



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 513/04 (2019.02); A61K 31/4188 (2019.02); A61P 29/00 (2019.02)

(21)(22) Заявка: 2016127226, 08.12.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
08.12.2014Дата регистрации:
03.04.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
09.12.2013 GB 1321731.0

(45) Опубликовано: 03.04.2019 Бюл. № 10

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 11.07.2016(86) Заявка РСТ:
EP 2014/076842 (08.12.2014)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/086504 (18.06.2015)

Адрес для переписки:

105082, Москва, Спартаковский пер., 2, стр. 1,
секция 1, этаж 3, ЕВРОМАРКПАТ

(72) Автор(ы):

АЛЕКСАНДЕР Рикки Питер (GB),
АЛИ Мезхер Хуссейн (GB),
БРАУН Джулиен Алистэр (GB),
ДЖЕКсон Виктория Элизабет (GB)

(73) Патентообладатель(и):

ЮСБ БАЙОФАРМА СПРЛ (BE)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2004/110990 A2, 23.12.2004. WO
01/64674 A1, 07.09.2001. US 5552422 A,
03.09.1996. EP 0463212 A1, 02.01.1992. STEVE
D.FIDANZE et al.: "Imidazo[2,1-b]thiazoles:
Multitargeted inhibitors of both the insulin-like
growth factor receptor and members of the
epidermal growth factor family of receptor
tyrosine kinases", BIOORGANIC &
MEDICINAL CHEMISTRY (см. прод.)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОТИАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ АКТИВНОСТИ TNF

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединению, которое представляет собой 5-[(2,5-диметилфенил)метил]-6-метил-2-(1-метилпиразол-4-ил)имидазо[2,1-b]-тиазол. Также изобретение относится к фармацевтической композиции, обладающей свойствами модулятора активности TNF α , содержащей эффективное количество 5-[(2,5-

диметилфенил)метил]-6-метил-2-(1-метилпиразол-4-ил)имидазо[2,1-b]-тиазола совместно с фармацевтически приемлемым носителем. Соединение по изобретению предназначено для применения для лечения и/или предупреждения ревматоидного артрита или болезни Крона. 4 н.п. ф-лы, 2 пр.

(56) (продолжение):

LETTERS, 2010, vol.20, no.8, pages 2452-2455. JOS SEBASTIN BARRADAS et al.: "Synthesis of imidazo[2,1-b]thiazoles linked to an unprotected carbohydrate moiety", CARBOHYDRATE RESEARCH, 2012, vol.355, pages 79-86. ROBERTA BUDRIESI et al.: "Cystic Fibrosis: A new target for 4-imidazo[2,1-b]thiazole-1,4-dihydropyridines", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 2011, vol.54, no.11, pages 3885-3894. База Данных REGISTRY CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, RN 151825-28-4, 17.12.1993. ALDO ANDREANI et al.: "Effects of new ubiquinone-imidazo[2,1-b]thiazoles on mitochondrial

complex I (NADH-ubiquinone reductase) and on mitochondrial permeability transition pore", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, 2004, vol.12, p.5525-5532. YI-SHUO ZHU et al.: "Palladium-catalyzed microwave-assisted direct arylation of imidazo[2,1-b]thiazoles with aryl bromides: synthesis and mechanistic study", ORGANIC & BIOMOLECULAR CHEMISTRY, 2014, vol.12, no.30, page 5773. WO 2013/186229 A1, 19.12.2013. RU 2450010 C2, 10.05.2010.

R U 2 6 8 3 9 4 0 C 1

R U 2 6 8 3 9 4 0 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07D 513/04 (2019.02); A61K 31/4188 (2019.02); A61P 29/00 (2019.02)(21)(22) Application: **2016127226, 08.12.2014**(24) Effective date for property rights:
08.12.2014Registration date:
03.04.2019

Priority:

(30) Convention priority:
09.12.2013 GB 1321731.0(45) Date of publication: **03.04.2019** Bull. № 10(85) Commencement of national phase: **11.07.2016**(86) PCT application:
EP 2014/076842 (08.12.2014)(87) PCT publication:
WO 2015/086504 (18.06.2015)

Mail address:

**105082, Moskva, Spartakovskij per., 2, str. 1,
sektiya 1, etazh 3, EVROMARKPAT**

(72) Inventor(s):

**ALEKSANDER Rikki Piter (GB),
ALI Mezkher Khussejn (GB),
BRAUN Dzhulien Alister (GB),
DZHEKSON Viktoriya Elizabet (GB)**

(73) Proprietor(s):

UCB BIOPHARMA SPRL (BE)(54) **IMIDAZOTHIAZOLE DERIVATIVES AS TNF ACTIVITY MODULATORS**

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceutical industry.

SUBSTANCE: invention relates to a compound which is 5-[(2,5-dimethylphenyl)methyl]-6-methyl-2-(1-methylpyrazol-4-yl)imidazo[2,1-b]-thiazole. Invention also relates to a pharmaceutical composition having the properties of a TNF α activity modulator, containing an effective amount of 5-[(2,5-

dimethylphenyl)methyl]-6-methyl-2-(1-methylpyrazol-4-yl)imidazo[2,1-b]-thiazole with a pharmaceutically acceptable carrier.

EFFECT: disclosed compound is applicable for treating and/or preventing rheumatoid arthritis or Crohn's disease.

4 cl, 2 ex

Настоящее изобретение относится к классу конденсированных производных имидазола и к их применению в терапии. Точнее, настоящее изобретение относится к фармакологически активным производным имидазо[2,1-б]тиазола и к их аналогам. Эти соединения являются модуляторами передачи сигнала TNF α и поэтому полезны для применения в качестве фармацевтических средств, в особенности для лечения неблагоприятных воспалительных и аутоиммунных нарушений, неврологических и нейродегенеративных нарушений, боли и ноцицептивных нарушений, сердечнососудистых нарушений, метаболических нарушений, глазных нарушений и онкологических нарушений.

TNF α является прототипическим представителем надсемейства белков фактора некроза опухоли (TNF), которые обладают общей основной функцией, регулированием жизнеспособности клеток и гибели клеток. Одной особенностью структуры, общей для всех известных представителей надсемейства TNF, является образование тримерных комплексов, которые связываются с конкретными рецепторами надсемейства TNF и активируют их. Например, TNF α существует в растворимой и трансмембранной формах и передает сигнал через два рецептора, известные как TNFR1 и TNFR2, в разные функциональные конечные точки.

В продаже уже имеются различные продукты, обеспечивающие модулирование активности TNF α . Все они утверждены к применению для лечения воспалительных и аутоиммунных нарушений, таких как ревматоидный артрит и болезнь Крона. Все в настоящее время утвержденные к применению продукты являются макромолекулярными и действуют путем ингибирования связывания TNF α человека с его рецептором. Типичные макромолекулярные ингибиторы TNF α включают антитела к TNF α и растворимые белки слияния рецептора TNF α . Примеры имеющихся в продаже антител к TNF α включают полные антитела человека, такие как адалимумаб (гумира®) и голимумаб (симпони®), химерные антитела, такие как инфликсимаб (ремикаде®), и пэгилированные фрагменты Fab', такие как цертолизумабпегол (цимзия®). Примером имеющегося в продаже растворимого белка слияния рецептора TNF α является этанерцепт (энбрел®).

Представители надсемейства TNF, включая сам TNF α , участвуют в различных физиологических и патологических функциях, которые предположительно играют роль в ряде патологических состояний, имеющих важное значение в медицине (см., например, M.G. Tansey & D.E. Szymkowski, Drug Discovery Today, 2009, 14, 1082-1088; и F.S. Carneiro et al., J. Sexual Medicine, 2010, 7, 3823-3834).

Поэтому соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, являющиеся активными модуляторами активности TNF α человека, полезны для лечения и/или предупреждения различных заболеваний человека. Они включают аутоиммунные и воспалительные нарушения; неврологические и нейродегенеративные нарушения; боль и ноцицептивные нарушения; сердечнососудистые нарушения; метаболические нарушения; глазные нарушения; и онкологические нарушения.

Кроме того, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут быть полезны для использования в качестве фармакологических стандартов при разработке новых биологических тестов и при поиске новых фармакологических средств. Так, в одном варианте осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать в качестве радиолигандов при анализах, предназначенных для обнаружения фармакологически активных соединений. В альтернативном варианте осуществления некоторые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать для присоединения к флуорофору с получением флуоресцентных

конъюгатов, которые можно использовать при анализах (например, в исследование поляризации флуоресценции) для обнаружения фармакологически активных соединений.

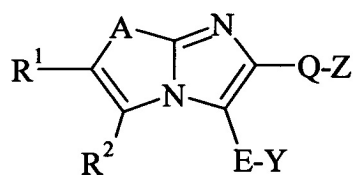
В находящихся одновременно на рассмотрении заявках на международные патенты WO 2013/186229 (опубликована 19 декабря 2013 г.), WO 2014/009295 (опубликована 16 января 2014 г.) и WO 2014/009296 (также опубликована 16 января 2014 г.) описаны конденсированные производные имидазола, которые являются модуляторами активности TNF α человека.

Однако ни в одном документе предшествующего уровня техники, имеющемся в настоящее время, не раскрыт и не предложен именно такой структурный класс производных имидазотиазола и их аналогов, как предлагаемый в настоящем изобретении.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, эффективно подавляют связывание флуоресцирующего конъюгата с TNF α при исследовании с помощью анализа поляризации флуоресценции, описанного в настоящем изобретении. В действительности, при исследовании с помощью этого, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают значением IC₅₀, равным 50 мкМ или менее, обычно равным 20 мкМ или менее, чаще равным 5 мкМ или менее, чаще равным 1 мкМ или менее, предпочтительно равным 500 нМ или менее, в идеальном случае равным 100 нМ или менее и более предпочтительно равным 20 нМ или менее (специалист в данной области техники должен понимать, что меньшее значение IC₅₀ характеризует более активное соединение).

Некоторые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, эффективно подавляют активность TNF α в имеющихся в продаже полученных из HEK-293 клетках репортерной линии, известной как HEK-Blue™ CD40L. Клетки этой линии являются стабильными трансфектантами, экспрессирующими SEAP (секретируемая эмбриональная щелочная фосфатаза) при регулировании минимальным промотором IFN β , слитым с 5 связывающими центрами NF- κ B. Секреция SEAP этими клетками с помощью TNF α стимулируется зависимым от концентрации образом. По данным биологического исследования HEK-293, также называющегося в настоящем изобретении исследованием репортерного гена, некоторые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, характеризуются значением IC₅₀, равным 50 мкМ или менее, обычно равным 20 мкМ или менее, чаще равным 5 мкМ или менее, чаще равным 1 мкМ или менее, предпочтительно равным 500 нМ или менее, в идеальном случае равным 100 нМ или менее и более предпочтительно равным 20 нМ или менее (как и выше, специалист в данной области техники должен понимать, что меньшее значение IC₅₀ характеризует более активное соединение).

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его N-оксиду, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, или его глюкуронидному производному, или его совместному кристаллу:



(I)

в которой

А обозначает кислород, серу или $N-R^3$;

Е обозначает ковалентную связь; или Е обозначает $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ или

$-N(R^4)-$; или Е обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкиленовую цепь;

Q обозначает ковалентную связь; или Q обозначает $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)(NR^5)-$, $-N(R^5)-$, $-C(O)N(R^5)-$, $-N(R^5)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^5)-$ или $-N(R^5)S(O)_2-$; или Q обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную C_1 - C_6 -алкиленовую цепь, необязательно содержащую 1, 2 или 3 включающих гетероатом мостика, независимо выбранные из группы, включающей $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)(NR^5)-$, $-N(R^5)-$, $-C(O)N(R^5)-$, $-N(R^5)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^5)-$ и $-N(R^5)S(O)_2-$;

Y обозначает C_3 - C_7 -циклоалкил, арил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил или гетероарил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей;

Z обозначает водород, галоген или трифторметил; или Z обозначает C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, арил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкенил или гетероарил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей; или Z обозначает $-Z^1-Z^2$ или $-Z^1-C(O)-Z^2$ и любой из этих фрагментов необязательно может содержать один или большее количество заместителей;

Z^1 обозначает двухвалентный радикал, образованный из арильной, C_3 - C_7 -гетероциклоалкильной или гетероарильной группы;

Z^2 обозначает арил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкенил или гетероарил;

R^1 и R^2 независимо обозначают водород, галоген, цианогруппу, нитрогруппу, гидроксигруппу, трифторметил, трифторметоксигруппу, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SF_5$, $-NR^bR^c$, $-NR^cCOR^d$, $-NR^cCO_2R^d$, $-NHCONR^bR^c$, $-NR^cSO_2R^e$, $-N(SO_2R^e)_2$, $-NHSO_2NR^bR^c$, $-COR^d$, $-CO_2R^d$, $-CONR^bR^c$, $-CON(OR^a)R^b$, $-SO_2NR^bR^c$ или $-SO(NR^b)R^d$; или C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_3 - C_7 -циклоалкил, C_4 - C_7 -циклоалкенил, C_3 - C_7 -циклоалкил(C_1 - C_6)алкил, арил, арил(C_1 - C_6)алкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкенил, C_4 - C_9 -гетеробифидициклоалкил, гетероарил, гетероарил(C_1 - C_6)алкил, (C_3 - C_7)гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкиларил-, гетероарил(C_3 - C_7)гетероциклоалкил-, (C_3 - C_7)циклоалкилгетероарил-, (C_3 - C_7)циклоалкил-(C_1 - C_6)алкилгетероарил-, (C_4 - C_7)циклоалкенилгетероарил-, (C_4 - C_9)бифидициклоалкилгетероарил-, (C_3 - C_7)гетероциклоалкилгетероарил-, (C_3 - C_7)гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкилгетероарил-, (C_3 - C_7)гетероциклоалкенилгетероарил-, (C_4 - C_9)гетеробифидициклоалкилгетероарил- или (C_4 - C_9)спирогетероциклоалкилгетероарил- и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей;

R^3 , R^4 и R^5 независимо обозначают водород или C_1 - C_6 -алкил;

R^a обозначает C_1 - C_6 -алкил, арил, арил(C_1 - C_6)алкил, гетероарил или гетероарил(C_1 - C_6)алкил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей;

5 R^b и R^c независимо обозначают водород или трифторметил; или C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, C_3 - C_7 -циклоалкил(C_1 - C_6)алкил, арил, арил(C_1 - C_6)алкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкил, гетероарил или гетероарил(C_1 - C_6)алкил и любая из этих групп необязательно может содержать один
10 или большее количество заместителей; или

R^b и R^c вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, обозначают азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, оксазолидин-3-ил, изоксазолидин-2-ил, тиазолидин-3-ил, изотиазолидин-2-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, тиоморфолин-4-ил, пиперазин-1-ил, гомопиперидин-1-ил, гомоморфолин-4-ил или гомопиперазин-1-ил и любая из
15 этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей;

R^d обозначает водород; или C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, арил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил или гетероарил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей; и
20 R^e обозначает C_1 - C_6 -алкил, арил или гетероарил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), определенной выше, или его N-оксиду, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, или его
25 глюкуронидному производному, или его совместному кристаллу, предназначенному для применения в терапии.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), определенной выше, или его N-оксиду, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, или его глюкуронидному производному, или его совместному кристаллу, предназначенному
30 для применения для лечения и/или предупреждения нарушений, для которых показано введение модулятора функции TNF α .

Другим объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I), определенной выше, или его N-оксид, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, или его глюкуронидное производное, или его совместный кристалл,
35 предназначенный для применения для лечения и/или предупреждения воспалительного или аутоиммунного нарушения, неврологического или нейродегенеративного нарушения, боли или ноцицептивного нарушения, сердечно-сосудистого нарушения, метаболического нарушения, нарушения глаз или онкологического нарушения.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или предупреждения нарушений, для которых показано введение модулятора функции TNF α , который
40 включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (I), определенной выше, или его N-оксида, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или его глюкуронидного производного, или его совместного кристалла, в эффективном количестве.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения и/или
45 предупреждения воспалительного или аутоиммунного нарушения, неврологического или нейродегенеративного нарушения, боли или ноцицептивного нарушения, сердечно-сосудистого нарушения, метаболического нарушения, нарушения глаз или онкологического нарушения, который включает введение пациенту, нуждающемуся в

таком лечении, соединения формулы (I), определенной выше, или его N-оксида, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или его глюкуронидного производного, или его совместного кристалла, в эффективном количестве.

Если для любой группы, содержащейся в соединениях формулы (I), приведенной выше, указано, что она является необязательно замещенной, то эта группа может 5 являться незамещенной или содержать один или большее количество заместителей. Обычно такие группы являются незамещенными или содержат 1 или 2 заместителя.

Для применения в медицине соли соединений формулы (I) должны быть фармацевтически приемлемыми солями. Однако для получения соединений, применимых 10 в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемых солей можно использовать другие соли. Стандартные принципы, лежащие в основе выбора и получения фармацевтически приемлемых солей описаны, например, в публикации Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, ed. P.H. Stahl & C.G. Wermuth, Wiley-VCH, 2002. Подходящие фармацевтически приемлемые соли соединений, 15 предназначенных для применения в настоящем изобретении, включают соли присоединения с кислотами, которые, например, можно приготовить путем смешивания раствора соединения, предназначенного для применения в настоящем изобретении, с раствором фармацевтически приемлемой кислоты, такой как хлористоводородная кислота, серная кислота, метансульфоновая кислота, фумаровая кислота, малеиновая 20 кислота, янтарная кислота, уксусная кислота, бензойная кислота, лимонная кислота, винная кислота или фосфорная кислота. Кроме того, если соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, содержат кислотный фрагмент, например, карбоксигруппу, то их подходящие фармацевтически приемлемые соли могут включать соли щелочных металлов, например, соли натрия или калия; соли щелочноземельных 25 металлов, например, соли кальция или магния; соли аммония; и соли, образованные с подходящими органическими лигандами, например, четвертичные аммониевые соли, и соли меглумаина.

В объем настоящего изобретения входят сольваты соединений формулы (I), приведенной выше. Такие сольваты можно получить с обычными органическими 30 растворителями, например, углеводородными растворителями, такими как бензол или толуол; хлорированными растворителями, такими как хлороформ или дихлорметан; спиртовыми растворителями, такими как метанол, этанол или изопропанол; простыми эфирными растворителями, такими как диэтиловый эфир или тетрагидрофуран; или сложноэфирными растворителями, такими как этилацетат. Альтернативно, сольваты 35 соединений формулы (I) можно получить с водой и в этом случае они будут являться гидратами.

В объем настоящего изобретения также входят совместные кристаллы. Технический термин "совместный кристалл" используют для описания случая, когда нейтральные молекулярные компоненты содержатся в кристаллическом соединении при определенном 40 стехиометрическом соотношении. Получение фармацевтических совместных кристаллов позволяет модифицировать кристаллическую форму активного фармацевтического ингредиента, что, в свою очередь, может изменить его физико-химические характеристики без ухудшения его необходимой биологической активности (см. публикацию Pharmaceutical Salts and Co-crystals, ed. J. Wouters & L. Quere, RSC Publishing, 2012). Типичные примеры веществ, образующих совместные кристаллы, которые могут 45 содержаться в совместном кристалле вместе с активным фармацевтическим ингредиентом, включают L-аскорбиновую кислоту, лимонную кислоту, глутаровую кислоту, мочевины и никотинамид.

В объем настоящего изобретения входят пролекарства соединений формулы (I), приведенной выше. Обычно такие пролекарства являются функциональными производными соединений формулы (I), которые *in vivo* легко превращаются в необходимое соединение формулы (I). Обычные методики выбора и получения

5 подходящих пролекарственных производных описаны, например, в публикации Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Подходящие алкильные группы, которые могут содержаться в соединениях, применимых в настоящем изобретении, включают обладающие линейной и разветвленной цепью C₁-C₆-алкильные группы, например, C₁-C₄-алкильные группы.

10 Типичные примеры включают метальную и этильную группы и обладающие линейной или разветвленной цепью пропильную, бутильную и пентильную группы.

Предпочтительные алкильные группы включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, 2,2-диметилпропил и 3-метилбутил. Являющиеся производными выражения, такие как "C₁-C₆-алкоксигруппа", "C₁-C₆-алкилтиогруппа",

15 "C₁-C₆-алкилсульфонил" и "C₁-C₆-алкиламиногруппа", образуются соответствующим образом.

Выражение "C₁-C₄-алкиленовая цепь" означает двухвалентную линейную или разветвленную алкиленовую цепь, содержащую от 1 до 4 атомов углерода. Типичные

20 примеры включают метилен, этилен, метилметилен, этилметилен и диметилметилен.

Подходящие C₂-C₆-алкенильные группы включают винил и аллил.

Подходящие C₂-C₆-алкинильные группы включают этинил, пропаргил и бутинил.

Термин "C₃-C₇-циклоалкил" при использовании в настоящем изобретении означает

25 одновалентные группы, содержащие от 3 до 7 атомов углерода, образованные из насыщенного моноциклического углеводорода, и могут включать их сконденсированные с бензольным кольцом аналоги. Подходящие C₃-C₇-циклоалкильные группы включают циклопропил, циклобутил, бензоциклобутенил, циклопентил, инданил, циклогексил и циклогептил.

30 Термин "C₄-C₇-циклоалкенил" при использовании в настоящем изобретении означает одновалентные группы, содержащие от 4 до 7 атомов углерода, образованные из частично ненасыщенного моноциклического углеводорода. Подходящие C₄-C₇-циклоалкенильные группы включают циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил и циклогептенил.

35 Термин "C₄-C₉-бициклоалкил" при использовании в настоящем изобретении означает одновалентные группы, содержащие от 4 до 9 атомов углерода, образованные из насыщенного бициклического углеводорода. Типичные бициклоалкильные группы включают бицикло[3.1.0]гексанил, бицикло[4.1.0]гептанил и бицикло[2.2.2]октанил.

40 Термин "арил" при использовании в настоящем изобретении означает одновалентные карбоциклические ароматические группы, образованные из одного ароматического кольца или нескольких конденсированных ароматических колец. Подходящие арильные группы включают фенил и нафтил, предпочтительно фенил.

Подходящие арил(C₁-C₆)алкильные группы включают бензил, фенилэтил, фенилпропил и нафтилметил.

45

Термин "C₃-C₇-гетероциклоалкил" при использовании в настоящем изобретении означает насыщенные моноциклические кольца, содержащие от 3 до 7 атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, включающей кислород,

серу и азот, и могут включать их сконденсированные с бензольным кольцом аналоги. Подходящие гетероциклоалкильные группы включают оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, дигидробензофуранил, дигидробензотиенил, пирролидинил, индолинил, изоиндолинил, оксазолидинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, имидазолидинил, тетрагидропиранил, хроманил, тетрагидротииопиранил, пиперидинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, пиперазинил, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил, гексагидро-[1,2,5]тиадиазоло[2,3-*a*]пиразинил, гомопиперазинил, морфолинил, бензоксазинил, тиоморфолинил, азепанил, оксазепанил, диазепанил, тиадиазепанил и азоканил.

Термин "C₃-C₇-гетероциклоалкенил" при использовании в настоящем изобретении означает мононенасыщенные или полиненасыщенные моноциклические кольца, содержащие от 3 до 7 атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, включающей кислород, серу и азот, и могут включать их сконденсированные с бензольным кольцом аналоги. Подходящие гетероциклоалкенильные группы включают тиазолинил, изотиазолинил, имидазолинил, дигидропиранил, дигидротииопиранил и 1,2,3,6-тетрагидропиридинил.

Термин "C₄-C₉-гетеробициклоалкил" при использовании в настоящем изобретении соответствует C₄-C₉-бициклоалкилу, в котором один или большее количество атомов углерода заменены одним или большим количеством гетероатомов, выбранных из группы, включающей кислород, серу и азот. Типичные гетеробициклоалкильные группы включают 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, 6-азабицикло[3.2.0]гептанил, 3-азабицикло[3.1.1]гептанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, 2-оксабицикло[2.2.2]октанил, хинуклидинил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октанил, 3-азабицикло[3.2.1]октанил, 8-азабицикло-[3.2.1]октанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октанил, 3,6-диазабицикло[3.2.2]нонанил, 3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонанил и 3,9-диазабицикло-[4.2.1]нонанил.

Термин "C₄-C₉-спирогетероциклоалкил" при использовании в настоящем изобретении означает насыщенные бициклические кольцевые системы, содержащие от 4 до 9 атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, включающей кислород, серу и азот, в которых два цикла соединены общим атомом. Подходящие спирогетероциклоалкильные группы включают 5-азаспиро[2.3]гексанил, 5-азаспиро[2.4]-гептанил, 2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]-октанил, 2-окса-6-азаспиро[3.5]нонанил, 7-окса-2-азаспиро[3.5]нонанил, 2-окса-7-азаспиро-[3.5]нонанил и 2,4,8-триазаспиро[4.5]деканил.

Термин "гетероарил" при использовании в настоящем изобретении означает одновалентные ароматические группы, содержащие по меньшей мере 5 атомов, образованные из одного кольца или множества конденсированных колец, в которых один или большее количество атомов углерода заменены одним или большим количеством гетероатомов, выбранных из группы, включающей кислород, серу и азот. Подходящие гетероарильные группы включают фурильную, бензофурильную, дибензофурильную, тиенильную, бензотиенильную, тиено[2,3-*c*]пиразолильную, тиено[3,4-*b*][1,4]диоксинильную, дибензотиенильную, пирролильную, индолильную, пирроло[2,3-*b*]пиридинильную, пирроло[3,2-*c*]пиридинильную, пирроло[3,4-*b*]пиридинильную, пиразолильную, пиразоло[1,5-*a*]пиридинильную, пиразоло[3,4-*b*]пиримидинильную, индазолильную, 4,5,6,7-тетрагидроиндазолильную, оксазолильную, бензоксазолильную, изоксазолильную, тиазолильную, бензотиазолильную, изотиазолильную, имидазолильную, бензимидазолильную, имидазо[2,1-*b*]тиазолильную, имидазо[1,2-*a*]

пиридилильную, имидазо[4,5-б]пиридилильную, пурилильную, имидазо[1,2-а]пиримидилильную, имидазо[1,2-а]пиразилильную, оксадиазолильную, тиадиазолильную, триазолильную, [1,2,4]триазоло[1,5-а]-пиримидилильную, бензотриазолильную, тетразолильную, пиридилильную, хинолилильную, изохинолилильную, нафтиридилильную, пиридазилильную, циннолилильную, фталазилильную, пиримидилильную, хиназолилильную, пиразилильную, хиноксалилильную, птеридилильную, триазилильную и хроменильную группы.

Термин "галоген" при использовании в настоящем изобретении включает атомы фтора, хлора, брома и йода, обычно фтора, хлора или брома.

Если соединения формулы (I) содержат один или большее количество асимметрических центров, то они могут существовать в виде соответствующих энантиомеров. Если соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, содержат два или большее количество асимметрических центров, то они также могут существовать в виде диастереоизомеров. Следует понимать, что настоящее изобретение включает все такие энантиомеры и диастереоизомеры и их смеси в любом соотношении, включая рацематы. Формула (I) и формулы, приведенные ниже в настоящем изобретении, включают все отдельные стереоизомеры и все их возможные смеси, если не указано или не представлено иное. Кроме того, соединения формулы (I) могут существовать в виде таутомеров, например, таутомеров кетон ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$) ↔ енол ($\text{CH}=\text{CHOH}$) или таутомеров амид ($\text{NHC}=\text{O}$) ↔ гидроксимин ($\text{N}=\text{COH}$). Формула (I) и формулы, приведенные ниже в настоящем изобретении, включают все отдельные таутомеры и все их возможные смеси, если не указано или не представлено иное.

Следует понимать, что каждый отдельный атом, содержащийся в формуле (I), или в формулах, представленных ниже в настоящем изобретении, в действительности может содержаться в форме любого из его изотопов, встречающихся в природе, причем наиболее часто встречающийся изотоп (изотопы) является предпочтительным. Так, например, каждый отдельный атом водорода, содержащийся в формуле (I), или в формулах, представленных ниже в настоящем изобретении, может содержаться в виде атома ^1H , ^2H (дейтерий) или ^3H (тритий), предпочтительно в виде ^1H . Аналогичным образом, например, каждый отдельный атом углерода, содержащийся в формуле (I), или в формулах, представленных ниже в настоящем изобретении, может содержаться в виде атома ^{12}C , ^{13}C или ^{14}C , предпочтительно в виде ^{12}C .

Одним объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I), представленной выше, или его N-оксид, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, или его глюкуронидное производное, или его совместный кристалл, в которой

Q обозначает -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁵)-, -N(R⁵)-, -C(O)N(R⁵)-, -N(R⁵)C(O)-, -S(O)₂N(R⁵)- или -N(R⁵)S(O)₂-; или Q обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную C₁-C₆-алкиленовую цепь, необязательно содержащую 1, 2 или 3 включающих гетероатом мостика, независимо выбранные из группы, включающей -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁵)-, -N(R⁵)-, -C(O)N(R⁵)-, -N(R⁵)C(O)-, -S(O)₂N(R⁵)- и -N(R⁵)S(O)₂-; Z обозначает C₃-C₇-циклоалкил, арил, C₃-C₇-гетероциклоалкил, C₃-C₇-гетероциклоалкенил или гетероарил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей; или Z обозначает -Z¹-Z² или -Z¹-C(O)-Z² и любой из этих фрагментов необязательно может содержать один или

большее количество заместителей; и

A, E, Y, R¹, R², R⁵, Z¹ и Z² являются такими, как определено выше.

Другим объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I), представленной выше, или его N-оксид, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, или его глюкуронидное производное, или его совместный кристалл, в которой

R¹ обозначает галоген или цианогруппу; или C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₃-C₇-циклоалкил, C₄-C₇-циклоалкенил, C₃-C₇-циклоалкил(C₁-C₆)алкил, арил, арил(C₁-C₆)алкил, C₃-C₇-гетероциклоалкил, C₃-C₇-гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкил, C₃-C₇-гетероциклоалкенил, C₄-C₉-гетеробикиклоалкил, гетероарил, гетероарил(C₁-C₆)алкил, (C₃-C₇)гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкиларил-, гетероарил(C₃-C₇)гетероциклоалкил-, (C₃-C₇)циклоалкилгетероарил-, (C₃-C₇)циклоалкил-(C₁-C₆)алкилгетероарил-, (C₄-C₇)циклоалкенилгетероарил-, (C₄-C₉)бициклоалкилгетероарил-, (C₃-C₇)гетероциклоалкилгетероарил-, (C₃-C₇)гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкилгетероарил-, (C₃-C₇)гетероциклоалкенилгетероарил-, (C₄-C₉)гетеробикиклоалкилгетероарил- или (C₄-C₉)спирогетероциклоалкилгетероарил- и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей; и

A, E, Q, Y, Z и R² являются такими, как определено выше.

Если соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, содержат необязательно замещенную линейную или разветвленную алкиленовую цепь, то ее типичные значения включают метилен (-CH₂-), (метил)метилен, этилен (-CH₂CH₂-), (этил)метилен, (диметил)метилен, (метил)этилен, пропилен (-CH₂CH₂CH₂-), (пропил)метилен и (диметил)этилен, и каждая из этих цепей необязательно может содержать один или большее количество заместителей. Предпочтительно, если такие цепи являются незамещенными, монозамещенными или дизамещенными. Обычно такие цепи являются незамещенными или монозамещенными. В одном варианте осуществления такие цепи являются незамещенными. В другом варианте осуществления такие цепи являются монозамещенными. В другом варианте осуществления такие цепи являются дизамещенными.

Примеры типичных заместителей алкиленовой цепи, которая может содержаться в соединении, предлагаемом в настоящем изобретении, включают галоген, цианогруппу, трифторметил, оксогруппу, гидроксигруппу, C₁-C₆-алкоксигруппу, карбокси(C₁-C₆)алкоксигруппу, трифторметоксигруппу, аминогруппу, C₁-C₆-алкиламиногруппу, ди(C₁-C₆)алкиламиногруппу, C₂-C₆-алкилкарбониламиногруппу, карбоксигруппу, бензилоксикарбонил, тетразолил, аминокарбонил, C₁-C₆-алкиламинокарбонил и ди(C₁-C₆)алкиламинокарбонил.

Конкретные примеры подходящих заместителей алкиленовой цепи, которая может содержаться в соединении, предлагаемом в настоящем изобретении, включают фтор, цианогруппу, трифторметил, гидроксигруппу, метоксигруппу, карбоксиметоксигруппу, аминогруппу, ацетиламиногруппу, карбоксигруппу, бензилоксикарбонил и тетразолил.

В первом варианте осуществления A обозначает кислород.

Во втором варианте осуществления A обозначает серу.

В третьем варианте осуществления A обозначает N-R³.

В первом варианте осуществления Е обозначает ковалентную связь, причем фрагмент У присоединен непосредственно к имидазольному кольцу.

Во втором варианте осуществления Е обозначает -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- или -N(R⁴)-.

В первом воплощении этого варианта осуществления Е обозначает -O-. Во втором воплощении этого варианта осуществления Е обозначает -S-. В третьем воплощении этого варианта осуществления Е обозначает -S(O)-. В четвертом воплощении этого варианта осуществления Е обозначает -S(O)₂-. В пятом воплощении этого варианта осуществления Е обозначает -N(R⁴)-.

В третьем варианте осуществления Е обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную C₁-C₄-алкиленовую цепь. В первом воплощении этого варианта осуществления Е обозначает необязательно замещенный метиленовый (-CH₂-) мостик. Во втором воплощении этого варианта осуществления Е обозначает необязательно замещенный (метил)метиленовый мостик. В третьем воплощении этого варианта осуществления Е обозначает необязательно замещенный (этил)метиленовый мостик.

Обычно Е обозначает ковалентную связь; или Е обозначает -N(R⁴)-; или Е обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную C₁-C₄-алкиленовую цепь.

Обычно Е обозначает -N(R⁴)-; или Е обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную C₁-C₄-алкиленовую цепь.

Предпочтительно, если Е обозначает ковалентную связь; или Е обозначает -N(R⁴)-; или Е обозначает метилен (-CH₂-), (метил)метилен или (этил)метилен и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Обычно Е обозначает -N(R⁴)-; или Е обозначает метилен (-CH₂-) или (этил)метилен и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Предпочтительно, если Е обозначает -N(R⁴)-, или необязательно замещенный метилен.

Выбранные примеры типичных заместителей мостика, представленного с помощью Е, включают галоген, трифторметил, гидроксигруппу, C₁-C₆-алкоксигруппу, карбокси(C₁-C₆)алкоксигруппу, трифторметоксигруппу, аминогруппу, C₁-C₆-алкиламиногруппу, ди(C₁-C₆)алкиламиногруппу, C₂-C₆-алкилкарбониламиногруппу, карбоксигруппу, бензилоксикарбонил и тетразолил.

Конкретные примеры типичных заместителей мостика, представленного с помощью Е, включают фтор, трифторметил, гидроксигруппу, метоксигруппу, карбоксиметоксигруппу, трифторметоксигруппу, аминогруппу, метиламиногруппу, диметиламиногруппу, ацетиламиногруппу, карбоксигруппу, бензилоксикарбонил и тетразолил.

Предпочтительным примером типичного заместителя для Е является гидроксигруппа.

Типичные значения Е включают -N(R⁴)-, -CH₂-, -CH(OH)-, -CH(OCH₃)-, -CH(OCH₂CO₂H)-, -CH(NH₂)-, -CH(NHCOCH₃)-, -CH(CO₂H)-, -CH(CO₂-бензил)-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)(OH)- и -CH(CH₂CH₃)-; или Е может обозначать ковалентную связь.

Подходящие значения Е включают -N(R⁴)-, -CH₂- и -CH(OH)-. В одном варианте

осуществления E обозначает $-N(R^4)-$. В другом варианте осуществления E обозначает $-CH_2-$. В другом варианте осуществления E обозначает $-CH(OH)-$.

В другом варианте осуществления E обозначает $-CH(OCH_3)-$.

5 В другом варианте осуществления E обозначает $-CH(NH_2)-$.

В дополнительном варианте осуществления E обозначает $-CH(CH_3)-$. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления мостик $-CH(CH_3)-$, представленный с помощью E, обладает стереохимической конфигурацией (S).

10 В другом варианте осуществления E обозначает $-C(CH_3)(OH)-$.

В первом варианте осуществления Q обозначает ковалентную связь, причем фрагмент Z присоединен непосредственно к имидазольному кольцу.

Во втором варианте осуществления Q обозначает $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)(NR^5)-$, $-N(R^5)-$, $-C(O)N(R^5)-$, $-N(R^5)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^5)-$ или $-N(R^5)S(O)_2-$. В первом воплощении этого варианта осуществления Q обозначает $-O-$. Во втором воплощении этого варианта осуществления Q обозначает $-S-$. В третьем воплощении этого варианта осуществления Q обозначает $-S(O)-$. В четвертом воплощении этого варианта осуществления Q обозначает $-S(O)_2-$. В пятом воплощении этого варианта осуществления Q обозначает $-S(O)(NR^5)-$. В шестом воплощении этого варианта осуществления Q обозначает $-N(R^5)-$. В седьмом воплощении этого варианта осуществления Q обозначает $-C(O)N(R^5)-$. В восьмом воплощении этого варианта осуществления Q обозначает $-N(R^5)C(O)-$. В девятом воплощении этого варианта осуществления Q обозначает $-S(O)_2N(R^5)-$. В десятом воплощении этого варианта осуществления Q обозначает $-N(R^5)S(O)_2-$.

В третьем варианте осуществления Q обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную C_1-C_6 -алкиленовую цепь, необязательно содержащую 1, 2 или 3 включающих гетероатом мостика, независимо выбранные из группы, включающей $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)(NR^5)-$, $-N(R^5)-$, $-C(O)N(R^5)-$, $-N(R^5)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^5)-$ и $-N(R^5)S(O)_2-$. В первом воплощении этого варианта осуществления Q обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную C_1-C_6 -алкиленовую цепь. Во втором воплощении этого варианта осуществления Q обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную C_1-C_6 -алкиленовую цепь, содержащую 1 включающий гетероатом мостика, независимо выбранный из группы, включающей $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)(NR^5)-$, $-N(R^5)-$, $-C(O)N(R^5)-$, $-N(R^5)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^5)-$ и $-N(R^5)S(O)_2-$. В третьем воплощении этого варианта осуществления Q обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную C_1-C_6 -алкиленовую цепь, содержащую 2 включающих гетероатом мостика, независимо выбранные из группы, включающей $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)(NR^5)-$, $-N(R^5)-$, $-C(O)N(R^5)-$, $-N(R^5)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^5)-$ и $-N(R^5)S(O)_2-$. В четвертом воплощении этого варианта осуществления Q обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную C_1-C_6 -алкиленовую цепь, содержащую 3 включающих гетероатом мостика, независимо выбранные из группы,

включающей -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁵)-, -N(R⁵)-, -C(O)N(R⁵)-, -N(R⁵)C(O)-, -S(O)₂N(R⁵)- и -N(R⁵)S(O)₂-. В пятом воплощении этого варианта осуществления Q обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную C₁-C₆-алкиленовую цепь, содержащую 1, 2 или 3 включающих гетероатом мостика, независимо выбранные из группы, включающей -O-, -S-, -N(R⁵)-, -C(O)N(R⁵)- и -N(R⁵)C(O)-.

Обычно Q обозначает ковалентную связь; или Q обозначает -S(O)- или -S(O)₂-; или Q обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную C₁-C₆-алкиленовую цепь, необязательно содержащую 1 или 2 включающих гетероатом мостика, выбранные из группы, включающей -O-, -S-, -N(R⁵)-, -C(O)N(R⁵)-, и -N(R⁵)C(O)-.

Выбранные примеры типичных заместителей мостика, представленного с помощью Q, включают галоген, цианогруппу, трифторметил, гидроксигруппу, C₁-C₆-алкоксигруппу и аминогруппу.

Конкретные примеры типичных заместителей мостика, представленного с помощью Q, включают фтор, цианогруппу, трифторметил, гидроксигруппу, метоксигруппу и аминогруппу.

Предпочтительно, если Q обозначает ковалентную связь; или Q обозначает -S(O)-, -S(O)₂- или -N(R⁵)-; или Q обозначает -CH₂-, -CH(F)-, -CF₂-, -CH(CN)-, -CH(CH₃)-, -CH(OH)-, -CH(CH₂OH)-, -CH(OCH₃)-, -CH(NH₂)-, -CH₂CH₂-, -CH(OH)CH₂-, -CH(OH)CF₂-, -CH(OCH₃)CH₂-, -CH₂O-, -CH(CH₃)O-, -C(CH₃)₂O-, -CH(CH₂CH₃)O-, -CH(CF₃)O-, -CH₂S-, -CH₂S(O)-, -CH₂S(O)₂-, -CH₂N(R⁵)-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(OH)CH₂CH₂-, -CH(OCH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH₂O-, -CH₂OCH₂-, -CH₂OCH(F)-, -CH₂OCF₂-, -CH₂OCH(CH₃)-, -CH(CH₃)OCH₂-, -CH₂OC(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂OCH₂-, -CH₂SCH₂-, -CH₂S(O)CH₂-, -CH₂S(O)₂CH₂-, -CH₂CH₂N(R⁵)-, -CH₂N(R⁵)CH₂-, -CH₂N(R⁵)C(O)-, -CH₂CH₂OCH₂-, -CH₂CH₂N(R⁵)C(O)-, -CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂OCH₂CF₂-, -CH₂OCH₂CH(CH₃)-, -CH₂OCH(CH₃)CH₂-, -CH₂OC(CH₃)₂CH₂-, -CH₂OCH₂CH(CH₃)CH₂-, -CH₂OCH₂CH₂O-, -CH₂OCH₂C(O)N(R⁵)- или -CH₂OCH₂CH₂OCH₂-.

Предпочтительно, если Q обозначает ковалентную связь; или Q обозначает -CH₂-, -CH(CN)-, -CH(OH)-, -CH(OCH₃)-, -CH₂O-, -CH₂N(R⁵)- или -CH₂OCH₂-.

Более предпочтительно, если Q обозначает ковалентную связь; или Q обозначает -CH₂-.

Предпочтительные значения Q включают -CH₂-, -CH(OH)-, -CH₂O-, -CH₂S- и -CH₂OCH₂-. В первом варианте осуществления Q обозначает -CH₂-. Во втором варианте осуществления Q обозначает -CH(OH)-. В третьем варианте осуществления Q обозначает -CH₂O-. В четвертом варианте осуществления Q обозначает -CH₂S-. В пятом варианте осуществления Q обозначает -CH₂OCH₂-.

Обычно Y обозначает C₃-C₇-циклоалкил, арил или гетероарил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Обычно Y обозначает арил или гетероарил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

В первом варианте осуществления Y обозначает необязательно замещенный C₃-C₇-циклоалкил. В одном воплощении этого варианта осуществления Y обозначает незамещенный C₃-C₇-циклоалкил. В другом воплощении этого варианта осуществления Y обозначает монозамещенный C₃-C₇-циклоалкил. В другом воплощении этого варианта осуществления Y обозначает дизамещенный C₃-C₇-циклоалкил.

Во втором варианте осуществления Y обозначает необязательно замещенный арил. В одном воплощении этого варианта осуществления Y обозначает незамещенный арил. В другом воплощении этого варианта осуществления Y обозначает монозамещенный арил. В другом воплощении этого варианта осуществления Y обозначает дизамещенный арил.

В третьем варианте осуществления Y обозначает необязательно замещенный C₃-C₇-гетероциклоалкил. В одном воплощении этого варианта осуществления Y обозначает незамещенный C₃-C₇-гетероциклоалкил. В другом воплощении этого варианта осуществления Y обозначает монозамещенный C₃-C₇-гетероциклоалкил. В другом воплощении этого варианта осуществления Y обозначает дизамещенный C₃-C₇-гетероциклоалкил.

В четвертом варианте осуществления Y обозначает необязательно замещенный гетероарил. В одном воплощении этого варианта осуществления Y обозначает незамещенный гетероарил. В другом воплощении этого варианта осуществления Y обозначает монозамещенный гетероарил. В другом воплощении этого варианта осуществления Y обозначает дизамещенный гетероарил.

Предпочтительно, если Y обозначает бензоциклобутенил, фенил, тиенил, тиазолил или пиридилил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Предпочтительно, если Y обозначает фенил, тиенил или тиазолил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Предпочтительно, если Y обозначает фенил, который необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Примеры необязательных заместителей, которые могут содержаться во фрагменте Y, включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из группы, включающей галоген, цианогруппу, нитрогруппу, C₁-C₆-алкил, трифторметил, гидроксигруппу, C₁-C₆-алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, C₁-C₆-алкилтиогруппу, C₁-C₆-алкилсульфинил, C₁-C₆-алкилсульфонил, (C₁-C₆)алкилсульфонилоксигруппу, аминогруппу, C₁-C₆-алкиламиногруппу, ди(C₁-C₆)алкиламиногруппу, ариламиногруппу, C₂-C₆-алкилкарбониламиногруппу, C₁-C₆-алкилсульфониламиногруппу, формил, C₂-C₆-алкилкарбонил, C₃-C₆-циклоалкилкарбонил, C₃-C₆-гетероциклоалкилкарбонил, карбоксигруппу, C₂-C₆-алкоксикарбонил, аминикарбонил, C₁-C₆-алкиламиникарбонил, ди(C₁-C₆)алкиламиникарбонил, аминосульфони, C₁-C₆-алкиламиносульфони и ди(C₁-C₆)алкиламиносульфони.

Типичные примеры необязательных заместителей для фрагмента Y включают C₁-C₆-алкил.

Примеры предпочтительных заместителей для фрагмента Y включают фтор, хлор, бром, цианогруппу, нитрогруппу, метил, изопропил, трифторметил, гидроксигруппу,

метоксигруппу, диформетоксигруппу, триформетоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфинил, метилсульфонил, метилсульфонилоксигруппу, аминоксигруппу, метиламиноксигруппу, трет-бутиламиноксигруппу, диметиламиноксигруппу, фениламиноксигруппу, ацетиламиноксигруппу, метилсульфониламиноксигруппу, формил, ацетил,

5 циклопропилкарбонил, азетидинилкарбонил, пирролидинилкарбонил, пиперидинилкарбонил, пиперазинилкарбонил, морфолинилкарбонил, карбоксигруппу, метоксикарбонил, аминокарбонил, метиламинокарбонил, диметиламинокарбонил, аminosульфони, метиламиносульфони и диметиламиносульфони.

Типичные примеры предпочтительных заместителей для фрагмента Y включают

10 метил.

Типичные значения Y включают бензоциклобутенил, фенил, фторфенил (включая 2-фторфенил, 3-фторфенил и 4-фторфенил), хлорфенил (включая 2-хлорфенил, 3-хлорфенил и 4-хлорфенил), дифторфенил (включая 2,6-дифторфенил), (хлор)(фтор) фенил (включая 5-хлор-2-фторфенил и 2-хлор-5-фторфенил), дихлорфенил (включая

15 2,5-дихлорфенил и 2,6-дихлорфенил), метилфенил (включая 4-метилфенил), диметилфенил (включая 2,5-диметилфенил и 2,6-диметилфенил), (триформметил)фенил [включая 2-(триформметил)фенил], (хлор)(триформметил)фенил [включая 5-хлор-2-(триформметил) фенил], (метил)-(триформметил)фенил [включая 2-метил-5-(триформметил)фенил], бис (триформметил)фенил [включая 2,5-бис(триформметил)фенил], метоксифенил (включая

20 2-метоксифенил), (диформметокси)фенил [включая 2-(диформметокси)фенил и 3-(диформметокси)фенил], (диформметокси)(фтор)фенил [включая 2-(диформметокси)-5-фторфенил и 2-(диформметокси)-6-фторфенил], (хлор)(диформметокси)фенил [включая 5-хлор-2-(диформметокси)фенил и 6-хлор-2-(диформметокси)фенил], (циано) (диформметокси)фенил [включая 6-циано-2-(диформметокси)фенил], (триформметокси)

25 фенил [включая 2-(триформметокси)-фенил], метилсульфонилоксифенил, (амино)(хлор) фенил (включая 5-амино-2-хлорфенил), метилтиенил (включая 3-метилтиен-2-ил), метилтиазолил (включая 2-метил-1,3-тиазол-4-ил), (хлор)(метил)тиазолил (включая 5-хлор-2-метил-1,3-тиазол-4-ил), диметилтиазолил (включая 2,4-диметил-1,3-тиазол-5-ил) и пиридинил (включая пиридин-3-ил и пиридин-4-ил).

30 Выбранные значения Y включают дихлорфенил, диметилфенил, (диформметокси)-фенил, (диформметокси)(фтор)фенил, метилсульфонилоксифенил, метилтиенил и диметилтиазолил.

В одном варианте осуществления Y обозначает 2,5-дихлорфенил.

В другом варианте осуществления Y обозначает 2,5-диметилфенил.

35 В предпочтительном варианте осуществления Y обозначает 2-(диформметокси)фенил.

В другом варианте осуществления Y обозначает (диформметокси)(фтор)фенил.

В другом варианте осуществления Y обозначает 3-метилтиен-2-ил.

В другом варианте осуществления Y обозначает 2,4-диметил-1,3-тиазол-5-ил.

В одном варианте осуществления Z обозначает водород.

40 В другом варианте осуществления Z отличается от водорода.

В выбранном варианте осуществления Z обозначает водород; или Z обозначает C₁-C₆-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, арил, C₃-C₇-гетероциклоалкил,

C₃-C₇-гетероциклоалкенил или гетероарил и любая из этих групп необязательно может

45 содержать один или большее количество заместителей; или Z обозначает -Z¹-Z² или -Z¹-C(O)-Z² и любой из этих фрагментов необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

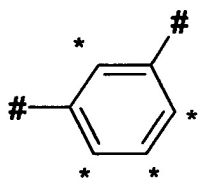
В другом варианте осуществления Z обозначает C₁-C₆-алкил, C₃-C₇-циклоалкил,

арил, C₃-C₇-гетероциклоалкил, C₃-C₇-гетероциклоалкенил или гетероарил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей; или Z обозначает -Z¹-Z² или -Z¹-C(O)-Z² и любой из этих фрагментов необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

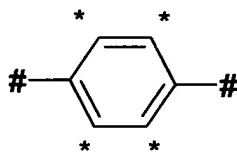
Предпочтительно, если Z обозначает водород; или Z обозначает C₁-C₆-алкил, арил или гетероарил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей; или Z обозначает -Z¹-Z² и этот фрагмент необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Обычно Z обозначает водород, фтор или трифторметил; или Z обозначает метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, фенил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, индолинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, морфолинил, азоканил, тиазолинил, фурил, тиенил, пиразолил, 4,5,6,7-тетрагидроиндазолил, бензоксазолил, изоксазолил, тиазолил, бензотиазолил, имидазолил, бензимидазолил, [1,2,4]триазоло[1,5-a]-пиримидинил, тетразолил, пиридинил, хинолинил, изохинолинил, фталазинил, пиримидинил или пиразинил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей; или Z обозначает -Z¹-Z² или -Z¹-C(O)-Z² и любой из этих фрагментов необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

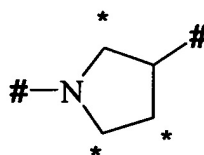
Фрагмент Z¹ обозначает двухвалентный радикал, образованный из арильной, C₃-C₇-гетероциклоалкильной или гетероарильной группы и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей. Обычно фрагмент Z¹ обозначает двухвалентный радикал, образованный из фенильной, пирролидинильной, пиперазинильной, пиразолильной, тиазолильной, триазолильной, тетразолильной или пиридинильной группы и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей. Типичные значения фрагмента Z¹ включают группы формулы (Za), (Zb), (Zc), (Zd), (Ze), (Zf), (Zg), (Zh), (Zj) и (Zk):



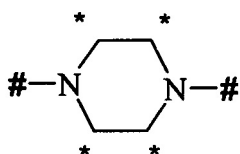
(Za)



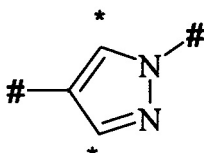
(Zb)



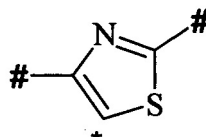
(Zc)



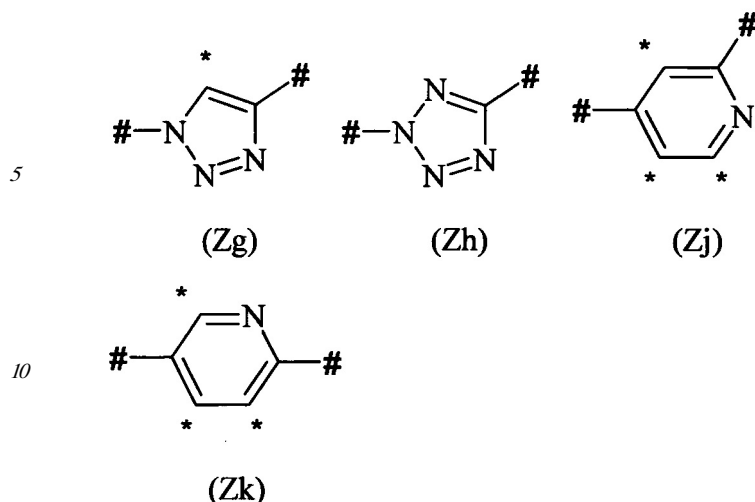
(Zd)



(Ze)



(Zf)



в которой

15 символы # обозначают положения присоединения фрагмента Z^1 к остальной части молекулы; и

знаки звездочек (*) означают положения присоединения необязательных заместителей.

Дополнительные значения фрагмента Z^1 включают группы формулы (Za), (Zc), (Ze),
20 (Zf), (Zg), (Zh) и (Zj), представленные выше.

Фрагмент Z^2 обозначает арил, C_3 - C_7 гетероциклоалкил, C_3 - C_7 гетероциклоалкенил или гетероарил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей. Обычно Z^2 обозначает фенил, пирролидинил, оксазолидинил,
25 имидазолидинил, морфолинил, имидазолинил, тиазолил, имидазолил, тетразолил или пиридинил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Примеры необязательных заместителей, которые могут содержаться во фрагменте Z, Z^1 или Z^2 , включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из группы,
30 включающей галоген, цианогруппу, нитрогруппу, C_1 - C_6 -алкил, трифторметил, оксогруппу, гидроксигруппу, гидрокси(C_1 - C_6)алкил, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, C_1 - C_3 -алкилендиоксигруппу, C_1 - C_6 -алкилтиогруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, аминогруппу,
35 C_1 - C_6 -алкиламиногруппу, ди(C_1 - C_6)алкиламиногруппу, ди(C_1 - C_6)алкиламино(C_1 - C_6)алкил, C_2 - C_6 -алкилкарбониламиногруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфониламиногруппу, формил, C_2 - C_6 -алкилкарбонил, карбоксигруппу, C_2 - C_6 -алкоксикарбонил, аминокарбонил, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил,
40 ди(C_1 - C_6)алкиламинокарбонил, аминосульфонил, C_1 - C_6 -алкиламиносульфонил, ди(C_1 - C_6)алкиламиносульфонил, аминокарбониламиногруппу и гидразинокарбонил.

Примеры предпочтительных заместителей для фрагмента Z, Z^1 или Z^2 , включают фтор, хлор, бром, цианогруппу, нитрогруппу, метил, этил, изопропил, трифторметил,
45 оксогруппу, гидроксигруппу, гидроксиметил, метоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, метилендиоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфинил, метилсульфонил, аминогруппу, метиламиногруппу, трет-бутиламиногруппу, диметиламиногруппу, диметиламинометил, диметиламиноэтил, ацетиламиногруппу, метилсульфониламиногруппу, формил, ацетил, карбоксигруппу, метоксикарбонил,

трет-бутоксикарбонил, аминокарбонил, метиламинокарбонил, диметиламинокарбонил, аминосульфонил, метиламиносульфонил, диметиламиносульфонил, аминокарбониламиногруппу и гидразинокарбонил.

Типичные значения Z^2 включают фенил, гидроксифенил, оксопирролидинил, диоксопирролидинил, (гидрокси)(оксо)пирролидинил, (амино)(оксо)пирролидинил, (оксо)оксазолидинил, оксоимидазолидинил, морфолинил, имидазолинил, метилтиазолил, формилтиазолил, имидазолил, тетразолил и пиридинил.

Выбранные значения Z^2 включают оксопирролидинил и (оксо)оксазолидинил. В одном варианте осуществления Z^2 обозначает оксопирролидинил. В другом варианте осуществления Z^2 обозначает (оксо)оксазолидинил.

Типичные значения Z включают водород, фтор, трифторметил, метил, этил, н-пропил, изопропил, изобутил, трет-бутил, циклопропил, циклопентил, циклогексил, оксоциклогексил, фенил, бромфенил, цианофенил, нитрофенил, метоксифенил, дифторметоксифенил, трифторметоксифенил, метилendioксифенил, метилсульфонилфенил, диметиламинофенил, ацетиламинофенил, метилсульфониламинофенил, карбоксифенил, аминокарбонилфенил, метиламинокарбонилфенил, диметиламинокарбонилфенил, аминокарбониламинофенил, тетрагидрофуранил, оксопирролидинил, диметиламинопирролидинил, трет-бутоксикарбонилпирролидинил, индолинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, этилпиперидинил, трет-бутоксикарбонилпиперидинил, аминокарбонилпиперидинил, 2-оксо-3,4-дигидрохинолинил, морфолинил, азоканил, оксотиазолинил, фурил, гидроксиметилфурил, тиенил, метилпиразолил, диметилпиразолил, 4,5,6,7-тетрагидроиндазолил, бензоксазолил, метилизоксазолил, диметилизоксазолил, метилтиазолил, аминотиазолил, бензотиазолил, метилбензотиазолил, аминобензотиазолил, имидазолил, метилимидазолил, метилбензимидазолил, диметил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинил, диметиламиноэтилтетразолил, пиридинил, фторпиридинил, хлорпиридинил, цианопиридинил, метилпиримидинил, (циано)-(метил)пиридинил, трифторметилпиридинил, оксопиридинил, метоксипиридинил, метилсульфонилпиридинил, диметиламинометилпиридинил, ацетиламинопиридинил, карбоксипиридинил, метоксикарбонилпиридинил, аминокарбонилпиридинил, (аминокарбонил)(фтор)-пиридинил, метиламинокарбонилпиридинил, диметиламинокарбонилпиридинил, гидразинокарбонилпиридинил, хинолинил, изохинолинил, (метил)(оксо)фталазинил, пиримидинил, пиразинил, оксопирролидинилфенил, диоксопирролидинилфенил, (гидрокси)(оксо)пирролидинилфенил, (амино)(оксо)пирролидинилфенил, (оксо)оксазолидинилфенил, оксоимидазолидинилфенил, имидазолидинилфенил, метилтиазолилфенил, формилтиазолилфенил, имидазолилфенил, тетразолилфенил, фенилпирролидинил, гидроксифенилпиперазинил, (метил)-(фенил)пиразолил, оксоимидазолидинилтиазолил, гидроксифенилтриазолил, морфолинилтетразолил, оксопирролидинилпиридинил, (оксо)оксазолидинилпиридинил, оксоимидазолидинилпиридинил, пиридинилтиазолил, пиридинилтетразолил и морфолинилкарбонилфенил.

Предпочтительные значения Z включают водород, метил, метилсульфонилфенил, пиридинил, метилсульфонилпиридинил, оксопирролидинилфенил, (гидрокси)(оксо)пирролидинилфенил и (оксо)оксазолидинилфенил. В первом варианте осуществления Z обозначает водород. Во втором варианте осуществления Z обозначает метил. В третьем варианте осуществления Z обозначает метилсульфонилфенил. В одном

воплощении этого варианта осуществления Z обозначает 3-(метилсульфонил)фенил. В другом воплощении этого варианта осуществления Z обозначает 4-(метилсульфонил)фенил. В четвертом варианте осуществления Z обозначает пиридинил. В одном воплощении этого варианта осуществления Z обозначает пиридин-4-ил. В пятом варианте осуществления Z обозначает оксопирролидинилфенил. В одном воплощении этого варианта осуществления Z обозначает 3-(2-оксопирролидин-1-ил)фенил. В шестом варианте осуществления Z обозначает (гидрокси)(оксо)пирролидинилфенил. В одном воплощении этого варианта осуществления Z обозначает 3-(3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)фенил. В другом воплощении этого варианта осуществления Z обозначает 3-(4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)фенил. В седьмом варианте осуществления Z обозначает (оксо)оксазолидинилфенил. В одном воплощении этого варианта осуществления Z обозначает 3-(2-оксооксазолидинил-3-ил)фенил. В восьмом варианте осуществления Z обозначает метилсульфонилпиридинил.

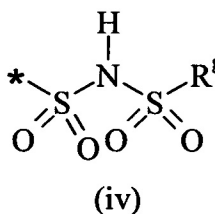
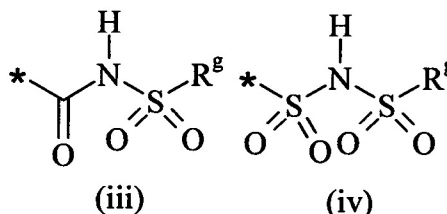
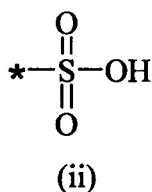
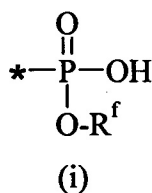
Предпочтительные значения Z включают водород и метил.

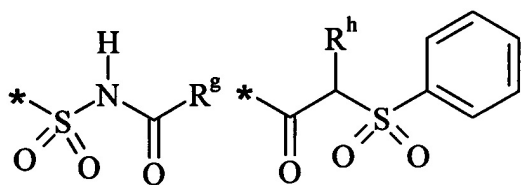
Предпочтительно, если R^1 и R^2 независимо обозначают водород, галоген, цианогруппу, трифторметил или $-\text{CO}_2\text{R}^d$; или C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкинил, арил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкенил, гетероарил, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкиларил-, гетероарил- $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ гетероциклоалкил-, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкилгетероарил-, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкил(C_1 - C_6)алкилгетероарил-, $(\text{C}_4\text{-C}_7)$ циклоалкенилгетероарил-, $(\text{C}_4\text{-C}_9)$ бициклоалкилгетероарил-, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ гетероциклоалкилгетероарил-, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкилгетероарил-, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ гетероциклоалкенилгетероарил-, $(\text{C}_4\text{-C}_9)$ гетеробициклоалкилгетероарил- или $(\text{C}_4\text{-C}_9)$ спирогетероциклоалкилгетероарил- и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Примеры необязательных заместителей, которые могут содержаться в R^1 или R^2 , включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из группы, включающей галоген, галоген(C_1 - C_6)алкил, цианогруппу, циано(C_1 - C_6)алкил, нитрогруппу, нитро(C_1 - C_6)алкил, C_1 - C_6 -алкил, дифторметил, трифторметил, дифторэтил, трифторэтил, C_2 - C_6 -алкенил, гидроксигруппу, гидрокси(C_1 - C_6)алкил, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбокси(C_3 - C_7)циклоалкилоксигруппу, C_1 - C_3 -алкилендиоксигруппу, C_1 - C_6 -алкокси(C_1 - C_6)алкил, C_1 - C_6 -алкилтиогруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, $(\text{C}_1$ - C_6)алкилсульфонил(C_1 - C_6)алкил, оксогруппу, аминогруппу, amino(C_1 - C_6)алкил, C_1 - C_6 -алкиламиногруппу, ди(C_1 - C_6)алкиламиногруппу, гидрокси(C_1 - C_6)алкиламиногруппу, C_1 - C_6 -алкоксиаминогруппу, $(\text{C}_1$ - C_6)алкокси(C_1 - C_6)алкиламиногруппу, $[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкокси}](\text{гидрокси})$ $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкиламиногруппу}$, $[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкилтио}](\text{гидрокси})(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкиламиногруппу}$, N- $[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкил}]\text{-N-}[\text{гидрокси}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкил}]\text{аминогруппу}$, ди($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкиламино($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкиламиногруппу, N- $[\text{ди}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкиламино}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкил}]\text{-N-}[\text{гидрокси}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкил}]\text{аминогруппу}$, гидрокси($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкил- $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкиламиногруппу, (гидрокси) $[(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{циклоалкил}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкил}]\text{аминогруппу}$, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ гетероциклоалкил($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкиламиногруппу,

оксо(С₃-С₇)гетероциклоалкил(С₁-С₆)алкиламиногруппу, (С₁-С₆)алкилгетероариламиногруппу, гетероарил (С₁-С₆)алкиламиногруппу, (С₁-С₆)алкилгетероарил(С₁-С₆)алкиламиногруппу, С₂-С₆-алкилкарбониламиногруппу, N-[(С₁-С₆)алкил]-N-[(С₂-С₆)алкилкарбонил]аминогруппу, (С₂-С₆)алкилкарбониламино(С₁-С₆)алкил, С₃-С₆-алкенилкарбониламиногруппу, бис[(С₃-С₆)алкенилкарбонил]аминогруппу, N-[(С₁-С₆)алкил]-N-[(С₃-С₇)циклоалкилкарбонил]аминогруппу, С₂-С₆-алкоксикарбониламиногруппу, С₂-С₆-алкоксикарбонил(С₁-С₆)алкиламиногруппу, С₁-С₆-алкиламинокарбониламиногруппу, С₁-С₆-алкилсульфониламиногруппу, N-[(С₁-С₆)алкил]-N-[(С₁-С₆)алкилсульфонил]аминогруппу, бис[(С₁-С₆)алкилсульфонил]аминогруппу, N-[(С₁-С₆)алкил]-N-[карбокси(С₁-С₆)алкил]аминогруппу, карбокси(С₃-С₇)циклоалкиламиногруппу, карбокси-(С₃-С₇)циклоалкил(С₁-С₆)алкиламиногруппу, формил, С₂-С₆-алкилкарбонил, (С₃-С₇)циклоалкилкарбонил, фенилкарбонил, (С₂-С₆)алкилкарбонилокси(С₁-С₆)алкил, карбоксигруппу, карбокси(С₁-С₆)алкил, С₂-С₆-алкоксикарбонил, С₂-С₆-алкоксикарбонил(С₁-С₆)алкил, морфолинил(С₁-С₆)алкоксикарбонил, С₂-С₆-алкоксикарбонилметиленидил, изостер карбоновой кислоты или пролекарственный фрагмент Ω, -(С₁-С₆)алкил-Ω, аминокарбонил, С₁-С₆-алкиламинокарбонил, гидроксид(С₁-С₆)алкиламинокарбонил, ди(С₁-С₆)алкиламинокарбонил, аминокарбонил(С₁-С₆)алкил, аминосульфони, ди(С₁-С₆)алкиламиносульфони, (С₁-С₆)алкилсульфоксиминил и [(С₁-С₆)алкил][N-(С₁-С₆)алкил]-сульфоксиминил.

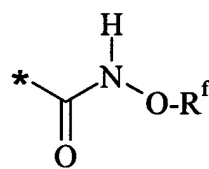
Выражение "изостер карбоновой кислоты или пролекарственный фрагмент" означает любую функциональную группу, структура которой отличается от структуры фрагмента карбоновой кислоты, которую биологическая система распознает, как сходную с фрагментом карбоновой кислоты, и, таким образом, она способна имитировать фрагмент карбоновой кислоты или легко преобразовываться биологической системой во фрагмент карбоновой кислоты *in vivo*. Краткий обзор некоторых обычных изостеров карбоновых кислот приведен в публикации N.A. Meanwell в J. Med. Chem., 2011, 54, 2529-2591 (в частности, см. фиг. 25 и 26). Альтернативный изостер карбоновой кислоты описан в публикации N Pemberton et al. in ACS Med. Chem. Lett., 2012, 3, 574-578. Типичные примеры подходящих изостеров карбоновых кислот или пролекарственных фрагментов, представленных с помощью Ω, включают функциональные группы формул (i)-(xliv):



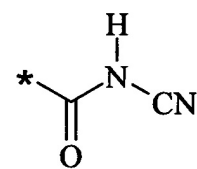


(v)

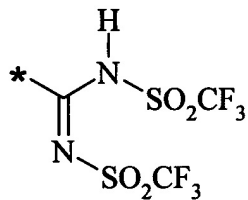
(vi)



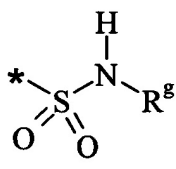
(vii)



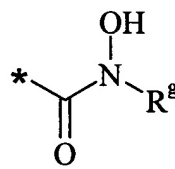
(viii)



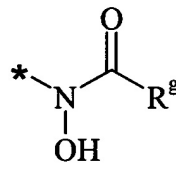
(ix)



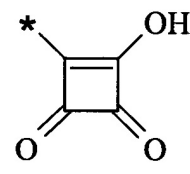
(x)



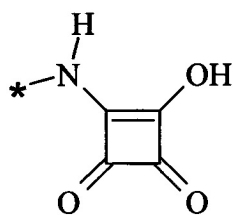
(xi)



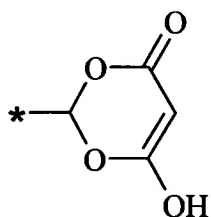
(xii)



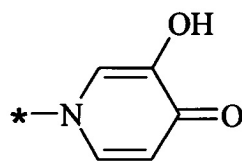
(xiii)



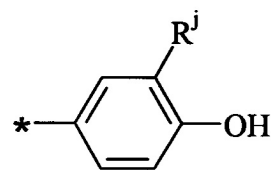
(xiv)



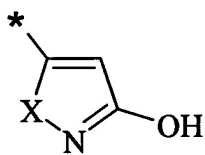
(xv)



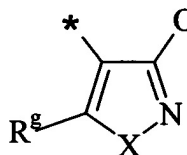
(xvi)



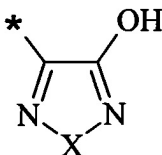
(xvii)



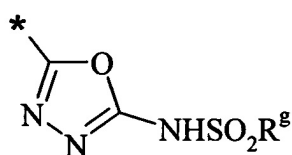
(xviii)



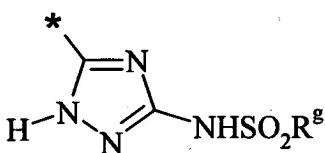
(xix)



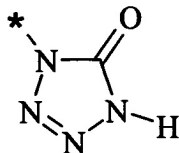
(xx)



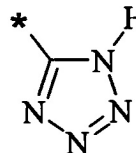
(xxi)



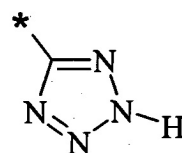
(xxii)



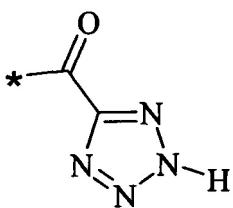
(xxiii)



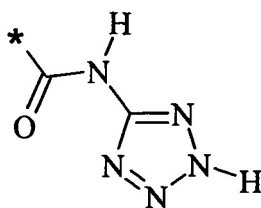
(xxiv)



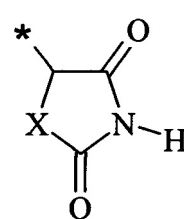
(xxv)



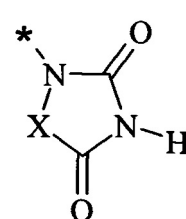
(xxvi)



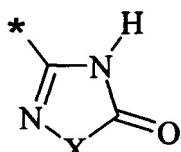
(xxvii)



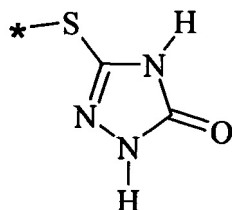
(xxviii)



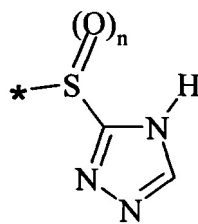
(xxix)



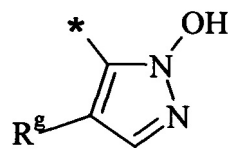
(xxx)



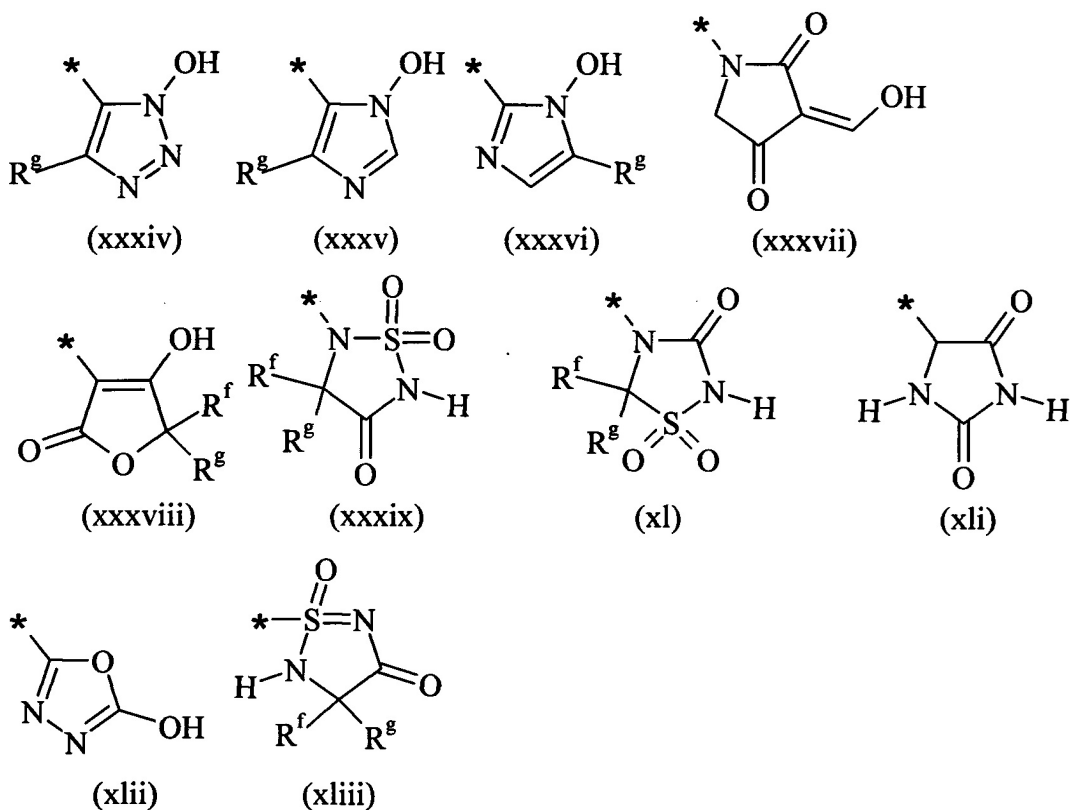
(xxxi)



(xxxii)



(xxxiii)



в которых

знак звездочки (*) обозначает положение присоединения к остальной части молекулы;
n равно 0, 1 или 2;

X обозначает кислород или серу;

R^f обозначает водород, C₁-C₆-алкил или -CH₂CH(OH)CH₂OH;

R^g обозначает C₁-C₆-алкил, трифторметил, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃ или -CF₂CF₃;

R^h обозначает водород, цианогруппу или -CO₂R^d, где R^d является таким, как
определено выше; и

R^j обозначает водород или галоген.

В одном варианте осуществления n равно 0. В другом варианте осуществления n равно 1. В другом варианте осуществления n равно 2.

В одном варианте осуществления X обозначает кислород. В другом варианте осуществления X обозначает серу.

В одном варианте осуществления R^f обозначает водород. В другом варианте осуществления R^f обозначает C₁-C₆-алкил, предпочтительно метил. В другом варианте осуществления R^f обозначает -CH₂CH(OH)CH₂OH.

В одном варианте осуществления R^g обозначает C₁-C₆-алкил, предпочтительно метил. В другом варианте осуществления R^g обозначает трифторметил, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃ или -CF₂CF₃. В первом воплощении этого варианта осуществления R^g обозначает трифторметил. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^g обозначает -CH₂CH₂F. В третьем воплощении этого варианта осуществления R^g

обозначает $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$. В четвертом воплощении этого варианта осуществления R^g обозначает $-\text{CH}_2\text{CF}_3$. В пятом воплощении этого варианта осуществления R^g обозначает $-\text{CF}_2\text{CF}_3$.

В одном варианте осуществления R^h обозначает водород. В другом варианте осуществления R^h обозначает цианогруппу. В другом варианте осуществления R^h обозначает $-\text{CO}_2\text{R}^d$, предпочтительно метоксикарбонил.

В одном варианте осуществления R^j обозначает водород. В другом варианте осуществления R^j обозначает галоген, предпочтительно хлор.

В выбранном варианте осуществления Ω обозначает тетразолил, предпочтительно присоединенный через атом С тетразолильный фрагмент формулы (xxiv) или (xxv), представленной выше, предпочтительно группу формулы (xxiv), представленной выше.

В другом варианте осуществления Ω обозначает C_1 - C_6 -алкилсульфонаминокарбонил, т.е. фрагмент формулы (iii), представленной выше, в которой R^g обозначает C_1 - C_6 -алкил.

В другом варианте осуществления Ω обозначает C_1 - C_6 -алкиламиносульфонил, т.е. фрагмент формулы (x), представленной выше, в которой R^g обозначает C_1 - C_6 -алкил.

В другом варианте осуществления Ω обозначает $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилкарбониламиносульфонил, т.е. фрагмент формулы (v), представленной выше, в которой R^g обозначает C_1 - C_6 -алкил.

Подходящие примеры необязательных заместителей, которые могут содержаться в R^1 или R^2 , включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из группы, включающей C_1 - C_6 -алкил.

Примеры предпочтительных заместителей для R^1 или R^2 включают фтор, хлор, бром, фторметил, фторизопропил, цианогруппу, цианоэтил, нитрогруппу, нитрометил, метил, этил, изопропил, изобутил, трет-бутил, дифторметил, трифторметил, дифторэтил, трифторэтил, этенил, гидроксигруппу, гидроксиметил, гидроксиизопропил, метоксигруппу, изопропоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбоксициклобутилоксигруппу, метилendioксигруппу, этиленedioксигруппу, метоксиметил, метоксиэтил, метилтиогруппу, метилсульфинил, метилсульфонил, метилсульфонилэтил, оксогруппу, аминогруппу, аминометил, аминоизопропил, метиламиногруппу, этиламиногруппу, диметиламиногруппу, гидроксиэтиламиногруппу, гидроксипропиламиногруппу, (гидрокси)(метил)пропиламиногруппу, метоксиаминогруппу, метоксиэтиламиногруппу, (гидрокси)-(метокси)(метил)пропиламиногруппу, (гидрокси)(метилтио)бутиламиногруппу, N-(гидроксиэтил)-N-(метил)аминогруппу, диметиламиноэтиламиногруппу, (диметиламино)(метил)пропиламиногруппу, N-(диметиламиноэтил)-N-(гидроксиэтил)аминогруппу, гидроксиметилциклопентиламиногруппу, гидроксициклобутилметиламиногруппу, (циклопропил)(гидрокси)пропиламиногруппу, морфолинилэтиламиногруппу, оксопирролидинилметиламиногруппу, этилоксадиазолиламиногруппу, метилтиадиазолиламиногруппу, тиазолилметиламиногруппу, тиазолилэтиламиногруппу, пиримидинилметиламиногруппу, метилпиразолилметиламиногруппу, ацетиламиногруппу, N-ацетил-N-метиламиногруппу, N-изопропилкарбонил-N-

метиламиногруппу, ацетиламинометил, этиленкарбониламиногруппу, бис (этиленкарбонил)аминогруппу, N-циклопропилкарбонил-N-метиламиногруппу, метоксикарбониламиногруппу, этоксикарбониламиногруппу, трет-бутоксикарбониламиногруппу, метоксикарбонилэтиламиногруппу, этиламинокарбониламиногруппу, бутиламинокарбониламиногруппу, метилсульфониламиногруппу, N-метил-N-(метилсульфонил)аминогруппу, бис (метилсульфонил)аминогруппу, N-(карбоксиметил)-N-метиламиногруппу, N-(карбоксиэтил)-N-метиламиногруппу, карбоксициклопентиламиногруппу, карбоксициклопропилметиламиногруппу, формил, ацетил, изопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, фенилкарбонил, ацетоксиизопропил, карбоксигруппу, карбоксиметил, карбоксиэтил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, н-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, метоксикарбонилметил, этоксикарбонилметил, этоксикарбонилэтил, морфолинилэтоксикарбонил, этоксикарбонилметилендил, метилсульфониламинокарбонил, ацетиламиносульфонил, метоксиаминокарбонил, тетразолил, тетразолилметил, гидроксиоксадиазолил, аминокарбонил, метиламинокарбонил, гидроксиэтиламинокарбонил, диметиламинокарбонил, аминокарбонилметил, аминосульфони́л, метиламиносульфони́л, диметиламиносульфони́л, метилсульфоксиминил и (метил)(N-метил)сульфоксиминил.

Типичные примеры предпочтительных заместителей для R^1 или R^2 включают метил.

Обычно R^1 обозначает водород, галоген, цианогруппу или $-CO_2R^d$; или C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкинил, арил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкенил, гетероарил, (C_3 - C_7)гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкиларил-, гетероарил(C_3 - C_7)гетероциклоалкил-, (C_3 - C_7)циклоалкилгетероарил-, (C_3 - C_7)циклоалкил(C_1 - C_6)алкилгетероарил-, (C_4 - C_7)циклоалкенилгетероарил-, (C_4 - C_9)бициклоалкилгетероарил-, (C_3 - C_7)гетероциклоалкилгетероарил-, (C_3 - C_7)гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкилгетероарил-, (C_3 - C_7)гетероциклоалкенилгетероарил-, (C_4 - C_9)гетеробициклоалкилгетероарил- или (C_4 - C_9)спирогетероциклоалкилгетероарил- и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Предпочтительно, если R^1 обозначает галоген, цианогруппу или $-CO_2R^d$; или C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкинил, арил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкенил, гетероарил, (C_3 - C_7)гетероциклоалкил-(C_1 - C_6)алкиларил-, гетероарил(C_3 - C_7)гетероциклоалкил-, (C_3 - C_7)циклоалкилгетероарил-, (C_3 - C_7)циклоалкил(C_1 - C_6)алкилгетероарил-, (C_4 - C_7)циклоалкенилгетероарил-, (C_4 - C_9)бициклоалкилгетероарил-, (C_3 - C_7)гетероциклоалкилгетероарил-, (C_3 - C_7)гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкилгетероарил-, (C_3 - C_7)гетероциклоалкенилгетероарил-, (C_4 - C_9)гетеробициклоалкилгетероарил- или (C_4 - C_9)спирогетероциклоалкилгетероарил- и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Обычно R^1 обозначает галоген или цианогруппу; или C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкинил, арил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкенил, гетероарил, (C_3 - C_7)гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкиларил-, гетероарил(C_3 - C_7)гетероциклоалкил-, (C_3 - C_7)циклоалкилгетероарил-, (C_3 - C_7)циклоалкил-(C_1 - C_6)алкилгетероарил-,

(C₄-C₇)циклоалкенилгетероарил-, (C₄-C₉)бициклоалкилгетероарил-,
 (C₃-C₇)гетероциклоалкилгетероарил-, (C₃-C₇)гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкилгетероарил-,
 (C₃-C₇)гетероциклоалкенилгетероарил-, (C₄-C₉)гетеробициклоалкилгетероарил- или
 5 (C₄-C₉)спирогетероциклоалкилгетероарил- и любая из этих групп необязательно может
 содержать один или большее количество заместителей.

Чаще R¹ обозначает галоген; или R¹ обозначает гетероарил и эта группа
 необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

10 В первом варианте осуществления R¹ обозначает водород.

Во втором варианте осуществления R¹ обозначает галоген. В одном воплощении
 этого варианта осуществления R¹ обозначает бром.

В третьем варианте осуществления R¹ обозначает цианогруппу.

15 В четвертом варианте осуществления R¹ обозначает -CO₂R^d.

В пятом варианте осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный
 C₁-C₆-алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R¹ обозначает
 необязательно замещенный этил.

20 В шестом варианте осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный
 C₂-C₆-алкинил. В одном воплощении этого варианта осуществления R¹ обозначает
 необязательно замещенный бутинил.

В седьмом варианте осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный арил.
 25 В одном воплощении этого варианта осуществления R¹ обозначает необязательно
 замещенный фенил.

В восьмом варианте осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный
 C₃-C₇-гетероциклоалкил.

30 В девятом варианте осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный
 C₃-C₇-гетероциклоалкенил.

В десятом варианте осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный
 гетероарил. В некоторых воплощениях этого варианта осуществления R¹ обозначает
 35 бензофурил, тиенил, индолил, пиразолил, индазолил, изоксазолил, тиазолил, имидазолил,
 пиридинил, хинолинил, пиридазинил, пиримидинил или пиразинил и любая из этих
 групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

В одиннадцатом варианте осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный
 40 (C₃-C₇)-гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкиларил-. В первом воплощении этого варианта
 осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный пирролидинилметилфенил-.
 Во втором воплощении этого варианта осуществления R¹ обозначает необязательно
 замещенный пиперазинилметилфенил-.

В двенадцатом варианте осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный
 45 гетероарил(C₃-C₇)-гетероциклоалкил-. В одном воплощении этого варианта
 осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный пиридинилпиперазинил-.

В тринадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный (C_3 - C_7)циклоалкилгетероарил-. В первом воплощении этого варианта осуществления

R^1 обозначает необязательно замещенный циклогексилпиразолил-. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный циклогексилпиридинил-. В третьем воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный циклопропилпиримидинил-. В четвертом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный циклобутилпиримидинил-. В пятом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный цикlopентилпиримидинил-. В шестом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный циклогексилпиримидинил-. В седьмом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный циклогексилпиразинил-.

В четырнадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный (C_4 - C_7)-циклоалкенилгетероарил-.

В пятнадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный (C_3 - C_7)-гетероциклоалкилгетероарил-. В первом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный пирролидинилпиридинил-.

Во втором воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный тетрагидропиранилпиридинил-. В третьем воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный пиперидинилпиридинил-. В четвертом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный пиперазинилпиридинил-. В пятом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный морфолинилпиридинил-. В шестом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный тиоморфолинилпиридинил-. В седьмом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный диазепанилпиридинил-. В восьмом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный оксетанилпиримидинил-. В девятом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный азетидинилпиримидинил-.

В десятом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный тетрагидрофуранилпиримидинил-. В одиннадцатом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный пирролидинилпиримидинил-. В двенадцатом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный тетрагидропиранилпиримидинил-. В тринадцатом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный пиперидинилпиримидинил-. В четырнадцатом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный пиперазинилпиримидинил-.

В пятнадцатом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный морфодинилпиримидинил-. В шестнадцатом воплощении этого варианта

осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный тиоморфолинилпиримидинил-.

В семнадцатом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный азепанилпиримидинил-. В восемнадцатом воплощении этого варианта

5 осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный оксазепанилпиримидинил-.

В девятнадцатом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный диазепанилпиримидинил-. В двадцатом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный

10 тиадизепанилпиримидинил-. В двадцать первом воплощении этого варианта

осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный оксетанилпиридинил-. В

двадцать втором воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный пиперидинилпиразинил-.

15 В шестнадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный (C_3-C_7) -гетероциклоалкил (C_1-C_6) алкилгетероарил-. В первом воплощении этого

варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный

морфолинилметилтиенил-. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный морфол инилэтилпиразолил-.

20 В семнадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный (C_3-C_7) -гетероциклоалкилгетероарил-.

В восемнадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный (C_4-C_9) -гетеробифидилоалкилгетероарил-.

25 В девятнадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный (C_4-C_9) -спирогетероциклоалкилгетероарил-.

В двадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный (C_3-C_7) циклоалкил (C_1-C_6) алкилгетероарил-. В одном воплощении этого варианта

30 осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный циклогексилметилпиримидинил-.

В двадцать первом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный (C_4-C_9) -бициклоалкилгетероарил-.

35 Предпочтительно, если R^1 обозначает водород, бром, цианогруппу или $-CO_2R^d$; или

этил, бутинил, фенил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, бензофурил, тиенил, индолил, пиразолил, индазолил, изоксазолил, тиазолил, имидазолил, пиридинил, хинолинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил,

40 пирролидинилметилфенил, пиперазинилметилфенил, пиридинилпиперазинил,

циклогексилпиразолил, циклогексилпиридинил, циклопропилпиримидинил,

циклобутилпиримидинил, циклопентилпиримидинил, циклогексилпиримидинил,

циклогексилпиразинил, циклогексилметилпиримидинил, циклогексенилпиридинил,

циклогексенилпиримидинил, бицикло[3.1.0]гексанилпиридинил, бицикло[3.1.0]

45 гексанилпиримидинил, бицикло[4.1.0]гептанилпиримидинил, бицикло[2.2.2]

октанилпиримидинил, пирролидинилпиридинил, тетрагидропиранилпиридинил,

пиперидинилпиридинил, пиперазинилпиридинил, морфолинилпиридинил,

тиоморфолинилпиридинил, диазепанилпиридинил, оксетанилпиримидинил,

азетидинилпиримидинил, тетрагидрофуранилпиримидинил, пирролидинилпиримидинил, тетрагидропиранилпиримидинил, пиперидинилпиримидинил, пиперазинилпиримидинил, гексагидро-[1,2,5]тиадиазол[2,3-*a*]пиразинилпиримидинил, морфолинилпиримидинил, тиоморфолинилпиримидинил, азепанилпиримидинил, оксазепанилпиримидинил, 5 диазепанилпиримидинил, тиадiazепанилпиримидинил, оксетанилпиридинил, пиперидинилпиразинил, морфолинилметилтиенил, морфолинилэтилпиразолил, 3-азабицикло[3.1.0]-гексанилпиридинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанилпиридазинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанилпиримидинил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1] гептанилпиримидинил, 3-азабицикло[3.1.1]гептанилпиримидинил, 3-азабицикло[4.1.0] 10 гептанилпиридинил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанилпиримидинил, 2-оксабицикло[2.2.2] октанилпиримидинил, 3-азабицикло[3.2.1]октанилпиримидинил, 8-азабицикло[3.2.1] октанилпиримидинил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанилпиримидинил, 3,6-диазабицикло [3.2.2]нонанилпиримидинил, 3-окса-7-азабицикло[3.3.1]-нонанилпиримидинил, 5-азаспиро [2.3]гексанилпиримидинил, 5-азаспиро[2.4]гептанилпиримидинил, 2-азаспиро[3.3] 15 гептанилпиримидинил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанилпиримидинил, 2-окса-6-азаспиро [3.4]октанилпиримидинил, 2-окса-6-азаспиро[3.5]нонанилпиримидинил, 2-окса-7- азаспиро[3.5]нонанилпиримидинил или 2,4,8-триазаспиро[4.5]деканилпиримидинил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

20 Иллюстративно R^1 обозначает бром; или R^1 обозначает пиразолил и эта группа необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Типичные примеры необязательных заместителей для R^1 включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из группы, включающей галоген, 25 галоген(C_1 - C_6)алкйл, цианогруппу, циано(C_1 - C_6)алкил, нитро(C_1 - C_6)алкил, C_1 - C_6 -алкил, трифторметил, трифторэтил, C_2 - C_6 -алкенил, гидроксигруппу, гидроксид(C_1 - C_6)алкил, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбокси(C_3 - C_7)циклоалкилоксигруппу, C_1 - C_6 -алкилтиогруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, (C_1 - C_6)алкилсульфонил(C_1 - C_6)алкил, 30 оксогруппу, аминогруппу, амино-(C_1 - C_6)алкил, C_1 - C_6 -алкиламиногруппу, ди(C_1 - C_6)алкиламиногруппу, (C_1 - C_6)алкокси(C_1 - C_6)алкиламиногруппу, N-[(C_1 - C_6)алкил] -N-[гидроксид(C_1 - C_6)алкил]аминогруппу, (C_2 - C_6)алкилкарбониламино(C_1 - C_6)алкил, C_1 - C_6 -алкилсульфониламиногруппу, N-[(C_1 - C_6)алкил]-N-[(C_1 - C_6)алкилсульфонил] 35 аминогруппу, бис[(C_1 - C_6)алкилсульфонил]аминогруппу, N-[(C_1 - C_6)алкил]-N-[карбокси(C_1 - C_6)алкил]аминогруппу, карбокси(C_3 - C_7)циклоалкиламиногруппу, карбокси(C_3 - C_7)циклоалкил(C_1 - C_6)алкиламиногруппу, формил, C_2 - C_6 -алкилкарбонил, (C_2 - C_6)алкилкарбонилокси(C_1 - C_6)алкил, карбоксигруппу, карбокси(C_1 - C_6)алкил, C_2 - C_6 -алкоксикарбонил, C_2 - C_6 -алкоксикарбонил(C_1 - C_6)алкил, морфолинил 40 (C_1 - C_6)алкоксикарбонил, C_2 - C_6 -алкоксикарбонилметилиденил, изостер карбоновой кислоты или пролекарственный фрагмент Ω , определенный в настоящем изобретении, -(C_1 - C_6)алкил- Ω , аминарбонил, аминорсульфонил, (C_1 - C_6)алкилсульфоксиминил и [(C_1 - C_6)алкил][N-(C_1 - C_6)алкил]сульфоксиминил.

45 Подходящие примеры необязательных заместителей для R^1 включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из группы, включающей C_1 - C_6 -алкил.

Типичные примеры предпочтительных заместителей для R^1 включают 1, 2 или 3

заместителя, независимо выбранные из группы, включающей фтор, хлор, фторметил, фторизопропил, цианогруппу, цианоэтил, нитрометил, метил, этил, изопропил, трифторметил, трифторэтил, этенил, гидроксигруппу, гидроксиметил, гидроксиизопропил, метоксигруппу, изопропоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбоксициклобутилоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфонил, метилсульфонилэтил, оксогруппу, аминогруппу, аминометил, аминоизопропил, метиламиногруппу, диметиламиногруппу, метоксиэтиламиногруппу, N-(гидроксиэтил)-N-(метил)аминогруппу, ацетиламинометил, метилсульфониламиногруппу, N-метил-N-(метилсульфонил)аминогруппу, бис(метилсульфонил)аминогруппу, N-(карбоксиэтил)-N-(метил)аминогруппу, карбоксициклопентиламиногруппу, карбоксициклопропилметиламиногруппу, формил, ацетил, ацетоксиизопропил, карбоксигруппу, карбоксиметил, карбоксиэтил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, н-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, метоксикарбонилметил, этоксикарбонилметил, этоксикарбонилэтил, морфолинилэтоксикарбонил, этоксикарбонилметилендил, метилсульфониламинокарбонил, ацетиламиносульфонил, метоксиаминокарбонил, тетразолил, тетразолилметил, гидроксикарбонил, аминакарбонил, аminosульфони́л, метилсульфоксиминил и (метил)(N-метил)сульфоксиминил.

Подходящие примеры предпочтительных заместителей для R^1 включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из группы, включающей метил.

В предпочтительном варианте осуществления R^1 замещен группой гидрокси(C_1 - C_6)алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 замещен группой гидроксиизопропил, предпочтительно 2-гидроксипроп-2-ил.

Выбранные значения R^1 включают водород, бром, цианогруппу, $-CO_2R^d$, метоксикарбонилэтил, этоксикарбонилэтил, гидроксипропил, хлорфенил, гидроксифенил, метилсульфонилфенил, аминометилфенил, аминоизопропилфенил, ацетиламинометилфенил, ацетилфенил, метоксикарбонилфенил, аминакарбонилфенил, аminosульфони́лфенил, ацетиламиносульфонилфенил, (метоксикарбонил)(метил)пирролидинил, оксопиперидинил, этоксикарбонилпиперидинил, метилсульфонилпиперазинил, морфолинил, метилсульфонил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, трет-бутоксикарбонил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, метоксикарбонилметил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, бензофурил, тиенил, индолил, пиразолил, метилпиразолил, диметилпиразолил, (метил)[N-метил-N-(метилсульфонил)амино]пиразолил, метилиндазолил, диметилизоксазолил, гидроксиизопропилтиазолил, метилимидазолил, диметилимидазолил, пиридинил, фторпиридинил, цианопиридинил, метилпиримидинил, (циано)(метил)пиридинил, диметилпиридинил, трифторметилпиридинил, этенилпиридинил, гидроксиизопропилпиридинил, метоксипиридинил, (метокси)(метил)пиридинил, изопропоксипиридинил, трифторэтоксипиридинил, (метил)-(трифторэтокси)пиридинил, метилсульфонилпиридинил, оксопиридинил, (метил)(оксо)-пиридинил, (диметил)(оксо)пиридинил, аминопиридинил, метиламинопиридинил, диметиламинопиридинил, метоксиэтиламинопиридинил, N-(гидроксиэтил)-N-(метил)аминопиридинил, метилсульфониламинопиридинил, [бис(метилсульфонил)амино]пиридинил, карбоксипиридинил, хинолинил, гидроксипиридазинил, пиримидинил, фторизопропилпиримидинил, гидроксиизопропилпиримидинил, метоксипиримидинил, карбоксициклобутилоксипиримидинил, метилтиопиримидинил, метилсульфонилпиримидинил, оксопиримидинил, аминопиримидинил,

диметиламинопиримидинил, метоксиэтиламинопиримидинил, N-(карбоксиэтил)-N-(метил)аминопиримидинил, карбоксициклопентиламинопиримидинил, карбоксициклопропилметиламинопиримидинил, ацетоксиизопропилпиримидинил, этоксикарбонилэтилпиримидинил, гидроксипиразинил, гидроксизопропилпиразинил,

5 пирролидинилметилфенил, пиперазинилметилфенил, пиридинилпиперазинил, карбоксициклогексилпиразол, карбоксициклогексилпиридинил, фторметилциклопропилпиримидинил, ацетиламинометилциклопропилпиримидинил, гидроксиклобутилпиримидинил, карбоксициклопентилпиримидинил, карбоксициклогексилпиримидинил, (карбокси)(метил)циклогексилпиримидинил,

10 (карбокси)(гидрокси)циклогексилпиримидинил, карбоксиметилциклогексилпиримидинил, этоксикарбонилциклогексилпиримидинил, (метоксикарбонил)(метил)-циклогексилпиримидинил, (этоксикарбонил)(метил)циклогексилпиримидинил, карбоксициклогексилпиразинил, карбоксициклогексиметилпиримидинил, карбоксициклогексенилпиридинил, карбоксициклогексенилпиримидинил,

15 этоксикарбонилциклогексенилпиримидинил, карбоксибицикло[3.1.0]гексанилпиридинил, карбоксибицикло[3.1.0]гексанилпиримидинил, этоксикарбонилбицикло[3.1.0]гексанилпиримидинил, карбоксибицикло[4.1.0]гептанилпиримидинил, карбоксибицикло[2.2.2]октанилпиримидинил, пирролидинилпиридинил, гидроксипирролидинилпиридинил, гидрокситетрагидропиранилпиридинил, пиперидинилпиридинил,

20 ацетилпиперидинилпиридинил, (карбокси)(метил)пиперидинилпиридинил, [(карбокси)(метил)-пиперидинил](фтор)пиридинил, [(карбокси)(метил)пиперидинил](хлор)пиридинил, пиперазинилпиридинил, (метил)(пиперазинил)пиридинил, цианоэтилпиперазинилпиридинил, трифторэтилпиперазинилпиридинил, метилсульфонилпиперазинилпиридинил, метилсульфонилэтилпиперазинилпиридинил,

25 оксопиперазинилпиридинил, ацетилпиперазинилпиридинил, (трет-бутоксикарбонилпиперазинил)(метил)пиридинил, карбоксиметилпиперазинилпиридинил, карбоксиэтилпиперазинилпиридинил, этоксикарбонилметилпиперазинилпиридинил, этоксикарбонилэтилпиперазинилпиридинил, морфолинилпиридинил, тиоморфолинилпиридинил, оксотиоморфолинилпиридинил,

30 диоксотиоморфолинилпиридинил, оксодиазепанилпиридинил, фтороксетанилпиримидинил, гидроксиксетанилпиримидинил, гидроксизетидинилпиримидинил, (гидрокси)(метил)азетидинилпиримидинил, карбоксизетидинилпиримидинил, (трет-бутоксикарбонил)(гидрокси)азетидинилпиримидинил, тетразолилазетидинилпиримидинил,

35 гидрокситетрагидрофуранилпиримидинил, гидроксипирролидинилпиримидинил, карбоксипирролидинилпиримидинил, (карбокси)(метил)пирролидинилпиримидинил, карбоксиметилпирролидинилпиримидинил, этоксикарбонилпирролидинилпиримидинил, фтортетрагидропиранилпиримидинил, гидрокситетрагидропиранилпиримидинил, дифторпиперидинилпиримидинил, (циано)(метил)пиперидинилпиримидинил, (гидрокси)

40 (нитрометил)пиперидинилпиримидинил, (гидрокси)(метил)пиперидинилпиримидинил, (гидрокси)(трифторметил)-пиперидинилпиримидинил, (гидроксиметил)(метил)пиперидинилпиримидинил, метил-сульфонилпиперидинилпиримидинил, оксопиперидинилпиримидинил, (формил)(метил)-пиперидинилпиримидинил, карбоксипиперидинилпиримидинил, (карбокси)(фтор)пиперидинилпиримидинил,

45 (карбокси)(метил)пиперидинилпиримидинил, (карбокси)(этил)пиперидинилпиримидинил, (карбокси)(трифторметил)пиперидинилпиримидинил, (карбокси)(гидрокси)-пиперидинилпиримидинил, (карбокси)(гидроксиметил)пиперидинилпиримидинил, (карбокси)-(метокси)пиперидинилпиримидинил, (амино)(карбокси)

пиперидинилпиримидинил, карбоксиметилпиперидинилпиримидинил,
 метоксикарбонилпиперидинилпиримидинил, этоксикарбонилпиперидинилпиримидинил,
 (этоксикарбонил)(фтор)пиперидинилпиримидинил, (метоксикарбонил)(метил)
 пиперидинилпиримидинил, (этил)(метоксикарбонил)пиперидинилпиримидинил,
 5 (изопропил)(метоксикарбонил)пиперидинилпиримидинил, (этоксикарбонил)-(метил)
 пиперидинилпиримидинил, (н-бутоксикарбонил)(метил)пиперидинилпиримидинил,
 (этоксикарбонил)(трифторметил)пиперидинилпиримидинил, (этоксикарбонил)-
 (гидроксиметил)пиперидинилпиримидинил, (метокси)(метоксикарбонил)
 пиперидинилпиримидинил, (карбокси)(метоксикарбонил)пиперидинилпиримидинил,
 10 (метил)-(морфолинилэтоксикарбонил)пиперидинилпиримидинил,
 этоксикарбонилметилпиперидинилпиримидинил,
 метилсульфониламинокарбонилпиперидинилпиримидинил,
 ацетиламиносульфонилпиперидинилпиримидинил,
 метоксиаминокарбонилпиперидинилпиримидинил, тетразолилпиперидинилпиримидинил,
 15 гидроксидиазолилпиперидинилпиримидинил,
 аминотетразолилпиперидинилпиримидинил, пиперазинилпиримидинил,
 метилсульфонилпиперазинилпиримидинил, оксопиперазинилпиримидинил,
 карбоксипиперазинилпиримидинил, карбоксиэтилпиперазинилпиримидинил, трет-
 буюксикарбонилпиперазинилпиримидинил, тетразолилметилпиперазинилпиримидинил,
 20 триоксогексагидро-[1,2,5]тиадиазоло[2,3-а]пиперазинилпиримидинил,
 морфолинилпиримидинил, диметилморфолинилпиримидинил,
 гидроксиметилморфолинилпиримидинил, карбоксиморфолинилпиримидинил, (карбокси)
 (метил)морфолинилпиримидинил, карбоксиметилморфолинилпиримидинил,
 тиоморфолинилпиримидинил, диоксотиоморфолинилпиримидинил,
 25 карбоксиазепанилпиримидинил, карбоксиоксазепанилпиримидинил,
 оксоазазепанилпиримидинил, (оксоазазепанил)(трифторметил)пиримидинил,
 (оксоазазепанил)(метокси)пиримидинил, (метил)(оксо)азазепанилпиримидинил,
 диоксотиазазепанилпиримидинил, гидроксидиазепанилпиперазинил, (карбокси)(метил)
 пиперидинилпиперазинил, (этоксикарбонил)(метил)пиперидинилпиперазинил,
 30 морфолинилметилтиенил, морфолинилэтилпиперазинил, карбокси-3-азабицикло[3.1.0]
 гексанилпиперидинил, карбокси-3-азабицикло[3.1.0]гексанилпипидазинил, карбокси-3-
 азабицикло[3.1.0]гексанилпиримидинил, (карбокси)(метил)-3-азабицикло[3.1.0]
 гексанилпиримидинил, метоксикарбонил-3-азабицикло[3.1.0]гексанилпиримидинил,
 этоксикарбонил-3-азабицикло[3.1.0]гексанилпиримидинил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]
 35 гептанилпиримидинил, карбокси-2-окса-5-азабицикло-[2.2.1]гептанилпиримидинил,
 карбокси-3-азабицикло[3.1.1]гептанилпиримидинил, карбокси-3-азабицикло[4.1.0]
 гептанилпиримидинил, карбокси-3-азабицикло[4.1.0]гептанилпиримидинил,
 метоксикарбонил-3-азабицикло[4.1.0]гептанилпиримидинил, этоксикарбонил-3-
 азабицикло-[4.1.0]гептанилпиримидинил, (гидрокси)(метил)(оксо)-2-оксабицикло[2.2.2]
 40 октанилпиримидинил, карбокси-3-азабицикло[3.2.1]октанилпиримидинил,
 метоксикарбонил-3-азабицикло[3.2.1]октанилпиримидинил, оксо-8-азабицикло[3.2.1]
 октанилпиримидинил, этоксикарбонилметилиден-8-азабицикло[3.2.1]
 октанилпиримидинил, 3-окса-8-азабицикло-[3.2.1]октанилпиримидинил, оксо-3,6-
 диазабицикло[3.2.2]нонанилпиримидинил, карбокси-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]
 45 нонанилпиримидинил, карбокси-5-азаспиро[2.3]гексанилпиримидинил, (карбокси)
 (метил)-5-азаспиро[2.3]гексанилпиримидинил, карбокси-5-азаспиро[2.4]
 гептанилпиримидинил, карбокси-2-азаспиро[3.3]гептанилпиримидинил, 2-окса-6-
 азаспиро[3.3]гептанилпиримидинил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанилпиримидинил, 2-

окса-6-азаспиро[3.5]нонанилпиримидинил, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанилпиримидинил и (диоксо)(метил)-2,4,8-триазаспиро[4.5]деканилпиримидинил.

Иллюстративные значения R^1 включают бром и метилпиразолил.

Предпочтительным значением R^1 является метилпиразолил.

В предпочтительном варианте осуществления R^2 обозначает водород.

Предпочтительно, если R^3 обозначает водород или метил.

В первом варианте осуществления R^3 обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^3 обозначает C_1 - C_6 -алкил, предпочтительно метил.

Предпочтительно, если R^4 обозначает водород или метил.

В первом варианте осуществления R^4 обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^4 обозначает C_1 - C_6 -алкил, предпочтительно метил.

Предпочтительно, если R^5 обозначает водород, метил или этил.

В первом варианте осуществления R^5 обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^5 обозначает C_1 - C_6 -алкил, предпочтительно метил или этил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает метил. В другом воплощении этого варианта осуществления R^5 обозначает этил.

Типичные примеры подходящих заместителей для R^a , R^b , R^c , R^d или R^e , или гетероциклического фрагмента $-NR^bR^c$, включают галоген, C_1 - C_6 -алкил,

C_1 - C_6 -алкоксигруппу, диформетоксигруппу, трифторметоксигруппу, C_1 - C_6 -алкокси(C_1 - C_6)алкил, C_1 - C_6 -алкилтиогруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, гидроксигруппу, гидрокси(C_1 - C_6)алкил, амино(C_1 - C_6)алкил, цианогруппу, трифторметил, оксогруппу, C_2 - C_6 -алкилкарбонил, карбоксигруппу, C_2 - C_6 -алкоксикарбонил, C_2 - C_6 -алкилкарбонилоксигруппу, аминогруппу, C_1 - C_6 -алкиламиногруппу, ди(C_1 - C_6)алкиламиногруппу, фениламиногруппу, пиридинаминогруппу, C_2 - C_6 -алкилкарбониламиногруппу, C_2 - C_6 -алкилкарбониламино(C_1 - C_6)алкил, C_2 - C_6 -алкоксикарбониламиногруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфониламиногруппу, аминокарбонил, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил и ди(C_1 - C_6)алкиламинокарбонил.

Типичные примеры выбранных заместителей для R^a , R^b , R^c , R^d или R^e , или гетероциклического фрагмента $-NR^bR^c$, включают фтор, хлор, бром, метил, этил, изопропил, метоксигруппу, изопропоксигруппу, диформетоксигруппу, трифторметоксигруппу, метоксиметил, метилтиогруппу, этилтиогруппу, метилсульфинил, метилсульфонил, гидроксигруппу, гидроксиметил, гидроксиэтил, аминометил, цианогруппу, трифторметил, оксогруппу, ацетил, карбоксигруппу, метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, ацетоксигруппу, аминогруппу, метиламиногруппу, этиламиногруппу, диметиламиногруппу, фениламиногруппу, пиридинаминогруппу, ацетиламиногруппу, трет-бутоксикарбониламиногруппу, ацетиламинометил, метилсульфониламиногруппу, аминокарбонил, метиламинокарбонил и диметиламинокарбонил.

Предпочтительно, если R^a обозначает C_1 - C_6 -алкил, арил(C_1 - C_6)алкил или гетероарил(C_1 - C_6)алкил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

5 Выбранные значения R^a включают метил, этил, бензил и изоиндолилпропил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

10 Выбранные примеры подходящих заместителей для R^a включают C_1 - C_6 -алкоксигруппу и оксогруппу.

Выбранные примеры конкретных заместителей для R^a включают метоксигруппу и оксогруппу.

15 В одном варианте осуществления R^a обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^a в идеальном случае обозначает незамещенный C_1 - C_6 -алкил, предпочтительно метил. В другом воплощении этого варианта осуществления R^a в идеальном случае обозначает замещенный C_1 - C_6 -алкил, например, метоксиэтил. В другом варианте осуществления R^a обозначает
20 необязательно замещенный арил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^a обозначает незамещенный арил, предпочтительно фенил. В другом воплощении этого варианта осуществления R^a обозначает монозамещенный арил, предпочтительно метилфенил. В другом варианте осуществления R^a обозначает необязательно
25 замещенный арил(C_1 - C_6)алкил, в идеальном случае незамещенный арил(C_1 - C_6)алкил, предпочтительно бензил. В другом варианте осуществления R^a обозначает необязательно замещенный гетероарил. В другом варианте осуществления R^a обозначает необязательно замещенный гетероарил(C_1 - C_6)алкил, например, диоксоизоиндолилпропил.

30 Конкретные значения R^a включают метил, метоксиэтил, бензил и диоксоизоиндолилпропил.

В предпочтительном объекте R^b обозначает водород или трифторметил; или C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, C_3 - C_7 -циклоалкил(C_1 - C_6)алкил, арил, арил(C_1 - C_6)алкил,
35 C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкил, гетероарил или гетероарил(C_1 - C_6)алкил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Выбранные значения R^b включают водород; или C_1 - C_6 -алкил, арил(C_1 - C_6)алкил,
40 C_3 - C_7 -гетероциклоалкил или C_3 - C_7 -гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Типичные значения R^b включают водород и C_1 - C_6 -алкил.

Иллюстративно R^b обозначает водород или трифторметил; или метил, этил, н-пропил,
45 изопропил, н-бутил, 2-метилпропил, трет-бутил, пентил, гексил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, фенил, бензил, фенилэтил, азетидинил, тетрагидрофурил, тетрагидротиенил, пирролидинил, пиперидинил, гомопиперидинил,

морфолинил, азетидинилметил, тетрагидрофурилметил, порролидинилметил, пирролидинилэтил, пирролидинилпропил, тиазолидинилметил, имидазолидинилэтил, пиперидинилметил, пиперидинилэтил, тетрагидрохинолинилметил, пиперазинилпропил, морфолинилметил, морфолинилэтил, морфолинилпропил, пиридинил, индолилметил, 5 пиразолилметил, пиразолилэтил, имидазолилметил, имидазолилэтил, бензимидазолилметил, триазолилметил, пиридинилметил или пиридинилэтил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

10 Типичные значения R^b включают водород; или метил, этил, н-пропил, бензил, пирролидинил или морфолинилпропил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Выбранные примеры подходящих заместителей для R^b включают C_1 - C_6 -алкоксигруппу, C_1 - C_6 -алкилтиогруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, 15 C_1 - C_6 -алкилсульфонил, гидроксигруппу, цианогруппу, C_2 - C_6 -алкоксикарбонил, ди- $(C_1$ - $C_6)$ -алкиламиногруппу и C_2 - C_6 -алкоксикарбониламиногруппу.

Выбранные примеры конкретных заместителей для R^b включают метоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфинил, метилсульфонил, гидроксигруппу, цианогруппу, 20 трет-бутоксикарбонил, диметиламиногруппу и трет-бутоксикарбониламиногруппу.

Конкретные значения R^b включают водород, метил, метоксиэтил, метилтиоэтил, метилсульфинилэтил, метилсульфонилэтил, гидроксиэтил, цианоэтил, диметиламиноэтил, трет-бутоксикарбониламиноэтил, дигидроксипропил, бензил, пирролидинил, трет-бутоксикарбонилпирролидинил и морфолинилпропил.

25 В одном варианте осуществления R^b обозначает водород. В другом варианте осуществления R^b обозначает C_1 - C_6 -алкил, предпочтительно метил.

Выбранные значения R^c включают водород; или C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил или 30 C_3 - C_7 -гетероциклоалкил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

В предпочтительном объекте R^c обозначает водород, C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_7 -циклоалкил.

35 Типичные значения R^c включают водород; или метил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, тетрагидропиранил и пиперидинил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Выбранные примеры подходящих заместителей для R^c включают C_2 - C_6 -алкилкарбонил и C_2 - C_6 -алкоксикарбонил.

40 Выбранные примеры конкретных заместителей для R^c включают ацетил и трет-бутоксикарбонил.

Конкретные значения R^c включают водород, метил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, тетрагидропиранил, ацетилпиперидинил и трет- 45 бутоксикарбонилпиперидинил.

Предпочтительно, если R^c обозначает водород или C_1 - C_6 -алкил. В одном варианте осуществления R^c обозначает водород. В другом варианте осуществления R^c обозначает

C₁-C₆-алкил, предпочтительно метил или этил, предпочтительно метил. В другом варианте осуществления R^c обозначает C₃-C₇-циклоалкил, например, циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил.

5 Альтернативно, фрагмент -NR^bR^c предпочтительно может обозначать азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, оксазолидин-3-ил, изоксазолидин-2-ил, тиазолидин-3-ил, изотиазолидин-2-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, тиоморфолин-4-ил, пиперазин-1-ил, гомопиперидин-1-ил, гомоморфолин-4-ил или гомопиперазин-1-ил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

10 Выбранные примеры подходящих заместителей для гетероциклического фрагмента -NR^bR^c включают C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкилсульфонил, гидроксигруппу, гидрокси(C₁-C₆)алкил, амино(C₁-C₆)алкил, цианогруппу, оксогруппу, C₂-C₆-алкилкарбонил, карбоксигруппу, C₂-C₆-алкоксикарбонил, аминогруппу, C₂-C₆-алкилкарбониламиногруппу, C₂-C₆-алкилкарбониламино(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆-алкоксикарбониламиногруппу, C₁-C₆-алкилсульфониламиногруппу и аминокарбонил.

20 Выбранные примеры конкретных заместителей для гетероциклического фрагмента -NR^bR^c включают метил, метилсульфонил, гидроксигруппу, гидроксиметил, аминометил, цианогруппу, оксогруппу, ацетил, карбоксигруппу, этоксикарбонил, аминогруппу, ацетиламиногруппу, ацетиламинометил, трет-бутоксикарбониламиногруппу, метилсульфониламиногруппу и аминокарбонил.

25 Конкретные значения фрагмента -NR^bR^c включают азетидин-1-ил, гидроксизетидин-1-ил, гидроксиметилазетидин-1-ил, (гидрокси)(гидроксиметил)азетидин-1-ил, аминометилазетидин-1-ил, цианоазетидин-1-ил, карбоксизетидин-1-ил, аминазетидин-1-ил, аминокарбонилазетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, аминометилпирролидин-1-ил, оксопирролидин-1-ил, ацетиламинометилпирролидин-1-ил, трет-бутоксикарбониламинопирролидин-1-ил, оксооксазолидин-3-ил, гидроксизоксазолидин-2-ил, тиазолидин-3-ил, оксотиазолидин-3-ил, диоксоизотиазолидин-2-ил, пиперидин-1-ил, гидроксипиперидин-1-ил, гидроксиметилпиперидин-1-ил, аминопиперидин-1-ил, ацетиламинопиперидин-1-ил, трет-бутоксикарбониламинопиперидин-1-ил, метилсульфониламинопиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, пиперазин-1-ил, метилпиперазин-1-ил, метилсульфонилпиперазин-1-ил, оксопиперазин-1-ил, ацетилпиперазин-1-ил, 30 этоксикарбонилпиперазин-1-ил и оксогомопиперазин-1-ил.

Предпочтительно, если R^d обозначает водород; или C₁-C₆-алкил, арил или гетероарил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

40 Выбранные примеры подходящих значений для R^d включают водород, метил, этил, изопропил, 2-метилпропил, трет-бутил, циклопропил, циклобутил, фенил, тиазолидинил, тиенил, имидазолил и тиазолил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

45 Выбранные примеры подходящих заместителей для R^d включают галоген, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкоксигруппу, оксогруппу, C₂-C₆-алкилкарбонилксигруппу и ди(C₁-C₆)алкиламиногруппу.

Выбранные примеры предпочтительных заместителей для R^d включают фтор, метил,

метоксигруппу, оксогруппу, ацетоксигруппу и диметиламиногруппу.

В одном варианте осуществления R^d обозначает водород. В другом варианте осуществления R^d обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил. В одном

5 воплощении этого варианта осуществления R^d в идеальном случае обозначает незамещенный C_1 - C_6 -алкил, например, метил, этил, изопропил, 2-метилпропил или трет-бутил, предпочтительно метил. В другом воплощении этого варианта осуществления R^d в идеальном случае обозначает замещенный C_1 - C_6 -алкил, например,
 10 замещенный метил или замещенный этил, включая ацетоксиметил, диметиламинометил и трифторэтил. В другом варианте осуществления R^d обозначает необязательно замещенный арил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^d обозначает незамещенный арил, предпочтительно фенил. В другом воплощении этого варианта
 15 осуществления R^d обозначает монозамещенный арил, предпочтительно метилфенил. В другом воплощении этого варианта осуществления R^d обозначает дизамещенный арил, например, диметоксифенил. В другом варианте осуществления R^d обозначает необязательно замещенный гетероарил, например, тиенил, хлортиенил, метилтиенил,
 20 метилимидазолил или тиазолил. В другом варианте осуществления R^d обозначает необязательно замещенный C_3 - C_7 -циклоалкил, например, циклопропил или циклобутил.

В другом варианте осуществления R^d обозначает необязательно замещенный C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, например, тиазолидинил или оксотиазолидинил.

25 Выбранные примеры конкретных значений для R^d включают водород, метил, ацетоксиметил, диметиламинометил, этил, трифторэтил, изопропил, 2-метилпропил, трет-бутил, циклопропил, циклобутил, фенил, диметоксифенил, тиазолидинил, оксотиазолидинил, тиенил, хлортиенил, метилтиенил, метилимидазолил и тиазолил.

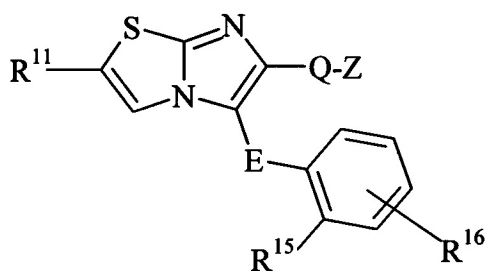
30 Предпочтительно, если R^e обозначает C_1 - C_6 -алкил или арил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Выбранные примеры подходящих заместителей для R^e включают C_1 - C_6 -алкил, предпочтительно метил.

35 В одном варианте осуществления R^e обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил, в идеальном случае незамещенный C_1 - C_6 -алкил, например, метил или пропил, предпочтительно метил. В другом варианте осуществления R^e обозначает необязательно замещенный арил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^e обозначает незамещенный арил, предпочтительно фенил. В другом воплощении
 40 этого варианта осуществления R^e обозначает монозамещенный арил, предпочтительно метилфенил. В другом варианте осуществления R^e обозначает необязательно замещенный гетероарил.

45 Выбранные значения R^e включают метил, пропил и метилфенил.

Один подкласс соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, представлен соединениями формулы (IIA), и их N-оксидами, и их фармацевтически приемлемыми солями и сольватами, и их глюкуронидными производными, и их совместными кристаллами:



(IIA)

в которой

R^{11} обозначает галоген или цианогруппу; или R^{11} обозначает C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкинил, арил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкенил, гетероарил, $(C_3$ - C_7)гетероциклоалкил- $(C_1$ - $C_6)$ алкиларил-, гетероарил $(C_3$ - C_7)гетероциклоалкил-, $(C_3$ - C_7)циклоалкилгетероарил-, $(C_3$ - C_7)циклоалкил $(C_1$ - $C_6)$ алкилгетероарил-, $(C_4$ - C_7)циклоалкенилгетероарил-, $(C_4$ - C_9)бициклоалкилгетероарил-, $(C_3$ - C_7)гетероциклоалкилгетероарил-, $(C_3$ - C_7)гетероциклоалкил $(C_1$ - $C_6)$ алкилгетероарил-, $(C_3$ - C_7)гетероциклоалкенилгетероарил-, $(C_4$ - C_9)гетеробициклоалкилгетероарил- или $(C_4$ - C_9)спирогетероциклоалкилгетероарил- и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей;

R^{15} и R^{16} независимо обозначают водород, галоген, цианогруппу, нитрогруппу, C_1 - C_6 -алкил, трифторметил, гидроксигруппу, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, C_1 - C_6 -алкилтиогруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, аминогруппу, C_1 - C_6 -алкиламиногруппу, ди $(C_1$ - $C_6)$ алкиламиногруппу, ариламиногруппу, C_2 - C_6 -алкилкарбониламиногруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфониламиногруппу, формил, C_2 - C_6 -алкилкарбонил, C_3 - C_6 -циклоалкилкарбонил, C_3 - C_6 -гетероциклоалкилкарбонил, карбоксигруппу, C_2 - C_6 -алкоксикарбонил, аминокарбонил, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил, ди $(C_1$ - $C_6)$ алкиламинокарбонил, аминосульфонил, C_1 - C_6 -алкиламиносульфонил или ди $(C_1$ - $C_6)$ алкиламиносульфонил; и

E, Q и Z являются такими, как определено выше.

Примеры необязательных заместителей, которые могут содержаться в R^{11} , включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из группы, включающей галоген, галоген $(C_1$ - $C_6)$ алкил, цианогруппу, циано $(C_1$ - $C_6)$ алкил, нитрогруппу, нитро $(C_1$ - $C_6)$ алкил, C_1 - C_6 -алкил, дифторметил, трифторметил, дифторэтил, трифторэтил, C_2 - C_6 -алкенил, гидроксигруппу, гидрокси $(C_1$ - $C_6)$ алкил, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбокси $(C_3$ - C_7)циклоалкилоксигруппу, C_1 - C_3 -алкилендиоксигруппу, C_1 - C_6 -алкокси $(C_1$ - $C_6)$ алкил, C_1 - C_6 -алкилтиогруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, $(C_1$ - $C_6)$ алкилсульфонил $(C_1$ - $C_6)$ алкил, оксигруппу, аминогруппу, амино $(C_1$ - $C_6)$ алкил, C_1 - C_6 -алкиламиногруппу, ди $(C_1$ - $C_6)$ алкиламиногруппу, гидрокси $(C_1$ - $C_6)$ алкиламиногруппу, C_1 - C_6 -алкоксиаминогруппу, $(C_1$ - $C_6)$ алкокси $(C_1$ - $C_6)$ алкиламиногруппу, $[(C_1$ - $C_6)$ алкокси]

(гидроксид)(С₁-С₆)алкиламиногруппу, [(С₁-С₆)алкилтио](гидроксид)(С₁-С₆)алкиламиногруппу, N-[(С₁-С₆)алкил]-N-[гидроксид(С₁-С₆)алкил]аминогруппу, ди(С₁-С₆)алкиламино(С₁-С₆)алкиламиногруппу, N-[ди(С₁-С₆)алкиламино(С₁-С₆)алкил]-N-[гидроксид(С₁-С₆)алкил]аминогруппу, гидроксид(С₁-С₆)алкил-(С₃-С₇)циклоалкиламиногруппу, (гидроксид)[(С₃-С₇)циклоалкил(С₁-С₆)алкил]аминогруппу, (С₃-С₇)гетероциклоалкил(С₁-С₆)алкиламиногруппу, оксо(С₃-С₇)гетероциклоалкил(С₁-С₆)алкиламиногруппу, (С₁-С₆)алкилгетероариламиногруппу, гетероарил(С₁-С₆)алкиламиногруппу, (С₁-С₆)алкилгетероарил(С₁-С₆)алкиламиногруппу, С₂-С₆-алкилкарбониламиногруппу, N-[(С₁-С₆)алкил]-N-[(С₂-С₆)алкилкарбонил]аминогруппу, (С₂-С₆)алкилкарбониламино(С₁-С₆)алкил, С₃-С₆-алкенилкарбониламиногруппу, бис[(С₃-С₆)алкенилкарбонил]аминогруппу, N-[(С₁-С₆)алкил]-N-[(С₃-С₇)циклоалкилкарбонил]аминогруппу, С₂-С₆-алкоксикарбониламиногруппу, С₂-С₆-алкоксикарбонил(С₁-С₆)алкиламиногруппу, С₁-С₆-алкиламинокарбониламиногруппу, С₁-С₆-алкилсульфониламиногруппу, N-[(С₁-С₆)алкил]-N-[(С₁-С₆)алкилсульфонил]аминогруппу, бис[(С₁-С₆)алкилсульфонил]аминогруппу, N-[(С₁-С₆)алкил]-N-[карбокси(С₁-С₆)алкил]аминогруппу, карбокси(С₃-С₇)циклоалкиламиногруппу, карбокси-(С₃-С₇)циклоалкил(С₁-С₆)алкиламиногруппу, формил, С₂-С₆-алкилкарбонил, (С₃-С₇)циклоалкилкарбонил, фенилкарбонил, (С₂-С₆)алкилкарбонилокси(С₁-С₆)алкил, карбоксигруппу, карбокси(С₁-С₆)алкил, С₂-С₆-алкоксикарбонил, С₂-С₆-алкоксикарбонил(С₁-С₆)алкил, морфолинил(С₁-С₆)алкоксикарбонил, С₂-С₆-алкоксикарбонилметилиденил, изостер карбоновой кислоты или пролекарственный фрагмент Ω, определенный в настоящем изобретении, -(С₁-С₆)алкил-Ω, аминокарбонил, С₁-С₆-алкиламинокарбонил, гидроксид(С₁-С₆)алкиламинокарбонил, ди(С₁-С₆)алкиламинокарбонил, аминокарбонил(С₁-С₆)алкил, аминосульфонил, ди(С₁-С₆)алкиламиносульфонил, (С₁-С₆)алкилсульфоксиминил и [(С₁-С₆)алкил][N-(С₁-С₆)алкил]-сульфоксиминил.

Примеры предпочтительных заместителей для R¹¹ включают фтор, хлор, бром, фторметил, фторизопротил, цианогруппу, цианоэтил, нитрогруппу, нитрометил, метил, этил, изопропил, изобутил, трет-бутил, дифторметил, трифторметил, дифторэтил, трифторэтил, этенил, гидроксигруппу, гидроксиметил, гидроксиизопропил, метоксигруппу, изопропоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбоксициклобутилоксигруппу, метилendiоксигруппу, этилендиоксигруппу, метоксиметил, метоксиэтил, метилтиогруппу, метилсульфинил, метилсульфонил, метилсульфонилэтил, оксогруппу, аминогруппу, аминометил, аминоизопропил, метиламиногруппу, этиламиногруппу, диметиламиногруппу, гидроксидэтиламиногруппу, гидроксидпропиламиногруппу, (гидроксид)(метил)пропиламиногруппу, метоксиаминогруппу, метоксиэтиламиногруппу, (гидроксид)-(метокси)(метил)пропиламиногруппу, (гидроксид)(метилтио)бутиламиногруппу, N-(гидроксидэтил)-N-(метил)аминогруппу, диметиламиноэтиламиногруппу, (диметиламино)(метил)пропиламиногруппу, N-(диметиламиноэтил)-N-(гидроксидэтил)аминогруппу,

гидроксиметилциклопентиламиногруппу, гидроксциклобутилметиламиногруппу, (циклопропил)(гидрокси)пропиламиногруппу, морфолинилэтиламиногруппу, оксопирролидинилметиламиногруппу, этилоксадиазолиламиногруппу, метилтиадиазолиламиногруппу, тиазолилметиламиногруппу, тиазолилэтиламиногруппу, 5 пиридинилметиламиногруппу, метилпиразолилметиламиногруппу, ацетиламиногруппу, N-ацетил-N-метиламиногруппу, N-изопропилкарбонил-N-метиламиногруппу, ацетиламинометил, этиленкарбониламиногруппу, бис (этиленкарбонил)аминогруппу, N-циклопропилкарбонил-N-метиламиногруппу, метоксикарбониламиногруппу, этоксикарбониламиногруппу, трет- 10 бутоксикарбониламиногруппу, метоксикарбонилэтиламиногруппу, этиламинокарбониламиногруппу, бутиламинокарбониламиногруппу, метилсульфониламиногруппу, N-метил-N-(метилсульфонил)аминогруппу, бис (метилсульфонил)аминогруппу, N-(карбоксиметил)-N-метиламиногруппу, N-(карбоксиэтил)-N-метиламиногруппу, карбоксициклопентиламиногруппу, 15 карбоксициклопропилметиламиногруппу, формил, ацетил, изопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, фенилкарбонил, ацетоксиизопропил, карбоксигруппу, карбоксиметил, карбоксиэтил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, н-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, метоксикарбонилметил, этоксикарбонилметил, этоксикарбонилэтил, морфолинилэтоксикарбонил, этоксикарбонилметилендил, 20 метилсульфониламинокарбонил, ацетиламиносульфонил, метоксиаминокарбонил, тетразолил, тетразолилметил, гидроксидиазолил, аминакарбонил, метиламинокарбонил, гидроксидетиламинокарбонил, диметиламинокарбонил, аминакарбонилметил, аминотсульфонил, метиламинотсульфонил, диметиламинотсульфонил, метилсульфоксиминил и (метил)(N-метил)сульфоксиминил.

Обычно R^{11} обозначает C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкинил, арил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкенил, гетероарил, (C_3 - C_7)гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкиларил-, 25 гетероарил-(C_3 - C_7)гетероциклоалкил-, (C_3 - C_7)циклоалкилгетероарил-, (C_3 - C_7)циклоалкил(C_1 - C_6)алкилгетероарил-, (C_4 - C_9)циклоалкенилгетероарил-, (C_4 - C_9)бициклоалкилгетероарил-, (C_3 - C_7)гетероциклоалкилгетероарил-, (C_3 - C_7)гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкилгетероарил-, (C_3 - C_7)гетероциклоалкенилгетероарил-, (C_4 - C_9)гетеробициклоалкилгетероарил- или (C_4 - C_9)спирогетероциклоалкилгетероарил- и любая из этих групп необязательно может 30 содержать один или большее количество заместителей.

Чаще R^{11} обозначает галоген; или R^{11} обозначает гетероарил и эта группа необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

В первом варианте осуществления R^{11} обозначает галоген. В одном воплощении 40 этого варианта осуществления R^{11} обозначает бром.

Во втором варианте осуществления R^{11} обозначает цианогруппу.

В третьем варианте осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{11} обозначает 45 необязательно замещенный этил.

В четвертом варианте осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный C_2 - C_6 -алкинил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{11} обозначает

необязательно замещенный бутинил.

В пятом варианте осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный арил.
В одном воплощении этого варианта осуществления R^{11} обозначает необязательно
5 замещенный фенил.

В шестом варианте осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный
 C_3 - C_7 -гетероциклоалкил.

В седьмом варианте осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный
10 C_3 - C_7 -гетероциклоалкенил.

В восьмом варианте осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный
гетероарил. В некоторых воплощениях этого варианта осуществления R^{11} обозначает
бензофурил, тиенил, индолил, пиразолил, индазолил, изоксазолил, тиазолил, имидазолил,
15 пиридинил, хинолинил, пиридазинил, пиримидинил или пиразинил и любая из этих
групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

В девятом варианте осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный
(C_3 - C_7)-гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкиларил-. В первом воплощении этого варианта
20 осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный пирролидинилметилфенил-.
Во втором воплощении этого варианта осуществления R^{11} обозначает необязательно
замещенный пиперазинилметилфенил-.

В десятом варианте осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный
гетероарил(C_3 - C_7)-гетероциклоалкил-. В одном воплощении этого варианта
25 осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный пиридинилпиперазинил-.

В одиннадцатом варианте осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный
(C_3 - C_7)циклоалкилгетероарил-. В первом воплощении этого варианта осуществления
30 R^{11} обозначает необязательно замещенный циклогексилпиразолил-. Во втором
воплощении этого варианта осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный
циклогексилпиридинил-. В третьем воплощении этого варианта осуществления R^{11}
обозначает необязательно замещенный циклопропилпиримидинил-. В четвертом
35 воплощении этого варианта осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный
циклобутилпиримидинил-. В пятом воплощении этого варианта осуществления R^{11}
обозначает необязательно замещенный цикlopентилпиримидинил-. В шестом
воплощении этого варианта осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный
40 циклогексилпиримидинил-. В седьмом воплощении этого варианта осуществления R^{11}
обозначает необязательно замещенный циклогексилпиперазинил-.

В двенадцатом варианте осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный
(C_4 - C_7)циклоалкенилгетероарил-.

В тринадцатом варианте осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный
45 (C_3 - C_7)-гетероциклоалкилгетероарил-. В первом воплощении этого варианта
осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный пирролидинилпиридинил-.
Во втором воплощении этого варианта осуществления R^{11} обозначает необязательно

замещенный тетрагидропиранилпиридинил-. В третьем воплощении этого варианта осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный пиперидинилпиридинил-.

В четвертом воплощении этого варианта осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный пиперазинилпиридинил-. В пятом воплощении этого варианта

осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный морфолинилпиридинил-. В

шестом воплощении этого варианта осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный тиоморфолинилпиридинил-. В седьмом воплощении этого варианта

осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный диазепанилпиридинил-. В

восьмом воплощении этого варианта осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный оксетанилпиримидинил-. В девятом воплощении этого варианта

осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный азетидинилпиримидинил-.

В десятом воплощении этого варианта осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный тетрагидрофуранилпиримидинил-. В одиннадцатом воплощении этого

варианта осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный

пирролидинилпиримидинил-. В двенадцатом воплощении этого варианта осуществления

R^{11} обозначает необязательно замещенный тетрагидропиранилпиримидинил-. В

тринадцатом воплощении этого варианта осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный пиперидинилпиримидинил-. В четырнадцатом воплощении этого варианта

осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный пиперазинилпиримидинил-.

В пятнадцатом воплощении этого варианта осуществления R^{11} обозначает

необязательно замещенный морфолинилпиримидинил-. В шестнадцатом воплощении

этого варианта осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный

тиоморфолинилпиримидинил-. В семнадцатом воплощении этого варианта

осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный азепанилпиримидинил-. В

восемнадцатом воплощении этого варианта осуществления R^{11} обозначает

необязательно замещенный оксазепанилпиримидинил-. В девятнадцатом воплощении

этого варианта осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный

диазепанилпиримидинил-. В двадцатом воплощении этого варианта осуществления R^{11}

обозначает необязательно замещенный тиадизепанилпиримидинил-. В двадцать первом

воплощении этого варианта осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный

оксетанилпиридинил-. В двадцать втором воплощении этого варианта осуществления

R^{11} обозначает необязательно замещенный пиперидинилпиразинил-.

В четырнадцатом варианте осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный (C_3-C_7) -гетероциклоалкил (C_1-C_6) алкилгетероарил-. В первом воплощении этого

варианта осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный

морфолинилметилтиенил-. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^{11}

обозначает необязательно замещенный морфолинилэтилпиразолил-.

В пятнадцатом варианте осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный (C_3-C_7) -гетероциклоалкилгетероарил-.

В шестнадцатом варианте осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный (C₄-C₉)-гетеробициклоалкилгетероарил-.

В семнадцатом варианте осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный (C₄-C₉)-спирогетероциклоалкилгетероарил-.

В восемнадцатом варианте осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный (C₃-C₇)-циклоалкил(C₁-C₆)алкилгетероарил-. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный циклогексилметилпиримидинил-.

В девятнадцатом варианте осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный (C₄-C₉)-бициклоалкилгетероарил-.

Предпочтительно, если R^{11} обозначает бром или цианогруппу; или R^{11} обозначает этил, бутинил, фенил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, бензофурил, тиенил, индолил, пиразолил, индазолил, изоксазолил, тиазолил, имидазолил, пиридинил, хинолинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, пирролидинилметилфенил, пиперазинилметилфенил, пиридинилпиперазинил, циклогексилпиразолил, циклогексилпиридинил, циклопропилпиримидинил, циклобутилпиримидинил, циклопентилпиримидинил, циклогексилпиримидинил, циклогексилпиразинил, циклогексилметилпиримидинил, циклогексенилпиридинил, циклогексенилпиримидинил, бицикло[3.1.0]гексанилпиридинил, бицикло[3.1.0]гексанилпиримидинил, бицикло[4.1.0]гептанилпиримидинил, бицикло[2.2.2]октанилпиримидинил, пирролидинилпиридинил, тетрагидропиранилпиридинил, пиперидинилпиридинил, пиперазинилпиридинил, морфолинилпиридинил, тиоморфолинилпиридинил, диазепанилпиридинил, оксетанилпиримидинил, азетидинилпиримидинил, тетрагидрофуранилпиримидинил, пирролидинилпиримидинил, тетрагидропиранилпиримидинил, пиперидинилпиримидинил, пиперазинилпиримидинил, гексагидро-[1,2,5]тиадиазоло[2,3-*a*]пиразинилпиримидинил, морфолинилпиримидинил, тиоморфолинилпиримидинил, азепанилпиримидинил, оксазепанилпиримидинил, диазепанилпиримидинил, тиадиазепанилпиримидинил, оксетанилпиридинил, пиперидинилпиразинил, морфолинилметилтиенил, морфолинилэтилпиразолил, 3-азабицикло[3.1.0]-гексанилпиридинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанилпиридазинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанилпиримидинил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанилпиримидинил, 3-азабицикло[3.1.1]гептанилпиримидинил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанилпиридинил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанилпиримидинил, 2-оксабицикло[2.2.2]октанилпиримидинил, 3-азабицикло[3.2.1]октанилпиримидинил, 8-азабицикло[3.2.1]октанилпиримидинил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанилпиримидинил, 3,6-диазабицикло[3.2.2]нонанилпиримидинил, 3-окса-7-азабицикло[3.3.1]-нонанилпиримидинил, 5-азаспиро[2.3]гексанилпиримидинил, 5-азаспиро[2.4]гептанилпиримидинил, 2-азаспиро[3.3]гептанилпиримидинил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанилпиримидинил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанилпиримидинил, 2-окса-6-азаспиро[3.5]нонанилпиримидинил, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанилпиримидинил или 2,4,8-триазаспиро[4.5]деканилпиримидинил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Иллюстративно R^{11} обозначает бром; или R^{11} обозначает пиразолил и эта группа необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Типичные примеры необязательных заместителей для R^{11} включают 1, 2 или 3

заместителя, независимо выбранные из группы, включающей галоген, галоген(C₁-C₆)алкил, цианогруппу, циано(C₁-C₆)алкил, нитро(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкил, трифторметил, трифторэтил, C₂-C₆-алкенил, гидроксигруппу, гидрокси(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбокси(C₃-C₇)циклоалкилоксигруппу, C₁-C₆-алкилтиогруппу, C₁-C₆-алкилсульфонил, (C₁-C₆)алкилсульфонил(C₁-C₆)алкил, оксогруппу, аминогруппу, amino-(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкиламиногруппу, ди(C₁-C₆)алкиламиногруппу, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкиламиногруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N-[гидрокси(C₁-C₆)алкил]аминогруппу, (C₁-C₆)алкилкарбониламино(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкилсульфониламиногруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N-[(C₁-C₆)алкилсульфонил]аминогруппу, бис[(C₁-C₆)алкилсульфонил]аминогруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N-[карбокси(C₁-C₆)алкил]аминогруппу, карбокси(C₃-C₇)циклоалкиламиногруппу, карбокси(C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)алкиламиногруппу, формил, C₂-C₆-алкилкарбонил, (C₂-C₆)алкилкарбонилокси(C₁-C₆)алкил, карбоксигруппу, карбокси(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆-алкоксикарбонил, C₂-C₆-алкоксикарбонил(C₁-C₆)алкил, морфолинил(C₁-C₆)алкоксикарбонил, C₂-C₆-алкоксикарбонилметиленидил, изостер карбоновой кислоты или пролекарственный фрагмент Ω, определенный в настоящем изобретении, -(C₁-C₆)алкил-Ω, аминокарбонил, аминосульфонил, (C₁-C₆)алкилсульфоксиминил и [(C₁-C₆)алкил][N-(C₁-C₆)алкил]сульфоксиминил.

Подходящие примеры необязательных заместителей для R¹¹ включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из группы, включающей C₁-C₆-алкил.

Типичные примеры предпочтительных заместителей для R¹¹ включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из группы, включающей фтор, хлор, фторметил, фторизопропил, цианогруппу, цианоэтил, нитрометил, метил, этил, изопропил, трифторметил, трифторэтил, этенил, гидроксигруппу, гидроксиметил, гидроксиизопропил, метоксигруппу, изопропоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбоксициклобутилоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфонил, метилсульфонилэтил, оксогруппу, аминогруппу, аминометил, aminoизопропил, метиламиногруппу, диметиламиногруппу, метоксиэтиламиногруппу, N-(гидроксиэтил)-N-(метил)аминогруппу, ацетиламинометил, метилсульфониламиногруппу, N-метил-N-(метилсульфонил)аминогруппу, бис(метилсульфонил)аминогруппу, N-(карбоксиэтил)-N-(метил)аминогруппу, карбоксициклопентиламиногруппу, карбоксициклопропилметиламиногруппу, формил, ацетил, ацетоксиизопропил, карбоксигруппу, карбоксиметил, карбоксиэтил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, н-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, метоксикарбонилметил, этоксикарбонилметил, этоксикарбонилэтил, морфолинилэтоксикарбонил, этоксикарбонилметиленидил, метилсульфониламинокарбонил, ацетиламиносульфонил, метоксиаминокарбонил, тетразолил, тетразолилметил, гидроксиоксадиазолил, аминокарбонил, аминосульфонил, метилсульфоксиминил и (метил)(N-метил)сульфоксиминил.

Подходящие примеры предпочтительных заместителей для R¹¹ включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из группы, включающей метил.

В предпочтительном варианте осуществления R¹¹ замещен группой гидрокси(C₁-C₆)алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R¹¹ замещен группой гидроксиизопропил, предпочтительно 2-гидроксипроп-2-ил.

Выбранные значения R¹¹ включают бром, цианогруппу, метоксикарбонилэтил, этоксикарбонилэтил, гидроксипропил, хлорфенил, гидроксифенил, метилсульфонилфенил, аминометилфенил, аминоизопропилфенил, ацетиламинометилфенил, ацетилфенил, метоксикарбонилфенил, аминакарбонилфенил,

5 аминосульфонилфенил, ацетиламиносульфонилфенил, (метоксикарбонил)(метил)пирролидинил, оксопиперидинил, этоксикарбонилпиперидинил, метилсульфонилпиперазинил, морфолинил, метилсульфонил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, трет-бутоксикарбонил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, метоксикарбонилметил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил,

10 бензофурил, тиенил, индолил, пиразолил, метилпиразолил, диметилпиразолил, (метил)[N-метил-N-(метилсульфонил)амино]пиразолил, метилиндазолил, диметилизоксазолил, гидроксизопропилтиазолил, метилимидазолил, диметилимидазолил, пиридинил, фторпиридинил, цианопиридинил, метилпиримидинил, (циано)(метил)пиридинил, диметилпиридинил, трифторметилпиридинил, этенилпиридинил,

15 гидроксизопропилпиридинил, метоксипиридинил, (метокси)(метил)пиридинил, изопропоксипиридинил, трифторэтоксипиридинил, (метил)-(трифторэтокси)пиридинил, метилсульфонилпиридинил, оксопиридинил, (метил)(оксо)-пиридинил, (диметил)(оксо)пиридинил, аминопиридинил, метиламинопиридинил, диметиламинопиридинил, метоксиэтиламинопиридинил, N-(гидроксипропил)-N-(метил)аминопиримидинил,

20 метилсульфониламинопиримидинил, [бис(метилсульфонил)амино]пиридинил, карбоксипиридинил, хиолинил, гидроксипиридазинил, пиримидинил, фторизопропилпиримидинил, гидроксизопропилпиримидинил, метоксипиримидинил, карбоксициклобутилоксипиримидинил, метилтиопиримидинил, метилсульфонилпиримидинил, оксопиримидинил, аминопиримидинил,

25 диметиламинопиримидинил, метоксиэтиламинопиримидинил, N-(карбоксиэтил)-N-(метил)аминопиримидинил, карбоксициклопентиламинопиримидинил, карбоксициклопропилметиламинопиримидинил, ацетоксиизопропилпиримидинил, этоксикарбонилэтилпиримидинил, гидроксипиразинил, гидроксизопропилпиразинил, пирролидинилметилфенил, пиперазинилметилфенил, пиридинилпиперазинил,

30 карбоксициклогексилпиразолил, карбоксициклогексилпиридинил, фторметилциклопропилпиримидинил, ацетиламинометилциклопропилпиримидинил, гидроксиклобутилпиримидинил, карбоксициклопентилпиримидинил, карбоксициклогексилпиримидинил, (карбокси)(метил)циклогексилпиримидинил, (карбокси)(гидрокси)циклогексилпиримидинил, карбоксиметилциклогексилпиримидинил,

35 этоксикарбонилциклогексилпиримидинил, (метоксикарбонил)(метил)-циклогексилпиримидинил, (этоксикарбонил)(метил)циклогексилпиримидинил, карбоксициклогексилпиразинил, карбоксициклогексилметилпиримидинил, карбоксициклогексенилпиридинил, карбоксициклогексенилпиримидинил, этоксикарбонилциклогексенилпиримидинил, карбоксибицикло[3.1.0]гексанилпиридинил,

40 карбоксибицикло[3.1.0]гексанилпиримидинил, этоксикарбонилбицикло[3.1.0]гексанилпиримидинил, карбоксибицикло[4.1.0]гептанилпиримидинил, карбоксибицикло[2.2.2]октанилпиримидинил, пирролидинилпиридинил, гидроксипирролидинилпиридинил, гидрокситетрагидропиранилпиридинил, пиперидинилпиридинил, ацетилпиперидинилпиридинил, (карбокси)(метил)пиперидинилпиридинил, [(карбокси)(метил)-пиперидинил](фтор)пиридинил, [(карбокси)(метил)пиперидинил](хлор)пиридинил, пиперазинилпиридинил, (метил)(пиперазинил)пиридинил,

45 цианоэтилпиперазинилпиридинил, трифторэтилпиперазинилпиридинил, метилсульфонилпиперазинилпиридинил, метилсульфонилэтилпиперазинилпиридинил,

оксопиперазинилпиридинил, ацетилпиперазинилпиридинил, (трет-
 бутоксикарбонилпиперазинил)(метил)пиридинил, карбоксиметилпиперазинилпиридинил,
 карбоксиэтилпиперазинилпиридинил, этоксикарбонилметилпиперазинилпиридинил,
 этоксикарбонилэтилпиперазинилпиридинил, морфолинилпиридинил,
 5 тиоморфолинилпиридинил, оксопиоморфолинилпиридинил,
 диоксопиоморфолинилпиридинил, оксодиазепанилпиридинил,
 фтороксетанилпиримидинил, гидроксиксетанилпиримидинил,
 гидроксизетидинилпиримидинил, (гидрокси)(метил)азетидинилпиримидинил,
 карбоксизетидинилпиримидинил, (трет-бутоксикарбонил)(гидрокси)
 10 азетидинилпиримидинил, тетразолилазетидинилпиримидинил,
 гидрокситетрагидрофуранилпиримидинил, гидроксипирролидинилпиримидинил,
 карбоксипирролидинилпиримидинил, (карбокси)(метил)пирролидинилпиримидинил,
 карбоксиметилпирролидинилпиримидинил, этоксикарбонилпирролидинилпиримидинил,
 фтортетрагидропиранилпиримидинил, гидрокситетрагидропиранилпиримидинил,
 15 дифторпиперидинилпиримидинил, (циано)(метил)пиперидинилпиримидинил, (гидрокси)
 (нитрометил)пиперидинилпиримидинил, (гидрокси)(метил)пиперидинилпиримидинил,
 (гидрокси)(трифторметил)-пиперидинилпиримидинил, (гидроксиметил)(метил)
 пиперидинилпиримидинил, метил-сульфонилпиперидинилпиримидинил,
 оксопиперидинилпиримидинил, (формил)(метил)-пиперидинилпиримидинил,
 20 карбоксипиперидинилпиримидинил, (карбокси)(фтор)пиперидинилпиримидинил,
 (карбокси)(метил)пиперидинилпиримидинил, (карбокси)(этил)пиперидинилпиримидинил,
 (карбокси)(трифторметил)пиперидинилпиримидинил, (карбокси)(гидрокси)-
 пиперидинилпиримидинил, (карбокси)(гидроксиметил)пиперидинилпиримидинил,
 (карбокси)-(метокси)пиперидинилпиримидинил, (амино)(карбокси)
 25 пиперидинилпиримидинил, карбоксиметилпиперидинилпиримидинил,
 метоксикарбонилпиперидинилпиримидинил, этоксикарбонилпиперидинилпиримидинил,
 (этоксикарбонил)(фтор)пиперидинилпиримидинил, (метоксикарбонил)(метил)
 пиперидинилпиримидинил, (этил)(метоксикарбонил)пиперидинилпиримидинил,
 (изопропил)(метоксикарбонил)пиперидинилпиримидинил, (этоксикарбонил)-(метил)
 30 пиперидинилпиримидинил, (н-бутоксикарбонил)(метил)пиперидинилпиримидинил,
 (этоксикарбонил)(трифторметил)пиперидинилпиримидинил, (этоксикарбонил)-
 (гидроксиметил)пиперидинилпиримидинил, (метокси)(метоксикарбонил)
 пиперидинилпиримидинил, (карбокси)(метоксикарбонил)пиперидинилпиримидинил,
 (метил)-(морфолинилэтоксикарбонил)пиперидинилпиримидинил,
 35 этоксикарбонилметилпиперидинилпиримидинил,
 метилсульфониламинокарбонилпиперидинилпиримидинил,
 ацетиламиносульфонилпиперидинилпиримидинил,
 метоксиаминокарбонилпиперидинилпиримидинил, тетразолилпиперидинилпиримидинил,
 гидроксикарбонилпиперидинилпиримидинил,
 40 аминотетразолпиперидинилпиримидинил, пиперазинилпиримидинил,
 метилсульфонилпиперазинилпиримидинил, оксопиперазинилпиримидинил,
 карбоксипиперазинилпиримидинил, карбоксиэтилпиперазинилпиримидинил, трет-
 бутоксикарбонилпиперазинилпиримидинил, тетразолилметилпиперазинилпиримидинил,
 триоксогексагидро-[1,2,5]тиадиазол[2,3-а]пиперазинилпиримидинил,
 45 морфолинилпиримидинил, диметилморфолинилпиримидинил,
 гидроксиметилморфолинилпиримидинил, карбоксиморфолинилпиримидинил, (карбокси)
 (метил)морфолинилпиримидинил, карбоксиметилморфолинилпиримидинил,
 тиоморфолинилпиримидинил, диоксопиоморфолинилпиримидинил,

карбоксиязепанилпиримидинил, карбоксиоксазепанилпиримидинил, оксодиазепанилпиримидинил, (оксодиазепанил)(трифторметил)пиримидинил, (оксодиазепанил)(метокси)пиримидинил, (метил)(оксо)дiazепанилпиримидинил, диоксоадиазепанилпиримидинил, гидроксиксетанилпиразинил, (карбоксии)(метил) пиперидинилпиразинил, (этоксикарбонил)(метил)пиперидинилпиразинил, морфолинилметилтиенил, морфолинилэтилпиразолил, карбокси-3-азабицикло[3.1.0]гексанилпиридинил, карбокси-3-азабицикло[3.1.0]гексанилпиридазинил, карбокси-3-азабицикло[3.1.0]гексанилпиримидинил, (карбоксии)(метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексанилпиримидинил, метоксикарбонил-3-азабицикло[3.1.0]гексанилпиримидинил, этоксикарбонил-3-азабицикло[3.1.0]гексанилпиримидинил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанилпиримидинил, карбокси-2-окса-5-азабицикло-[2.2.1]гептанилпиримидинил, карбокси-3-азабицикло[3.1.1]гептанилпиримидинил, карбокси-3-азабицикло[4.1.0]гептанилпиридинил, карбокси-3-азабицикло[4.1.0]гептанилпиримидинил, метоксикарбонил-3-азабицикло[4.1.0]гептанилпиримидинил, этоксикарбонил-3-азабицикло-[4.1.0]гептанилпиримидинил, (гидроксии)(метил)(оксо)-2-оксабицикло[2.2.2]октанилпиримидинил, карбокси-3-азабицикло[3.2.1]октанилпиримидинил, метоксикарбонил-3-азабицикло[3.2.1]октанилпиримидинил, оксо-8-азабицикло[3.2.1]октанилпиримидинил, этоксикарбонилметилиденил-8-азабицикло[3.2.1]октанилпиримидинил, 3-окса-8-азабицикло-[3.2.1]октанилпиримидинил, оксо-3,6-диазабицикло[3.2.2]нонанилпиримидинил, карбокси-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонанилпиримидинил, карбокси-5-азаспиро[2.3]гексанилпиримидинил, (карбоксии)(метил)-5-азаспиро[2.3]гексанилпиримидинил, карбокси-5-азаспиро[2.4]гептанилпиримидинил, карбокси-2-азаспиро[3.3]гептанилпиримидинил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанилпиримидинил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанилпиримидинил, 2-окса-6-азаспиро[3.5]нонанилпиримидинил, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанилпиримидинил и (диоксо)(метил)-2,4,8-триазаспиро[4.5]деканилпиримидинил.

Иллюстративные значения R^{11} включают бром и метилпиразолил.

Обычно R^{15} и R^{16} могут независимо обозначать водород, фтор, хлор, бром, цианогруппу, нитрогруппу, метил, изопропил, трифторметил, гидроксигруппу, метоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфинил, метилсульфонил, аминогруппу, метиламиногруппу, трет-бутиламиногруппу, диметиламиногруппу, фениламиногруппу, ацетиламиногруппу, метилсульфониламиногруппу, формил, ацетил, циклопропилкарбонил, азетидинилкарбонил, пирролидинилкарбонил, пиперидинилкарбонил, пиперазинилкарбонил, морфолинилкарбонил, карбоксигруппу, метоксикарбонил, аминокарбонил, метиламинокарбонил, диметиламинокарбонил, аминосульфони́л, метиламиноссульфонил и диметиламиноссульфонил.

Типичные значения R^{15} включают водород, галоген, C_1 - C_6 -алкил, трифторметил, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, дифторметоксигруппу и трифторметоксигруппу.

В первом варианте осуществления R^{15} обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^{15} обозначает галоген. В первом воплощении этого варианта осуществления R^{15} обозначает фтор. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^{15} обозначает хлор. В третьем варианте осуществления R^{15} обозначает C_1 - C_6 -алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{15} обозначает метил. В четвертом варианте осуществления R^{15} обозначает трифторметил. В пятом варианте

осуществления R^{15} обозначает C_1 - C_6 -алкоксигруппу. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{15} обозначает метоксигруппу. В шестом варианте осуществления R^{15} обозначает дифторметоксигруппу. В седьмом варианте осуществления R^{15} обозначает трифторметоксигруппу.

Выбранные значения R^{15} включают водород, фтор, хлор, метил, трифторметил, метоксигруппу, дифторметоксигруппу и трифторметоксигруппу.

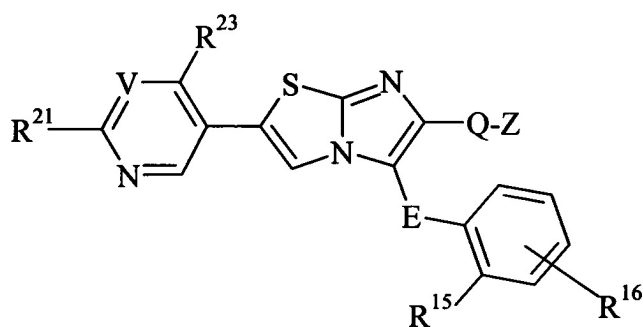
Типичные значения R^{16} включают водород, галоген, цианогруппу, C_1 - C_6 -алкил, трифторметил, дифторметоксигруппу и аминогруппу.

В первом варианте осуществления R^{16} обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^{16} обозначает галоген. В первом воплощении этого варианта осуществления R^{16} обозначает фтор. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^{16} обозначает хлор. В третьем варианте осуществления R^{16} обозначает цианогруппу. В четвертом варианте осуществления R^{16} обозначает C_1 - C_6 -алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{16} обозначает метил. В пятом варианте осуществления R^{16} обозначает трифторметил. В шестом варианте осуществления R^{16} обозначает дифторметоксигруппу. В седьмом варианте осуществления R^{16} обозначает аминогруппу.

Выбранные значения R^{16} включают водород, фтор, хлор, цианогруппу, метил, трифторметил, дифторметоксигруппу и аминогруппу.

В предпочтительном варианте осуществления R^{16} присоединен к фенильному кольцу в пара-положении по отношению к фрагменту R^{15} .

Предпочтительная подгруппа соединений формулы (IIA), приведенной выше, представлена соединениями формулы (IIB), и их N-оксидами, и их фармацевтически приемлемыми солями и сольватами, и их глюкуронидными производными, и их совместными кристаллами:



(IIB)

в которой

V обозначает C - R^{22} или N ;

R^{21} обозначает водород, галоген, галоген(C_1 - C_6)алкил, цианогруппу, C_1 - C_6 -алкил, трифторметил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, гидроксигруппу, гидрокси(C_1 - C_6)алкил, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, (C_1 - C_6)алокси-(C_1 - C_6)алкил, дифторметоксигруппу,

трифторметоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбокси(C₃-C₇)циклоалкилоксигруппу, C₁-C₆-алкилтиогруппу, C₁-C₆-алкилсульфонил, (C₁-C₆)алкилсульфонил(C₁-C₆)алкил, аминогруппу, amino-(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкиламиногруппу,

5 ди(C₁-C₆)алкиламиногруппу, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкиламиногруппу, N-[(C₁-C₆)-алкил]-N-[гидрокси(C₁-C₆)алкил]аминогруппу, C₂-C₆-алкилкарбониламиногруппу, (C₁-C₆)алкилкарбониламино-(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆-алкоксикарбониламиногруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N-[карбокси(C₁-C₆)алкил]аминогруппу,

10 карбокси(C₃-C₇)циклоалкиламиногруппу,

карбокси(C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)алкиламиногруппу,

C₁-C₆-алкилсульфониламиногруппу, C₁-C₆-алкилсульфониламино(C₁-C₆)алкил, формил, C₂-C₆-алкилкарбонил, (C₂-C₆)алкилкарбонилокси(C₁-C₆)алкил, карбоксигруппу,

15 карбокси(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆-алкоксикарбонил, морфолинил(C₁-C₆)алкоксикарбонил, C₂-C₆-алкоксикарбонил(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆-алкоксикарбонилметиленидил,

аминокарбонил, C₁-C₆-алкиламинокарбонил, ди(C₁-C₆)алкиламинокарбонил,

аминосульфонил, C₁-C₆-алкиламиносульфонил, ди(C₁-C₆)алкиламиносульфонил,

(C₁-C₆)алкилсульфоксиминил или [(C₁-C₆)алкил][N-(C₁-C₆)алкил]сульфоксиминил; или

20 R²¹ обозначает (C₃-C₇)циклоалкил, (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)алкил,

(C₄-C₇)циклоалкенил, (C₄-C₉)бициклоалкил, (C₃-C₇)гетероциклоалкил,

(C₃-C₇)гетероциклоалкенил, (C₄-C₉)гетеробициклоалкил или

25 (C₄-C₉)спирогетероциклоалкил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей;

R²² обозначает водород, галоген или C₁-C₆-алкил;

R²³ обозначает водород, C₁-C₆-алкил, трифторметил или C₁-C₆-алкоксигруппу; и E,

30 Q, Z, R¹⁵ и R¹⁶ являются такими, как определено выше.

В одном варианте осуществления V обозначает C-R²². В другом варианте осуществления V обозначает N.

Обычно R²¹ обозначает водород, галоген, галоген(C₁-C₆)алкил, цианогруппу,

35 C₁-C₆-алкил, трифторметил, C₂-C₆-алкенил, гидроксигруппу, гидрокси(C₁-C₆)алкил,

C₁-C₆-алкоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбокси(C₃-C₇)циклоалкилоксигруппу,

C₁-C₆-алкилтиогруппу, C₁-C₆-алкилсульфонил, аминогруппу, C₁-C₆-алкиламиногруппу,

ди(C₁-C₆)алкиламиногруппу, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкиламиногруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]

40 -N-[гидрокси(C₁-C₆)алкил]-аминогруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N-[карбокси(C₁-C₆)алкил]

аминогруппу, карбокси(C₃-C₇)циклоалкиламиногруппу,

карбокси(C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)алкиламиногруппу,

C₁-C₆-алкилсульфониламиногруппу, (C₂-C₆)алкилкарбонилокси(C₁-C₆)алкил,

45 карбоксигруппу, морфолинил(C₁-C₆)алкоксикарбонил,

C₂-C₆-алкоксикарбонил(C₁-C₆)алкил или C₂-C₆-алкоксикарбонилметиленидил; или R²¹

обозначает (C₃-C₇)циклоалкил, (C₃-C₇)циклоалкил-(C₁-C₆)алкил, (C₄-C₇)циклоалкенил,

(C₄-C₉)бициклоалкил, (C₃-C₇)гетероциклоалкил, (C₄-C₉)гетеробициклоалкил или (C₄-C₉)спирогетероциклоалкил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

5 Если R²¹ обозначает необязательно замещенную (C₃-C₇)циклоалкильную группу, то типичные значения включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил, и каждая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

10 Если R²¹ обозначает необязательно замещенную (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)алкильную группу, то типичным значением является циклогексилметил и эта группа необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

15 Если R²¹ обозначает необязательно замещенную (C₄-C₇)циклоалкенильную группу, то типичные значения включают циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил и циклогептенил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

20 Если R²¹ обозначает необязательно замещенную (C₄-C₉)бициклоалкильную группу, то типичные значения включают бицикло[3.1.0]гексанил, бицикло[4.1.0]гептанил и бицикло[2.2.2]октанил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

25 Если R²¹ обозначает необязательно замещенную (C₃-C₇)гетероциклоалкильную группу, то типичные значения включают оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, гексагидро-[1,2,5]тиадиазоло[2,3-*a*]пиразинил, морфолинил, тиоморфолинил, азепаанил, оксазепаанил, диазепаанил и тиадиазепаанил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

30 Если R²¹ обозначает необязательно замещенную (C₃-C₇)гетероциклоалкенильную группу, то типичным значением является необязательно замещенный 1,2,3,6-тетрагидропиридинил.

35 Если R²¹ обозначает необязательно замещенную (C₄-C₉)гетеробициклоалкильную группу, то типичные значения включают 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, 3-азабицикло[3.1.1]гептанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, 2-оксабицикло[2.2.2]октанил, хинуклидинил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октанил, 3-азабицикло[3.2.1]октанил, 8-азабицикло-[3.2.1]октанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октанил, 3,6-диазабицикло[3.2.2]нонанил, 3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонанил и 3,9-диазабицикло-[4.2.1]нонанил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

40 Если R²¹ обозначает необязательно замещенную (C₄-C₉)спирогетероциклоалкильную группу, то типичные значения включают 5-азаспиро[2.3]гексанил, 5-азаспиро[2.4]гептанил, 2-азаспиро[3.3]-гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил, 2-окса-6-азаспиро-[3.5]нонанил, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил и 2,4,8-триазаспиро[4.5]-деканил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Иллюстративно R²¹ обозначает гидроксигруппу, гидроксигруппу, метоксигруппу, карбоксициклобутилоксигруппу, метилтиогруппу, метил сульфонил,

метиламиногруппу, N-[карбоксиэтил]-N-метиламиногруппу, карбоксициклопентиламиногруппу, карбоксициклопропилметиламиногруппу или этоксикарбонилэтил; или R²¹ обозначает циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексилметил, циклогексенил, бицикло[3.1.0]гексанил, бицикло[4.1.0]гептанил, бицикло[2.2.2]-октанил, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, гексагидро-[1,2,5]тиадиазоло[2,3-*a*]пиразинил, морфолинил, тиоморфолинил, азепабил, оксазепабил, диазепабил, тиадизепабил, 3-азабицикло[3.1.0]-гексанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, 3-азабицикло[3.1.1]гептанил, 3-азабицикло-[4.1.0]гептанил, 2-оксабицикло[2.2.2]октанил, 3-азабицикло[3.2.1]октанил, 8-азабицикло-[3.2.1]октанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, 3,6-диазабицикло[3.2.2]нонанил, 3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонанил, 5-азаспиро[2.3]гексанил, 5-азаспиро[2.4]гептанил или 2-азаспиро-[3.3]гептанил и любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Примеры необязательных заместителей, которые могут содержаться в R²¹, включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из группы, включающей галоген, галоген(C₁-C₆)алкил, цианогруппу, циано-(C₁-C₆)алкил, нитрогруппу, нитро(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкил, трифторметил, трифторэтил, C₂-C₆-алкенил, гидроксигруппу, гидрокси(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкоксигруппу, диформетоксигруппу, трифторметоксигруппу, трифторэтоксигруппу, C₁-C₆-алкилтиогруппу, C₁-C₆-алкилсульфонил, (C₁-C₆)алкилсульфонил(C₁-C₆)алкил, оксогруппу, аминогруппу, C₁-C₆-алкиламиногруппу, ди(C₁-C₆)алкиламиногруппу, C₂-C₆-алкилкарбониламиногруппу, (C₂-C₆)алкилкарбониламино-(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆-алкоксикарбониламиногруппу, C₁-C₆-алкилсульфониламиногруппу, формил, C₂-C₆-алкилкарбонил, карбоксигруппу, карбокси(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆-алкоксикарбонил, морфолинил -(C₁-C₆)алкоксикарбонил, C₂-C₆-алкоксикарбонил(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆-алкоксикарбонилметилиденил, изостер карбоновой кислоты или пролекарственный фрагмент Ω, определенный в настоящем изобретении, -(C₁-C₆)алкил-Ω, аминокарбонил, C₁-C₆-алкиламинокарбонил, ди(C₁-C₆)алкиламинокарбонил, аминосульфонил, ди(C₁-C₆)алкиламиносульфонил, (C₁-C₆)алкилсульфоксиминил и [(C₁-C₆)алкил][N-(C₁-C₆)алкил]-сульфоксиминил.

Подходящие примеры необязательных заместителей для R²¹ включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из группы, включающей фтор, фторметил, хлор, бром, цианогруппу, цианометил, цианоэтил, нитрогруппу, нитрометил, метил, этил, изопропил, трифторметил, трифторэтил, этенил, гидроксигруппу, гидроксиметил, метоксигруппу, этоксигруппу, диформетоксигруппу, трифторметоксигруппу, трифторэтоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфонил, метилсульфонилметил, метилсульфонилэтил, оксогруппу, аминогруппу, метиламиногруппу, диметиламиногруппу, ацетиламиногруппу, ацетиламинметил, метоксикарбониламиногруппу, этоксикарбониламиногруппу, трет-бутоксикарбониламиногруппу, метилсульфониламиногруппу, формил, ацетил, карбоксигруппу, карбоксиметил, карбоксиэтил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, н-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, морфолинилэтоксикарбонил, метоксикарбонилметил, этоксикарбонилметил, этоксикарбонилэтил,

этоксикарбонилметилендил, ацетиламиносульфонил, метоксиаминокарбонил, тетразолил, тетразолилметил, гидроксиоксидазолил, аминокарбонил, метиламинокарбонил, диметиламинокарбонил, метилсульфониламинокарбонил, аминосульфонил, метиламиносульфонил, диметиламиносульфонил,
 5 метилсульфоксиминил и (метил)(N-метил)сульфоксиминил.

Обычно R²¹ обозначает водород, фтор, фторизопропил, цианогруппу, метил, трифторметил, этенил, гидроксигруппу, гидроксиизопропил, метоксигруппу, изопропоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбоксициклобутилоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфонил, аминогруппу, метиламиногруппу,
 10 диметиламиногруппу, метоксиэтиламиногруппу, N-(гидроксиэтил)-N-(метил) аминогруппу, N-[карбоксиэтил]-N-метиламиногруппу, карбоксициклопентиламиногруппу, карбоксициклопропилметиламиногруппу, метилсульфониламиногруппу, ацетоксиизопропил, карбоксигруппу, этоксикарбонилэтил, фторметилциклопропил, ацетиламинометилциклопропил, гидроксициклобутил,
 15 карбоксициклопентил, карбоксициклогексил, (карбокси)(метил)циклогексил, (карбокси) (гидрокси)циклогексил, карбоксиметилциклогексил, этоксикарбонилциклогексил, (метоксикарбонил)(метил)-циклогексил, (этоксикарбонил)(метил)циклогексил, карбоксициклогексилметил, карбоксициклогексенил, этоксикарбонилциклогексенил, карбоксибицикло[3.1.0]гексанил, этоксикарбонилбицикло[3.1.0]гексанил,
 20 карбоксибицикло[4.1.0]гептанил, карбоксибицикло-[2.2.2]октанил, фтороксетанил, гидроксиоксетанил, гидроксиазетидинил, (гидрокси)(метил)-азетидинил, карбоксиазетидинил, (трет-бутоксикарбонил)(гидрокси)азетидинил, тетразолилазетидинил, гидрокситетрагидрофуранил, пирролидинил, гидроксипирролидинил, карбоксипирролидинил, (карбокси)(метил)пирролидинил,
 25 карбоксиметилпирролидинил, этоксикарбонилпирролидинил, фтортетрагидропиранил, гидрокситетрагидропиранил, пиперидинил, дифторпиперидинил, (циано)(метил) пиперидинил, (гидрокси)(нитрометил)пиперидинил, (гидрокси)-(метил)пиперидинил, (гидрокси)(трифторметил)пиперидинил, (гидроксиметил)(метил)-пиперидинил, метилсульфонилпиперидинил, оксопиперидинил, (формил)(метил)пиперидинил,
 30 ацетилпиперидинил, карбоксипиперидинил, (карбокси)(фтор)пиперидинил, (карбокси) (метил)-пиперидинил, (карбокси)(этил)пиперидинил, (карбокси)(трифторметил) пиперидинил, (карбокси)-(гидрокси)пиперидинил, (карбокси)(гидроксиметил) пиперидинил, (карбокси)(метокси)-пиперидинил, (амино)(карбокси)пиперидинил, карбоксиметилпиперидинил, метоксикарбонилпиперидинил, (метоксикарбонил)(метил)
 35 пиперидинил, (этил)(метоксикарбонил)пиперидинил, (изопропил)(метоксикарбонил) пиперидинил, (метокси)(метоксикарбонил)пиперидинил, (карбокси)(метоксикарбонил) пиперидинил, этоксикарбонилпиперидинил, (этоксикарбонил)-(фтор)пиперидинил, (этоксикарбонил)(метил)пиперидинил, (этоксикарбонил)(трифторметил)пиперидинил, (этоксикарбонил)(гидроксиметил)пиперидинил, (н-бутоксикарбонил)-(метил)
 40 пиперидинил, (метил)(морфолинилэтоксикарбонил)пиперидинил, этоксикарбонилметилпиперидинил, метилсульфониламинокарбонилпиперидинил, ацетиламиносульфонилпиперидинил, метоксиаминокарбонилпиперидинил, тетразолилпиперидинил, гидроксиоксидазолилпиперидинил, аминосульфониламинокарбонилпиперидинил, пиперазинил, цианоэтилпиперазинил,
 45 трифторэтилпиперазинил, метилсульфонилпиперазинил, метилсульфонилэтилпиперазинил, оксопиперазинил, ацетилпиперазинил, карбоксипиперазинил, трет-бутоксикарбонилпиперазинил, карбоксиметилпиперазинил, карбоксизтилпиперазинил, этоксикарбонилметилпиперазинил,

этоксикарбонилэтилпиперазинил, тетразолилметилпиперазинил, триоксогексагидро-[1,2,5]тиадиазоло[2,3-*a*]пиразинил, морфолинил, диметилморфолинил, гидроксиметилморфолинил, карбоксиморфолинил, (карбокси)(метил)морфолинил, карбоксиметилморфолинил, тиоморфолинил, оксотиоморфолинил, диоксотиоморфолинил, карбоксиазепанил, карбоксиоксазепанил, оксодиазепанил, (метил)(оксо)диазепанил, диоксотиадиазепанил, карбокси-3-азабицикло[3.1.0]гексанил, (карбокси)(метил)-3-азабицикло-[3.1.0]гексанил, метоксикарбонил-3-азабицикло[3.1.0]гексанил, этоксикарбонил-3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, карбокси-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, карбокси-3-азабицикло[3.1.1]гептанил, карбокси-3-азабицикло-[4.1.0]гептанил, метоксикарбонил-3-азабицикло[4.1.0]гептанил, этоксикарбонил-3-азабицикло[4.1.0]гептанил, (гидрокси)(метил)(оксо)-2-оксабицикло[2.2.2]октанил, карбокси-3-азабицикло[3.2.1]октанил, метоксикарбонил-3-азабицикло[3.2.1]октанил, оксо-8-азабицикло[3.2.1]октанил, этоксикарбонилметилен-8-азабицикло[3.2.1]октанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, оксо-3,6-диазабицикло[3.2.2]нонанил, карбокси-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонанил, карбокси-5-азаспиро[2.3]гексанил, (карбокси)(метил)-5-азаспиро-[2.3]гексанил, карбокси-5-азаспиро[2.4]гептанил, карбокси-2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил, 2-окса-6-азаспиро[3.5]нонанил, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил или (диоксо)(метил)-2,4,8-триазаспиро[4.5]деканил.

В предпочтительном варианте осуществления R^{21} обозначает гидрокси(C_1 - C_6)алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{21} обозначает гидроксиизопропил, предпочтительно 2-гидроксипроп-2-ил.

Обычно R^{22} обозначает водород или C_1 - C_6 -алкил.

Предпочтительно, если R^{22} обозначает водород, хлор или метил.

Обычно R^{22} обозначает водород или метил.

В одном варианте осуществления R^{22} обозначает водород. В другом варианте осуществления R^{22} обозначает C_1 - C_6 -алкил, предпочтительно метил. В другом варианте осуществления R^{22} обозначает галоген. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{22} обозначает фтор. В другом воплощении этого варианта осуществления R^{22} обозначает хлор.

Обычно R^{23} обозначает водород или C_1 - C_6 -алкил.

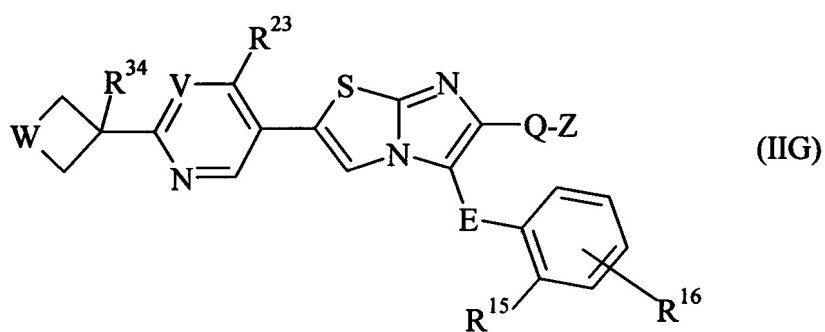
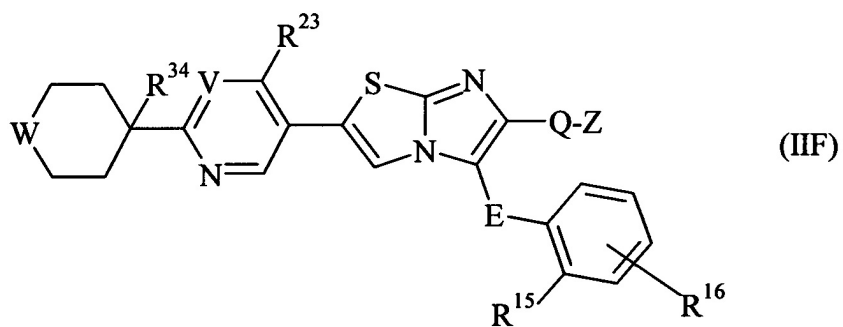
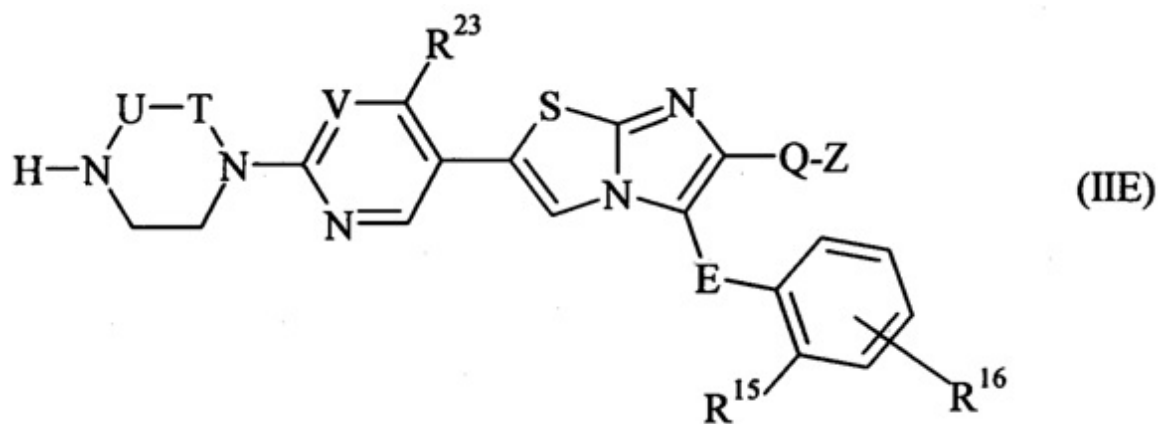
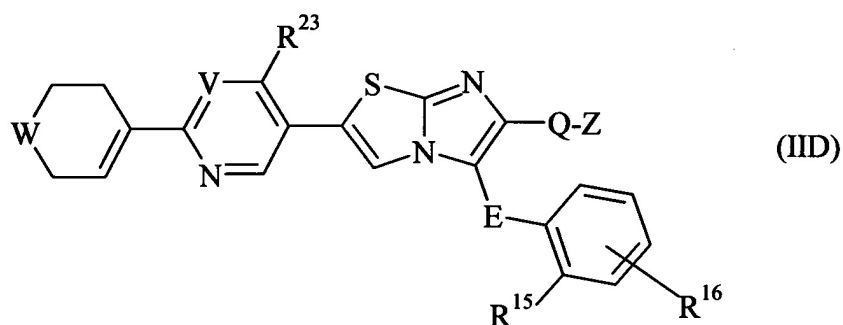
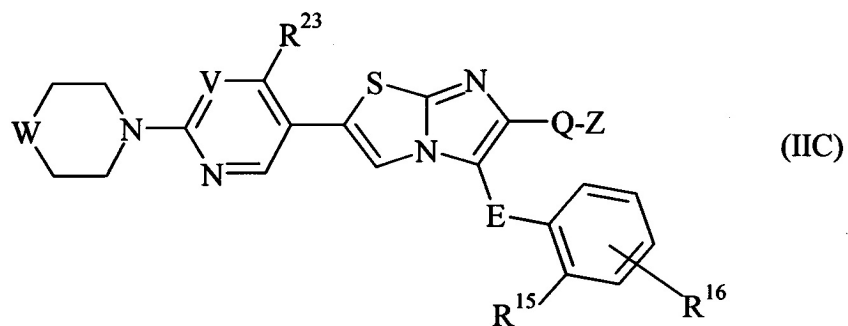
Предпочтительно, если R^{23} обозначает водород, метил, трифторметил или метоксигруппу.

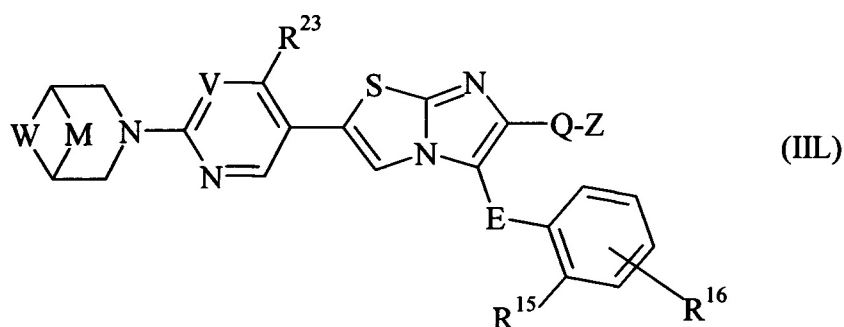
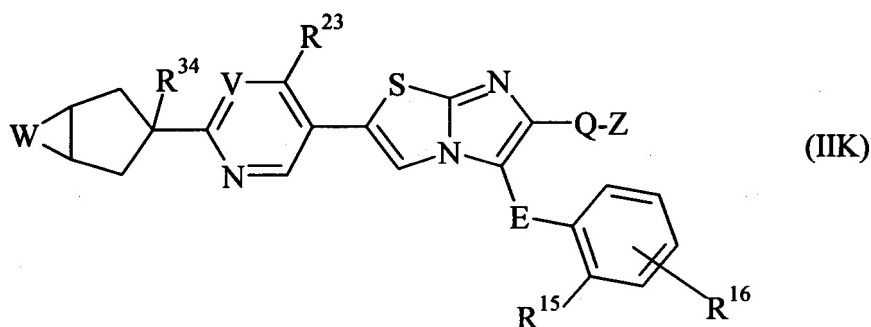
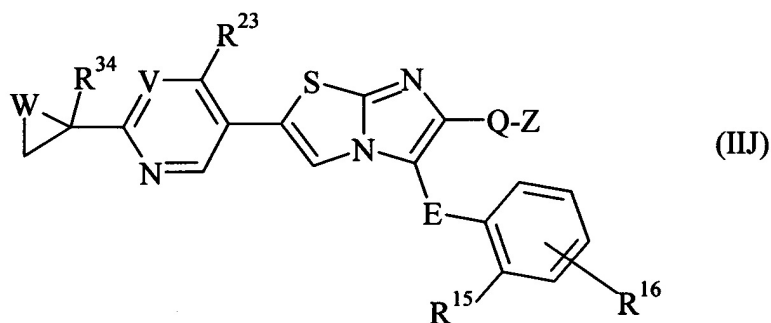
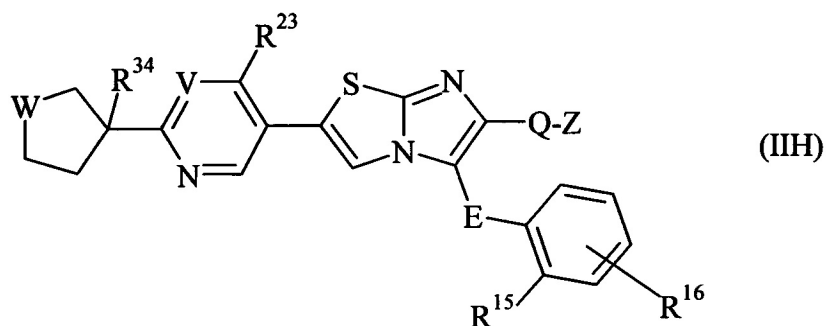
Обычно R^{23} обозначает водород или метил.

В одном варианте осуществления R^{23} обозначает водород. В другом варианте осуществления R^{23} обозначает C_1 - C_6 -алкил, предпочтительно метил. В другом варианте осуществления R^{23} обозначает трифторметил. В дополнительном варианте осуществления R^{23} обозначает C_1 - C_6 -алкоксигруппу, предпочтительно метоксигруппу.

Предпочтительные подгруппы соединений формулы (IIB), приведенной выше, представлены соединениями (IIC), (IID), (IIE), (IIF), (IIG), (IIN), (IJJ), (IIK) и (IIL), и их N-оксидами, и их фармацевтически приемлемыми солями и сольватами, и их

глюкуронидными производными, и их совместными кристаллами:





25

в которой

Т обозначает -CH₂- или -CH₂CH₂-;

У обозначает C(O) или S(O)₂;

40 W обозначает O, S, S(O), S(O)₂, S(O)(NR⁵), N(R³¹) или C(R³²)(R³³);

-М- обозначает -CH₂- или -CH₂CH₂-;

R³¹ обозначает водород, циано(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкил, трифторметил, трифторэтил, C₁-C₆-алкилсульфонил, (C₁-C₆)алкилсульфонил(C₁-C₆)алкил, формил, C₂-C₆-алкилкарбонил, карбоксигруппу, карбокси(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆-алкоксикарбонил, C₂-C₆-алкоксикарбонил(C₁-C₆)алкил, изостер карбоновой кислоты или пролекарственный фрагмент Ω, -(C₁-C₆)алкил-Ω, аминокарбонил,

C₁-C₆-алкиламинокарбонил, ди(C₁-C₆)алкиламинокарбонил, аминосульфонил или ди(C₁-C₆)алкиламиносульфонил;

5 R³² обозначает водород, галоген, цианогруппу, гидроксигруппу, гидроксид(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкилсульфонил, формил, C₂-C₆-алкилкарбонил, карбоксигруппу, карбоксид(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆-алкоксикарбонил, C₂-C₆-алкоксикарбонил(C₁-C₆)алкил, аминосульфонил, (C₁-C₆)алкилсульфоксиминил, [(C₁-C₆)алкил][N-(C₁-C₆)алкил]сульфоксиминил, изостер карбоновой кислоты или
10 пролекарственный фрагмент Ω, или -(C₁-C₆)алкил-Ω;

R³³ обозначает водород, галоген, C₁-C₆-алкил, трифторметил, гидроксигруппу, гидроксид-(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкоксигруппу, аминогруппу или карбоксигруппу;

15 R³⁴ обозначает водород, галоген, галоген(C₁-C₆)алкил, гидроксигруппу, C₁-C₆-алкоксигруппу, C₁-C₆-алкилтиогруппу, C₁-C₆-алкилсульфинил, C₁-C₆-алкилсульфонил, аминогруппу, C₁-C₆-алкиламиногруппу, ди(C₁-C₆)алкиламиногруппу, (C₂-C₆)алкилкарбониламиногруппу, (C₂-C₆)алкилкарбониламино(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкилсульфониламиногруппу или
20 (C₁-C₆)алкилсульфониламино(C₁-C₆)алкил; и

V, E, Q, Z, R⁵, R¹⁵, R¹⁶, R²³ и Ω являются такими, как определено выше.

В первом варианте осуществления Т обозначает -CH₂-. Во втором варианте осуществления Т обозначает -CH₂CH₂-.

25 В первом варианте осуществления U обозначает C(O). Во втором варианте осуществления U обозначает S(O)₂.

Обычно W обозначает O, S(O)₂, N(R³¹) или C(R³²)(R³³).

В первом варианте осуществления W обозначает O. Во втором варианте осуществления W обозначает S. В третьем варианте осуществления W обозначает S(O). В четвертом варианте осуществления W обозначает S(O)₂. В пятом варианте осуществления W обозначает S(O)(NR⁵). В шестом варианте осуществления W обозначает N(R³¹). В седьмом варианте осуществления W обозначает C(R³²)(R³³).

35 В одном варианте осуществления -M- обозначает -CH₂-. В другом варианте осуществления -M- обозначает -CH₂CH₂-.

Обычно R³¹ обозначает водород, циано(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкил, трифторметил, трифторэтил, C₁-C₆-алкилсульфонил, (C₁-C₆)алкилсульфонил(C₁-C₆)алкил, формил, C₂-C₆-алкилкарбонил, карбоксигруппу, карбоксид(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆-алкоксикарбонил, C₂-C₆-алкоксикарбонил-(C₁-C₆)алкил, тетразолил(C₁-C₆)алкил, аминакарбонил, C₁-C₆-алкиламинокарбонил, ди(C₁-C₆)алкиламинокарбонил, аминосульфонил, C₁-C₆-алкиламиносульфонил или ди(C₁-C₆)алкиламиносульфонил.

45 Типичные значения R³¹ включают водород, цианоэтил, метил, этил, изопропил, трифторметил, трифторэтил, метилсульфонил, метилсульфонилэтил, формил, ацетил, карбоксигруппу, карбоксиметил, карбоксиэтил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, этоксикарбонилметил, этоксикарбонилэтил, тетразолилметил,

аминокарбонил, метиламинокарбонил, диметиламинокарбонил, аминосульфонил, метиламиносульфонил и диметиламиносульфонил.

Предпочтительным значением R^{31} является водород.

Обычно R^{32} обозначает галоген, карбоксигруппу, карбокси(C_1 - C_6)алкил, C_2 - C_6 -алкоксикарбонил, C_2 - C_6 -алкоксикарбонил(C_1 - C_6)алкил, изостер карбоновой кислоты или пролекарственный фрагмент Q, или $-(C_1$ - C_6)алкил- Ω .

Обычно R^{32} обозначает водород, галоген, цианогруппу, гидроксигруппу, гидрокси(C_1 - C_6)алкил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, формил, карбоксигруппу, карбокси(C_1 - C_6)алкил, C_2 - C_6 -алкоксикарбонил, C_2 - C_6 -алкоксикарбонил(C_1 - C_6)алкил, аминосульфонил, (C_1 - C_6)алкилсульфоксиминил, [(C_1 - C_6)алкил][N-(C_1 - C_6)алкил]сульфоксиминил, (C_1 - C_6)алкилсульфониламинокарбонил, (C_2 - C_6)алкилкарбониламиносульфонил, (C_1 - C_6)алкоксиаминокарбонил, тетразолил или гидроксикарбонил.

Типичные значения R^{32} включают водород, фтор, цианогруппу, гидроксигруппу, гидроксиметил, метилсульфонил, формил, карбоксигруппу, карбоксиметил, карбоксиэтил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, метоксикарбонилметил, метоксикарбонилэтил, этоксикарбонилметил, этоксикарбонилэтил, аминосульфонил, метилсульфоксиминил, (метил)(N-метил)сульфоксиминил, метилсульфониламинокарбонил, ацетиламиносульфонил, метоксиаминокарбонил, тетразолил и гидроксикарбонил.

В выбранном варианте осуществления R^{32} обозначает карбоксигруппу.

Обычно R^{33} обозначает водород, галоген или C_1 - C_6 -алкил.

Предпочтительно, если R^{33} обозначает водород или C_1 - C_6 -алкил.

Выбранные значения R^{33} включают водород, фтор, метил, этил, изопропил, трифторметил, гидроксигруппу, гидроксиметил, метоксигруппу, аминогруппу и карбоксигруппу.

В первом варианте осуществления R^{33} обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^{33} обозначает галоген. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{33} обозначает фтор. В третьем варианте осуществления R^{33} обозначает C_1 - C_6 -алкил. В первом воплощении этого варианта осуществления R^{33} обозначает метил. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^{33} обозначает этил. В третьем воплощении этого варианта осуществления R^{33} обозначает изопропил. В четвертом варианте осуществления R^{33} обозначает трифторметил. В пятом варианте осуществления R^{33} обозначает гидроксигруппу. В шестом варианте осуществления R^{33} обозначает гидрокси(C_1 - C_6)алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{33} обозначает гидроксиметил. В седьмом варианте осуществления R^{33} обозначает C_1 - C_6 -алкоксигруппу. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{33} обозначает метоксигруппу. В восьмом варианте осуществления R^{33} обозначает аминогруппу. В девятом варианте осуществления R^{33} обозначает карбоксигруппу.

В первом варианте осуществления R^{34} обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^{34} обозначает галоген. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{34} обозначает фтор. В третьем варианте осуществления R^{34} обозначает галоген(C_1 - C_6)алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{34} обозначает фторметил. В четвертом варианте осуществления R^{34} обозначает гидроксигруппу. В пятом варианте осуществления R^{34} обозначает C_1 - C_6 -алкоксигруппу, предпочтительно метоксигруппу. В шестом варианте осуществления R^{34} обозначает C_1 - C_6 -алкилтиогруппу, предпочтительно метилтиогруппу. В седьмом варианте осуществления R^{34} обозначает C_1 - C_6 -алкилсульфинил, предпочтительно метилсульфинил. В восьмом варианте осуществления R^{34} обозначает C_1 - C_6 -алкилсульфонил, предпочтительно метилсульфонил. В девятом варианте осуществления R^{34} обозначает аминогруппу. В десятом варианте осуществления R^{34} обозначает C_1 - C_6 -алкиламиногруппу, предпочтительно метиламиногруппу. В одиннадцатом варианте осуществления R^{34} обозначает ди(C_1 - C_6)алкиламиногруппу, предпочтительно диметиламиногруппу. В двенадцатом варианте осуществления R^{34} обозначает (C_2 - C_6)алкилкарбониламиногруппу, предпочтительно ацетиламиногруппу. В тринадцатом варианте осуществления R^{34} обозначает (C_2 - C_6)алкилкарбониламино(C_1 - C_6)алкил, предпочтительно ацетиламинометил. В четырнадцатом варианте осуществления R^{34} обозначает (C_1 - C_6)алкилсульфониламиногруппу, предпочтительно метилсульфониламиногруппу. В пятнадцатом варианте осуществления R^{34} обозначает (C_1 - C_6)алкилсульфониламино(C_1 - C_6)алкил, предпочтительно метилсульфониламинометил.

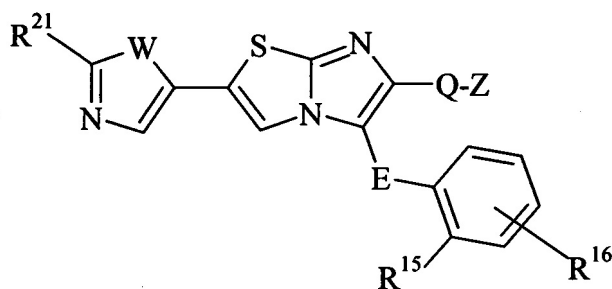
Обычно R^{34} обозначает водород, галоген, галоген(C_1 - C_6)алкил, гидроксигруппу или (C_2 - C_6)алкилкарбониламино(C_1 - C_6)алкил.

Выбранные значения R^{34} включают водород, фтор, фторметил, гидроксигруппу, метоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфинил, метилсульфонил, аминогруппу, метиламиногруппу, диметиламиногруппу и ацетиламинометил.

Предпочтительные значения R^{34} включают водород, фтор, фторметил, гидроксигруппу и ацетиламинометил.

Предпочтительно, если R^{34} обозначает водород или гидроксигруппу.

Альтернативный подкласс соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, представлен соединениями формулы (IIM), и их N-оксидами, и их фармацевтически приемлемыми солями и сольватами, и их глюкуронидными производными, и их совместными кристаллами:



(IIIM)

в которой

E, Q, Z, W, R¹⁵, R¹⁶ и R²¹ являются такими, как определено выше.

В случае конкретно определенной формулы (IIIM) фрагмент W

предпочтительно обозначает O, S или N-R³¹, более предпочтительно S или N-R³¹.

Предпочтительные новые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают все соединения, получение которых описано в прилагающихся примерах, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, и их совместные кристаллы.

Соединения, предлагаемые настоящим изобретении, полезны для лечения и/или предупреждения различных заболеваний человека. Они включают аутоиммунные и воспалительные нарушения; неврологические и нейродегенеративные нарушения; боль и ноцицептивные нарушения; сердечнососудистые нарушения; метаболические нарушения; глазные нарушения и онкологические нарушения.

Воспалительные и аутоиммунные нарушения включают системные аутоиммунные нарушения, аутоиммунные эндокринные нарушения и органоспецифические аутоиммунные нарушения. Системные аутоиммунные нарушения включают системную красную волчанку (СКВ), псориаз, псориатическую артропатию, васкулит, полимиозит, склеродермию, рассеянный склероз, системный склероз, анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, неспецифический воспалительный артрит, ювенильный воспалительный артрит, ювенильный идиопатический артрит (включая его олигосуставный и полисуставный типы), анемию при хроническом заболевании (АХЗ), болезнь Стилла (возникающую в юности и/или у взрослых), болезнь Бехчета и синдром Шегрена. Аутоиммунные эндокринные нарушения включают тиреоидит. Органоспецифические аутоиммунные нарушения включают болезнь Аддисона, гемолитическую или злокачественную анемию, острое повреждение почек (ОПП; включая индуцированную цисплатином ОПП), диабетическую нефропатию (ДН), обструктивную уропатию (включая индуцированную цисплатином обструктивную уропатию), гломерулонефрит (включая синдром Гудпасчера, опосредуемый иммунным комплексом гломерулонефрит и ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) гломерулонефрит), волчаночный нефрит (ВН), болезнь минимальных изменений, болезнь Грейвса, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, воспалительную болезнь кишечника (включая болезнь Крона, язвенный колит, колит неопределенной этиологии и паучит), пузычатку, атопический дерматит, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, аутоиммунный пневмонит, аутоиммунный кардит, злокачественную миастению, самопроизвольное бесплодие, остеопороз, остеопению, эрозивное заболевание кости, хондрит, дистрофию и/или разрушение хрящей, фиброзные нарушения (включая различные типы фиброза печени и легких), астму, ринит, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), респираторный дистресс-синдром, сепсис, лихорадку,

мышечную дистрофию (включая мышечную дистрофию Дюшенна) и отторжение трансплантата органа (включая отторжение аллотрансплантата почки).

Неврологические и нейродегенеративные нарушения включают болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, ишемию, удар, боковой амиотрофический склероз, повреждение спинного мозга, травму головы, припадки и эпилепсию.

Сердечно-сосудистые нарушения включают тромбоз, гипертрофию сердца, гипертензию, нерегулярные сердечные сокращения (например, при сердечной недостаточности) и сексуальные нарушения (включая эректильную дисфункцию и женскую половую дисфункцию). Модуляторы функции TNF α также можно применять для лечения и/или предупреждения инфаркта миокарда (см. J.J. Wu et al., JAMA, 2013, 309, 2043-2044).

Метаболические нарушения включают диабет (включая инсулинозависимый сахарный диабет и юношеский диабет), дислипидемию и метаболический синдром.

Глазные нарушения включают ретинопатию (включая диабетическую ретинопатию, пролиферативную ретинопатию, непролиферативную ретинопатию и ретролентальную фиброплазию), отек желтого пятна (включая диабетический отек желтого пятна), возрастную дегенерацию желтого пятна (ВДЖП), васкуляризацию (включая васкуляризацию роговицы и неоваскуляризацию), окклюзию вены сетчатки и разные типы увеита и кератита.

Онкологические нарушения, которые могут быть острыми или хроническими, включают пролиферативные нарушения, в особенности рак и связанные с раком осложнения (включая осложнения со стороны скелета, кахексию и анемию). Конкретные категории рака включают гематологические злокачественные заболевания (включая лейкоз и лимфому) и негематологические злокачественные заболевания (включая солидные опухоли, саркому, менингиому, мультиформную глиобластому, нейробластому, меланому, карциному желудка и почечноклеточную карциному). Хронический лейкоз может быть миелоидным или лимфоидным. Целый ряд лейкозов включает лимфобластный Т-клеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), хронический лимфоцитарный/лимфоидный лейкоз (ХЛЛ), волосатоклеточный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелогенный лейкоз (ОМЛ), миелодиспластический синдром, хронический нейтрофильный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз, плазмцитому, иммунобластный крупноклеточный лейкоз, лейкоз из клеток зоны мантии, множественную миелому, острый мегакариобластный лейкоз, острый мегакариоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз и эритролейкоз. Целый ряд лимфом включает злокачественную лимфому, ходжкинскую лимфому, неходжкинскую лимфому, лимфобластную Т-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, фолликулярную лимфому, MALT 1-лимфому и лимфому краевой зоны. Целый ряд негематологических злокачественных заболеваний включает рак предстательной железы, легких, молочной железы, прямой кишки, толстой кишки, лимфатических узлов, мочевого пузыря, почек, предстательной железы, печени, яичников, матки, шейки матки, головного мозга, кожи, кости, желудка и мышц. Модуляторы функции TNF α также можно использовать для повышения безопасности активного противоракового воздействия TNF (см. F.V. Hauwermeiren et al., J. Clin. Invest., 2013, 123, 2590-2603).

Настоящее изобретение также относится фармацевтической композиции, которая содержит соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, определенное выше, или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват совместно с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, могут находиться в форме, пригодной для перорального, трансбуккального, парентерального, назального, местного, глазного или ректального введения, или в форме, пригодной для введения путем ингаляции или вдувания.

5 Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, могут находиться, например, в форме таблеток, лепешек или капсул, приготовленных по
обычным методикам с использованием фармацевтически приемлемых инертных
10 наполнителей, таких как связующие (например, предварительно желатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза);
наполнители (например, лактоза, микrokристаллическая целлюлоза или гидрофосфат
кальция); смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или диоксид
кремния); разрыхлители (например, картофельный крахмал или натриевая соль
15 гликолята крахмала); или смачивающие агенты (например, лаурилсульфат натрия). На
таблетки можно нанести покрытия по методикам, хорошо известным в данной области
техники. Жидкие препараты, предназначенные для перорального введения, могут
находиться, например, в форме растворов, сиропов или суспензий или они могут
представлять собой сухой препарат, предназначенный для проводимого перед
использованием восстановления водой или другим подходящим разбавителем. Такие
20 жидкие препараты можно приготовить по обычным методикам с использованием
фармацевтически приемлемых добавок, таких как суспендирующие агенты,
эмульгирующие агенты, неводные растворители или консерванты. Эти препараты
также могут содержать соли, оказывающее буферное воздействие, вкусовые добавки,
красители или подсластители, если это является целесообразным.

25 Препараты, предназначенные для перорального введения, можно готовить в таком
виде, чтобы обеспечить регулируемое высвобождение активного соединения.

Композиции, предназначенные для трансбуккального введения, могут находиться, например, в форме таблеток или лепешек, приготовленных обычным образом.

Соединения формулы (I) можно приготовить для парентерального введения путем
инъекции, например инъекции ударной дозы вещества или путем вливания. Препараты
30 для инъекции могут поставляться в разовой дозированной форме, например, в
стеклянных ампулах или содержащих множество доз контейнерах, например, в
стеклянных флаконах. Композиции для инъекции могут находиться в таких формах,
как суспензии, растворы или эмульсии в масле или водных разбавителях и могут
содержать применяющиеся для приготовления препаратов средства, такие как
35 суспендирующие, стабилизирующие, консервирующие и/или диспергирующие средства.
Альтернативно, активный ингредиент может находиться в порошкообразной форме
для проводимого перед применением восстановления с помощью подходящего
разбавителя, например, стерильной апиrogenной воды.

В дополнение к препаратам, описанным выше, соединения формулы (I) также можно
40 приготовить в виде препаратов-депо. Такие препараты пролонгированного действия
можно вводить путем имплантации или внутримышечной инъекции.

В случае назального введения или введения путем ингаляции соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде
материалов для распыления с использованием в упаковках под давлением или
45 устройствах типа небулайзер с применением подходящего пропеллента, например,
дихлордифторметана, фтортрихлорметана, дихлортетрафторэтана, диоксида углерода
или другого подходящего газа или смеси газов.

При необходимости композиции можно использовать в упаковке или дозирующем

устройстве, которое может включать одну или большее количество разовых дозированных форм, содержащих активный ингредиент. К упаковке или дозирующему устройству могут прилагаться инструкции по введению.

В случае местного введения соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или большем количестве фармацевтически приемлемых носителей. Предпочтительные носители включают, например, минеральное масло, жидкие нефтепродукты, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропилен, эмульгирующийся воск и воду. Альтернативно, соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, можно приготовить в виде подходящего лосьона, содержащего активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или большем количестве фармацевтически приемлемых носителей. Предпочтительные носители включают, например, минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воск на основе цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, бензиловый спирт, 2-октилдодеканол и воду.

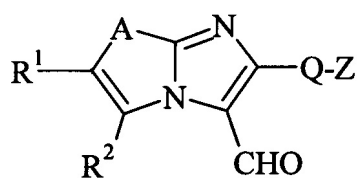
В случае введения в глаза соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде тонкоизмельченных суспензий в изотоническом, обладающем необходимым значением pH стерильном физиологическом растворе, без добавления или с добавлением консерванта, такого как бактерицидное или фунгицидное средство, например, фенилмеркурнитрат, бензилалконийхлорид или хлоргексидинацетат. Альтернативно, в случае введения в глаза соединения можно приготовить в виде мази, такой как на основе вазелинового масла.

В случае ректального введения соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде суппозиториев. Их можно приготовить путем смешивания активного компонента с подходящим, не оказывающим раздражающего воздействия инертным наполнителем, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и поэтому плавится в прямой кишке с высвобождением активного компонента. Такие вещества включают, например, масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Количество соединения, предназначенного для применения в настоящем изобретении, необходимое для профилактики или лечения конкретного патологического состояния, будет меняться в зависимости от выбранного соединения и состояния подвергающегося лечению пациента. Однако обычно суточные дозы могут составлять примерно от 10 нг/кг до 1000 мг/кг, обычно от 100 нг/кг до 100 мг/кг, например, примерно от 0,01 до 40 мг/(кг массы тела) при пероральном или трансбуккальном введении, от примерно 10 нг/кг до 50 мг/(кг массы тела) при парентеральном введении, и от примерно 0,05 до примерно 1000 мг, например, от примерно 0,5 до примерно 1000 мг, при назальном введении или введении путем ингаляции или вдывания.

При необходимости соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно вводить совместно с другим фармацевтически активным средством, например, противовоспалительным средством, таким как метотрексат или преднизолон.

Соединения формулы (I), приведенной выше, в которой E обозначает -CH(OH)-, можно получить по методике, которая включает реакцию соединения формулы Y-MgHal с соединением формулы (III):



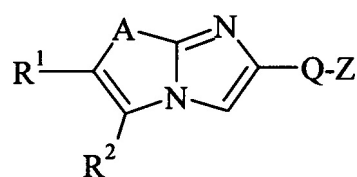
(III)

в которой A, Q, Y, Z, R¹ и R² являются такими, как определено выше, и Hal обозначает атом галогена.

Атомом галогена Hal обычно является бром.

Реакцию обычно проводят при температуре окружающей среды в подходящем растворителе, например, циклическом простом эфире, таком как тетрагидрофуран.

Промежуточные продукты формулы (III), приведенной выше, можно получить путем обработки соединения формулы (IV):



(IV)

в которой A, Q, Z, R¹ и R² являются такими, как определено выше; оксихлоридом фосфора и N,N-диметилформамидом.

Реакцию обычно проводят при повышенной температуре в подходящем растворителе, например, хлорированном растворителе, таком как хлороформ.

Исходные вещества формулы (IV), если их нет в продаже, можно получить по методикам, описанным в прилагающихся примерах, или по стандартным методикам, хорошо известным в данной области техники.

Следует понимать, что любое соединение формулы (I), вначале полученное по любой из приведенных выше методик, если это целесообразно, затем можно превратить в другое соединение формулы (I) по методикам, известным в данной области техники. Например, соединение формулы (I), в которой E обозначает -C(O)-, можно превратить в соответствующее соединение, в котором E обозначает -CH(OH)-, путем обработки восстановительным реагентом, таким как борогидрид натрия.

Соединение формулы (I), в которой E обозначает -CH(OH)-, можно превратить в соответствующее соединение, в котором E обозначает -CH₂-, путем нагревания с элементарным йодом и фосфиновой кислотой в уксусной кислоте; или путем обработки триэтилсиланом и кислотой, например, органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота, или кислотой Льюиса, такой как диэтилэфират трифторида бора; или по двустадийной методике, которая включает: (i) обработку тионилбромидом; и (ii) обработку полученного таким образом продукта катализатором на основе переходного металла, например, гидратом (2,2'-бипиридин)дихлоррутения(II), в присутствии диэтил-1,4-дигидро-2,6-диметил-3,5-пиридинкарбоксилата (эфир Ханша) и основания, например, органического основания, такого как N,N-диизопропилэтиламин.

Соединение формулы (I), в которой E обозначает -CH₂- можно превратить в соответствующее соединение, в котором E обозначает -CH(CH₃)- путем обработки метилгалогенидом, например, метилйодидом, в присутствии основания, такого как

гексаметилдисилазид лития.

Соединение формулы (I), которое содержит гидроксигруппу можно алкилировать путем обработки подходящим алкилгалогенидом в присутствии основания, например, гидрида натрия или оксида серебра. Соединение формулы (I), в которой -Q-Z обозначает -CH₂OH, можно арилировать по двустадийной методике, которая включает: (i) обработку тионилхлоридом; и (ii) обработку полученного таким образом хлорпроизводного подходящим арил- или гетероарилгидроксидом. Соединение формулы (I), в которой -Q-Z обозначает -CH₂OH, можно превратить в соответствующее соединение формулы (I), в которой -Q-Z обозначает -CH₂S-Z, по двустадийной методике, которая включает: (i) обработку тионилхлоридом; и (ii) обработку полученного таким образом хлорпроизводного соединением формулы Z-SH, обычно в присутствии основания, например, неорганического основания, такого как карбонат калия. Соединение формулы (I), в которой -Q-Z обозначает -CH₂OH, можно превратить в соответствующее соединение формулы (I), в которой -Q-Z обозначает -CH₂CN, по двустадийной методике, которая включает: (i) обработку тионилхлоридом; и (ii) обработку полученного таким образом хлорпроизводного цианидом, таким как цианид натрия. Соединение формулы (I), которое содержит гидроксигруппу, можно превратить в соответствующее фторзамещенное соединение путем обработки диэтиламинотрифторидом серы (ДАТС) или бис(2-метоксиэтил)аминотрифторидом серы (БАТС). Соединение формулы (I), которое содержит гидроксигруппу можно превратить в соответствующее дифторзамещенное соединение по двустадийной методике, которая включает: (i) обработку окислительным реагентом, например, диоксидом марганца; и (ii) обработку полученного таким образом карбонилсодержащего соединения с помощью ДАТС.

Соединение формулы (I), которое содержит фрагмент N-H, можно алкилировать путем обработки подходящим алкилгалогенидом, обычно при повышенной температуре в органическом растворителе, таком как ацетонитрил; или при температуре окружающей среды в присутствии основания, например, карбоната щелочного металла, такого как карбонат калия или карбонат цезия, в подходящем растворителе, например, дипольном апротонном растворителе, таком как N,N-диметилформамид. Альтернативно, соединение формулы (I), которое содержит фрагмент N-H, можно алкилировать путем обработки подходящим алкилтозилатом в присутствии основания, например, неорганического основания, такого как гидрид натрия, или органического основания, такого как 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (ДБУ).

Соединение формулы (I), которое содержит фрагмент N-H, можно метилировать путем обработки формальдегидом в присутствии восстановительного реагента, например, триацетоксиборогидрида натрия.

Соединение формулы (I), которое содержит фрагмент N-H, можно ацилировать путем обработки подходящим хлорангидридом кислоты, например, ацетилхлоридом, или подходящим ангидридом карбоновой кислоты, например, уксусным ангидридом, обычно при температуре окружающей среды в присутствии основания, например, органического основания, такого как триэтиламин.

Соединение формулы (I), которое содержит фрагмент N-H, можно превратить в соответствующее соединение, в котором атом азота замещен C₁-C₆-алкилсульфонильной группой, например, метилсульфонильной группой, путем обработки подходящим ангидридом C₁-C₆-алкилсульфоновой кислоты, например, ангидридом метансульфоновой кислоты, обычно при температуре окружающей среды в присутствии

основания, например, органического основания, такого как N,N-диизопропилэтиламин.

Соединение формулы (I), замещенное аминогруппой ($-NH_2$), можно превратить в соответствующее соединение, замещенное C_1 - C_6 -алкилсульфониламиногруппой,

например, метилсульфониламиногруппой или бис[(C_1 - C_6)алкилсульфонил]

аминогруппой, например, бис(метилсульфонил)аминогруппой, путем обработки подходящим C_1 - C_6 -алкилсульфонилгалогенидом, например,

C_1 - C_6 -алкилсульфонилхлоридом, таким как метансульфонилхлорид. Аналогичным образом, соединение формулы (I), замещенное гидроксигруппой ($-OH$), можно

превратить в соответствующее соединение, замещенное

C_1 - C_6 -алкилсульфонилоксигруппой, например, метилсульфонилоксигруппой, путем обработки подходящим C_1 - C_6 -алкилсульфонилгалогенидом, например,

C_1 - C_6 -алкилсульфонилхлоридом, таким как метансульфонилхлорид.

Соединение формулы (I), содержащее фрагмент $-S-$, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент $-S(O)-$, путем обработки 3-хлорпероксибензойной кислотой. Аналогичным образом, соединение формулы (I), содержащее фрагмент $-S(O)-$, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент $-S(O)_2-$, путем обработки 3-хлорпероксибензойной кислотой.

Альтернативно, соединение формулы (I), содержащее фрагмент $-S-$, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент $-S(O)_2-$, путем обработки оксоном® (пероксимоносульфат калия).

Соединение формулы (I), содержащее ароматический атом азота, можно превратить в соответствующее N-оксидное производное путем обработки 3-хлорпероксибензойной кислотой.

Бромфенильное производное формулы (I) можно превратить в соответствующее необязательно замещенное 2-оксопирролидин-1-илфенильное или 2-оксооксазилидин-3-илфенильное производное путем обработки пирролидин-2-оном или оксазолидин-2-оном, или его надлежащим образом замещенным аналогом. Реакцию обычно проводят при повышенной температуре в присутствии йодида меди(1), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина и неорганического основания, такого как карбонат калия.

Соединение формулы (I), в которой R^1 обозначает галоген, например, бром, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^1 обозначает необязательно замещенный арильный или гетероарильный фрагмент, путем обработки подходящим образом замещенной арил- или гетероарилбороновой кислотой или ее циклическим эфиром, полученным с органическим диолом, например, пинаколом, 1,3-пропандиолом или неопентилгликолем. Реакцию обычно проводят в присутствии катализатора на основе переходного металла, например, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладия(II), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0), или комплекса бис[3-(дифенилфосфанил)циклопента-2,4-диен-1-ил]железо-дихлорпалладий-дихлорметан, и основания, например, неорганического основания, такого как карбонат натрия или карбонат калия, или фосфат калия.

Соединение формулы (I), в которой R^1 обозначает галоген, например, бром, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^1 обозначает необязательно замещенный арильный, гетероарильный или гетероциклоалкенильный фрагмент, по двустадийной методике, которая включает: (i) реакцию с бис(пинаколято)дибором или

бис(неопентилгликолято)дибором; и (ii) реакцию полученного таким образом соединения с соответствующим образом функционализированным галоген- или тозилоксизамещенным арильным, гетероарильным или гетероциклоалкенильным производным. Стадию (i) обычно проводят в присутствии катализатора на основе переходного металла, такого как [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) или комплекс бис[3-(дифенилфосфанил)-циклопента-2,4-диен-1-ил]железо-дихлорпалладий-дихлорметан. Стадию (ii) обычно проводят в присутствии катализатора на основе переходного металла, такого как тетракис-(трифенилфосфин)палладий(0) или комплекс бис[3-(дифенилфосфанил)циклопента-2,4-диен-1-ил]железо-дихлорпалладий-дихлорметан, и основания, например, неорганического основания, такого как карбонат натрия или карбонат калия.

Соединение формулы (I), в которой R^1 обозначает галоген, например, бром, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^1 обозначает необязательно замещенный C_2 - C_6 -алкинильный фрагмент, путем обработки соответствующим образом замещенным алкиновым производным, например, 2-гидроксипут-3-ином. Реакцию обычно проводят с использованием катализатора на основе переходного металла, например, тетракис(трифенилфосфин)палладия(0), обычно в присутствии йодида меди (I) и основания, например, органического основания, такого как триэтиламин.

Соединение формулы (I), в которой R^1 обозначает галоген, например, бром, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^1 обозначает необязательно замещенный имидазол-1-ильный фрагмент, путем обработки подходящим образом замещенным производным имидазола, обычно в присутствии ацетата меди(II) и органического основания, такого как N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин (ТМЭДА).

Соединение формулы (I), в которой R^1 обозначает галоген, например, бром, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^1 обозначает 2-(метоксикарбонил)-этил, по двустадийной методике, которая включает: (i) реакцию с метилакрилатом; и (ii) каталитическое гидрирование полученного таким образом алкенильного производного, обычно путем обработки катализатором гидрирования, например, палладием на древесном угле, в атмосфере водорода. Стадию (i) обычно проводят в присутствии катализатора на основе переходного металла, например, ацетата палладия(II) или бис(добензилиденацетон)палладия(0), и реагента, такого как три(орто-толил)фосфин.

Обычно соединение формулы (I), содержащее группу $-C=C-$, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее группу $-CH-CH-$, с помощью каталитического гидрирования, обычно путем обработки катализатором гидрирования, например, палладием на древесном угле, в атмосфере водорода, необязательно в присутствии основания, например, гидроксида щелочного металла, такого как гидроксид натрия.

Соединение формулы (I), в которой R^1 обозначает 6-метоксипиридин-3-ил, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^1 обозначает 2-оксо-1,2-дигидропиридин-5-ил, путем обработки пиридингидрохлоридом; или путем нагревания с неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота. Путем использования аналогичной методики соединение формулы (I), в которой R^1 обозначает 6-метокси-4-метилпиридин-3-ил, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^1 обозначает 4-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-5-ил; и соединение формулы

(I), в которой R^1 обозначает 6-метокси-5-метилпиридин-3-ил, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^1 обозначает 3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-5-ил.

5 Соединение формулы (I), в которой R^1 обозначает 2-оксо-1,2-дигидропиридин-5-ил, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^1 обозначает 2-оксопиперидин-5-ил, путем каталитического гидрирования, обычно путем обработки водородом в присутствии катализатора гидрирования, такого как оксид платины(IV).

10 Соединение формулы (I), содержащее сложноэфирный фрагмент, например, C_2 - C_6 -алкоксикарбонильную группу, такую как метоксикарбонил или этоксикарбонил, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее карбоксигруппу ($-CO_2H$), путем обработки кислотой, например, неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота.

15 Соединение формулы (I), содержащее N-трет-бутоксикарбонильный фрагмент, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент N-H, путем обработки кислотой, например, неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, или органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота.

20 Соединение формулы (I), содержащее сложноэфирный фрагмент, например, C_2 - C_6 -алкоксикарбонильную группу, такую как метоксикарбонил или этоксикарбонил, альтернативно можно превратить в соответствующее соединение, содержащее карбоксигруппу ($-CO_2H$), путем обработки основанием, например, гидроксидом щелочного металла, выбранным из группы, включающей гидроксид лития, гидроксид натрия и гидроксид калия; или органическим основанием, таким как метоксид натрия или этоксид натрия.

Соединение формулы (I), содержащее карбоксигруппу ($-CO_2H$), можно превратить в соответствующее соединение, содержащее амидный фрагмент, путем обработки подходящим амином в присутствии конденсирующего реагента, такого как 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид.

30 Соединение формулы (I), содержащее карбонильный ($C=O$) фрагмент, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент $-C(CH_3)(OH)-$, путем обработки метилмагнийбромидом. Аналогичным образом, соединение формулы (I), содержащее карбонильный ($C=O$) фрагмент, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент $-C(CF_3)(OH)-$, путем обработки (трифторметил)триметилсиланом и фторидом цезия. Соединение формулы (I), карбонильный ($C=O$) фрагмент, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент $-C(CH_2NO_2)(OH)-$, путем обработки нитрометаном.

40 Соединение формулы (I), содержащее гидроксиметильный фрагмент, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее формильный ($-CHO$) фрагмент, путем обработки окислительным реагентом, таким как перйодинан Десса-Мартина. Соединение формулы (I), содержащее гидроксиметильный фрагмент, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее карбоксигруппу, путем обработки окислительным реагентом, таким как тетрапропиламмонийперрутенат.

Соединение формулы (I), в которой R^1 обозначает заместитель, содержащий по меньшей мере один атом азота, такой что заместитель связан с остальной частью молекулы через атом азота, можно получить по реакции соединения формулы (I), в

которой R^1 обозначает галоген, например, бром, с соответствующим соединением формулы R^1-H [например, 1-(пиридин-3-ил)пиперазином или морфолином]. Реакцию обычно проводят с использованием катализатора на основе переходного металла, например, трис(добензилиденацетон)дипалладия(0), в присутствии лиганда для аминирования, такого как 2-дициклогексилфосфино-2,4',6'-триизопропилбифенил (XPhos) или 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (БИНАФ), и основания, например, неорганического основания, такого как трет-бутоксид натрия.

Альтернативно, реакцию можно провести с использованием диацетата палладия, в присутствии реагента, такого как [2',6'-бис(пропан-2-илокси)бифенил-2-ил] (дициклогексил)фосфан, и основания, например, неорганического основания, такого как карбонат цезия.

Соединение формулы (I), содержащее оксогруппу, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее этоксикарбонилметиленовый фрагмент, путем обработки триэтилфосфоацетатом в присутствии основания, такого как гидрид натрия.

Соединение формулы (IIВ), в которой R^{21} обозначает этенил, можно получить по реакции соединения формулы (IIВ), в которой R^{21} обозначает галоген, например, хлор, с винилтрифторборатом калия. Реакцию обычно проводят в присутствии катализатора на основе переходного металла, например, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладия(II), и основания, например, органического основания, такого как триэтиламин.

Соединение формулы (IIВ), в которой R^{21} обозначает галоген, например, хлор, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^{21} обозначает необязательно замещенный C_4-C_7 -циклоалкенильный фрагмент, путем обработки подходящим образом замещенной циклоалкенилбороновой кислотой или ее циклическим эфиром, образованным с органическим диолом, например, пинаколом, 1,3-пропандиолом или неопентилгликолем. Реакцию обычно проводят в присутствии катализатора на основе переходного металла, например, комплекса бис[3-(дифенилфосфанил)циклопента-2,4-диен-1-ил]железо-дихлорпалладий-дихлорметан, и основания, например, неорганического основания, такого как карбонат калия.

Соединение формулы (IIВ), в которой R^{21} обозначает заместитель, содержащий по меньшей мере один атом азота, где этот заместитель присоединен к остальной части молекулы через атом азота, можно получить по реакции соединения формулы (IIВ), в которой R^{21} обозначает галоген, например, хлор, с соответствующим соединением формулы $R^{21}-H$ [например, 2-метоксиэтиламином, N-метил-L-аланином, 2-аминоциклопентанкарбоновой кислотой, 3-аминоциклопентанкарбоновой кислотой, 1-(аминометил)циклопропанкарбоновой кислотой, метил азети дин-3-карбоксилатом, пирролидин-3-олом, пирролидин-3-карбоновой кислотой, пиперидин-2-карбоновой кислотой, пиперидин-3-карбоновой кислотой, 4-(1H-тетразол-5-ил)пиперидином, пиперазином, 1-(метилсульфонил)пиперазином, пиперазин-2-оном, 2-(пиперазин-1-ил)пропановой кислотой, морфолином, морфолин-2-карбоновой кислотой, тиоморфолином, тиоморфолин-1,1-диоксидом, 1,4-дiazепан-5-оном, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептаном или соответствующим образом замещенным азаспироалканом], необязательно в присутствии основания, например, органического основания, такого как триэтиламин или N,N-диизопропилэтиламин, и/или 1-метил-2-пирролидинон, или пиридин, или

неорганического основания, такого как карбонат калия.

Если при использовании любой из описанных выше методик получения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, образуется смесь продуктов, то искомым продукт можно из нее выделить на подходящей стадии с помощью обычных методик, таких как препаративная ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) или колоночная хроматография с использованием, например, диоксида кремния и/или оксида алюминия вместе с подходящей системой растворителей.

Если при использовании описанных выше методик получения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, образуется смесь стереоизомеров, то эти изомеры можно разделить по обычным методикам. В частности, когда необходимо получить конкретный энантиомер соединения формулы (I), то его можно получить из соответствующей смеси энантиомеров по любой обычной методике разделения энантиомеров. Так, например, диастереоизомерные производные, например, соли можно получить по реакции смеси энантиомеров формулы (I), например, рацемата с соответствующим хиральным соединением, например, хиральным основанием. Затем диастереоизомеры можно разделить по любым обычным методикам, например, путем кристаллизации и выделить необходимый энантиомер, например, путем обработки кислотой, если диастереоизомер является солью. В другой методике разделения рацемат формулы (I) можно разделить с помощью хиральной ВЭЖХ. Кроме того, при необходимости конкретный энантиомер можно получить путем использования подходящего хирального промежуточного продукта в одной из методик, описанных выше. Альтернативно, конкретный энантиомер можно получить путем проведения энантиомерно специфического биологического превращения, например, гидролиза сложного эфира с использованием эстеразы с последующей очисткой только энантиомерно чистой образовавшейся вследствие гидролиза кислоты от непрореагировавшего антипода - сложного эфира. Если необходимо получить конкретный геометрический изомер, предлагаемый в настоящем изобретении, то для промежуточных продуктов или конечных продуктов можно использовать хроматографию, перекристаллизацию и другие обычные методики разделения.

В ходе проведения любой из указанных выше последовательностей синтеза может оказаться необходимой и/или желательной защита чувствительных или реакционноспособных групп в любой из участвующих в реакциях молекул. Это можно выполнить с помощью обычных защитных групп, таких как описанные в публикациях *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; и T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 3rd edition, 1999. Защитные группы можно удалить на любой подходящей последующей стадии по методикам, известным в данной области техники.

Приведенные ниже примеры иллюстрируют получение соединений, предлагаемых в настоящем изобретении.

По данным описанного ниже исследования с помощью анализа поляризации флуоресценции, описанного ниже, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, активно ингибируют связывание флуоресцирующего конъюгата с TNF α . Кроме того, некоторые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, активно ингибируют индуцированную с помощью TNF α активацию NF- κ B при исследовании репортерного гена, описанном ниже.

Анализ поляризации флуоресценции

Получение соединения (A)

1-(2,5-Диметилбензил)-6-[4-(пиперазин-1-илметил)фенил]-2-(пиридин-4-илметил)-1H-

бензимидазол - ниже в настоящем изобретении называемое "соединением (А)" - можно получить по методике, описанной в примере 499 в WO 2013/186229 (опубликована 19 декабря 2013 г.); или по аналогичной методике.

Получение флуоресцирующего конъюгата

5 Соединение (А) (27,02 мг, 0,0538 ммоль) растворяли в ДМСО (2 мл). 5-(-6)-Карбоксифлуоресцеинсукциниловый эфир (24,16 мг, 0,0510 ммоль) (Invitrogen catalogue number: C1311) растворяли в ДМСО (1 мл) и получали ярко-желтый раствор. Эти два раствора смешивали при комнатной температуре, смесь приобретала красный цвет. Смесь перемешивали при комнатной температуре. Вскоре после смешивания отбирали
10 аликвоту объемом 20 мкл и разбавляли в 80:20 смеси AcOH:H₂O для анализа с помощью ЖХ-МС с использованием системы 1200RR-6140 LC-MS. На хроматограмме обнаружены 2 близких по времени элюирования пика при временах удерживания, равных 1,42 и 1,50 мин, оба отвечающих массе (М+Н)⁺=860,8 ат.ед. массы, соответствующие двум
15 продуктам, образовавшимся с 5- и 6-замещенными карбоксифлуоресцеиновой группой. Другой пик при времени удерживания, равном 2,21 мин, соответствовал массе (М+Н)⁺=502,8 ат.ед. массы, соответствующему соединению (А). Не обнаружены пики непрореагировавшего 5(-6)карбоксифлуоресцеинсукцинилового эфира. Площади пиков составляли 22,0%, 39,6% и 31,4% для трех сигналов, что указывало на равную 61,6%
20 степень превращения этих двух изомеров искомого флуоресцирующего конъюгата в этот момент времени. Дополнительные аликвоты объемом 20 мкл отбирали через несколько часов и затем после перемешивания в течение ночи, разбавляли, как и выше, и анализировали с помощью ЖХ-МС. В эти моменты времени степень превращения была найдена равной 79,8% и 88,6% соответственно. Смесь очищали с помощью
25 препаративной системы ВЭЖХ с УФ-детектированием. Объединенные очищенные фракции сушили вымораживанием для удаления избытка растворителя. После сушки вымораживанием выделяли оранжевое твердое вещество (23,3 мг), эквивалентное 0,027 ммоль флуоресцирующего конъюгата, что соответствовало полному выходу реакции и очистки с помощью препаративной ВЭЖХ, равному 53%.

30 Ингибирование связывания флуоресцирующего конъюгата с TNFα

Соединения исследовали при 10 концентрациях, начиная с 25 мкМ, при конечной концентрации ДМСО при анализе, равной 5%, путем предварительного инкубирования с TNFα в течение 60 мин при температуре окружающей среды в 20 mM Tris (трис (гидроксиметиламинометан), 150 mM NaCl, 0,05% Tween 20, затем добавляли
35 флуоресцирующий конъюгат и дополнительно инкубировали в течение 20 ч при температуре окружающей среды. Конечные концентрации TNFα и флуоресцирующего конъюгата равнялись 10 нМ и 10 нМ соответственно при полном объеме исследуемого раствора, равном 25 мкл. Планшеты считывали в считывающем устройстве для планшетов, способном регистрировать поляризацию флуоресценции (например, в
40 считывающем устройстве Analyst HT; или в считывающем устройстве Envision). Значение IC₅₀ рассчитывали с помощью XLfit™ (4-параметрическая логистическая модель) с использованием программного обеспечения ActivityBase.

По данным исследования с помощью анализа поляризации флуоресценции все соединения прилагаемых примеров обладали значениями IC₅₀, равными 50 мкМ или
45 менее.

Исследование репортерного гена

Ингибирование индуцированной с помощью TNFα активации NF-κB Стимулирование клеток НЕК-293 с помощью TNFα приводит к активации пути NF-κB. Линию

репортерных клеток, использующуюся для определения активности TNF α , приобретали у фирмы InvivoGen. HEK-Blue™ CD40L является линией стабильных трансфицированных клеток HEK-293, экспрессирующих SEAP (секретированная эмбриональная щелочная фосфатаза) под контролем IFN β минимального промотора, слитого с пятью связывающими центрами NF- κ B. Секретирование SEAP этими клетками стимулируется зависимым от концентрации образом с помощью TNF α при EC50, равной 0,5 нг/мл для TNF α человека. Разведения соединений готовили из 10 мМ исходных растворов в ДМСО (конечная концентрация ДМСО при анализе равна 0,3%) с и получали построенную по 10 точкам зависимость для 3-кратных серийных разведений (например, конечные концентрации, равные от 30000 нМ до 2 нМ). Разведенное соединение предварительно инкубировали с TNF α в течение 60 мин и затем помещали в 384-луночный планшет для микротитрования и инкубировали в течение 18 ч. Конечная концентрация TNF α в планшете для анализа равнялась 0,5 нг/мл. Активность SEAP определяли в надосадочной жидкости с использованием субстрата для колориметрического исследования, например, QUANTI-Blue™ или HEK-Blue™ Detection media (InvivoGen). Ингибирование в процентах для разведений соединения рассчитывали в диапазоне от контрольного ДМСО и максимального ингибирования (при избытке контрольного соединения) и значения IC₅₀ рассчитывали с помощью XLfit™ (4-параметрическая логистическая модель) с использованием программного обеспечения ActivityBase.

При исследовании по методике анализа репортерного гена установлено, что некоторые соединения, приведенные в прилагающихся примерах, обладают значениями IC₅₀, равными 50 мкМ или менее.

ПРИМЕРЫ

Аббревиатуры

ДХМ: дихлорметан

EtOAc: этилацетат

ДМФ: N,N-диметилформамид

ДМСО: диметилсульфоксид

ТГФ: тетрагидрофуран

ч: час

ВУ: время удерживания

М: масса

ЖХМС: жидкостная хроматография-масс-спектрометрия

Номенклатура

Названия соединений получены с помощью программного обеспечения ACD/Name Batch (Network) version 11.01 и/или Accelrys Draw 4.0.

Условия проведения анализа

Аналитическая ВЭЖХ

Колонка: Phenomenex, Gemini C18

(колонка 2,0 мм × 100 мм, 3 мкм)

Скорость потока: 0,5 мл/мин

Растворитель А: 2 нМ гидрокарбонат аммония в воде

Растворитель В: ацетонитрил

Инжектируемый объем: 3 мл

Температура колонки: 50°C

Длина волны УФ-излучения при детектировании: 215 нм

Элюент: 0,00-5,50 мин, постоянный градиентный режим от 95% растворителя А+5% растворителя В до 100 растворителя В; 5,50-5,90 мин, 100% растворителя В.

Детектирования в МС проводили с помощью Waters LCT или LCT Premier, или ZQ или ZMD.

Детектирование УФ-излучения проводили с помощью фотодиодной матрицы Waters 2996 или Waters 2787 UV, или Waters 2788 UV.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 1

2-Бром-6-метилимидазо[2,1-b]тиазол-5-карбальдегид

Раствор ДМФ (0,535 мл, 6,92 ммоль) в хлороформе (12 мл) перемешивали в бане со льдом и по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,514 мл, 5,53 ммоль), затем по каплям добавляли раствор 2-бром-6-метилимидазо[2,1-b]тиазола (0,6 г, 2,765 ммоль) в хлороформе (8 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3,5 ч, затем концентрировали путем выпаривания в роторном испарителе. Добавляли воду со льдом, затем полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали холодной водой и сушили и получали искомое соединение (0,48 г, 71%) в виде коричневого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 9,84 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 2,55 (s, 3H). ЖХМС (pH 10) МН+351 и 246, ВУ 2,05 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 2

(2-Бром-6-метилимидазо[2,1-b]тиазол-5-ил)(2,5-диметилфенил)метанол

Суспензию промежуточного продукта 1 (0,48 г, 1,96 ммоль) в ТГФ (5 мл) перемешивали в бане со льдом, затем в течение 5 мин по каплям добавляли 0,5М раствор (2,5-диметилфенил)магнийбромида в ТГФ (4 мл, 2 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония (1 мл) и твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат подвергали распределению между ДХМ и рассолом, затем органический экстракт сушили (MgSO_4), концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан- EtOAc , 2:1). Оставшееся вещество кристаллизовали из эфира, затем фильтровали, промывали гексаном и сушили, и получали искомое соединение (0,52 г, 76%) в виде белого кристаллического твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 7,79 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,04 (d, J 4,3 Гц, 1H), 5,94 (d, J 4,4 Гц, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,97 (s, 3H). ЖХМС (pH 10) МН+351 и 353, ВУ 2,15 мин.

ПРИМЕР 1

2-Бром-5-[(2,5-диметилфенил)метил]-6-метилимидазо[2,1-b]тиазол

Йод (110 мг, 0,433 ммоль) и раствор гипохлоритовой кислоты (0,15 мл) последовательно добавляли к раствору промежуточного продукта 2 (0,15 г, 0,427 ммоль) в уксусной кислоте (2,5 мл) и смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали путем выпаривания в роторном испарителе, растворяли в ДХМ и промывали водным раствором бикарбоната натрия. Содержащий ДХМ слой сушили (MgSO_4) и концентрировали. Остаток кристаллизовали из диэтилового эфира и получали искомое соединение (0,14 г, 98%) в виде почти белого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 7,91 (s, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). ЖХМС (pH 10) МН+335 и 336, ВУ 2,1 мин.

ПРИМЕР 2

5-[(2,5-Диметилфенил)метил]-6-метил-2-(1-метилпиразол-4-ил)имидазо[2,1-b]-тиазол

Смесь соединения примера 1 (0,14 г, 0,418 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (0,122 г, 0,59 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)-палладия (O) (40 мг, 0,035 ммоль) и 2М водного раствора карбоната натрия (1 мл) в 1,4-диоксане (4 мл) дегазировали и кипятили с обратным холодильником. Через 5 ч добавляли дополнительное количество боронатного сложного эфира (50 мг, 0,24 ммоль) и

палладиевого катализатора (20 мг, 0,017 ммоль), затем смесь дегазировали и кипятили с обратным холодильником в течение еще 2 ч. Охлажденную реакционную смесь подвергали распределению между EtOAc и рассолом, затем водный слой еще один раз экстрагировали с использованием того же растворителя. Органические экстракты сушили (MgSO₄), концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (EtOAc-гексан, 2:1, затем 3:1). Остаток кристаллизовали из эфира. Полученное вещество фильтровали, промывали гексаном и сушили, и получали искомое соединение (47 мг, 33%) в виде кремового твердого вещества. δ_H (400 МГц, ДМСО-d₆) 8,03 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,71 (d, J 0,5 Гц, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,94 (d, J 7,5 Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). ЖХМС (рН 10) МН+ 337, ВУ 2,22 мин.

(57) Формула изобретения

1. Соединение, которое представляет собой 5-[(2,5-диметилфенил)метил]-6-метил-2-(1-метилпиразол-4-ил)имидазо[2,1-b]-тиазол.

2. Фармацевтическая композиция, обладающая свойствами модулятора активности TNFα, содержащая эффективное количество 5-[(2,5-диметилфенил)метил]-6-метил-2-(1-метилпиразол-4-ил)имидазо[2,1-b]-тиазола по п. 1 совместно с фармацевтически приемлемым носителем.

3. Применение 5-[(2,5-диметилфенил)метил]-6-метил-2-(1-метилпиразол-4-ил)имидазо[2,1-b]-тиазола по п. 1 для приготовления лекарственного средства для лечения и/или предупреждения ревматоидного артрита или болезни Крона.

4. Способ лечения и/или предупреждения ревматоидного артрита или болезни Крона, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества 5-[(2,5-диметилфенил)метил]-6-метил-2-(1-метилпиразол-4-ил)имидазо[2,1-b]-тиазола по п. 1.