text{,(4 или 5)-I}_2\text{-Ph-}$, $3\text{,(4 или 5)-Me}_2\text{-Ph-}$, $3\text{,(4 или 5)-Et}_2\text{-Ph-}$, $3\text{,(4 или 5)-Pr}_2\text{-Ph-}$, $3\text{,(4 или 5)-Bu}_2\text{-Ph-}$, $3\text{,(4 или 5)-(CN)}_2\text{-Ph-}$, $3\text{,(4 или 5)-(NO}_2\text{)}_2\text{-Ph-}$, $3\text{,(4 или 5)-(NH}_2\text{)}_2\text{-Ph-}$, $3\text{,(4 или 5)-(MeO)}_2\text{-Ph-}$, $3\text{,(4 или 5)-(CF}_3\text{)}_2\text{-Ph-}$, 2-Me-Ph- , 3-Me-Ph- , 4-Me-Ph- , 2-Et-Ph- , 3-Et-Ph- , 4-Et-Ph- , 2-Pr-Ph- , 3-Pr-Ph- , 4-Pr-Ph- , 2-Bu-Ph- , 3-Bu-Ph- , 4-Bu-Ph- , 2-(CN)-Ph- , 3-(CN)-Ph- , 4-(CN)-Ph- , $2\text{-(NO}_2\text{)-Ph-}$, $3\text{-(NO}_2\text{)-Ph-}$, $4\text{-(NO}_2\text{)-Ph-}$, $2\text{-(NH}_2\text{)-Ph-}$, $3\text{-(NH}_2\text{)-Ph-}$, $4\text{-(NH}_2\text{)-Ph-}$, 2-MeO-Ph- , 3-MeO-Ph- , 4-MeO-Ph- , $2\text{-(NH}_2\text{-CO)-Ph-}$, $3\text{-(NH}_2\text{-CO)-Ph-}$, $4\text{-(NH}_2\text{-CO)-Ph-}$, $2\text{-CF}_3\text{-Ph-}$, $3\text{-CF}_3\text{-Ph-}$, $4\text{-CF}_3\text{-Ph-}$, $2\text{-CF}_3\text{O-Ph-}$, $3\text{-CF}_3\text{O-Ph-}$ и $4\text{-CF}_3\text{O-Ph-}$, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-5-ил, пиримидин-4-ил, пиридазин-3-ил, пиридазин-4-ил);

40 - замещенная или не замещенная насыщенная гетероциклическая группа (такая как пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, тетрагидрофуран-2-ил и тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидропиран-2-ил, тетрагидропиран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил);

предпочтительно, где R^{312} выбирают из следующих:

45 - замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_6 алкиларильная группа (такая как $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}_2\text{(2,3 или 4)F-Ph}$, $-\text{CH}_2\text{(2,3 или 4)Cl-Ph}$, $-\text{CH}_2\text{(2,3 или 4)Br-Ph}$, $-\text{CH}_2\text{(2,3 или 4)I-Ph}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$,

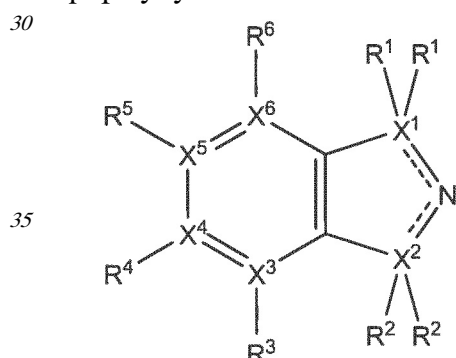
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$);

- замещенная или не замещенная циклическая $\text{C}_3\text{-C}_8$ алкильная группа (такая как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил);

5 - замещенная или не замещенная 6-членная карбоциклическая или гетероциклическая ароматическая группа (такая как Ph-, 2-F-Ph-, 3-F-Ph-, 4-F-Ph-, 2-Cl-Ph-, 3-Cl-Ph-, 4-Cl-Ph-, 2-Br-Ph-, 3-Br-Ph-, 4-Br-Ph-, 2-I-Ph-, 3-I-Ph-, 4-I-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-F₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Cl₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Br₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-I₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Me₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Et₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Pr₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Bu₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(CN)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(NO₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(NH₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(MeO)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(CF₃)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-F₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Cl₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Br₂-Ph-, 3,(4 или 5)-I₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Me₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Et₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Pr₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Bu₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CN)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NO₂)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NH₂)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(MeO)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CF₃)₂-Ph-, 2-Me-Ph-, 3-Me-Ph-, 4-Me-Ph-, 2-Et-Ph-, 3-Et-Ph-, 4-Et-Ph-, 2-Pr-Ph-, 3-Pr-Ph-, 4-Pr-Ph-, 2-Bu-Ph-, 3-Bu-Ph-, 4-Bu-Ph-, 2-(CN)-Ph-, 3-(CN)-Ph-, 4-(CN)-Ph-, 2-(NO₂)-Ph-, 3-(NO₂)-Ph-, 4-(NO₂)-Ph-, 2-(NH₂)-Ph-, 3-(NH₂)-Ph-, 4-(NH₂)-Ph-, 2-MeO-Ph-, 3-MeO-Ph-, 4-MeO-Ph-, 2-(NH₂-CO)-Ph-, 3-(NH₂-CO)-Ph-, 4-(NH₂-CO)-Ph-, 2-CF₃-Ph-, 3-CF₃-Ph-, 4-CF₃-Ph-, 20 2-CF₃O-Ph-, 3-CF₃O-Ph- и 4-CF₃O-Ph-, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-5-ил, пиримидин-4-ил, пиридазин-3-ил, пиридазин-4-ил);

- замещенная или не замещенная насыщенная гетероциклическая группа (такая как пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, тетрагидрофуран-2-ил и тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидропиран-2-ил, тетрагидропиран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил).

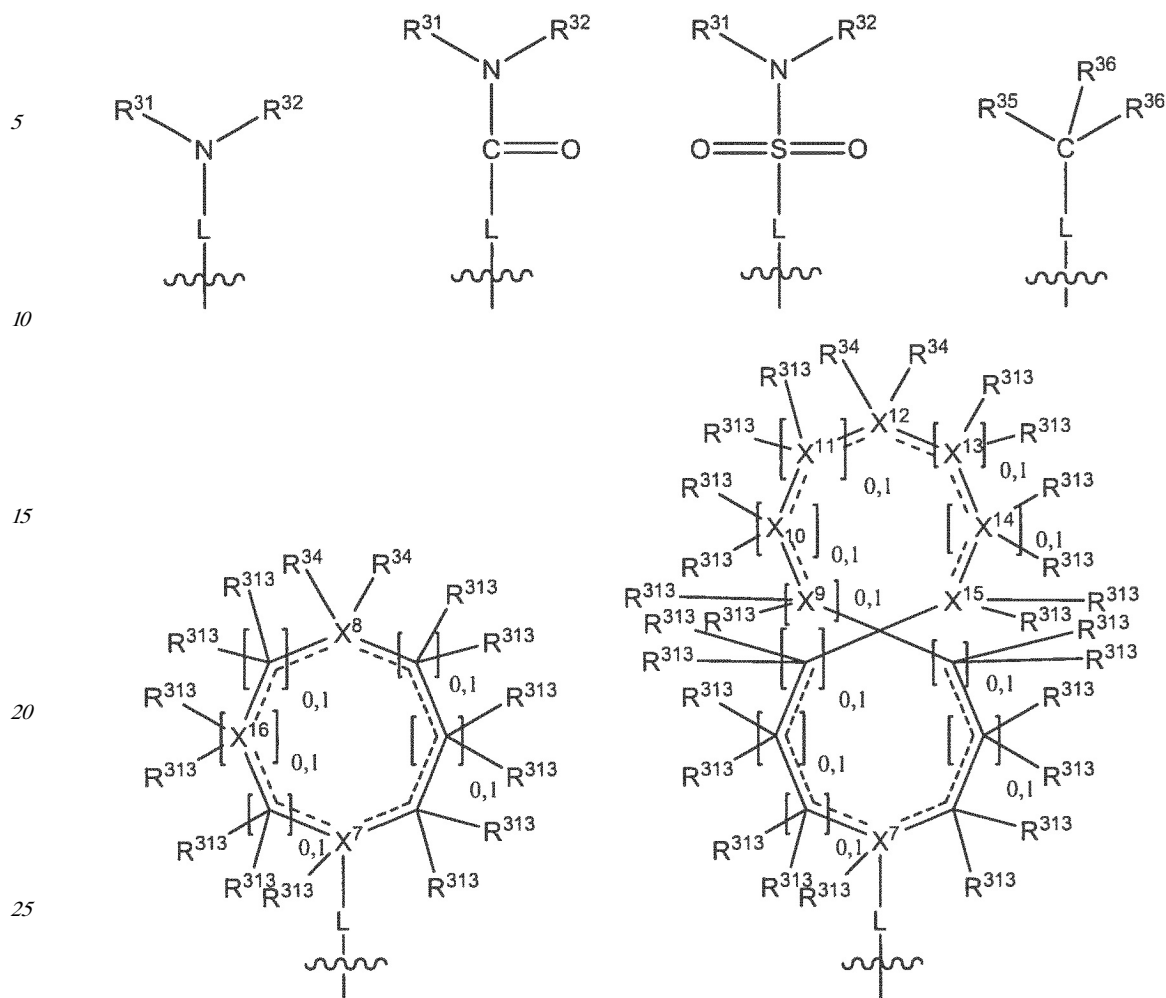
В некоторых других типовых вариантах в данном изобретении представлено соединение ингибитор триптофан-2,3-диоксигеназы (ТДО) и/или индоламин 2,3-диоксигеназы (ИДО) для применения в медицине, где соединение имеет следующую формулу:



40 где X^1 и X^2 могут быть одинаковыми или разными, и каждый независимо выбирают из C, N, O и S; X^3 , X^4 , X^5 и X^6 могут быть одинаковыми или разными, и каждый независимо выбирают из C и N; каждая связь, представленная пунктирной линией, может присутствовать или отсутствовать, при условии что, по крайней мере, одна такая связь присутствует; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 могут присутствовать или отсутствовать и могут быть одинаковыми или разными, при условии, что количество присутствующих R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 групп таково, что соответствующие валентности X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 и X^6 сохраняется; и где, по крайней мере, один из R^5 и R^6 содержит группу Y, где Y

45

является группой, имеющей формулу, выбранную из следующих:



где L может присутствовать или отсутствовать и является замещенной или не замещенной органической связующей группой, выбранной из замещенной или не замещенной C₁-C₇ алкиленовой группы (такой как -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)CH₂-, -C(CH₃)₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂- и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), C₁-C₇ двухвалентной алкоксигруппы (такой как -OCH₂-, -OCH₂CH₂-, -OCH₂CH₂CH₂-, -O-CH(CH₃)CH₂-, -OC(CH₃)₂-, -OCH₂CH₂CH₂CH₂-, -OCH(CH₃)CH₂CH₂-, -OCH(CH₃)CH(CH₃)-, -OCH(CH₂CH₃)CH₂-, -OC(CH₃)₂CH₂-, -OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, -OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, -OSiF₂-, -OSiF₂-, -О-фенилен-, -О-СН₂-фенилен-, -О-СН₂-(2,3 или 4)-F-фенилен-, -О-СН₂-(2,3 или 4)-Cl-фенилен-, -CH₂OCH₂-, -CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂OCH₂CH₂CH₂-, -CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂OCH₂-, -CH₂CH₂CH₂OCH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂OCH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OCH₂-, -CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂- и -CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, атома -O- и -N(R³²)- группы (такой как -NH- группа); R³¹ и R³² могут быть одинаковыми или разными; каждый из R³⁴ могут быть одинаковыми или разными; R³⁵ выбирают из замещенной или незамещенной спиртовой группы или простой эфирной группы; каждый

из R^{36} могут быть одинаковыми или разными; X^7 может быть выбран из C и N; X^8 , X^9 , X^{10} , X^{11} , X^{12} , X^{13} , X^{14} , X^{15} и X^{16} могут быть одинаковыми или разными и каждый независимо выбирают из C, N, O и S; каждая связь, представленная пунктирной линией, может присутствовать или отсутствовать; и каждый из R^{313} могут быть одинаковыми или разными;

и где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 не содержит группу, имеющую циклическую группу, и если один из R^5 и R^6 не является Y, он также не содержит группу, имеющую циклическую группу;

и где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 не образуют кольца друг с другом;

и где, если присутствуют, R^1 и R^2 каждый независимо выбирают из H и группы, выбранной из следующих групп:

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_6 алкильная группа (такая как Me, Et, Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, пентил и гексил);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_6 алкиларильная группа (такая как $-CH_2Ph$, $-CH_2(2,3 \text{ или } 4)F-Ph$, $-CH_2(2,3 \text{ или } 4)Cl-Ph$, $-CH_2(2,3 \text{ или } 4)Br-Ph$, $-CH_2(2,3 \text{ или } 4)I-Ph$, $-CH_2CH_2Ph$, $-CH_2CH_2CH_2Ph$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2Ph$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Ph$ и $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Ph$);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_6 галогенированная алкильная группа (такая как $-CH_2F$, $-CF_3$ и $-CH_2CF_3$);

- $-NH_2$ группа или замещенная или не замещенная линейная или разветвленная первичная, вторичная или третичная C_1 - C_6 аминовая группа (такая как $-NMeH$, $-NMe_2$, $-NEtH$, $-NEtMe$, $-NEt_2$, $-NPrH$, $-NPrMe$, $-NPrEt$, $-NPr_2$, $-NBuH$, $-NBuMe$, $-NBuEt$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NMeH$, $-CH_2NMe_2$, $-CH_2NEtH$, $-CH_2NEtMe$, $-CH_2NEt_2$, $-CH_2NPrH$, $-CH_2NPrMe$ и $-CH_2NPrEt$);

- замещенная или не замещенная аминоарильная группа (такая как $-NH-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ или } 4)F-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ или } 4)Cl-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ или } 4)Br-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ или } 4)I-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ или } 4)Me-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ или } 4)Et-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ или } 4)Pr-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ или } 4)Bu-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ или } 4)OMe-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ или } 4)OEt-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ или } 4)OPr-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ или } 4)OBu-Ph$, $-NH-2, (3,4,5 \text{ или } 6)F_2-Ph$, $-NH-2, (3,4,5 \text{ или } 6)Cl_2-Ph$, $-NH-2, (3,4,5 \text{ или } 6)Br_2-Ph$, $-NH-2, (3,4,5 \text{ или } 6)I_2-Ph$, $-NH-2, (3,4,5 \text{ или } 6)Me_2-Ph$, $-NH-2, (3,4,5 \text{ или } 6)Et_2-Ph$, $-NH-2, (3,4,5 \text{ или } 6)Pr_2-Ph$, $-NH-2, (3,4,5 \text{ или } 6)Bu_2-Ph$,

- замещенная или не замещенная циклическая C_3 - C_8 алкильная группа (такая как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил);

- $-OH$ или замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_6 спиртовая группа (такая как $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)OH$, $-CH(CH_2CH_3)CH_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ и $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH$);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_6 группа карбоновой кислоты (такая как $-COOH$, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2COOH$, $-CH_2CH_2CH_2COOH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2COOH$ и $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2COOH$);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная карбонильная группа (такая как $-(CO)Me$, $-(CO)Et$, $-(CO)Pr$, $-(CO)iPr$, $-(CO)nBu$, $-(CO)iBu$, $-(CO)tBu$, $-(CO)Ph$, -

(CO)CH₂Ph, -(CO)CH₂OH, -(CO)CH₂OCH₃, -(CO)CH₂NH₂, -(CO)CH₂NHMe, -(CO)CH₂NMe₂,
 -(CO)-циклопропил, -(CO)-1,3-эпоксипропан-2-ил; -(CO)NH₂, -(CO)NHMe, -(CO)NMe₂, -
 (CO)NHEt, -(CO)NEt₂, -(CO)-пирролидин-N-ил, -(CO)-морфолин-N-ил, -(CO)-пиперазин-
 5 N-ил, -(CO)-N-метилпиперазин-N-ил, -(CO)NHCH₂CH₂OH, -(CO)NHCH₂CH₂OMe, -(CO)
 NHCH₂CH₂NH₂, -(CO)NHCH₂CH₂NHMe и -(CO)NHCH₂CH₂NMe₂;

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ группа сложного
 эфира карбоновой кислоты (такая как -COOMe, -COOEt, -COOPr, -COO-i-Pr, -COO-n-Bu,
 10 -COO-i-Bu, -COO-t-Bu, -CH₂COOMe, -CH₂CH₂COOMe, -CH₂CH₂CH₂COOMe и
 -CH₂CH₂CH₂CH₂COOMe);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ амидная группа
 (такая как -CO-NH₂, -CO-NMeH, -CO-NMe₂, -CO-NEtH, -CO-NEtMe, -CO-NEt₂, -CO-NPrH,
 -CO-NPrMe и -CO-NPrEt);

15 - замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₇
 аминокарбонильная группа (такая как -NH-CO-Me, -NH-CO-Et, -NH-CO-Pr, -NH-CO-Bu,
 -NH-CO-пентил, -NH-CO-гексил, -NH-CO-Ph, -NMe-CO-Me, -NMe-CO-Et, -NMe-CO-Pr,
 -NMe-CO-Bu, -NMe-CO-пентил, -NMe-CO-гексил, -NMe-CO-Ph;

20 - замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₇ алкокси- или
 арилокси-группа (такая как -OMe, -OEt, -OPr, -O-i-Pr, -O-n-Bu, -O-i-Bu, -O-t-Bu, -O-пентил,
 -O-гексил, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -O-Ph, -O-CH₂-Ph, -O-CH₂-(2,3 или 4)-F-Ph, -O-CH₂-
 (2,3 или 4)-Cl-Ph, -CH₂OMe, -CH₂OEt, -CH₂OPr, -CH₂OBu, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂OMe,
 -CH₂CH₂CH₂CH₂OMe и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OMe);

25 - замещенная или не замещенная линейная или разветвленная аминоалкокси-группа
 (такая как -OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NHMe, -OCH₂CH₂NMe₂, -OCH₂CH₂NHEt и
 -OCH₂CH₂NEt₂;

- замещенная или не замещенная сульфонильная группа (такая как -SO₂Me, -SO₂Et,
 30 -SO₂Pr, -SO₂iPr, -SO₂Ph, -SO₂-(2,3 или 4)-F-Ph, -SO₂-циклопропил, -SO₂CH₂CH₂OCH₃),
 -SO₂NH₂, -SO₂NHMe, -SO₂NMe₂, -SO₂NHEt, -SO₂NEt₂, -SO₂-пирролидин-N-ил,
 -SO₂-морфолин-N-ил, -SO₂NHCH₂OMe и -SO₂NHCH₂CH₂OMe;

- замещенная или не замещенная аминосульфонильная группа (такая как -NHSO₂Me,
 35 -NHSO₂Et, -NHSO₂Pr, -NHSO₂iPr, -NHSO₂Ph, -NHSO₂-(2,3 или 4)-F-Ph,
 -NHSO₂-циклопропил, -NHSO₂CH₂CH₂OCH₃);

- замещенная или не замещенная ароматическая группа (такая как Ph-, 2-F-Ph-, 3-F-
 Ph-, 4-F-Ph-, 2-Cl-Ph-, 3-Cl-Ph-, 4-Cl-Ph-, 2-Br-Ph-, 3-Br-Ph-, 4-Br-Ph-, 2-I-Ph-, 3-I-Ph-, 4-I-Ph-,
 2,(3,4,5 или 6)-F₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Cl₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Br₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-I₂-Ph-,
 40 2,(3,4,5 или 6)-Me₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Et₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Pr₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Bu₂-Ph-,
 2,(3,4,5 или 6)-(CN)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(NO₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(NH₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или
 6)-(MeO)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(CF₃)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-F₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Cl₂-Ph-, 3,(4 или 5)
 -Br₂-Ph-, 3,(4 или 5)-I₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Me₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Et₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Pr₂-Ph-, 3,(4
 45 или 5)-Bu₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CN)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NO₂)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NH₂)₂-Ph-, 3,(4
 или 5)-(MeO)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CF₃)₂-Ph-, 2-Me-Ph-, 3-Me-Ph-, 4-Me-Ph-, 2-Et-Ph-, 3-Et-Ph-,
 4-Et-Ph-, 2-Pr-Ph-, 3-Pr-Ph-, 4-Pr-Ph-, 2-Bu-Ph-, 3-Bu-Ph-, 4-Bu-Ph-, 2-(CN)-Ph-, 3-(CN)-Ph-,

4-(CN)-Ph-, 2-(NO₂)-Ph-, 3-(NO₂)-Ph-, 4-(NO₂)-Ph-, 2-(NH₂)-Ph-, 3-(NH₂)-Ph-, 4-(NH₂)-Ph-, 2-MeO-Ph-, 3-MeO-Ph-, 4-MeO-Ph-, 2-(NH₂-CO)-Ph-, 3-(NH₂-CO)-Ph-, 4-(NH₂-CO)-Ph-, 2-CF₃-Ph-, 3-CF₃-Ph-, 4-CF₃-Ph-, 2-CF₃O-Ph-, 3-CF₃O-Ph- и 4-CF₃O-Ph-); и

5 - насыщенная или ненасыщенная, замещенная или не замещенная гетероциклическая группа, включающая ароматическую гетероциклическую группу и/или не ароматическую гетероциклическую группу (такая как пиррол-1-ил, пиррол-2-ил, пиррол-3-ил, пиразол-1-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил, пиразол-5-ил, имидазол-1-ил, имидазол-2-ил, имидазол-4-ил, имидазол-5-ил, 1,2,3-триазол-1-ил, 1,2,3-триазол-4-ил, 1,2,3-триазол-5-ил, 1,2,4-
10 триазол-1-ил, 1,2,4-триазол-3-ил, 1,2,4-триазол-5-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиридазин-3-ил, пиридазин-4-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, пиримидин-5-ил, пиразин-2-ил, пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 2-азапиперидин-1-ил, 2-азапиперидин-3-ил, 2-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-1-ил, 3-азапиперидин-2-ил, 3-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-5-ил, пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил, фуран-2-ил, фуран-3-ил, пиран-2-ил, пиран-3-ил, пиран-4-ил, 2-азапиран-2-ил, 2-азапиран-3-ил, 2-азапиран-4-ил, 2-азапиран-5-ил, 2-азапиран-6-ил, 3-азапиран-2-ил, 3-азапиран-4-ил, 3-азапиран-5-ил, 3-азапиран-6-ил, 4-азапиран-2-ил, 4-азапиран-3-ил, 4-азапиран-4-ил, 4-азапиран-5-ил, 4-азапиран-6-ил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, 2-азатетрагидрофуран-2-ил, 2-азатетрагидрофуран-3-ил, 2-азатетрагидрофуран-4-ил, 2-азатетрагидрофуран-5-ил, 3-азатетрагидрофуран-2-ил, 3-азатетрагидрофуран-3-ил, 3-азатетрагидрофуран-4-ил, 3-азатетрагидрофуран-5-ил, тетрагидропиран-2-ил, тетрагидропиран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-2-ил, 2-азатетрагидропиран-3-ил, 2-азатетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-5-ил, 2-азатетрагидропиран-6-ил, 3-азатетрагидропиран-2-ил, 3-азатетрагидропиран-3-ил, 3-азатетрагидропиран-4-ил, 3-азатетрагидропиран-5-ил, 3-азатетрагидропиран-6-ил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, морфолин-4-ил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил, изотиазол-3-ил, изотиазол-4-ил, изотиазол-5-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил, тиопиран-2-ил, тиопиран-3-ил, тиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-2-ил, 2-азатиопиран-3-ил, 2-азатиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-5-ил, 2-азатиопиран-6-ил, 3-азатиопиран-2-ил, 3-азатиопиран-4-ил, 3-азатиопиран-5-ил, 3-азатиопиран-6-ил, 4-азатиопиран-2-ил, 4-азатиопиран-3-ил, 4-азатиопиран-4-ил, 4-азатиопиран-5-ил, 4-азатиопиран-6-ил, тиолан-2-ил, тиолан-3-ил, тиан-2-ил, тиан-3-ил, тиан-4-ил, оксазол-2-ил, оксазол-4-ил, оксазол-5-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-4-ил, изоксазол-5-ил, фуразан-3-ил, (1,3,4-оксадиазол)-2-ил, (1,3,4-оксадиазол)-5-ил, (1,2,4-оксадиазол)-3-ил, (1,2,4-оксадиазол)-5-ил; и тетразол-1-ил, тетразол-2-ил, тетразол-5-ил);

и где, если присутствуют, R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R³¹³ каждый независимо выбирают из Н и группы, выбранной из следующих групп:

- галоген (такой как -F, -Cl, -Br и -I);
- 40 - нитрильная группа;
- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ алкильная группа (такая как Me, Et, Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, пентил и гексил);
- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ алкиларильная группа (такая как -CH₂Ph, -CH₂(2,3 или 4)F-Ph, -CH₂(2,3 или 4)Cl-Ph, -CH₂(2,3 или 4)Br-Ph, -CH₂(2,3 или 4)I-Ph, -CH₂CH₂Ph, -CH₂CH₂CH₂Ph, -CH₂CH₂CH₂CH₂Ph, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Ph и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Ph);
- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ галогенированная

алкильная группа (такая как $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{Cl}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, $-\text{CH}_2\text{CBr}_3$ и $-\text{CH}_2\text{Cl}_3$);

- $-\text{NH}_2$ группа или замещенная или не замещенная линейная или разветвленная
 5 первичная, вторичная или третичная C_1 - C_6 аминная группа (такая как $-\text{NMeH}$, $-\text{NMe}_2$, $-\text{NEtH}$, $-\text{NEtMe}$, $-\text{NEt}_2$, $-\text{NPrH}$, $-\text{NPrMe}$, $-\text{NPrEt}$, $-\text{NPr}_2$, $-\text{NBuH}$, $-\text{NBuMe}$, $-\text{NBuEt}$, $-\text{CH}_2\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-NMeH}$, $-\text{CH}_2\text{-NMe}_2$, $-\text{CH}_2\text{-NEtH}$, $-\text{CH}_2\text{-NEtMe}$, $-\text{CH}_2\text{-NEt}_2$, $-\text{CH}_2\text{-NPrH}$, $-\text{CH}_2\text{-NPrMe}$ и $-\text{CH}_2\text{-NPrEt}$);

10 - замещенная или не замещенная аминоарильная группа (такая как $-\text{NH-Ph}$, $-\text{NH-(2,3 или 4)F-Ph}$, $-\text{NH-(2,3 или 4)Cl-Ph}$, $-\text{NH-(2,3 или 4)Br-Ph}$, $-\text{NH-(2,3 или 4)I-Ph}$, $-\text{NH-(2,3 или 4)Me-Ph}$, $-\text{NH-(2,3 или 4)Et-Ph}$, $-\text{NH-(2,3 или 4)Pr-Ph}$, $-\text{NH-(2,3 или 4)Bu-Ph}$, $-\text{NH-(2,3 или 4)OMe-Ph}$, $-\text{NH-(2,3 или 4)OEt-Ph}$, $-\text{NH-(2,3 или 4)OPr-Ph}$, $-\text{NH-(2,3 или 4)OBu-Ph}$, $-\text{NH-2, (3,4,5 или 6)F}_2\text{-Ph}$, $-\text{NH-2, (3,4,5 или 6)Cl}_2\text{-Ph}$, $-\text{NH-2, (3,4,5 или 6)Br}_2\text{-Ph}$, $-\text{NH-2, (3,4,5 или 6)I}_2\text{-Ph}$, $-\text{NH-2, (3,4,5 или 6)Me}_2\text{-Ph}$, $-\text{NH-2, (3,4,5 или 6)Et}_2\text{-Ph}$, $-\text{NH-2, (3,4,5 или 6)Pr}_2\text{-Ph}$, $-\text{NH-2, (3,4,5 или 6)Bu}_2\text{-Ph}$,
 15

- замещенная или не замещенная циклическая аминная или амидогруппа (такая как пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, морфолин-4-ил,
 20 2-кетопирролидинил, 3-кетопирролидинил, 2-кетопиперидинил, 3-кетопиперидинил и 4-кетопиперидинил);

- замещенная или не замещенная циклическая C_3 - C_8 алкильная группа (такая как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил);

25 - $-\text{OH}$ или замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_6 спиртовая группа (такая как $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$);

30 - замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_6 группа карбоновой кислоты (такая как $-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная карбонильная группа (такая как $-(\text{CO})\text{Me}$, $-(\text{CO})\text{Et}$, $-(\text{CO})\text{Pr}$, $-(\text{CO})\text{iPr}$, $-(\text{CO})\text{nBu}$, $-(\text{CO})\text{iBu}$, $-(\text{CO})\text{tBu}$, $-(\text{CO})\text{Ph}$, $-(\text{CO})\text{CH}_2\text{Ph}$, $-(\text{CO})\text{CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CO})\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-(\text{CO})\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-(\text{CO})\text{CH}_2\text{NHMe}$, $-(\text{CO})\text{CH}_2\text{NMe}_2$, $-(\text{CO})$ -циклопропил, $-(\text{CO})$ -1,3-эпоксипропан-2-ил; $-(\text{CO})\text{NH}_2$, $-(\text{CO})\text{NHMe}$, $-(\text{CO})\text{NMe}_2$, $-(\text{CO})\text{NHEt}$, $-(\text{CO})\text{NEt}_2$, $-(\text{CO})$ -пирролидин-N-ил, $-(\text{CO})$ -морфолин-N-ил, $-(\text{CO})$ -пиперазин-N-ил, $-(\text{CO})$ -N-метилпиперазин-N-ил, $-(\text{CO})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CO})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $-(\text{CO})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-(\text{CO})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHMe}$ и $-(\text{CO})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$;
 40

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_6 группа сложного эфира карбоновой кислоты (такая как $-\text{COOMe}$, $-\text{COOEt}$, $-\text{COOPr}$, $-\text{COO-i-Pr}$, $-\text{COO-n-Bu}$, $-\text{COO-i-Bu}$, $-\text{COO-t-Bu}$, $-\text{CH}_2\text{COOMe}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOMe}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOMe}$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOMe}$);
 45

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_6 амидная группа (такая как $-\text{CO-NH}_2$, $-\text{CO-NMeH}$, $-\text{CO-NMe}_2$, $-\text{CO-NEtH}$, $-\text{CO-NEtMe}$, $-\text{CO-NEt}_2$, $-\text{CO-NPrH}$, $-\text{CO-NPrMe}$ и $-\text{CO-NPrEt}$);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₇

аминокарбонильная группа (такая как -NH-CO-Me, -NH-CO-Et, -NH-CO-Pr, -NH-CO-Bu, -NH-CO-пентил, -NH-CO-гексил, -NH-CO-Ph, -NMe-CO-Me, -NMe-CO-Et, -NMe-CO-Pr, -NMe-CO-Bu, -NMe-CO-пентил, -NMe-CO-гексил, -NMe-CO-Ph;

5 - замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₇ алкокси- или арилоксигруппа (такая как -OMe, -OEt, -OPr, -O-i-Pr, -O-n-Bu, -O-i-Bu, -O-t-Bu, -O-пентил, -O-гексил, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -O-Ph, -O-CH₂-Ph, -O-CH₂-(2,3 или 4)-F-Ph, -O-CH₂-(2,3 или 4)-Cl-Ph, -CH₂OMe, -CH₂OEt, -CH₂OPr, -CH₂OBu, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂CH₂OMe и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OMe);

10 - замещенная или не замещенная линейная или разветвленная аминоалкоксигруппа (такая как -OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NHMe, -OCH₂CH₂NMe₂, -OCH₂CH₂NHEt и -OCH₂CH₂NEt₂;

15 - замещенная или не замещенная сульфонильная группа (такая как -SO₂Me, -SO₂Et, -SO₂Pr, -SO₂iPr, -SO₂Ph, -SO₂-(2,3 или 4)-F-Ph, -SO₂-циклопропил, -SO₂CH₂CH₂OCH₃), -SO₂NH₂, -SO₂NHMe, -SO₂NMe₂, -SO₂NHEt, -SO₂NEt₂, -SO₂-пирролидин-N-ил, -SO₂-морфолин-N-ил, -SO₂NHCH₂OMe и -SO₂NHCH₂CH₂OMe;

20 - замещенная или не замещенная аминосульфонильная группа (такая как -NHSO₂Me, -NHSO₂Et, -NHSO₂Pr, -NHSO₂iPr, -NHSO₂Ph, -NHSO₂-(2,3 или 4)-F-Ph, -NHSO₂-циклопропил, -NHSO₂CH₂CH₂OCH₃);

25 - замещенная или не замещенная ароматическая группа (такая как Ph-, 2-F-Ph-, 3-F-Ph-, 4-F-Ph-, 2-Cl-Ph-, 3-Cl-Ph-, 4-Cl-Ph-, 2-Br-Ph-, 3-Br-Ph-, 4-Br-Ph-, 2-I-Ph-, 3-I-Ph-, 4-I-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-F₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Cl₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Br₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-I₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Me₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Et₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Pr₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Bu₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(CN)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(NO₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(NH₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(MeO)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(CF₃)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-F₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Cl₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Br₂-Ph-, 3,(4 или 5)-I₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Me₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Et₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Pr₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Bu₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CN)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NO₂)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NH₂)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(MeO)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CF₃)₂-Ph-, 2-Me-Ph-, 3-Me-Ph-, 4-Me-Ph-, 2-Et-Ph-, 3-Et-Ph-, 4-Et-Ph-, 2-Pr-Ph-, 3-Pr-Ph-, 4-Pr-Ph-, 2-Bu-Ph-, 3-Bu-Ph-, 4-Bu-Ph-, 2-(CN)-Ph-, 3-(CN)-Ph-, 4-(CN)-Ph-, 2-(NO₂)-Ph-, 3-(NO₂)-Ph-, 4-(NO₂)-Ph-, 2-(NH₂)-Ph-, 3-(NH₂)-Ph-, 4-(NH₂)-Ph-, 2-MeO-Ph-, 3-MeO-Ph-, 4-MeO-Ph-, 2-(NH₂-CO)-Ph-, 3-(NH₂-CO)-Ph-, 4-(NH₂-CO)-Ph-, 2-CF₃-Ph-, 3-CF₃-Ph-, 4-CF₃-Ph-, 2-CF₃O-Ph-, 3-CF₃O-Ph- и 4-CF₃O-Ph-);

40 - насыщенная или ненасыщенная, замещенная или не замещенная гетероциклическая группа, включая ароматическую гетероциклическую группу и/или не ароматическую гетероциклическую группу (такая как пиррол-1-ил, пиррол-2-ил, пиррол-3-ил, пиразол-1-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил, пиразол-5-ил, имидазол-1-ил, имидазол-2-ил, имидазол-4-ил, имидазол-5-ил, 1,2,3-триазол-1-ил, 1,2,3-триазол-4-ил, 1,2,3-триазол-5-ил, 1,2,4-триазол-1-ил, 1,2,4-триазол-3-ил, 1,2,4-триазол-5-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиридазин-3-ил, пиридазин-4-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, пиримидин-5-ил, пиазин-2-ил, пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 2-азапиперидин-1-ил, 2-азапиперидин-3-ил, 2-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-1-ил, 3-азапиперидин-2-ил, 3-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-5-ил, пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил, фуран-

2-ил, фуран-3-ил, пиран-2-ил, пиран-3-ил, пиран-4-ил, 2-азапиран-2-ил, 2-азапиран-3-ил, 2-азапиран-4-ил, 2-азапиран-5-ил, 2-азапиран-6-ил, 3-азапиран-2-ил, 3-азапиран-4-ил, 3-азапиран-5-ил, 3-азапиран-6-ил, 4-азапиран-2-ил, 4-азапиран-3-ил, 4-азапиран-4-ил, 4-азапиран-5-ил, 4-азапиран-6-ил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, 2-азатетрагидрофуран-2-ил, 2-азатетрагидрофуран-3-ил, 2-азатетрагидрофуран-4-ил, 2-азатетрагидрофуран-5-ил, 3-азатетрагидрофуран-2-ил, 3-азатетрагидрофуран-3-ил, 3-азатетрагидрофуран-4-ил, 3-азатетрагидрофуран-5-ил, тетрагидропиран-2-ил, тетрагидропиран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-2-ил, 2-азатетрагидропиран-3-ил, 2-азатетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-5-ил, 2-азатетрагидропиран-6-ил, 3-азатетрагидропиран-2-ил, 3-азатетрагидропиран-3-ил, 3-азатетрагидропиран-4-ил, 3-азатетрагидропиран-5-ил, 3-азатетрагидропиран-6-ил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, морфолин-4-ил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил, изотиазол-3-ил, изотиазол-4-ил, изотиазол-5-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил, тиопиран-2-ил, тиопиран-3-ил, тиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-2-ил, 2-азатиопиран-3-ил, 2-азатиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-5-ил, 2-азатиопиран-6-ил, 3-азатиопиран-2-ил, 3-азатиопиран-4-ил, 3-азатиопиран-5-ил, 3-азатиопиран-6-ил, 4-азатиопиран-2-ил, 4-азатиопиран-3-ил, 4-азатиопиран-4-ил, 4-азатиопиран-5-ил, 4-азатиопиран-6-ил, тиолан-2-ил, тиолан-3-ил, тиан-2-ил, тиан-3-ил, тиан-4-ил, оксазол-2-ил, оксазол-4-ил, оксазол-5-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-4-ил, изоксазол-5-ил, фуразан-3-ил, (1,3,4-оксадиазол)-2-ил, (1,3,4-оксадиазол)-5-ил, (1,2,4-оксадиазол)-3-ил, (1,2,4-оксадиазол)-5-ил; и тетразол-1-ил, тетразол-2-ил, тетразол-5-ил); и

- где две группы R^{313} , присоединенные к одному и тому же атому, могут вместе образовывать группу, которая связана двойной связью с этим атомом (такую как карбонильная группа ($=O$) или алкеновая группа ($=C(R')_2$), где каждая R' группа, одинаковая или разная, является Н или органической группой, предпочтительно, Н или прямой или разветвленной C_1 - C_6 алкильной группой), или две R^{313} группы на одном и том же атоме могут образовывать кольцо, предпочтительно, замещенное или не замещенное C_3 - C_6 насыщенное карбоциклическое кольцо вместе с атомом, к которому они присоединены (такое как замещенное или не замещенное циклопропильное кольцо или замещенное или не замещенное циклобутильное кольцо), где более предпочтительно, если две R^{313} группы расположены на атоме, соседнем к X^8 , или соседнем к X^{12} , и/или соседнем к X^7 ;

и где, если присутствуют, R^{31} и R^{32} каждый независимо выбирают из Н и следующих групп:

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_6 алкильная группа (такая как Me, Et, Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, пентил и гексил);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_6 алкиларильная группа (такая как $-CH_2Ph$, $-CH_2(2,3 \text{ или } 4)F-Ph$, $-CH_2(2,3 \text{ или } 4)Cl-Ph$, $-CH_2(2,3 \text{ или } 4)Br-Ph$, $-CH_2(2,3 \text{ или } 4)I-Ph$, $-CH_2CH_2Ph$, $-CH_2CH_2CH_2Ph$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2Ph$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Ph$ и $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Ph$);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1 - C_6 галогенированная алкильная группа (такая как $-CH_2F$, $-CF_3$ и $-CH_2CF_3$);

- замещенная или не замещенная моноциклическая аминовая или амидогруппа (такая как пирролидин-3-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 2-кетопирролидинил, 3-

кетопирролидинил, 2-кетопиперидинил, 3-кетопиперидинил и 4-кетопиперидинил);

- замещенная или не замещенная моноциклическая C₃-C₈ алкильная группа (такая как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₂-C₆ спиртовая группа

(такая как -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH(CH₃)OH, -CH(CH₂CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₇ алкокси- или арилоксигруппа, связанная через -O через, по крайней мере, два других атома C (такая как -CH₂CH₂OPh, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂OEt, -CH₂CH₂OPr, -CH₂CH₂OBu,

-CH₂CH₂CH₂OPh, -CH₂CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂CH₂OMe и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OMe);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₂-C₆ группа

карбоновой кислоты (такая как -CH₂COOH, -CH₂CH₂COOH, -CH₂CH₂CH₂COOH, -CH₂CH₂CH₂CH₂COOH и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂COOH);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная карбонильная группа (такая как -(CO)Me, -(CO)Et, -(CO)Pr, -(CO)iPr, -(CO)nBu, -(CO)iBu, -(CO)tBu, -(CO)Ph, -(CO)CH₂Ph, -(CO)CH₂OH, -(CO)CH₂OCH₃, -(CO)CH₂NH₂, -(CO)CH₂NHMe, -(CO)CH₂NMe₂, -(CO)-циклопропил, -(CO)-1,3-эпоксипропан-2-ил; -(CO)NH₂, -(CO)NHMe, -(CO)NMe₂, -(CO)NH₂Et, -(CO)NEt₂, -(CO)-пирролидин-N-ил, -(CO)-морфолин-N-ил, -(CO)-пиперазин-N-ил, -(CO)-N-метилпиперазин-N-ил, -(CO)NHCH₂CH₂OH, -(CO)NHCH₂CH₂OMe, -(CO)NHCH₂CH₂NH₂, -(CO)NHCH₂CH₂NHMe и -(CO)NHCH₂CH₂NMe₂;

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ группа сложного эфира карбоновой кислоты (такая как -COOMe, -COOEt, -COOPr, -COO-i-Pr, -COO-n-Bu, -COO-i-Bu, -COO-t-Bu, -CH₂COOMe, -CH₂CH₂COOMe, -CH₂CH₂CH₂COOMe и -CH₂CH₂CH₂CH₂COOMe);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ амидная группа (такая как -CO-NH₂, -CO-NMeH, -CO-NMe₂, -CO-NEtH, -CO-NEtMe, -CO-NEt₂, -CO-NPrH, -CO-NPrMe и -CO-NPrEt);

- замещенная или не замещенная сульфонильная группа (такая как -SO₂Me, -SO₂Et, -SO₂Pr, -SO₂iPr, -SO₂Ph, -SO₂-(2,3 или 4)-F-Ph, -SO₂-циклопропил, -SO₂CH₂CH₂OCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHMe, -SO₂NMe₂, -SO₂NH₂Et, -SO₂NEt₂, -SO₂-пирролидин-N-ил, -SO₂-морфолин-N-ил, -SO₂NHCH₂OMe и -SO₂NHCH₂CH₂OMe;

- замещенная или не замещенная моноциклическая ароматическая группа (такая как Ph-, 2-F-Ph-, 3-F-Ph-, 4-F-Ph-, 2-Cl-Ph-, 3-Cl-Ph-, 4-Cl-Ph-, 2-Br-Ph-, 3-Br-Ph-, 4-Br-Ph-, 2-I-Ph-, 3-I-Ph-, 4-I-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-F₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Cl₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Br₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-I₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Me₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Et₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Pr₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Bu₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(CN)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(NO₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(NH₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(MeO)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(CF₃)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-F₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Cl₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Br₂-Ph-, 3,(4 или 5)-I₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Me₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Et₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Pr₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Bu₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CN)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NO₂)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NH₂)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(MeO)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CF₃)₂-Ph-, 2-Me-Ph-, 3-Me-Ph-, 4-Me-

Ph-, 2-Et-Ph-, 3-Et-Ph-, 4-Et-Ph-, 2-Pr-Ph-, 3-Pr-Ph-, 4-Pr-Ph-, 2-Bu-Ph-, 3-Bu-Ph-, 4-Bu-Ph-,
 2-(CN)-Ph-, 3-(CN)-Ph-, 4-(CN)-Ph-, 2-(NO₂)-Ph-, 3-(NO₂)-Ph-, 4-(NO₂)-Ph-, 2-(NH₂)-Ph-, 3-
 (NH₂)-Ph-, 4-(NH₂)-Ph-, 2-MeO-Ph-, 3-MeO-Ph-, 4-MeO-Ph-, 2-(NH₂-CO)-Ph-, 3-(NH₂-CO)-
 5 Ph-, 4-(NH₂-CO)-Ph-, 2-CF₃-Ph-, 3-CF₃-Ph-, 4-CF₃-Ph-, 2-CF₃O-Ph-, 3-CF₃O-Ph- и 4-CF₃O-
 Ph-); и

- насыщенная или ненасыщенная, замещенная или не замещенная гетероциклическая
 группа, включая ароматическую гетероциклическую группу и/или не ароматическую
 гетероциклическую группу (такая как пиррол-2-ил, пиррол-3-ил, пиразол-3-ил, пиразол-
 4-ил, пиразол-5-ил, имидазол-2-ил, имидазол-4-ил, имидазол-5-ил, 1,2,3-триазол-4-ил,
 10 1,2,3-триазол-5-ил, 1,2,4-триазол-3-ил, 1,2,4-триазол-5-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил,
 пиридин-4-ил, пиридазин-3-ил, пиридазин-4-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил,
 пиримидин-5-ил, пиразин-2-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-2-ил,
 пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 2-азапиперидин-3-ил, 2-азапиперидин-4-ил, 3-
 15 азапиперидин-2-ил, 3-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-5-ил, пиперазин-2-ил, фуран-
 2-ил, фуран-3-ил, пиран-2-ил, пиран-3-ил, пиран-4-ил, 2-азапиран-3-ил, 2-азапиран-4-
 ил, 2-азапиран-5-ил, 2-азапиран-6-ил, 3-азапиран-2-ил, 3-азапиран-5-ил, 3-азапиран-6-
 ил, 4-азапиран-2-ил, 4-азапиран-3-ил, 4-азапиран-5-ил, 4-азапиран-6-ил,
 тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, 2-азатетрагидрофуран-3-ил, 2-
 20 азатетрагидрофуран-4-ил, 2-азатетрагидрофуран-5-ил, 3-азатетрагидрофуран-2-ил, 3-
 азатетрагидрофуран-4-ил, 3-азатетрагидрофуран-5-ил, тетрагидропиран-2-ил,
 тетрагидропиран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-3-ил, 2-
 азатетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-5-ил, 2-азатетрагидропиран-6-ил, 3-
 азатетрагидропиран-2-ил, 3-азатетрагидропиран-4-ил, 3-азатетрагидропиран-5-ил, 3-
 25 азатетрагидропиран-6-ил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил,
 изотиазол-3-ил, изотиазол-4-ил, изотиазол-5-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил,
 тиопиран-2-ил, тиопиран-3-ил, тиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-3-ил, 2-азатиопиран-4-
 ил, 2-азатиопиран-5-ил, 2-азатиопиран-6-ил, 3-азатиопиран-2-ил, 3-азатиопиран-4-ил,
 3-азатиопиран-5-ил, 3-азатиопиран-6-ил, 4-азатиопиран-2-ил, 4-азатиопиран-3-ил, 4-
 30 азатиопиран-5-ил, 4-азатиопиран-6-ил, тиолан-2-ил, тиолан-3-ил, тиан-2-ил, тиан-3-ил,
 тиан-4-ил, оксазол-2-ил, оксазол-4-ил, оксазол-5-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-4-ил,
 изоксазол-5-ил, фуразан-3-ил, (1,3,4-оксадиазол)-2-ил, (1,3,4-оксадиазол)-5-ил, (1,2,4-
 оксадиазол)-3-ил, (1,2,4-оксадиазол)-5-ил; и тетразол-5-ил);

и где, если присутствуют, каждый R³⁴ независимо выбирают из H и группы, выбранной
 35 из следующих групп:

- галоген (такой как -F, -Cl, -Br и -I);
- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ алкильная группа
 (такая как Me, Et, Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, пентил и гексил);
- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ алкиларильная
 40 группа (такая как -CH₂Ph, -CH₂(2,3 или 4)F-Ph, -CH₂(2,3 или 4)Cl-Ph, -CH₂(2,3 или 4)Br-
 Ph, -CH₂(2,3 или 4)I-Ph, -CH₂CH₂Ph, -CH₂CH₂CH₂Ph, -CH₂CH₂CH₂CH₂Ph,
 -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Ph и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Ph);
- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ галогенированная
 45 алкильная группа (такая как -CH₂F, -CH₂Cl, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CI₃, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃,
 -CH₂CBr₃ и -CH₂CI₃);
- -NH₂ группа или замещенная или не замещенная линейная или разветвленная

первичная, вторичная или третичная C₁-C₆ аминная группа (такая как -NMeH, -NMe₂, -NEtH, -NEtMe, -NEt₂, -NPrH, -NPrMe, -NPrEt, -NPr₂, -NBuH, -NBuMe, -NBuEt, -CH₂-NH₂, -CH₂-NMeH, -CH₂-NMe₂, -CH₂-NEtH, -CH₂-NEtMe, -CH₂-NEt₂, -CH₂-NPrH, -CH₂-NPrMe и

-CH₂-NPrEt);
 - замещенная или не замещенная аминоарильная группа (такая как -NH-Ph, -NH-(2,3 или 4)F-Ph, -NH-(2,3 или 4)Cl-Ph, -NH-(2,3 или 4)Br-Ph, -NH-(2,3 или 4)I-Ph, -NH-(2,3 или 4)Me-Ph, -NH-(2,3 или 4)Et-Ph, -NH-(2,3 или 4)Pr-Ph, -NH-(2,3 или 4)Bu-Ph, -NH-(2,3 или 4)OMe-Ph, -NH-(2,3 или 4)OEt-Ph, -NH-(2,3 или 4)OPr-Ph, -NH-(2,3 или 4)OBu-Ph, -NH-2, (3,4,5 или 6)F₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 или 6)Cl₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 или 6)Br₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 или 6)I₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 или 6)Me₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 или 6)Et₂-Ph, -NH-2,(3,4,5, или 6)Pr₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 или 6)Bu₂-Ph,

- замещенная или не замещенная циклическая аминная или амидогруппа (такая как пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, морфолин-4-ил, 2-кетопирролидинил, 3-кетопирролидинил, 2-кетопиперидинил, 3-кетопиперидинил и 4-кетопиперидинил);

- замещенная или не замещенная циклическая C₃-C₈ алкильная группа (такая как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил);

- -OH или замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ спиртовая группа (такая как -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH(CH₃)OH, -CH(CH₂CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ группа карбоновой кислоты (такая как -COOH, -CH₂COOH, -CH₂CH₂COOH, -CH₂CH₂CH₂COOH, -CH₂CH₂CH₂CH₂COOH и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂COOH);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная карбонильная группа (такая как -(CO)Me, -(CO)Et, -(CO)Pr, -(CO)iPr, -(CO)nBu, -(CO)iBu, -(CO)tBu, -(CO)Ph, -(CO)CH₂Ph, -(CO)CH₂OH, -(CO)CH₂OCH₃, -(CO)CH₂NH₂, -(CO)CH₂NHMe, -(CO)CH₂NMe₂, -(CO)-циклопропил, -(CO)-1,3-эпоксипропан-2-ил; -(CO)NH₂, -(CO)NHMe, -(CO)NMe₂, -(CO)NHet, -(CO)NEt₂, -(CO)-пирролидин-N-ил, -(CO)-морфолин-N-ил, -(CO)-пиперазин-N-ил, -(CO)-N-метилпиперазин-N-ил, -(CO)NHCH₂CH₂OH, -(CO)NHCH₂CH₂OMe, -(CO)NHCH₂CH₂NH₂, -(CO)NHCH₂CH₂NHMe и -(CO)NHCH₂CH₂NMe₂;

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ группа сложного эфира карбоновой кислоты (такая как -COOMe, -COOEt, -COOPr, -COO-i-Pr, -COO-n-Bu, -COO-i-Bu, -COO-t-Bu, -CH₂COOMe, -CH₂CH₂COOMe, -CH₂CH₂CH₂COOMe и -CH₂CH₂CH₂CH₂COOMe);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ амидная группа (такая как -CO-NH₂, -CO-NMeH, -CO-NMe₂, -CO-NEtH, -CO-NEtMe, -CO-NEt₂, -CO-NPrH, -CO-NPrMe и -CO-NPrEt);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₇ аминокарбонильная группа (такая как -NH-CO-Me, -NH-CO-Et, -NH-CO-Pr, -NH-CO-Bu, -NH-CO-пентил, -NH-CO-гексил, -NH-CO-Ph, -NMe-CO-Me, -NMe-CO-Et, -NMe-CO-Pr,

-NMe-CO-Bu, -NMe-CO-пентил, -NMe-CO-гексил, -NMe-CO-Ph;

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₇ алкокси- или арилоксигруппа (такая как -OMe, -OEt, -OPr, -O-i-Pr, -O-n-Bu, -O-i-Bu, -O-t-Bu, -O-пентил, -O-гексил, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -O-Ph, -O-CH₂-Ph, -O-CH₂-(2,3 или 4)-F-Ph, -O-CH₂-(2,3 или 4)-Cl-Ph, -CH₂OMe, -CH₂OEt, -CH₂OPr, -CH₂OBu, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂CH₂OMe и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OMe);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная аминоксигруппа (такая как -OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NHMe, -OCH₂CH₂NMe₂, -OCH₂CH₂NHEt и

-OCH₂CH₂NEt₂;

- замещенная или не замещенная сульфонильная группа (такая как -SO₂Me, -SO₂Et, -SO₂Pr, -SO₂iPr, -SO₂Ph, -SO₂-(2,3 или 4)-F-Ph, -SO₂-циклопропил, -SO₂CH₂CH₂OCH₃), -SO₂NH₂, -SO₂NHMe, -SO₂NMe₂, -SO₂NHEt, -SO₂NEt₂, -SO₂-пирролидин-N-ил,

-SO₂-морфолин-N-ил, -SO₂NHCH₂OMe и -SO₂NHCH₂CH₂OMe;

- замещенная или не замещенная аминосульфонильная группа (такая как -NHSO₂Me, -NHSO₂Et, -NHSO₂Pr, -NHSO₂iPr, -NHSO₂Ph, -NHSO₂-(2,3 или 4)-F-Ph, -NHSO₂-циклопропил, -NHSO₂CH₂CH₂OCH₃);

- замещенная или не замещенная ароматическая группа (такая как Ph-, 2-F-Ph-, 3-F-Ph-, 4-F-Ph-, 2-Cl-Ph-, 3-Cl-Ph-, 4-Cl-Ph-, 2-Br-Ph-, 3-Br-Ph-, 4-Br-Ph-, 2-I-Ph-, 3-I-Ph-, 4-I-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-F₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Cl₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Br₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-I₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Me₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Et₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Pr₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Bu₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(CN)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(NO₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(NH₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(MeO)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(CF₃)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-F₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Cl₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Br₂-Ph-, 3,(4 или 5)-I₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Me₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Et₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Pr₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Bu₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CN)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NO₂)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NH₂)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(MeO)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CF₃)₂-Ph-, 2-Me-Ph-, 3-Me-Ph-, 4-Me-Ph-, 2-Et-Ph-, 3-Et-Ph-, 4-Et-Ph-, 2-Pr-Ph-, 3-Pr-Ph-, 4-Pr-Ph-, 2-Bu-Ph-, 3-Bu-Ph-, 4-Bu-Ph-, 2-(CN)-Ph-, 3-(CN)-Ph-, 4-(CN)-Ph-, 2-(NO₂)-Ph-, 3-(NO₂)-Ph-, 4-(NO₂)-Ph-, 2-(NH₂)-Ph-, 3-(NH₂)-Ph-, 4-(NH₂)-Ph-, 2-MeO-Ph-, 3-MeO-Ph-, 4-MeO-Ph-, 2-(NH₂-CO)-Ph-, 3-(NH₂-CO)-Ph-, 4-(NH₂-CO)-Ph-, 2-CF₃-Ph-, 3-CF₃-Ph-, 4-CF₃-Ph-, 2-CF₃O-Ph-, 3-CF₃O-Ph- и 4-CF₃O-Ph-); и

- насыщенная или ненасыщенная, замещенная или не замещенная гетероциклическая группа, включая ароматическую гетероциклическую группу и/или не ароматическую гетероциклическую группу (такая как пиррол-1-ил, пиррол-2-ил, пиррол-3-ил, пиразол-1-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил, пиразол-5-ил, имидазол-1-ил, имидазол-2-ил, имидазол-4-ил, имидазол-5-ил, 1,2,3-триазол-1-ил, 1,2,3-триазол-4-ил, 1,2,3-триазол-5-ил, 1,2,4-триазол-1-ил, 1,2,4-триазол-3-ил, 1,2,4-триазол-5-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиридазин-3-ил, пиридазин-4-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, пиримидин-5-ил, пиазин-2-ил, пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 2-азапиперидин-1-ил, 2-азапиперидин-3-ил, 2-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-1-ил, 3-азапиперидин-2-ил, 3-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-5-ил, пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил, фуран-2-ил, фуран-3-ил, пиран-2-ил, пиран-3-ил, пиран-4-ил, 2-азапиран-2-ил, 2-азапиран-3-ил, 2-азапиран-4-ил, 2-азапиран-5-ил, 2-азапиран-6-ил, 3-азапиран-2-ил, 3-азапиран-4-ил, 3-азапиран-5-ил, 3-азапиран-6-ил, 4-азапиран-2-ил, 4-азапиран-3-ил, 4-азапиран-4-

ил, 4-азапиран-5-ил, 4-азапиран-6-ил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, 2-азатетрагидрофуран-2-ил, 2-азатетрагидрофуран-3-ил, 2-азатетрагидрофуран-4-ил, 2-азатетрагидрофуран-5-ил, 3-азатетрагидрофуран-2-ил, 3-азатетрагидрофуран-3-ил, 3-азатетрагидрофуран-4-ил, 3-азатетрагидрофуран-5-ил, тетрагидропиран-2-ил, 5 тетрагидропиран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-2-ил, 2-азатетрагидропиран-3-ил, 2-азатетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-5-ил, 2-азатетрагидропиран-6-ил, 3-азатетрагидропиран-2-ил, 3-азатетрагидропиран-3-ил, 3-азатетрагидропиран-4-ил, 3-азатетрагидропиран-5-ил, 3-азатетрагидропиран-6-ил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, морфолин-4-ил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил, изотиазол-10 3-ил, изотиазол-4-ил, изотиазол-5-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил, тиопиран-2-ил, тиопиран-3-ил, тиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-2-ил, 2-азатиопиран-3-ил, 2-азатиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-5-ил, 2-азатиопиран-6-ил, 3-азатиопиран-2-ил, 3-азатиопиран-4-ил, 3-азатиопиран-5-ил, 3-азатиопиран-6-ил, 4-азатиопиран-2-ил, 4-азатиопиран-3-ил, 4-азатиопиран-4-ил, 4-азатиопиран-5-ил, 4-азатиопиран-6-ил, тиолан-15 2-ил, тиолан-3-ил, тиан-2-ил, тиан-3-ил, тиан-4-ил, оксазол-2-ил, оксазол-4-ил, оксазол-5-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-4-ил, изоксазол-5-ил, фуразан-3-ил, (1,3,4-оксадиазол)-2-ил, (1,3,4-оксадиазол)-5-ил, (1,2,4-оксадиазол)-3-ил, (1,2,4-оксадиазол)-5-ил; и тетразол-1-ил, тетразол-2-ил, тетразол-5-ил);

и где, если присутствуют, R^{35} выбирают из спиртовой и простой эфирной групп формулы $-(C_0-C_7)-O-(C_0-C_7)$, где C_0-C_7 группы могут быть линейными или 20 разветвленными алкильными группами, или могут быть фенильными группами, или могут отсутствовать (C_0);

более предпочтительно, где R^{35} выбирают из $-(C_1-C_7)-OH$ спиртовой группы, $-O-(C_1-C_7)$ простой эфирной группы и $-(C_1-C_4)-O-(C_1-C_4)$ простой эфирной группы; 25

или более предпочтительно, R^{35} выбирают из:

- $-OH$ или замещенной или не замещенной линейной или разветвленной C_1-C_6 спиртовой группы (такой как $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, 30 $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)OH$, $-CH(CH_2CH_3)CH_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ и $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH$); или

- замещенной или не замещенной линейной или разветвленной C_1-C_7 алкокси- или 35 арилоксигруппы (такой как $-OMe$, $-OEt$, $-OPr$, $-O-i-Pr$, $-O-n-Bu$, $-O-i-Bu$, $-O-t-Bu$, $-O$ -пентил, $-O$ -гексил, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-O-Ph$, $-O-CH_2-Ph$, $-O-CH_2-(2,3 \text{ или } 4)-F-Ph$, $-O-CH_2-(2,3 \text{ или } 4)-Cl-Ph$, $-CH_2OMe$, $-CH_2OEt$, $-CH_2OPr$, $-CH_2OBu$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH_2CH_2CH_2OMe$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2OMe$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OMe$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OMe$, 40 $-CH_2CH_2OEt$, $-CH_2CH_2OPr$, $-CH_2CH_2OBu$, $-CH_2CH_2O$ пентил, $-CH_2CH_2CH_2OEt$, $-CH_2CH_2CH_2OPr$ и $-CH_2CH_2CH_2OBu$);

и где, если присутствуют, каждый R^{36} обычно независимо выбирают из H , и группы, выбранной из следующих групп:

45 - галоген (такой как $-F$, $-Cl$, $-Br$ и $-I$, предпочтительно, F);
 - замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1-C_6 алкильная группа (такая как Me , Et , Pr , $i-Pr$, $n-Bu$, $i-Bu$, $t-Bu$, пентил и гексил);
 - замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C_1-C_6 алкиларильная

группа (такая как $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}_2(2,3 \text{ или } 4)\text{F-Ph}$, $-\text{CH}_2(2,3 \text{ или } 4)\text{Cl-Ph}$, $-\text{CH}_2(2,3 \text{ или } 4)\text{Br-Ph}$, $-\text{CH}_2(2,3 \text{ или } 4)\text{I-Ph}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$);

5 - замещенная или не замещенная линейная или разветвленная $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогенированная алкильная группа (такая как $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{Cl}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, $-\text{CH}_2\text{CBr}_3$ и $-\text{CH}_2\text{Cl}_3$);

10 - $-\text{NH}_2$ группа или замещенная или не замещенная линейная или разветвленная первичная, вторичная или третичная $\text{C}_1\text{-C}_6$ аминная группа (такая как $-\text{NMeH}$, $-\text{NMe}_2$, $-\text{NEtH}$, $-\text{NEtMe}$, $-\text{NEt}_2$, $-\text{NPrH}$, $-\text{NPrMe}$, $-\text{NPrEt}$, $-\text{NPr}_2$, $-\text{NBuH}$, $-\text{NBuMe}$, $-\text{NBuEt}$, $-\text{CH}_2\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-NMeH}$, $-\text{CH}_2\text{-NMe}_2$, $-\text{CH}_2\text{-NEtH}$, $-\text{CH}_2\text{-NEtMe}$, $-\text{CH}_2\text{-NEt}_2$, $-\text{CH}_2\text{-NPrH}$, $-\text{CH}_2\text{-NPrMe}$ и $-\text{CH}_2\text{-NPrEt}$);

15 - замещенная или не замещенная аминарильная группа (такая как $-\text{NH-Ph}$, $-\text{NH-(2,3 или 4)F-Ph}$, $-\text{NH-(2,3 или 4)Cl-Ph}$, $-\text{NH-(2,3 или 4)Br-Ph}$, $-\text{NH-(2,3 или 4)I-Ph}$, $-\text{NH-(2,3 или 4)Me-Ph}$, $-\text{NH-(2,3 или 4)Et-Ph}$, $-\text{NH-(2,3 или 4)Pr-Ph}$, $-\text{NH-(2,3 или 4)Bu-Ph}$, $-\text{NH-(2,3 или 4)OMe-Ph}$, $-\text{NH-(2,3 или 4)OEt-Ph}$, $-\text{NH-(2,3 или 4)OPr-Ph}$, $-\text{NH-(2,3 или 4)OBu-Ph}$, $-\text{NH-2, (3,4,5 или 6)F}_2\text{-Ph}$, $-\text{NH-2, (3,4,5 или 6)Cl}_2\text{-Ph}$, $-\text{NH-2, (3,4,5 или 6)Br}_2\text{-Ph}$, $-\text{NH-2, (3,4,5 или 6)I}_2\text{-Ph}$, $-\text{NH-2, (3,4,5 или 6)Me}_2\text{-Ph}$, $-\text{NH-2, (3,4,5 или 6)Et}_2\text{-Ph}$, $-\text{NH-2, (3,4,5 или 6)Pr}_2\text{-Ph}$, $-\text{NH-2, (3,4,5 или 6)Bu}_2\text{-Ph}$,

20 - замещенная или не замещенная циклическая аминная или амидогруппа (такая как пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, морфолин-4-ил, 2-кетопирролидинил, 3-кетопирролидинил, 2-кетопиперидинил, 3-кетопиперидинил и 4-кетопиперидинил);

- замещенная или не замещенная циклическая $\text{C}_3\text{-C}_8$ алкильная группа (такая как циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил);

30 - $-\text{OH}$ или замещенная или не замещенная линейная или разветвленная $\text{C}_1\text{-C}_6$ спиртовая группа (такая как $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$);

35 - замещенная или не замещенная линейная или разветвленная $\text{C}_1\text{-C}_6$ группа карбоновой кислоты (такая как $-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$);

40 - замещенная или не замещенная линейная или разветвленная карбонильная группа (такая как $-(\text{CO})\text{Me}$, $-(\text{CO})\text{Et}$, $-(\text{CO})\text{Pr}$, $-(\text{CO})\text{iPr}$, $-(\text{CO})\text{nBu}$, $-(\text{CO})\text{iBu}$, $-(\text{CO})\text{tBu}$, $-(\text{CO})\text{Ph}$, $-(\text{CO})\text{CH}_2\text{Ph}$, $-(\text{CO})\text{CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CO})\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-(\text{CO})\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-(\text{CO})\text{CH}_2\text{NHMe}$, $-(\text{CO})\text{CH}_2\text{NMe}_2$, $-(\text{CO})\text{-циклопропил}$, $-(\text{CO})\text{-1,3-эпоксипропан-2-ил}$; $-(\text{CO})\text{NH}_2$, $-(\text{CO})\text{NHMe}$, $-(\text{CO})\text{NMe}_2$, $-(\text{CO})\text{NHEt}$, $-(\text{CO})\text{NEt}_2$, $-(\text{CO})\text{-пирролидин-N-ил}$, $-(\text{CO})\text{-морфолин-N-ил}$, $-(\text{CO})\text{-пиперазин-N-ил}$, $-(\text{CO})\text{-N-метилпиперазин-N-ил}$, $-(\text{CO})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CO})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $-(\text{CO})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-(\text{CO})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHMe}$ и $-(\text{CO})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$;

45 - замещенная или не замещенная линейная или разветвленная $\text{C}_1\text{-C}_6$ группа сложного эфира карбоновой кислоты (такая как $-\text{COOMe}$, $-\text{COOEt}$, $-\text{COOPr}$, $-\text{COO-i-Pr}$, $-\text{COO-n-Bu}$, $-\text{COO-i-Bu}$, $-\text{COO-t-Bu}$, $-\text{CH}_2\text{COOMe}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOMe}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOMe}$ и

-CH₂CH₂CH₂CH₂COOMe);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₆ амидная группа (такая как -CO-NH₂, -CO-NMeH, -CO-NMe₂, -CO-NEtH, -CO-NEtMe, -CO-NEt₂, -CO-NPrH, -CO-NPrMe и -CO-NPrEt);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₇ аминокарбонильная группа (такая как -NH-CO-Me, -NH-CO-Et, -NH-CO-Pr, -NH-CO-Bu, -NH-CO-пентил, -NH-CO-гексил, -NH-CO-Ph, -NMe-CO-Me, -NMe-CO-Et, -NMe-CO-Pr, -NMe-CO-Bu, -NMe-CO-пентил, -NMe-CO-гексил, -NMe-CO-Ph);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная C₁-C₇ алкокси- или арилоксигруппа (такая как -OMe, -OEt, -OPr, -O-i-Pr, -O-n-Bu, -O-i-Bu, -O-t-Bu, -O-пентил, -O-гексил, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -O-Ph, -O-CH₂-Ph, -O-CH₂-(2,3 или 4)-F-Ph, -O-CH₂-(2,3 или 4)-Cl-Ph, -CH₂OMe, -CH₂OEt, -CH₂OPr, -CH₂OBu, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂CH₂OMe и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OMe);

- замещенная или не замещенная линейная или разветвленная аминоксигруппа (такая как -OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NHMe, -OCH₂CH₂NMe₂, -OCH₂CH₂NHEt и -OCH₂CH₂NEt₂);

- замещенная или не замещенная сульфонильная группа (такая как -SO₂Me, -SO₂Et, -SO₂Pr, -SO₂iPr, -SO₂Ph, -SO₂-(2,3 или 4)-F-Ph, -SO₂-циклопропил, -SO₂CH₂CH₂OCH₃), -SO₂NH₂, -SO₂NHMe, -SO₂NMe₂, -SO₂NHEt, -SO₂NEt₂, -SO₂-пирролидин-N-ил, -SO₂-морфолин-N-ил, -SO₂NHCH₂OMe и -SO₂NHCH₂CH₂OMe;

- замещенная или не замещенная аминосульфонильная группа (такая как -NHSO₂Me, -NHSO₂Et, -NHSO₂Pr, -NHSO₂iPr, -NHSO₂Ph, -NHSO₂-(2,3 или 4)-F-Ph, -NHSO₂-циклопропил, -NHSO₂CH₂CH₂OCH₃);

- замещенная или не замещенная ароматическая группа (такая как Ph-, 2-F-Ph-, 3-F-Ph-, 4-F-Ph-, 2-Cl-Ph-, 3-Cl-Ph-, 4-Cl-Ph-, 2-Br-Ph-, 3-Br-Ph-, 4-Br-Ph-, 2-I-Ph-, 3-I-Ph-, 4-I-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-F₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Cl₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Br₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-I₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Me₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Et₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Pr₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-Bu₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(CN)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(NO₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(NH₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(MeO)₂-Ph-, 2,(3,4,5 или 6)-(CF₃)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-F₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Cl₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Br₂-Ph-, 3,(4 или 5)-I₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Me₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Et₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Pr₂-Ph-, 3,(4 или 5)-Bu₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CN)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NO₂)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(NH₂)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(MeO)₂-Ph-, 3,(4 или 5)-(CF₃)₂-Ph-, 2-Me-Ph-, 3-Me-Ph-, 4-Me-Ph-, 2-Et-Ph-, 3-Et-Ph-, 4-Et-Ph-, 2-Pr-Ph-, 3-Pr-Ph-, 4-Pr-Ph-, 2-Bu-Ph-, 3-Bu-Ph-, 4-Bu-Ph-, 2-(CN)-Ph-, 3-(CN)-Ph-, 4-(CN)-Ph-, 2-(NO₂)-Ph-, 3-(NO₂)-Ph-, 4-(NO₂)-Ph-, 2-(NH₂)-Ph-, 3-(NH₂)-Ph-, 4-(NH₂)-Ph-, 2-MeO-Ph-, 3-MeO-Ph-, 4-MeO-Ph-, 2-(NH₂-CO)-Ph-, 3-(NH₂-CO)-Ph-, 4-(NH₂-CO)-Ph-, 2-CF₃-Ph-, 3-CF₃-Ph-, 4-CF₃-Ph-, 2-CF₃O-Ph-, 3-CF₃O-Ph- и 4-CF₃O-Ph-); и

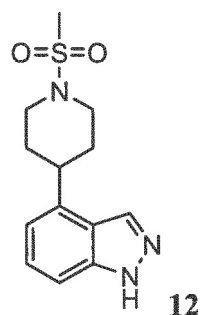
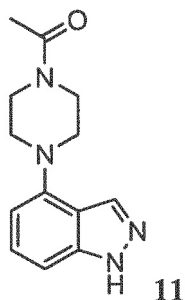
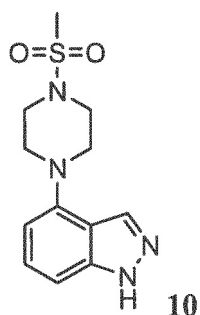
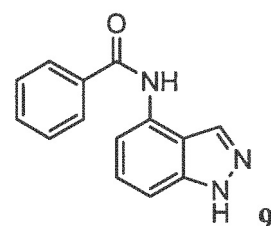
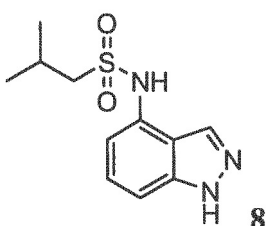
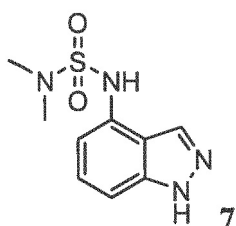
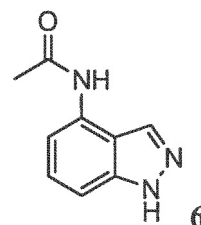
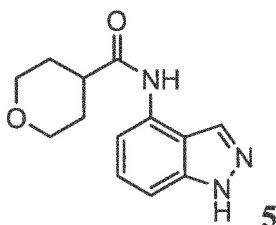
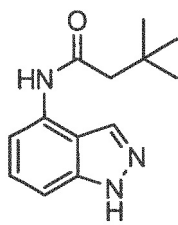
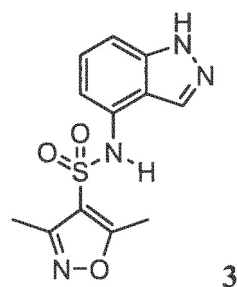
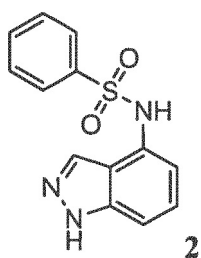
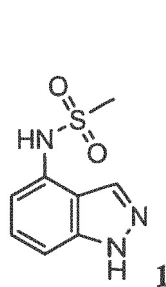
- насыщенная или ненасыщенная, замещенная или не замещенная гетероциклическая группа, включая ароматическую гетероциклическую группу и/или не ароматическую гетероциклическую группу (такая как пиррол-1-ил, пиррол-2-ил, пиррол-3-ил, пиразол-1-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил, пиразол-5-ил, имидазол-1-ил, имидазол-2-ил, имидазол-4-ил, имидазол-5-ил, 1,2,3-триазол-1-ил, 1,2,3-триазол-4-ил, 1,2,3-триазол-5-ил, 1,2,4-триазол-1-ил, 1,2,4-триазол-3-ил, 1,2,4-триазол-5-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил,

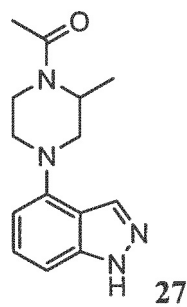
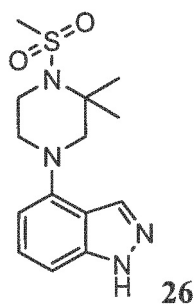
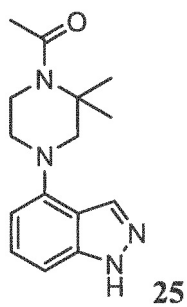
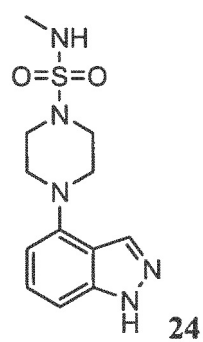
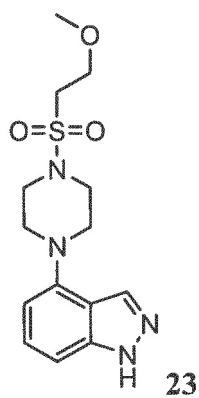
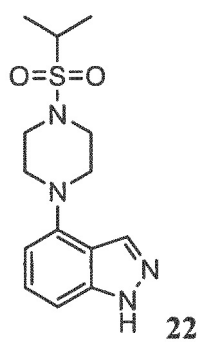
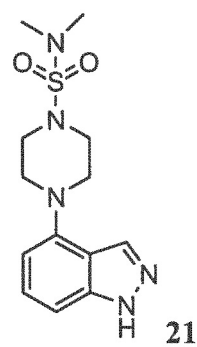
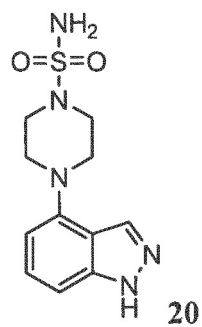
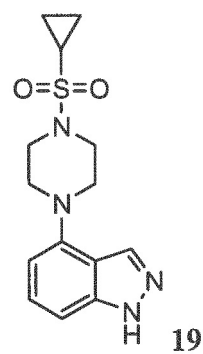
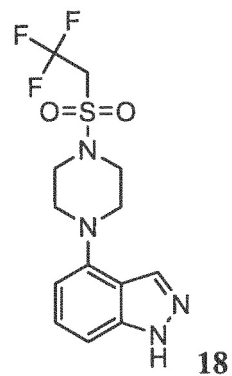
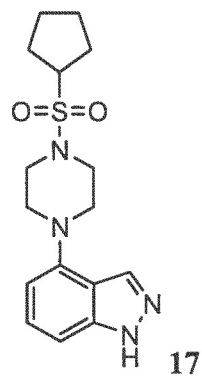
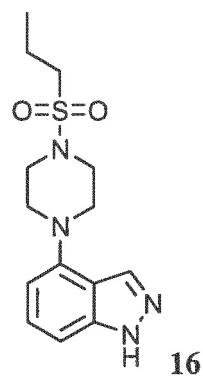
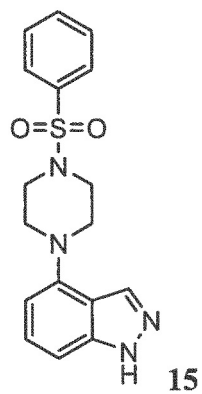
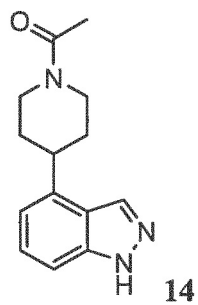
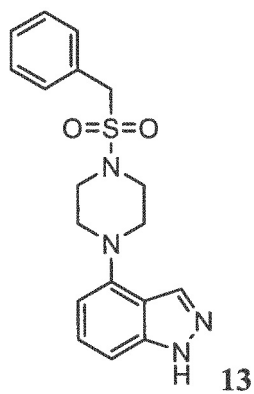
пиридин-4-ил, пиридазин-3-ил, пиридазин-4-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил,
 пиримидин-5-ил, пиразин-2-ил, пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил,
 пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 2-азапиперидин-1-
 ил, 2-азапиперидин-3-ил, 2-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-1-ил, 3-азапиперидин-
 5 2-ил, 3-азапиперидин-4-ил, 3-азапиперидин-5-ил, пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил, фуран-
 2-ил, фуран-3-ил, пиран-2-ил, пиран-3-ил, пиран-4-ил, 2-азапиран-2-ил, 2-азапиран-3-
 ил, 2-азапиран-4-ил, 2-азапиран-5-ил, 2-азапиран-6-ил, 3-азапиран-2-ил, 3-азапиран-4-
 ил, 3-азапиран-5-ил, 3-азапиран-6-ил, 4-азапиран-2-ил, 4-азапиран-3-ил, 4-азапиран-4-
 ил, 4-азапиран-5-ил, 4-азапиран-6-ил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, 2-
 10 азатетрагидрофуран-2-ил, 2-азатетрагидрофуран-3-ил, 2-азатетрагидрофуран-4-ил, 2-
 азатетрагидрофуран-5-ил, 3-азатетрагидрофуран-2-ил, 3-азатетрагидрофуран-3-ил, 3-
 азатетрагидрофуран-4-ил, 3-азатетрагидрофуран-5-ил, тетрагидропиран-2-ил,
 тетрагидропиран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-2-ил, 2-
 азатетрагидропиран-3-ил, 2-азатетрагидропиран-4-ил, 2-азатетрагидропиран-5-ил, 2-
 15 азатетрагидропиран-6-ил, 3-азатетрагидропиран-2-ил, 3-азатетрагидропиран-3-ил, 3-
 азатетрагидропиран-4-ил, 3-азатетрагидропиран-5-ил, 3-азатетрагидропиран-6-ил,
 морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, морфолин-4-ил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил, изотиазол-
 3-ил, изотиазол-4-ил, изотиазол-5-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил, тиопиран-
 2-ил, тиопиран-3-ил, тиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-2-ил, 2-азатиопиран-3-ил, 2-
 20 азатиопиран-4-ил, 2-азатиопиран-5-ил, 2-азатиопиран-6-ил, 3-азатиопиран-2-ил, 3-
 азатиопиран-4-ил, 3-азатиопиран-5-ил, 3-азатиопиран-6-ил, 4-азатиопиран-2-ил, 4-
 азатиопиран-3-ил, 4-азатиопиран-4-ил, 4-азатиопиран-5-ил, 4-азатиопиран-6-ил, тиолан-
 2-ил, тиолан-3-ил, тиан-2-ил, тиан-3-ил, тиан-4-ил, оксазол-2-ил, оксазол-4-ил, оксазол-
 5-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-4-ил, изоксазол-5-ил, фуразан-3-ил, (1,3,4-оксадиазол)
 25 -2-ил, (1,3,4-оксадиазол)-5-ил, (1,2,4-оксадиазол)-3-ил, (1,2,4-оксадиазол)-5-ил; и тетразол-
 1-ил, тетразол-2-ил, тетразол-5-ил);

предпочтительно, R^{35} выбирают из -ОН группы и -OR" группы, где R" является C_1-C_6
 алкильной группой (такой как Me, Et, Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, пентил и гексил);

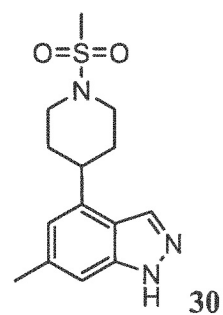
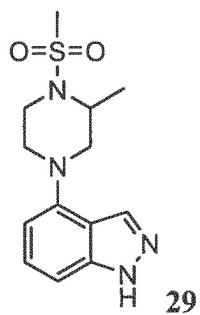
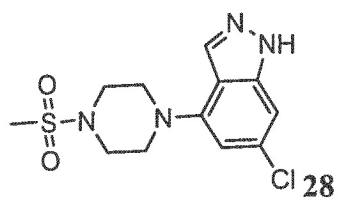
30 и/или, предпочтительно, где, по крайней мере, одна R^{36} группа содержит алкильную
 группу (такую как низшая алкильная группа или C_1-C_6 алкильная группа, такая как
 Me, Et, Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, пентил и гексил) или, по крайней мере, одна R^{36} группа
 содержит циклоалкильную группу (такую как 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное
 35 карбоциклическое кольцо), где алкильная группа или циклоалкильная группа может
 быть насыщенной или ненасыщенной, или, по крайней мере, одна R^{36} группа является
 галогеном (предпочтительно, -F).

Таким образом, в данном изобретении представлено соединение ингибитор ТДО
 или ИДО для применения в медицине, где соединение содержит формулу, выбранную
 40 из одной из следующих:

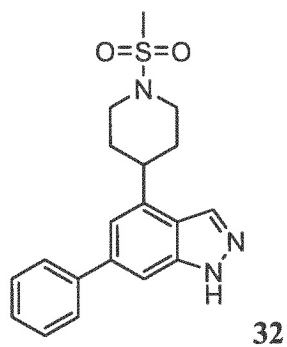
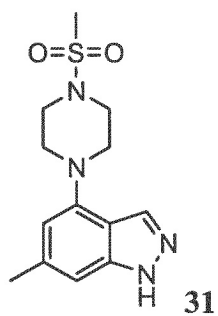




5

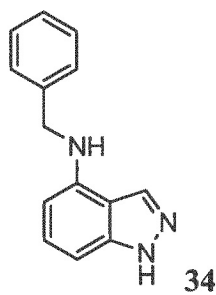
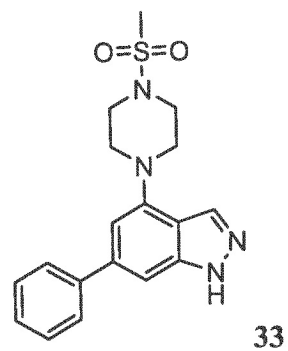


10

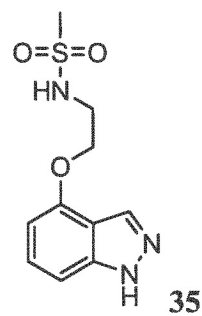


15

20



25

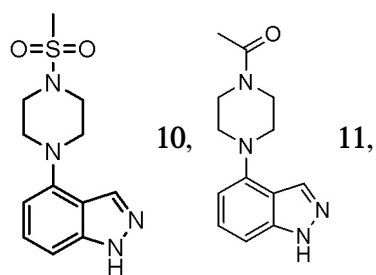


(57) Формула изобретения

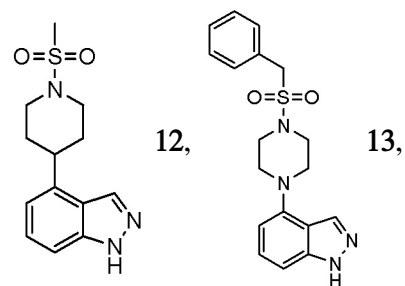
30

1. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из одного из следующего:

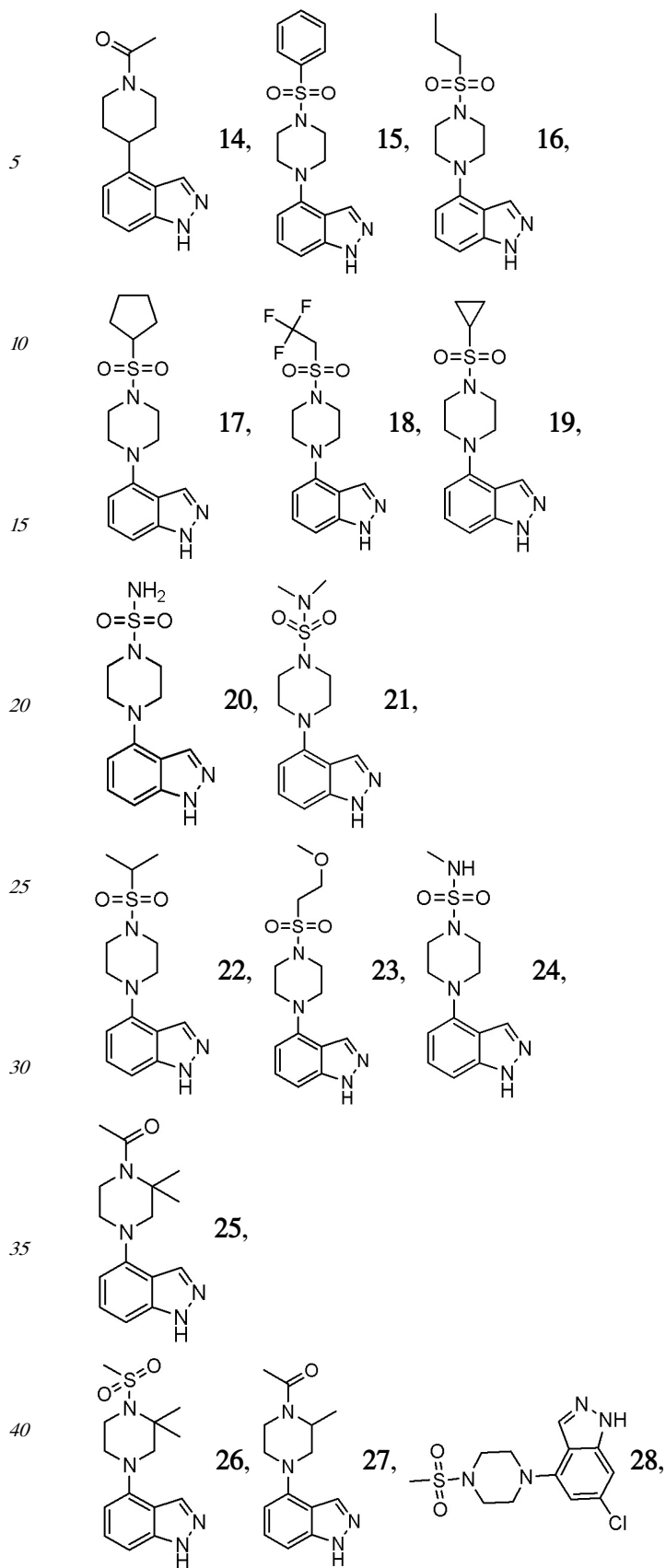
35

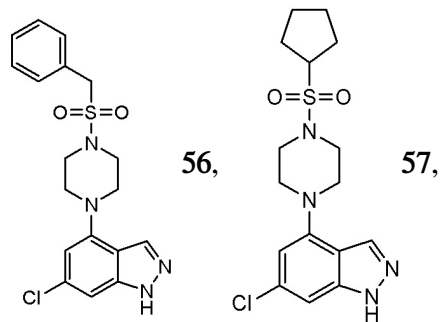
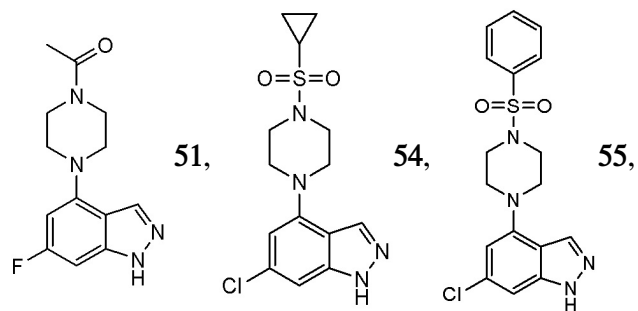
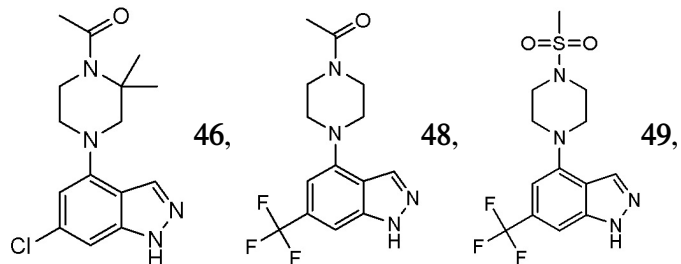
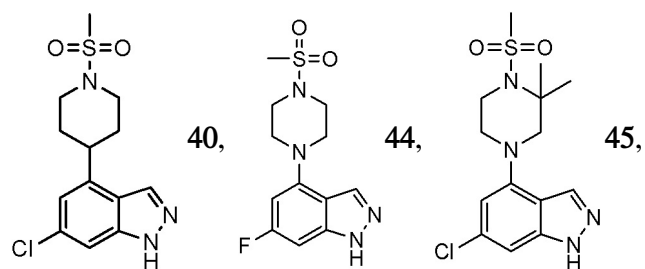
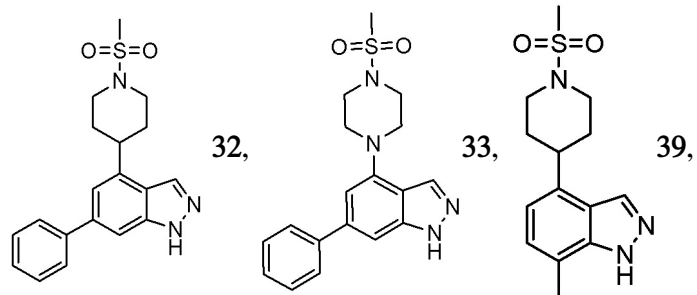
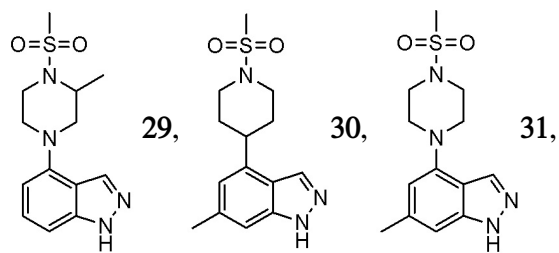


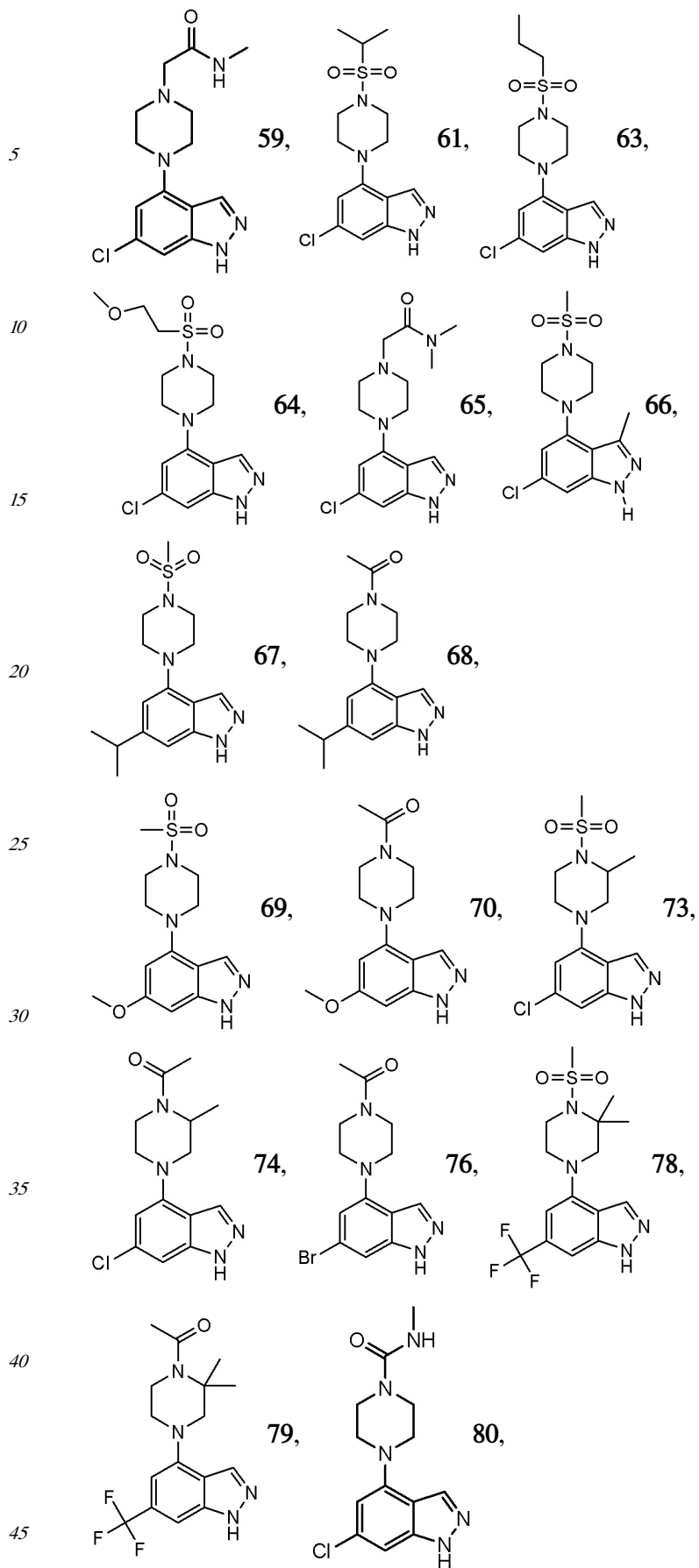
40

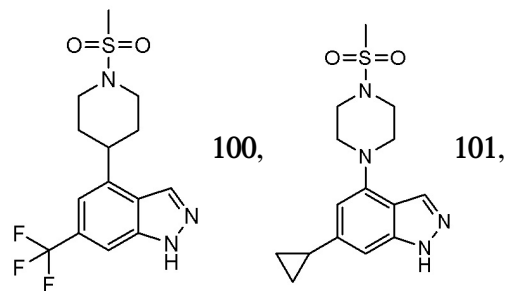
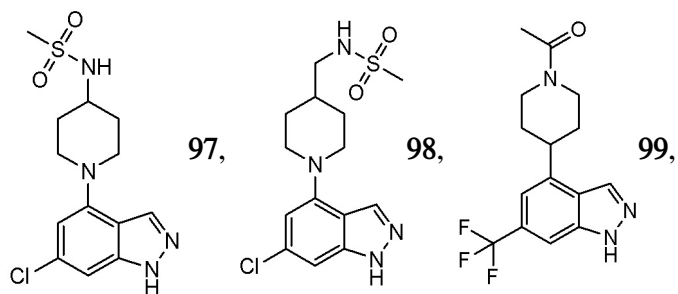
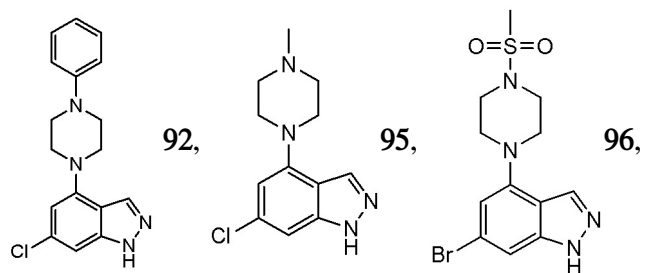
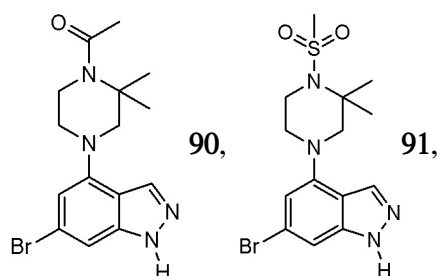
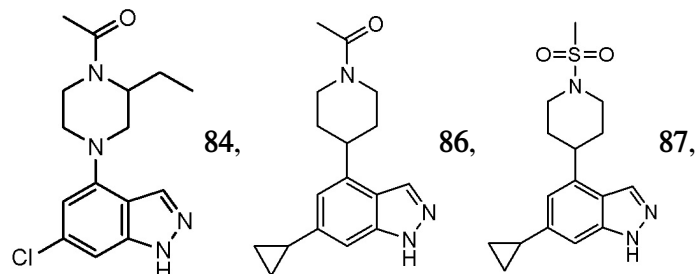
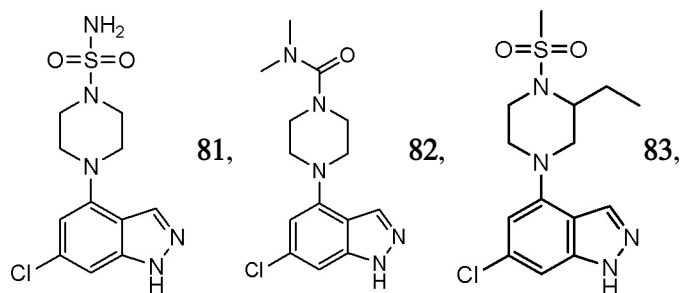


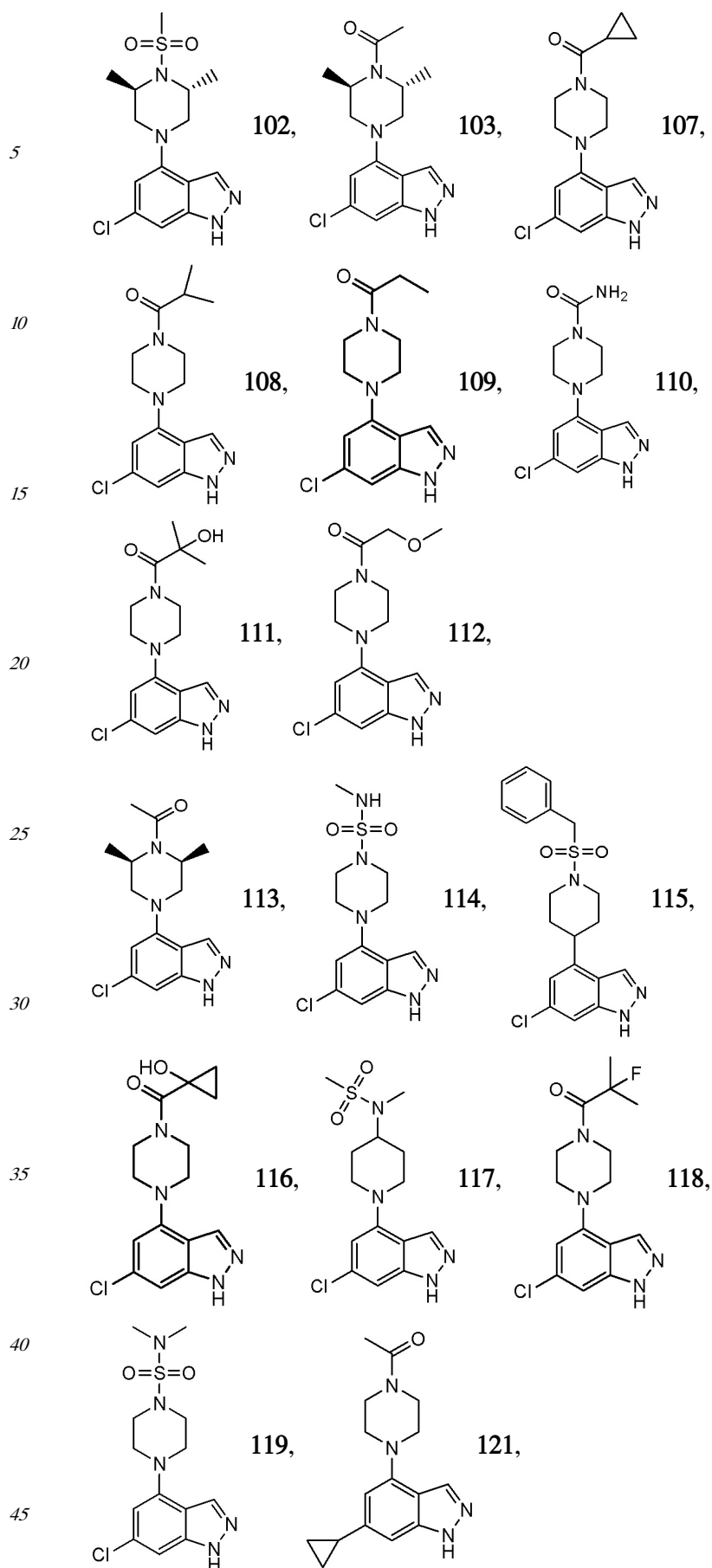
45



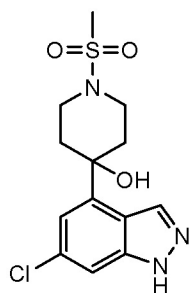




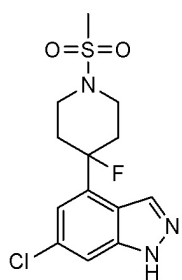




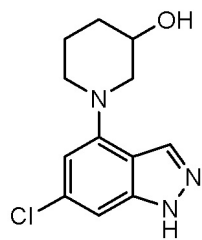
5



123,

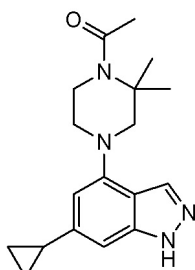


124,

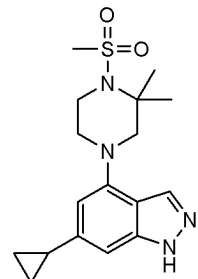


125,

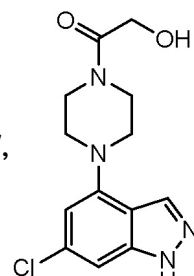
10



126,

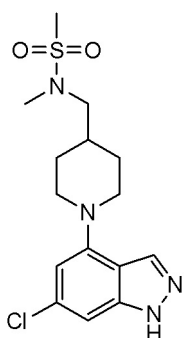


127,

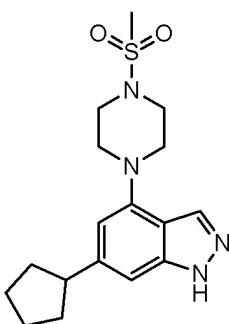


129,

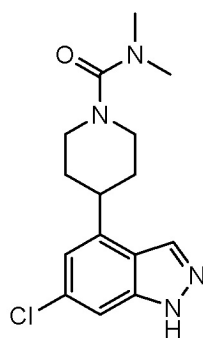
15



130,

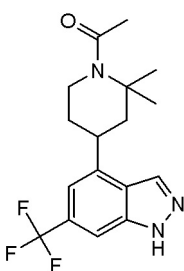


131,

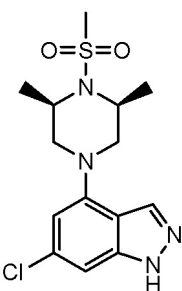


132,

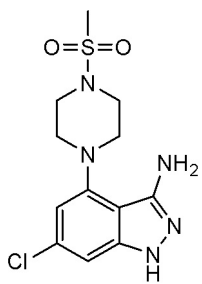
25



133,

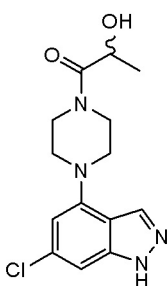


134,

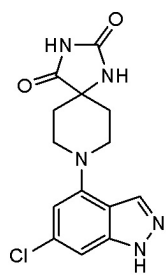


135,

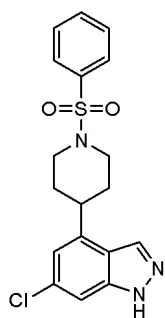
30



136,



137,

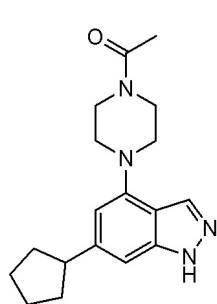


138,

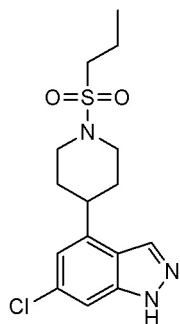
40

45

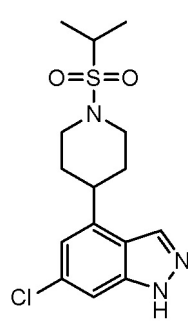
5



139,

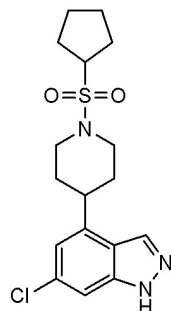


140,

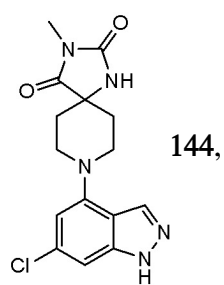


141,

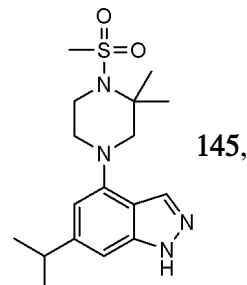
10



143,

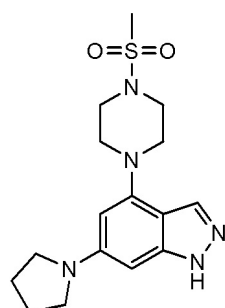


144,

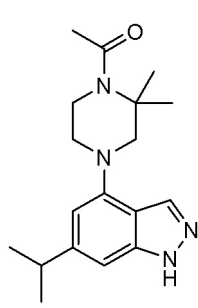


145,

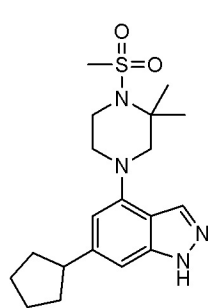
15



146,

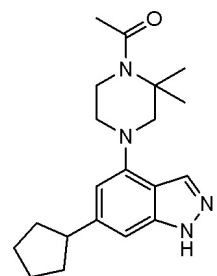


147,

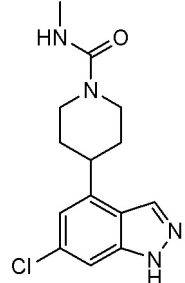


148,

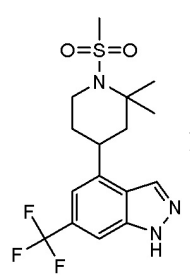
25



149,

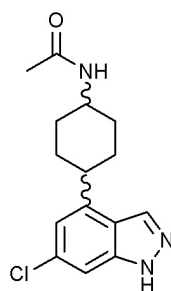


150,

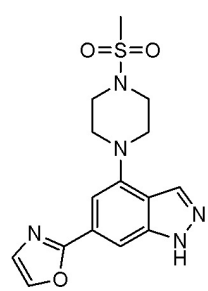


154,

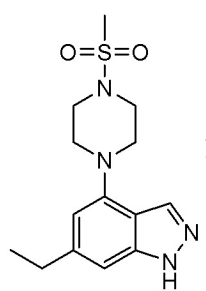
30



155,

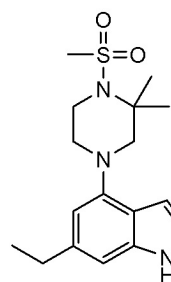


157,

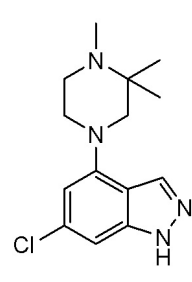


158,

40



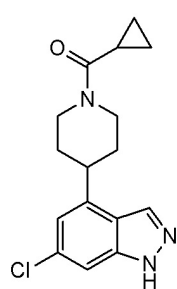
161,



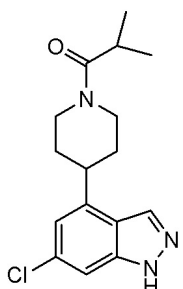
164,

45

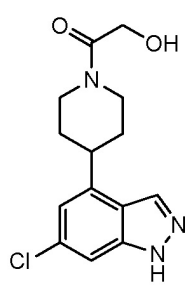
5



165,

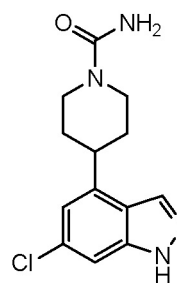


166,

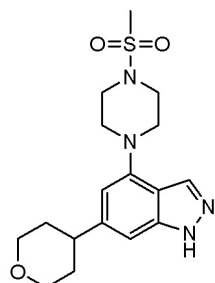


167,

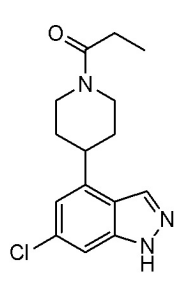
10



168,

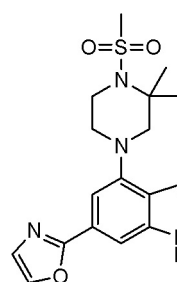


169,

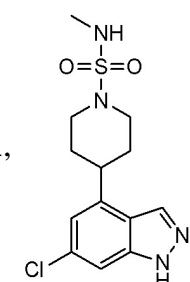


170,

15

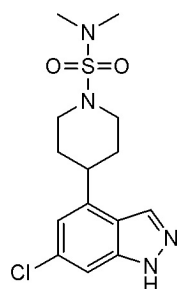


171,

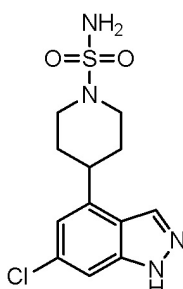


172,

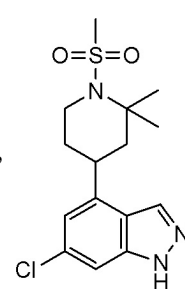
20



173,



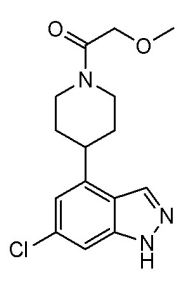
174,



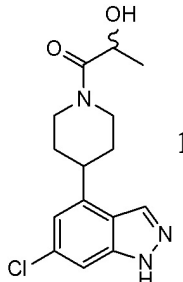
175,

25

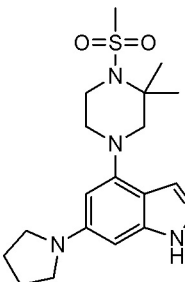
30



176,



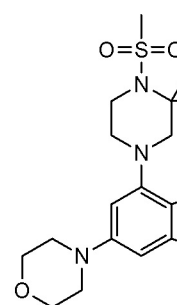
177,



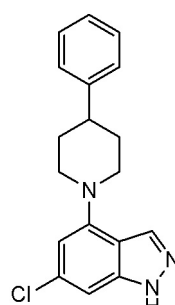
178,

35

40

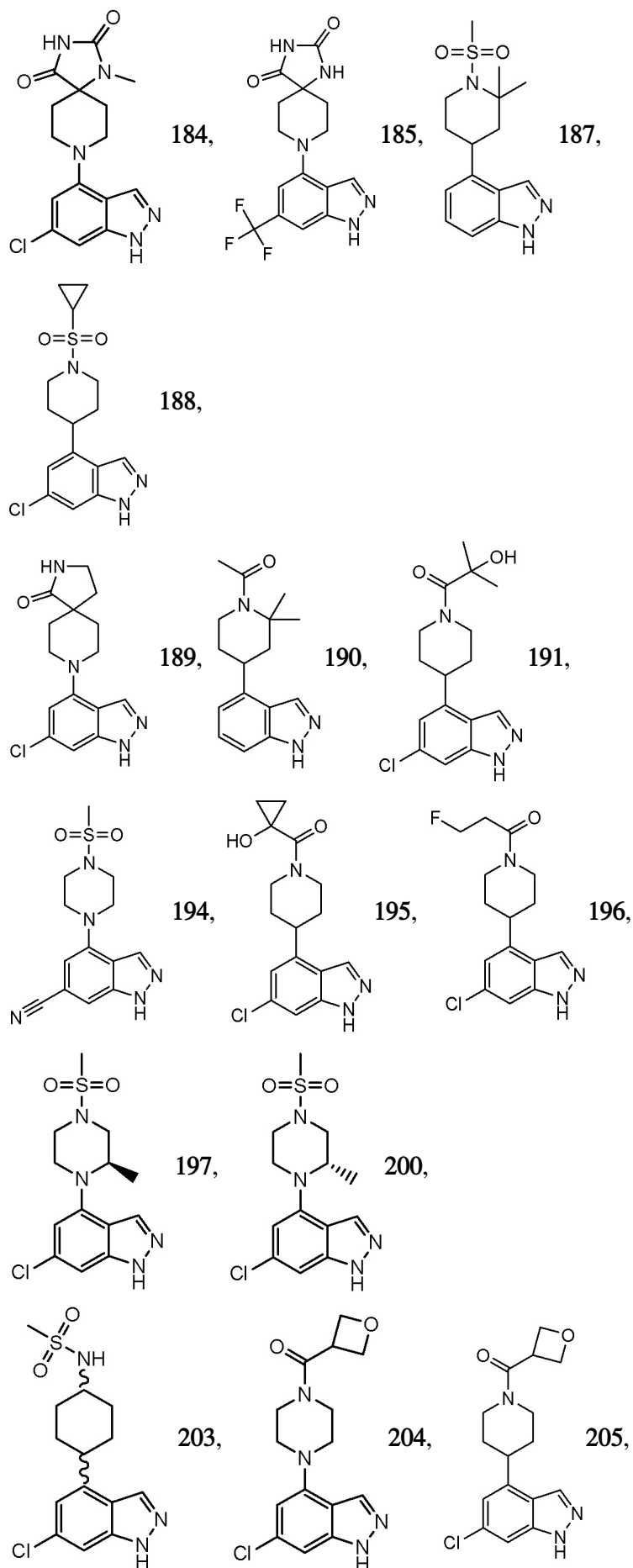


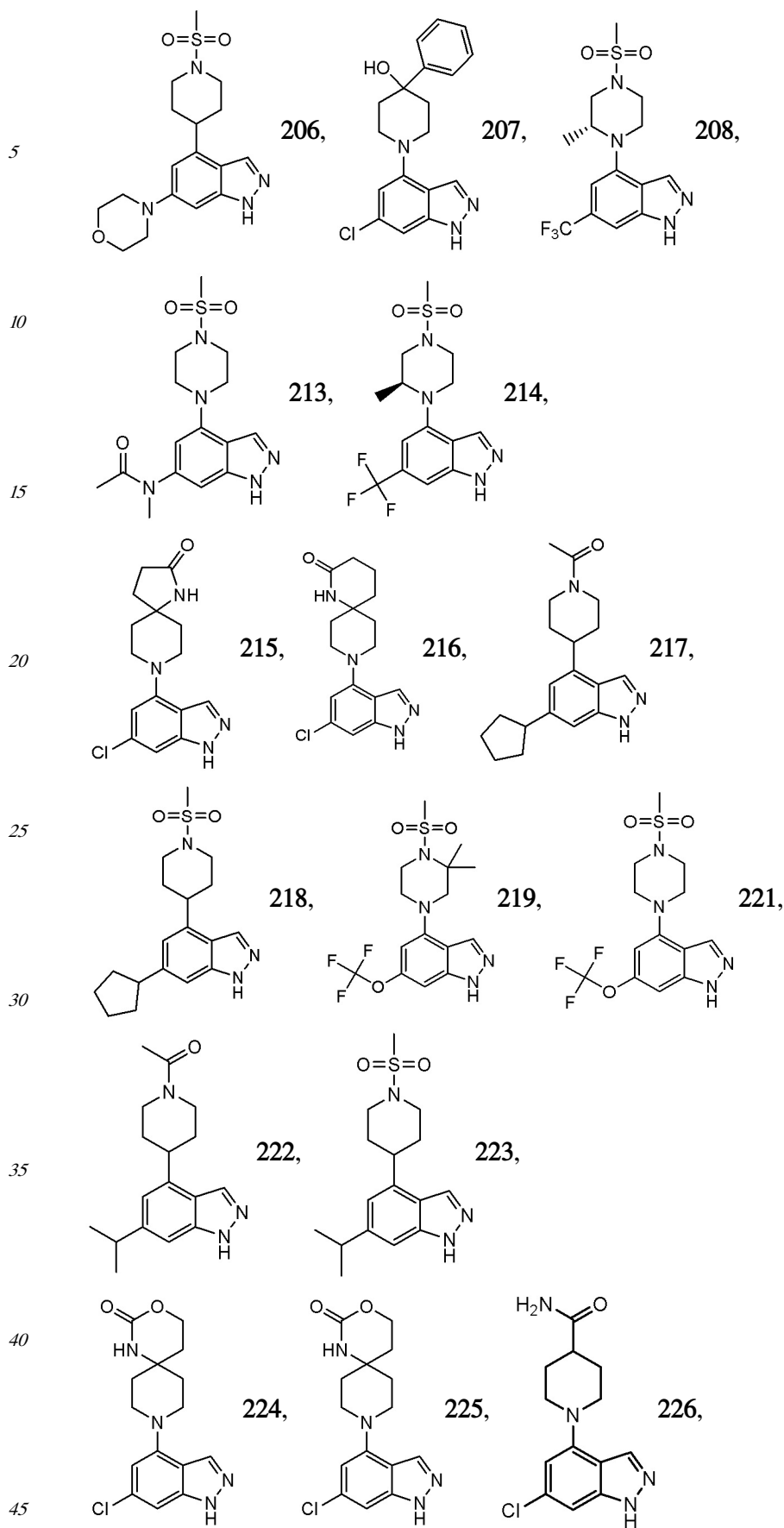
179,

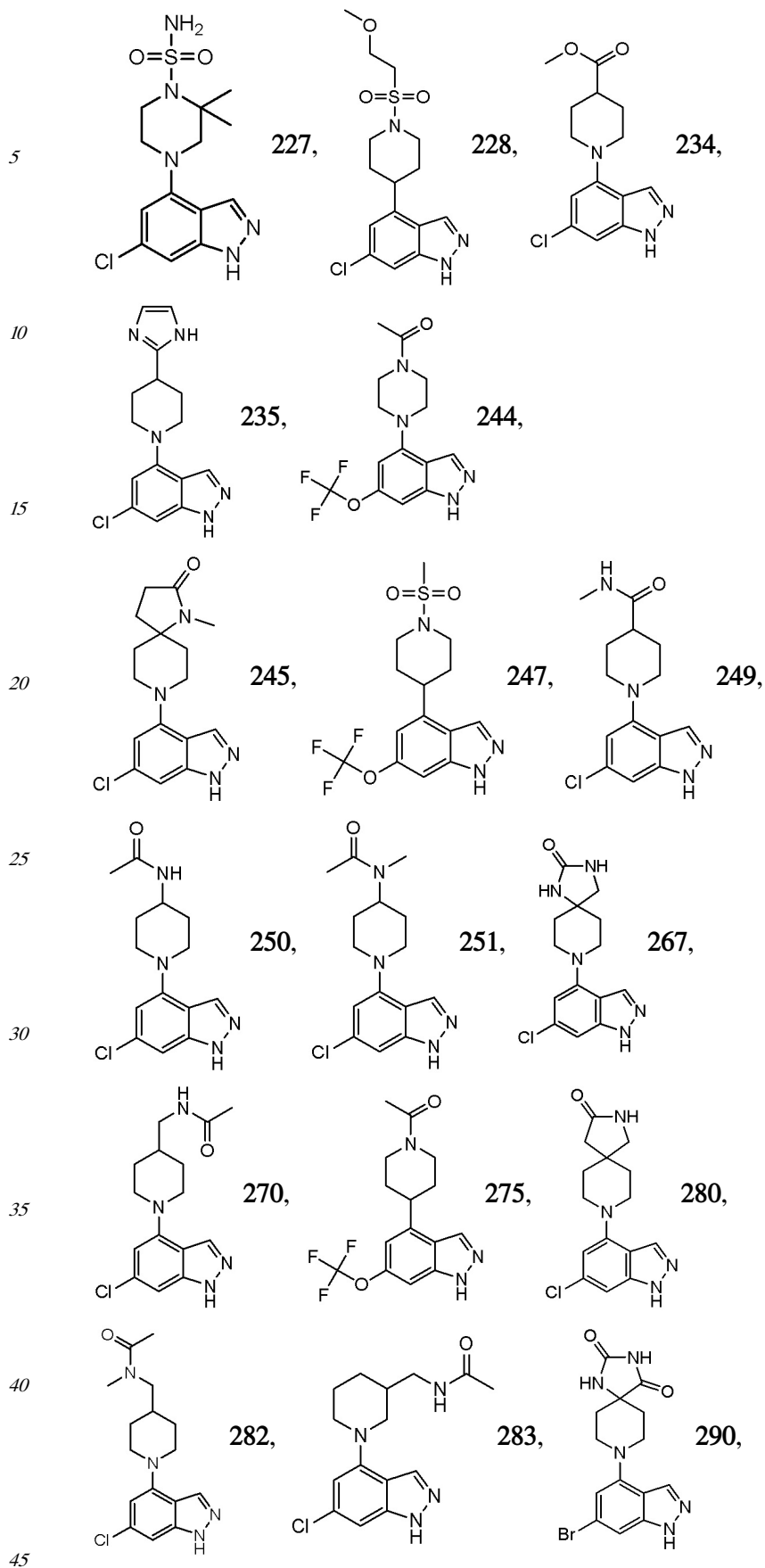


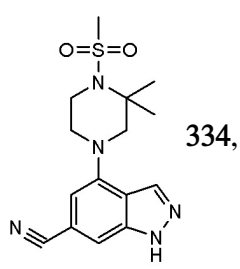
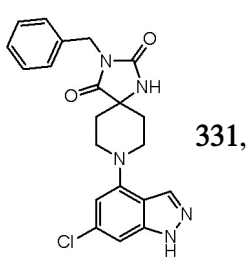
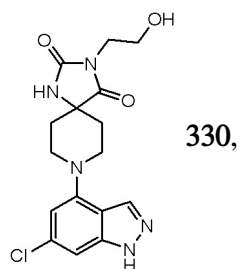
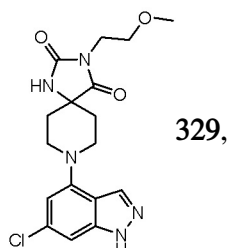
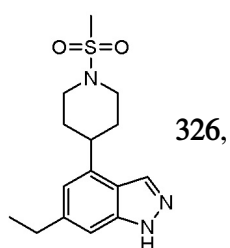
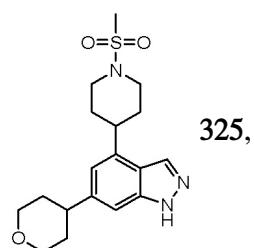
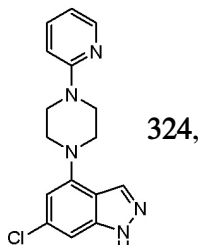
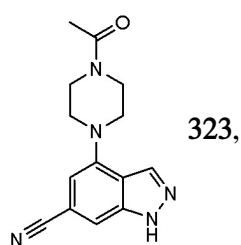
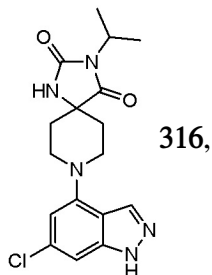
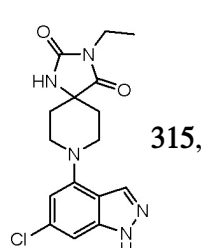
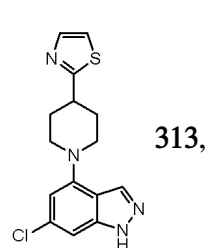
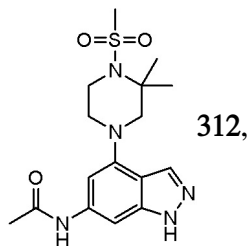
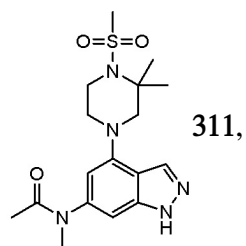
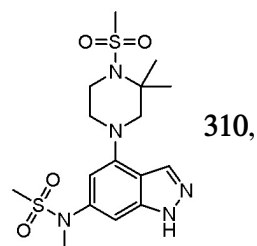
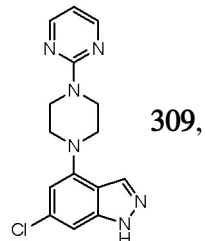
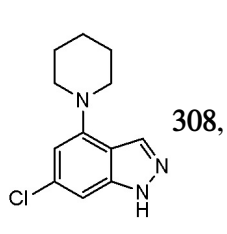
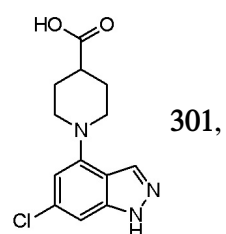
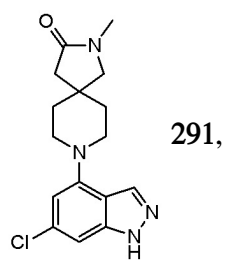
183,

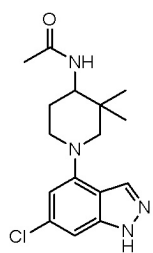
45



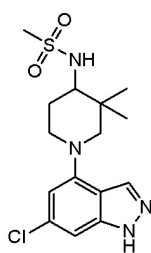




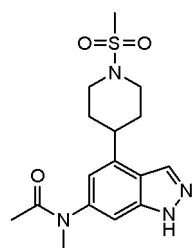




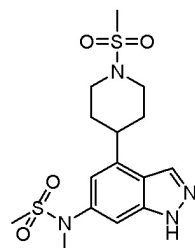
335,



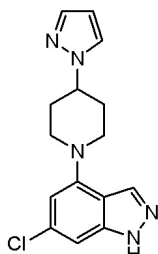
336,



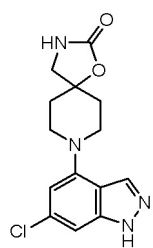
337,



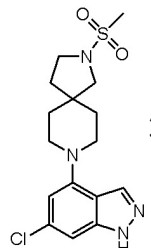
338,



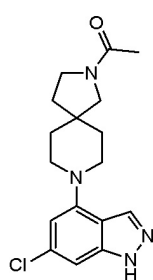
339,



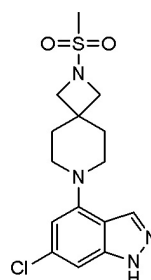
344,



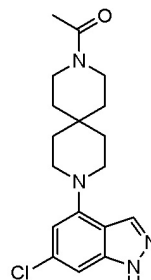
349,



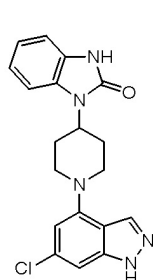
350,



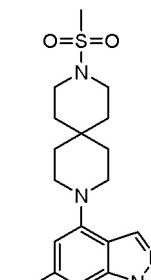
351,



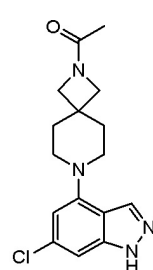
352,



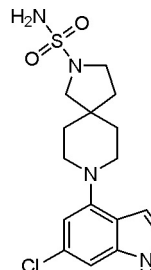
354,



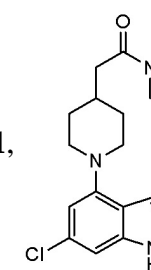
355,



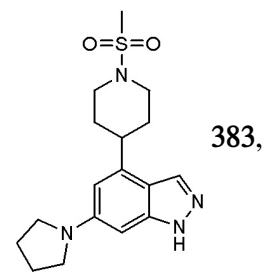
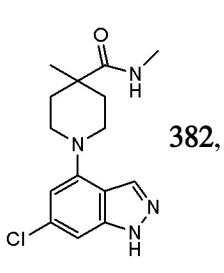
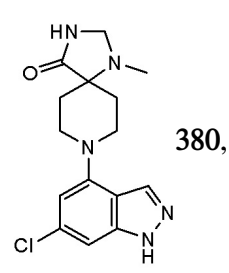
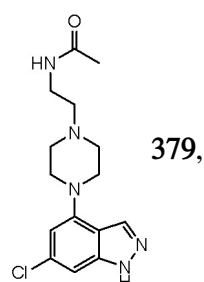
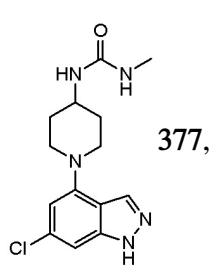
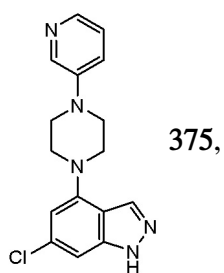
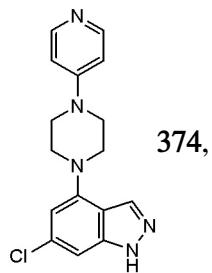
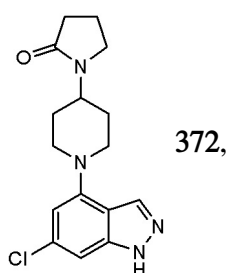
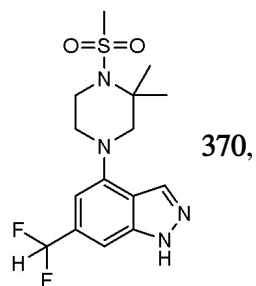
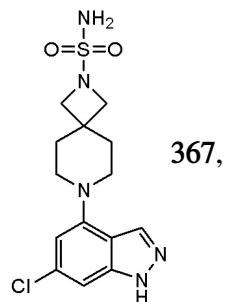
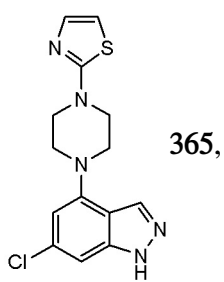
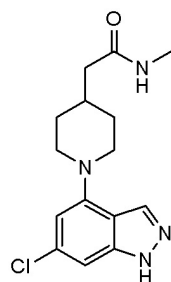
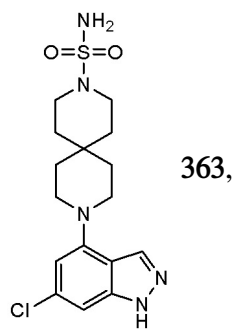
359,



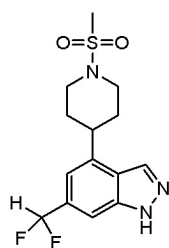
361,



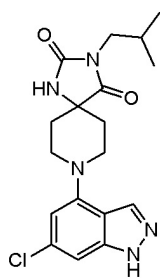
362,



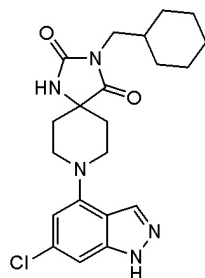
5



387,

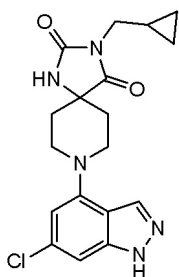


388,

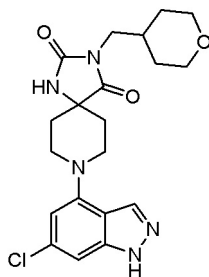


389,

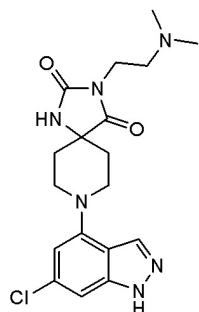
10



390,

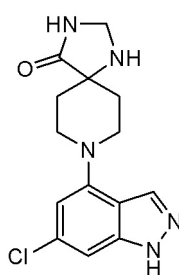


391,

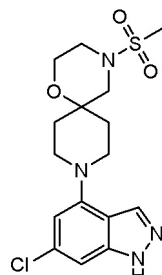


392,

15



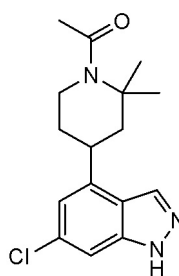
397,



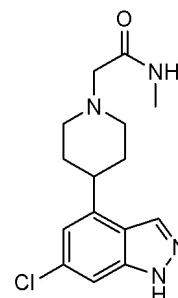
398,

20

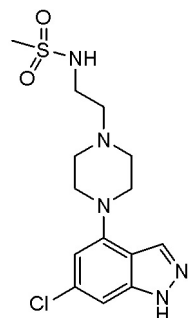
25



400,



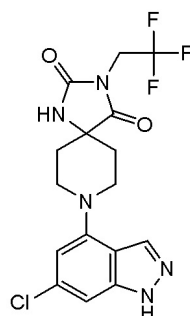
401,



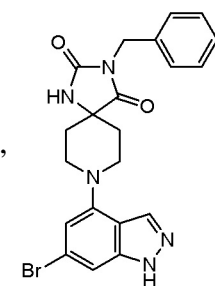
403,

30

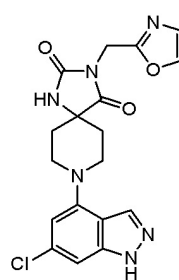
35



405,



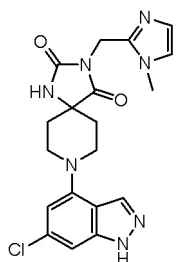
406,



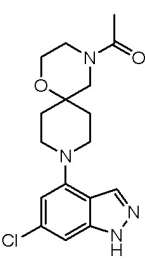
407,

40

45

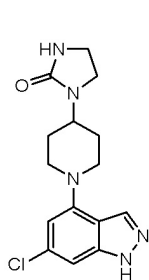


408,

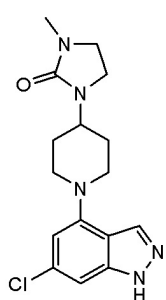


409,

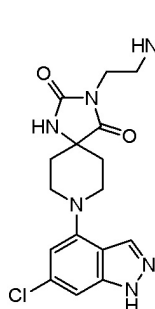
5



410,

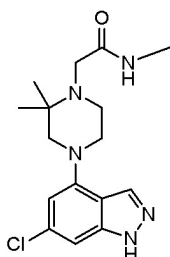


411,

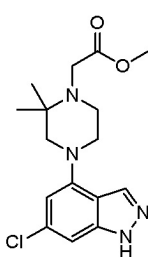


412,

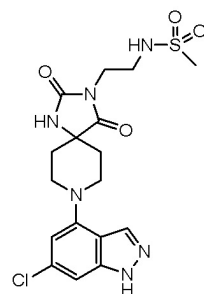
10



413,

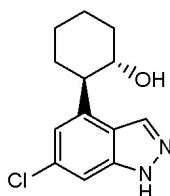


414,



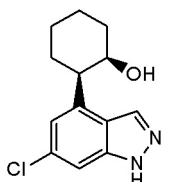
416,

15

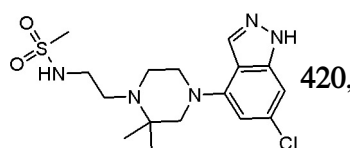


418,

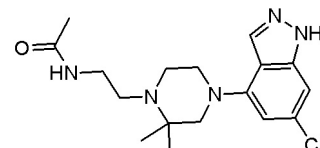
20



419,

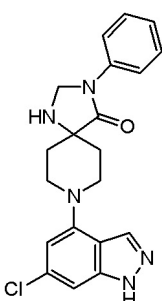


420,

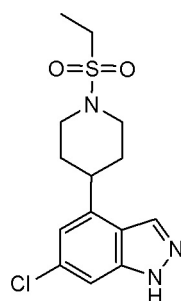


421,

25

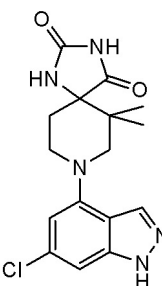


422,

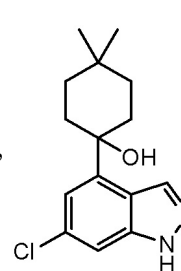


423,

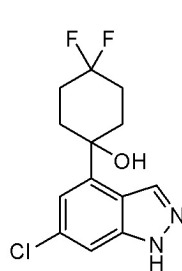
30



424,



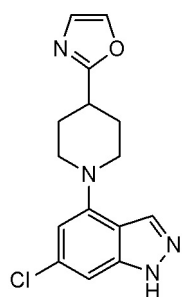
427,



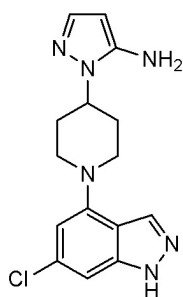
428,

35

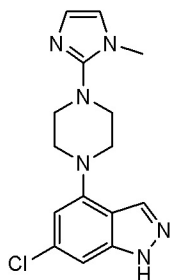
40



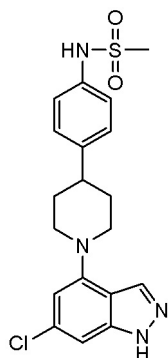
429,



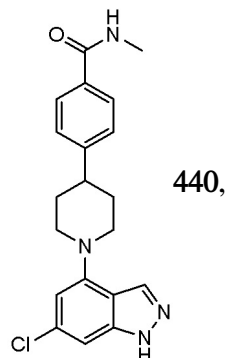
430,



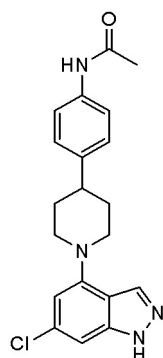
436,



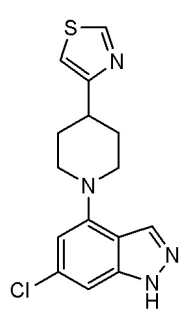
437,



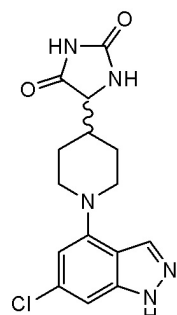
440,



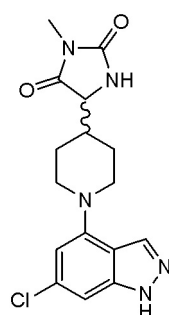
441,



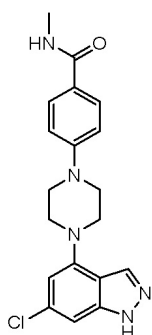
442,



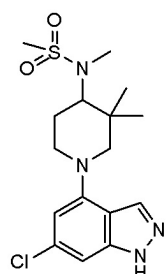
443,



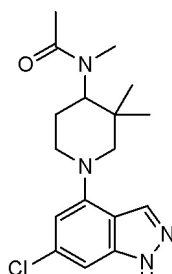
444,



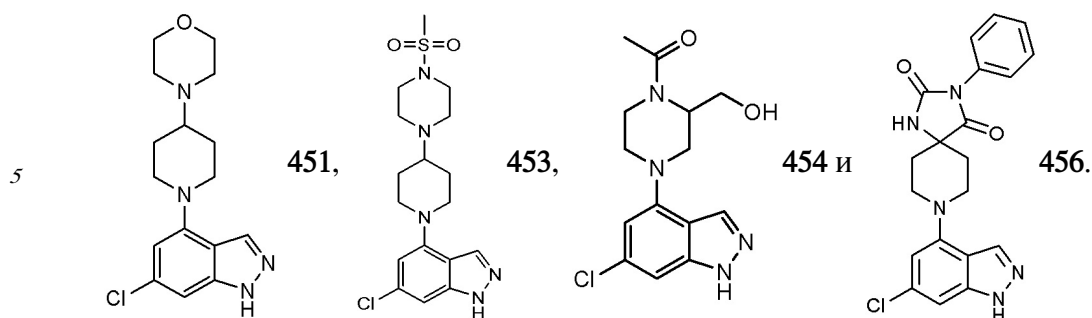
445,



449,

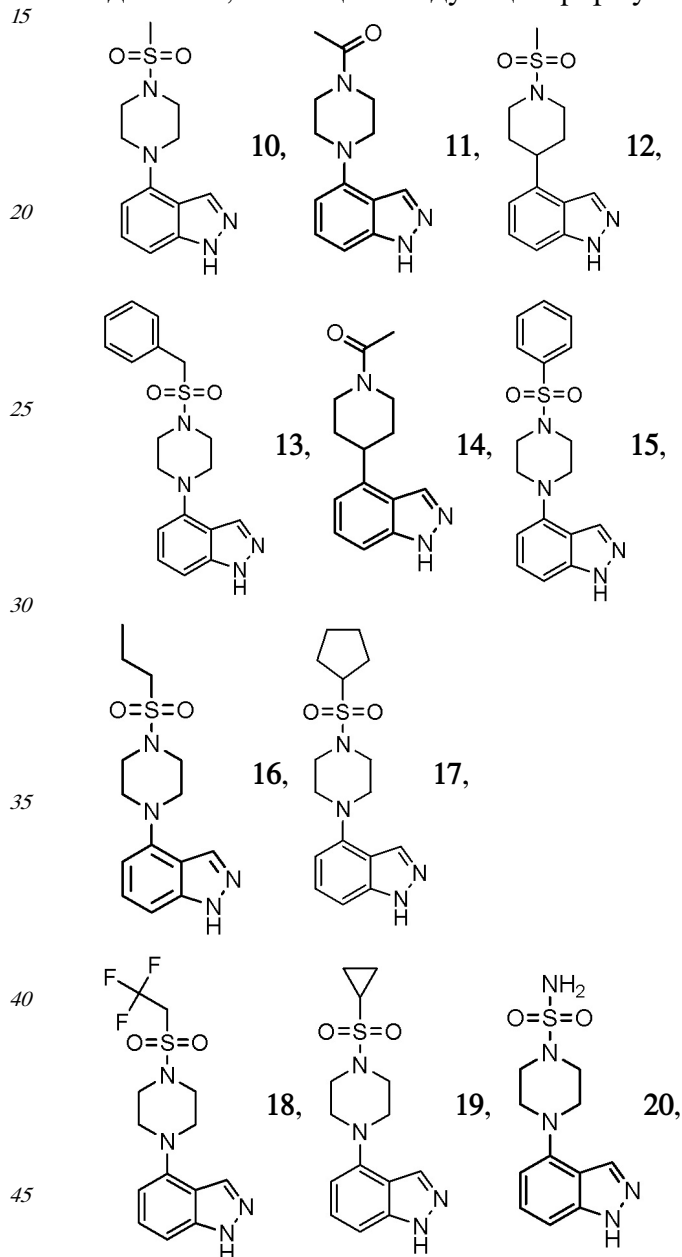


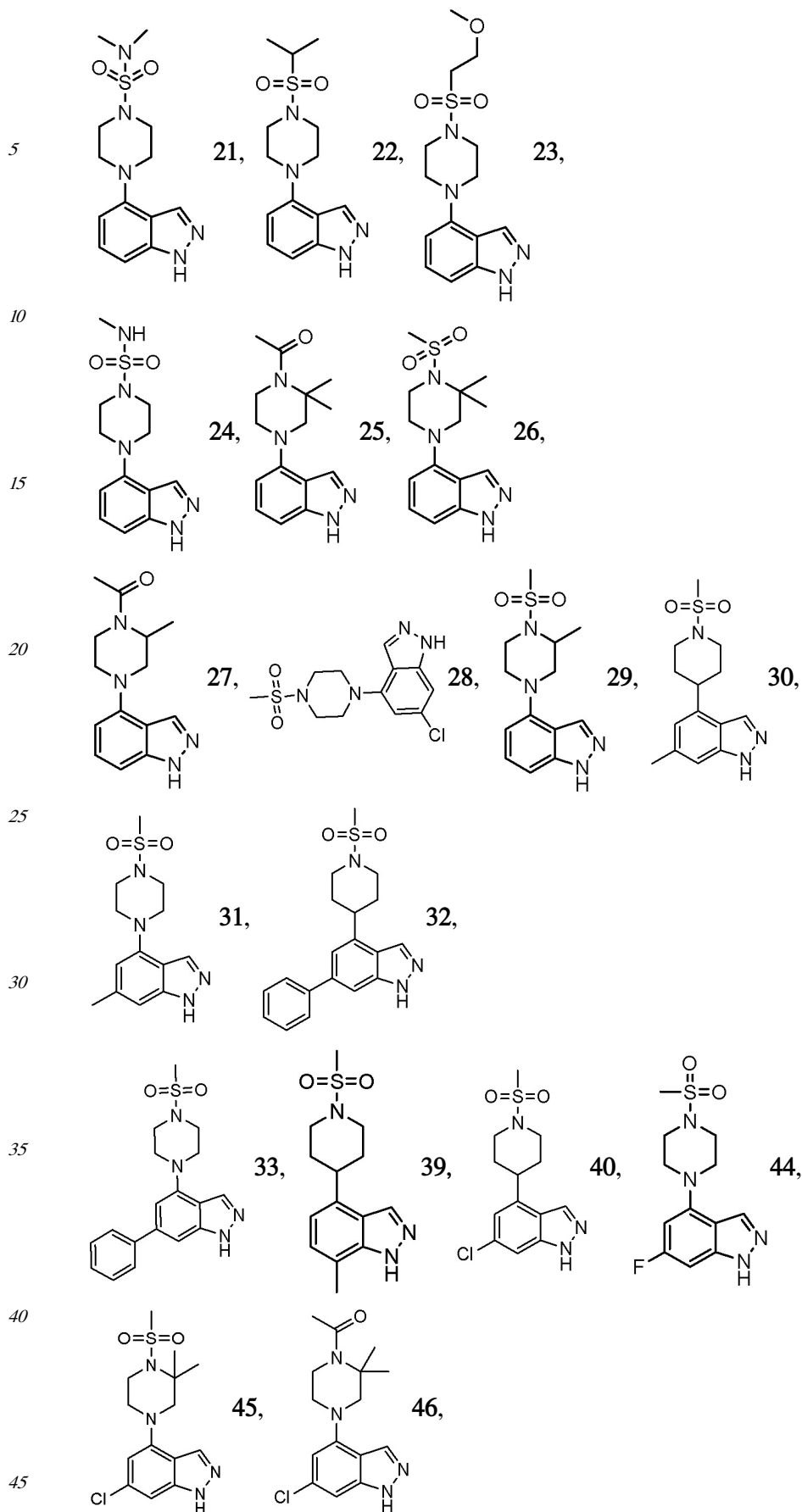
450,

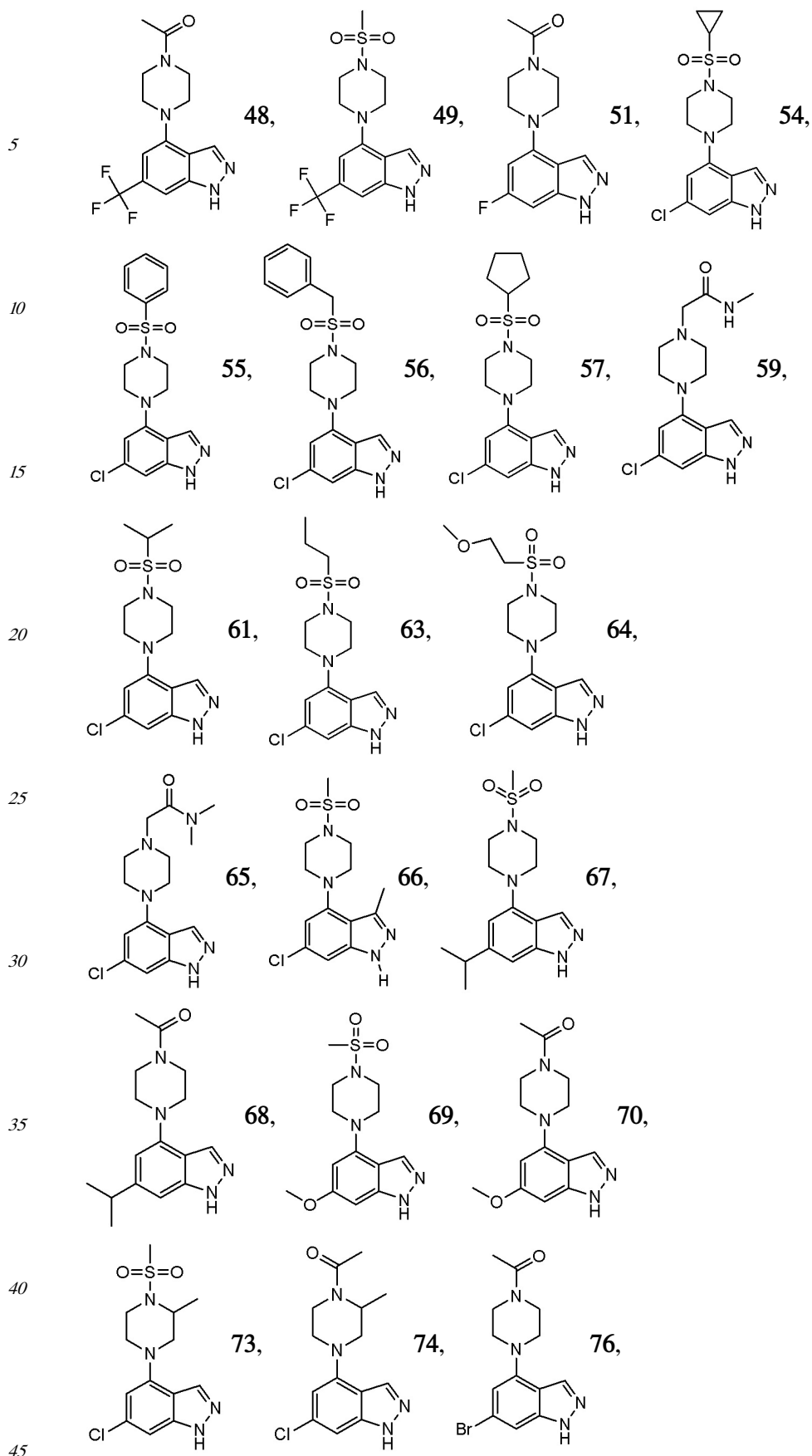


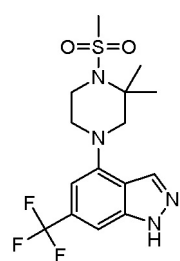
2. Фармацевтическая композиция, ингибирующая триптофан-2,3-диоксигеназу (ТДО) или индоламин-2,3-диоксигеназу (ИДО), содержащая соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемую добавку и/или наполнитель, и/или где соединение имеет форму фармацевтически приемлемой соли.

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из соединений, имеющих следующие формулы:

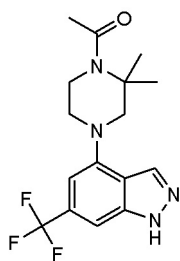




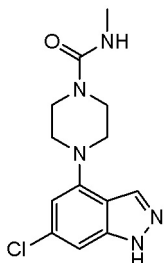




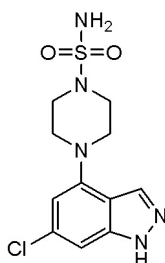
78,



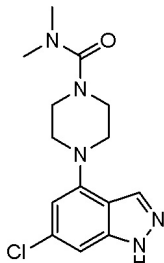
79,



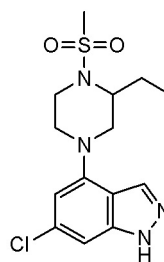
80,



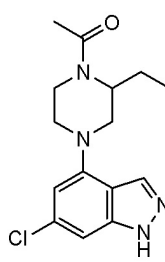
81,



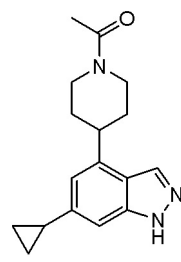
82,



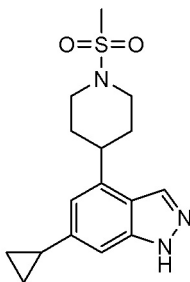
83,



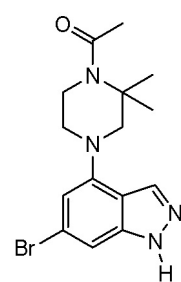
84,



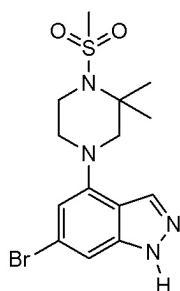
86,



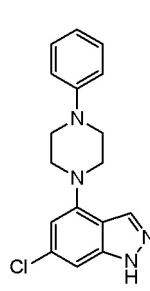
87,



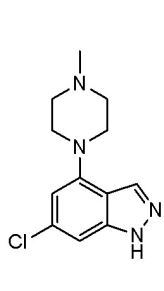
90,



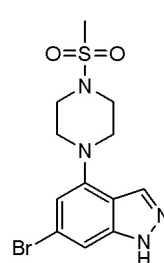
91,



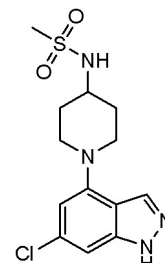
92,



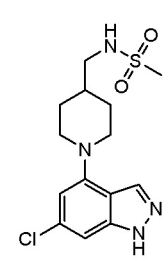
95,



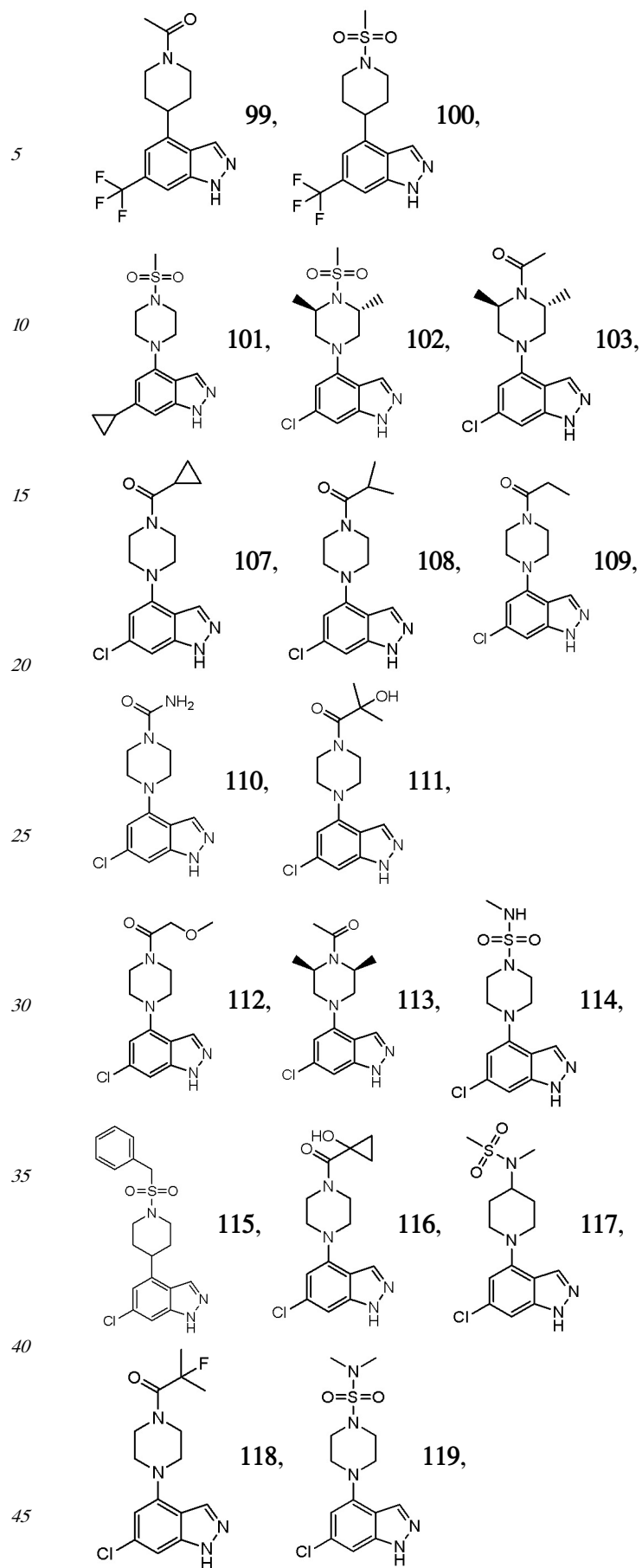
96,

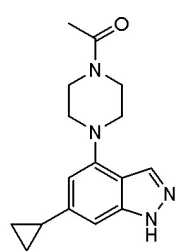


97,

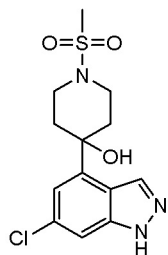


98,

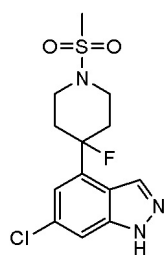




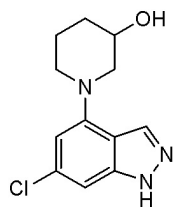
121,



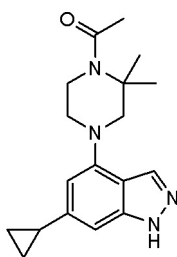
123,



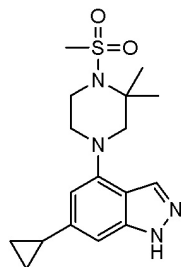
124,



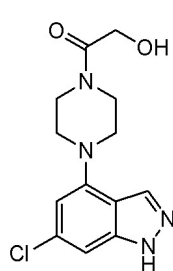
125,



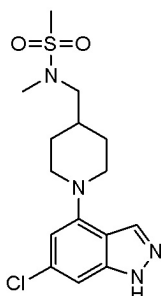
126,



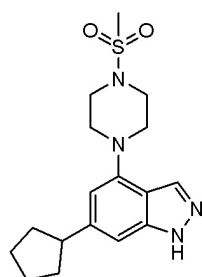
127,



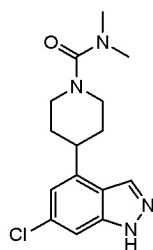
129,



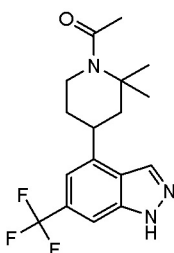
130,



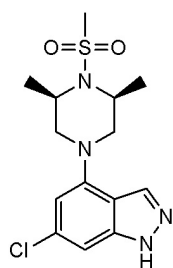
131,



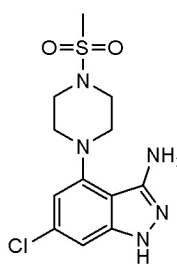
132,



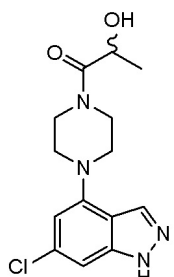
133,



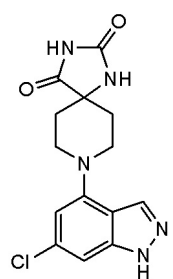
134,



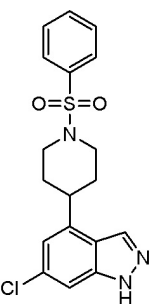
135,



136,

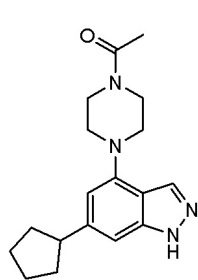


137,

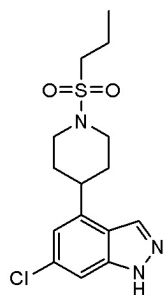


138,

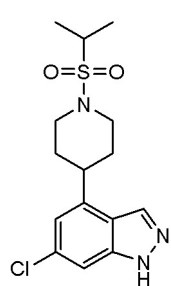
5



139,

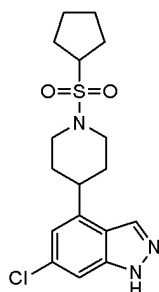


140,

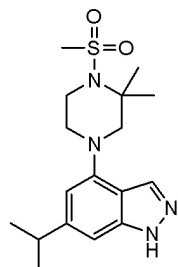


141,

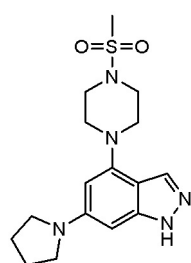
10



143,

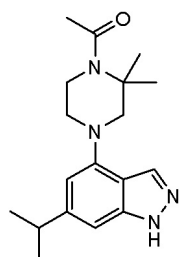


145,

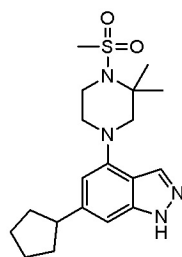


146,

15

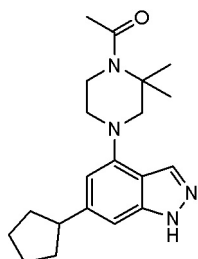


147,

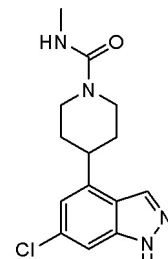


148,

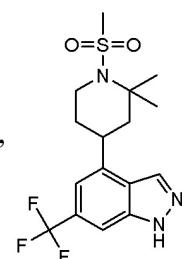
20



149,



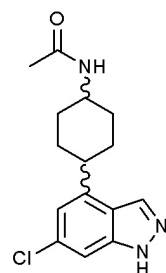
150,



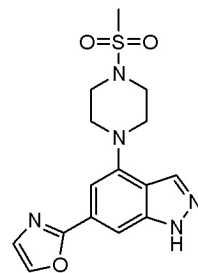
154,

25

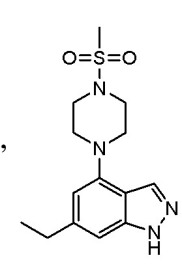
30



155,



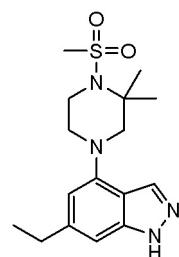
157,



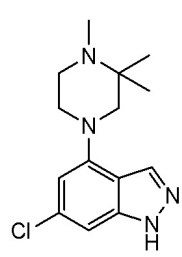
158,

35

40

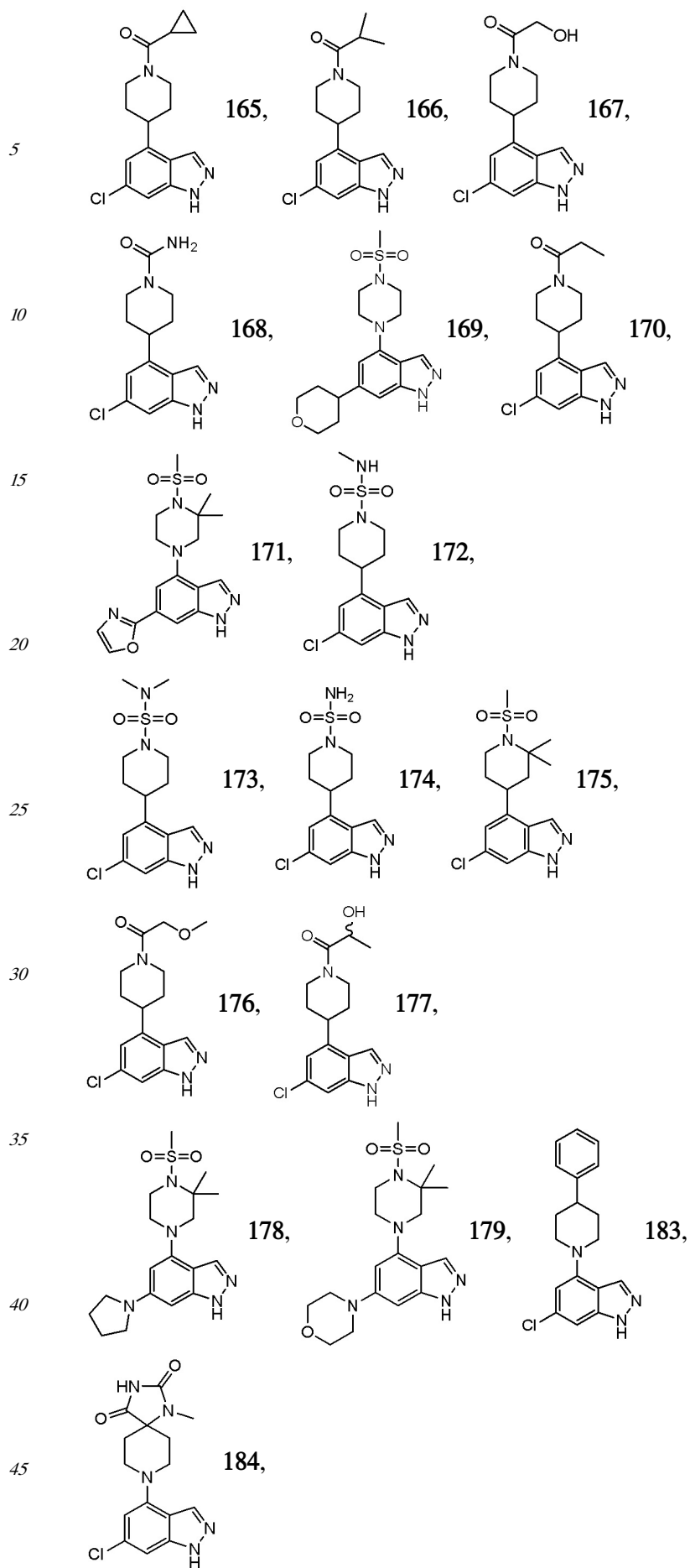


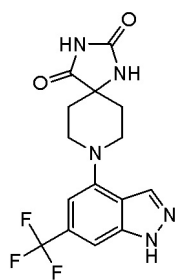
161,



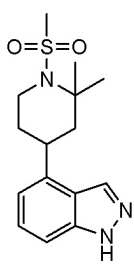
164,

45

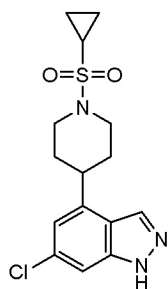




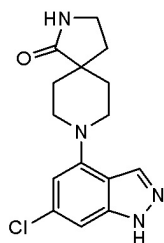
185,



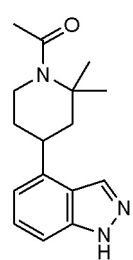
187,



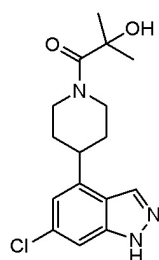
188,



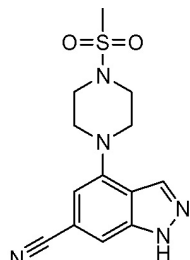
189,



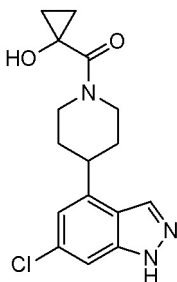
190,



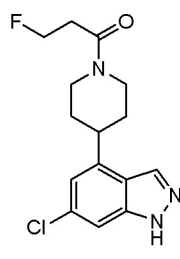
191,



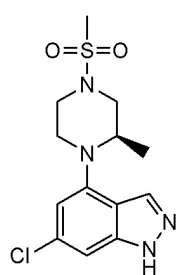
194,



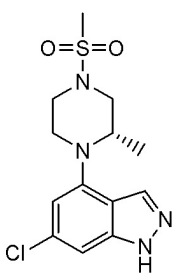
195,



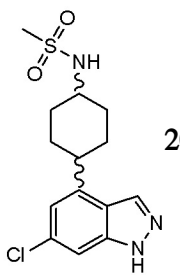
196,



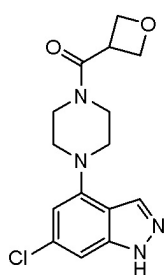
197,



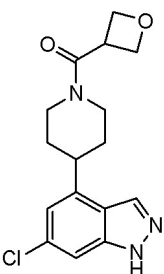
200,



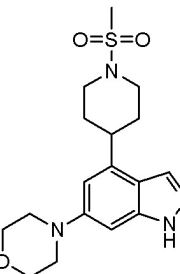
203,



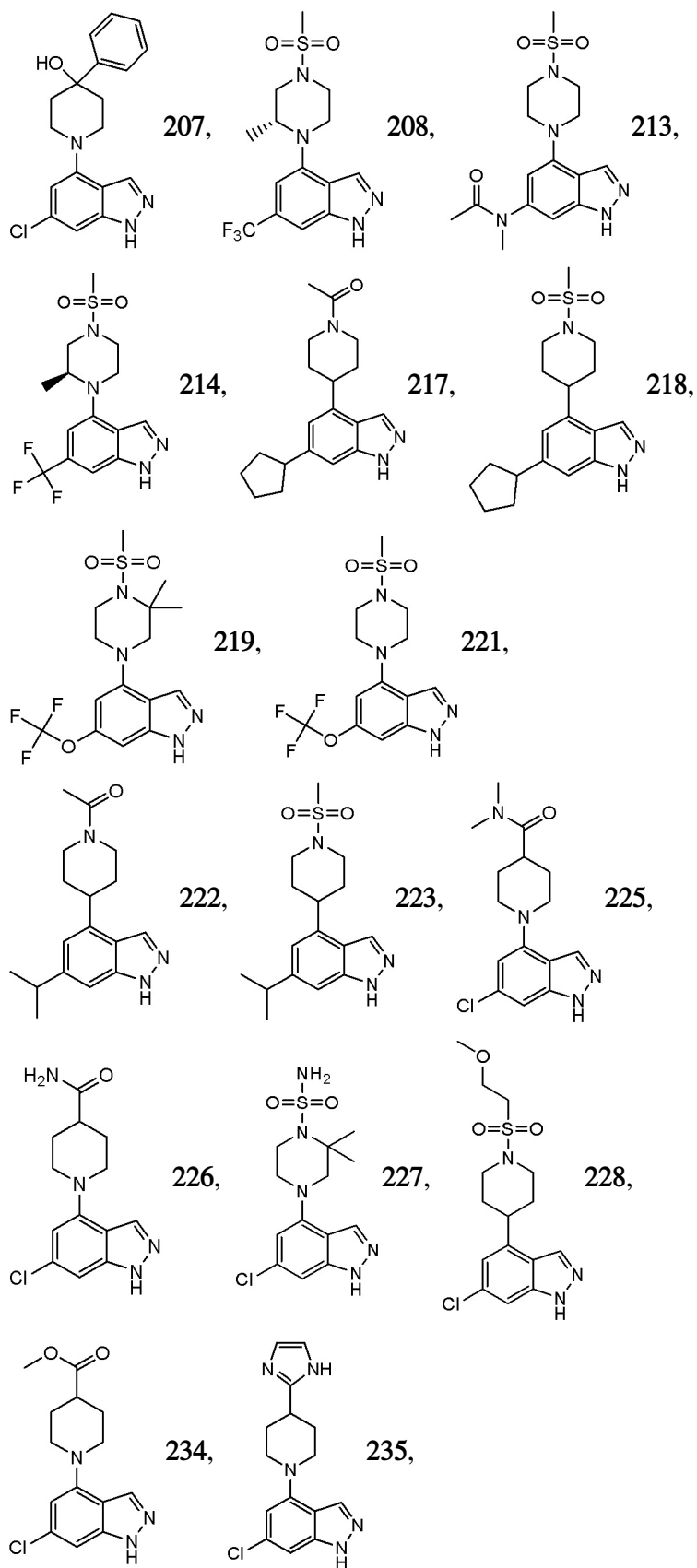
204,



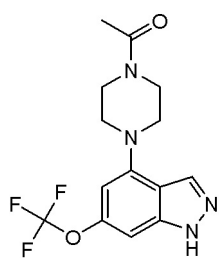
205,



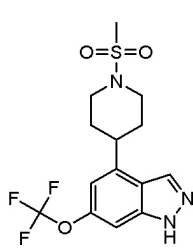
206,



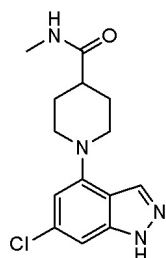
5



244,

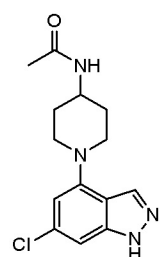


247,

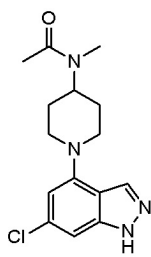


249,

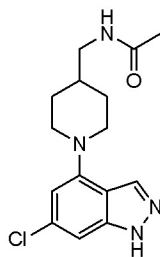
10



250,

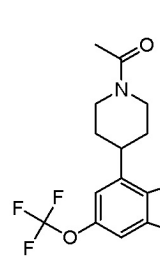


251,

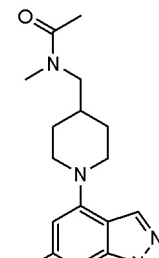


270,

15

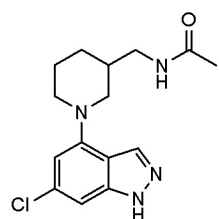


275,

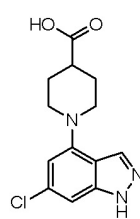


282,

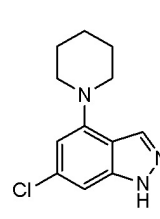
20



283,



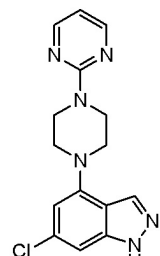
301,



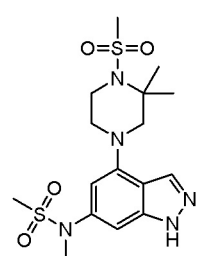
308,

25

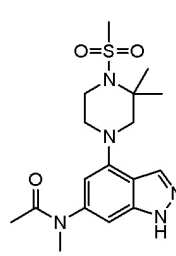
30



309,

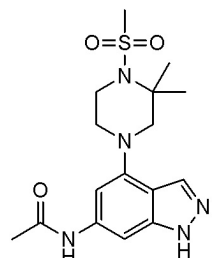


310,

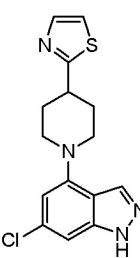


311,

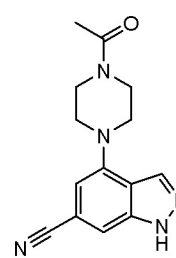
35



312,



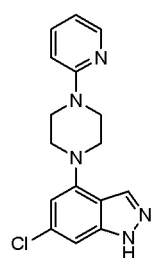
313,



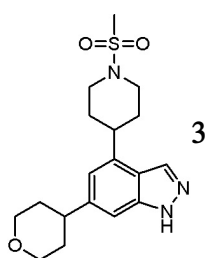
323,

40

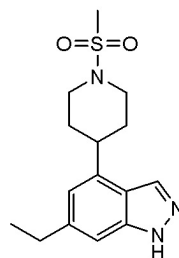
45



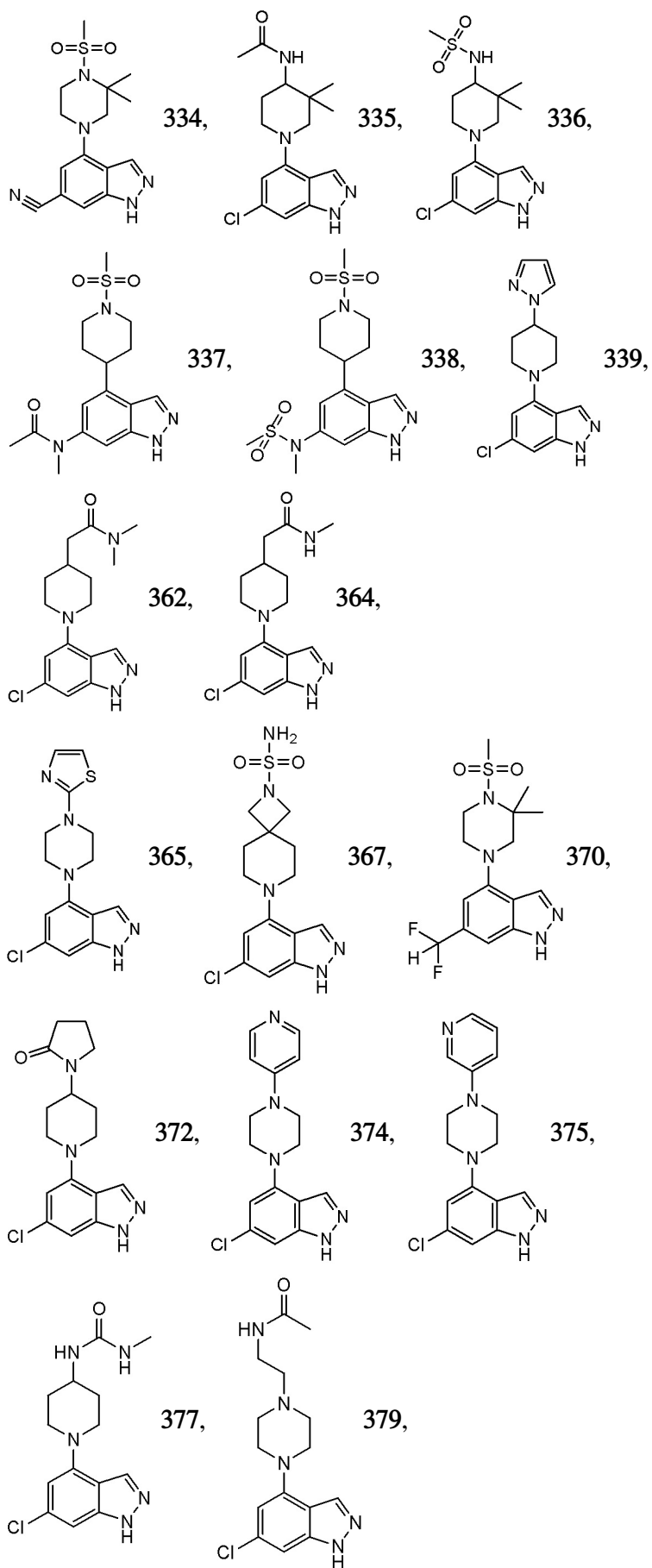
324,



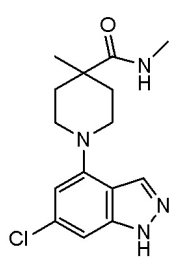
325,



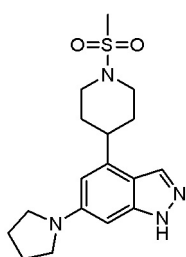
326,



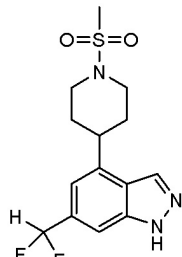
5



382,

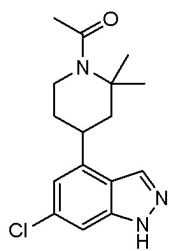


383,

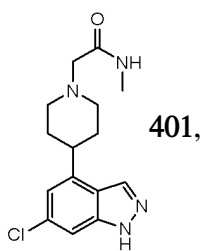


387,

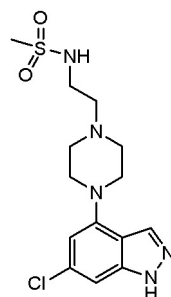
10



400,

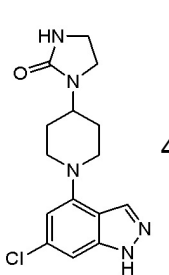


401,

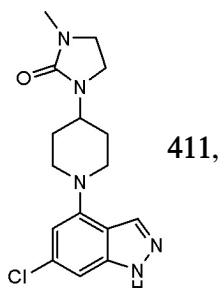


403,

15

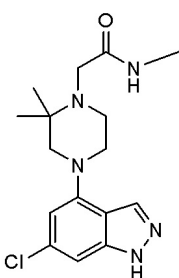


410,

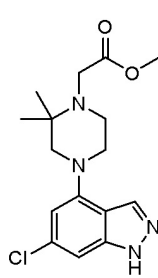


411,

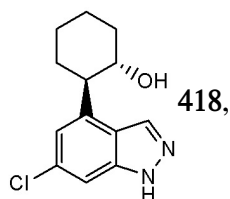
20



413,



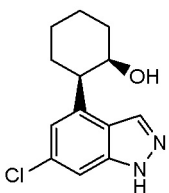
414,



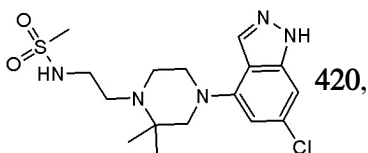
418,

25

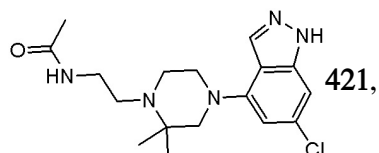
30



419,

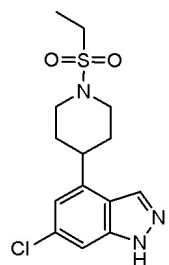


420,

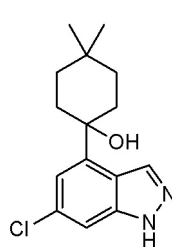


421,

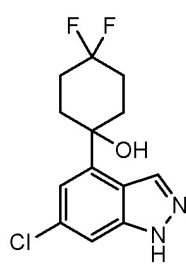
35



423,



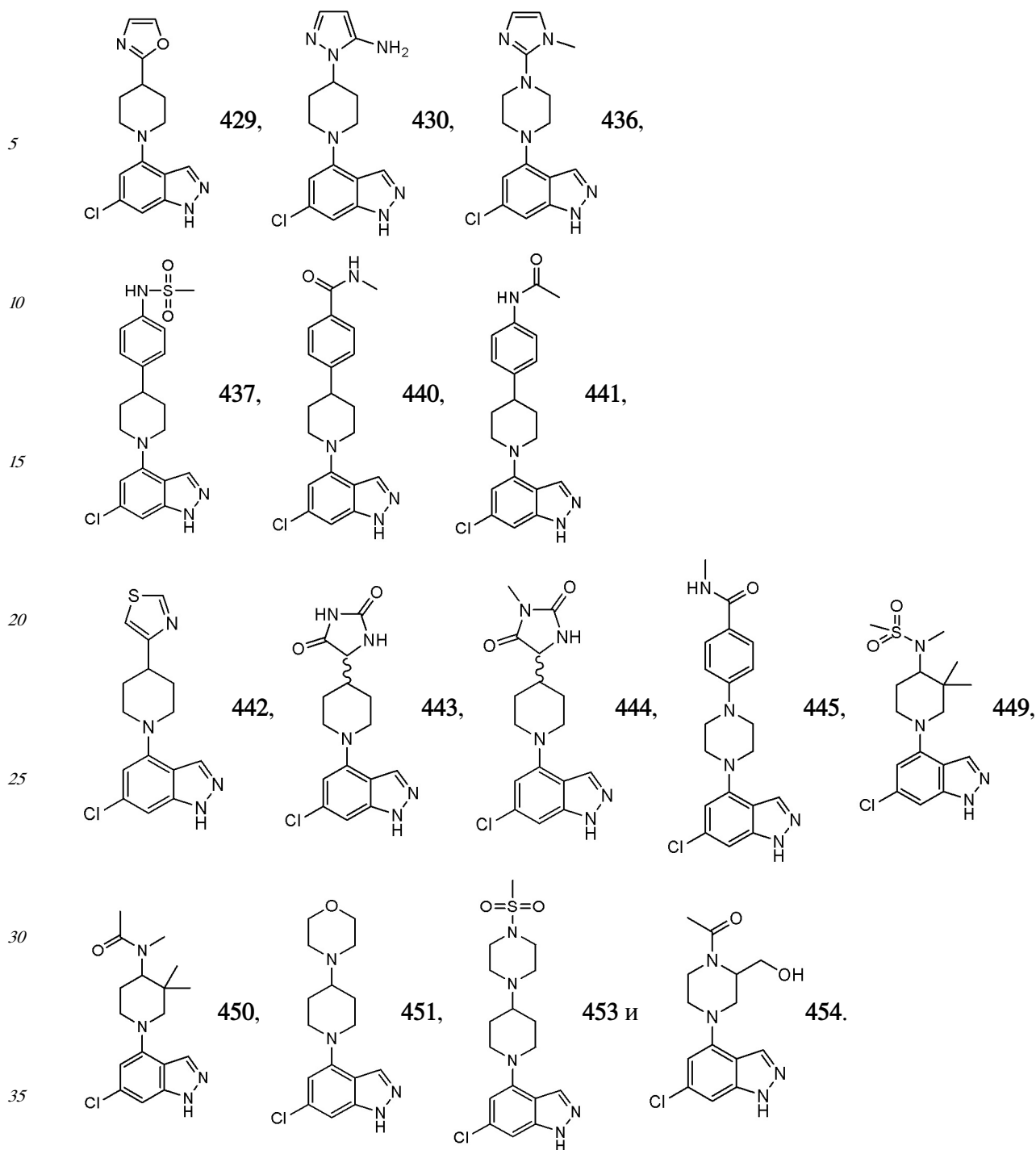
427,



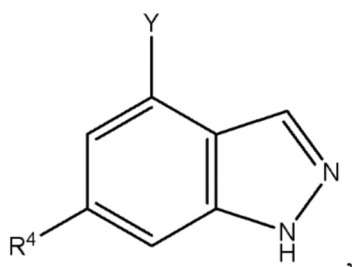
428,

40

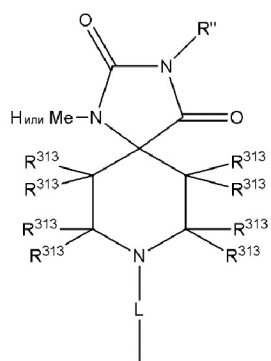
45



4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее следующую формулу:



где R^4 выбран из водорода, галогена и C_1 - C_6 алкила; и Y имеет следующую формулу:



где L отсутствует;

каждый R^{313} независимо выбран из H, галогена и C_1-C_6 алкила; и

R'' выбран из H и C_1-C_6 алкила.

5. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^4 представляет собой галоген, выбранный из -F, -Cl и -Br;

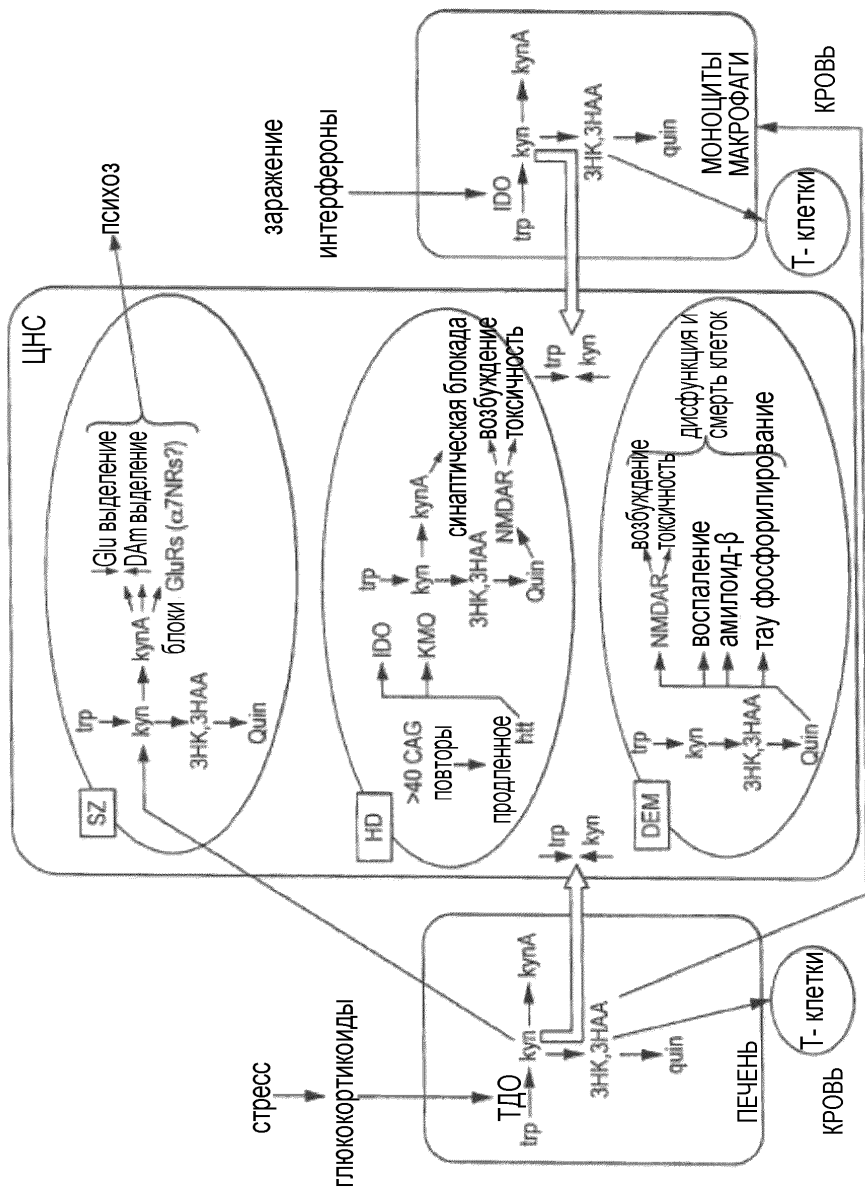
каждый R^{313} независимо выбран из H, Me, Et, Pr и i-Pr; и

R'' выбран из H и Me.

6. Фармацевтическая композиция, ингибирующая триптофан-2,3-диоксигеназу (ТДО) или индоламин-2,3-диоксигеназу (ИДО), содержащая соединение по пп. 4, 5 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемую добавку и/или наполнитель, и/или где соединение имеет форму фармацевтически приемлемой соли.



ФИГ. 1



ФИГ. 2