



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 451/06 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 473/08 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005139555/04, 05.05.2004

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
05.05.2004(30) Конвенционный приоритет:
19.05.2003 EP 03011305.4

(43) Дата публикации заявки: 10.06.2006

(45) Опубликовано: 20.02.2009 Бюл. № 5

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2201929 C2, 10.04.2003. RU 2059636
C1, 10.05.1996. SU 1644717 A3, 23.04.1991. RU
2163239 C2, 20.02.2001. EP 0254322 A,
27.01.1988.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
19.12.2005(86) Заявка РСТ:
EP 2004/004750 (05.05.2004)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/101553 (25.11.2004)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

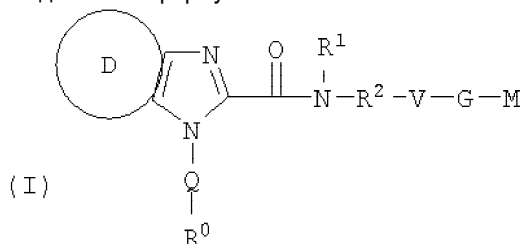
НАЗАРЕ Марк (DE),
ВАГНЕР Михель (DE),
ВЕНЕР Фолькмар (DE),
МАТТЕР Ханс (DE),
УРМАНН Маттиас (DE),
РИТТЕР Курт (DE)

(73) Патентообладатель(и):

САНОФИ-АВЕНТИС ДОЙЧЛАНД ГМБХ (DE)

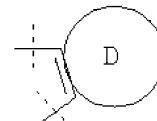
(54) ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ФАКТОРА Ха

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к
соединениям формулы I

в которой R⁰ представляет собой 1)
моноциклический 6-14-членный арил, где арил
моно-, ди- или тризамещен независимо друг от

друга R⁸, 2) гетероциклил из группы
бензотиазолила, индазолила, пиридила, где
указанный гетероциклил является незамещенным
или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от
друга R⁸, и другие радикалы, представленные в п.1
формулы изобретения; R представляет собой
галоген; при условии, что R⁸ представляет собой,
по меньшей мере, один атом галогена, если R⁰
представляет собой моноциклический 6-14-
членный арил; подструктура



формуле I представляет собой 4-8-членную насыщенную, частично ненасыщенную или ароматическую циклическую группу, содержащую 0, 1 гетероатома, выбранных из азота или серы, и является незамещенной или замещена 1, 2, 3 раз R^3 ; Q представляет собой $-(C_0-C_2)$ алкилен- $C(O)NR^{10}$ -, метилен; R^1 представляет собой атом водорода, $-(C_1-C_4)$ алкил, где алкил является незамещенным или замещен один-три раза R^{13} ; R^2 представляет собой прямую связь; R^1-N-R^2-V может образовывать 4-8-членную циклическую группу, выбранную из группы пиперазина или пиперидина; R^{14} представляет собой галоген, $=O$, $-(C_1-C_8)$ алкил, $-CN$; V представляет собой 1) 6-14-членный арил, где арил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{14} , и другие радикалы, представленные в п.1 формулы изобретения; G представляет собой прямую связь, $-(CH_2)_m-NR^{10}$, где m является 0 и R^{10} является водородом, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n$ -, где m является 0 или 1, и n является 0, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$ -, где m является 0 или 1, и n является 0, 1 или 2, $-(CH_2)_m$ -, где m является 1; M представляет собой 1) атом водорода, 2) 6-14-членный арил, и другие радикалы, представленные в п.1 формулы изобретения; R^3 представляет собой 1) атом водорода, 2) атом галогена, 3) $-(C_1-C_4)$ алкил, где алкил является незамещенным, и другие радикалы, представленные в п.1 формулы изобретения; R^{11} и R^{12} являются независимо друг от друга одинаковыми или различными и представляют

собой 1) атом водорода, 2) $-(C_1-C_6)$ алкил, где алкил является незамещенным или монозамещен R^{13} , и другие радикалы, представленные в п.1 формулы изобретения; или R^{11} и R^{12} вместе с атомом азота, с которыми они связаны, могут образовывать 4-8-членное моноциклическое гетероциклическое кольцо, которое в дополнении к атому азота может содержать один или два одинаковых или различных гетероатома кольца, выбранных из кислорода, серы и азота; где указанное гетероциклическое кольцо является незамещенным или моно-, дизамещено независимо друг от друга R^{13} ; R^{13} представляет собой галоген, $=O$, $-OH$, $-CF_3$, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(C_0-C_3)$ алкилен- $O-R^{10}$; R^{10} представляет собой водород, $-(C_1-C_6)$ алкил; R^{15} и R^{16} представляют собой независимо друг от друга водород, $-(C_1-C_6)$ алкил; R^{17} представляет собой $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил; во всех их стереоизомерных формах и их смесях в любом соотношении и их физиологически переносимые соли. Соединения формулы I являются обратимыми ингибиторами ферментного фактора Ха (FXa) и/или фактора VIIa (FVIIa) свертывания крови, и их можно, в общем, применять при состояниях, при которых имеется нежелательная активность фактора Ха и/или фактора VIIa или для лечения или профилактики которых предполагается ингибирование фактора Ха и/или фактора VIIa. Кроме того, изобретение относится к способам получения соединений формулы I, их применению в качестве активных ингредиентов в фармацевтических композициях. 5 н. и 14 з.п. формулы, 1 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 451/06 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 473/08 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2005139555/04, 05.05.2004

(24) Effective date for property rights: 05.05.2004

(30) Priority:
19.05.2003 EP 03011305.4

(43) Application published: 10.06.2006

(45) Date of publication: 20.02.2009 Bull. 5

(85) Commencement of national phase: 19.12.2005

(86) PCT application:
EP 2004/004750 (05.05.2004)(87) PCT publication:
WO 2004/101553 (25.11.2004)

Mail address:
129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj

(72) Inventor(s):

NAZARE Mark (DE),
VAGNER Mikhel' (DE),
VENER Fol'kmar (DE),
MATTER Khans (DE),
URMANN Mattias (DE),
RITTER Kurt (DE)

(73) Proprietor(s):

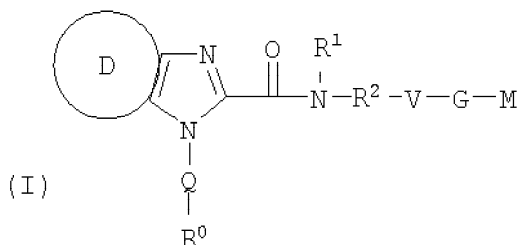
SANOFI-AVENTIS DOJChLAND GMBKh (DE)

(54) DERIVATIVES OF BENZIMIDAZOL INHIBITING FACTOR Xa

(57) Abstract:

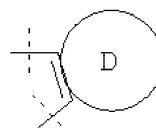
FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention concerns compounds of
the formula I



, where R⁰ is 1) monocyclic 6-14-member aryl, where aryl is independently mono-, di- or trisubstituted by R⁸, 2) heterocyclyl out of group of benzothiazolyl, indazolyl, pyridyl, where the said heterocyclyl is independently non-substituted or mono-, di- or trisubstituted by R⁸, and other radicals referred to in point 1 of the claim; R⁸ is halogen; on condition that R⁸ is at least one halogen atom if R⁰ is monocyclic 6-14-member aryl;

substructure



in the formula I is

4-8-member saturated, partly non-saturated or aromatic cyclic group including 0, 1 heteroatom selected out of nitrogen or sulfur, and is non-substituted or substituted 1, 2, 3 times by R³; Q is -(C₀-C₂)alkylene-C(O)NR¹⁰-, methylene; R¹ is hydrogen atom, -(C₁-C₄)alkyl, where alkyl is non-substituted or substituted one to three times by R¹³; R² is a direct link; R¹-N-R²-V can form 4-8-member cyclic group selected out of piperazine or piperidine group; R¹⁴ is halogen, =O, -(C₁-C₈)alkyl, -CN; V is 1) 6-14-member aryl, where aryl is independently non-substituted or mono-, di- or trisubstituted by R¹⁴, and other radicals referred to in point 1 of the claim; G is direct link, -(CH₂)_m-NR¹⁰, where m is 0 and R¹⁰ is hydrogen, -(CH₂)_m-C(O)-(CH₂)_n-, where m

is 0 or 1, and n is 0, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, where m is 0 or 1, and n is 0, 1 or 2, $-(CH_2)_m-$, where m is 1; M is 1) hydrogen atom, 2) 6-14-member aryl, and other radicals referred to in point 1 of the claim; R^3 is 1) hydrogen atom, 2) halogen atom, 3) $-(C_1-C_4)$ alkyl, where alkyl is non-substituted, and other radicals referred to in point 1 of the claim; R^{11} and R^{12} are independently the same or different and are 1) hydrogen atom, 2) $-(C_1-C_6)$ alkyl, where alkyl is non-substituted or monosubstituted by R^{13} , and other radicals referred to in point 1 of the claim; or R^{11} and R^{12} can form 4-8-member monocyclic heterocyclic ring together with nitrogen atoms to which they are linked, and beside the nitrogen atom the ring can include one or two similar or different ring heteroatoms selected out of oxygen, sulfur and nitrogen; where the said heterocyclic ring is independently non-substituted or mono-,

disubstituted by R^{13} , R^{13} is halogen, =O, -OH, $-CF_3$, $-(C_3-C_8)$ cycloalkyl, $-(C_0-C_3)$ alkylene-O- R^{10} ; R^{10} is hydrogen, $-(C_1-C_6)$ alkyl; R^{15} and R^{16} are independently hydrogen, $-(C_1-C_6)$ alkyl; R^{17} is $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-(C_3-C_8)$ cycloalkyl; in all stereoisomer forms and their mixes at any ratio, and physiologically tolerable salts. Compounds of the formula I are reversible inhibitors of enzyme factor Xa (FXa) and/or factor VIIa (FVIIa) of blood clotting, and can be generally applied in states accompanied by undesirable factor Xa and/or factor VIIa activity, or supposing factor Xa and/or factor VIIa inhibition for treatment or prevention. In addition, invention concerns methods of obtaining compounds of the formula I, their application as agents in pharmaceutical compositions.

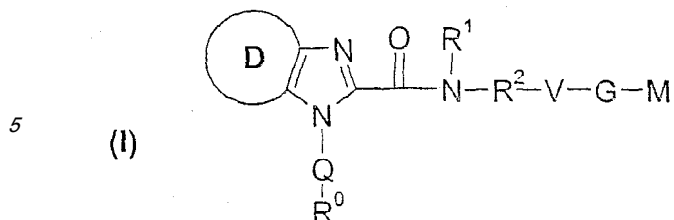
EFFECT: obtaining compounds applicable as agents in pharmaceutical compositions.

19 cl, 1 tbl, 169 ex

R U 2 3 4 6 9 4 4 C 2

R U 2 3 4 6 9 4 4 C 2

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы I



10 в которой R^0 , R^1 , R^2 , Q, V, G и M имеют значения, указанные ниже. Соединения формулы I являются ценными, фармакологически активными соединениями. Они проявляют сильное антитромботическое действие и являются подходящими, например, для лечения и профилактики сердечно-сосудистых нарушений, подобных

15 тромбозам, тромбозам или рестенозам. Они являются обратимыми ингибиторами ферментного фактора Ха (FXa) и/или фактора VIIa (FVIIa) свертывания крови, и их можно, в общем, применять при состояниях, при которых имеется

20 нежелательная активность фактора Ха и/или фактора VIIa или для лечения или профилактики которых предполагается ингибирование фактора Ха и/или фактора VIIa. Кроме того, изобретение относится к способу получения соединений формулы I, их применению, в частности, в качестве активных ингредиентов в фармацевтических

25 препаратах и содержащим их фармацевтическим препаратам.

Нормальный гемостаз является результатом комплексного баланса между процессами стимуляции, образования сгустка крови и растворения сгустка крови. Комплексное взаимодействие между клетками крови, специфическими белками плазмы и васкулярной

30 поверхностью поддерживает текучесть крови, если только не имеет место повреждение и потеря крови (EP-A-987274). Многие существенные патологические состояния относятся к аномальному гемостазу. Например, локальное образование тромба является результатом разрыва атеросклеротической бляшки, основной причины острого инфаркта миокарда и

35 нестабильной стенокардии. Лечение обтурирующего коронарного тромба либо тромболитической терапией, либо подкожной пластической операцией на сосудах может

40 сопровождаться острым тромболитическим повторным закрытием пораженного сосуда.

Продолжает оставаться потребность в безопасных и эффективных терапевтических антикоагулянтах для ограничения или профилактики образования тромбов. Наиболее желательным является разработка агентов, которые ингибируют свертывание крови без

45 непосредственного ингибирования тромбина, но посредством ингибирования других стадий в каскаде коагуляции, подобного ингибированию активности фактора Ха и/или фактора VIIa. В настоящее время считается, что ингибиторы фактора Ха приводят к меньшему риску кровотечения, чем ингибиторы тромбина (A. E. P. Adang & J. B. M. Rewinkel, *Drugs of the Future* 2000, 25, 369-383).

В WO-A-95/29189 описаны, например, имеющие низкую молекулярную массу, специфичные для фактора Ха ингибиторы свертывания крови, которые являются

50 эффективными, но не вызывают нежелательных побочных эффектов. Однако, кроме того, что они являются ингибиторами свертывания крови, специфичного для фактора Ха, желательно, чтобы такие ингибиторы имели также дополнительные благоприятные свойства, например проявляли стабильность в плазме и печени и селективность в отношении других серинпротеаз, ингибирование которых не предполагается, таких как

55 тромбин. В настоящее время имеется потребность в дополнительных, имеющих низкую молекулярную массу, специфичных для фактора Ха ингибиторах свертывания крови, которые являются эффективными и имеют также указанные выше преимущества.

Специфическое ингибирование каталитического комплекса фактор VIIa/тканевый фактор с применением моноклональных антител (WO-A-92/06711) или белка, такого как

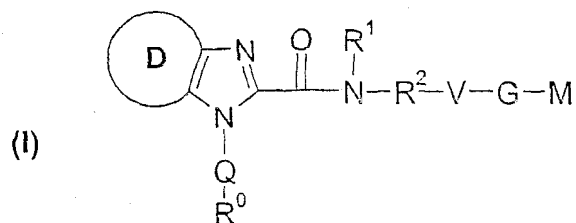
60 инактивированный хлорметилкетон фактор VIIa (WO-A-96/12800, WO-A-97/47651), является очень эффективным способом борьбы с образованием тромба, вызванного острым артериальным повреждением или тромботическими осложнениями, относящимися

к бактериальному сепсису. Имеется также экспериментальное доказательство, позволяющее предположить, что ингибирование активности комплекса фактор VIIa/тканевый фактор ингибирует рестеноз после баллонной пластической операции на сосудах. Исследование кровотечения проводили на павианах и такое исследование

показало, что ингибирование комплекса фактор VIIa/тканевый фактор имеет самое широкое окно безопасности в отношении терапевтической эффективности и риска кровотечения для любого испытанного антикоагулянтного подхода, включающего ингибирование тромбина, тромбоцитов и фактора Ха. Некоторые ингибиторы фактора VIIa уже описаны. В EP-A-987274, например, описаны содержащие трипептидное звено соединения, которые ингибируют фактор VIIa. Однако профиль свойств приведенных соединений все же не является идеальным, и в настоящее время имеется потребность в дополнительных, имеющих низкую молекулярную массу ингибирующих фактор VIIa ингибиторах свертывания крови.

Настоящее изобретение удовлетворяет указанным выше потребностям предоставлением новых соединений формулы I, которые проявляют лучшую ингибирующую активность в отношении фактора VIIa и/или тканевого фактора и являются подходящими агентами с высокой биологической доступностью.

1. Так, настоящее изобретение относится к соединениям формулы I



в которой

R^0 представляет собой

1) моноциклический или бициклический 6-14-членный арил, где арил моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^8 ,

2) моноциклический или бициклический 4-15-членный гетероцикл из группы бензимидазолила, 1,3-бензодиоксолила, бензофуранила, бензоксазолила, бензотиазолила, бензотиофенила, циннолинила, хроманила, индазолила, индолила, изохроманила, изоиндолила, изохинолинила, фенилпиридила, фталазинила, птеридинила, пуринила, пиридила, пиридоимидазолила, пиридопиридинила, пиридопиримидинила, пиримидинила, хиназолинила, хинолила, хиноксалинила или 1,4,5,6-тетрагидропиридазинила, где указанный гетероцикл является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^8 , или

3) моноциклический или бициклический 4-15-членный гетероцикл, содержащий один, два, три или четыре гетероатома, выбранных из азота, серы или кислорода, где указанный гетероцикл является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^8 и который дополнительно замещен моноциклическим или бициклическим 4-15-членным гетероциклом, содержащим один, два, три или четыре гетероатома, выбранных из азота, серы или кислорода, где гетероцикл является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^8 ,

R^8 представляет собой

1) галоген,

2) $-NO_2$,

3) $-CN$,

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

5) $-OH$,

6) $-NH_2$,

7) $-O-CF_3$,

8) моноциклический или бициклический 6-14-членный арил, где арил моно-, ди- или

тризамещен независимо друг от друга галогеном или -O-(C₁-C₈)алкилом,

9) -(C₁-C₈алкил), где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга галогеном, NH₂, -OH или остатком метокси,

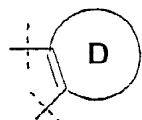
10) -O-(C₁-C₈алкил), где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга галогеном, NH₂, -OH или остатком метокси,

11) -SO₂-CH₃ или

12) -SO₂-CF₃,

при условии, что R⁸ представляет собой, по меньшей мере, один атом галогена, -C(O)-NH₂ или -O-(C₁-C₈)алкильный остаток, если R⁰ представляет собой моноциклический или бициклический 6-14-членный арил,

при условии, что R⁸ не является -O-(C₁-C₈)алкильным остатком, если R⁰ и V представляют собой моноциклический или бициклический 6-14-членный арил, подструктура



в формуле I представляет собой 4-8-членную насыщенную, частично

ненасыщенную или ароматическую циклическую группу, содержащую 0, 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из азота, серы или кислорода, и является незамещенной или

замещена 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз R³ или замещенную 1 или 2 раза =O,

Q представляет собой прямую связь, -(C₀-C₂)алкилен-C(O)NR¹⁰-,

-NR¹⁰-C(O)NR¹⁰-, -NR¹⁰-C(O)-, -SO₂-, метилен,

-(CH₂)_m-NR¹⁰-C(O)-NR¹⁰-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-NR¹⁰-C(O)-(CH₂)_n-,

-(CH₂)_m-S-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-C(O)-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-SO₂-NR¹⁰-(CH₂)_n-,

-(CH₂)_m-NR¹⁰-SO₂-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-NR¹⁰-SO₂-NR¹⁰-(CH₂)_n-,

-(CH₂)_m-CH(OH)-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-O-C(O)-NR¹⁰-(CH₂)_n-,

-(C₂-C₃)алкилен-O-(C₀-C₃)алкилен-, -(C₂-C₃)алкилен-S(O)-,

-(C₂-C₃)алкилен-S(O)₂-, -(CH₂)_m-NR¹⁰-C(O)-O-(CH₂)_n-,

-(C₂-C₃)алкилен-S(O)₂-NH-(R¹⁰)-, -(C₂-C₃)алкилен-N(R¹⁰)- или

-(C₀-C₃)алкилен-C(O)-O-(CH₂)_m-,

где R¹⁰ имеет значения, указанные ниже, и где n и m являются независимо друг от друга одинаковыми или различными и равны целым числам 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6, где

алкиленовые остатки, которые образованы -(CH₂)_n- или -(CH₂)_n-, являются незамещенными

или моно-, ди- или тризамещены независимо друг от друга галогеном, -NH₂ или -OH; или

-(C₃-C₆)циклоалкилен, где циклоалкилен является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга галогеном, -NH₂ или -OH;

R¹ представляет собой атом водорода, -(C₁-C₄)алкил, где алкил является

незамещенным или замещен один-три раза R¹³; -(C₁-C₃)алкилен-C(O)-

NH-R⁰, -(C₁-C₃)алкилен-C(O)-O-R¹⁰, моноциклический или бициклический 6-14-членный

арил, где арил моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R⁸, где R⁸ имеет

значения, указанные выше; моноциклический или бициклический 4-15-членный

гетероцикл, содержащий один, два, три или четыре гетероатома, выбранных из азота,

серы или кислорода; -(C₁-C₃)перфторалкилен, -(C₁-C₃алкилен)-S(O)-

(C₁-C₄)алкил, -(C₁-C₃алкилен)-S(O)₂-(C₁-C₄)алкил, -(C₁-C₃алкилен)-

S(O)₂-N(R⁴)R⁵-, -(C₁-C₃алкилен)-O-(C₁-C₄)алкил, -(C₀-C₃алкилен)-(C₃-C₈)циклоалкил

или -(C₀-C₃алкилен)-het, где het представляет собой 3-7-членный циклический остаток,

содержащий до 1, 2, 3 или 4 гетероатомов, выбранных из азота, серы или кислорода, где

указанный циклический остаток является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R¹⁴,

R^{4'} и R^{5'} являются независимо друг от друга одинаковыми или различными и представляют собой атом водорода или -(C₁-C₄)алкил,

R^2 представляет собой прямую связь,

R^1-N-R^2-V может образовывать 4-8-членную циклическую группу, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из азота, серы или кислорода, где указанная циклическая группа является незамещенной или моно-, ди- или тризамещена независимо друг от друга R^{14} ,

R^{14} представляет собой галоген, $-OH$, $=O$, $-(C_1-C_8)$ алкил, $-(C_1-C_4)$ алкокси, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ алкил, $-(C_0-C_8)$ алкил- $SO_2-(C_1-C_4)$ алкил-, $-(C_0-C_8)$ алкил- $SO_2-(C_1-C_3)$ перфторалкил, $-(C_0-C_8)$ алкил- $SO_2-N(R^{18})-R^{21}$, $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ алкил-, $-C(O)-N-[(C_1-C_8)$ алкил] $_2$, $-NR^{18}-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ алкил-, $-C(O)-NH_2$, $-S-R^{18}$ или $-NR^{18}-C(O)-NH-[(C_1-C_8)$ алкил] $_2$,

где R^{18} и R^{21} представляют собой, независимо друг от друга, атом водорода, $-(C_1-C_3)$ перфторалкил или $-(C_1-C_6)$ алкил,

V представляет собой

1) 6-14-членный арил, где арил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{14} , или

2) гетероцикл из группы акридинила, 8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ила, азаиндола (1H-пирролопиридина), азабензимидазолила, азаспиродеканила, азепинила, азетидинила, азиридинила, бензимидазолила, бензофуранила, бензотиофуранила, бензотиофенила, бензоксазолила, бензтиазолила, бензтриазолила, бензтетразолила, бензизоксазолила, бензизотиазолила, карбазолила, 4H-карбазолила, карболинила, хроманила, хроменила, циннолинила, декагидрохинолинила, 1,4-дiazепана, 4,5-дигидрооксазолинила, диоксазолила, диоксазинила, 1,3-диоксоланила, 1,3-диоксоленила, 6H-1,5,2-дитиазинила, дигидрофуоро[2,3-b]тетрагидрофуранила, фуранила, фуразанила, имидазолидинила, имидазолинила, имидазолила, 1H-индазолила, индолинила, индолизинила, индолила, 3H-индолила, изобензофуранила, изохроманила, изоиндазолила, изоиндолинила, изоиндолила, изохинолинила, изотиазолила, изотиазолидинила, изотиазолинила, изоксазолила, изоксазолинила, изоксазолидинила, 2-изоксазолинила, кетопиперазинила, морфолинила, нафтиридинила, октагидроизохинолинила, оксадиазолила, 1,2,3-оксадиазолила, 1,2,4-оксадиазолила, 1,2,5-оксадиазолила, 1,3,4-оксадиазолила, 1,2-оксатиепанила, 1,2-оксатиоланила, 1,4-оксазепанила, 1,2-оксазинила, 1,3-оксазинила, 1,4-оксазинила, оксазолидинила, оксазолинила, оксазолила, фенантридинила, фенантролинила, феназинила, фенотиазинила, феноксатиинила, феноксазинила, фталазинила, пиперазинила, пиперидинила, птеридинила, пуринила, пиранила, пиразинила, пиразолидинила, пиразолинила, пиразолила, пиридазинила, пиридооксазолила, пиридоимидазолила, пиридотиазолила, пиридила, пиримидинила, пирролидинила, пирролидинонила, пирролинила, 2H-пирролила, пирролила, хиначолинила, хинолинила, 4H-хинолизинила, хиноксалинила, хинуклидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидроизохинолинила, тетрагидрохинолинила, 1,4,5,6-тетрагидропиридазинила, тетрагидропиридинила, тетрагидротифенила, тетразинила, тетразолила, 6H-1,2,5-тиадиазинила, 1,2,3-тиадиазолила, 1,2,4-тиадиазолила, 1,2,5-тиадиазолила, 1,3,4-тиадиазолила, тиантренила, 1,2-тиазинила, 1,4-тиазинила, 1,3-тиазолила, тиазолила, тиазолидинила, тиазолинила, тиенила, тиетанила, тиенотиазолила, тиенооксазолила, тиеноимидазолила, тиетанила, тиоморфолинила, 1λ6-тиоморфолинила, тиофенила, тиопиранила, 1,2,3-триазинила, 1,2,3-триазолила, 1,2,4-триазолила, 1,2,5-триазолила, 1,3,4-триазолила и ксантенила, где указанный гетероцикл является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{14} ,

G представляет собой прямую связь,

$-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$,

$-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$,
 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-$, $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$
или $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$,

n и m являются независимо друг от друга одинаковыми или различными и равны целым

5 числам 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6,

M представляет собой

1) атом водорода,

2) $-(C_1-C_8)$ алкил, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен

10 независимо друг от друга R^{14} ,

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

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

5) 6-14-членный арил, где арил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен
независимо друг от друга R^{14} ,

15 6) моноциклический или бициклический 4-15-членный гетероциклил, где гетероциклил
является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{14} ,

7) $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, где указанный циклоалкил является незамещенным или моно-,
ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{14} , или

20 8) 3-7-членный циклический остаток, содержащий 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных
из азота, серы или кислорода, где указанный циклический остаток является незамещенным
или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{14} , где R^{14} имеет значения,
указанные выше,

R^3 представляет собой

1) атом водорода,

25 2) атом галогена,

3) $-(C_1-C_4)$ алкил, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен

независимо друг от друга R^{13} ,

4) $-(C_1-C_3)$ перфторалкил,

5) фенил, где фенил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен

30 независимо друг от друга R^{13} ,

6) $-(C_0-C_4)$ алкилен- $O-R^{19}$, где R^{19} представляет собой

а) атом водорода,

б) $-(C_1-C_4)$ алкил, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен

независимо друг от друга R^{13} , или

35 в) фенил, где фенил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен

независимо друг от друга R^{13} ,

д) $-CF_3$ или

е) $-CHF_2$,

40 7) $-NO_2$,

8) $-CN$,

9) $-SO_s-R^{11}$, где s равно 1 или 2,

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, где t равно 1 или 2,

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

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

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

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

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

16) $-S-R^{10}$,

50 17) $-(C_0-C_2)$ алкилен- $C(O)-O-(C_2-C_4)$ алкилен- $O-C(O)-(C_1-C_4)$ алкил,

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

19) $-(C_0-C_2)$ алкилен- $C(O)-O-(C_2-C_4)$ алкилен- $O-C(O)-O-(C_1-C_6)$ алкил,

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

21) $-(C_0-C_4)$ алкилен- (C_6-C_{14}) арил, где арил моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{13} ,

22) $-(C_0-C_4)$ алкилен- (C_4-C_{15}) гетероциклил, где гетероциклил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{13} ,

23) $-(C_0-C_4)$ алкилен- (C_3-C_8) циклоалкил, где циклоалкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{13} ,

24) $-(C_0-C_4)$ алкилен-het, где het является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{13} ,

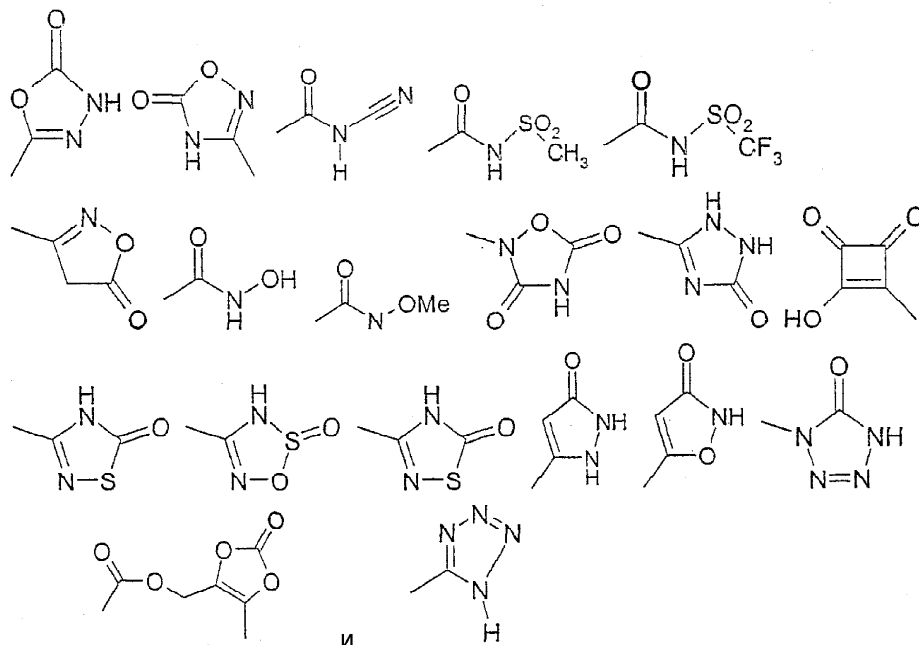
25) $-(C_0-C_4)$ алкилен- $O-CH_2-(C_1-C_3)$ перфторалкилен- $CH_2-O-(C_0-C_4)$ алкил,

26) $-SO_w-N(R^{11})-R^{13}$, где w равно 1 или 2,

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

28) $-(C_0-C_4)$ алкилен- $N(R^{11})-R^{13}$ или

29) остаток из следующего перечня остатков:



где Me представляет собой метил или,

если два остатка $-OR^{19}$ присоединены к соседним атомам, они могут образовывать с атомами, к которым они присоединены, 5- или 6-членное кольцо, которое является незамещенным или моно-, ди- или тризамещено независимо друг от друга R^{13} ,

R^{11} и R^{12} являются независимо друг от друга одинаковыми или различными и представляют собой

1) атом водорода,

2) $-(C_1-C_6)$ алкил, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{13} ,

3) $-(C_0-C_6)$ алкил- (C_3-C_8) циклоалкил,

4) $-SO_t-R^{10}$, где t равно 1 или 2,

5) $-(C_0-C_6)$ алкил- (C_6-C_{14}) -арил, где алкил и арил независимо друг от друга являются незамещенными или моно-, ди- или тризамещены R^{13} ,

6) $-(C_1-C_3)$ перфторалкил,

7) $-O-R^{17}$ или

8) $-(C_0-C_6)$ алкил- (C_4-C_{15}) гетероциклил, где алкил и гетероциклил, независимо друг от друга являются незамещенными или моно-, ди- или тризамещены R^{13} , или

R^{11} и R^{12} вместе с атомом азота, с которыми они связаны, могут образовывать 4-8-членное моноциклическое гетероциклическое кольцо, которое в дополнении к атому азота может содержать один или два одинаковых или различных гетероатома кольца, выбранных

из кислорода, серы и азота; где указанное гетероциклическое кольцо является незамещенным или моно-, ди- или тризамещено независимо друг от друга R^{13} ,

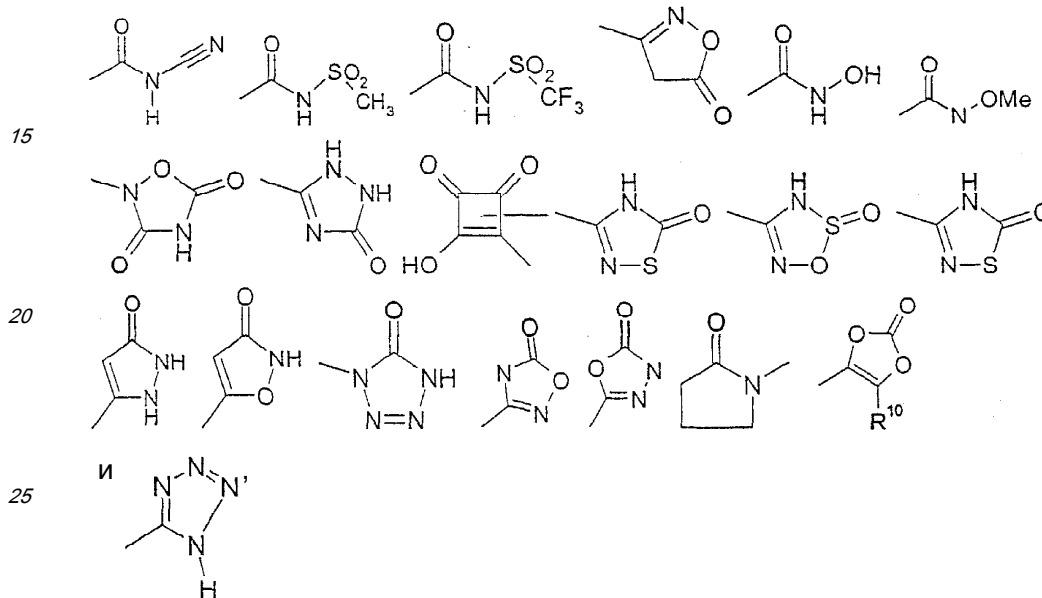
R^{13} представляет собой галоген, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-$

$\text{O}-\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{R}^{20}$, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{циклоалкил}$, $-(\text{C}_0-\text{C}_3)\text{алкилен-}$

5 $\text{O}-\text{R}^{10}$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{S}(\text{O})_u-\text{R}^{10}$, где u равно 1 или 2, $-\text{S}-\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_r-\text{R}^{10}$, где r равно 1 или 2, $-\text{S}(\text{O})_v-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{R}^{20}$, где v равно 1 или 2, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{10}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{алкил}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{алкокси}$, фенил, фенилокси-, $-\text{O}-\text{CF}_3$, $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{алкил}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{15}, \text{R}^{16})-\text{O}-$

$\text{C}(\text{O})-\text{R}^{17}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{алкоксифенил}$, $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{алкил}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{15}, \text{R}^{16})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$

10 $\text{O}-\text{R}^{17}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{перфторалкил}$, $-\text{O}-\text{R}^{15}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^{10}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{10}$ или остаток из следующего перечня остатков:



где Me представляет собой метил, или

30 R^{10} и R^{20} представляют собой, независимо друг от друга,

водород, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}$, $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{алкил}-\text{OH}$,

$-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{алкил}-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{алкил}$ или $-(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{перфторалкил}$,

R^{15} и R^{16} представляют собой, независимо друг от друга, водород, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}$ или вместе с атомом углерода, с которым они связаны, они образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо, которое является незамещенным или замещено один-три

35 раза R^{10} , и R^{17} представляет собой $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}-\text{OH}$,

$-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}$, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{циклоалкил}$,

40 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{алкил}-(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{циклоалкил}$,

$-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}-(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{циклоалкил}$, где указанное циклоалкильное кольцо является незамещенным или замещено один, два или три раза $-\text{OH}$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{алкилом}$ или R^{10} , во всех их стереоизомерных формах и их смесях в любом соотношении и их физиологически переносимым солям.

2. Также, настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, в которых

45 R^0 представляет собой

1) моноциклический или бициклический 6-14-членный арил из группы фенила, нафтила, бифенила, антрила или флуоренила, где арил моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^8 ,

50 2) гетероцикл из группы бензимидазолила, 1,3-бензодиоксила, бензофуранила, бензоксазолила, бензотиазолила, бензотиофенила, циннолинила, хроманила, индазолила, индолила, изохроманила, изоиндолила, изохинолинила, фенилпиридила, фталазинила, птеридинила, пуринала, пиридила, пиридоимидазолила, пиридопиридинила, пиридопиримидинила, пиримидинила, хиназолинила, хинолила, хиноксалинила или 1,4,5,6-

тетрагидропиридазинила, где указанный гетероцикл является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^8 , или

3) гетероцикл, где гетероцикл выбран из группы акридинила, азабензимидазолила, азаспиродеканила, азепинила, азетидинила, азиридинила, бензимидазолила, бензофуранила, бензотиофуранила, бензотиофенила, бензоксазолила, бензтиазолила, бензтриазолила, бензтетразолила, бензизоксазолила, бензизотиазолила, карбазолила, 4Н-карбазолила, карболинила, хроманила, хроменила, циннолинила, декагидрохинолинила, 4,5-дигидрооксазолинила, диоксазолила, диоксазинила, 1,3-диоксоланила, 1,3-диоксоленила, 6Н-1,5,2-дитиазинила, дигидрофуоро[2,3-*b*]тетрагидрофуранила, фуранила, фуразанила, имидазолидинила, имидазолинила, имидазолила, 1Н-индазолила, индолинила, индолизинила, индолила, 3Н-индолила, изобензофуранила, изохроманила, изоиндазолила, изоиндолинила, изоиндолила, изохинолинила, изотиазолила, изотиазолидинила, изотиазолинила, изоксазолила, изоксазолинила, изоксазолидинила, 2-изоксазолинила, кетопиперазинила, морфолинила, нафтиридинила, октагидроизохинолинила, оксадиазолила, 1,2,3-оксадиазолила, 1,2,4-оксадиазолила, 1,2,5-оксадиазолила, 1,3,4-оксадиазолила, 1,2-оксатиепанила, 1,2-оксатиоланила, 1,4-оксазепанила, 1,2-оксазинила, 1,3-оксазинила, 1,4-оксазинила, оксазолидинила, оксазолинила, оксазолила, фенантридинила, фенантролинила, феназинила, фенотиазинила, феноксатиинила, феноксазинила, фталазинила, пиперазинила, пиперидинила, птеридинила, пуринила, пиранила, пиразинила, пиразолидинила, пиразолинила, пиразолила, пиридазинила, пиридооксазолила, пиридоимидазолила, пиридотиазолила, пиридила, пиримидинила, пирролидинила, пирролидинонила, пирролинила, 2Н-пирролила, пирролила, хиназолинила, хинолинила, 4Н-хинолизинила, хиноксалинила, хинуклидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидроизохинолинила, тетрагидрохинолинила, 1,4,5,6-тетрагидропиридазинила, тетрагидропиридинила, тетрагидротиофенила, тетразинила, тетразолила, 6Н-1,2,5-тиадиазинила, 1,2,3-тиадиазолила, 1,2,4-тиадиазолила, 1,2,5-тиадиазолила, 1,3,4-тиадиазолила, тиантренила, 1,2-тиазинила, 1,3-тиазинила, 1,4-тиазинила, 1,3-тиазолила, тиазолила, тиазолидинила, тиазолинила, тиенила, тиетанила, тиенотиазолила, тиенооксазолила, тиеноимидазолила, тиетанила, тиоморфолинила, тиофенолила, тиофенила, тиопиранила, 1,2,3-триазинила, 1,2,4-триазинила, 1,3,5-триазинила, 1,2,3-триазолила, 1,2,4-триазолила, 1,2,5-триазолила, 1,3,4-триазолила и ксантенила,

где указанный гетероцикл является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^8 и дополнительно замещен гетероциклом, выбранным из группы акридинила, азабензимидазолила, азаспиродеканила, азепинила, азетидинила, азиридинила, бензимидазолила, бензофуранила, бензотиофуранила, бензотиофенила, бензоксазолила, бензтиазолила, бензтриазолила, бензтетразолила, бензизоксазолила, бензизотиазолила, карбазолила, 4Н-карбазолила, карболинила, хроманила, хроменила, циннолинила, декагидрохинолинила, 4,5-дигидрооксазолинила, диоксазолила, диоксазинила, 1,3-диоксоланила, 1,3-диоксоленила, 6Н-1,5,2-дитиазинила, дигидрофуоро[2,3-*b*]тетрагидрофуранила, фуранила, фуразанила, имидазолидинила, имидазолинила, имидазолила, 1Н-индазолила, индолинила, индолизинила, индолила, 3Н-индолила, изобензофуранила, изохроманила, изоиндазолила, изоиндолинила, изоиндолила, изохинолинила, изотиазолила, изотиазолидинила, изотиазолинила, изоксазолила, изоксазолинила, изоксазолидинила, 2-изоксазолинила, кетопиперазинила, морфолинила, нафтиридинила, октагидроизохинолинила, оксадиазолила, 1,2,3-оксадиазолила, 1,2,4-оксадиазолила, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолила, 1,2-оксатиепанила, 1,2-оксатиоланила, 1,4-оксазепанила, 1,2-оксазинила, 1,3-оксазинила, 1,4-оксазинила, оксазолидинила, оксазолинила, оксазолила, фенантридинила, фенантролинила, феназинила, фенотиазинила, феноксатиинила, феноксазинила, фталазинила, пиперазинила, пиперидинила, птеридинила, пуринила, пиранила, пиразинила, пиразолидинила, пиразолинила, пиразолила, пиридазинила, пиридооксазолила, пиридоимидазолила, пиридотиазолила, пиридила, пиримидинила, пирролидинила,

пирролидинонила, пирролинила, 2H-пирролила, пирролила, хиначолина, хинолинила, 4H-хинолизинила, хиноксалинила, хинуклидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидроизохинолинила, тетрагидрохинолинила, 1,4,5,6-тетрагидропиридазинила, тетрагидропиридинила, тетрагидротиофенила, тетразинила, тетразолила, 6H-1,2,5-тиадиазинила, 1,2,3-тиадиазолила, 1,2,4-тиадиазолила, 1,2,5-тиадиазолила, 1,3,4-тиадиазолила, тиантренила, 1,2-тиазинила, 1,3-тиазинила, 1,4-тиазинила, 1,3-тиазолила, тиазолила, тиазолидинила, тиазолинила, тиенила, тиетанила, тиенотиазолила, тиенооксазолила, тиеноимидазолила, тиетанила, тиоморфолинила, тиофенолила, тиофенила, тиопиранила, 1,2,3-триазинила, 1,2,4-триазинила, 1,3,5-триазинила, 1,2,3-триазолила, 1,2,4-триазолила, 1,2,5-триазолила, 1,3,4-триазолила и ксантила, где гетероцикл является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R⁸,

R⁸ представляет собой

- 1) галоген,
- 2) -NO₂,
- 3) -CN,
- 4) -C(O)-NH₂,
- 5) -OH,
- 6) -NH₂,
- 7) -O-CF₃,

8) моноциклический или бициклический 6-14-членный арил, где арил имеет указанные выше значения и где арил моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга галогеном или -O-(C₁-C₈)алкилом,

9) -(C₁-C₈)алкил, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга галогеном, NH₂, -OH или остатком метокси, или

10) -O-(C₁-C₈)алкил, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга галогеном, NH₂, -OH или остатком метокси,

11) -SO₂-CH₃ или

12) -SO₂-CF₃,

при условии, что R⁸ представляет собой, по меньшей мере, один атом галогена, -C(O)-NH₂ или -O-(C₁-C₈)алкильный остаток, если R⁰ представляет собой моноциклический или бициклический 6-14-членный арил, где арил имеет значения, указанные выше,

при условии, что R⁸ не является -O-(C₁-C₈)алкильным остатком, если R⁰ и V представляют собой моноциклический или бициклический 6-14-членный арил,

подструктура D представляет собой остаток, выбранный из группы азетидина, азетина, азокана, азокан-2-она, циклобутила, циклооктана, циклооктена, циклопентила, циклогексила, циклогептила, циклооктила, 1,4-дiazепина, 1,2-diazепина, 1,3-diazепина, 1,4-diazепина, [1,4]diazокана, [1,2]diazокан-3-она, [1,3]diazокан-2-она, диоксазола, диоксазина, диоксола, 1,3-диоксолена, 1,3-диоксолана, фурана, имидазола, имидазолина, имидазолидина, изотиазола, изотиазолидина, изотиазолина, изоксазола, изоксазолина, изоксазолидина, 2-изоксазолина, кетопиперазина, морфолина, 1,2-оксатиопана, 1,2-оксатиолана, 1,2-оксазина, 1,3-оксазина, 1,4-оксазина, оксазола, [1,4]оксазокана, [1,3]оксазокан-2-она, оксетана, оксокана, оксокан-2-она, пиперазина, пиперидина, фенила, пирана, пиазина, пиазола, пиазолина, пиазолидина, пиридазина, пиридина, пиримидина, пиррола, пирролидина, пирролидинона, пирролина, 5,6,7,8-тетрагидро-1H-азоцин-2-она, тетрагидрофурана, тетрагидропирана, тетрагидропиридина, тетразина, тиадиазина, 1,2-тиазина, 1,3-тиазина, 1,4-тиазина, 1,3-тиазола, тиазола, тиазолидина, тиазолина, тиетана, тиокана, 1,1-диоксида тиокана, 1-оксида тиокана, тиокан-2-она, тиоморфолина, тиофена, тиопирана, 1,2,3-триазина, 1,2,4-триазина, 1,3,5-триазина, 1,2,3-триазола или 1,2,4-триазола и незамещенный или замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз R³ или замещенный 1 или 2 раза =O,

Q представляет собой прямую связь,

-(C₀-C₂)алкилен-C(O)NR¹⁰-, -NR¹⁰-C(O)NR¹⁰-, -NR¹⁰-C(O)-, -SO₂-,

метилен, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$,
 $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$,
 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$,
 $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$,
 $-(C_2-C_3)$ алкилен- $O-(C_0-C_3)$ алкилен-, $-(C_2-C_3)$ алкилен- $S(O)-$,
 $-(C_2-C_3)$ алкилен- $S(O)_2-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$,
 $-(C_2-C_3)$ алкилен- $S(O)_2-NH-(R^{10})-$, $-(C_2-C_3)$ алкилен- $N(R^{10})-$ или
 $-(C_0-C_3)$ алкилен- $C(O)-O-(CH_2)_m-$,

где R^{10} имеет значения, указанные ниже, и где n и m являются независимо друг от друга одинаковыми или различными и равны целым числам 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6, где алкиленовые остатки, которые образованы $-(CH_2)_m-$ или $-(CH_2)_n-$, являются незамещенными или моно-, ди- или тризамещены независимо друг от друга галогеном, $-NH_2$ или $-OH$; или $-(C_3-C_6)$ циклоалкилен, где циклоалкилен является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга, галогеном, $-NH_2$ или $-OH$;

R^1 представляет собой атом водорода, $-(C_1-C_4)$ алкил, где алкил являются незамещенным или замещен один-три раза R^{13} ; $-(C_1-C_3)$ алкилен- $C(O)-NH-R^0$, $-(C_1-C_3)$ алкилен- $C(O)-O-R^{15}$, арил из группы фенила, нафтила, бифенила, антрила или флуоренила, где арил моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^8 , где R^8 имеет значения, указанные выше;

моноциклический или бициклический 4-15-членный гетероцикл, который имеет значения, указанные выше, $-(C_1-C_3)$ перфторалкилен, $-(C_1-C_3)$ алкилен- $S(O)-$ (C_1-C_4) алкил, $-(C_1-C_3)$ алкилен- $S(O)_2-(C_1-C_3)$ алкил, $-(C_1-C_3)$ алкилен- $S(O)_2-N(R^4)R^5$, $-(C_1-C_3)$ алкилен- $O-(C_1-C_4)$ алкил, $-(C_0-C_3)$ алкилен- $-(C_3-C_8)$ циклоалкил или $-(C_0-C_3)$ алкилен- het , где het представляет собой остаток, выбранный из группы азепина, азетидина, азиридина, азирина, 1,4-диазапана, 1,2-дiazепина, 1,3-дiazепина, 1,4-дiazепина, диазиридина, диазирина, диоксазола, диоксазина, диоксола, 1,3-диоксолена, 1,3-диоксолана, фурана, имидазола, имидазолина, имидазолидина, изотиазола, изотиазолидина, изотиазолина, изоксазола, изоксазолина, изоксазолидина, 2-изоксазолина, кетопиперазина, морфолина, 1,4-оксазепана, 1,2-оксатиепана, 1,2-оксатиолана, 1,2-оксазина, 1,3-оксазина, 1,4-оксазина, оксазола, оксазиридина, оксирана, пиперазина, пиперидина, пирана, пиразина, пиразола, пиразолина, пиразолидина, пиридазина, пиридина, пиримидина, пиррола, пирролидина, пирролидинона, пирролина, тетрагидропиридина, тетразина, тетразола, тиadiaзина, тиadiaзола, 1,2-тиазина, 1,3-тиазина, 1,4-тиазина, 2,3-тиазола, тиазола, тиазолидина, тиазолина, тиенила, тиетана, тиоморфолина, тиопирана, 1,2,3-триазина, 1,2,4-триазина, 1,3,5-триазина, 1,2,3-триазола или 1,2,4-триазола, где het является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{14} ,

$R^{4'}$ и $R^{5'}$ являются независимо друг от друга одинаковыми или различными и представляют собой атом водорода или $-(C_1-C_4)$ алкил,

R^2 представляет собой прямую связь,

R^1-N-R^2-V может образовывать 4-8-членную циклическую группу, выбранную из азепина, азетидина, диоксазола, диоксазина, 1,2-дiazепина, 1,3-дiazепина, 1,4-дiazепина, имидазола, имидазолина, имидазолидина, изотиазола, изотиазолидина, изотиазолина, изоксазола, изоксазолина, изоксазолидина, 2-изоксазолина, кетопиперазина, морфолина, оксазола, пиперазина, пиперидина, пиразина, пиразола, пиразолина, пиразолидина, пиридазина, пиридина, пиримидина, пиррола, пирролидина, пирролидинона, пирролина, тетрагидропиридина, тетразина, тетразола, тиазола, тиadiaзина, тиазолидина, тиазолина, тиоморфолина, 1,2,3-триазина, 1,2,4-триазина, 1,3,5-триазина, 1,2,3-триазола или 1,2,4-триазола, где указанная циклическая группа является незамещенной или моно-, ди- или тризамещена независимо друг от друга R^{14} ,

R^{14} представляет собой фтор, хлор, бром, иод, $-OH$, $=O$,

$-(C_1-C_8)$ алкил, $-(C_1-C_4)$ алкокси, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-CN$, $-NH_2$,
 $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ алкил, $-(C_0-C_8)$ алкил- $SO_2-(C_1-C_4)$ алкил-,
 $-(C_0-C_8)$ алкил- $SO_2-(C_1-C_3)$ перфторалкил,
 $-(C_0-C_8)$ алкил- $SO_2-N(R^{18})-R^{21}$, $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ алкил-,
 $-C(O)-N[(C_1-C_8)алкил]_2$, $-NR^{18}-C(O)-NH-(C_1-C_8)алкил$, $-C(O)-NH_2$,
 $-S-R^{18}$ или $-NR^{18}-C(O)-NH-[(C_1-C_8)алкил]_2$,

где R^{18} и R^{21} представляют собой независимо друг от друга атом водорода, $-(C_1-C_3)$ перфторалкил или $-(C_1-C_6)$ алкил,

V представляет собой

1) моноциклический или бициклический 6-14-членный арил из группы фенила, нафтила, бифенила, антрила или флуоренила, где арил моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R_{14} ,

2) гетероцикл из группы акридинила, 8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ила, азаиндола (1H-пирролопиридина), азабензимидазолила, азаспиродеканила, азепинила, азетидинила, азиридинила, бензимидазолила, бензофуранила, бензотиофуранила, бензотиофенила, бензоксазолила, бензтиазолила, бензтриазолила, бензтетразолила, бензизоксазолила, бензизотиазолила, карбазолила, 4H-карбазолила, карболинила, хроманила, хроменила, циннолинила, декагидрохинолинила, 1,4-дiazепана, 4,5-дигидрооксазолинила, диоксазолила, диоксазинила, 1,3-диоксоланила, 1,3-диоксоленила, 6H-1,5,2-дитиазинила, дигидрофуоро[2,3-b]тетрагидрофуранила, фуранила, фуразанила, имидазолидинила, имидазолинила, имидазолила, 1H-индазолила, индолинила, индолизинила, индолила, 3H-индолила, изобензофуранила, изофроманила, изоиндазолила, изоиндолинила, изоиндолила, изохинолинила, изотиазолила, изотиазолидинила, изотиазолинила, изоксазолила, изоксазолинила, изоксазолидинила, 2-изоксазолинила, кетопиперазинила, морфолинила, нафтиридинила, октагидроизохинолинила, оксадиазолила, 1,2,3-оксадиазолила, 1,2,4-оксадиазолила, 1,2,5-оксадиазолила, 1,3,4-оксадиазолила, 1,2-оксатиепанила, 1,2-оксатиоланила, 1,4-оксазепанила, 1,2-оксазинила, 1,3-оксазинила, 1,4-оксазинила, оксазолидинила, оксазолинила, оксазолила, фенантридинила, фенантролинила, феназинила, фенотиазинила, феноксатиинила, феноксазинила, фталазинила, пиперазинила, пиперидинила, птеридинила, пуринила, пиранила, пиразинила, пиразолидинила, пиразолинила, пиразолила, пиридазинила, пиридооксазолила, пиридоимидазолила, пиридотиазолила, пиридила, пиримидинила, пирролидинила, пирролидинонила, пирролинила, 2H-пирролила, пирролила, хиназолинила, хинолинила, 4H-хинолизинила, хиноксалинила, хинуклидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидроизохинолинила, тетрагидрохинолинила, 1,4,5,6-тетрагидропиридазинила, тетрагидропиридинила, тетрагидротиофенила, тетразинила, тетразолила, 6H-1,2,5-тиадазинила, 1,2,3-тиадазолила, 1,2,4-тиадазолила, 1,2,5-тиадазолила, 1,3,4-тиадазолила, тиантренила, 1,2-тиазинила, 1,3-тиазинила, 1,4-тиазинила, 1,3-тиазолила, тиазолила, тиазолидинила, тиазолинила, тиенила, тиетанила, тиенотиазолила, тиенооксазолила, тиеноимидазолила, тиетанила, тиоморфолинила, 1λ6-тиоморфолинила, тиофенила, тиопиранила, 1,2,3-триазинила, 1,2,3-триазолила, 1,2,4-триазолила, 1,2,5-триазолила, 1,3,4-триазолила и ксантила, где указанный гетероцикл является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{14} ,

G представляет собой прямую связь,

$-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-$,
 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-SO_2-(CH_2)_n-$,
 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$,
 $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$,
 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-$, $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$
 или $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$,

n и m являются независимо друг от друга одинаковыми или различными и равны целым числам 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6,

М представляет собой

- 1) атом водорода,
- 2) $-(C_1-C_8)$ алкил, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или

тризамещен независимо друг от друга R^{14} ,

- 5 3) $-C(O)-N(R^{11})-R^{12}$,
- 4) $-(CH_2)_m-NR^{10}$,
- 5) $-(C_6-C_{14})$ -арил, где арил имеет указанные выше значения и где арил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{14} ,
- 10 6) (C_4-C_{15}) гетероциклил, где гетероциклил имеет указанные выше значения и является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{14} , или
- 7) $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, где указанный циклоалкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{14} ,

R^3 представляет собой

- 15 1) атом водорода,
- 2) галоген,
- 3) $-(C_1-C_4)$ алкил, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{13} ,
- 4) $-(C_1-C_3)$ перфторалкил,
- 20 5) фенил, где фенил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{13} ,
- 6) $-(C_0-C_4)$ алкилен- $O-R^{19}$, где R^{19} представляет собой
- a) атом водорода,
- b) $-(C_1-C_4)$ алкил, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен
- 25 независимо друг от друга R^{13} , или
- c) фенил, где фенил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{13} ,

d) $-CF_3$ или

e) $-CHF_2$,

- 30 7) $-NO_2$,
- 8) $-CN$,
- 9) $-SO_s-R^{11}$, где s равно 1 или 2,
- 10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, где t равно 1 или 2,
- 35 11) $-(C_0-C_4)$ алкилен- $C(O)-R^{11}$,
- 12) $-(C_0-C_4)$ алкилен- $C(O)-O-R^{11}$,
- 13) $-(C_0-C_4)$ алкилен- $C(O)-N(R^{11})-R^{12}$,
- 14) $-(C_0-C_4)$ алкилен- $N(R^{11})-R^{12}$,
- 15) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$,

- 40 16) $-S-R^{10}$,
- 17) $-(C_0-C_2)$ алкилен- $C(O)-O-(C_2-C_4)$ алкилен- $O-C(O)-(C_1-C_4)$ алкил,
- 18) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-R^{17}$,
- 19) $-(C_0-C_2)$ алкилен- $C(O)-O-(C_2-C_4)$ алкилен- $O-C(O)-O-(C_1-C_6)$ алкил,
- 20) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$,

- 45 21) $-(C_0-C_4)$ алкилен- (C_6-C_{14}) арил, где арил моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{13} ,

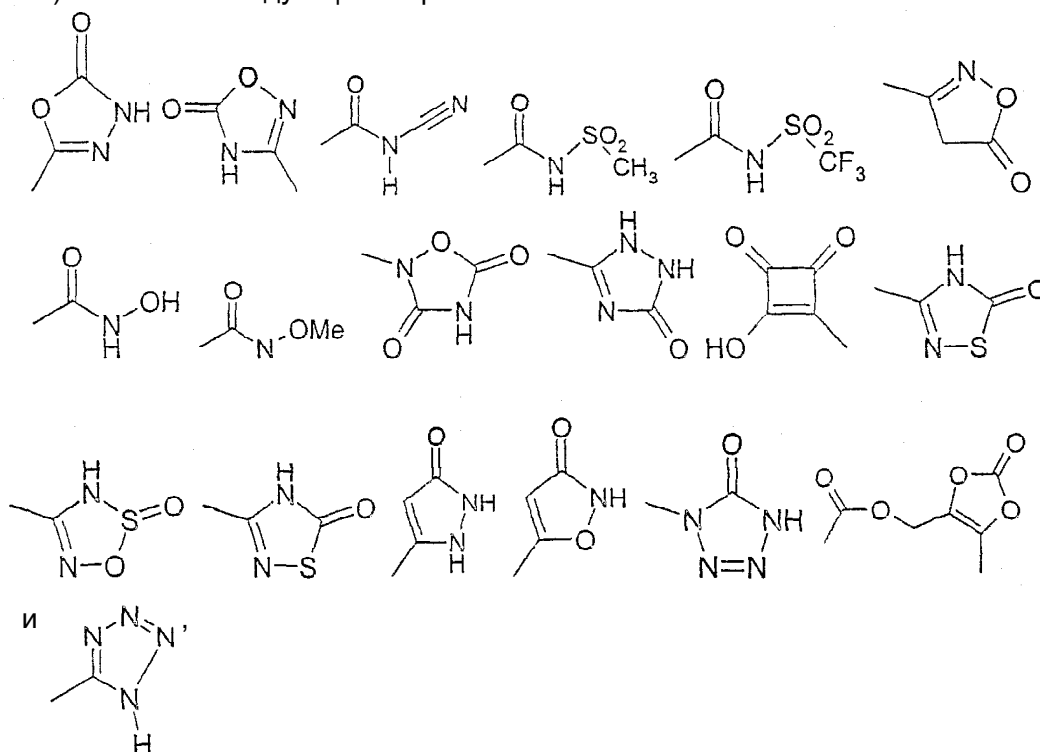
22) $-(C_0-C_4)$ алкилен- (C_4-C_{15}) гетероциклил, где гетероциклил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{13} ,

- 50 23) $-(C_0-C_4)$ алкилен- (C_3-C_8) циклоалкил, где циклоалкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{13} ,

24) $-(C_0-C_4)$ алкилен-het, где het является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{13} ,

25) $-(C_0-C_3)$ алкилен- $O-CH_2-(C_1-C_3)$ перфторалкилен- $CH_2-O-(C_0-C_3)$ алкил,

- 26) $-\text{SO}_W-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{R}^{13}$, где w равно 1 или 2,
 27) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{алкилен}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{R}^{13}$,
 28) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{алкилен}-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{R}^{13}$ или
 29) остаток из следующего перечня остатков:



где Me представляет собой метил, или,

если два остатка $-\text{OR}^{19}$ присоединены к соседним атомам, они могут образовывать вместе с атомами, к которым они присоединены, кольцо 1,3-диоксола или кольцо 2,3-дигидро[1,4]диоксина, которое замещено один, два, три или четыре раза R^{13} ,

R^{11} и R^{12} являются независимо друг от друга одинаковыми или различными и представляют собой

- 1) атом водорода,
- 2) $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}$, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{13} ,
- 3) $-(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{алкил}-(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{циклоалкил}$,
- 4) $-\text{SO}_t-\text{R}^{10}$, где t равно 1 или 2,
- 5) $-(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{алкил}-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-арил}$, где алкил и арил независимо друг от друга являются незамещенными или моно-, ди- или тризамещены R^{13} ,
- 6) $-(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{перфторалкил}$,
- 7) $-\text{O}-\text{R}^{17}$ или
- 8) $-(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{алкил}-(\text{C}_4-\text{C}_{15})\text{гетероциклил}$, где алкил и гетероциклил имеют значения, указанные выше, и являются независимо друг от друга незамещенными или моно-, ди- или тризамещены R^{13} , или

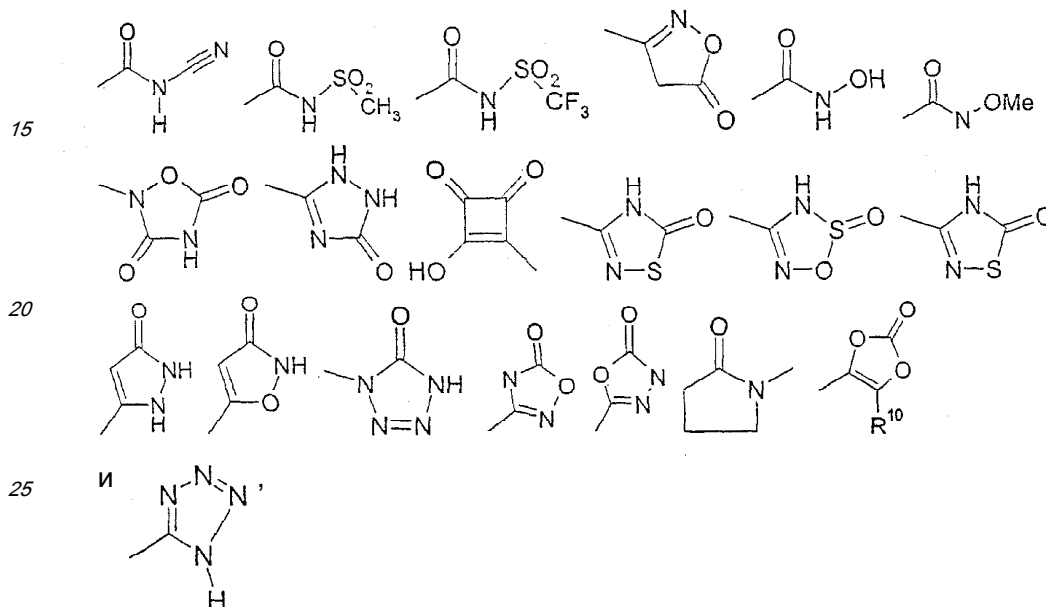
R^{11} и R^{12} вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют гетероциклическое кольцо из группы азепина, азетидина, диоксазола, диоксазина, 1,4-дiazепана, 1,2-дiazепина, 1,3-дiazепина, 1,4-дiazепина, имидазола, имидазолина, имидазолидина, изотиазола, изотиазолидина, изотиазолина, изоксазола, изоксазолина, изоксазолидина, 2-изоксазолина, кетопиперазина, морфолина, [1,4]оксазепана, оксазола, пиперазина, пиперидина, пиазина, пиазола, пиазолина, пиазолидина, пиридазина, пиридина, пиримидина, пиррола, пирролидина, пирролидинона, пирролина, тетрагидропиридина, тетразина, тетразола, тиазола, тиадиазола, тиазолидина, тиазолина, тиоморфолина, тиофена, 1,2,3-триазина, 1,2,4-триазина, 1,3,5-триазина, 1,2,3-триазола или 1,2,4-

триазола, где указанное гетероциклическое кольцо является незамещенным или моно-, ди- или тризамещено независимо друг от друга R^{13} ,

R^{13} представляет собой галоген, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-$

$\text{O}-\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{R}^{20}$, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкил, $-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ алкилен-

5 $\text{O}-\text{R}^{10}$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{S}(\text{O})_u-\text{R}^{10}$, где u равно 1 или 2, $-\text{S}-\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_r-\text{R}^{10}$, где r равно 1 или 2, $-\text{S}(\text{O})_v-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{R}^{20}$, где v равно 1 или 2, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{10}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ алкил, $-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ алкокси, фенил, фенилокси-, $-\text{O}-\text{CF}_3$, $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ алкил- $\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{15}, \text{R}^{16})-\text{O}-$
10 $\text{C}(\text{O})-\text{R}^{17}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкоксифенил, $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ алкил- $\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{15}, \text{R}^{16})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$
 $\text{O}-\text{R}^{17}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ перфторалкил, $-\text{O}-\text{R}^{15}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^{10}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{10}$ или остаток из следующего перечня остатков:



где Me представляет собой метил,

30 R^{10} и R^{20} представляют собой независимо друг от друга водород, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ алкил-ОН, $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ алкил-О- $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ алкил или $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ перфторалкил,

R^{15} и R^{16} представляют собой независимо друг от друга водород, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, 35 циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил, где каждое кольцо является незамещенным или замещено один-три раза R^{10} , и

R^{17} представляет собой $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил-ОН,

$-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил-О- $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкил,

$-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил-О- $-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ алкил- $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкил,

40 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил- $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкил, где указанное циклоалкильное кольцо является незамещенным или замещено один, два, три раза $-\text{OH}$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкилом или R^{10} , во всех их стереоизомерных формах и их смесях в любом соотношении и их физиологически переносимым солям.

3. Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы I, в которой

45 R^0 представляет собой

1) моноциклический или бициклический 6-14-членный арил из группы фенила, нафтила, бифенила, антрила или флуоренила, где арил моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^8 ,

2) гетероцикл из группы бензимидазолила, 1,3-бензодиоксолила, бензофуранила, 50 бензоксазолила, бензотиазолила, бензотиофенила, циннолинила, хроманила, индазолила, индолила, изохроманила, изоиндолила, изохинолинила, фенилпиридила, фталазинила, птеридинила, пуринила, пиридила, пиридоимидазолила, пиридопиридинила, пиридопиримидинила, пиримидинила, хиназолинила, хинолила, изохинолинила или 1,4,5,6-

тетрагидропиридазинила, где указанный гетероцикл является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^8 , или

3) гетероцикл из группы азабензимидазолила, бензимидазолила, 1,3-бензодиоксила, бензофуранила, бензотиазолила, бензотиофенила, бензоксазолила, хроманила, циннолинила, 2-фурила, 3-фурила, имидазолила, индолила, индазолила, изохроманила, изоиндолила, изохинолинила, изотиазолила, изоксазолила, оксазолила, фталазинила, птеридинила, пуринила, пиразинила, пиразолила, пиридазинила, пиридоимидазолила, пиридопиридинила, пиридопиримидинила, 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила, пиримидинила, пирролила, 2-пирролила, 3-пирролила, хинолинила, хиназолинила, хиноксалинила, тетразолила, тиадиазолила, тиазолила, 2-тиенила или 3-тиенила,

который дополнительно замещен гетероциклом, выбранным из группы акридинила, азабензимидазолила, азаспиродеканила, азепинила, азетидинила, азиридинила, бензимидазолила, бензофуранила, бензотиофуранила, бензотиофенила, бензоксазолила, бензтиазолила, бензтриазолила, бензтетразолила, бензизоксазолила, бензизотиазолила, карбазолила, 4Н-карбазолила, карболинила, хроманила, хроменила, циннолинила, декагидрохинолинила, 4,5-дигидрооксазолинила, диоксазолила, диоксазинила, 1,3-диоксоланила, 1,3-диоксоленила, 6Н-1,5,2-дитиазинила, дигидрофуоро[2,3-*b*]тетрагидрофуранила, фуранила, фуразанила, имидазолидинила, имидазолинила, имидазолила, 1Н-индазолила, индолинила, индолизинила, индолила, 3Н-индолила, изобензофуранила, изохроманила, изоиндазолила, изоиндолинила, изоиндолила, изохинолинила (бензимидазолила), изотиазолила, изотиазолидинила, изотиазолинила, изоксазолила, изоксазолинила, изоксазолидинила, 2-изоксазолинила, кетопиперазинила, морфолинила, нафтиридинила, октагидроизохинолинила, оксадиазолила, 1,2,3-оксадиазолила, 1,2,4-оксадиазолила, 1,2,5-оксадиазолила, 1,3,4-оксадиазолила, 1,2-оксатиепанила, 1,2-оксатиоланила, 1,4-оксазепанила, 1,2-оксазинила, 1,3-оксазинила, 1,4-оксазинила, оксазолидинила, оксазолинила, оксазолила, фенантридинила, фенантролинила, феназинила, фенотиазинила, феноксатиинила, феноксазинила, фталазинила, пиперазинила, пиперидинила, птеридинила, пуринила, пиранила, пиразинила, пиразолидинила, пиразолинила, пиразолила, пиридазинила, пиридооксазолила, пиридоимидазолила, пиридопиримидина, пиридинила, пиридила, пиримидинила, пирролидинила, пирролидинонила, пирролинила, 2Н-пирролила, пирролила, хиназолинила, хинолинила, 4Н-хинолизинила, хиноксалинила, хинуклидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидроизохинолинила, тетрагидрохинолинила, 1,4,5,6-тетрагидропиридазинила, тетрагидропиридинила, тетрагидротифенила, тетразинила, тетразолила, 6Н-1,2,5-тиадиазинила, 1,2,3-тиадиазолила, 1,2,4-тиадиазолила, 1,2,5-тиадиазолила, 1,3,4-тиадиазолила, тиантренила, 1,2-тиазинила, 1,3-тиазинила, 1,4-тиазинила, 1,3-тиазолила, тиазолила, тиазолидинила, тиазолинила, тиенила, тиетанила, тиенотиазолила, тиенооксазолила, тиеноимидазолила, тиетанила, тиоморфолинила, тиофенила, тиопиранила, 1,2,3-триазинила, 1,2,3-триазолила, 1,2,4-триазолила, 1,2,5-триазолила, 1,3,4-триазолила и ксантенила,

где гетероцикл является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^8 ,

R^8 представляет собой

- 1) фтор, хлор или бром,
- 2) $-NO_2$,
- 3) $-CN$,
- 4) $-C(O)-NH_2$,
- 5) $-OH$,
- 6) $-NH_2$,
- 7) $-OCF_3$,

8) моноциклический или бициклический 6-14-членный арил, где арил имеет указанные выше значения и моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга галогеном или -О-

(C₁-C₈)алкилом,

9) -(C₁-C₈алкил), где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга галогеном, NH₂, -OH или остатком метокси, или

10) -O-(C₁-C₈алкил), где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга галогеном, NH₂, -OH или остатком метокси,

11) -SO₂CH₃ или

12) -SO₂CF₃,

при условии, что R⁸ представляет собой, по меньшей мере, один галоген, -C(O)-NH₂ или -O-(C₁-C₈)алкильный остаток, если R⁰ представляет собой арил или гетероцикл, которые имеют значения, указанные выше,

при условии, что R⁸ не является -O-(C₁-C₈)алкильным остатком, если R⁰ и V представляют собой фенил,

подструктура D представляет собой остаток, выбранный из группы фенила, пиридила, N-оксида пиридила, пирролила, фурила, тиенила, имидазолила, пиразолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, триазолила, изотиазолила, тиадиазолила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, и является незамещенным или замещен 1, 2, 3 или 4 раза R³ или замещен 1 или 2 раза =O,

Q представляет собой прямую связь, -(C₀-C₂)алкилен-

C(O)NR¹⁰-, -NR¹⁰-C(O)NR¹⁰-, -NR¹⁰-C(O)-, -SO₂-, метилен или -(C₀-C₃)алкилен-C(O)-O-(C₀-C₂)алкилен-,

R¹ представляет собой атом водорода, -(C₁-C₄)алкил, где алкил является незамещенным или замещен один-три раза R¹³;

-(C₁-C₃)алкилен-C(O)-NH-R⁰, -(C₁-C₃)алкилен-C(O)-O-R¹⁵,

-(C₁-C₃)перфторалкилен, -(C₁-C₃)алкилен-S(O)-(C₁-C₄)алкил,

-(C₁-C₃)алкилен-S(O)₂-(C₁-C₃)алкил,

-(C₁-C₃)алкилен-S(O)₂-N(R⁴)-R⁵-, -(C₁-C₃)алкилен-O-(C₁-C₄)алкил,

-(C₀-C₃)алкилен-(C₃-C₈)циклоалкил или -(C₀-C₃)алкилен-het, где het представляет собой остаток, выбранный из группы азепина, азетидина, азиридина, азирина, 1,4-

диазапана, 1,2-диазепина, 1,3-диазепина, 1,4-диазепина, диазиридина, диазирина, диоксазола, диоксазина, диоксола, 1,3-диоксолена, 1,3-диоксолана, фурана, имидазола, имидазолина, имидазолидина, изотиазола, изотиазолидина, изотиазолина, изоксазола, изоксазолина, изоксазолидина, 2-изоксазолина, кетопиперазина, морфолина, 1,2-

оксатиепана, 1,2-оксатиолана, 1,4-оксазепана, 1,2-оксазина, 1,3-оксазина, 1,4-

оксазина, оксазола, оксазиридина, оксирана, пиперазина, пиперидина, пирана, пиразина, пиразола, пиразолина, пиразолидина, пиридазина, пиридина, пиримидина, пиррола,

пирролидина, пирролидинона, пирролина, тетрагидропиридина, тетразина, тетразола, тиадиазина, тиадиазола, 1,2-тиазина, 1,3-тиазина, 1,4-тиазина, 1,3-тиазола, тиазола,

тиазолидина, тиазолина, тиенила, тиетана, тиоморфолина, тиопирана, 1,2,3-триазина, 1,2,4-триазина, 1,3,5-триазина, 1,2,3-триазола или 1,2,4-триазола, где het является

незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R¹⁴,

R⁴ и R⁵ являются независимо друг от друга одинаковыми или различными и представляют собой атом водорода или -(C₁-C₄)алкил,

R² представляет собой прямую связь,

R¹-N-R²-V образует 4-8-членную циклическую группу, выбранную из азепина, азетидина, 1,4-диазепана, диоксазола, диоксазина, 1,2-диазепина, 1,3-диазепина, 1,4-диазепина, имидазола, имидазолина, имидазолидина, изотиазола, изотиазолидина, изотиазолина, изоксазола, изоксазолина, изоксазолидина, 2-изоксазолина,

кетопиперазина, морфолина, 1,4-оксазепана, оксазола, пиперазина, пиперидина,

пиразина, пиразола, пиразолина, пиразолидина, пиридазина, пиридина, пиримидина, пиррола, пирролидина, пирролидинона, пирролина, тетрагидропиридина, тетразина, тетразола, тиазола, тиадиазола, тиазолидина, тиазолина, тиоморфолина, 1,2,3-триазина, 1,2,4-триазина, 1,3,5-триазина, 1,2,3-триазола или 1,2,4-триазола, где указанная

циклическая группа является незамещенной или моно-, ди- или тризамещена независимо друг от друга R^{14} ,

R^{14} представляет собой фтор, хлор, бром, иод, $-OH$, $=O$,
 $-(C_1-C_8)$ алкил, $-(C_1-C_4)$ алкокси, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-CN$, $-NH_2$,
 $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ алкил, $-(C_0-C_8)$ алкил- $SO_2-(C_1-C_4)$ алкил-,
 $-(C_0-C_8)$ алкил- $SO_2-(C_1-C_3)$ перфторалкил,
 $-(C_0-C_8)$ алкил- $SO_2-N(R^{18})-R^{21}$, $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ алкил,
 $-C(O)-N[(C_1-C_8)алкил]_2$, $-NR^{18}-C(O)-NH-(C_1-C_8)алкил$, $-C(O)-NH_2$,
 $-S-R^{18}$ или $-NR^{18}-C(O)-NH-[(C_1-C_8)алкил]_2$,

где R^{18} и R^{21} представляют собой независимо друг от друга атом водорода, $-(C_1-C_3)$ перфторалкил или $-(C_1-C_6)$ алкил,

V представляет собой

1) остаток het из группы 8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ила, азаиндола (1H-пирролопиридина), азепина, азетидина, азиридина, азирина, 1,4-дiazепана, 1,2-дiazепина, 1,3-дiazепина, 1,4-дiazепина, diaзиридина, diaзирина, диоксазола, диоксазина, диоксозола, 1,3-диоксолена, 1,3-диоксолана, фурана, имидазола, имидазолина, имидазолидина, изотиазола, изотиазолидина, изотиазолина, изоксазола, изоксазолина, изоксазолидина, 2-изоксазолина, кетопиперазина, морфолина, 1,2-оксатиепана, 1,2-оксатиолана, 1,4-оксазепана, 1,2-оксазина, 1,3-оксазина, 1,4-оксазина, оксазола, оксазиридина, оксирана, пиперазина, пиперидина, пирана, пиразина, пиразола, пиразолина, пиразолидина, пиридазина, пиридина, пиримидина, пиррола, пирролидина, пирролидинона, пирролина, тетрагидропиридина, тетразина, тетразола, тиadiaзина, тиadiaзола, 1,2-тиазина, 1,3-тиазина, 1,4-тиазина, 1,3-тиазола, тиазола, тиазолидина, тиазолина, тиенила, тиетана, тиоморфолина, тиопирана, 1,2,3-триазина, 1,2,4-триазина, 1,3,5-триазина, 1,3,5-триазола или 1,2,4-триазола, где het является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{14} , или

2) фенил, где фенил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{14} ,

G представляет собой прямую связь,

$-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-$,
 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)-SO_2-(CH_2)_n-$,
 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$,
 $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$,
 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-$, $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$
или $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$,

n и m являются независимо друг от друга одинаковыми или различными и равны целым числам 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6,

M представляет собой

1) атом водорода,

2) $-(C_1-C_8)$ алкил, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{14} ,

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

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

5) фенил или нафтил, где фенил и нафтил являются незамещенными или моно-, ди- или тризамещены независимо друг от друга R^{14} ,

6) гетероциклил, где гетероциклил является остатком группы, которая может быть выбрана из азепана, азепина, 1,4-diazепана, 1,2-diazепина, 1,3-diazепина, 1,4-diazепина, имидазола, изотиазола, изоксазола, изоксазолидина, 2-изоксазолина, кетоморфолина, кетопиперазина, морфолина, оксазола, [1,4]оксазепана, пиперазина, пиперазинона, пиперидина, пиперидинона, пиразина, пиридазина, пиридазинона, пиридина, пиридола, пиримидина, пирролидина, пирролидинона, тетрагидропирана, 1,4,5,6-

тетрагидропиридазинила, тетразина, тетразола, тиадиазола, тиазола, тиоморфолина, 1λ6-тиоморфолинила, тиофена, 1,2,3-триазина, 1,2,4-триазина, 1,3,5-триазина, 1,2,3-триазола или 1,2,4-триазола, где указанный гетероцикл является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R¹⁴, или

5 7) -(C₃-C₈)циклоалкил, где указанный циклоалкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R¹⁴,

R³ представляет собой

1) атом водорода,

2) галоген,

10 3) -(C₁-C₄)алкил, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R¹³,

4) -(C₁-C₃)перфторалкил,

5) фенил, где фенил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R¹³,

15 6) -(C₀-C₄)алкилен-O-R¹⁹, где R¹⁹ представляет собой

a) атом водорода,

b) -(C₁-C₄)алкил, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещены независимо друг от друга R¹³, или

20 c) фенил, где фенил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R¹³,

d) -CF₃ или

e) -CHF₂,

7) -CN,

25 8) -(C₀-C₄)алкилен-(C₄-C₁₅)гетероцикл, где гетероцикл имеет значения, указанные выше, и является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R¹³,

9) -SO_s-R¹¹, где s равно 1 или 2,

10) -SO_t-N(R¹¹)-R¹², где t равно 1 или 2,

30 11) -(C₀-C₄)алкилен-C(O)-R¹¹,

12) -(C₀-C₄)алкилен-C(O)-O-R¹¹,

13) -(C₀-C₄)алкилен-C(O)-N(R¹¹)-R¹²,

14) -(C₀-C₄)алкилен-N(R¹¹)-R¹²,

35 15) -NR¹⁰-SO₂-R¹⁰,

16) -(C₀-C₄)алкилен-het, где het имеет значения, указанные выше, и является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R¹³,

17) -(C₀-C₂)алкилен-C(O)-O-(C₂-C₄)алкилен-O-C(O)-(C₁-C₄)алкил,

18) -C(O)-O-C(R¹⁵,R¹⁶)-O-C(O)-R¹⁷,

40 19) -(C₀-C₂)алкилен-C(O)-O-(C₂-C₄)алкилен-O-C(O)-O-(C₁-C₆)алкил,

20) -C(O)-O-C(R¹⁵,R¹⁶)-O-C(O)-O-R¹⁷,

21) -(C₀-C₄)алкилен-(C₆-C₁₄)арил, где арил имеет значения, указанные выше, и моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R¹³,

22) -(C₀-C₄)алкилен-(C₃-C₈)циклоалкил, где циклоалкил является незамещенным или

45 моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R¹³,

23) -(C₀-C₃)алкилен-O-CH₂-CF₂-CH₂-O-(C₀-C₃)алкил,

24) -(C₀-C₃)алкилен-O-CH₂-CF₂-CF₂-CH₂-O-(C₀-C₃)алкил,

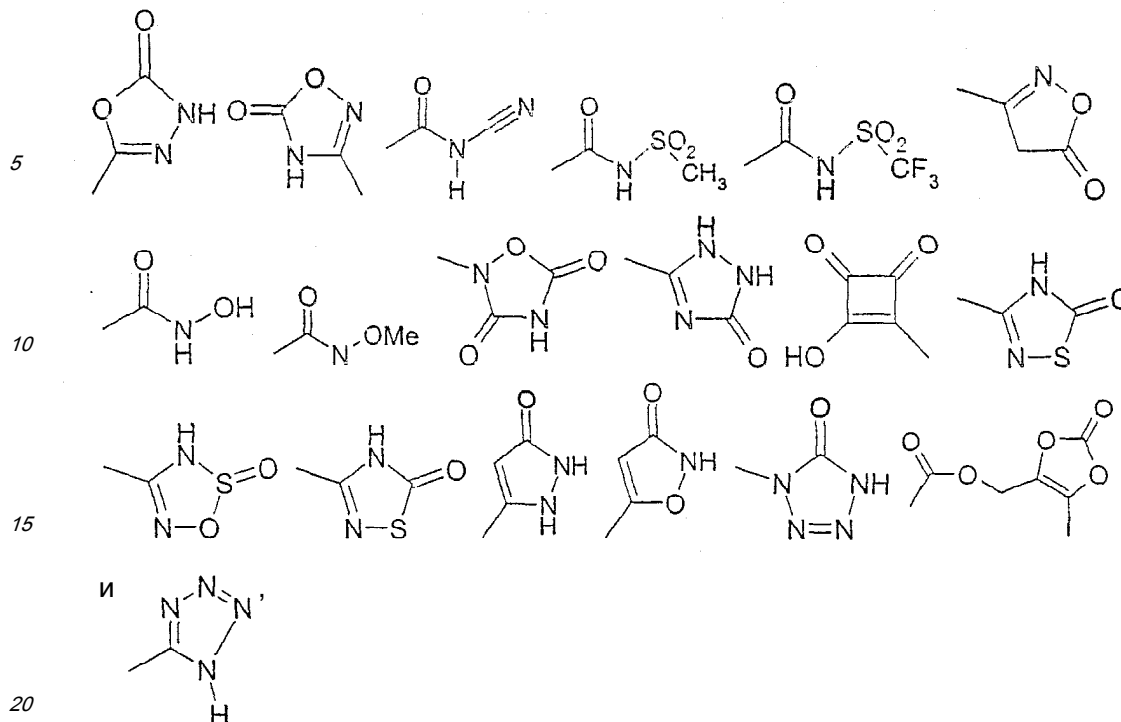
25) -(C₀-C₃)алкилен-O-CH₂-(C₁-C₃)перфторалкилен-CH₂-OH,

26) -SO_w-N(R¹¹)-R¹³, где w равно 1 или 2,

50 27) -(C₀-C₄)алкилен-C(O)-N(R¹¹)-R¹³,

28) -(C₀-C₄)алкилен-N(R¹¹)-R¹³ или

29) остаток из следующего перечня остатков:



где Me представляет собой метил,

если два остатка $-OR^{19}$ присоединены к соседним атомам, они могут образовывать вместе с атомами, к которым они присоединены, кольцо 1,3-диоксила или кольцо 2,3-дигидро[1,4]диоксила, которое замещено один, два, три или четыре раза R^{13} ,

R^{11} и R^{12} являются независимо друг от друга одинаковыми или различными и представляют собой

1) атом водорода,

2) $-(C_1-C_6)$ алкил, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{13} ,

3) $-(C_0-C_6)$ алкил- (C_6-C_{14}) -арил, где арил имеет значения, указанные выше, и где алкил и арил являются, независимо друг от друга, незамещенными или моно-, ди- или тризамещены R^{13} ,

4) $-O-R^{17}$ или

5) $-(C_0-C_6)$ алкил- (C_4-C_{15}) гетероциклил, где алкил и гетероциклил имеют значения, указанные выше, и независимо друг от друга являются незамещенными или моно-, ди- или тризамещены R^{13} , или

R^{11} и R^{12} вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать кольцо, выбранное из группы азепина, азетидина, 1,4-дiazепана, диоксазола, диоксазина, 1,2-дiazепина, 1,3-дiazепина, 1,4-дiazепина, имидазола, имидазолина, имидазолидина, изотиазола, изотиазолидина, изотиазолина, изоксазола, изоксазолина, изоксазолидина, 2-изоксазолина, кетопиперазина, морфолина, [1,4]оксазепана, оксазола, пиперазина, пиперидина, пиразина, пиразола, пиразолина, пиразолидина, пиридазина, пиридина, пиримидина, пиррола, пирролидина, пирролидинона, пирролина, тетрагидропиридина, тетразина, тетразола, тиазола, тиadiaзола, тиазолидина, тиазолина, тиоморфолина, 1,2,3-триазина, 1,2,4-триазина, 1,3,5-триазина, 1,2,3-триазола или 1,2,4-триазола, который является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{13} ,

R^{13} представляет собой фтор, хлор, бром, иод, $-NO_2$, $-CN$, $=O$,

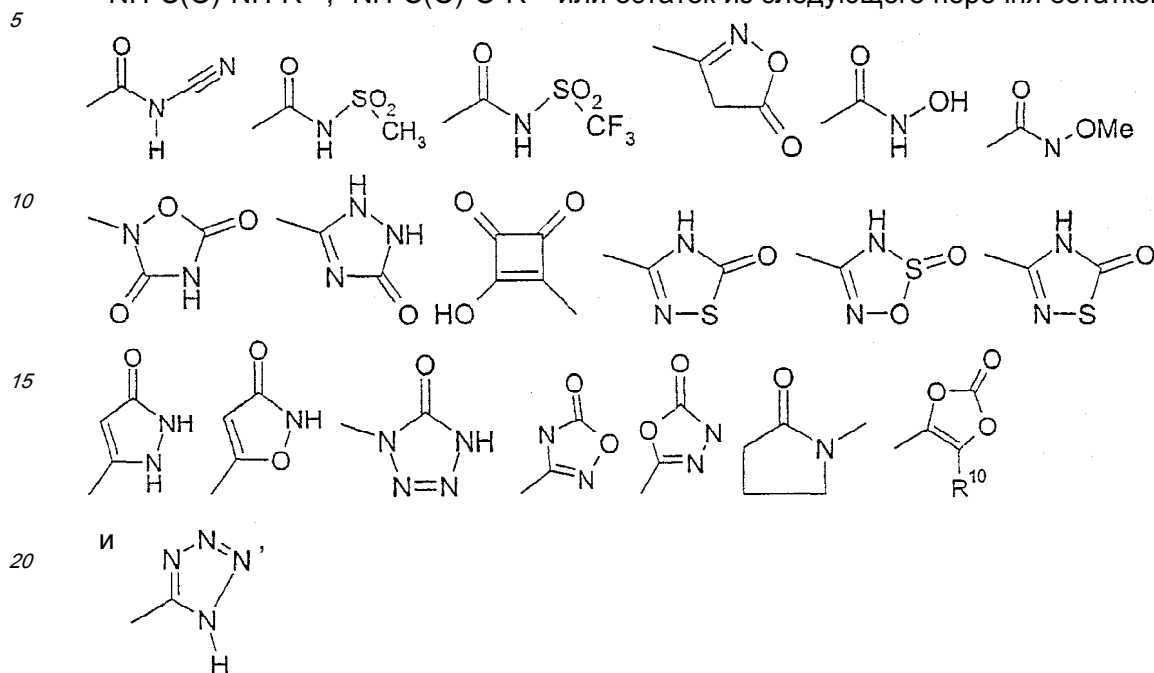
$-OH$, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$,

$-(C_0-C_3)$ алкилен- $O-R^{10}$, $-Si(CH_3)_3$, $-N(R^{10})-S(O)_2-R^{10}$, $-S-R^{10}$,

$-SO_2-R^{10}$, $-S(O)_2-N(R^{10})-R^{20}$, $-C(O)-R^{10}$, $-(C_1-C_8)$ алкил,

$-(C_1-C_8)$ алкокси, фенил, фенилокси-, $-O-CF_3$,

$-(C_1-C_3)$ перфторалкил, $-(C_0-C_4)$ алкил- $C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-R^{17}$,
 $-(C_1-C_4)$ алкоксифенил,
 $-(C_0-C_4)$ алкил- $C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$, $-O-R^{15}$,
 $-NH-C(O)-NH-R^{10}$, $-NH-C(O)-O-R^{10}$ или остаток из следующего перечня остатков:



где Me представляет собой метил,

R^{10} и R^{20} представляют собой независимо друг от друга водород, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_0-C_4)$ алкил-ОН, $-(C_0-C_4)$ алкил-О- (C_0-C_4) алкил или $-(C_1-C_3)$ перфторалкил,

R¹⁵ и R¹⁶ представляют собой независимо друг от друга водород, -(C₁-C₆)алкил или вместе образуют кольцо из группы циклопропила, циклобутила, цикlopентила или циклогексила, где каждое кольцо является незамещенным или замещено один-три раза R¹⁰, и

R¹⁷ представляет собой -(C₁-C₆)алкил, -(C₁-C₆)алкил-ОН, -(C₁-C₆)алкил-О-(C₁-C₆)алкил, -(C₃-C₈)циклоалкил, -(C₁-C₆)алкил-О-(C₁-C₈)алкил-(C₃-C₈)циклоалкил, -(C₁-C₆)алкил-(C₃-C₈)циклоалкил, где указанное циклоалкильное кольцо является незамещенным или замещено один, два, три раза -ОН, -О-(C₁-C₄)алкилом или R¹⁰, во всех их стереоизомерных формах и их смесях в любом соотношении и их физиологически переносимым солям.

4. Настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, в которой R^0 представляет собой

1) фенил, где фенил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным независимо друг от друга R⁸,

2) гетероцикл из группы бензимидазола, 1,3-бензодиоксила, бензофурилы, бензоксазола, бензотиазола, бензотиофенила, циннолины, хроманила, индазола, индола, изохроманила, изоиндола, изохинолина, фенилпиридила, фталазина, птеридина, пурина, пиридила, пиридоимидазола, пиридопиридина, пиридопиримидина, пиримидина, хиазолина, хинола, хиноксалина или 1,4,5,6-тетрагидропиридазина, где указанный гетероцикл является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R⁸, или

3) гетероциклил из группы пиридила, 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила, пирролила, 2-пирролила, 3-пирролила, фурила, 2-фурила, 3-фурила, тиенила, 2-тиенила, 3-тиенила, имидазолила, пиазолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, тиадиазолила,

изотиазолила, триазолила, тетразолила, пиридазинила и пиразинила, где указанный гетероцикл является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^8 и дополнительно замещен остатком, выбранным из группы пиридила, 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила, пирролила, 2-пирролила, 3-пирролила, фурила, 2-фурила, 3-фурила, тиенила, 2-тиенила, 3-тиенила, имидазолила, пиразолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, тиадиазолила, изотиазолила, триазолила, тетразолила, пиридазинила и пиразинила, где указанный остаток является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^8 ,

R^8 представляет собой

1) F, Cl, Br или I,

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

3) $-(C_1-C_4\text{алкил})$, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга галогеном, $-OH$ или остатком метокси,

4) $-O-(C_1-C_4\text{алкил})$, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга галогеном или остатком метокси,

при условии, что R^8 представляет собой, по меньшей мере, один галоген, $-C(O)-NH_2$, или остаток $-O-(C_1-C_8\text{алкил})$, если R^0 представляет собой арил или гетероцикл, которые имеют значения, указанные выше,

при условии, что R^8 не представляет собой остаток $-O-(C_1-C_8\text{алкил})$, если R^0 и V являются фенилом,

подструктура D представляет собой остаток, выбранный из группы фенила, пиридила, N-оксида пиридила, пирролила, фурила, тиенила, имидазолила, пиразолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, триазолила, изотиазолила, тиадиазолила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила или тиофенила, и является незамещенным или замещен 1, 2, 3 или 4 раза R^3 или замещен 1 или 2 раза $=O$,

Q представляет собой прямую связь, $-C(O)-$, $-SO_2-$, метилен, $-(C_0-C_2)\text{алкилен}-C(O)-NR^{10}-$ или $-(C_0-C_3)\text{алкилен}-C(O)-O-(C_0-C_2)\text{алкилен}-$,

R^1 представляет собой атом водорода, $-(C_1-C_2)\text{алкил}$, $-(C_1-C_3)\text{алкилен}-C(O)-NH-R^0$, $-(C_1-C_3)\text{перфторалкилен}$, $-(C_1-C_3)\text{алкилен}-C(O)-O-R^{15}$, $-(C_1-C_3)\text{алкилен}-S(O)_2-(C_1-C_3)\text{алкил}$ или $-(C_1-C_3)\text{алкилен}-S(O)_2-N(R^{4'})-R^{5'}$, где $R^{4'}$ и $R^{5'}$ являются независимо друг от друга одинаковыми или различными и представляют собой атом водорода или $-(C_1-C_4)\text{алкил}$,

R^2 представляет собой прямую связь,

R^1-N-R^2-V может образовывать 4-7-членную циклическую группу из группы азетидина, азетидинона, пиперидина, пиперазина, пиридина, пиримидина, пирролидина, пирролидинона, 1,2,3-триазина, 1,2,4-триазина, 1,3,5-триазина, 1,2,3-триазола, 1,2,4-триазола, тетразина, тетразола, 1,4-дiazепана, 1,2-diazепина, 1,3-diazепина, 1,4-diazепина, азепина, кетопиперазина, 1,4-оксазепана, оксазола, изоксазола, изоксазолидина, 2-изоксазолина, морфолина, тиазола, изотиазола, тиадиазола или тиоморфолина, где указанная циклическая группа является незамещенной или моно-, ди- или тризамещена независимо друг от друга R^{14} ,

R^{14} представляет собой фтор, хлор, $-OH$, $=O$, $-(C_1-C_8)\text{алкил}$,

$-C(O)OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)\text{алкил}$, $-C(O)-NH-(C_1-C_8)\text{алкил}$,

$-C(O)-N-[(C_1-C_8)\text{алкил}]_2$, $-C(O)-NH_2$ или $-N(R^{18})-R^{21}$,

где R^{18} и R^{21} представляют собой независимо друг от друга атом водорода, $-(C_1-C_3)\text{перфторалкил}$ или $-(C_1-C_6)\text{алкил}$,

V представляет собой

1) циклический остаток из группы, содержащей соединения, которые выбраны из 8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ила, азаиндола (1H-пирролопиридина), азиридина, азирина, азетидина, азетидинона, 1,4-diazепана, пиррола, пирролидина, пиридонила, имидазола, пиразола, 1,2,3-триазола, 1,2,4-триазола, тетразола, пиридина, пиримидина, пиразина,

1,2,3-триазина, 1,2,4-триазина, 1,3,5-триазина, тетразина, тетразола, азепина, диазирина, 1,2-дiazепина, 1,3-дiazепина, 1,4-дiazепина, пиридазина, пиперидина, пиперазина, пирролидинона, кетопиперазина, фурана, пирана, диоксола, 1,4-оксазепана, оксазола, изоксазола, 2-изоксазолина, изоксазолидина, морфолина, оксирана, оксазиридина, 1,3-диоксолена, 1,3-диоксолана, 1,2-оксазина, 1,3-оксазина, 1,4-оксазина, оксазиридина, тиофена, тиопирана, тиетана, тиазола, изотиазола, изотиазолина, изотиазолидина, 1,2-оксатиолана, тиодиазола, тиопирана, 1,2-тиазина, 1,3-тиазола, 1,3-тиазина, 1,4-тиазина, тиадиазина или тиоморфолина,

где указанный циклический остаток является незамещенным или моно-, ди- или

тризамещен независимо друг от друга R^{14} , или

2) фенил, где фенил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{14} , или

G представляет собой прямую связь, $-(CH_2)_m$ -или $-(CH_2)_mNR^{10}$ -,
m равно целому числу 0, 1, 2, 3 или 4,

M представляет собой

1) атом водорода,

2) гетероцикл, где гетероцикл является остатком из группы, которая может быть выбрана из азепана, азепина, 1,4-дiazепана, 1,2-дiazепина, 1,3-дiazепина, 1,4-дiazепина, имидазола, изотиазола, изоксазола, изоксазолидина, 2-изоксазолина, кетоморфолина, кетопиперазина, морфолина, оксазола, [1,4]оксазепана, пиперазина, пиперазинона, пиперидина, пиперидинона, пиазина, пиридазина, пиридазинона, пиридина, пиридола, пиримидина, пирролидина, пирролидинона, тетрагидропирана, 1,4,5,6-

тетрагидропиридазинила, тетразина, тетразола, тиадиазола, тиазола, тиоморфолина, 1,4-тиоморфолинила, тиофена, 1,2,3-триазина, 1,2,4-триазина, 1,3,5-триазина, 1,2,3-триазола или 1,2,4-триазола, где указанный гетероцикл является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{14} ,

3) $-(C_1-C_6)$ алкил, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{14} ,

4) (C_3-C_6) циклоалкил или

5) $-C(O)-NR^{11})-R^{12}$,

R^3 представляет собой

1) атом водорода,

2) галоген,

3) $-(C_1-C_4)$ алкил, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{13} ,

4) $-(C_1-C_3)$ перфторалкил,

5) фенил, где фенил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{13} ,

6) $-(C_0-C_4)$ алкилен-O- R^{19} , где R^{19} представляет собой

a) атом водорода,

b) $-(C_1-C_4)$ алкил, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{13} , или

c) фенил, где фенил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{13} ,

d) $-CF_3$ или

e) $-CHF_2$,

7) $-CN$,

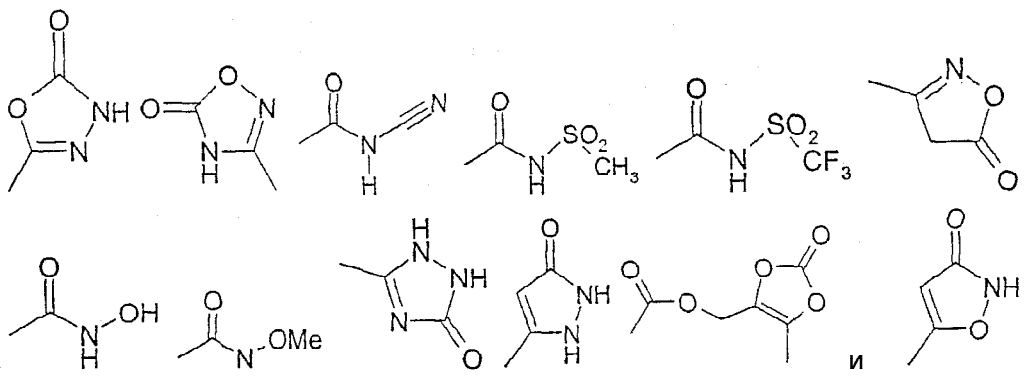
8) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$,

9) $-SO_s-R^{11}$, где s равно 1 или 2,

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, где t равно 1 или 2,

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

- 12) $-(C_0-C_4)\text{алкилен-C(O)-O-R}^{11}$,
 13) $-(C_0-C_4)\text{алкилен-C(O)-N(R}^{11})\text{-R}^{12}$,
 14) $-(C_0-C_4)\text{алкилен-N(R}^{11})\text{-R}^{12}$,
 15) $-(C_0-C_2)\text{алкилен-C(O)-O-(C}_2\text{-C}_4\text{)алкилен-O-C(O)-(C}_1\text{-C}_4\text{)алкил}$,
 16) $-\text{C(O)-O-C(R}^{15}, \text{R}^{16})\text{-O-C(O)-R}^{17}$,
 17) $-(C_0-C_2)\text{алкилен-C(O)-O-(C}_2\text{-C}_4\text{)алкилен-O-C(O)-O-(C}_1\text{-C}_6\text{)алкил}$,
 18) $-\text{C(O)-O-C(R}^{15}, \text{R}^{16})\text{-O-C(O)-O-R}^{17}$,
 19) $-(C_0-C_3)\text{алкилен-O-CH}_2\text{-CF}_2\text{-CH}_2\text{-O-(C}_0\text{-C}_3\text{)алкил}$,
 20) $-(C_0-C_3)\text{алкилен-O-CH}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_2\text{-CH}_2\text{-O-(C}_0\text{-C}_3\text{)алкил}$,
 21) $-(C_0-C_3)\text{алкилен-O-CH}_2\text{-(C}_1\text{-C}_3\text{)перфторалкилен-CH}_2\text{-OH}$,
 22) $-\text{SO}_w\text{-N(R}^{11})\text{-R}^{13}$, где w равно 1 или 2,
 23) $-(C_0-C_4)\text{алкилен-C(O)-N(R}^{11})\text{-R}^{13}$,
 24) $-(C_0-C_4)\text{алкилен-N(R}^{11})\text{-R}^{13}$ или
 25) остаток из следующего перечня остатков:

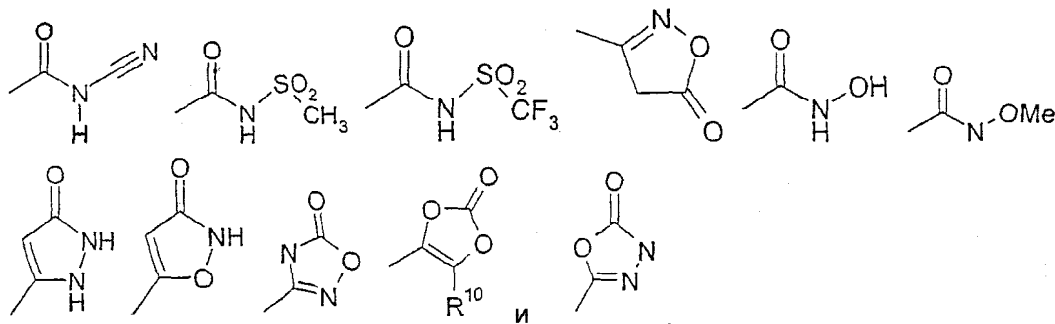


где Me представляет собой метил,

если два остатка $-\text{OR}^{19}$ присоединены к соседним атомам, они могут образовывать вместе с атомами, к которым они присоединены, кольцо 1,3-диоксола или кольцо 2,3-дигидро[1,4]диоксина, которое замещено один, два, три или четыре раза R^{13} ,

R^{11} и R^{12} вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать кольцо, выбранное из группы азепина, азетидина, 1,4-дiazепана, диоксазола, диоксазина, 1,2-дiazепина, 1,3-дiazепина, 1,4-дiazепина, имидазола, имидазолина, имидазолидина, изотиазола, изотиазолидина, изотиазолина, изоксазола, изоксазолина, изоксазолидина, 2-изоксазолина, кетопиперазина, морфолина, [1,4]оксазепана, оксазола, пиперазина, пиперидина, пиразина, пиразола, пиразолина, пиразолидина, пиридазина, пиридина, пиримидина, пиррола, пирролидина, пирролидинона, пирролина, тетрагидропиридина, тетразина, тетразола, тиазола, тиадиазола, тиазолидина, тиазолина, тиоморфолина, тиофена, 1,2,3-триазина, 1,2,4-триазина, 1,3,5-триазина, 1,2,3-триазола или 1,2,4-триазола, где указанное кольцо является незамещенным или моно-, ди- или тризамещено независимо друг от друга R^{13} ,

R^{13} представляет собой фтор, хлор, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C(O)-O-R}^{10}$, $-\text{C(O)N(R}^{10})\text{-R}^{20}$, $-\text{N(R}^{10})\text{-R}^{20}$, $-(C_0-C_3)\text{алкилен-O-R}^{10}$, $-\text{Si(CH}_3)_3$, $-\text{N(R}^{10})\text{-S(O)}_2\text{-R}^{10}$, $-\text{S-R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{-R}^{10}$, $-\text{S(O)}_2\text{-N(R}^{10})\text{-R}^{20}$, $-\text{C(O)-R}^{10}$, $-(C_1-C_8)\text{алкил}$, $-(C_1-C_8)\text{алкокси}$, фенил, фенилокси-, $-\text{O-CF}_3$, $-(C_1-C_3)\text{перфторалкил}$, $-\text{NH-C(O)-NH-R}^{10}$, $-(C_0-C_4)\text{алкил-C(O)-O-C(R}^{15}, \text{R}^{16})\text{-O-C(O)-R}^{17}$, $-(C_1-C_4)\text{алкоксифенил}$, $-(C_0-C_4)\text{алкил-C(O)-O-C(R}^{15}, \text{R}^{16})\text{-O-C(O)-O-R}^{17}$, $-\text{O-R}^{15}$, $-\text{NH-C(O)-O-R}^{10}$ или остаток из следующего перечня остатков:



где Me представляет собой метил,

R^{10} и R^{20} представляют собой, независимо друг от друга, водород, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_0-C_4)$ алкил-OH, $-(C_0-C_4)$ алкил-O- (C_0-C_4) алкил или $-(C_1-C_3)$ перфторалкил,

R^{15} и R^{16} представляют собой независимо друг от друга водород, $-(C_1-C_6)$ алкил или вместе образуют кольцо из группы циклопропила, циклобутила, цикlopентила или циклогексила, где каждое кольцо является незамещенным или замещено один-три раза R^{10} , и

R^{17} представляет собой $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_1-C_6)$ алкил-OH, $-(C_1-C_6)$ алкил-O- (C_1-C_6) алкил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(C_1-C_6)$ алкил-O- (C_1-C_8) алкил- (C_3-C_8) циклоалкил, $-(C_1-C_6)$ алкил- (C_3-C_8) циклоалкил, где указанное циклоалкильное кольцо является незамещенным или замещено один, два, три раза -OH, -O- (C_1-C_4) алкилом или R^{10} , во всех их стереоизомерных формах и их смесях в любом соотношении и их физиологически переносимым солям.

5. Настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, в которой

R^0 представляет собой

1) фенил, где фенил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^8 ,

2) гетероциклил, выбранный из группы индолила, изоиндолила, бензофуранила, бензотиофенила, 1,3-бензодиоксила, индазолила, бензимидазолила, бензоксазолила, бензотиазолила, хинолинила, изохинолинила, хроманила, изохроманила, циннолинила, хиназолинила, хиноксалинила, фталазинила, пиридоимидазолила, пиридопиридинила, пиридопиримидинила, пиридила, пуринила и птеридинила, где указанный гетероциклил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^8 ,

3) гетероциклил из группы пиридила, 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила, пирролила, 2-пирролила, 3-пирролила, фурила, 2-фурила, 3-фурила, тиенила, 2-тиенила, 3-тиенила, имидазолила, пиазолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, тиадиазолила, изотиазолила, триазолила, тетразолила, пиридазинила и пиазинила, где указанный гетероциклил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^8 и дополнительно замещен остатком, выбранным из группы пиридила, 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила, пирролила, 2-пирролила, 3-пирролила, фурила, 2-фурила, 3-фурила, тиенила, 2-тиенила, 3-тиенила, имидазолила, пиазолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, тиадиазолила, изотиазолила, триазолила, тетразолила, пиридазинила и пиазинила, где указанный остаток является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^8 ,

R^8 представляет собой

1) F, Cl, Br, I,

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

3) $-(C_1-C_4)$ алкил, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга галогеном, -OH или остатком метокси, или

4) -O- (C_1-C_4) алкил, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен

независимо друг от друга галогеном или остатком метокси,

при условии, что R^8 представляет собой, по меньшей мере, один галоген, $-C(O)-NH_2$ или $-O-(C_1-C_8)$ алкильный остаток, если R^0 представляет собой арил или гетероцикл, которые имеют значения, указанные выше,

5 при условии, что R^8 не является $-O-(C_1-C_8)$ алкильным остатком, если R^0 и V представляют собой фенил,

подструктура D представляет собой остаток, выбранный из группы фенила, пиридила, N-оксида пиридила, пирролила, фурила, тиенила, имидазолила, пиразолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, триазолила, изотиазолила, тиадиазолила, пиримидинила, 10 пиридазинила, пиразинила, и является незамещенным или замещен 1, 2, 3 или 4 раза R^3 или замещен 1 или 2 раза $=O$,

Q представляет собой прямую связь, $-C(O)-$, $-SO_2-$, $-C(O)-O$ -метилен, метилен или $-(C_0-C_2)$ алкилен- $C(O)-NR^{10}$ -,

15 R^1 представляет собой атом водорода или $-(C_1-C_2)$ алкил,

R^2 представляет собой прямую связь,

R^1-N-R^2-V может образовывать 4-7-членную циклическую группу, выбранную из пиперидина, пиперазина, пиридина, пиримидина, пирролидина, пирролидинона, 1,2,3-триазина, 1,2,4-триазина, 1,3,5-триазина, 1,2,3-триазола, 1,2,4-триазола, тетразина, 20 тетразола, 1,2-дiazепина, 1,3-дiazепина, 1,4-дiazепина, азепина, кетопиперазина, оксазола, изоксазола, изоксазолидина, 2-изоксазолина, морфолина, тиазола, изотиазола, тиадиазола или тиоморфолина, где указанная циклическая группа является незамещенной или моно-, ди- или тризамещена независимо друг от друга R^{14} ,

R^{14} представляет собой фтор, хлор, $-(C_1-C_4)$ алкил или $-NH_2$,

25 V представляет собой

1) циклический остаток из группы, содержащей соединения, которые выбраны из 8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ила, азаиндола (1H-пирролопиридила), азетидина, азепина, азиридина, азирина, 1,4-дiazепана, 1,2-дiazепина, 1,3-дiazепина, 1,4-дiazепина, 30 диазиридина, 1,3-диоксолана, диоксазола, фурана, имидазола, изохинолина, изотиазола, изотиазолидина, изотиазолина, изоксазола, 2-изоксазолина, изоксазолидина, кетопиперазина, морфолина, 1,2-оксазина, 1,3-оксазина, 1,4-оксазина, оксазола, 1,2-оксатиолана, пиперидина, пирана пиразина, пиразола, пиридазина, пиперазина, пиридина, пиридола, пиримидина, пиррола, пирролидина, пирролидинона, хиназолина, хинолина, тетразина, тетразола, тиадиазина, 1,2-тиазина, 1,3-тиазина, 1,4-тиазина, 1,3-тиазола, 35 тиетана, тиоморфолина, тиофена, тиопирана, 1,2,3-триазина, 1,2,4-триазина, 1,3,5-триазина, 1,2,3-триазола или 1,2,4-триазола, где указанный циклический остаток является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{14} , или

2) фенил, где фенил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{14} ,

40 G представляет собой прямую связь, $-(CH_2)_m-$ или $-(CH_2)_mNR^{10}$ -,

m равно целому числу 0, 1, 2, 3 или 4,

M представляет собой

1) атом водорода,

2) гетероцикл, где гетероцикл является остатком, который может быть образован 45 из 1,4-дiazепана, кетоморфина, тиофена, пиридазона, пиперидина, пиперазина, пиридина, пиримидина, пирролидина, пирролидинона, пиридонила, имидазола, пиридазина, пиразина, 1,2,3-триазина, 1,2,4-триазина, 1,3,5-триазина, 1,2,3-триазола, 1,2,4-триазола, тетразина, тетразола, 1,2-дiazепина, 1,3-дiazепина, 1,4-дiazепина, азепина, кетопиперазина, оксазола, изоксазола, изоксазолидина, 2-изоксазолина, морфолина, 50 тиазола, изотиазола, тетрагидропирана, 1,4,5,6-тетрагидропиридазина, тиадиазола, 1,6-тиоморфолинила или тиоморфолина, где указанный гетероцикл является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{14} ,

3) $-(C_1-C_6)$ алкил, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен

независимо друг от друга R^{14} , или

4) (C_3-C_6) циклоалкил,
 R^3 представляет собой

- 1) атом водорода,
- 2) галоген,
- 3) $-(C_1-C_4)$ алкил, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен

независимо друг от друга R^{13} ,

- 4) $-(C_1-C_3)$ перфторалкил,
- 5) фенил, где фенил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен

независимо друг от друга R^{13} ,

6) $-(C_0-C_4)$ алкилен- $O-R^{19}$, где R^{19} представляет собой

- a) атом водорода,
- b) $-(C_1-C_4)$ алкил, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен

независимо друг от друга R^{13} , или

с) фенил, где фенил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен

независимо друг от друга R^{13} ,

d) $-CF_3$ или

e) $-CHF_2$,

7) $-CN$,

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

9) $-SO_s-R^{11}$, где s равно 1 или 2,

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, где t равно 1 или 2,

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

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

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

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

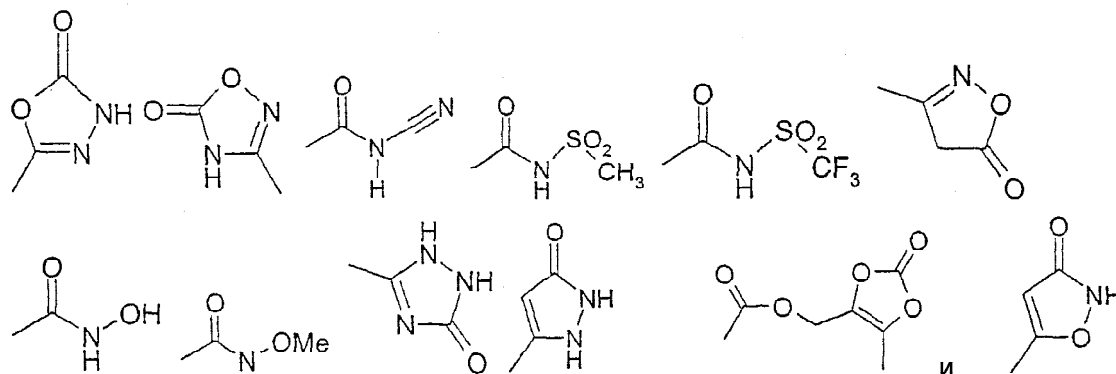
15) $-(C_0-C_2)$ алкилен- $C(O)-O-(C_2-C_4)$ алкилен- $O-C(O)-(C_1-C_4)$ алкил,

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

17) $-(C_0-C_2)$ алкилен- $C(O)-O-(C_2-C_4)$ алкилен- $O-C(O)-O-(C_1-C_6)$ алкил,

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

19) остаток из следующего перечня остатков:



где Me представляет собой метил,

R^{11} и R^{12} являются независимо друг от друга одинаковыми или различными и представляют собой

- 1) атом водорода,
- 2) $-(C_1-C_4)$ алкил, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен

независимо друг от друга R^{13} ,

3) $-(C_0-C_6)$ алкил- (C_3-C_6) циклоалкил,

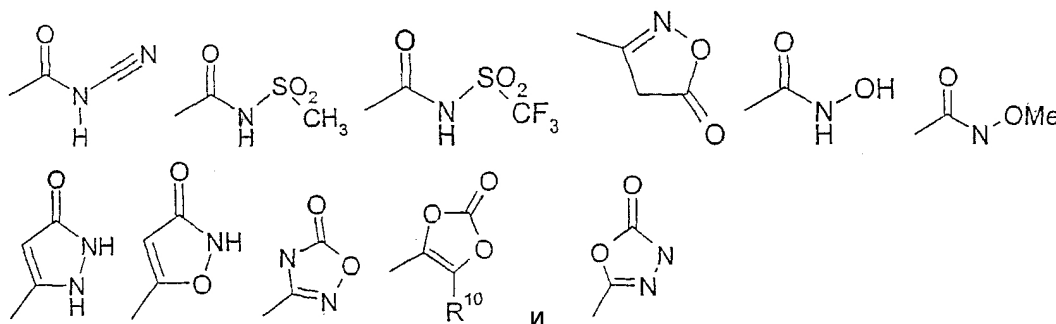
4) $-O-R^{17}$ или

5) $-(C_0-C_6)$ алкил- (C_4-C_{15}) гетероциклил, где алкил и гетероциклил независимо друг от

друга являются незамещенными или моно-, ди- или тризамещены R^{13} , и где гетероциклил выбран из группы азетидина, циклопропила, циклобутила, 4,5-дигидрооксазола, имидазолидина, морфолина, (1,4)-оксазепана, оксазолидина, пиперидина, пиперазина, пирролидина, тетрагидротиофена, тиазолидина или тиоморфолина, или

R^{11} и R^{12} вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют гетероциклическое кольцо, которое выбрано из группы азетидина, циклопропила, циклобутила, 4,5-дигидрооксазола, имидазолидина, морфолина, (1,4)-оксазепана, оксазолидина, пиперидина, пиперазина, пирролидина, тетрагидротиофена, тиазолидина или тиоморфолина, где указанное кольцо является незамещенным или моно-, ди- или тризамещено R^{13} ,

R^{13} представляет собой фтор, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-R^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{R}^{20}$, $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ циклоалкил, $-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ алкилен- $\text{O}-R^{10}$, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{S}-R^{10}$, $-\text{SO}_2-R^{10}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ перфторалкил или остаток из следующего перечня остатков:



где Me представляет собой метил,

R^{10} и R^{20} представляют собой независимо друг от друга водород, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкил или $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ перфторалкил,

R^{15} и R^{16} представляют собой, независимо друг от друга водород, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкил или вместе образуют кольцо из группы циклопропила, циклобутила, цикlopентила или циклогексила, где каждое кольцо является незамещенным или замещено один-три раза R^{10} , и

R^{17} представляет собой $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил- OH , $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил- $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ алкил- (C_3-C_8) циклоалкил, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил- $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил или $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкил- (C_3-C_8) циклоалкил, где указанное циклоалкильное кольцо является незамещенным или замещено один, два, три раза $-\text{OH}$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкилом или R^{10} , во всех их стереоизомерных формах и их смесях в любом соотношении и их физиологически переносимым солям.

6. Настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, в которой

R^0 представляет собой

1) фенил, где фенил является незамещенным или моно- или дизамещен независимо друг от друга R^8 ,

2) пиридил или 1H-индазолил, где пиридил или 1H-индазолил являются незамещенными или моно- или дизамещены независимо друг от друга R^8 , или

3) гетероциклил из группы тиенила, тиадиазолила, изоксазолила и тиазолила, где указанный гетероциклил замещен остатком, выбранным из группы тиенила, 2-тиенила и 3-тиенила, где указанный остаток является незамещенным или моно- или дизамещен независимо друг от друга R^8 ,

R^8 представляет собой F, Cl, Br, $-\text{O}-\text{CH}_3$ или $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$,

при условии, что R^8 не является $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ алкильным остатком, если R^0 и V представляют собой фенил,

подструктура D представляет собой остаток, выбранный из группы фенила, пиридила, N-оксида пиридила, пирролила, тиенила, имидазолила, пиразолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, тиадиазолила, пиримидинила, пиридазинила или пиразинила, и является незамещенным или замещен 1, 2, 3 или 4 раза R^3 или замещен 1 или 2 раза $=O$,

Q представляет собой прямую связь, $-C(O)-$, $-SO_2-$, $-C(O)-O-$ метилен, $-CH_2-C(O)-NH-$ или метилен,

R^1 представляет собой атом водорода,

R^2 представляет собой прямую связь,

R^1-N-R^2-V может образовывать 4-8-членную циклическую группу из группы азетидина, пирролидина, пиперидина и пиперазина,

R^{14} представляет собой фтор, хлор, метил, этил, $=O$, $-SO_2-CH_3$ или $-NH_2$,

V представляет собой

1) остаток из группы, содержащей соединения, которые выбраны из 8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ила, азаиндолила (1H-пирролопиридила), азетидина, 1,4-дiazепана, изоксазола, изохинолина, пиперазина, пиперидина, пиразина, пиридазина, пиримидина, пирролидина, хиназолина, хинолина или тетрагидропирана, где указанный циклический остаток является незамещенным или моно- или дизамещен независимо друг от друга R^{14} , или

2) фенил, где фенил является незамещенным или моно- дизамещен независимо друг от друга R^{14} ,

G представляет собой прямую связь, $-(CH_2)_m-$, $-C(O)-$ или $-(CH_2)_mNR^{10}-$,

m равно целому числу 0, 1 или 2,

M представляет собой атом водорода, (C_2-C_4) алкил, азепанил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, имидазолил, кетоморфолинил, морфолинил, [1,4]оксазепанил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридил, пиримидил, пирролидинил, 1,6-тиоморфолинил, 1,4,5,6-тетрагидропиридазинил или тетрагидропиранил, где остатки являются незамещенными или моно- или дизамещены независимо друг от друга R^{14} ,

R^3 представляет собой

1) атом водорода,

2) фтор, хлор,

3) $-(C_1-C_4)$ алкил, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{13} ,

4) $-(C_1-C_3)$ перфторалкил,

5) фенил, где фенил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{13} ,

6) $-(C_0-C_2)$ алкилен- $O-R^{19}$, где R^{19} представляет собой

a) атом водорода,

b) $-(C_1-C_4)$ алкил, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{13} ,

c) фенил, где фенил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{13} ,

d) $-CF_3$ или

e) $-CHF_2$,

7) $-CN$,

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

9) $-SO_s-R^{11}$, где s равно 1 или 2,

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, где t равно 1 или 2,

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

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

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

14) $-(C_0-C_4)\text{алкилен}-N(R^{11})-R^{12}$,

15) $-(C_0-C_2)\text{алкилен}-C(O)-O-(C_2-C_4)\text{алкилен}-O-C(O)-(C_1-C_4)\text{алкил}$,

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

17) $-(C_0-C_2)\text{алкилен}-C(O)-O-(C_2-C_4)\text{алкилен}-O-C(O)-O-(C_1-C_6)\text{алкил}$, или

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

R^{11} и R^{12} являются независимо друг от друга одинаковыми или различными и представляют собой

1) атом водорода,

2) $-(C_1-C_4)\text{алкил}$, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{13} ,

3) $-(C_0-C_6)\text{алкил}-(C_3-C_6)\text{алкил}$,

4) $-O-R^{17}$ или

5) $-(C_0-C_6)\text{алкилгетероциклил}$, где алкил и гетероциклил являются независимо друг от друга незамещенными или моно-, ди- или тризамещены R^{13} и где гетероциклил выбран из группы азетидина, имидазолидина, морфолина, (1,4)-оксазепана или пирролидина, или

R^{11} и R^{12} вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать кольцо, которое выбрано из группы азетидина, имидазолидина, морфолина, [1,4]оксазепана, пиперазина, пиперидина, пирролидина или тиоморфолина, где указанное кольцо является незамещенным или моно-, ди- или тризамещено R^{13} ,

R^{13} представляет собой фтор, $-CN$, $=O$, $-OH$, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, $-(C_1-C_3)\text{алкил}$, $-(C_3-C_6)\text{циклоалкил}$, $-(C_0-C_3)\text{алкилен}-O-R^{10}$, $-Si-(CH_3)_3$, $-S-R^{10}$, $-SO_2-R^{10}$, $-SO_2-NH$ или $-(C_1-C_3)\text{перфторалкил}$,

R^{10} и R^{20} представляют собой независимо друг от друга водород, $-(C_1-C_4)\text{алкил}$ или $-(C_1-C_3)\text{перфторалкил}$,

R^{15} и R^{16} представляют собой независимо друг от друга водород, $-(C_1-C_4)\text{алкил}$ или вместе образуют кольцо из группы циклопропила, циклобутила, цикlopентила или циклогексила, где каждое кольцо является незамещенным или замещено один-три раза R^{10} , и

R^{17} представляет собой $-(C_1-C_6)\text{алкил}$, $-(C_1-C_6)\text{алкил}-OH$,

$-(C_1-C_6)\text{алкил}-O-(C_1-C_8)\text{алкил}-(C_3-C_8)\text{циклоалкил}$,

$-(C_1-C_6)\text{алкил}-O-(C_1-C_6)\text{алкил}$ или

$-(C_0-C_4)\text{алкил}-(C_3-C_8)\text{циклоалкил}$, где указанное циклоалкильное кольцо является незамещенным или замещено один, два или три раза $-OH$, $-O-(C_1-C_4)\text{алкилом}$ или R^{10} , во всех их стереоизомерных формах и их смесях в любом соотношении и их физиологически переносимым солям.

7. Настоящее изобретение относится также к соединениям формулы I, в которой R^0 представляет собой

1) фенил, где фенил является незамещенным или моно- или дизамещен независимо друг от друга R^8 ,

2) пиридил или 1H-индазолил, где пиридил и 1H-индазолил являются незамещенными или моно- или дизамещены независимо друг от друга R^8 , или

3) гетероциклил из группы тиадизолила, оксазолила и тиазолила, где указанный гетероциклил замещен остатком, выбранным из группы тиенила, 2-тиенила и 3-тиенила, где указанный остаток является незамещенным или моно- или дизамещен независимо друг от друга R^8 ,

R^8 представляет собой Cl или $-O-CH_3$,

при условии, что R^8 не является $-O-(C_1-C_8)\text{алкильным}$ остатком, если R^0 и V представляют собой фенил,

подструктура D представляет собой остаток, выбранный из группы фенила, пиридила, тиенила или пиримидинила, и является незамещенным или замещен 1, 2, 3 или 4 раза R^3 или замещен 1 или 2 раза $=O$,

Q представляет собой $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ или метилен,

R^1 представляет собой атом водорода,

R^2 представляет собой прямую связь,

R^{14} представляет собой фтор или $=\text{O}$,

5 V представляет собой пиперидинил или фенил, где фенил является незамещенным или моно- или дизамещен независимо друг от друга R^{14} ,

G представляет собой прямую связь или $-\text{C}(\text{O})-$,

10 M представляет собой атом водорода, (C_2-C_4) алкил, изопропил, циклопропил, морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, пиразинил, пиридил, пиримидил, пирролидинил или 1λ6-тиоморфолинил, где остатки являются незамещенными или моно- или дизамещены независимо друг от друга R^{14} ,

R^3 представляет собой

1) атом водорода,

15 2) фтор, хлор,

3) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкил, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{13} ,

4) $-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ алкилен- $\text{O}-\text{R}^{19}$, где R^{19} представляет собой

a) атом водорода,

20 b) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкил, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{13} , или

c) $-\text{CF}_3$,

5) $-\text{SO}_2-\text{R}^{11}$,

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

25 7) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ алкилен- $\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{R}^{12}$,

8) $-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ алкилен- $\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_4)$ алкилен- $\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил или

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

R^{11} и R^{12} являются независимо друг от друга одинаковыми или различными и

30 представляют собой

1) атом водорода,

2) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкил, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{13} , или

3) $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкил- (C_3-C_6) циклоалкил, или

35 R^{11} и R^{12} вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать кольцо, которое выбрано из группы азетидина, морфолина, (1,4)-оксазепана или пиперидина, где указанное кольцо является незамещенным или моно-, ди- или тризамещено R^{13} ,

R^{13} представляет собой фтор, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-$

$\text{O}-\text{R}^{10}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ алкил, $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ циклоалкил или $-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ алкилен- $\text{O}-\text{R}^{10}$,

40 R^{10} представляет собой атом водорода или $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкил,

R^{15} и R^{16} представляют собой независимо друг от друга атом водорода или $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкил и

R^{17} представляет собой $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил- OH или $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ алкил- (C_3-C_8) циклоалкил,

45 во всех их стереоизомерных формах и их смесях в любом соотношении и их физиологически переносимым солям.

8. Настоящее изобретение относится также к соединениям формулы I, которые представляют собой

50 1) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1H-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

2) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(4-хлорфенилкарбамоил)метил]-1H-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

3) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-1H-

бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

4) (1-пиримидин-4-илпиперидин-4-ил)амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты.

5) метиловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-

5 изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,

6) метиловый эфир 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,

7) 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновую кислоту.

10 8) 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновую кислоту,

9) метиловый эфир 1-[2-(5-хлортиофен-2-ил)тиазол-5-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,

15 10) метиловый эфир 3-[2-(5-хлортиофен-2-ил)тиазол-5-илметил]-2-(1-
изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,

11) 1-[2-(5-хлортиофен-2-ил)тиазол-5-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновую кислоту,

12) 3-[2-(5-хлортиофен-2-ил)тиазол-5-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновую кислоту,

20 13) метиловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты,

14) метиловый эфир 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты,

15) 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту,

16) 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту,

17) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты.

30 18) метиловый эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты,

19) 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиридин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту,

20) метиловый эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты.

21) метиловый эфир 3-[(5-хлорпирidin-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиредин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,

22) 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиридин-4-илкарбамоил)-1Н-бензотиимидазол-5-карбоновую кислоту.

23) 3-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиридин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновую кислоту,

24) 1-этоксикарбонилоксиэтиловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты.

25) 1-циклогексилоксикарбонилоксиэтиловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-
45 илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой
кислоты,

26) 4-[(2-гидроксиэтил)амид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1H-бензоимидазол-2,4-дикарбоновой кислоты.

27) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты.

28) 4-[(2-гидроксиэтил)метиламид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2,4-дикарбоновой кислоты.

29) 5-[(2-гидроксиэтил)метиламид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 1-[5-(5-

- хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2,5-дикарбоновой кислоты,
 30) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-5-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,
 31) 1-этоксикарбонилоксиэтиловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-
 5 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,
 32) 1-циклогексилоксикарбонилоксиэтиловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,
 33) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-5-
 10 (2-гидроксиэтансульфонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,
 34) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-6-(2-гидроксиэтансульфонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,
 35) 4-[(2-гидроксиэтил)амид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2,4-дикарбоновой кислоты,
 15 36) 4-[(2-гидроксиэтил)метиламид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2,4-дикарбоновой кислоты,
 37) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,
 38) 1-этоксикарбонилоксиэтиловый эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-
 20 изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты,
 39) 1-циклогексилоксикарбонилоксиэтиловый эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты,
 40) [4-(3-оксоморфолин-4-ил)фенил]амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-1Н-
 25 бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,
 41) метиловый эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-[4-(3-оксоморфолин-4-ил)фенилкарбамоил]-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты,
 42) [4-(4-оксо-4Н-пиридин-1-ил)фенил]амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,
 30 43) [4-(4-оксо-4Н-пиридин-1-ил)фенил]амид 1-(3-метоксибензил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,
 44) [4-(4-оксо-4Н-пиридин-1-ил)фенил]амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,
 45) (8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-
 35 илметил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,
 46) [4-(2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил)фенил]амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,
 47) [4-(2-оксооксазолидин-3-ил)фенил]амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,
 40 38) [4-(2-оксооксазолидин-3-ил)фенил]амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,
 49) [4-(2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил)фенил]амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,
 50) [4-(4-оксопиперидин-1-ил)фенил]амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-
 45 1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,
 51) [4-(1,1-диоксо-1λ6-тиоморфолин-4-ил)фенил]амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,
 52) [4-(1,1-диоксо-1λ6-тиоморфолин-4-ил)фенил]амид 1-[(5-хлорпиридин-2-ил)карбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,
 50 53) [4-(2-оксо-2Н-пиразин-1-ил)фенил]амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,
 54) [4-(2-оксо-2Н-пиразин-1-ил)фенил]амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

55) [4-(2-оксопиперазин-1-ил)фенил]амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

56) [4-(2-оксопиперазин-1-ил)фенил]амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

5 57) [4-(3-оксоморфолин-4-ил)фенил]амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-(2-метоксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

58) 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-[4-(3-оксоморфолин-4-ил)фенилкарбамоил]-1Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту,

59) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-5-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

60) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-6-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

61) 5-[(2-гидроксиэтил)амид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2,5-дикарбоновой кислоты,

15 62) 5-[(2-гидроксиэтил)амид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 3-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-3Н-бензоимидазол-2,5-дикарбоновой кислоты,

63) 5-[(2-гидроксиэтил)метиламид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2,5-дикарбоновой кислоты,

64) 5-[(2-гидроксиэтил)метиламид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 3-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-3Н-бензоимидазол-2,5-дикарбоновой кислоты,

20 65) 1-циклогексилоксикарбонилоксиэтиловый эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,

66) 1-циклогексилоксикарбонилоксиэтиловый эфир 3-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,

67) 1-этоксикарбонилоксиэтиловый эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,

68) 1-этоксикарбонилоксиэтиловый эфир 3-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,

69) 2-гидроксиэтиловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты,

70) 2-гидроксиэтиловый эфир 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,

35 71) карбоксиметилловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты,

72) 1-(3-метоксибензил)-2-[4-(3-оксоморфолин-4-ил)фенилкарбамоил]-1Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту,

73) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-5-(2-гидроксиэтансульфонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

74) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-6-(2-гидроксиэтансульфонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

75) циклопропилметилловый эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты,

45 76) 2-метоксиэтиловый эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты,

77) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-гидроксиметил-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

78) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-(2-метоксиэтоксиметил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

79) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-(морфолин-4-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

80) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-([1,4]

оксазепан-4-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

81) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-4-(2,6-диметилпиперидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

82) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-4-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

83) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-5-([1,4]оксазепан-4-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

84) 2-гидроксиэтиловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,

85) карбоксиметилловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,

86) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-4-(3-метоксиазетидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

87) 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1-(3-метоксибензил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту,

88) 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3-(3-метоксибензил)-3Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту,

89) 1-[2-(4-хлорфенил)этил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту,

90) 3-[2-(4-хлорфенил)этил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту,

91) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1-(3-метоксибензил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

92) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[2-(4-хлорфенил)этил]-4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

93) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[2-(4-хлорфенил)этил]-4-(3-метоксиазетидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

94) метиловый эфир 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1-(3-метоксибензил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,

95) метиловый эфир 2-(1-изопропилпиперидин-4-карбамоил)-3-(3-метоксибензил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,

96) метиловый эфир 1-[2-(4-хлорфенил)этил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,

97) метиловый эфир 3-[2-(4-хлорфенил)этил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,

98) 1-[2-(4-хлорфенил)этил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновую кислоту,

99) 1-(5-хлорбензо[b]тиофен-2-илметил)-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту,

100) 3-(5-хлорбензо[b]тиофен-2-илметил)-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту,

101) 1-(5-хлор-1Н-индазол-3-илметил)-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту,

102) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-4-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

103) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 7-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-карбоновой кислоты,

104) метиловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,

105) метиловый эфир 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,

106) 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновую кислоту,

107) 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновую кислоту,

108) 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензимидазол-4-карбоновую кислоту,

5 109) 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензимидазол-4-карбоновую кислоту,

110) метиловый эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензимидазол-4-карбоновой кислоты,

111) 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензимидазол-4-карбоновую кислоту,

112) циклопропилметиловый эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензимидазол-4-карбоновой кислоты,

113) 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-6-карбоновую кислоту,

15 114) 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-4-карбоновую кислоту,

115) 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-6-карбоновую кислоту,

20 116) 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-4-карбоновую кислоту,

117) 6-[(2-гидроксиэтил)амид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-2,6-дикарбоновой кислоты,

25 118) 3-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-6-карбоновую кислоту,

119) 3-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-4-карбоновую кислоту,

120) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 3-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-6-([1,4]оксазепан-4-карбонил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-2-карбоновой кислоты,

30 121) метиловый эфир 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-4-карбоновой кислоты,

122) 1-[3-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-5-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензимидазол-5-карбоновую кислоту,

35 123) 3-[3-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-5-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензимидазол-5-карбоновую кислоту,

124) 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)[1,3,4]тиадиазол-2-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензимидазол-5-карбоновую кислоту,

40 125) 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)[1,3,4]тиадиазол-2-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-5Н-бензимидазол-5-карбоновую кислоту,

126) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-(2-метоксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

127) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-(2-этоксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

45 128) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-(2-гидроксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

129) метиловый эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-[2-фтор-4-(пирролидин-1-карбонил)фенилкарбамоил]-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты,

50 130) 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-7-метил-1Н-бензоимидазол-5-карбоновую кислоту,

131) 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-7-метил-3Н-бензоимидазол-5-карбоновую кислоту,

132) 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-5-фтор-2-(1-изопропилпиперидин-4-

илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновую кислоту,

133) 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-5-(2,2,2-трифторэтокси)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновую кислоту или

134) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-5-(2,2,2-трифторэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты.

В общем, значение любой группы, остатка, гетероатома, числа и т.д., которое может встречаться в соединениях формулы I более чем один раз, не зависит от значения этой группы, остатка, гетероатома, числа и т.д. в любом другом случае. Все группы,

остатки, гетероатомы, числа и т.д., которые могут встречаться более чем один раз в соединениях формулы I, могут быть одинаковыми или различными.

Используемый в данном описании термин «алкил» следует понимать в самом широком смысле для обозначения углеводородных остатков, которые могут быть линейными,

например имеют неразветвленную цепь, или разветвленными, и которые могут быть ациклическими или циклическими остатками, или содержат любую комбинацию

ациклических и циклических субъединиц. Кроме того, термин «алкил», используемый в данном описании, явно включает в себя насыщенные группы, а также ненасыщенные

группы, последние группы содержат одну или несколько, например одну, две или три двойные связи и/или тройные связи, при условии, что двойные связи не расположены в

циклической алкильной группе таким образом, что образуется ароматическая система. Все эти утверждения применимы также, если алкильная группа встречается в качестве

заместителя в другом остатке, например в алкилоксигруппе, алкилоксикарбонильном остатке или арилалкильном остатке. Примерами «-(C₁-C₈)алкила» или «-(C₁-C₈)алкилена» являются алкильные остатки, содержащие 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода,

такие как метил, метилен, этил, этилен, пропил, пропилен, бутил, бутилен, пентил, пентилен, гексил, гептил или октил, n-изомеры всех перечисленных остатков, изопропил,

изобутил, 1-метилбутил, изопентил, неопентил, 2,2-диметилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, изогексил, втор-бутил, трет-бутил, трет-пентил, втор-бутил, трет-бутил или трет-пентил. Термин «-(C₁-C₈)алкил» или «-(C₁-C₈)алкилен» означает углеводородный

остаток, содержащий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода. Термином «C₀алкил» или «C₀алкилен» определена ковалентная связь. Ненасыщенными алкильными остатками являются, например, алкенильные остатки, такие как винил, 1-пропенил, 2-пропенил, (= аллил), 2-бутенил, 3-бутенил, 2-метил-2-бутенил, 3-метил-2-бутенил, 5-гексенил или

1,3-пентадиенил, или алкинильные остатки, такие как этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, (= пропаргил) или 2-бутинил. Алкильные остатки могут быть также ненасыщенными, когда они являются замещенными. Примерами -(C₃-C₈)циклоалкильных циклических алкильных

остатков являются циклоалкильные остатки, содержащие 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода кольца, подобные циклопропилу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, циклогептилу или циклооктилу, которые могут быть также замещенными и/или

ненасыщенными. Ненасыщенные циклические алкильные группы и ненасыщенные циклоалкильные группы, подобные, например, циклопентенилу или циклогексенилу, могут быть связаны через любой атом углерода.

Термины «моноциклический или бициклический 6-14-членный арил» или «-(C₆-C₁₄)-арил» означают ароматические углеводородные радикалы, содержащие от 6 до 14 атомов

углерода в кольце. Примерами (C₆-C₁₄)-арильных радикалов являются фенил, нафтил, например 1-нафтил и 2-нафтил, бифенил, например 2-бифенил, 3-бифенил и 4-бифенил, антрил или флуоренил. Бифенильные радикалы, нафтильные радикалы и, особенно, фенильные радикалы являются предпочтительными арильными радикалами.

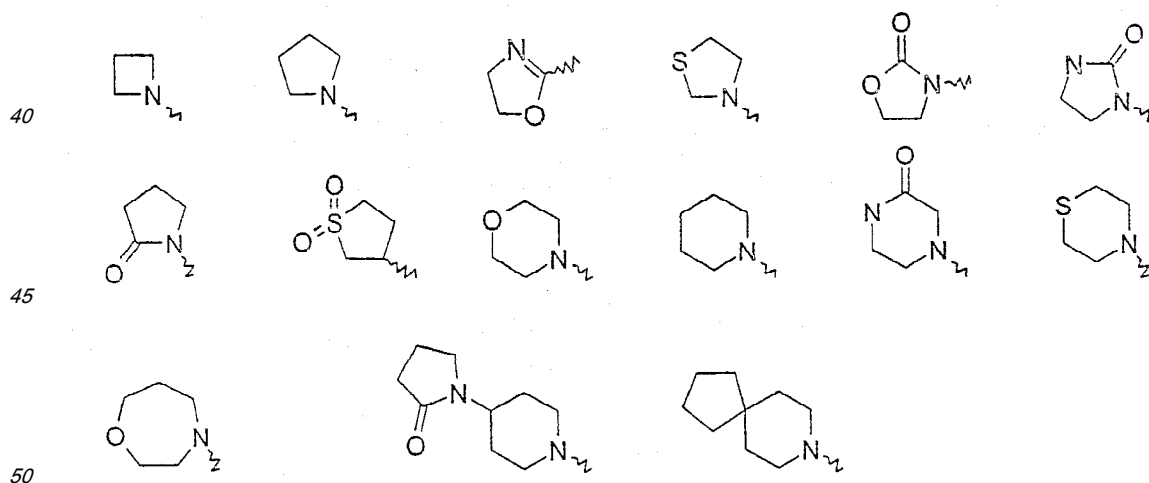
Термин «моно- или бициклический 4-15-членный гетероцикл» или «-(C₄-C₁₅)гетероцикл» относится к гетероциклам, в которых один или несколько из 4-15 атомов углерода кольца заменены гетероатомами, такими как азот, кислород или сера.

Примерами являются акридинил, 8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил, азаиндол (1Н-пирролопиридинил), азабензимидазолил, азаспиродеканил, азепинил, азетидинил,

азиридинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, карбазолил, 4Н-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 4,5-дигидрооксазолинил, диоксазолил, диоксазинил, 1,3-
 5 диоксоланил, 1,3-диоксоленил, 3,3-диоксо[1,3,4]оксатиазинил, 6Н-1,5,2-дитиазинил, дигидрофуоро[2,3-*b*]тетрагидрофуранил, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1Н-индазолил, индолинил, индолизинил, индолил, 3Н-индолил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил (бензимидазолил), изотиазолил, изотиазолидинил, изотиазолинил, изоксазолил,
 10 изоксазолинил, изоксазолидинил, 2-изоксазолинил, кетопиперазинил, морфолинил, нафтиридилил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2-оксатиепанил, 1,2-оксатиоланил, 1,4-оксазепанил, 1,2-оксазинил, 1,3-оксазинил, 1,4-оксазинил, оксазолидинил, оксазолинил, оксазолил, оксетанил, оксоканил, фенантридинил,
 15 фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатиинил, феноноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазолил, пиридоимидазолил, пиридотиазолил, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролидинил, пирролидинонил, пирролинил, 2Н-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4Н-хинолизинил,
 20 хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидропиридинил, тетрагидротиофенил, тетразинил, тетразолил, 6Н-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, 1,2-тиазинил, 1,3-тиазинил, 1,4-тиазинил, 1,3-тиазолил, тиазолил, тиазолидинил, тиазолинил, тиенил,
 25 тиетанил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиетанил, тиоморфолинил, тиофенолил, тиофенил, тиопиранил, 1,2,3-триазинил, 1,2,4-триазинил, 1,3,5-триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил.

Предпочтительными являются такие гетероциклы, как бензимидазолил, 1,3-бензодиоксолил, бензофуранил, бензотиазолил, бензтиофенил, бензоксазолил, хроманил, циннолинил, 2-фурил, 3-фурил, имидазолил, индолил, индазолил, изохроманил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, оксазолил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридоимидазолил, пиридопиридинил, пиридопиримидинил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, пиримидинил, пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, хинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, тетразолил, тиазолил, 2-тиенил и 3-тиенил.
 35

Предпочтительными являются также



Термины "het" или «3-7-членный циклический остаток, содержащий до 1, 2, 3 или 4 гетероатомов» относятся к структурам гетероциклов, которые могут быть образованы из таких соединений, как азепин, азетидин, азиридин, азирин, 1,4-диазапан, 1,2-дiazепин,

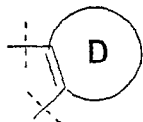
1,3-дiazепин, 1,4-дiazепин, diaзиридин, diaзирин, диоксазол, диоксазин, диоксол, 1,3-диоксолен, 1,3-диоксолан, фуран, имидазол, имидазолин, имидазолидин, изотиазол, изотиазолидин, изотиазолин, изоксазол, изоксазолин, изоксазолидин, 2-изоксазолин, кетоморфолин, кетопиперазин, морфолин, 1,2-оксатиепан, 1,2-оксатиолан, 1,4-оксазепан, 1,2-оксазин, 1,3-оксазин, 1,4-оксазин, оксазол, оксазиридин, оксетан, оксиран, пиперазин, пиперидин, пиран, пиазин, пиазол, пиазолин, пиазолидин, пиридазин, пиридин, пиримидин, пиррол, пирролидин, пирролидинон, пирролин, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, тетрагидропиридин, тетразин, тетразол, тиadiaзин, тиadiaзол, 1,2-тиазин, 1,3-тиазин, 1,4-тиазин, 1,3-тиазол, тиазол, тиазолидин, тиазолин, тиенил, тьетан, тиоморфолин, тиопиран, 1,2,3-триазин, 1,2,4-триазин, 1,3,5-триазин, 1,2,3-триазол или 1,2,4-триазол.

Термин " R^1-N-R^2-V может образовывать 4-8-членную циклическую группу" или " R^{11} и R^{12} вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать 4-8-членное моноциклическое гетероциклическое кольцо, которое помимо атома азота может содержать один или два одинаковых или различных гетероатома кольца, выбранных из кислорода, серы и азота" относится к структурам гетероциклов, которые могут быть образованы из таких соединений, как азебан, азебин, азетидин, диоксазол, диоксазин, 1,4-дiazепан, 1,2-дiazепин, 1,3-дiazепин, 1,4-дiazепин, 2,3-дигидроиндол, имидазол, имидазолин, имидазолидин, индол, изотиазол, изотиазолидин, изотиазолин, изоксазол, изоксазолин, изоксазолидин, 2-изоксазолин, кетопиперазин, морфолин, [1,4]оксазепан, оксазол, пиперазин, пиперидин, пиазин, пиазол, пиазолин, пиазолидин, пиридазин, пиридин, пиримидин, пиррол, пирролидин, пирролидинон, пирролин, тетрагидропиридин, тетразин, тетразол, тиазол, тиadiaзол, тиазолидин, тиазолин, тиоморфолин, 1,2,3-триазин, 1,2,4-триазин, 1,3,5-триазин, 1,2,3-триазол или 1,2,4-триазол.

Термин " R^{15} и R^{16} вместе с атомом углерода, с которым они связаны, могут образовывать 3-6-членное карбоциклическое кольцо" относится к структурам, которые могут быть образованы из соединений, таких как циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Термин «субструктура

в формуле I» или «структура D является 4-8-членной насыщенной, частично



ненасыщенной или ароматической циклической группой, содержащей 0, 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из атома азота, серы или кислорода» относится к структурам, которые могут быть образованы из таких соединений, как азебан, азетидин, азетин, азокан, азокан-2-он, циклобутил, циклооктан, циклооктен, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, 1,2-дiazепан, 1,4-дiazепин, 1,2-дiazепин, 1,3-дiazепин, 1,4-дiazепин, [1,4]дiazокан, [1,2]дiazокан-3-он, [1,3]дiazокан-2-он, диоксазол, диоксазин, диоксол, 1,3-диоксолен, 1,3-диоксолан, фуран, имидазол, имидазолин, имидазолидин, изотиазол, изотиазолидин, изотиазолин, изоксазол, изоксазолин, изоксазолидин, 2-изоксазолин, кетопиперазин, морфолин, 1,4-оксазепан, 1,2-оксатиепан, 1,2-оксатиолан, 1,2-оксазин, 1,3-оксазин, 1,4-оксазин, оксазол, [1,4]оксазокан, [1,3]оксазокан-2-он, оксетан, оксокан, оксокан-2-он, пиперазин, пиперидин, фенил, пиран, пиазин, пиазол, пиазолин, пиазолидин, пиридазин, пиридин, пиримидин, пиррол, пирролидин, пирролидинон, пирролин, 5,6,7,8-тетрагидро-1H-азоцин-2-он, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, тетрагидропиридин, тетразин, тиadiaзин, тиadiaзол, 1,2-тиазин, 1,3-тиазин, 1,4-тиазин, 1,3-тиазол, тиазол, тиазолидин, тиазолин, тьетан, тиокан, 1,1-диоксид тиокана, 1-оксид тиокана, тиокан-2-он, тиоморфолин, тиофен, тиопиран, 1,2,3-триазин, 1,2,4-триазин, 1,3,5-триазин, 1,3,5-триазол или 1,2,4-триазол.

Термин «субструктура D является 5-6-членной насыщенной, частично ненасыщенной или ароматической циклической группой, содержащей 0, 1, 2, 3 или 4 гетероатома,

выбранных из атома азота, серы или кислорода» относится к структурам, которые могут быть образованы из соединений, таких как циклопентил, циклогексил, диоксазол, диоксазин, диоксол, 1,3-диоксолен, 1,3-диоксолан, фуран, имидазол, имидазолин, имидазолидин, изотиазол, изотиазолидин, изотиазолин, изоксазол, изоксазолин,

5 изоксазолидин, 2-изоксазолин, кетоморфолин, кетопиперазин, морфолин, 1,2-оксатиолан, 1,2-оксазин, 1,3-оксазин, 1,4-оксазин, оксазол, пиперазин, пиперидин, фенил, пиран, пиразин, пиразол, пиразолин, пиразолидин, пиразин, пиразион, пиридазин, пиридазон, пиридин, пиридон, пиримидин, пиримидон, пиррол, пирролидин, пирролидинон, пирролин, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, тетрагидропиридин, тетразин, тетразол, тиадиазин, тиадиазол, 1,2-тиазин, 1,3-тиазин, 1,4-тиазин, 1,3-тиазол, тиазол, тиазолидин, тиазолин, тиоморфолин, тиофен, тиопиран, тетразин, тетразол, 1,2,3-триазин, 1,2,4-триазин, 1,3,5-триазин, 1,2,3-триазол или 1,2,4-триазол.

Термин "R¹ и R³ вместе с атомами, с которыми они связаны, могут образовывать 6-8-членную циклическую группу, содержащую до 1, 2, 3 или 4 гетероатомов, выбранных из атомов азота, серы или кислорода» относится к структурам гетероциклов, которые могут быть выбраны из таких соединений, как азокан, азокан-2-он, циклогептил, циклогексил, циклооктан, циклооктен, 1,4-дiazепан, 1,2-дiazепин, 1,3-дiazепин, 1,4-дiazепин, [1,4]дiazокан, [1,2]дiazокан-3-он, [1,3]дiazокан-2-он, диоксазин, [1,4]диоксокан, диоксол, кетопиперазин, морфолин, 1,2-оксатиепан, 1,4-оксазепан, 1,2-оксазин, 1,3-оксазин, 1,4-оксазин, [1,4]оксазокан, [1,3]оксазокан-2-он, оксокан, оксокан-2-он, фенил, пиперазин, пиперидин, пиран, пиразин, пиридазин, пиримидин, 5,6,7,8-тетрагидро-1Н-азоцин-2-он или тиоморфолин. Термин «остаток оксо» или «=O» относится к таким остаткам, как карбонил (-C(O)-) или нитрозо (-N=O).

Тот факт, что многие из вышеперечисленных названий гетероциклов являются химическими названиями ненасыщенных или ароматических циклических систем, не означает, что 4-15-членная моно- или полициклическая группа может быть выбрана только из соответствующей ненасыщенной циклической системы. Названия служат только для описания циклической системы относительно размера кольца и числа гетероатомов и их относительных положений. Как объяснялось выше, 4-15-членная моно- или полициклическая группа может быть насыщенной или частично ненасыщенной или ароматической и, таким образом, может быть выбрана не только из самих вышеперечисленных гетероциклов, но также, если это целесообразно, из всех их частично или полностью гидрированных аналогов, а также из их более значительно ненасыщенных аналогов. В качестве примеров полностью или частично гидрированных аналогов вышеперечисленных гетероциклов, из которых эта группа может быть выбрана, могут быть указаны следующие аналоги: пирролин, пирролидин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, дигидропиридин, тетрагидропиридин, пиперидин, 1,3-диоксолан, 2-имидазолин, имидазолидин, 4,5-дигидро-1,3-оксазол, 1,3-оксазолидин, 4,5-дигидро-1,3-тиазол, 1,3-тиазолидин, пергидро-1,4-диоксан, пиперазин, пергидро-1,4-оксазин (= морфолин), пергидро-1,4-тиазин (= тиоморфолин), пергидроазепин, индолин, изоиндолин, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин и т.д.

Термин «-(C₁-C₃)перфторалкил» означает частично или полностью фторированный алкильный остаток, который может быть выбран из таких остатков, как -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CHF-CF₃, -CHF-CH₂F, -CH₂-CF₃, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₃, -CF₂-CHF₂, -CF₂-CH₂F, -CH₂-CHF-CF₃, -CH₂-CHF-CHF₂, -CH₂-CHF-CH₂F, -CH₂-CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂-CH₂F, -CH₂-CF₂-CF₃, -CH₂-CF₂-CHF₂, -CH₂-CF₂-CH₂F, -CHF-CHF-CF₃, -CHF-CHF-CHF₂, -CHF-CHF-CH₂F, -CHF-CH₂-CF₃, -CHF-CH₂-CHF₂, -CHF-CH₂-CH₂F, -CHF-CF₂-CF₃, -CHF-CF₂-CHF₂, -CHF-CF₂-CH₂F, -CF₂-CHF-CF₃, -CF₂-CHF-CHF₂, -CF₂-CHF-CH₂F, -CF₂-CH₂-CF₃, -CF₂-CH₂-CHF₂, -CF₂-CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₂-CF₃, -CF₂-CF₂-CHF₂ или -CF₂-CF₂-CH₂F.

Термин «-(C₁-C₃)перфторалкилен» означает частично или полностью фторированный

алкиленовый остаток, который может быть выбран из таких остатков, как $-\text{CF}_2-$, $-\text{CHF}-$, $-\text{CHF}-\text{CHF}_2-$, $\text{CHF}-\text{CHF}-$, $-\text{CH}_2-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CHF}-$, $-\text{CF}_2-\text{CF}_2-$, $-\text{CF}_2-\text{CHF}-$, $-\text{CH}_2-\text{CHF}-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CHF}-\text{CHF}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHF}-$, $-\text{CH}_2-\text{CF}_2-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CF}_2-\text{CHF}-$, $-\text{CHF}-\text{CHF}-\text{CF}_2-$, $-\text{CHF}-\text{CHF}-\text{CHF}-$, $-\text{CHF}-\text{CH}_2-\text{CF}_2-$, $-\text{CHF}-\text{CH}_2-\text{CHF}-$, $-\text{CHF}-\text{CF}_2-\text{CF}_2-$, $-\text{CHF}-\text{CF}_2-\text{CHF}-$, $-\text{CF}_2-\text{CHF}-\text{CF}_2-$, $-\text{CF}_2-\text{CHF}-\text{CHF}-$, $-\text{CF}_2-\text{CH}_2-\text{CF}_2-$, $-\text{CF}_2-\text{CH}_2-\text{CHF}-$, $-\text{CF}_2-\text{CF}_2-\text{CF}_2-$ или $-\text{CF}_2-\text{CF}_2-\text{CHF}-$,

Галоген означает фтор, хлор, бром или иод, предпочтительно фтор, хлор или бром, особенно предпочтительно хлор или бром.

Оптически активные атомы углерода, присутствующие в соединениях формулы I, могут независимо друг от друга иметь R-конфигурацию или S-конфигурацию. Соединения формулы I могут присутствовать в форме чистых энантиомеров или чистых диастереомеров или в форме смесей энантиомеров и/или диастереомеров, например в форме рацематов. Настоящее изобретение относится к чистым энантиомерам и смесям энантиомеров, а также чистым диастереомерам и смесям диастереомеров. Изобретение содержит смеси двух или более двух стереоизомеров формулы I и содержит все соотношения стереоизомеров в смесях. В случае, когда соединения формулы I могут присутствовать в виде E-изомеров или Z-изомеров (или цис-изомеров или транс-изомеров), изобретение относится как к чистым E-изомерам и чистым Z-изомерам, так и смесям E/Z во всех соотношениях. Изобретение содержит также все таутомерные формы соединений формулы I.

Диастереомеры, в том числе E/Z-изомеры, могут быть разделены на индивидуальные изомеры, например, хроматографией. Рацематы могут быть разделены на два энантиомера обычными способами, например хроматографией на хиральных фазах или разделением, например кристаллизацией диастереомерных солей, полученных с оптически активными кислотами или основаниями. Стереохимически однородные соединения формулы I могут быть также получены применением стереохимически однородных исходных веществ или использованием стереоселективных реакций.

Физиологически переносимые соли соединений формулы I являются нетоксичными солями, которые являются физиологически приемлемыми, в частности, фармацевтически используемыми солями. Такими солями соединений формулы I, содержащих кислотные группы, например карбоксильную группу COOH , являются, например, соли щелочных металлов или соли щелочно-земельных металлов, такие как соли натрия, соли калия, соли магния и соли кальция, а также соли с физиологически переносимыми четвертичными аммониевыми ионами, такими как тетраметиламмоний или тетраэтиламмоний, и кислотно-аддитивные соли с аммиаком и физиологически переносимыми органическими аминами, такими как метиламин, диметиламин, триметиламин, этиламин, триэтиламин, этаноламин или трис-(2-гидроксиэтил)амин. Основные группы, содержащиеся в соединениях формулы I, например аминогруппы или гуанидиногруппы, образуют кислотно-аддитивные соли, например, с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота или фосфорная кислота, или с органическими карбоновыми кислотами и сульфоновыми кислотами, такими как муравьиная кислота, уксусная кислота, щавелевая кислота, лимонная кислота, молочная кислота, яблочная кислота, янтарная кислота, малоновая кислота, бензойная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, метансульфоновая кислота или п-толуолсульфоновая кислота.

Соединения формулы I, которые одновременно содержат основную группу и кислотную группу, например гуанидиногруппу и карбоксильную группу, могут присутствовать также в виде цвиттерионов (бетаинов), которые таким же образом включены в настоящее изобретение.

Соли соединений формулы I могут быть получены обычными способами, известными специалисту в данной области, например смешиванием соединения формулы I с неорганической или органической кислотой или основанием в растворителе или в диспергаторе или из других солей катионообменом или анионообменом. Настоящее

изобретение также включает все соли соединений формулы I, которые вследствие низкой физиологической переносимости не являются непосредственно подходящими для применения в фармацевтических препаратах, но являются подходящими, например, в качестве промежуточных соединений для проведения дополнительных химических модификаций соединений формулы I или в качестве исходных веществ для получения физиологически переносимых солей.

Настоящее изобретение, кроме того, включает все сольваты соединений формулы I, например гидраты или аддукты со спиртами.

Изобретение также включает производные и продукты модификаций соединений формулы I, например пролекарства, защищенные формы и другие физиологически переносимые производные, а также активные метаболиты соединений формулы I. Изобретение относится, в частности, к пролекарствам и защищенным формам соединений формулы I, которые могут быть преобразованы в соединения формулы I в физиологических условиях. Подходящие пролекарства для соединений формулы I, т.е. химически модифицированные производные соединений формулы I, имеющие свойства, которые улучшают желательным образом, например, в отношении растворимости, биологической доступности или длительности действия, известны специалисту в данной области. Более подробную информацию, относящуюся к пролекарствам, можно найти в обычной литературе, подобной, например, публикациям Design of Prodrugs, H. Bundaard (ed.), Elsevier, 1985; Fleisher et al, Advanced Drug Delivery Reviews 19 (1996) 111-130; или H. Bundgaard, Drugs of Future 16 (1991) 443, которые все включены в данное описание в качестве ссылки. Подходящими пролекарствами для соединений формулы I особенно являются ацильные пролекарства и карбаматные пролекарства ацилируемых азотсодержащих групп, таких как аминогруппы и гуанидиногруппа, а также сложноэфирные пролекарства и амидные пролекарства групп карбоновых кислот, которые могут присутствовать в соединениях формулы I. В ацильных пролекарствах и карбаматных пролекарствах один или несколько, например один или два, атомов водорода на атомах азота в таких группах заменены ацильной группой или карбаматом, предпочтительно (C₁-C₆)алкилоксикарбонильной группой. Подходящими ацильными группами и карбаматными группами для ацильных пролекарств и карбаматных пролекарств являются, например, группы R^{p1}-CO- и R^{p2}-O-CO-, в которых R^{p1} представляет собой водород, (C₁-C₁₈)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, (C₃-C₈)циклоалкил-(C₁-C₄)алкил, (C₆-C₁₄)арил, Het-, (C₆-C₁₄)арил-(C₁-C₄)алкил- или Het-(C₁-C₄)алкил- и в которых R^{p2} имеет значения, указанные для R^{p1}, за исключением водорода.

Особенно предпочтительными соединениями формулы I являются соединения, у которых два или более остатков имеют значения, указанные выше для предпочтительных соединений формулы I, или остатки могут иметь одно или несколько определенных значений остатков, указанных выше в их общих определениях или в определениях предпочтительных соединений. Все возможные комбинации определений, указанные подробно для предпочтительных определений и конкретных значений остатков, являются предметом настоящего изобретения.

Кроме того, что касается всех предпочтительных соединений формулы I, все их стереоизомерные формы и их смеси в любом соотношении и их физиологически приемлемые соли, а также их пролекарства определено являются предметом настоящего изобретения. Аналогично этому во всех предпочтительных соединениях формулы I все остатки, которые присутствуют в молекуле более чем один раз, также не зависят друг от друга и могут быть одинаковыми или различными.

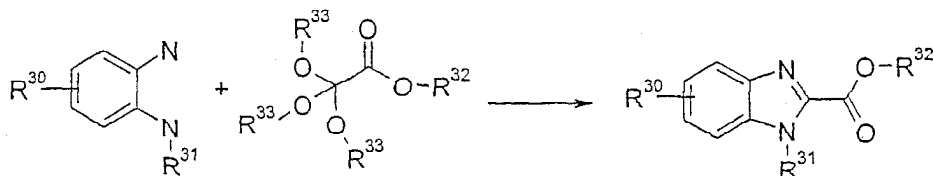
Соединения формулы I могут быть получены применением методик и способов, которые per se являются хорошо известными и признанными средним специалистом в данной области. Исходные вещества или «блоки для построения» для использования в общих методиках синтеза, которые можно применять при получении соединений формулы I, являются легко доступными для среднего специалиста в данной области. Во многих случаях они являются коммерчески доступными или описаны в литературе. В противном

случае они могут быть получены из легко доступных соединений-предшественников аналогично методикам, описанным в литературе, или по методикам, описанным в данной заявке, или аналогично таким методикам.

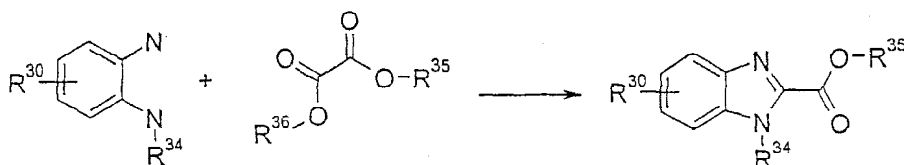
В общем, соединения формулы I могут быть получены, например, в ходе конвергентного синтеза связыванием двух или более фрагментов, которые могут быть определены ретросинтетическим образом из формулы I. Более конкретно, при получении соединений формулы I в качестве блоков для построения используют подходящим образом замещенные исходные производные бензоимидазола. Если такие производные не являются коммерчески доступными, они могут быть получены по хорошо известным стандартным методикам образования циклической системы бензоимидазола. Посредством выбора подходящих молекул-предшественников синтеза этих бензоимидазолов позволяют вводить различные заместители в различные положения системы бензоимидазола, которая может быть химически модифицирована, чтобы в конце концов получить молекулу формулы I, имеющую требуемую структуру замещения. В качестве одного из полных обзоров, в которых можно найти различные детали и литературные ссылки по химии бензоимидазола и по синтетическим методикам их получения, можно указать J. Backes, B. Heinz, W.G. Ried in Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany, 1994, Vol. E8c Heterarene.

Если исходные производные бензоимидазола не являются коммерчески доступными и должны быть синтезированы, это может быть сделано, например, в соответствии с хорошо известными синтезами бензоимидазолов, указанными выше. В следующих методиках перечислены и кратко приведены методики, особенно интересные для варианта осуществления данного изобретения, однако они являются стандартными методиками, широко обсуждаемыми в литературе и хорошо известными специалисту в данной области. Хотя не всегда показано точно, в некоторых случаях во время синтеза в указанных ниже реакциях может иметь место образование позиционных изомеров. Тем не менее, такие смеси позиционных изомеров могут быть разделены современными способами разделения, подобными, например, препаративной ВЭЖХ.

1) J.H. Musser et al., Synth. Commun. 1984, 10, 947.



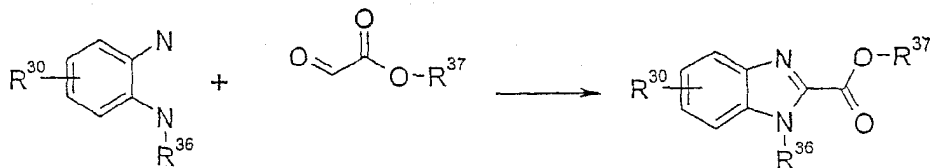
2) Reissert et al., Chem. Ber. 1905, 38, 93.



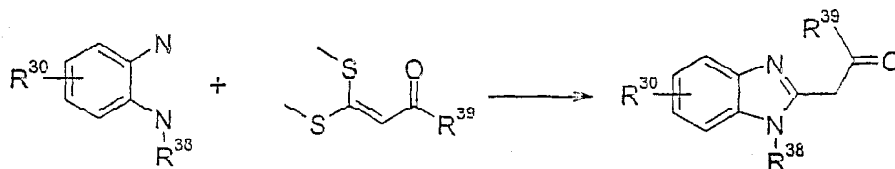
3) a) Usherwood et al., J. Chem. Soc. 1923, 123, 1082.

b) J. R. Young et al., Bioorg. Med. Chem Lett. 2002, 12, 827.

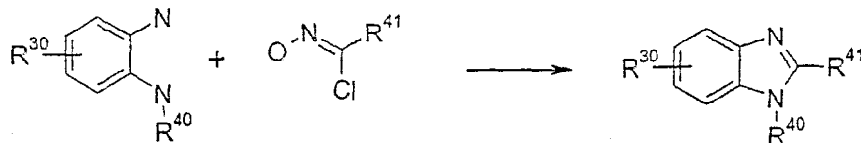
c) H. Yukawa et al., Bioorg. Med. Chem Lett. 1997, 10, 267.



4) Z.-T. Huang et al., Tetrahedron 1992, 48, 2325.



5) A.O. Abdelhamid et al., J. Heterocycl. Chem. 1988, 25, 403.



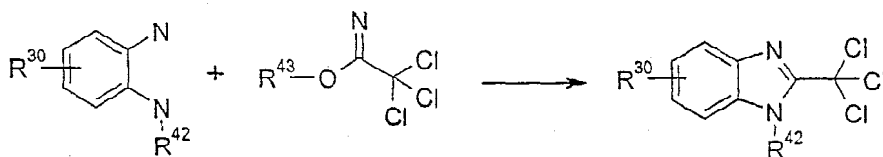
6) a) G. Holan et al., J. Chem. Soc. 1967, 20.

b) G. Crank et al., Aust. J. Chem. 1982, 35, 775.

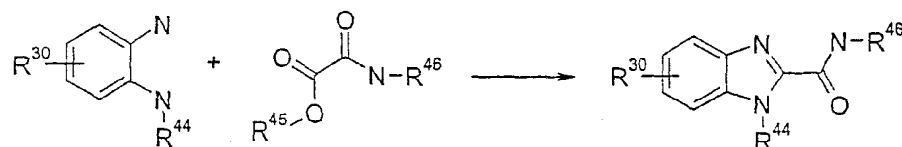
c) G. Dannhardt et al., Arch. Pharm. 2000, 333, 123.

d) P. Louvet et al., Eur. J. Med. Chem. 1993, 28, 71.

e) E. L Samuel et al., J. Chem. Soc. C, 1967, 25.



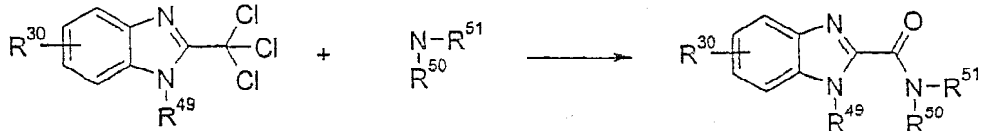
7) P.A. Petyunin et al., Khim. Geterosikl Soedin 1982, 5, 684.



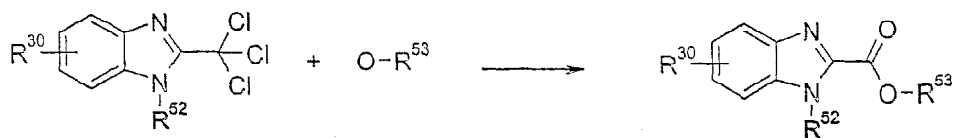
8) C.T. Brain et al., Tetrahedron Lett., 2002, 43, 1893.



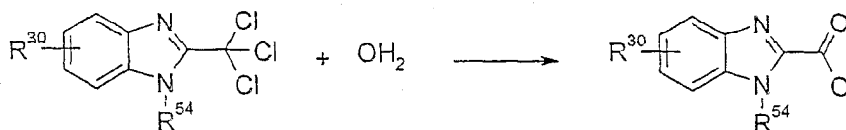
9) E.L. Samuel et al., J. Chem. Soc. C, 1967, 25.



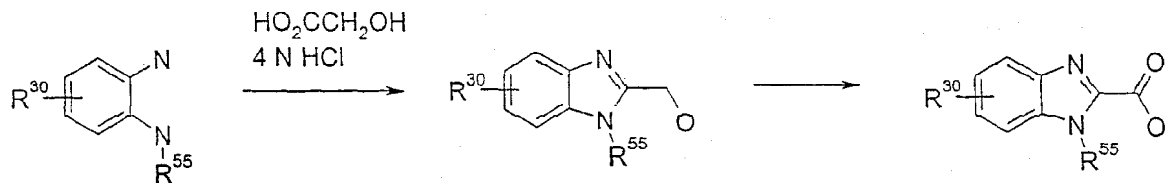
10) E.L. Samuel et al., J. Chem. Soc. C, 1967, 25.



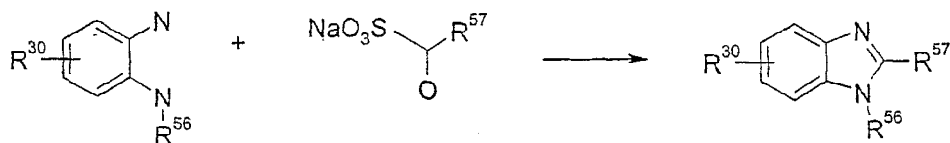
11) G. Dannhardt et al., Arch. Pharm. 2000, 333, 123.



12) A. Orjales et al., Eur. J. Med. Chem. 1999, 34, 415.

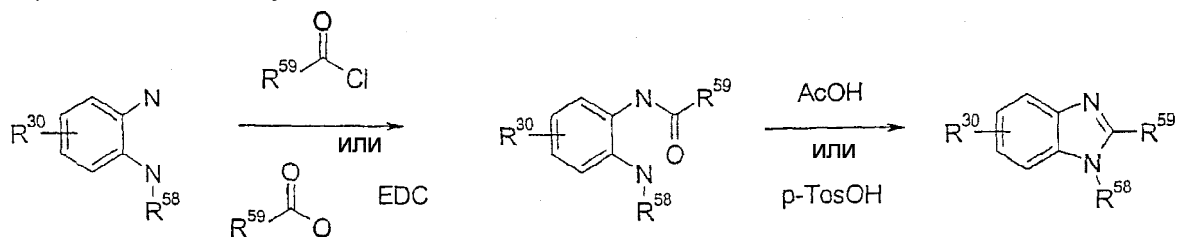


13) H. Goker et al., Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 2001, 334, 148.

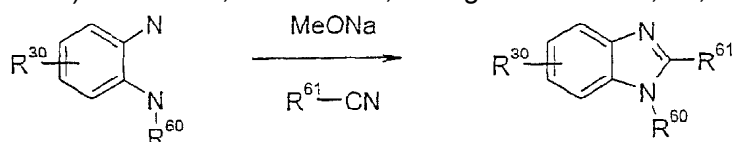


14) a) R.B. Baudy et al., J. Med. Chem. 2001, 44, 1516.

b) Y.K. Yun et al., Synlett 2002, № 5, 739.



15) N. Nabulsi, R. Gandour, J. Org. Chem. 1991, 56, 2260.



В зависимости от заместителей в исходных веществах в некоторых синтезах бензоимидазолов могут быть получены смеси позиционных изомеров, которые, однако, могут быть разделены современными способами разделения, подобными, например, препаративной ВЭЖХ.

Кроме того, для получения требуемых заместителей у циклической системы бензоимидазола в формуле I функциональные группы, введенные в циклическую систему во время синтеза бензоимидазола, могут быть химически модифицированы. Особенно группы, присутствующие в циклической системе бензоимидазола, могут быть модифицированы различными реакциями, и, таким образом, могут быть получены требуемые остатки R^{30} . Например, бензоимидазол, содержащий атом водорода в положении 2, может быть также получен омылением и последующим декарбоксилированием бензоимидазола, имеющего сложную эфирную группу в соответствующем положении. Группы карбоновой кислоты и группы уксусной кислоты в положении 2, положении 4, положении 5, положении 6 и положении 7 могут быть преобразованы в их гомологи обычными реакциями для удлинения цепи карбоновых кислот. Атомы галогена могут быть введены, например, по методикам, описанным в литературе, аналогично нижеследующему. Для фторирования бензоимидазолов выбранным реагентом является трифлат N-фтор-2,4,6-триметилпиридиния (T. Umemoto, S. Fukami, G. Tomizawa, K. Harasawa, K. Kawada, K. Tomita, J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 8563), но выбор не ограничивается данным реагентом. Хлорирование, бромирование или иодирование бензоимидазолов может быть осуществлено взаимодействием с элементарными галогенами или с использованием NCS, NBS или NIS и многих других реагентов, хорошо известных специалисту в данной области. Эти методики указаны, например, у Y. Shi et al., Synth. Commun. 1993, 23, 2623; H. Rapoport et al., Synthesis 1988, 767; R. Jones et al., J. Org. Chem. 1999, 64, 6575; J. Sessler et al., Chem. Eur. J. 2001, 7, 721. В зависимости от условий реакции, реагента, стехиометрии и картины замещения галоген вводят в положение 2, и/или положение 4,

и/или положение 5, и/или положение 6, и/или положение 7. Селективным обменом галоген/металл или металлизированием селективным обменом водород/металл и последующим взаимодействием с широким диапазоном электрофилов в гетероциклические кольца могут быть введены различные заместители (R. Breslow et al., J. Am. Chem. Soc.

- 5 1983, 105, 5337; P. Knochel et al., J. Org. Chem. 2000, 65, 4618; S. Ohta et al., Chem. Pharm. Bull. 1996, 44, 1831). Галогены или гидроксигруппы - через трифлат или наофлат - или первичные амины - через их диазониевую соль - или после взаимопревращения в соответствующий станнан или бороновую кислоту, присутствующие в структуре бензоимидазола, могут быть преобразованы в различные другие
- 10 функциональные группы, подобные, например, -CN, -CF₃, -C₂F₅, простые эфиры, кислоты, амиды, амины, алкильные или арильные группы, реакциями, опосредованными переходными металлами, а именно с помощью палладиевых или никелевых катализаторов или солей меди и реагентов, указанных ниже (F. Diederich, P. Stang, Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions, Wiley-VCH, 1998; или M. Belier, C. Bolm, Transition Metals
- 15 for Organic Synthesis, Wiley-VCH, 1998; J. Tsuji, Palladium Reagents and Catalysts, Wiley, 1996; J. Hartwig, Angew. Chem. 1998, 110, 2154; B. Yang, S. Buchwald, J. Organomet. Chem. 1999, 576, 125; T. Sakamoto, K. Ohsawa, J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 1999, 2323; D. Nichols, S. Frescas, D. Marona-Lewicka, X. Huang, B. Roth, G. Gudelsky, J. Nash, J. Med. Chem, 1994, 37, 4347; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J.
- 20 Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, Tetrahedron Lett, 1998, 39, 2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2933; V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, The Stille Reaction, Wiley, 1994; F. Qing et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1997, 3053; S. Buchwald et al. J. Am. Chem Soc. 2001, 123, 7727; S. Kang et al. Synlett 2002, 3, 427; S. Buchwald et al. Organic Lett. 2002, 4, 581;
- 25 T. Fuchikami et al. Tetrahedron Lett. 1991, 32, 91; Q. Chen et al. Tetrahedron Lett. 1991, 32, 7689). Например, нитрогруппы могут быть восстановлены в аминогруппы различными восстанавливающими агентами, такими как сульфиды, дитиониты, комплексные гидриды, или каталитическим гидрированием. Восстановление нитрогруппы может быть проведено на более поздней стадии синтеза соединения формулы I и
- 30 восстановление нитрогруппы в аминогруппу можно также проводить одновременно с реакцией, выполняемой на другой функциональной группе, например при реакции группы, подобной цианогруппе, с сульфидом водорода или при гидрировании группы. Для введения остатка R³⁰ аминогруппы могут быть затем модифицированы по стандартным методикам для алкилирования, например взаимодействием с (замещенными) алкилгалогенидами или
- 35 восстановительным аминированием карбонильных соединений, по стандартным методикам ацилирования, например взаимодействием с активированными производными карбоновых кислот, такими как хлорангидриды, ангидриды, активированные эфиры или другие производные кислот, или взаимодействием с карбоновыми кислотами в присутствии активирующего агента, или стандартными методиками сульфонилирования, например
- 40 взаимодействием с сульфонилхлоридами.

Сложноэфирные группы, присутствующие в кольце бензоимидазола, могут быть гидролизваны в соответствующие карбоновые кислоты, которые после активации могут быть затем подвергнуты взаимодействию с аминами или спиртами в стандартных условиях. Кроме того, эти сложноэфирные или кислотные группы могут быть

- 45 восстановлены в соответствующие спирты по многим стандартным методикам. Простые эфирные группы, присутствующие в бензоимидазольном кольце, например бензилоксигруппы или другие легко расщепляемые группы, могут быть расщеплены с получением гидроксигрупп, которые затем могут быть подвергнуты взаимодействию с различными агентами, например агентами для образования простых эфиров или
- 50 активирующими агентами, позволяющими заменить гидроксигруппу на другие группы. Аналогично могут взаимодействовать серасодержащие группы.

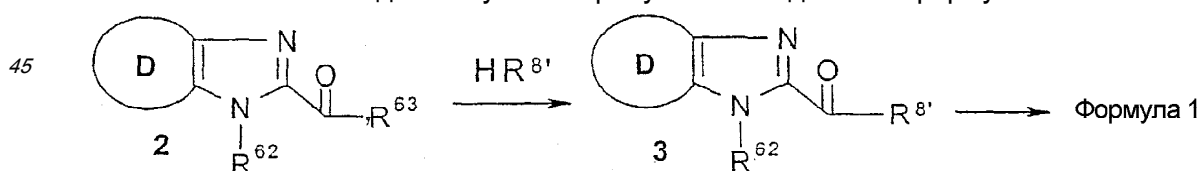
В процессе синтеза для модификации групп R⁶² или R⁸, присоединенных к циклической системе бензоимидазола, с использованием методологии параллельного синтеза помимо

различных реакций чрезвычайно применимым может быть катализ с палладием, никелем или медью. Такие реакции описаны, например, у F. Diederich, P. Stang, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, 1998; или M. Seller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 1998; J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*,

- 5 Wiley, 1996; J. Hartwig, *Angew. Chem.* 1998, 110, 2154; B. Yang, S. Buchwald, J. Organomet. Chem. 1999, 576, 125; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2933; J. Wolfe, H. Tomori, J. Sadight, J. Yin, S. Buchwald, *J. Org. Chem.* 2000, 65, 1158; V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, The
10 Stille Reaction, Wiley, 1994; S. Buchwald et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7727; S. Kang et al., *Synlett* 2002, 3, 427; S. Buchwald et al., *Org. Lett.* 2002, 4, 581.

Кроме того, приведенные выше реакции для преобразования функциональных групп, в общем, широко описаны в учебниках по органической химии, подобных M. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, Wiley-VCH, 2001 и в монографиях, подобных Houben-
15 Weyl, "Methoden der Organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), GeorgThieme Verlag, Stuttgart, Germany, or "Organic Reactions", John Wiley & Sons, New York, или R.C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", Wiley-VCH, 2nd ed (1999), B. Trost, I. Fleming (eds.) *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon, 1991; A. Katritzky, C. Rees, E. Scriven *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Elsevier Science, 1996), в
20 которых можно найти детали проведения реакций и первичные литературные источники. Вследствие того факта, что в настоящем случае функциональные группы присоединены к кольцу бензоимидазола, в некоторых случаях может быть необходимо специфически адаптировать условия реакции или выбрать специфические реагенты из ряда реагентов, которые, в принципе, могут использоваться в реакции преобразования, или, иначе,
25 использовать определенные мероприятия для достижения требуемого преобразования, например использовать методы защитных групп. Как бы то ни было, нахождение подходящих вариантов реакций и условий реакции в таких случаях не создает никаких проблем для специалиста в данной области. Структурные элементы, присутствующие в остатках в положении 1 кольца бензоимидазола в соединениях формулы I и в группе
30 COR^{8'}, присутствующей в положении 2 кольца бензоимидазола, могут быть введены в исходное производное бензоимидазола, доступное, как описано выше, последовательными стадиями реакции с использованием методов параллельного синтеза, подобных методам, описанным ниже, с использованием методик, которые per se хорошо известны специалисту в данной области.

35 Остатки R^{8'} могут быть введены в соединение формулы 2, например, конденсацией соответствующей карбоновой кислоты формулы 2 с соединением формулы HR^{8'}, т.е. с амином формулы HN(R^{1'})R^{2'}-V-G-M, для получения соединения формулы 3. Полученное таким образом соединение формулы 3 может уже содержать требуемые конечные группы, т.е. группы R^{8'} и R⁶² могут быть группами -N(R^{1'})R^{2'}-V-G-M и R⁰-Q-, значения которых
40 указаны в формуле I, или, необязательно, в полученном таким образом соединении формулы 3 остаток или остатки R^{8'} и остаток R⁶² преобразуют в остатки N(R^{1'})R^{2'}-V-G-M и R⁰-Q соответственно для получения требуемого соединения формулы I.



50 Таким образом, остатки R^{8'} и остатки R^{1'} и R^{2'}-V-G-M, содержащиеся здесь, могут иметь значения R¹ и R²-V-G-M соответственно, приведенные выше, или в дополнении к остаткам R^{1'} и R^{2'}-V-G-M функциональные группы могут присутствовать также в форме групп, которые можно затем преобразовать в конечные группы R¹ и R²-V-G-M, т.е. функциональные группы могут присутствовать в форме групп-предшественников или

производных, например в защищенной группе. В процессе получения соединений формулы I обычно выгодно или необходимо вводить функциональные группы, которые снижают или предотвращают нежелательные реакции или побочные реакции на соответствующей стадии синтеза, в форме групп-предшественников, которые позже преобразуют в требуемые функциональные группы или во временно блокирующие функциональные группы стратегией защитных групп, подходящей для проблемы синтеза. Такие стратегии хорошо известны специалисту в данной области (см., например, Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, 1991, или P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme 1994). Примерами групп-предшественников являются цианогруппы и нитрогруппы. Цианогруппа может быть на более поздней стадии преобразована в производные карбоновой кислоты или восстановлена в аминотетильную группу, и нитрогруппы могут быть преобразованы восстановлением, подобным каталитическому гидрированию, в аминогруппы. Защитные группы могут иметь также вид твердой фазы, и отщепление от твердой фазы означает удаление защитной группы. Применение таких способов известно специалисту в данной области (Burgess K (Ed.) *Solid Phase Organic Synthesis*, New York, Wiley, 2000). Например, фенольная гидроксигруппа может быть присоединена к тритилполистирольной смоле, которая служит в качестве защитной группы, и молекулу отщепляют от данной смолы обработкой TFA на более поздней стадии синтеза.

Остаток R^{62} в соединениях формул 2 и 3 может означать группу $-Q-R^0$, значение которой указано выше, которая в конце концов должна присутствовать в требуемой целевой молекуле формулы I, или она может означать группу, которая может быть затем преобразована в группу $-Q-R^0$, например группу-предшественник, или производное группы $-Q-R^0$, в которой функциональные группы присутствуют в защищенной форме, или R^{62} может означать атом водорода или защитную группу для атома азота кольца бензоимидазола. Аналогично этому остатки R^{30} имеют соответствующие определения R^3 в формуле I, как указано выше, однако для синтеза соединений формулы I эти остатки тоже могут в принципе присутствовать на стадии конденсации соединения формулы 2 с соединением формулы $HR^{8'}$ для получения соединения формулы 3 в форме групп-предшественников или в защищенной форме.

Остатками R^{63} в соединениях формулы 2, которые могут быть одинаковыми или различными, могут быть, например, гидроксид или (C_1-C_4) алкокси, т.е. группы COR^{63} , присутствующие в соединениях формулы 2, могут быть, например, свободными карбоновыми кислотами или их эфирами, подобно алкиловым эфирам, как могут быть группы $COR^{8'}$ в соединениях формулы I. Группами COR^{63} может быть также любое другое активированное производное карбоновой кислоты, которое позволяет получать амид, получать сложный эфир или получать сложный тиоэфир при взаимодействии с соединением формулы $HR^{8'}$. Группой COR^{63} может быть, например, хлорангидрид кислоты, активированный сложный эфир, подобный замещенному сложному фениловому эфиру, азолит, подобный имидазолилу, азид или смешанный ангидрид, например смешанный ангидрид с эфиром угольной кислоты или с серной кислотой, причем все указанные производные могут быть получены из карбоновой кислоты стандартными методиками и могут быть подвергнуты взаимодействию с амином, спиртом или меркаптаном формулы $HR^{8'}$ в стандартных условиях. Группа карбоновой кислоты $COOH$, представляющая COR^{63} в соединении формулы 2, может быть получена, например, из сложноэфирной группы, введенной в систему бензоимидазола во время синтеза бензоимидазола стандартными способами гидролиза.

Соединения формулы I, в которой группа $COR^{8'}$ представляет собой группу сложного эфира, могут быть также получены из соединений формулы 2, в которой COR^{63} представляет собой группу карбоновой кислоты, обычными реакциями этерификации, подобно, например, реакции кислоты со спиртом в условиях кислотного катализа, или алкилирования соли карбоновой кислоты электрофилом, подобным алкилгалогениду, или перэтерификации из другого сложного эфира. Соединения формулы I, в которой группа

COR^{8'} представляет собой амидную группу, могут быть получены из аминов и соединений формулы 2, у которых COR⁶³ представляет собой группу карбоновой кислоты или ее эфира, обычными реакциями аминирования. Особенно для получения амидов, соединения формулы 2, в которой COR⁶³ представляет собой группу карбоновой кислоты, могут быть

5 конденсированы в стандартных условиях с соединениями формулы HR^{8'}, которые являются аминами, при помощи обычных реагентов сочетания, применяемых в синтезе пептидов. Такими реагентами сочетания являются, например, карбодиимиды, подобные дициклогексилкарбодиимиду (DCC) или диизопропилкарбодиимиду, карбонилдиазолы, подобные карбонилдиимидазолу (CDI) и подобным реагентам, пропилфосфоновый ангидрид, тетрафторборат O-((циано(этоксикарбонил)метил)амино)-N,N,N',N'-тетраметилурония (TOTU), диэтилфосфорилцианид (DEPC) или бис-(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфорилхлорид (BOP-Cl) и многие другие.

Если остаток -Q-R⁰, присутствующий в бензоимидазоле формулы I, или остаток R⁶³, присутствующий в бензоимидазоле формулы 2, или остаток, в котором функциональные группы в остатке -Q-R⁰ или R⁶³ присутствуют в защищенной форме или в форме группы-предшественника, не введен еще во время предыдущей стадии, например во время синтеза кольца бензоимидазола, эти остатки могут быть, например, введены в положение 1 системы бензоимидазола общепринятыми литературными способами, хорошо

15 известными специалисту в данной области для N-алкилирования, восстановительного аминирования, N-арилирования, N-ацилирования или N-сульфонилирования атомов азота кольца гетероциклов. Исходное производное бензоимидазола, которое следует использовать в такой реакции, имеет атом водорода в положении 1. N-алкилирование атома азота кольца может быть, например, проведено в стандартных условиях,

20 предпочтительно в присутствии основания, подобного K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaN или KO-t-Bu, с использованием алкилирующего соединения формулы LG-Q-R⁰ или формулы R⁶²-LG, в которой атом в группе Q или в группе R⁶², связанный с группой LG, в этом случае является алифатическим атомом углерода алкильной части и LG представляет собой уходящую группу, например галоген, подобный хлору, бром или йоду, или

25 сульфоноксигруппу, подобную тозилокси, мезилокси или трифторметилсульфонокси. IG может быть, например, также гидроксигруппой, которую для проведения реакции алкилирования активируют общепринятым активирующим агентом. Для получения соединений, у которых A представляет собой прямую связь и ароматическая группа непосредственно связана с положением 1 системы бензоимидазола, можно применять

30 общепринятые методики арилирования. В качестве арилирующих реагентов можно использовать, например, арилфториды, подобные алкилфторбензоатам, или 4-фторфенилметилсульфоны. Такие способы описаны, например, M. Yamada et al. J. Med. Chem. 1996, 39, 596; J. Ohmori et al. J. Med. Chem. 1996, 39, 3971. Альтернативно, большое число замещенных арилоидов, арилбромидов или арилтрифлатов могут

35 служить в качестве арилирующих агентов в положении 1 атома азота гетероцикла в опосредованной солью меди или палладием реакции в соответствии, например, с P. Cozzi et al. Farmaco 1987, 42, 205; P. Unangst, D. Connor, R. Stabler, R. Weikert, J. Heterocycl. Chem. 1987, 24, 811; G. Tokmakov, I. Grandberg, Tetrahedron 1995, 51, 2091; D. Old, M. Harris, S. Buchwald, Org. Lett. 2000, 2, 1403, G. Mann, J. Hartwig, M.

40 Driver, C. Fernandez-Rivas, J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 827; J. Hartwig, M. Kawatsura, S. Hauk, K. Shaughnessy, L J. Org. Chem. 1999, 64, 5575; S. Buchwald et al., J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 7727. Кроме того, такие арилирования могут быть также проведены взаимодействием большого числа замещенных арилбороновых кислот, как показано, например, Mederski, M. Lefort, M. Germann, D. Kux, Tetrahedron 1999,

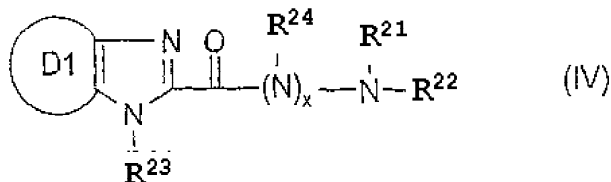
45 55, 12757; J. Collman et al., J. Org. Chem. 2001, 66, 7892. Во время вышеуказанных преобразований может иметь место образование позиционных изомеров, тем не менее, эти смеси позиционных изомеров могут быть разделены современными способами разделения, подобными, например, препаративной ВЭЖХ.

Изобретение относится также к способу получения соединения формулы IV.

Способ получения производных бензоимидазоланилидов описан в DE 3708292.

Указанные соединения получали в сильно кислотных условиях с выходами приблизительно 50%. Аналогичные способы описаны также в DE 4304650 или в Journal of Medicinal Chemistry (1984, Vol. 27, № 2, pages 121-125), в которых соединения получали в присутствии бикарбоната натрия. Эти условия обеспечивают получение продуктов только с низкими выходами. Другой целью настоящего изобретения является нахождение способа аминирования соединений формулы V с высокими выходами и чистотой.

Изобретение, следовательно, относится к способу получения соединения формулы IV.



в которой

x равно целому числу 0 или 1,

R^{21} и R^{24} являются одинаковыми или различными и независимо друг от друга

представляют собой

- a) атом водорода,
 - b) $-(C_1-C_4)$ алкил, где алкил является незамещенным или замещен один-три раза R^{13} ,
 - c) $-(C_1-C_3)$ алкилен- $C(O)-NH-R^0$,
 - d) $-(C_1-C_3)$ алкилен- $C(O)-O-R^{10}$,
 - e) $-(C_0-C_4)$ алкиларил, где арил является моноциклическим или бициклическим 6-14-членным арилом и моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^8 ,
 - f) $-(C_0-C_4)$ алкилгетероарил, где гетероарил является моноциклическим или бициклическим 4-15-членным гетероциклилом, содержащим один, два, три или четыре гетероатома, выбранных из азота, серы или кислорода, и моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^8 ,
 - g) $-(C_1-C_4)$ алкилгетероциклил, где гетероциклил является моноциклическим или бициклическим 4-15-членным гетероциклилом, содержащим один, два, три или четыре гетероатома, выбранных из азота, серы или кислорода, где указанный гетероциклил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^8 и дополнительно замещен моноциклическим или бициклическим 4-15-членным гетероциклилом, содержащим один, два, три или четыре гетероатома, выбранных из азота, серы или кислорода, где гетероциклил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^8 ,
 - h) $-(C_1-C_3)$ перфторалкилен,
 - i) $-(C_1-C_3)$ алкилен- $S(O)-(C_1-C_4)$ алкил,
 - j) $-(C_1-C_3)$ алкилен- $S(O)_2-(C_1-C_3)$ алкил,
 - k) $-(C_1-C_3)$ алкилен- $S(O)_2-N(R^{4'})-R^{5'}$,
 - l) $-(C_1-C_3)$ алкилен- $O-(C_1-C_4)$ алкил,
 - m) $-(C_0-C_3)$ алкилен- (C_3-C_8) циклоалкил или
 - n) $-(C_0-C_3)$ алкил-het, где het представляет собой 3-7-членный циклический остаток, содержащий 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из азота, серы или кислорода, где указанный циклический остаток является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{14} ,
- где R^0 , $R^{4'}$, $R^{5'}$, R^8 , R^{10} , R^{13} и R^{14} имеют значения, указанные в формуле I,
- R^{22} представляет собой
- a) атом водорода,
 - b) $-(C_1-C_4)$ алкил, где алкил является незамещенным или замещен один-три раза R^{13} ,
 - c) $-(C_1-C_3)$ алкилен- $C(O)-NH-R^0$,

d) $-(C_1-C_3)\text{алкилен}-C(O)-O-R^{10}$,

e) $-(C_0-C_4)\text{алкиларил}$, где арил является моноциклическим или бициклическим 6-14-членным арилом и моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^8 ,

5 f) $-(C_0-C_4)\text{алкилгетероарил}$, где гетероарил является моноциклическим или бициклическим 4-15-членным гетероциклилом, содержащим один, два, три или четыре гетероатома, выбранных из азота, серы или кислорода, и моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^8 ,

10 g) $-(C_0-C_4)\text{алкилгетероциклил}$, где гетероциклил является моноциклическим или бициклическим 4-15-членным гетероциклилом, содержащим один, два, три или четыре гетероатома, выбранных из азота, серы или кислорода, где указанный гетероциклил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^8 и дополнительно замещен моноциклическим или бициклическим 4-15-членным гетероциклилом, содержащим один, два, три или четыре гетероатома, выбранных из азота, серы или кислорода, где гетероциклил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^8 ,

h) $-(C_1-C_3)\text{перфторалкилен}$,

i) $-(C_0-C_3)\text{алкилен}-S(O)-(C_1-C_4)\text{алкил}$,

j) $-(C_0-C_3)\text{алкилен}-S(O)_2-(C_1-C_3)\text{алкил}$,

20 k) $-(C_0-C_3)\text{алкилен}-S(O)_2-N(R^{4'})-R^{5'}$,

l) $-(C_1-C_3)\text{алкилен}-O-(C_1-C_4)\text{алкил}$,

m) $-(C_0-C_3)\text{алкилен}-(C_3-C_8)\text{циклоалкил}$,

25 n) $-(C_0-C_3)\text{алкилен}-het$, где het представляет собой 3-7-членный циклический остаток, содержащий 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из азота, серы или кислорода, где указанный циклический остаток является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{14} , или

o) $R^2-V-G-M$,

30 где R^0 , R^2 , $R^{4'}$, $R^{5'}$, R^8 , R^{10} , R^{13} , R^{14} , V, G и M имеют значения, указанные в формуле I, или субструктура $R^{21}-N-R^2-V$ в формуле IV может образовывать 4-8-членную циклическую группу, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из азота, серы или кислорода, где указанная циклическая группа является незамещенной или моно-, ди- или тризамещена независимо друг от друга R^{14} , где остаток R^{14} имеет значения, указанные в формуле I,

R^{23} представляет собой

a) атом водорода,

35 b) $-(C_1-C_4)\text{алкил}$, где алкил является незамещенным или замещен один-три раза R^{13} ,

c) $-(C_1-C_3)\text{алкилен}-C(O)-NH-R^0$,

d) $-(C_1-C_3)\text{алкилен}-C(O)-O-R^{10}$,

40 e) моноциклический или бициклический 6-14-членный арил, где арил моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^8 ,

f) моноциклический или бициклический 4-15-членный гетероциклил, содержащий один, два, три или четыре гетероатома, выбранных из азота, серы или кислорода,

g) $-(C_1-C_3)\text{перфторалкилен}$,

h) $-(C_1-C_3)\text{алкилен}-S(O)-(C_1-C_4)\text{алкил}$,

45 j) $-(C_1-C_3)\text{алкилен}-S(O)_2-(C_1-C_3)\text{алкил}$,

k) $-(C_1-C_3)\text{алкилен}-S(O)_2-N(R^{4'})-R^{5'}$,

l) $-(C_1-C_3)\text{алкилен}-O-(C_1-C_4)\text{алкил}$,

m) $-(C_0-C_3)\text{алкилен}-(C_3-C_8)\text{циклоалкил}$,

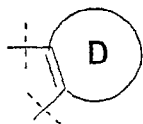
50 n) $-(C_0-C_3)\text{алкил}-het$, где het представляет собой 3-7-членный циклический остаток, содержащий до 1, 2, 3 или 4 гетероатомов, выбранных из азота, серы или кислорода, где указанный циклический остаток является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{14} , или

o) $-Q-R^0$,

где R^0 , R^2 , R^4 , R^5 , R^8 , R^{10} , R^{13} , R^{14} , Q, V, G и M имеют значения, указанные в формуле I, и подструктура

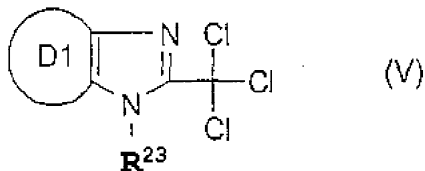
в формуле IV представляет собой 4-8-членную насыщенную, частично

5



ненасыщенную или ароматическую циклическую группу, содержащую 0, 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из азота, серы или кислорода, и является незамещенной или замещена 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз R^3 , где R^3 имеет значения, указанные в формуле I, который включает взаимодействие соединения формулы V

10

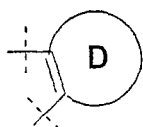


15

где R^{23} имеет значения указанные в формуле IV, и подструктура

в формуле V имеет значения, указанные в формуле IV, с первичным амином

20



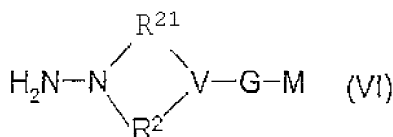
или вторичным амином в присутствии воды, по меньшей мере, одного основания и, по меньшей мере, одного смешиваемого с водой органического растворителя.

25

Другой целью настоящего изобретения является способ получения соединения формулы IV, в котором первичный амин представляет собой

- a) NH_2-R^{21} , где R^{21} имеет значения, указанные в формуле IV,
- b) $NH_2-R^2-V-G-M$, где R^2 , V, G и M имеют значения, указанные в формуле IV,
- c) $NH_2-N(R^{21})-R^{22}$, где R^{21} и R^{22} имеют значения, указанные в формуле IV, или
- d) соединение формулы VI

30



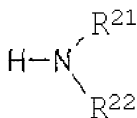
35

где R^2 , R^{21} , V, G и M имеют значения, указанные в формуле IV.

Другой целью настоящего изобретения является способ получения соединения IV, где вторичным амином является

- a) соединение

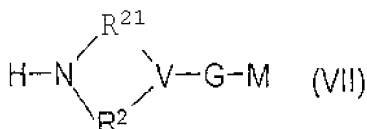
40



где R^{21} и R^{22} имеют значения, указанные в формуле IV,

- b) соединение формулы VII

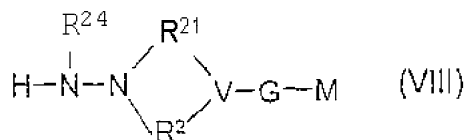
45



50

где R^{21} , R^2 , V, G и M имеют значения, указанные в формуле IV, или

- c) соединение формулы VIII



где R^2 , R^{21} , R^{24} , V, G и M имеют значения, указанные в формуле IV.

С введения первичного или вторичного амина в смесь воды и смешиваемого с водой органического растворителя начинается получение соединения формулы IV. Затем добавляют основание, в частности, бикарбонат натрия и образовавшийся раствор или суспензию перемешивают или встряхивают при к.т. Наконец, добавляют соединение формулы V либо в твердой форме, либо растворенное в подходящем органическом растворителе. Образовавшуюся реакционную смесь затем перемешивают или встряхивают при регулировании температуры. Спустя подходящее время реакции соединение формулы IV выделяют осаждением, например удалением органического растворителя выпариванием. Альтернативно, соединение формулы IV может быть экстрагировано с использованием органического растворителя, такого как дихлорметан, этилацетат, толуол, трет-бутилметилэфир или диэтиловый эфир.

Термин «смешиваемый с водой органический растворитель» используют для обозначения, например, органических растворителей, таких как тетрагидрофуран, ацетонитрил, диметилсульфоксид, диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, ацетон или сульфолан.

Термин «основание» используют для обозначения карбонатов щелочных металлов, например бикарбоната натрия или бикарбоната калия, в твердой форме или в форме растворов различных концентраций. По существу все неорганические соли, особенно бикарбонаты, которые имеют основность, сравнимую с основностью бикарбоната натрия, можно использовать для описанного выше способа. Кроме того, термин «основание» используют также для обозначения третичных аминов, таких как триэтиламин или диизопропилэтиламин.

Термин «первичный амин» используют для обозначения амина, который замещен одним остатком у атома азота. Термин «вторичный амин» используют для обозначения амина, который замещен двумя остатками у атома азота.

Термин



где x равно нулю, "

в формуле IV является ковалентной связью и, когда x равно 1, представляет собой остаток $N(R^{24})$.

Для реакции изобретения предпочтительно используют от 2 молей до 12 молей основания на 1 моль соединения формулы V.

Для реакции изобретения предпочтительно используют от 1 моля до 1,5 моля первичного амина или вторичного амина на 1 моль соединения формулы V.

Количество используемого смешиваемого с водой органического растворителя обычно составляет от 5 г до 300 г на 1 г соединения формулы V, предпочтительно от 10 до 200 г.

Время реакции обычно составляет от нескольких минут до 24 часов, предпочтительно от 1-5 часов, в зависимости от состава смеси и выбранного диапазона температуры.

Температура реакции составляет от 5°C до 120°C , предпочтительно от 10°C до 35°C , в частности 25°C . В случае 1-замещенных производных имидазола (соединения, где R^{23} не является атомом водорода) температура реакции составляет от 50°C до 120°C , предпочтительно от 70°C до 100°C , в частности 90°C .

Остаточное содержание исходного субстрата, соединения формулы V, снижали до содержания в выделенном соединении формулы IV ниже 0,5%.

Преимущественными признаками способа изобретения являются очень короткое время реакции, отсутствие дополнительных стадий очистки, высокие выходы и высокая чистота

полученных продуктов.

Дополнительными преимущественными признаками способа изобретения являются:

- легкая доступность разнообразно замещенных амидов имидазол-2-карбоновых кислот, особенно амидов бензоимидазол-2-карбоновых кислот. Получение указанных структурных классов является трудным при применении стандартных методик, таких как сочетание бензоимидазол-2-карбоновых кислот с аминами. Очень что синтез замещенных бензоимидазол-2-карбоновых кислот является трудным. Кроме того, бензоимидазол-2-карбоновые кислоты, особенно 1-замещенные бензоимидазол-2-карбоновые кислоты, имеют тенденцию декарбоксилироваться во время их синтеза, а также в типичных условиях сочетания для получения амидов;

- легкая доступность еще полностью неизученных структурных классов, например амидов тиено[3,4]имидазол-2-карбоновых кислот.

Амины с очень низкой реакционной способностью, например амины, которые не реагируют даже с хлорангидридами соответствующих бензоимидазол-2-карбоновых кислот, такие как (4-амино-3-фторфенил)пирролидин-1-илметанон (пример 165) или метиловый эфир 2-амино-3-нитробензойной кислотой (пример 167), гладко реагируют (в очень мягких условиях), что позволяет синтезировать специальные анилиды имидазол-2-карбоновых кислот, которые трудно синтезировать другими существующими способами. Например, ацилирование метилового эфира 2-амино-3-нитробензойной кислоты даже со стерически незатрудненным хлорангидридом кислоты, например ацетилхлоридом, требует большого избытка соответствующего хлорангидрида кислоты и повышенных температур (100°C, толуол в качестве растворителя).

Предпочтительные способы включают, но не ограничиваются ими, способы, описанные в примерах.

Соединения настоящего изобретения являются ингибиторами серинпротеазы, которые ингибируют активность ферментного фактора Ха и/или ферментного фактора VIIa свертывания крови. В частности, они являются очень активными ингибиторами фактора Ха. Они являются специфическими ингибиторами серинпротеазы, поскольку они по существу не ингибируют активность других протеаз, ингибирование которых не желательно.

Активность соединений формулы I может быть определена, например, в анализах, описанных ниже, или в других анализах, известных в данной области. Что касается ингибирования фактора Ха, предпочтительный вариант осуществления изобретения содержит соединения, которые имеют $K_i < 1$ мМ для ингибирования фактора Ха, определяемый в описанном ниже анализе, с сопутствующим ингибированием фактора VIIa или без него, и которые предпочтительно по существу не ингибируют активность других протеаз, принимающих участие в коагуляции и фибринолизе, ингибирование которых является нежелательным (при использовании такой же концентрации ингибитора). Соединения изобретения ингибируют каталитическую активность фактора Ха либо непосредственно в протромбиназном комплексе или в виде растворимой субъединицы, либо непрямым путем посредством ингибирования сборки фактора Ха в протромбиназный комплекс.

В качестве ингибиторов фактора Ха и/или фактора VIIa соединения формулы I, и их физиологически переносимые соли, и их пролекарства являются обычно подходящими для лечения и профилактики состояний, в которых активность фактора Ха и/или фактора VIIa играет роль или имеет нежелательную величину, или на которые благоприятное влияние оказывает ингибирование фактора Ха и/или фактора VIIa или снижение их активностей, или для профилактики, облегчения или лечения которых желательным является ингибирование фактора Ха и/или фактора VIIa врачом. Поскольку ингибирование фактора Ха и/или фактора VIIa оказывает влияние на свертывание крови и фибринолиз, соединения формулы I и их физиологически переносимые соли и их пролекарства являются обычно подходящими для снижения свертывания крови или для лечения и профилактики состояний, в которых активность системы свертывания крови играет роль или имеет нежелательную величину, или на которые благоприятное влияние может оказывать

снижение свертывания крови, или для профилактики, облегчения или лечения которых желательным является снижение активности системы свертывания крови врачом. Конкретной целью настоящего изобретения, таким образом, является снижение или ингибирование нежелательного свертывания крови, в частности, у индивидуума введением

5 эффективного количества соединения I, или его физиологически переносимой соли, или его пролекарства, а также их фармацевтических препаратов.

Настоящее изобретение относится также к соединениям формулы I, и/или их физиологически переносимым солям, и/или их пролекарствам для применения в качестве фармацевтических средств (или лекарственных средств), к применению соединений

10 формулы I, и/или их физиологически переносимых солей, и/или их пролекарств для получения фармацевтических препаратов для ингибирования фактора Ха и/или фактора VIIa, или для воздействия на свертывание крови, воспалительную реакцию или фибринолиз, или для терапии или профилактики заболеваний, указанных выше или ниже, например для получения фармацевтических препаратов для лечения и профилактики

15 сердечно-сосудистых нарушений, тромбозомболических заболеваний или рестеноза. Изобретение относится также к применению соединений формулы I, и/или их физиологически переносимых солей, и/или их пролекарств для ингибирования фактора Ха и/или фактора VIIa или для воздействия на свертывание крови или фибринолиз, или для терапии или профилактики заболеваний, указанных выше или ниже, например для

20 применения в лечении или профилактике сердечно-сосудистых нарушений, тромбозомболических заболеваний или рестеноза, и к способам лечения, имеющим такие цели, включая способы для указанных лечения и профилактики. Настоящее изобретение относится также к фармацевтическим препаратам (или фармацевтическим композициям), которые содержат эффективное количество, по меньшей мере, одного соединения

25 формулы I, и/или его физиологически переносимых солей, и/или его пролекарств в дополнение к обычному фармацевтически приемлемому носителю, т.е. одному или нескольким фармацевтически приемлемым веществам-носителям, или эксципиентам, и/или вспомогательным веществам, или добавкам.

Изобретение относится также к лечению патологических состояний, таких как

30 аномальное образование тромба, острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, тромбозомболия, острая закупорка сосуда, связанная с тромболитической терапией или подкожной транслюминальной пластической операцией на коронарных сосудах (PTCA), преходящие приступы ишемии, удар, перемежающаяся хромота или обходное сосудистое шунтирование коронарных или периферических артерий, люминальное сужение сосудов,

35 рестеноз после пластической операции на коронарных и венозных сосудах, поддержание доступа к раскрытому сосуду при продолжительном гемодиализе пациентов, патологическое образование тромбов, имеющее место в венах нижних конечностей после хирургии в брюшной полости, колене или бедре, патологическое образование тромбов, имеющее место в венах нижних конечностей после хирургии в брюшной полости, колене

40 или бедре, риск легочной тромбозомболии или диссеминированная системная внутрисосудистая коагулопатия, имеющая место в васкулярных системах во время септического шока, некоторых вирусных инфекций или ракового заболевания. Соединения настоящего изобретения можно также применять для ослабления воспалительной реакции. Примерами конкретных нарушений, для лечения или профилактики которых можно

45 применять соединения формулы I, являются коронарные заболевания сердца, инфаркт миокарда, стенокардия, васкулярный рестеноз, например рестеноз после пластической операции на сосудах, подобной PTCA, респираторный дистресс-синдром взрослых, множественная недостаточность и диссеминированное внутрисосудистое нарушение свертывания крови. Примерами родственных осложнений, связанных с хирургическими

50 операциями, являются тромбозы, подобные тромбозу глубоких вен и тромбозу поверхностных вен, которые могут иметь место после хирургической операции.

Соединения формулы I, и их физиологически переносимые соли, и их пролекарства могут быть введены животным, предпочтительно млекопитающим, и, в частности, людям в

качестве фармацевтических средств для терапии или профилактики. Их можно вводить как таковые, или в смесях друг с другом, или в форме фармацевтических препаратов, которые допускают энтеральное или парентеральное введение.

Фармацевтические препараты могут быть введены перорально, например в форме
 5 пильюль, таблеток, таблеток-драже, таблеток с покрытием, гранул, твердых и мягких
 желатиновых капсул, растворов, сиропов, эмульсий, суспензий или аэрозольных смесей.
 Введение, однако, может быть также проведено ректально, например в форме
 суппозиториев, или парентерально, например внутривенно, внутримышечно или подкожно
 10 в форме растворов для инъекции или растворов для инфузии, микрокапсул, имплантатов
 или палочек, или подкожно или местно, например в форме мазей, растворов или настоек,
 или другими путями, например в форме аэрозолей или назальных спреев.

Фармацевтические препараты по изобретению получают способом, известным per se и знакомым специалисту в данной области, причем кроме соединения(ий) формулы I, и/или его (их) физиологически переносимых солей, и/или его (их) пролекарств применяют
 15 фармацевтически приемлемые инертные неорганические и/или органические носители.
 Для получения пильюль, таблеток, таблеток с покрытиями и твердых желатиновых капсул можно применять, например, лактозу, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеариновую кислоту или ее соли и т.д. Носителями для мягких желатиновых капсул и суппозиториев являются, например, жиры, воски, полутвердые и жидкие полиолы,
 20 природные или гидрогенизированные масла и т.д. Подходящими носителями для
 получения растворов, например растворов для инъекций, или эмульсий или сиропов
 являются, например, вода, солевой раствор, спирты, глицерин, полиолы, сахароза, инвертный сахар, глюкоза, растительные масла и т.д. Подходящими носителями для
 микрокапсул, имплантатов или палочек являются, например, сополимеры гликолевой
 25 кислоты и молочной кислоты. Фармацевтические препараты обычно содержат
 приблизительно 0,5-90% масс. соединений формулы I, и/или их физиологически
 переносимых солей, и/или их пролекарств. Количество активного ингредиента формулы I, и/или его физиологически переносимых солей, и/или его пролекарств в фармацевтических
 препаратах обычно составляет приблизительно от 0,5 мг до приблизительно 1000 мг,
 30 предпочтительно приблизительно от 1 мг до приблизительно 500 мг.

Кроме активных ингредиентов формулы I, и/или их физиологически приемлемых солей, и/или их пролекарств и веществ-носителей фармацевтические препараты могут содержать добавки, такие как, например, наполнители, дезинтегрирующие агенты, связывающие вещества, смазывающие вещества, смачивающие агенты, стабилизаторы, эмульгаторы,
 35 консерванты, подслащивающие вещества, красящие вещества, корригенты, ароматизаторы, загустители, разбавители, буферные вещества, растворители, солюбилизаторы, агенты для достижения эффекта депо, соли для изменения осмотического давления, агенты для получения покрытий или антиоксиданты. Они могут
 содержать также два или более соединений формулы I, и/или их физиологически
 40 переносимых солей, и/или их пролекарств. В случае содержания фармацевтическим
 препаратом двух или более соединений формулы I выбор индивидуальных соединений
 может быть целью при определенном общем фармакологическом профиле
 фармацевтического препарата. Например, очень сильнодействующее соединение с более
 короткой продолжительностью действия может быть комбинирован с длительно
 45 действующим соединением с более низкой активностью. Гибкость, допускаемая в
 отношении выбора заместителей в соединениях формулы I, позволяет значительно
 регулировать биологические и физико-химические свойства соединений и, таким образом,
 позволяет проводить отбор таких требуемых соединений. Кроме того, кроме, по меньшей
 мере, одного соединения формулы I, и/или физиологически переносимой соли, и/или его
 50 пролекарства фармацевтические препараты могут также содержать один или несколько
 других терапевтически или профилактически активных ингредиентов.

При применении соединений формулы I доза может варьировать в широких пределах и, что является обычным и известным лечащему врачу, должна быть подходящей для

отдельных состояний в каждом частном случае. Она зависит, например, от конкретного применяемого соединения, природы и тяжести заболевания, подвергаемого лечению, способа и схемы приема лекарственного средства, или от того, лечат ли острое или

хроническое состояние или проводят профилактику. Подходящую дозу можно установить с применением клинических подходов, хорошо известных в области медицины. В общем, суточная доза для достижения нужных результатов у взрослого пациента, массой приблизительно 75 кг, составляет от 0,01 мг/кг до 100 мг/кг, предпочтительно от 0,1 мг/кг до 50 мг/кг, в частности от 0,1 мг/кг до 10 мг/кг (в каждом случае в мг на кг массы тела). Суточная доза может быть разделена, особенно, в случае введения относительно больших количеств, на несколько частей, например, для 2, 3 или 4 введений. Как обычно, в зависимости от поведения индивидуума может быть необходимо изменить указанную суточную дозу в сторону увеличения или уменьшения.

Соединение формулы I можно также подходящим образом применять в качестве антикоагулянта вне организма индивидуума. Например, эффективное количество соединения изобретения может быть подвергнуто контакту со свежесобранной образцом крови для предотвращения коагуляции образца крови. Кроме того, соединение формулы I или его соль можно применять для диагностических целей, например при установлении диагнозов *in vitro*, и в качестве вспомогательного средства в биохимических исследованиях. Например, соединение формулы I можно применять в анализе для идентификации присутствия фактора Ха и/или фактора VIIa или для выделения фактора Ха и/или фактора VIIa по существу в очищенной форме. Соединение изобретения можно также метить, например, радиоактивным изотопом, и меченое соединение, связанное с фактором Ха и/или фактором VIIa, затем можно детектировать с использованием обычного способа, применимого для детектирования определенной метки. Так, соединение формулы I или его соль можно применять в качестве зонда для обнаружения местоположения или количественной активности фактора Ха и/или фактора VIIa *in vivo*, *in vitro* или *ex vivo*.

Кроме того, соединения формулы I можно применять в качестве промежуточных соединений синтеза для получения других соединений, в частности других фармацевтически активных ингредиентов, которые можно получить из соединений формулы I, например, введением заместителей или модификацией функциональных групп.

Общие синтетические последовательности получения соединений, используемых в настоящем изобретении, описаны в приведенных ниже примерах. При необходимости приведено описание как объяснения, так и действительной методики различных аспектов настоящего изобретения. Нижеследующие примеры предназначаются лишь для иллюстрации настоящего изобретения и не ограничивают его ни по объему, ни по существу. Специалисту в данной области будет очевидно, что для синтеза соединений настоящего изобретения можно использовать известные варианты условий и способов, описанных в примерах.

Понятно, что изменения, которые по существу не оказывают влияния на активность различных вариантов осуществления данного изобретения, включены в описываемое изобретения. Таким образом, нижеследующие примеры предназначены для иллюстрации, а не для ограничения настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

Когда в конечной стадии синтеза соединения использовали кислоту, такую как трифторуксусная кислота или уксусная кислота, например когда трифторуксусную кислоту использовали для удаления группы *t*Bu или когда соединение очищали хроматографией с использованием элюента, который содержал такую кислоту, в некоторых случаях, в зависимости от метода обработки, например деталей способа сушки замораживанием, соединение получали частично или полностью в форме соли используемой кислоты, например в форме соли уксусной кислоты или соли трифторуксусной кислоты, или соли хлористоводородной кислоты.

Используемые аббревиатуры:

трет-Бутил
2,2'-Бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил

*t*Bu
Binap

	Бис(оксо-3-оксазолидинил)фосфорилхлорид	BOP-Cl
	Дибензилиденацетон	dba
	Дихлорметан	ДХМ
	Дициклогексилкарбодиимид	DCC
5	Диэтилфосфорилцианид	DEPC
	Дифосфорилэтиламин	DIPEA
	4-Диметиламинопиридин	DMAP
	N,N-Диметилформаид	ДМФА
	Диметилсульфоксид	ДМСО
	1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен	DPPF
10	Гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния	HATU
	N-Бромсукцинимид	NBS
	N-Хлорсукцинимид	NCS
	N-Иодсукцинимид	NIS
	N-Этилморфолин	NEM
	Метанол	MeOH
15	Комнатная температура, 20°C-25°C	к.т.
	Насыщенный	насыщ.
	Тетрагидрофуран	ТГФ
	Трифторуксусная кислота	TFA
	Тетрафторборат О-((этоксикарбонил)цианометиленамино)-N,N,N',N'-тетраметилуруния	TOTU

20 Пример 1: (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

(i) трет-Бутиловый эфир (1-изопропилпиперидин-4-ил)карбаминовой кислоты

К раствору 5,0 г трет-бутилового эфира пиперидин-4-илкарбаминовой кислоты в 15 мл метанола добавляют 7,34 мл ацетона, 3,14 г Na(CN)BH₃ и 0,3 мл уксусной кислоты. После перемешивания в течение 16 ч при к.т. растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток распределяют между 30 мл воды и 30 мл этилацетата. Органический слой промывают насыщенным раствором Na₂CO₃, водой и затем сушат над Na₂SO₄. Растворитель удаляют при пониженном давлении, получая при этом продукт в виде белого твердого вещества.

30 Выход: 4,8 г. МС(ES⁺): m/e=243.

(ii) 1-Изопропилпиперидин-4-иламин

К 4,8 г трет-бутилового эфира (1-изопропилпиперидин-4-ил)карбаминовой кислоты в 15 мл метанола добавляют 20 мл раствора хлористоводородной кислоты в метаноле (8М) и смесь перемешивают в течение 16 ч. Удаление растворителя при пониженном давлении с последующим удалением остаточных летучих компонентов двукратным выпариванием совместно с толуолом дает продукт.

Выход: 5,42 г. МС(ES⁺): m/e=143.

(iii) (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

40 К раствору 300 мг 1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты в 3 мл ДМФА и 1 мл NEt₃ добавляют 398 мг гидрохлорида 1-изопропилпиперидин-4-иламина и 470 мг BOP-Cl и смесь перемешивают в течение 3 ч. Наконец, добавляют 3 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и смесь фильтруют через картридж chem elut®, элюируя этилацетатом. После удаления растворителя при пониженном давлении неочищенный продукт подвергают следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

45 Выход: 604 мг.

(iv) (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

50 К раствору 200 мг (1-изопропилпиперидин-4-ил)амида 1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты в 2 мл ДМФА при к.т. добавляют 227 мг Cs₂CO₃ и 194 мг 3-бромметил-5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол [полученный по адаптированной методике, описанной Ewing, William R.; Becker, Michael R.; Choi-Sledeski, Yong Mi; Pauls, Heinz W.; He, Wei; Condon, Stephen M.; Davis, Roderick S.; Hanney, Barbara A.; Spada, Alfred P.; Burns, Christopher J.; Jiang, John Z.; Li, Aiwen; Myers, Michael R.; Lau, Wan F.; Poli,

Gregory B; PCT Int. Appl. (2001), 460 pp. WO 0107436 A2] и смесь перемешивают в течение 16 ч. После добавления 5 мл воды смесь фильтруют через картридж chem elut®, элюируя этилацетатом. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток очищают препаративной ВЭЖХ (колонка с обращенной фазой C18, элюирование

5 градиентом смеси H₂O/MeCN с 0,1% TFA). Фракции, содержащие продукт, упаривают и лиофилизируют, получая при этом белое твердое вещество. Продукт получают в виде его трифторацетатной соли.

Выход: 29 мг. МС(ES⁺): m/e=484, спектр хлорпроизводного.

Пример 2: (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(4-хлорфенилкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

(i) 2-Бром-N-(4-хлорфенил)ацетамид

К раствору 5 г 4-хлорфениламина и 1,5 мл пиридина в 30 мл толуола при охлаждении льдом по каплям добавляют 8 г бромацетилбромида, растворенного в 10 мл толуола. Спустя 2 ч осадок выделяют фильтрованием и перекристаллизовывают из толуола,

15 получая при этом белое твердое вещество.

Выход: 10 г.

(ii) (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(4-хлорфенилкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

К раствору 200 мг (1-изопропилпиперидин-4-ил)амида 1Н-бензоимидазол-2-карбоновой

20 кислоты в 2 мл ДМФА при к.т. добавляют 227 мг Cs₂CO₃ и 173 мг 2-бром-N-(4-хлорфенил)ацетамида и смесь перемешивают в течение 16 ч. После добавления 5 мл воды смесь фильтруют через картридж chem elut®, элюируя этилацетатом. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток очищают препаративной ВЭЖХ (колонка с обращенной фазой C18, элюирование градиентом смеси H₂O/MeCN+0,1% TFA). Фракции,

25 содержащие продукт, упаривают и лиофилизируют, получая при этом белое твердое вещество. Продукт получают в виде его трифторацетатной соли.

Выход: 63 мг. МС(ES⁺): m/e=454, спектр хлорпроизводного.

Пример 3: (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

(i) 2-Бром-N-(5-хлорпиридин-2-ил)ацетамид

К раствору 5 г 5-хлорпиридин-2-иламина и 1,5 мл пиридина в 30 мл толуола добавляют по каплям при охлаждении льдом 8 г бромацетилбромида, растворенного в 10 мл толуола. Спустя 2 ч осадок выделяют фильтрованием и перекристаллизовывают из толуола,

35 получая при этом белое твердое вещество.

Выход: 12 г.

(ii) (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

К раствору 200 мг (1-изопропилпиперидин-4-ил)амида 1Н-бензоимидазол-2-карбоновой

40 кислоты в 2 мл ДМФА при к.т. добавляют 227 мг Cs₂CO₃ и 174 мг 2-бром-N-(5-хлорпиридин-2-ил)ацетамида и смесь перемешивают в течение 16 ч. После добавления 5 мл воды смесь фильтруют через картридж chem elut®, элюируя этилацетатом. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток очищают препаративной ВЭЖХ (колонка с обращенной фазой C18, элюирование градиентом смеси H₂O/MeCN+0,1% TFA). Фракции,

45 содержащие продукт, упаривают и лиофилизируют, получая при этом белое твердое вещество. Продукт получают в виде его трифторацетатной соли.

Выход: 34 мг. МС(ES⁺): m/e=455, спектр хлорпроизводного.

Пример 4: (1-Пиримидин-4-илпиперидин-4-ил)амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

(i) трет-Бутиловый эфир (1-пиримидин-4-илпиперидин-4-ил)карбаминовой кислоты

К раствору 395 мг трет-бутилового эфира [1-(2-хлорпиримидин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбаминовой кислоты в 10 мл этанола и 0,3 мл уксусной кислоты добавляют 20 мг Pd/C (10%) и смесь продувают аргоном в течение 10 мин. Затем смесь перемешивают в атмосфере водорода в течение 5 ч при к.т. После добавления 10 мл этилацетата

реакционную смесь фильтруют через рыхлый слой целита. Растворитель выпаривают при пониженном давлении и остаток дважды перегоняют вместе с толуолом, получая при этом продукт в виде белого твердого вещества.

Выход: 468 мг.

5 (ii) 1-Пиримидин-4-илпиперидин-4-иламин

К раствору 468 мг трет-бутилового эфира (1-пиримидин-4-илпиперидин-4-ил)карбаминовой кислоты в 2 мл DCM добавляют 2 мл TFA и смесь перемешивают в течение 2 ч при к.т. Затем добавляют 10 мл толуола и растворители удаляют при пониженном давлении. Остаток дважды перегоняют вместе с толуолом, получая при этом желтое масло. Продукт получают в виде его трифторацетатной соли.

Выход: 703 г.

(iii) (1-Пиримидин-4-илпиперидин-4-ил)амид 1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

К раствору 80 мг 1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты в 1 мл ДМФА и 0,2 мл NEt_3 добавляют 200 мг трифторацетата 1-пиримидин-4-илпиперидин-4-иламина и 125 мг BOP-Cl и смесь перемешивают в течение 3 ч. Наконец, добавляют 3 мл раствора насыщенного NaHCO_3 и смесь фильтруют через картридж chem elut®, элюируя этилацетатом. После удаления растворителя при пониженном давлении неочищенный продукт подвергают следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

Выход: 160 мг.

20 (iv) (1-Пиримидин-4-илпиперидин-4-ил)амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

К раствору 160 мг (1-пиримидин-4-илпиперидин-4-ил)амида 1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты в 2 мл ДМФА при к.т. добавляют 161 мг Cs_2CO_3 и 138 мг 3-бромметил-5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазола и смесь перемешивают в течение 16 ч. После добавления 5 мл воды смесь фильтруют через картридж chem elut®, элюируя этилацетатом. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток очищают препаративной ВЭЖХ (колонка с обращенной фазой C18, элюирование градиентом смеси $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}+0,1\%$ TFA). Фракции, содержащие продукт, упаривают и лиофилизуют, получая при этом белое твердое вещество. Продукт получают в виде его трифторацетатной соли.

30 Выход: 114 мг. МС(ES^+): m/e 520, спектр хлорпроизводного.

Пример 5: а) Метилловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты

б) Метилловый эфир 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты

35 (i) Метил-2-трихлорметил-1Н-бензоимидазол-5-карбоксилат

2,00 г (12,0 ммоль) метил-3,4-диаминобензоата растворяют в 50 мл концентрированной уксусной кислоты. Затем медленно добавляют 2,09 мл (1,4 экв.) метил-2,2,2-трихлорацетимидата и образовавшуюся смесь перемешивают при к.т. в течение 2 ч. Смесь разбавляют 100 мл толуола и растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток растворяют в дихлорметане и промывают один раз насыщенным раствором NaHCO_3 и один раз насыщенным раствором соли. Органический слой сушат над MgSO_4 и растворитель удаляют при пониженном давлении, получая при этом чистый метил-2-трихлорметил-1Н-бензоимидазол-5-карбоксилат в виде светло-коричневого аморфного твердого вещества.

45 Выход: 3,64 г. МС(ES^+): m/e 293, спектр хлорпроизводного.

(ii) Метилловый эфир 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты

500 мг (1,7 ммоль) метил-2-трихлорметил-1Н-бензоимидазол-5-карбоксилата добавляют к смеси 548 мг (1,8 экв.) дигидрохлорида 1-изопропилпиперидин-4-иламина и 1,43 г (10 экв.) NaHCO_3 в 15 мл ТГФ и 7,5 мл H_2O и смесь энергично перемешивают в течение 4 ч при к.т. Реакционную смесь разбавляют дихлорметаном и промывают насыщенным раствором NaHCO_3 и насыщенным раствором соли. Органический слой сушат над MgSO_4 и концентрируют. Препаративная ВЭЖХ (градиент смеси $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}+0,05\%$ муравьиной

кислоты) дает чистый метиловый эфир 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества.

Выход: 300 мг. МС(ES⁺): m/e=345.

(iii) а) Метиловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты

б) Метиловый эфир 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты

115 мг (0,33 ммоль) метилового эфира 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты растворяют в 10 мл ДМФА. Затем добавляют 69,2 мг (1,5 экв.) K₂CO₃ и 111,6 мг (1,2 экв.) 3-бромметил-5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазола и образовавшуюся смесь перемешивают в течение 2 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляют толуолом и дважды промывают насыщенным раствором NaHCO₃ и один раз насыщенным раствором соли, сушат над безводным MgSO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Препаративная ОФ-ВЭЖХ (градиент смеси CH₃CN/H₂O+0,05% муравьиной кислоты) дает смесь 6:4 обоих указанных в заголовке изомеров. Указанные изомеры могут быть разделены ОФ-ВЭЖХ с использованием хиральной неподвижной фазы и смеси гептана, этанола, метанола и диэтиламина в качестве растворителя. Структурное отнесение обоих изомеров достигают NOE-спектроскопией.

Выход метилового эфира 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты: 52 мг; МС(ES⁺): m/e=542, спектр хлорпроизводного.

Выход метилового эфира 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты: 34 мг; МС(ES⁺): m/e=542, спектр хлорпроизводного.

Пример 6: 1-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновая кислота

К суспензии 43,6 мг (0,080 ммоль) метилового эфира 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты в 4 мл MeOH добавляют 0,4 мл 1М водного раствора LiOH и образовавшуюся смесь перемешивают при 60°C в течение 5 ч. Смесь подкисляют добавлением 1М раствора HCl (pH≈2-3) и концентрируют при пониженном давлении. Конечная очистка препаративной ОФ-ВЭЖХ (градиент смеси CH₃CN/H₂O+0,05% муравьиной кислоты) дает чистую 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновую кислоту. Соответствующий дигидрохлорид получают обработкой продукта 0,1М раствором HCl с последующей лиофилизацией.

Выход: 43 мг. МС(ES⁺): m/e=528, спектр хлорпроизводного.

Пример 7: 3-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновая кислота

3-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновую кислоту получают, как описано в примере 6, из 20 мг (0,037 ммоль) метилового эфира 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты.

Выход: 18 мг. МС(ES⁺): m/e=528, спектр хлорпроизводного.

Пример 8: а) Метиловый эфир 1-[2-(5-хлортиофен-2-ил)тиазол-5-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты

б) Метиловый эфир 3-[2-(5-хлортиофен-2-ил)тиазол-5-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты

К раствору 80,0 мг (0,23 ммоль) метилового эфира 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты в 5 мл ДМФА добавляют 9,3 мг гидрида натрия (60% суспензия в минеральном масле). Смесь перемешивают в течение 30 мин при к.т. и затем добавляют 68,4 мг (0,23 ммоль) 5-бромметил-2-(5-хлортиофен-2-

ил)тиазола [получен по адаптированной методике, описанной Ewing, William R. et al.; PCT Int. Appl. (2001), 460 pp. WO 0107436 A2]. Спустя 1 ч добавляют еще 17,1 мг (0,25 экв.) 5-бромметил-2-(5-хлортиофен-2-ил)тиазола и реакционную смесь перемешивают в течение дополнительных 2 ч. Реакцию останавливают осторожным добавлением MeOH и

5 воды. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают препаративной ОФ-ВЭЖХ (градиент смеси $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} + 0,05\%$ муравьиной кислоты). Два изомера затем разделяют с использованием ОФ-ВЭЖХ на хиральной неподвижной фазе и смеси гептана, этанола, метанола и диэтиламина в качестве растворителя. Структурное отнесение обоих изомеров достигают NOE-спектроскопией.

10 Выход метилового эфира 1-[2-(5-хлортиофен-2-ил)тиазол-5-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты: 40 мг; МС (ES^+): $m/e=558$, спектр хлорпроизводного.

Выход метилового эфира 3-[2-(5-хлортиофен-2-ил)тиазол-5-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты: 26 мг; МС

15 (ES^+): $m/e=558$, спектр хлорпроизводного.

Пример 9: 1-[2-(5-Хлортиофен-2-ил)тиазол-5-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновая кислота

1-[2-(5-Хлортиофен-2-ил)тиазол-5-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновую кислоту получают по методике примера 6, исходя из 40 мг

20 (0,072 ммоль) метилового эфира 1-[2-(5-хлортиофен-2-ил)тиазол-5-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты. Указанное в заголовке соединение получают в виде его дигидрохлорида.

Выход: 23 мг. МС (ES^+): $m/e=544$, спектр хлорпроизводного.

Пример 10: 3-[2-(5-Хлортиофен-2-ил)тиазол-5-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновая кислота

25

3-[2-(5-Хлортиофен-2-ил)тиазол-5-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновую кислоту получают по методике примера 6, исходя из 26 мг

(0,047 ммоль) метилового эфира 3-[2-(5-хлортиофен-2-ил)тиазол-5-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты. Указанное

30 в заголовке соединение получают в виде его дигидрохлорида.

Выход: 19 мг. МС (ES^+): $m/e=544$, спектр хлорпроизводного.

Пример 11: а) Метилловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты

б) Метилловый эфир 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты

35

(i) Метил-2,3-диаминобензоат

3,0 г (15,3 ммоль) метил-2-амино-3-нитробензоата растворяют в 200 мл абс. MeOH. Из колбы с раствором откачивают воздух и колбу с раствором несколько раз продувают

40 аргоном. Добавляют 300 мг палладия на угле (10%), из колбы с раствором снова откачивают воздух и колбу несколько раз продувают аргоном. Наконец, аргон заменяют водородом (баллон, заполненный водородом) и смесь перемешивают в течение 4 ч при к.т. Реакционную смесь фильтруют через целит и остаток на фильтре промывают 150 мл метанола. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, получая при этом метил-

45 2,3-диаминобензоат в виде коричневого масла.

Выход: 2,53 г. МС (ES^+): $m/e=167$.

(ii) Метил-2-трихлорметил-1Н-бензоимидазол-4-карбоксилат

Метил-2-трихлорфенил-1Н-бензоимидазол-4-карбоксилат получают аналогично получению метил-2-трихлорметил-1Н-бензоимидазол-5-карбоксилата, как описано в

50 примере 5 i), исходя из 2,53 г (15,1 ммоль) метил-2,3-диаминобензоата.

Выход: 4,15 г. МС (ES^+): $m/e=293$, спектр хлорпроизводного.

(iii) Метилловый эфир 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты

Метилловый эфир 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-

карбоновой кислоты получают из 1,82 г (6,2 ммоль) метил-2-трихлорфенил-1Н-бензоимидазол-4-карбоксилата, как описано в примере 5 ii).

Выход: 1,10 г. МС (ES⁺): m/e 345.

iv) а) Метилловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты

б) Метилловый эфир 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты

Оба изомера получают по методике, аналогично описанной в примере 5 iii), исходя из 150,0 мг (0,44 ммоль) метилового эфира 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты и 145,6 мг (1,2 экв.) 3-бромметил-5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазола. В этом случае соотношение обоих изомеров составляет 3:1. Как описано в примере 5 iii), изомеры разделяют ОФ-ВЭЖХ с использованием хиральной неподвижной фазы и смеси гептана, этанола, метанола и диэтиламина. И в этом случае структурное отнесение обоих изомеров проводят NOE-спектроскопией.

Выход метилового эфира 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты: 105 мг; МС (ES⁺): m/e=542, спектр хлорпроизводного.

Выход метилового эфира 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты: 45 мг; МС (ES⁺): m/e=542, спектр хлорпроизводного.

Пример 12: 1-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновая кислота

1-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту получают из 60 мг (0,111 ммоль) метилового эфира 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты, как описано в примере 6. Указанное в заголовке соединение получают в виде его дигидрохлорида.

Выход: 34 мг. МС (ES⁺): m/e=528, спектр хлорпроизводного.

Пример 13: 3-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-4-карбоновая кислота

3-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту получают из 20 мг (0,037 ммоль) метилового эфира 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты, как описано в примере 6. Указанное в заголовке соединение получают в виде его дигидрохлорида.

Выход: 16 мг. МС (ES⁺): m/e=528, спектр хлорпроизводного.

Пример 14: (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-карбоновой кислоты

(i) Метилловый эфир 3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-карбоновой кислоты

1,76 г (9,16 ммоль) метилдихлорметоксиацетата добавляют к раствору 1,00 г (9,16 ммоль) 2,3-диаминопиридина в 40 мл метанола и раствор перемешивают при к.т. По каплям добавляют 1,85 г (18,32 ммоль) триэтиламина. После завершения добавления реакционную смесь перемешивают в течение 15 ч при 80°C. Реакция не завершается, что требует добавления еще 1,76 г метилдихлорметоксиацетата и 1,85 г триэтиламина. Реакционную смесь снова перемешивают в течение 8 ч при 80°C. Смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток обрабатывают последовательно диэтиловым эфиром и насыщенным раствором NaHCO₃ и затем промывают водой, получая при этом почти чистый метилловый эфир 3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 210 мг. МС (ES⁺): m/e=178.

(ii) Метилловый эфир 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-3Н-имидазо[4,5-b]

пиридин-2-карбоновой кислоты

100 мг (0,56 ммоль) метилового эфира 3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-карбоновой кислоты растворяют в 3 мл ДМФА. Добавляют 22,6 мг (0,56 ммоль) гидрида натрия (60% в минеральном масле) и смесь перемешивают 30 мин при к.т. Добавляют 157,2 мг (0,56 ммоль) 3-бромметил-5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазола и образовавшуюся смесь перемешивают в течение 1 ч при 80°C. Реакционную смесь охлаждают до к.т. и после добавления нескольких капель воды концентрируют при пониженном давлении. ВЭЖХ-МС-анализ показывает присутствие другого изомера (соотношение изомеров≈7:1).

Окончательная очистка препаративной ОФ-ВЭЖХ (градиент смеси $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}+0,05\%$ муравьиной кислоты) дает метиловый эфир 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-карбоновой кислоты в виде коричневого аморфного твердого вещества.

Выход: 203 мг. МС (ES^+): $m/e=375$, спектр хлорпроизводного.

(iii) 3-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-карбоновая кислота

175,0 мг (0,46 ммоль) метилового эфира 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-карбоновой кислоты добавляют к раствору 19,6 мг (0,82 ммоль) LiOH в 6 мл ТГФ и 2 мл H_2O . Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 60°C, охлаждают до к.т. и подкисляют (рН 2) добавлением полуконцентрированного раствора HCl . Осадок отфильтровывают и промывают водой, получая при этом чистую 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-карбоновую кислоту в виде коричневого кристаллического твердого вещества.

Выход: 150 мг. МС (ES^+): $m/e=361$, спектр хлорпроизводного.

(iv) (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-карбоновой кислоты

150,0 мг (0,41 ммоль) 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-карбоновой кислоты растворяют в 4 мл ДМФА. Затем добавляют 142 мкл DIPEA и 151,8 мг (0,41 ммоль) HATU и смесь перемешивают в течение 20 мин при к.т. Добавляют 74,3 мг (0,41 ммоль) гидрохлорида 1-изопропилпиперидин-4-иламина и еще 71 мкл DIPEA и образовавшуюся смесь перемешивают 3 ч при к.т. Концентрирование при пониженном давлении и окончательная очистка ОФ-ВЭЖХ (градиент смеси $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}+0,05\%$ муравьиной кислоты) дает чистый (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-карбоновой кислоты в виде светло-коричневого аморфного твердого вещества. Указанное в заголовке соединение получают в виде его гидрохлорида.

Выход: 17 мг. МС (ES^+): $m/e=485$, спектр хлорпроизводного.

Пример 15: Метиловый эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты

100,8 мг (0,29 ммоль) метилового эфира 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты растворяют в 6 мл ДМФА. Затем добавляют 60,6 мг (0,44 ммоль) K_2CO_3 и 87,5 мг (0,35 ммоль) 2-бром-N-(5-хлорпиридин-2-ил)ацетамида и образовавшуюся смесь перемешивают в течение 3 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляют 60 мл толуола и промывают насыщенным раствором NaHCO_3 и насыщенным раствором соли. Органический слой сушат над MgSO_4 и растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ (градиент смеси $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}+0,05\%$ муравьиной кислоты), получая при этом метиловый эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты в виде белого аморфного твердого вещества. Продукт получают в виде его гидроформата.

Выход: 106 мг. МС (ES^+): $m/e=513$, спектр хлорпроизводного.

Пример 16: 1-[(5-Хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновая кислота

30 мг (0,058 ммоль) метилового эфира 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты растворяют в 3 мл дихлорметана и охлаждают до 0°C. Осторожно добавляют 234 мкл 1М раствора BBr_3 (4 экв.) в дихлорметане и образовавшуюся смесь перемешивают при к.т. в течение 16 ч.

5 При охлаждении по каплям добавляют 3 мл воды с последующим добавлением 0,7 мл 1М раствора NaOH. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Очистка препаративной ВЭЖХ (градиент смеси $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}+0,05\%$ муравьиной кислоты) дает чистую 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту. Соответствующий дигидрохлорид получают
10 обработкой продукта 0,1М раствором HCl и последующей лиофилизацией.

Выход: 26 мг. МС (ES^+): $m/e=499$, спектр хлорпроизводного.

Пример 17: а) Метилловый эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты

б) Метилловый эфир 3-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты

15 102,3 мг (0,297 ммоль) метилового эфира 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты растворяют в 6 мл ДМФА. Затем добавляют 61,6 мг (0,446 ммоль) K_2CO_3 и 88,9 мг (0,356 ммоль) 2-бром-N-(5-хлорпиридин-2-ил)ацетамида и образовавшуюся смесь перемешивают в течение 2 ч при 80°C. Реакционную смесь
20 разбавляют 60 мл толуола и промывают насыщенным раствором NaHCO_3 и насыщенным раствором соли. Органический слой сушат над MgSO_4 и растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ (градиент смеси $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}+0,05\%$ муравьиной кислоты), получая при этом оба изомера, описанные в
25 заголовке, в соотношении 1,3:1. Оба изомера могут быть разделены ОФ-ВЭЖХ с использованием хиральной неподвижной фазы и смеси гептана, этанола и метанола в качестве растворителя. Структурное отнесение обоих изомеров достигают NOE-спектроскопией. Оба изомера преобразуют в их дигидрохлорид обработкой 0,1М раствором HCl и последующей лиофилизацией.

Выход метилового эфира 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты: 50 мг. МС (ES^+): $m/e=513$, спектр хлорпроизводного.

Выход метилового эфира 3-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты: 51 мг. МС (ES^+): $m/e=513$, спектр хлорпроизводного.

35 Пример 18: 1-[(5-Хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновая кислота

1-[(5-Хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновую кислоту получают по методике примера 16, исходя из 27,8 мг (0,047 ммоль) метилового эфира 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты. Указанное
40 в заголовке соединение получают в виде его дигидрохлорида.

Выход: 15 мг. МС (ES^+): $m/e=499$, спектр хлорпроизводного.

45 Пример 19: 3-[(5-Хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновая кислота

3-[(5-Хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновую кислоту получают по методике примера 16, исходя из 28 мг (0,048 ммоль) метилового эфира 3-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты. Указанное
50 в заголовке соединение получают в виде его дигидрохлорида.

Выход: 22 мг. МС (ES^+): $m/e=499$, спектр хлорпроизводного.

Пример 20: 1-Этоксикарбонилоксиэтиловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты

50 мг (0,08 ммоль) 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты растворяют в 3 мл ДМФА. Затем добавляют 27,6 мг (0,16 ммоль) KI, 46 мг (0,33 ммоль) K₂CO₃ и 45 мкл (0,32 ммоль) 1-хлорэтилэтилкарбоната и реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрируют и образовавшийся остаток очищают препаративной ВЭЖХ (градиент смеси CH₃CN/H₂O+0,05% муравьиной кислоты), получая при этом 1-этоксикарбонилоксиэтиловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты в виде белого аморфного твердого вещества. Соответствующий дигидрохлорид получают обработкой 0,1М раствором HCl и последующей лиофилизацией.

Выход: 46 мг. МС (ES⁺): m/e=644, спектр хлорпроизводного.

Пример 21: 1-Циклогексилоксикарбонилоксиэтиловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты

1-Циклогексилоксикарбонилоксиэтиловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты получают по адаптированной методике, описанной для примера 20, исходя из 50 мг (0,08 ммоль) 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты и 61 мкл (0,32 ммоль) циклогексил-1-хлорэтилкарбоната. Указанное в заголовке соединение получают в виде его дигидрохлорида.

Выход: 47 мг. МС (ES⁺): m/e=698, спектр хлорпроизводного.

Пример 22: 4-[(2-Гидроксиэтил)амид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2,4-дикарбоновой кислоты

30 мг (0,057 ммоль) 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты растворяют в 3 мл ДМФА. Затем добавляют 29 мкл (0,171 ммоль) DIPEA и 21,6 мг (0,057 ммоль) HATU. Спустя 30 мин добавляют 3,5 мкл (0,057 ммоль) 2-аминоэтанола и 10 мкл DIPEA и образовавшуюся смесь перемешивают при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют и остаток очищают препаративной ВЭЖХ (градиент смеси CH₃CN/H₂O+0,05% муравьиной кислоты). Указанное в заголовке соединение получают в виде его гидроформата в форме белого аморфного твердого вещества.

Выход: 29 мг. МС (ES⁺): m/e=571, спектр хлорпроизводного.

Пример 23: (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1Н-бензимидазол-2-карбоновой кислоты

(1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1Н-бензимидазол-2-карбоновой кислоты получают по методике примера 22, исходя из 50 мг (0,08 ммоль) 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензимидазол-4-карбоновой кислоты и 6,7 мг (0,09 ммоль) 3-гидроксиазетидина. Указанное в заголовке соединение получают в виде его гидроформата в форме белого аморфного твердого вещества.

Выход: 51 мг. МС (ES⁺): m/e=583, спектр хлорпроизводного.

Пример 24: 4-[(2-Гидроксиэтил)метиламид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2,4-дикарбоновой кислоты

4-[(2-Гидроксиэтил)метиламид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2,4-дикарбоновой кислоты получают по методике примера 22, исходя из 40 мг (0,067 ммоль) 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты и 5,6 мг (0,075 ммоль) N-метил-2-аминоэтанола. Указанное в заголовке соединение получают в виде его гидроформата в форме белого аморфного твердого вещества.

Выход: 35 мг. МС (ES⁺): m/e=585, спектр хлорпроизводного.

Пример 25: 5-[(2-Гидроксиэтил)метиламид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 1-[5-

(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2,5-дикарбоновой кислоты
 5-[(2-Гидроксиэтил)метиламид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2,5-дикарбоновой кислоты получают по методике примера 22, исходя из 50 мг (0,08 ммоль) 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты и 6,8 мг (0,09 ммоль) N-метил-2-аминоэтанола. Указанное в заголовке соединение получают в виде его гидроформиата в форме белого аморфного твердого вещества.

Выход: 43 мг. МС (ES⁺): m/e=585, спектр хлорпроизводного.

Пример 26: (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-5-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-5-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты получают по методике примера 22, исходя из 50 мг (0,08 ммоль) 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты и 6,7 мг (0,09 ммоль) 3-гидроксиазетидина. Указанное в заголовке соединение получают в виде его гидроформиата в форме белого аморфного твердого вещества.

Выход: 37 мг. МС (ES⁺): m/e=583, спектр хлорпроизводного.

Пример 27: 1-Этоксикарбонилоксиэтиловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты

1-Этоксикарбонилоксиэтиловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты получают по адаптированной методике, описанной для примера 20, исходя из 50 мг (0,08 ммоль) 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты и 45 мкл (0,32 ммоль) 1-хлорэтилэтилкарбоната. Указанное в заголовке соединение получают в виде его дигидрохлорида.

Выход: 57 мг. МС (ES⁺): m/e=644, спектр хлорпроизводного.

Пример 28: 1-Циклогексилоксикарбонилоксиэтиловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты

1-Циклогексилоксикарбонилоксиэтиловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты получают по адаптированной методике, описанной для примера 20, исходя из 50 мг (0,08 ммоль) 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты и 61 мкл (0,32 ммоль) циклогексил-1-хлорэтилкарбоната. Указанное в заголовке соединение получают в виде его дигидрохлорида.

Выход: 59 мг. МС (ES⁺): m/e=698, спектр хлорпроизводного.

Пример 29: а) (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-5-(2-гидроксиэтансульфонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

б) (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-6-(2-гидроксиэтансульфонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

(i) 2-(2-Трихлорметил-1Н-бензоимидазол-5-сульфонил)этанол

500 мг (2,31 ммоль) 3,4-диаминобензолсульфонилэтан-2-ола растворяют в 10 мл концентрированной уксусной кислоты. Медленно добавляют 0,4 мл (1,4 экв.) метил-2,2,2-трихлорацетимидата и образовавшуюся смесь перемешивают при к.т. в течение 4 ч. Смесь разбавляют 100 мл толуола и растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток промывают толуолом, фильтруют и сушат в вакууме, получая при этом коричневое кристаллическое твердое вещество, достаточно чистое для всех следующих реакций.

Выход: 680 мг. МС (ES⁺): m/e=345, спектр хлорпроизводного.

(ii) (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 5-(2-гидроксиэтансульфонил)-1Н-бензоимидазол-

2-карбоновой кислоты

360 мг (1,05 ммоль) 2-(2-трихлорметил-1Н-бензимидазол-5-сульфонил)этанола добавляют к смеси 225,4 мг (1,05 экв.) дигидрохлорида 1-изопропилпиперидин-4-иламина и 880 мг (10 экв.) NaHCO_3 в 6 мл ТГФ и 3 мл H_2O и смесь энергично перемешивают в течение 2 ч при к.т. Реакционную смесь разбавляют дихлорметаном и промывают насыщенным раствором NaHCO_3 и насыщенным раствором соли. Органический слой сушат над MgSO_4 и концентрируют. Полученный продукт является достаточно чистым для следующих реакций.

Выход: 207 мг. МС (ES^+): $m/e=395$.

(iii) а) (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-5-(2-гидроксиэтансульфонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

б) (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-6-(2-гидроксиэтансульфонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

126,2 мг (0,32 ммоль) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амида 5-(2-гидроксиэтансульфонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты растворяют в 10 мл ДМФ. Затем добавляют 48,6 мг (1,1 экв.) K_2CO_3 и 89,0 мг (1,0 экв.) 3-бромметил-5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазола и образовавшуюся смесь перемешивают в течение 3 ч при 55°C . Реакционную смесь разбавляют толуолом и дважды промывают насыщенным раствором NaHCO_3 и один раз насыщенным раствором соли, сушат над безводным MgSO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Препаративная ОФ-ВЭЖХ (градиент смеси $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}+0,05\%$ муравьиной кислоты) дает смесь 6:4 обоих указанных в заголовке изомеров. Эти изомеры можно разделить ОФ-ВЭЖХ с использованием хиральной неподвижной фазы и смеси гептана, этанола, метанола и диэтиламина в качестве растворителя. Структурное отнесение обоих изомеров достигают NOE-спектроскопией.

Выход (1-изопропилпиперидин-4-ил)амида 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-5-(2-гидроксиэтансульфонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты: 79 мг. МС (ES^+): $m/e=391$, спектр хлорпроизводного.

Выход (1-изопропилпиперидин-4-ил)амида 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-6-(2-гидроксиэтансульфонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты: 59 мг.

МС (ES^+): $m/e=391$, спектр хлорпроизводного.

Пример 30: 4-[(2-Гидроксиэтил)амид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 1-[(5-хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2,4-дикарбоновой кислоты

4-[(2-Гидроксиэтил)амид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 1-[(5-хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2,4-дикарбоновой кислоты получают по методике примера 22, исходя из 40 мг (0,08 ммоль) 1-[(5-хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты и 5,4 мг (0,088 ммоль) 2-аминоэтанола. Указанное в заголовке соединение получают в виде его гидроформата в форме белого аморфного твердого вещества.

Выход: 34 мг. МС (ES^+): $m/e=542$, спектр хлорпроизводного.

Пример 31: 4-[(2-Гидроксиэтил)метиламид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 1-[(5-хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2,4-дикарбоновой кислоты

4-[(2-Гидроксиэтил)метиламид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 1-[(5-хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2,4-дикарбоновой кислоты получают по методике примера 22, исходя из 50 мг (0,10 ммоль) 1-[(5-хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты и 8,3 мг (0,11 ммоль) N-метил-2-аминоэтанола. Указанное в заголовке соединение получают в виде его гидроформата в форме белого аморфного твердого вещества.

Выход: 30 мг. МС (ES^+): $m/e=556$, спектр хлорпроизводного.

Пример 32: (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

(1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты получают по методике примера 22, исходя из 50 мг (0,10 ммоль) 1-[(5-хлорпиперидин-2-

илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты и 8,1 мг (0,11 ммоль) 3-гидроксиазетидина. Указанное в заголовке соединение получают в виде его гидроформата в форме белого аморфного твердого вещества.

5 Выход: 28 мг. МС (ES⁺): m/e=554, спектр хлорпроизводного.

Пример 33: 1-Этоксикарбонилоксиэтиловый эфир 1-[(5-хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты

10 1-Этоксикарбонилоксиэтиловый эфир 1-[(5-хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты получают по методике примера 20, исходя из 50 мг (0,10 ммоль) 1-[(5-хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты и 61,2 мг (0,401 ммоль) 1-хлорэтилэтилкарбоната. Указанное в заголовке соединение получают в виде его гидроформата в форме белого аморфного

15 твердого вещества. Выход: 38 мг. МС (ES⁺): m/e=615, спектр хлорпроизводного.

Пример 34: 1-Циклогексилоксикарбонилоксиэтиловый эфир 1-[(5-хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты

20 1-Циклогексилоксикарбонилоксиэтиловый эфир 1-[(5-хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты получают по методике примера 20, исходя из 50 мг (0,10 ммоль) 1-[(5-хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты и 82,8 мг (0,401 ммоль) циклогексил-1-хлорэтилкарбоната. Указанное в заголовке соединение получают в виде его гидроформата в форме белого аморфного твердого вещества.

25 Выход: 46 мг. МС (ES⁺): m/e=669, спектр хлорпроизводного.

Пример 35: [4-(3-Оксоморфолин-4-ил)фенил]амид 1-[(5-хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

30 (i) 4-(4-Нитрофенил)морфолин

Смесь 24,5 г морфолина и 13,3 г 1-фтор-4-нитробензола в 30 мл ДМСО нагревают до 100°C в течение 4 ч. Полученный раствор выливают в 300 мл воды и образовавшийся осадок отделяют фильтрованием, получая при этом ярко-желтый кристаллический продукт, который сушат при пониженном давлении. Выход: 19,7 г.

35 (ii) 4-(4-Нитрофенил)морфолин-3-он

К раствору 10 г 4-(4-нитрофенил)морфолина в 200 мл DCM осторожно добавляют при к.т. 32 мг хлорида бензилтриэтиламмония и 22,7 г перманганата калия (325 меш). После перемешивания в течение 1 ч при к.т. реакционную смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 10 ч. Затем при охлаждении и энергичном перемешивании добавляют 95 г Na₂SO₃ в 450 мл воды. Смесь фильтруют через рыхлый слой целита и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Желтое твердое вещество перемешивают с 250 мл воды и осажденный продукт отделяют фильтрованием. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле при элюировании градиентом смеси DCM/MeOH 100%→50%. Фракции, содержащие продукт, объединяют и

45 растворитель выпаривают при пониженном давлении. Выход: 2,6 г.

(iii) 4-(4-Аминофенил)морфолин-3-он

К раствору 2,6 г 4-(4-нитрофенил)морфолин-3-она в 350 мл этилацетата и 17 мл этанола добавляют 13,2 г дигидрата SnCl₂ и реакционную смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем, после охлаждения до к.т., смесь перемешивают в течение 16 ч. Осажденный продукт отделяют фильтрованием, он является достаточно чистым для следующей стадии реакции. Выход: 2,07 г.

50 (iv) [4-(3-Оксоморфолин-4-ил)фенил]амид 1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

К раствору 100 мг 1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты и 118 мг 4-(4-

аминофенил)морфолин-3-она в 2 мл DCM добавляют 157 мг BOP-Cl и 0,3 мл NEt₃ и смесь перемешивают в течение 16 ч при к.т. Затем, после разбавления реакционной смеси 20 мл воды осажденный продукт отделяют фильтрованием. Неочищенный продукт подвергают следующей стадии реакции без дополнительной очистки. Выход: 122 мг.

- 5 (v) [4-(3-Оксоморфолин-4-ил)фенил]амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

К раствору 50 мг [4-(3-оксоморфолин-4-ил)фенил]амида 1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты в 2 мл ДМФА при к.т. добавляют 49 мг Cs₂CO₃ и 37 мг 2-бром-N-(5-хлорпиридин-2-ил)ацетамида и реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч. Затем
10 при к.т. добавляют дополнительные 20 мг Cs₂CO₃ и 30 мг 2-бром-N-(5-хлорпиридин-2-ил)ацетамида и реакционную смесь перемешивают в течение дополнительных 2 ч. Реакционную смесь разбавляют 20 мл воды и осажденный продукт отделяют фильтрованием. Продукт растворяют в 3 мл разбавленной HCl и лиофилизируют, получая при этом белое твердое вещество. Продукт получают в виде его гидрохлорида.

15 Выход: 128 мг. МС (ES⁺): m/e=505, спектр хлорпроизводного.

Пример 36: Метилловый эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-[4-(3-оксоморфолин-4-ил)фенилкарбамоил]-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты

(1) Метилловый эфир 2-[4-(3-оксоморфолин-4-ил)фенилкарбамоил]-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты

20 Раствор 69,4 мг (0,236 ммоль) метил-2-трихлорметил-1Н-бензоимидазол-4-карбоксилата в 2 мл ТГФ медленно добавляют к смеси, содержащей 50 мг (0,26 ммоль) 4-(4-аминофенил)морфолин-3-она, 220 мг (2,62 ммоль) NaHCO₃, 8 мл ТГФ и 3 мл H₂O. Смесь энергично перемешивают в течение 3 ч при к.т., разбавляют 50 мл CH₂Cl₂ и промывают 30 мл насыщенного раствора NaHCO₃. Водный раствор экстрагируют 50 мл CH₂Cl₂,
25 объединенные органические слои сушат над MgSO₄ и концентрируют при пониженном давлении, получая при этом коричневое твердое вещество, которое является достаточно чистым для последующих реакций.

Выход: 72 мг. МС (ES⁺): m/e=395.

(ii) Метилловый эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-[4-(3-оксоморфолин-4-ил)фенилкарбамоил]-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты

30 72,0 мг (0,183 ммоль) метилового эфира 2-[4-(3-оксоморфолин-4-ил)фенилкарбамоил]-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты растворяют в 7 мл ДМФА. Последовательно добавляют 37,8 мг (0,274 ммоль) K₂CO₃ и 54,6 мг (0,219 ммоль) 2-бром-N-(5-хлорпиридин-2-ил)ацетамида и образовавшуюся смесь перемешивают в течение 4 ч при 80°C. Смесь
35 разбавляют 200 мл толуола и промывают 50 мл насыщенного раствора NaHCO₃. Продукт не является полностью растворимым в толуоле, поэтому нужно добавить этилацетат. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным MgSO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ (градиент смеси CH₃CN/H₂O+0,05% муравьиной кислоты), получая при этом метилловый
40 эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-[4-(3-оксоморфолин-4-ил)фенилкарбамоил]-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты в виде светло-коричневого аморфного твердого вещества.

Выход: 46 мг. МС (ES⁺): m/e=563, спектр хлорпроизводного.

45 Пример 37: [4-(4-Оксо-4Н-пиридин-1-ил)фенил]амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

(i) 1-(4-Нитрофенил)-1Н-пиридин-4-он

Смесь 10,1 г пиридин-4-ола и 10 г 1-фтор-4-нитробензола и 46,1 г Cs₂CO₃ в 30 мл ДМФА перемешивают при к.т. в течение 2 ч. Полученный раствор выливают в 300 мл воды и образовавшийся осадок выделяют фильтрованием, получая при этом ярко-желтый
50 кристаллический продукт, который сушат при пониженном давлении. Выход: 11,2 г.

(ii) 1-(4-Аминофенил)-1Н-пиридин-4-он

К раствору 10 г 1-(4-нитрофенил)-1Н-пиридин-4-она в 510 мл этилацетата и 26 мл этанола добавляют 52,1 г дигидрата SnCl₂ и реакционную смесь нагревают при кипении с

обратным холодильником в течение 6 ч. Затем, после охлаждения до к.т., растворители удаляют при пониженном давлении. Остаток растворяют в 100 мл водного раствора NaHCO_3 и добавляют 200 мл этилацетата. Неорганический осадок отфильтровывают и твердые вещества промывают этилацетатом. После отделения органического слоя водный

5 слой фильтрата экстрагируют этилацетатом (2×100 мл) и DCM (3×150 мл). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 и растворители удаляют при пониженном давлении. Оставшийся продукт является достаточно чистым для следующей стадии реакции. Выход: 6 г.

(iii) 2-Трихлорметил-1Н-бензоимидазол

10 К раствору 10 г бензол-1,2-диамина в 250 мл уксусной кислоты при к.т. по каплям добавляют 22,8 г метилового эфира 2,2,2-трихлорацетимидовой кислоты. Спустя 2 ч добавляет 500 мл толуола и растворители удаляют при пониженном давлении. Остаток дополнительно совместно перегоняют два раза с толуолом. После сушки при пониженном давлении продукт является достаточно чистым для следующей стадии реакции. Выход: 25

15 г.

(iv) [4-(4-Оксо-4Н-пиридин-1-ил)фенил]амид 1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

Раствор 769 мг 2-трихлорметил-1Н-бензоимидазола в 10 мл ТГФ медленно добавляют к смеси, содержащей 304 мг 1-(4-аминофенил)-1Н-пиридин-4-она, 1,3 г NaHCO_3 , 40 мл ТГФ и 15 мл H_2O . Смесь энергично перемешивают в течение 3 ч при к.т., разбавляют 200 мл

20 CH_2Cl_2 и промывают 40 мл насыщенного раствора NaHCO_3 . Водный раствор экстрагируют CH_2Cl_2 (3×200 мл), объединенные органические слои сушат над MgSO_4 и концентрируют при пониженном давлении, получая при этом коричневое твердое вещество, которое является достаточно чистым для последующих реакций. Выход: 598 мг.

(v) [4-(4-Оксо-4Н-пиридин-1-ил)фенил]амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

К раствору 192 мг [4-(4-оксо-4Н-пиридин-1-ил)фенил]амида 1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты в 10 мл ДМФА при к.т. добавляют 120 мг K_2CO_3 и 194 мг 3-бромметил-5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазола и смесь нагревают в течение 2 ч при 70°C . После добавления 30 мл воды смесь экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). После сушки

30 объединенных органических фаз над Na_2SO_4 растворители удаляют при пониженном давлении и остаток очищают препаративной ВЭЖХ (колонка с обращенной фазой C18, элюирование градиентом смеси $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ с 0,1% TFA). Фракции, содержащие продукт, выпаривают и лиофилизуют, получая при этом белое твердое вещество. Продукт получают в виде его трифторацетатной соли.

35 Выход: 70 мг. МС (ES^+): $m/e=528$, спектр хлорпроизводного.

Пример 38: [4-[4-Оксо-4Н-пиридин-1-ил)фенил]амид 1-(3-метоксибензил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получают аналогично примеру 37 с тем отличием, что 1-бромметил-3-метоксибензол используют вместо 3-бромметил-5-(5-хлортиофен-2-

40 ил)изоксазола на стадии алкилирования. МС (ES^+): $m/e=451$.

Пример 39: [4-[4-Оксо-4Н-пиридин-1-ил)фенил]амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получают аналогично примеру 37 с тем отличием, что 2-бром-N-(5-хлорпиридин-2-ил)ацетамид используют вместо 3-бромметил-5-(5-хлортиофен-

45 2-ил)изоксазола на стадии алкилирования. МС (ES^+): $m/e=499$ спектр хлорпроизводного.

Пример 40: (8-Метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)амид 1-[5-[5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получают аналогично примеру 37 с тем отличием, что гидрохлорид 8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламина используют вместо 1-(4-

50 аминофенил)-1Н-пиридин-4-она на стадии (iv). МС (ES^+): $m/e=482$, спектр хлорпроизводного.

Пример 41: [4-(2,4-Диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил)фенил]амид 1-[5-[5-

хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

(i) 1-(4-Нитрофенил)-1Н-пиримидин-2,4-дион

Смесь 3,5 г 1Н-пиримидин-2,4-диона и 3 г 1-фтор-4-нитробензола и 13,8 г Cs_2CO_3 в 60 мл ДМФА нагревают до 80°C в течение 12 ч. Полученный раствор выливают в 200 мл воды и образовавшийся осадок отделяют фильтрованием, получая при этом ярко-желтый кристаллический продукт, который сушат при пониженном давлении. Выход: 2,6 г

(ii) 1-(4-Аминофенил)-1Н-пиримидин-2,4-дион

В раствор 1,4 г 1-(4-нитрофенил)-1Н-пиримидин-2,4-диона в 120 мл MeOH вводят 15 г никеля Ренея (промыт три раза MeOH) в атмосфере азота. Затем добавляют 15 мл 7М раствора NH_3 в MeOH. Атмосферу азота заменяют атмосферой водорода и смесь гидрируют при нормальном давлении при к.т. Спустя 2 ч реакционную смесь фильтруют через рыхлый слой целита. Растворители удаляют при пониженном давлении и остаток подвергают следующей стадии реакции без дополнительной очистки. Выход: 502 мг.

(iii) [4-(2,4-Диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил)фенил]амид 1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получают аналогично стадии (iv) примера 37 с тем отличием, что 1-(4-аминофенил)-1Н-пиримидин-2,4-дион используют вместо 1-(4-аминофенил)-1Н-пиридин-4-она. МС (ES^+): $m/e=348$.

(iv) [4-(2,4-Диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил)фенил]амид 1-[5-[5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получают аналогично стадии (iv) примера 37 с тем отличием, что [4-(2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил)фенил]амид 1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты используют вместо [4-(4-оксо-4Н-пиридин-1-ил)фенил]амида 1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты. МС (ES^+): $m/e=545$, спектр хлорпроизводного.

Пример 42: [4-(2-Оксооксазолидин-3-ил)фенил]амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получают аналогично примеру 41 с тем отличием, что оксазолидин-2-он используют вместо 1Н-пиримидин-2,4-диона на стадии (i). МС (ES^+): $m/e=520$, спектр хлорпроизводного.

Пример 43: [4-(2-Оксооксазолидин-3-ил)фенил]амид 1-[[5-хлорпиридин-2-илкарбамоил]метил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получают аналогично примеру 41 с тем отличием, что оксазолидин-2-он и 2-бром-N-(5-хлорпиридин-2-ил)ацетамид используют вместо 1Н-пиримидин-2,4-диона (стадия (i)) и 3-бромметил-5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазола (стадия (iv)). МС (ES^+): $m/e=490$, спектр хлорпроизводного.

Пример 44: [4-(2,4-Диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил)фенил]амид 1-[[5-хлорпиридин-2-илкарбамоил]метил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получают аналогично примеру 41 с тем отличием, что 2-бром-N-(5-хлорпиридин-2-ил)ацетамид используют вместо 3-бромметил-5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазола на стадии алкилирования. МС (ES^+): $m/e=516$, спектр хлорпроизводного.

Пример 45: [4-(4-Оксопиперидин-1-ил)фенил]амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получают аналогично примеру 41 с тем отличием, что гидрохлорид пиперидин-4-она используют вместо 1Н-пиримидин-2,4-диона на стадии (i). МС (ES^+): $m/e=532$, спектр хлорпроизводного.

Пример 46: [4-(1,1-Диоксо-1λ6-тиоморфолин-4-ил)фенил]амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

(i) трет-Бутиловый эфир [4-(1,1-диоксо-1λ6-тиоморфолин-4-ил)фенил]карбаминовой кислоты

Раствор 408 мг трет-бутилового эфира (4-аминофенил)карбаминовой кислоты и 254 мг этенсульфонилэтена в 4 мл EtOH нагревают в течение 30 мин при 140°C при

микроволновом облучении (100 Вт, аппарат CEM Discover). Затем, после охлаждения до к.т., растворители удаляют при пониженном давлении и остаток сушат в вакууме. Неочищенный продукт подвергают следующей стадии реакции. Выход: 0,64 г.

(ii) 4-(1,1-Диоксо-1λ6-тиоморфолин-4-ил)фениламин

5 Раствору 640 мг трет-бутилового эфира [4-(1,1-диоксо-1λ6-тиоморфолин-4-ил)фенил] карбаминовой кислоты в 30 мл DCM и 30 мл TFA дают возможность стоять в течение 16 ч при к.т. Затем, после добавления 100 мл толуола, растворители удаляют при пониженном давлении и остаток сушат в вакууме. Продукт получают в виде его трифторацетата. Выход: 0,44 г.

10 (iii) [4-(1,1-Диоксо-1λ6-тиоморфолин-4-ил)фенил]амид 1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получают аналогично стадии (iv) примера 37 с тем различием, что 14-(1,1-диоксо-1λ6-тиоморфолин-4-ил)фениламин используют вместо 1-(4-аминофенил)-1Н-пиридин-4-она.

15 (iv) [4-(1,1-Диоксо-1λ6-тиоморфолин-4-ил)фенил]амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получают аналогично стадии (v) примера 37 с тем различием, что [4-(1,1-диоксо-1λ6-тиоморфолин-4-ил)фенил]амид 1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты используют вместо [4-(4-оксо-4Н-пиридин-1-ил)фенил]амида 1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты. МС (ES⁺): m/e=568, спектр хлорпроизводного.

20 Пример 47: [4-(1,1-Диоксо-1λ6-тиоморфолин-4-ил)фенил]амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получают аналогично примеру 46 с тем различием, что 2-бром-N-(5-хлорпиридин-2-ил)ацетамид используют вместо 3-бромметил-5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазола (стадия (iv)). МС (ES⁺): m/e=500, спектр хлорпроизводного.

Пример 48: [4-(2-Оксо-2Н-пиразин-1-ил)фенил]амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

(1) 1-(4-Нитрофенил)-1Н-пиразин-2-он

30 Смесь 632 мг пиразин-2-олата натрия и 720 мг 1-фтор-4-нитробензола и 3,3 г Cs₂CO₃ в 13 мл ДМФА нагревают до 35°C в течение 6 ч. Полученный раствор выливают в 300 мл воды и образовавшийся осадок отделяют фильтрованием, получая при этом ярко-желтый кристаллический продукт, который сушат при пониженном давлении. Выход: 545 мг.

(ii) 1-(4-Аминофенил)-1Н-пиразин-2-он

35 К раствору 520 мг 1-(4-нитрофенил)-1Н-пиразин-2-она в 26 мл этилацетата и 1,3 мл этанола добавляют 2,7 г дигидрата SnCl₂ и реакционную смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 6 ч. Затем, после охлаждения до к.т., смесь перемешивают в течение 16 ч. Осажденный продукт отделяют фильтрованием, он является достаточно чистым для следующей стадии реакции. Выход: 450 мг.

40 (iii) [4-(2-Оксо-2Н-пиразин-1-ил)фенил]амид 1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получают аналогично стадии (iv) примера 37 с тем различием, что 1-(4-аминофенил)-1Н-пиразин-2-он используют вместо 1-(4-аминофенил)-1Н-пиридин-4-она. Выход: 513 мг.

45 (iv) [4-(2-Оксо-2Н-пиразин-1-ил)фенил]амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получают аналогично стадии (v) примера 37 с тем различием, что [4-(2-оксо-2Н-пиразин-1-ил)фенил]амид 1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты используют вместо [4-(4-оксо-4Н-пиридин-1-ил)фенил]амида 1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты. МС (ES⁺): m/e=529, спектр хлорпроизводного.

50 Пример 49: [4-(2-Оксо-2Н-пиразин-1-ил)фенил]амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получают аналогично примеру 48 с тем отличием, что 2-бром-N-(5-хлорпиридин-2-ил)ацетамид используют вместо 3-бромметил-5-(5-хлортиофен-

2-ил)изоксазола. МС (ES⁺): m/e=500, спектр хлорпроизводного.

Пример 50: [4-(2-Оксопиперазин-1-ил)фенил]амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

(i) 1-(4-Аминофенил)пиперазин-2-он

5 К раствору 670 мг 1-(4-нитрофенил)-1Н-пиперазин-2-она в 100 мл MeOH добавляют 8 г никеля Ренея (промыт три раза MeOH) в атмосфере азота. Затем добавляют 10 мл 7М раствора NH₃ в MeOH. Атмосферу азота заменяют атмосферой водорода и смесь гидрируют при нормальном давлении при к.т. Спустя 2 ч реакционную смесь фильтруют через рыхлый слой целита. Растворители удаляют при пониженном давлении и остаток

10 подвергают следующей стадии реакции без дополнительной очистки. Выход: 464 мг.

(ii) трет-Бутиловый эфир 4-(4-аминофенил)-3-оксопиперазин-1-карбоновой кислоты

К раствору 464 мг 1-(4-аминофенил)пиперазин-2-она и 30 мг DMAP в 15 мл ацетонитрила при к.т. добавляют 794 мг ди-трет-бутилдикарбоната. Спустя 2 ч растворители удаляют при пониженном давлении и остаток растворяют в 200 мл

15 этилацетата. Органическую фазу промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ и растворитель удаляют при пониженном давлении. Выход: 547 мг.

(iii) трет-Бутиловый эфир 4-{4-[(1Н-бензоимидазол-2-карбонил)амино]фенил}-3-оксопиперазин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получают аналогично стадии (iv) примера 37 с тем

20 отличием, что трет-бутиловый эфир 4-(4-аминофенил)-3-оксопиперазин-1-карбоновой кислоты используют вместо 1-(4-аминофенил)-1Н-пиперидин-4-она. Выход: 160 мг.

(iv) трет-Бутиловый эфир 4-[4-({1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2-карбонил}амино)фенил]-3-оксопиперазин-1-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получают аналогично стадии (v) примера 37 с тем

25 отличием, что трет-бутиловый эфир 4-{4-[(1Н-бензоимидазол-2-карбонил)амино]фенил}-3-оксопиперазин-1-карбоновой кислоты используют вместо [4-(4-оксо-4Н-пиперидин-1-ил)фенил]амида 1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты. МС (ES⁺): m/e=633, спектр хлорпроизводного.

(v) [4-(2-Оксопиперазин-1-ил)фенил]амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

30 Раствору 150 мг трет-бутилового эфира 4-[4-({1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2-карбонил}амино)фенил]-3-оксопиперазин-1-карбоновой кислоты в 30 мл DCM и 10 мл TFA дают возможность стоять в течение 16 ч при к.т. Затем, после добавления 100 мл толуола, растворители удаляют при пониженном

35 давлении и остаток очищают препаративной ВЭЖХ (колонка с обращенной фазой C18, элюирование градиентом смеси H₂O/MeCN с 0,1% TFA). Фракции, содержащие продукт, выпаривают и лиофилизуют, получая при этом белое твердое вещество. Продукт получают в виде его трифторацетатной соли.

Выход: 84 мг. МС (ES⁺): m/e=533, спектр хлорпроизводного.

40 Пример 51: [4-(2-Оксо-2Н-пиперазин-1-ил)фенил]амид 1-[(5-хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получают аналогично примеру 50 с тем отличием, что 2-бром-N-(5-хлорпиперидин-2-ил)ацетамид используют вместо 3-бромметил-5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазола. МС (ES⁺): m/e=504, спектр хлорпроизводного.

45 Пример 52: [4-(3-Оксоморфолин-4-ил)фенил]амид 1-[(5-хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-4-(2-метоксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

(i) 2-(2-Метоксиэтокси)-6-нитрофениламид

Раствор 5 г 2-амино-3-нитрофенола, 4,5 г 1-бром-2-метоксиэтана, 4,4 г K₂CO₃ в 50 мл ДМФА нагревают до 60°C в течение 16 ч. Затем добавляют 50 мл воды и смесь

50 экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои сушат над MgSO₄ и растворители удаляют при пониженном давлении. Остающийся продукт является достаточно чистым для следующей стадии реакции. Выход: 5,8 г.

(ii) 3-(2-Метоксиэтокси)бензол-1,2-диамин

К раствору 1 г 2-(2-метоксиэтокси)-6-нитрофениламина в 10 мл этилацетата и 3 мл этанола добавляют 4,4 г дигидрата SnCl_2 и реакционную смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 6 ч. Затем, после охлаждения, добавляют 50 мл 2М NaOH и неорганический остаток отфильтровывают и обильно промывают этилацетатом.

5 Фильтрат экстрагируют этилацетатом (3×100 мл), объединенные органические слои сушат над MgSO_4 и растворители удаляют при пониженном давлении. Оставшийся продукт является достаточно чистым для следующей стадии реакции. Выход: 640 мг.

(iii) 4-(2-Метоксиэтокси)-2-трихлорметил-1Н-бензоимидазол

10 Указанное в заголовке соединение получают аналогично стадии (iii) примера 37 с тем отличием, что 3-(2-метоксиэтокси)бензол-1,2-диамин используют вместо бензол-1,2-диамина.

(iv) [4-(3-Оксоморфолин-4-ил)фенил]амид 4-(2-метоксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

15 Указанное в заголовке соединение получают аналогично стадии (iv) примера 37 с тем отличием, что 4-(2-метоксиэтокси)-2-трихлорметил-1Н-бензоимидазол используют вместо 2-трихлорметил-1Н-бензоимидазола. МС (ES^+): $m/e=411$.

(v) [4-(3-Оксоморфолин-4-ил)фенил]амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-(2-метоксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

20 указанное в заголовке соединение получают аналогично стадии (v) примера 35 с тем отличием, что [4-(3-оксоморфолин-4-ил)фенил]амид 4-(2-метоксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты используют вместо [4-(3-оксоморфолин-4-ил)фенил]амида 1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты. МС (ES^+): $m/e=579$, спектр хлорпроизводного.

25 Пример 53: 1-[(5-Хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-[4-(3-оксоморфолин-4-ил)фенилкарбамоил]-1Н-бензоимидазол-4-карбоновая кислота

127 мг (0,20 ммоль) метилового эфира 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-[4-(3-оксоморфолин-4-ил)фенилкарбамоил]-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты растворяют в 15 мл CH_2Cl_2 . При 0°C добавляют 1,8 мл (1,8 ммоль) 1М раствора VBr_3 . Реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч при к.т. Вследствие неполного преобразования добавляют дополнительные 0,9 мл (0,9 ммоль) 1М раствора VBr_3 . После перемешивания в течение 24 ч при к.т. реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ (градиент смеси $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}+0,05\%$ муравьиной кислоты). 1-[(5-Хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-[4-(3-оксоморфолин-4-ил)фенилкарбамоил]-1Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту получают в виде светло-коричневого аморфного твердого вещества.

Выход: 73 мг. МС (ES^+): $m/e=549$, спектр хлорпроизводного.

Пример 54: (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-5-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

40 (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-5-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты получают по методике примера 22, исходя из 50 мг (0,10 ммоль) 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты и 8,1 мг (0,11 ммоль) 3-гидроксиазетидина. Указанное в заголовке соединение получают в виде его формиата в форме белого аморфного твердого вещества.

45 Выход: 10 мг. МС (ES^+): $m/e=552$, спектр хлорпроизводного.

Пример 55: (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-6-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

50 (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-6-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты получают по методике примера 22, исходя из 50 мг (0,10 ммоль) 3-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты и 8,1 мг (0,11 ммоль) 3-гидроксиазетидина. Указанное в заголовке соединение получают в виде его формиата в форме белого аморфного твердого вещества.

Выход: 27 мг. МС (ES⁺): m/e=552, спектр хлорпроизводного.

Пример 56: 5-[(2-Гидроксиэтил)амид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2,5-дикарбоновой кислоты

5-[(2-Гидроксиэтил)амид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2,5-дикарбоновой кислоты получают по методике примера 22, исходя из 50 мг (0,10 ммоль) 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты и 6,8 мг (0,11 ммоль) 2-аминоэтанола. Указанное в заголовке соединение получают в виде его формиата в форме белого аморфного твердого вещества.

Выход: 4 мг. МС (ES⁺): m/e=542, спектр хлорпроизводного.

Пример 57: 5-[(2-Гидроксиэтил)амид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 3-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-3Н-бензоимидазол-2,5-дикарбоновой кислоты

5-[(2-Гидроксиэтил)амид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 3-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-3Н-бензоимидазол-2,5-дикарбоновой кислоты получают по методике примера 22, исходя из 50 мг (0,10 ммоль) 3-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты и 6,7 мг (0,11 ммоль) 2-аминоэтанола. Указанное в заголовке соединение получают в виде его формиата в форме белого аморфного твердого вещества.

Выход: 18 мг. МС (ES⁺): m/e=542, спектр хлорпроизводного.

Пример 58: 5-[(2-Гидроксиэтил)метиламид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2,5-дикарбоновой кислоты

5-[(2-Гидроксиэтил)метиламид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2,5-дикарбоновой кислоты получают по методике примера 22, исходя из 50 мг (0,10 ммоль) 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты и 8,3 мг (0,11 ммоль) N-метил-2-аминоэтанола. Указанное в заголовке соединение получают в виде его формиата в форме белого аморфного твердого вещества.

Выход: 23 мг. МС (ES⁺): m/e=556, спектр хлорпроизводного.

Пример 59: 5-[(2-Гидроксиэтил)метиламид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 3-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-3Н-бензоимидазол-2,5-дикарбоновой кислоты

5-[(2-Гидроксиэтил)метиламид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 3-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-3Н-бензоимидазол-2,5-дикарбоновой кислоты получают по методике примера 22, исходя из 50 мг (0,10 ммоль) 3-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты и 8,3 мг (0,11 ммоль) N-метил-2-аминоэтанола. Указанное в заголовке соединение получают в виде его формиата в форме белого аморфного твердого вещества.

Выход: 32 мг. МС (ES⁺): m/e=556, спектр хлорпроизводного.

Пример 60: 1-Циклогексилоксикарбонилоксиэтиловый эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты

1-Циклогексилоксикарбонилоксиэтиловый эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты получают по методике примера 20, исходя из 50 мг (0,10 ммоль) 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты и 82,8 мг (0,40 ммоль) циклогексил-1-хлорэтилкарбоната. Указанное в заголовке соединение получают в виде его дигидрохлорида в форме белого аморфного твердого вещества.

Выход: 27 мг. МС (ES⁺): m/e=669, спектр хлорпроизводного.

Пример 61: 1-Циклогексилоксикарбонилоксиэтиловый эфир 3-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты

1-Циклогексилоксикарбонилоксиэтиловый эфир 3-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-

карбоновой кислоты получают по методике примера 20, исходя из 50 мг (0,10 ммоль) 3-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты и 82,8 мг (0,40 ммоль) циклогексил-1-хлорэтилкарбоната. Указанное в заголовке соединение получают в виде его

5 дигидрохлорида в форме белого аморфного твердого вещества.

Выход: 49 мг. МС (ES⁺): m/e=669, спектр хлорпроизводного.

Пример 62: 1-Этоксикарбонилоксиэтиловый эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты

10 1-Этоксикарбонилоксиэтиловый эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты получают по методике примера 20, исходя из 50 мг (0,10 ммоль) 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты и 61,2 мг (0,40 ммоль) 1-хлорэтилэтилкарбоната. Указанное в
15 заголовке соединение получают в виде его дигидрохлорида в форме белого аморфного твердого вещества.

Выход: 21 мг. МС (ES⁺): m/e=615, спектр хлорпроизводного.

Пример 63: 1-Этоксикарбонилоксиэтиловый эфир 3-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты

20 1-Этоксикарбонилоксиэтиловый эфир 3-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты получают по методике примера 20, исходя из 50 мг (0,10 ммоль) 3-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты и 61,2 мг (0,40 ммоль) 1-хлорэтилэтилкарбоната. Указанное в
25 заголовке соединение получают в виде дигидрохлорида в форме белого аморфного твердого вещества.

Выход: 42 мг. МС (ES⁺): m/e=615, спектр хлорпроизводного.

Пример 64: 2-Гидроксиэтиловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты

30 50 мг (0,08 ммоль) 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты растворяют в 4 мл ДМФА. Затем добавляют 20 мг DMAP, 34,3 мг (0,16 ммоль) DCC и 46 мкл (0,83 ммоль) этиленгликоля. Образовавшуюся смесь перемешивают в течение 8 ч при 60°C и
35 затем концентрируют при пониженном давлении. Оставшийся остаток очищают препаративной ВЭЖХ (градиент смеси CH₃CN/H₂O+0,05% муравьиной кислоты), получая при этом чистый 2-гидроксиэтиловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты в виде
40 белого аморфного твердого вещества. Соответствующий дигидрохлорид получают обработкой 0,1М раствором HCl и последующей лиофилизацией.

Выход: 22 мг, МС (ES⁺): m/e=572, спектр хлорпроизводного.

Пример 65: 2-Гидроксиэтиловый эфир 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты

45 50 мг (0,08 ммоль) 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты растворяют в 10 мл CH₂Cl₂. Затем добавляют 3 мг DMAP, 23 мг (0,11 ммоль) DCC и 46 мкл (0,83 ммоль) этиленгликоля. Образовавшуюся смесь перемешивают при к.т. в течение 16 ч и затем концентрируют при пониженном давлении. Оставшийся остаток очищают препаративной ВЭЖХ (градиент смеси CH₃CN/H₂O+0,05% муравьиной кислоты), получая
50 при этом чистый 2-гидроксиэтиловый эфир 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты в виде белого аморфного твердого вещества. Соответствующий дигидрохлорид получают обработкой 0,1М раствором HCl и последующей лиофилизацией.

Выход: 44 мг, МС (ES⁺): m/e=572, спектр хлорпроизводного.

Пример 66: Карбоксиметилловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты

50 мг (0,08 ммоль) 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты растворяют в 5 мл ДМФА. Затем добавляют 27,6 мг KI, 126,5 мг (0,88 ммоль) K₂CO₃ и 62,8 мг (0,64 ммоль) хлоруксусной кислоты. Образовавшуюся смесь перемешивают в течение 8 ч при 60°C. Затем добавляют 92 мг K₂CO₃ и 62,8 мг (0,64 ммоль) хлоруксусной кислоты. После выдерживания дополнительно 8 ч при 60°C реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Оставшийся остаток очищают препаративной ВЭЖХ (градиент смеси CH₃CN/H₂O+0,05% муравьиной кислоты), получая при этом чистый карбоксиметилловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты в виде белого аморфного твердого вещества. Соответствующий дигидрохлорид получают обработкой 0,1М раствором HCl и последующей лиофилизацией.

Выход: 21 мг, МС (ES⁺): m/e=586, спектр хлорпроизводного.

Пример 67: 1-(3-Метоксибензил)-2-[4-(3-оксоморфолин-4-ил)фенилкарбамоил]-1Н-бензоимидазол-4-карбоновая кислота

(i) Метилловый эфир 1-(3-метоксибензил)-2-[4-(3-оксоморфолин-4-ил)фенилкарбамоил]-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты
366,50 мг (0,929 ммоль) метилового эфира 2-[4-(3-оксоморфолин-4-ил)фенилкарбамоил]-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты растворяют в 15 мл ДМФА. Затем добавляют 192,6 мг (1,394 ммоль) K₂CO₃ и 156,1 мкл (1,394 ммоль) 1-бромметил-3-метоксибензола и образовавшуюся смесь перемешивают 4 ч при 80°C. Смесь разбавляют 300 мл толуола и промывают 50 мл насыщенного раствора NaHCO₃. Продукт полностью в толуоле не растворяется, поэтому нужно добавить этилацетат. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным MgSO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ (градиент смеси CH₃CN/H₂O+0,05% муравьиной кислоты (разделение изомеров), получая при этом метилловый эфир 1-(3-метоксибензил)-2-[4-(3-оксоморфолин-4-ил)фенилкарбамоил]-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты в виде светло-коричневого аморфного твердого вещества.

Выход: 150 мг. МС (ES⁺): m/e=515.

(ii) 1-(3-Метоксибензил)-2-[4-(3-оксоморфолин-4-ил)фенилкарбамоил]-1Н-бензоимидазол-4-карбоновая кислота

20 мг (0,04 ммоль) метилового эфира 1-(3-метоксибензил)-2-[4-(3-оксоморфолин-4-ил)фенилкарбамоил]-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты суспендируют в 5 мл MeOH. Добавляют 194 мкл (0,19 ммоль) 1М водного раствора LiOH и образовавшуюся смесь перемешивают в течение 8 ч при 60°C. После подкисления 1М раствором HCl смесь концентрируют. Образовавшийся остаток очищают препаративной ВЭЖХ (градиент смеси CH₃CN/H₂O+0,05% муравьиной кислоты), получая при этом чистую 1-(3-метоксибензил)-2-[4-(3-оксоморфолин-4-ил)фенилкарбамоил]-1Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту в виде бесцветного аморфного твердого вещества.

Выход: 44 мг. МС (ES⁺): m/e=501.

Пример 68: а) (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-5-(2-гидроксиэтансульфонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

б) (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-6-(2-гидроксиэтансульфонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

(1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-5-(2-гидроксиэтансульфонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты и (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-6-(2-

гидроксиэтансульфонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты получают по методике примера 29, исходя из 1 г (2,5 ммоль) неочищенного (1-изопропилпиперидин-4-ил)амида 5-(2-гидроксиэтансульфонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты и 758,9 мг (3,04 ммоль) 2-бром-N-(5-хлорпиридин-2-ил)ацетамида. Препаративная ОФ-ВЭЖХ (градиент смеси $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}+0,05\%$ муравьиной кислоты) дает смесь 1:1 обоих указанных в заголовке 5 изомеров. Указанные изомеры могут быть разделены НФ-ВЭЖХ с использованием хиральной неподвижной фазы и смеси гептана, этанола, метанола и диэтиламина в качестве растворителя. Структурное отнесение обоих изомеров достигают NOE-спектроскопией.

10 Выход (1-изопропилпиперидин-4-ил)амида 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-5-(2-гидроксиэтансульфонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты: 79 мг. МС (ES^+): $m/e=563$, спектр хлорпроизводного.

Выход (1-изопропилпиперидин-4-ил)амида 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-6-(2-гидроксиэтансульфонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты: 44 мг. МС (ES^+): 15 $m/e=563$, спектр хлорпроизводного.

Пример 69: Циклопропилметилловый эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты

325,1 мг (0,57 ммоль) 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты растворяют 20 в 20 мл CH_2Cl_2 . Затем добавляют 470 мкл (5,7 ммоль) циклопропилметанола, 152,2 мг (0,74 ммоль) DCC и 6,9 мг DMAP. Образовавшуюся смесь перемешивают при к.т. в течение 16 ч. На следующий день добавляют дополнительные 100 мкл (2,28 ммоль) циклопропилметанола, 58,6 мг (0,29 ммоль) DCC и 20 мг DMAP и реакционную смесь перемешивают в течение 48 ч. Растворитель удаляют в вакууме. Окончательная очистка 25 препаративной ОФ-ВЭЖХ (градиент смеси $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}+0,05$ муравьиной кислоты) дает циклопропилметилловый эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты в виде белого аморфного твердого вещества. Соответствующий ацетат получают по следующей методике. Вышеописанное вещество растворяют в CH_2Cl_2 и промывают насыщенным 30 раствором NaHCO_3 . Органический слой сушат над безводным MgSO_4 и концентрируют. Образовавшийся остаток разбавляют в 20 мл воды, содержащей 4 экв. AsOH и лиофилизируют.

Выход: 231 мг. МС (ES^+): $m/e=553$, спектр хлорпроизводного.

Пример 70: 2-Метоксиэтиловый эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты

2-Метоксиэтиловый эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты получают по методике примера 69, исходя из 112 мг (0,22 ммоль) 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты и 177 мкл (2,2 ммоль) 2-метоксиэтанола. Указанное в заголовке 40 соединение получают в виде его дигидрохлорида в форме белого аморфного твердого вещества.

Выход: 66 мг. МС (ES^+): $m/e=557$, спектр хлорпроизводного.

Пример 71: (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-гидроксиметил-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

85,0 мг (0,166 ммоль) метилового эфира 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты растворяют в 3 мл абс. ТГФ. В атмосфере аргона добавляют 0,25 мл (0,497 ммоль) 2М раствора LiBH_4 в ТГФ. После перемешивания в течение 1,5 ч при к.т. добавляют 0,5 мл воды и 50 реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают препаративной ОФ-ВЭЖХ (градиент смеси $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}+0,05\%$ муравьиной кислоты), получая при этом (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-гидроксиметил-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты в виде белого аморфного твердого вещества. Указанное в заголовке

соединение получают в виде его формиата.

Выход: 20 мг. МС (ES^+): $m/e=485$, спектр хлорпроизводного.

Пример 72: (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-(2-метоксиэтоксиметил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

5 81,6 мг (0,065 ммоль) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амида 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-гидроксиметил-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты растворяют в 5 мл абс. ДМФА. При 0°C добавляют 21,9 мг (0,195 ммоль) трет-бутилата калия. Спустя 5 мин добавляют 12 мкл (0,13 ммоль) 1-бром-2-метоксиэтана и реакционной смеси дают возможность нагреться до к.т. Спустя 3 ч добавляют дополнительные 12 мкл 10 (0,13 ммоль) 1-бром-2-метоксиэтана и реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч. Растворитель отгоняют и образовавшийся остаток очищают препаративной ОФ-ВЭЖХ (градиент смеси $CH_3CN/H_2O+0,05\%$ муравьиной кислоты), получая при этом (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-(2-метоксиэтоксиметил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты в виде светло-коричневого аморфного твердого вещества. Указанное в заголовке соединение получают в виде его формиата.

Выход: 12 мг. МС (ES^+): $m/e=543$, спектр хлорпроизводного.

Пример 73: (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-(морфолин-4-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

20 (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-(морфолин-4-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты получают по методике примера 22, исходя из 450 мг (0,90 ммоль) 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты и 87 мкл (2,70 ммоль) морфолина. Указанное в заголовке соединение получают в виде его формиата. Последующее преобразование в соответствующий ацетат дает белое аморфное твердое вещество.

Выход: 456 мг. МС (ES^+): $m/e=568$, спектр хлорпроизводного.

Пример 74: (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-([1,4]оксазепан-4-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

30 (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-([1,4]оксазепан-4-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты получают по методике примера 22, исходя из 423 мг (0,85 ммоль) 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты и 128,3 мг (0,94 ммоль) гидрохлорида гомоморфолина. Указанное в заголовке соединение получают в виде его формиата. Последующее преобразование в соответствующий ацетат дает белое аморфное твердое вещество.

Выход: 370 мг. МС (ES^+): $m/e=582$, спектр хлорпроизводного.

Пример 75: (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-(2,6-диметилпиперидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

40 (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-(2,6-диметилпиперидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты получают по методике примера 22, исходя из 100 мг (0,20 ммоль) 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты и 50,0 мкл (0,40 ммоль) 2,6-диметилпиперидина. Указанное в заголовке соединение получают в виде его формиата в форме белого аморфного твердого вещества.

Выход: 72 мг. МС (ES^+): $m/e=594$, спектр хлорпроизводного.

Пример 76: (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

50 (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты получают по методике примера 22, исходя из 870 мг (1,70 ммоль) 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-

карбоновой кислоты и 302,3 мг (1,87 ммоль) гидрохлорида 4,4-дифторпиперидина. Указанное в заголовке соединение получают в виде его формиата. Последующее преобразование в соответствующий ацетат дает белое аморфное твердое вещество.

Выход: 700 мг. МС (ES⁺): m/e=602, спектр хлорпроизводного.

5 Пример 77: (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-5-[(1,4)оксазепан-4-карбонил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

(1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-5-[(1,4)оксазепан-4-карбонил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты получают по методике примера 22, исходя из 147,8 мг (0,296 ммоль) 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты и 44,8 мг (0,326 ммоль) гидрохлорида гомоморфолина. Указанное в заголовке соединение получают в виде его формиата. Последующее преобразование в соответствующий ацетат дает белое аморфное твердое вещество.

Выход: 113 мг. МС (ES⁺): m/e=582, спектр хлорпроизводного.

15 Пример 78: 2-Гидроксиэтиловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты

2-Гидроксиэтиловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты получают по методике примера 65, исходя из 100 мг (0,17 ммоль) 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты и 93 мкл (1,7 ммоль) этиленгликоля. Указанное в заголовке соединение получают в виде его дигидрохлорида в форме белого аморфного твердого вещества.

Выход: 86 мг. МС (ES⁺): m/e=572, спектр хлорпроизводного.

25 Пример 79: Карбоксиметилловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты

Карбоксиметилловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты получают по методике примера 66, исходя из 100 мг (0,17 ммоль) 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты и 62,9 мг (0,68 ммоль) хлоруксусной кислоты. Указанное в заголовке соединение получают в виде его дигидрохлорида в форме белого аморфного твердого вещества.

Выход: 44 мг. МС (ES⁺): m/e=586, спектр хлорпроизводного.

35 Пример 80: (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-4-(3-метоксиазетидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

(1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-4-(3-метоксиазетидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты получают по методике примера 22, исходя из 205 мг (0,34 ммоль) 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты и 46,6 г (0,37 ммоль) гидрохлорида 3-метоксиазетидина. Указанное в заголовке соединение получают в виде его формиата. Последующее преобразование в соответствующий ацетат дает белое аморфное твердое вещество.

Выход: 190 мг. МС (ES⁺): m/e=597, спектр хлорпроизводного.

45 Пример 81: а) 2-(1-Изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1-(3-метоксибензил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновая кислота

б) 2-(1-Изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3-(3-метоксибензил)-3Н-бензоимидазол-4-карбоновая кислота

50 1,45 г (4,21 ммоль) метилового эфира 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты растворяют в 45 мл ДМФА. Затем добавляют 698,2 мг (5,05 ммоль) K₂CO₃ и 888,8 мг (4,42 ммоль) 1-бромметил-3-метоксибензола и образовавшуюся смесь перемешивают в течение 2 ч при 60°C. Растворители отгоняют. Остаток растворяют в 300 мл этилацетата и промывают один раз насыщенным раствором

NaHCO₃ и насыщенным раствором соли. Органический слой сушат над безводным MgSO₄, концентрируют при пониженном давлении и очищают флэш-хроматографией на силикагеле с использованием смеси этилацетат-метанол в качестве элюента, получая при этом 1,19 г смеси 4:1 метилового эфира 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1-(3-метоксибензил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты и метилового эфира 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3-(3-метоксибензил)-3Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты. Указанную смесь изомеров растворяют в 100 мл MeOH. Добавляют 12,8 мл (12,8 ммоль) 1М водного раствора LiOH и образовавшуюся суспензию перемешивают в течение 3 ч при 60°C. Смесь подкисляют добавлением 1М раствора HCl и концентрируют при пониженном давлении. Окончательная очистка препаративной ОФ-ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O+0,05% муравьиной кислоты) дает оба изомера: а) 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1-(3-метоксибензил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту и б) 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3-(3-метоксибензил)-3Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту в виде белых аморфных твердых веществ. Оба изомера преобразуют в соответствующие дигидрохлориды.

Выход 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1-(3-метоксибензил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты: 890 мг. МС (ES⁺): m/e=451.

Выход 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3-(3-метоксибензил)-3Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты: 250 мг. МС (ES⁺): m/e=451.

Пример 82: а) 1-[2-(4-Хлорфенил)этил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновая кислота

б) 3-[2-(4-Хлорфенил)этил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-4-карбоновая кислота

1,45 г (4,21 ммоль) метилового эфира 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты растворяют в 45 мл ДМФА. Затем добавляют 989,1 мг (7,16 ммоль) K₂CO₃ и 1,11 г (6,32 ммоль) 1-хлор-4-(2-хлорэтил)бензола и образовавшуюся смесь перемешивают в течение 24 ч при 80°C. Растворитель отгоняют. Остаток растворяют в 300 мл этилацетата и промывают один раз насыщенным раствором NaHCO₃ и насыщенным раствором соли. Органический слой сушат над безводным MgSO₄, концентрируют и очищают флэш-хроматографией с использованием смеси этилацетат-метанол в качестве элюента, получая при этом 1,30 г смеси 3:1 метилового эфира 1-[2-(4-хлорфенил)этил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты и метилового эфира 3-[2-(4-хлорфенил)этил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты. Указанную смесь изомеров растворяют в 100 мл MeOH. Добавляют 16,2 мл (16,2 ммоль) 1М водного раствора LiOH и образовавшуюся суспензию перемешивают в течение 3 ч при 60°C. Смесь подкисляют добавлением 1М раствора HCl и концентрируют при пониженном давлении. Окончательная очистка препаративной ОФ-ВЭЖХ (градиент смеси CH₃CN/H₂O+0,05% муравьиной кислоты) дает оба изомера: а) 1-[2-(4-хлорфенил)этил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту и б) 3-[2-(4-хлорфенил)этил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-4-карбоную кислоту в виде белых аморфных твердых веществ. Оба изомера выделяют в виде их формиатов.

Выход 1-[2-(4-хлорфенил)этил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты: 800 мг. МС (ES⁺): m/e=468, спектр хлорпроизводного.

Выход 3-[2-(4-хлорфенил)этил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты: 250 мг. МС (ES⁺): m/e=468, спектр хлорпроизводного.

Пример 83: (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1-(3-метоксибензил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

(1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1-(3-метоксибензил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты получают по методике примера

22, исходя из 150 мг (0,287 ммоль) 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1-(3-метоксибензил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты и 23,0 мг (0,315 ммоль) 3-гидроксиазетидина. Указанное в заголовке соединение получают в виде его формиата в форме белого аморфного твердого вещества.

5 Выход: 62 мг. МС (ES⁺): m/e=506.

Пример 84: (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[2-(4-хлорфенил)этил]-4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

(1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[2-(4-хлорфенил)этил]-4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты получают по методике примера 22, исходя из 150 мг (0,29 ммоль) 1-[2-(4-хлорфенил)этил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты и 23,4 мг (0,32 ммоль) 3-гидроксиазетидина. Указанное в заголовке соединение получают в виде его формиата в форме белого аморфного вещества.

Выход: 62 мг. МС (ES⁺): m/e=524, спектр хлорпроизводного.

15 Пример 85: (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[2-(4-хлорфенил)этил]-4-(3-метоксиазетидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

(1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[2-(4-хлорфенил)этил]-4-(3-метоксиазетидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты получают по методике примера 22, исходя из 50 мг (0,097 ммоль) 1-[2-(4-хлорфенил)этил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты и 13,5 мг (0,015 ммоль) 3-метоксиазетидина. Указанное в заголовке соединение получают в виде его формиата в форме белого аморфного твердого вещества.

Выход: 35 мг. МС (ES⁺): m/e=538, спектр хлорпроизводного.

25 Пример 86 а) Метилловый эфир 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1-(3-метоксибензил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты

б) Метилловый эфир 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3-(3-метоксибензил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты

Метилловый эфир 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1-(3-метоксибензил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты и метилловый эфир 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3-(3-метоксибензил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты получают по методике примера 5 iii), исходя из 300 мг (0,87 ммоль) метилового эфира 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты и 210,2 мг (0,04 ммоль) 1-бромметил-3-метоксибензола. Препаративная ОФ-ВЭЖХ (градиент смеси CH₃CN/H₂O+0,05% муравьиной кислоты) дает смесь 1:1 обоих указанных в заголовке изомеров. Указанные изомеры могут быть разделены НФ-ВЭЖХ с использованием хиральной неподвижной фазы и смеси гептана, этанола, метанола и диэтиламина в качестве растворителя. Структурное отнесение обоих изомеров может быть достигнуто NOE-спектроскопией.

40 Выход: метилового эфира 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1-(3-метоксибензил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты: 65 мг. МС (ES⁺): m/e=465.

Выход: метилового эфира 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3-(3-метоксибензил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты: 70 мг. МС (ES⁺): m/e=465.

Пример 87: а) Метилловый эфир 1-[2-(4-хлорфенил)этил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты

45 б) Метилловый эфир 3-[2-(4-хлорфенил)этил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты

Метилловый эфир 1-[2-(4-хлорфенил)этил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты и метилловый эфир 3-[2-(4-хлорфенил)этил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты получают по методике примера 5 iii), исходя из 300 мг (0,87 ммоль) метилового эфира 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты и 365,9 мг (2,09 ммоль) 1-хлор-4-(2-хлорэтил)бензола. Поскольку 1-хлор-4-(2-хлорэтил)бензол является менее реакционно-способным, время реакции должно быть продлено до 10 ч.

Препаративная ОФ-ВЭЖХ (градиент смеси $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}+0,05\%$ муравьиная кислота) дает смесь 4:3 обоих указанных в заголовке изомеров. Указанные изомеры могут быть разделены НФ-ВЭЖХ с использованием хиральной неподвижной фазы и смеси гептана, этанола и метанола в качестве растворителя. Структурное отнесение обоих изомеров

может быть достигнуто NOE-спектроскопией.
Выход метилового эфира 1-[2-(4-хлорфенил)этил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты: 102 мг. МС (ES^+): $m/e=483$, спектр хлорпроизводного.

Выход метилового эфира 3-[2-(4-хлорфенил)этил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты: 74 мг. МС (ES^+): $m/e=483$, спектр хлорпроизводного.

Пример 88: 1-[2-(4-Хлорфенил)этил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновая кислота

1-[2-(4-Хлорфенил)этил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновую кислоту получают по методике примера 6, исходя из 100 мг (0,21 ммоль) метилового эфира 1-[2-(4-хлорфенил)этил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты и 1,04 мл (1,04 ммоль) 1М раствора LiOH. Указанное в заголовке соединение получают в виде его дигидрохлорида в форме белого, аморфного твердого вещества.

Выход: 54 мг. МС (ES^+): $m/e=469$, спектр хлорпроизводного.

Пример 89: а) 1-(5-Хлорбензо[b]тиофен-2-илметил)-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновая кислота

б) 3-(5-Хлорбензо[b]тиофен-2-илметил)-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-4-карбоновая кислота

1-(5-Хлорбензо[b]тиофен-2-илметил)-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту и 3-(5-хлорбензо[b]тиофен-2-илметил)-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту получают по методике примера 81, исходя из 200 мг (0,58 ммоль) метилового эфира 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты и 151,9 мг (0,58 ммоль) 2-бромметил-5-хлорбензо[b]тиофена. Гидролиз образовавшихся эфиров и очистка препаративной ОФ-ВЭЖХ (градиент смеси $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}+0,05\%$ муравьиная кислота) дает указанные в заголовке соединения в виде их формиатов в форме белых аморфных твердых веществ.

Выход 1-(5-хлорбензо[b]тиофен-2-илметил)-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты: 134 мг. МС (ES^+): $m/e=511$, спектр хлорпроизводного.

Выход 3-(5-хлорбензо[b]тиофен-2-илметил)-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты: 49 мг. МС (ES^+): $m/e=511$, спектр хлорпроизводного.

Пример 90: 1-(5-Хлор-1Н-индазол-3-илметил)-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновая кислота

1-(5-Хлор-1Н-индазол-3-илметил)-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту получают по методике примера 81, исходя из 200 мг (0,58 ммоль) метилового эфира 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты и 116,8 мг (0,58 ммоль) 5-хлор-3-хлорметил-1Н-индазола. Гидролиз образовавшегося эфира и очистка препаративной ОФ-ВЭЖХ (градиент смеси $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}+0,05\%$ муравьиная кислота) дает указанное в заголовке соединение в виде его формиата в форме белого аморфного твердого вещества.

Выход: 20 мг. МС (ES^+): $m/e=495$, спектр хлорпроизводного.

Пример 91: (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-4-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты
(1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-4-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты получают по

методике примера 22, исходя из 670 мг (1,10 ммоль) 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты и 124,0 мг (1,21 ммоль) пиперидин-4-ола. Указанное в заголовке соединение получают в виде его формиата. Последующее преобразование в соответствующий ацетат

5 дает белое аморфное твердое вещество.

Выход: 538 мг. МС (ES^+): $m/e=611$, спектр хлорпроизводного.

Пример 92: (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 7-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пирин-8-карбоновой кислоты

(i) 1,3-Диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-карбоновая кислота
10 5,00 г (24,0 ммоль) 8-гидроксиметил-1,3-диметил-3,7-дигидропурин-2,6-диона суспендируют в 15 мл воды. Добавляют 16,8 мл (33,6 ммоль) 2 н. раствора NaOH. Образовавшуюся смесь охлаждают до 5°C. При такой температуре добавляют раствор 5,05 г (32,2 ммоль) $KMnO_4$ в 86 мл воды. После перемешивания при к.т. в течение 4 ч реакционную смесь фильтруют через целит. После добавления активированного угля
15 фильтрат снова фильтруют через целит. Фильтрат концентрируют до объема 200 мл и добавляют 5 мл конц. раствора HCl. После стояния при 4°C в течение 16 ч кристаллический продукт отфильтровывают, дважды промывают холодной водой и ацетоном и сушат при пониженном давлении при 40°C.

20 Выход: 5,18 г. МС (ES^+): $m/e=225$.

(ii) (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-карбоновой кислоты

100 мг (0,45 ммоль) 1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-карбоновой кислоты растворяют в 5 мл ДМФА. Затем добавляют 227 мкл (1,35 ммоль) DIPEA и 186,5 мг (0,495 ммоль) NATU. Спустя 1 ч добавляют 105,6 мг (0,495 ммоль) дигидрохлорида 1-изопропилпиперидин-4-иламина и 227 мкл (1,35 ммоль) PIPEA и образовавшуюся смесь перемешивают при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрируют и очищают
25 препаративной ОФ-ВЭЖХ (градиент смеси $CH_3CN/H_2O+0,05\%$ муравьиная кислота), получая при этом (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-карбоновой кислоты в виде ее формиата.

(iii) (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 7-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пирин-8-карбоновой кислоты

155 мг (0,45 ммоль) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амида 1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-карбоновой кислоты растворяют в 5 мл ДМФА. Затем добавляют 184,4 мг (1,35 ммоль) K_2CO_3 и 111,5 мг (0,405 ммоль) 3-бромметил-5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазола и образовавшуюся смесь перемешивают при 80°C в течение 1 ч. Смесь концентрируют и очищают препаративной ОФ-ВЭЖХ (градиент смеси $CH_3CN/H_2O+0,05\%$ муравьиная кислота), получая при этом (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 7-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-карбоновой кислоты. Соответствующий дигидрохлорид получают обработкой
40 продукта 0,1М раствором HCl и последующей лиофилизацией.

Выход: 55 мг. МС (ES^+): $m/e=546$, спектр хлорпроизводного.

Пример 93: а) Метилловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты

45 б) Метилловый эфир 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты

(i) трет-Бутиловый эфир (1-циклопропилпиперидин-4-ил)карбаминовой кислоты

К раствору 14,0 г (0,0699 моль) трет-бутилового эфира пиперидин-4-илкарбаминовой кислоты в 500 мл абс. MeOH добавляют 250 г высушенных молекулярных сит 3 Е. В атмосфере аргона добавляют 39,9 мл (0,699 моль) уксусной кислоты и 52,5 мл (0,262 моль) (1-этоксциклопропокси)триметилсилана. Наконец, по каплям добавляют 314,5 мл (0,3145 моль) 1М раствора $NaCNBH_3$ в ТГФ. После выдерживания 20 мин при к.т. реакционную смесь перемешивают в течение 6 ч при 60°C. Смесь фильтруют через целит. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Образовавшийся остаток растворяют

в 700 мл этилацетата и промывают 250 мл 1М раствора NaOH. Водный слой экстрагируют 300 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над $MgSO_4$ и концентрируют в вакууме, получая при этом неочищенный трет-бутиловый эфир (1-циклопропилпиперидин-4-ил)карбаминовой кислоты

Выход: 23,0 г. МС (ES^+): $m/e=241$.

(ii) Дигидрохлорид 1-циклопропилпиперидин-4-иламина

23,0 г вышеописанного неочищенного трет-бутилового эфира (1-циклопропилпиперидин-4-ил)карбаминовой кислоты растворяют в 350 мл TFA и раствор перемешивают в течение 45 минут при к.т. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и образовавшийся остаток растворяют в воде. После добавления 23,1 мл конц. раствора HCl смесь лиофилизуют, получая при этом белое аморфное твердое вещество. Указанное твердое вещество суспендируют в 300 мл этилацетата и выдерживают в течение 45 минут в условиях ультразвукового воздействия. Такую процедуру повторяют дважды. Наконец, отфильтрованное кристаллическое твердое вещество сушат при 45°C при пониженном давлении.

Выход: 15,9 г. МС (ES^+): $m/e=141$.

(iii) Метилловый эфир 2-трихлорметил-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты

К раствору 10,0 г (0,060 моль) метилового эфира 3,4-диаминобензойной кислоты в 260 мл уксусной кислоты добавляют 10,47 мл (0,084 моль) метилового эфира 2,2,2-трихлорацетимидовой кислоты. После перемешивания в течение 2 ч при к.т. уксусную кислоту выпаривают. Остаток растворяют в CH_2Cl_2 , промывают насыщенным раствором соли, сушат над $MgSO_4$ и концентрируют при пониженном давлении, получая при этом неочищенный метилловый эфир 2-трихлорметил-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты в виде коричневого смолообразного вещества.

Выход: 20,5 мг. МС (ES^+): $m/e=293$, спектр хлорпроизводного.

(iv) Метилловый эфир 2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты

К смеси 7,53 г (35,3 ммоль) дигидрохлорида 1-циклопропилпиперидин-4-иламина и 32,39 г (0,386 моль) $NaHCO_3$ в 1300 мл ТГФ и 370 мл воды добавляют раствор 11,79 г (32,1 ммоль) метилового эфира 2-трихлорметил-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты в 360 мл ТГФ. Реакционную смесь энергично перемешивают в течение 2 ч при к.т. ТГФ выпаривают. Осадок отфильтровывают и дважды обрабатывают приблизительно 300 мл насыщенного раствора $NaHCO_3$ в условиях ультразвукового воздействия. После фильтрации образовавшееся твердое вещество дважды промывают 150 мл воды и сушат в вакууме при 45°C, получая при этом чистый метилловый эфир 2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты в форме светло-коричневого кристаллического вещества.

Выход: 9,9 г. МС (ES^+): $m/e=343$.

(v) Метилловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензимидазол-5-карбоновой кислоты

17,3 г (50,52 ммоль) метилового эфира 2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты растворяют в 800 мл ДМФА. Затем добавляют 10,47 г (75,8 ммоль) K_2CO_3 и 14,84 г (50,52 ммоль) 5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметилового эфира метансульфоновой кислоты и образовавшуюся смесь перемешивают в течение 2 ч при 80°C. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток суспендируют в 800 мл этилацетата. На следующий день образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают 100 мл этилацетата, получая при этом метилловый эфир 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензимидазол-5-карбоновой кислоты. Фильтрат концентрируют до объема приблизительно 100 мл. Снова образовавшийся осадок отфильтровывают. Такую процедуру повторяют еще один раз. Оставшийся фильтрат концентрируют при пониженном давлении и, наконец, очищают флэш-хроматографией на силикагеле с использованием

этилацетата в качестве элюента. Содержащие продукт фракции концентрируют в вакууме, получая при этом чистый (>98%) метиловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты в виде светло-коричневого кристаллического твердого вещества.

5 Выход: 7,9 г. МС (ES⁺): m/e=540, спектр хлорпроизводного.

(vi) Метиловый эфир 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты

1,0 г неочищенного метилового эфира 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты

10 перекристаллизовывают из этилацетата.

Выход: 500 мг. МС (ES⁺): m/e=540, спектр хлорпроизводного.

Пример 94: 1-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновая кислота

7,84 г (14,52 ммоль) метилового эфира 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты растворяют в 400 мл MeOH. Добавляют 72,59 мл (72,59 ммоль) 1М водного раствора LiOH и образовавшуюся смесь перемешивают в течение 7 ч при 60°C. Раствор концентрируют до объема приблизительно 200 мл и подкисляют добавлением 4М водного раствора HCl до достижения pH≈1. Спустя 30 минут образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают несколько раз холодным MeOH. Перекристаллизация из MeOH дает 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоную кислоту в форме бесцветного кристаллического твердого вещества. Указанное в заголовке соединение получают в виде его моногидрохлорида.

25 Выход: 7,3 г. МС (ES⁺): m/e=526, спектр хлорпроизводного.

4,0 г (7,11 ммоль) описанного выше продукта преобразуют в его натриевую соль суспендированием в 10 мл воды, добавлением 100,15 мл 0,2М водного раствора NaOH с последующей экстракцией 100 мл н-бутанола (2×). Объединенные слои бутанола снова экстрагируют 20 мл воды (3×) и перегоняют совместно с 200 мл воды (3×). Образовавшийся раствор лиофилизуют, получая при этом указанное в заголовке соединение в виде его натриевой соли в форме белого аморфного вещества. Выход: 3,49 г.

1-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоную кислоту также получают селективным синтезом:

35 (i) С-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-ил]метиламин

1,00 г (3,59 ммоль) 3-бромметил-5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазола и 503,3 мг (3,59 ммоль) уротропина растворяют в 40 мл EtOH. Реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 16 ч. На следующий день добавляют 3 мл конц. раствора HCl и образовавшуюся смесь кипятят с обратным холодильником в течение 45 минут. После охлаждения осадок отфильтровывают и промывают водой. Белое кристаллическое вещество сушат при пониженном давлении при 40°C. Выход: 806 мг.

(ii) Метиловый эфир 4-[[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]амино}-3-нитробензойной кислоты

45 К раствору 634,4 мг (3,19 ммоль) метилового эфира 4-фтор-3-нитробензойной кислоты в 12 мл ДМФА добавляют 800,0 мг (3,19 ммоль) С-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-ил]метиламина и 0,88 мл (6,37 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 16 ч. Добавляют 12 мл воды. Осадок отфильтровывают и промывают водой. Желтое кристаллическое вещество сушат при пониженном давлении при 42°C.

Выход: 1,03 г. МС (ES⁺): m/e=394, спектр хлорпроизводного.

50 (iii) Метиловый эфир 3-амино-4-[[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]амино}бензойной кислоты

97,1 мг (0,41 ммоль) NiCl₂·6H₂O растворяют в 10 мл MeOH и обрабатывают в ультразвуковых условиях. Добавляют 46,4 г (1,24 ммоль) NaBH₄. Спустя 15 минут

добавляют 214,0 мг (0,54 ммоль) метилового эфира 4-[[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]амино}-3-нитробензойной кислоты в 20 мл CH_2Cl_2 . Спустя еще 15 минут в виде

5 трех порций добавляют 55,6 мг (1,48 ммоль) NaBH_4 . Реакционную смесь обрабатывают в ультразвуковых условиях в течение 2 ч. Добавление NaBH_4 (55,6 мг каждый раз) и
 10 обработку в ультразвуковых условиях следует повторять три раза для достижения полного превращения. Реакционную смесь фильтруют на целите и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток суспендируют в 30 мл MeOH . После фильтрования
 15 фильтрат концентрируют в вакууме и остаток растворяют в 100 мл CH_2Cl_2 . Органический слой промывают четыре раза водой, сушат над безводным MgSO_4 и концентрируют при пониженном давлении, получая при этом неочищенный метиловый эфир 3-амино-4-[[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]амино}бензойной кислоты в виде коричневого
 20 масла.

Выход: 83 мг. МС (ES^+): $m/e=364$, спектр хлорпроизводного.

(iv) Метиловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-трихлорметил-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты

15 36,0 мг (0,098 ммоль) метилового эфира 3-амино-4-[[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]амино}бензойной кислоты растворяют в 3 мл уксусной кислоты, добавляют 17,4 мкл (0,14 ммоль) метилового эфира 2,2,2-трихлорацетимидовой кислоты и образовавшуюся смесь перемешивают при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют при
 20 пониженном давлении и остаток перегоняют дважды с 15 мл толуола, получая при этом неочищенный метиловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-трихлорметил-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты в виде коричневого твердого вещества.

Выход: 49 мг. МС (ES^+): $m/e=491$, спектр хлорпроизводного.

25 (v) 1-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновая кислота

21,0 мг (0,098 ммоль) дигидрохлорида (1-циклопропилпиперидин-4-иламина) растворяют в 3 мл CH_3CN и 3 мл воды. Добавляют 82,3 мг (0,98 ммоль, 10 экв.) NaHCO_3 . Наконец,
 30 добавляют раствор 48,1 мг (0,098 ммоль) метилового эфира 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-трихлорметил-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты в 2 мл CH_3CN и образовавшуюся смесь перемешивают энергично в течение 3 ч при кипении с обратным холодильником. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают препаративной ОФ-ВЭЖХ (градиент смеси $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}+0,05\%$ муравьиной
 35 кислоты), получая при этом чистую 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновую кислоту в форме бесцветного аморфного твердого вещества.

Выход: 26 мг (50%). МС (ES^+): $m/e=526$, спектр хлорпроизводного. (В указанных условиях одновременно гидролизуют метиловый эфир).

40 Пример 95: 3-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновая кислота

3-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновую кислоту получают по методике примера 94,
 45 исходя из 250,0 мг (0,46 ммоль) метилового эфира 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты. Указанное в заголовке соединение выделяют в виде его моногидрохлорида в форме бесцветного кристаллического вещества.

Выход: 135 мг. МС (ES^+): $m/e=526$, спектр хлорпроизводного.

Пример 96: а) 1-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновая кислота
 50 б) 3-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-4-карбоновая кислота

і) Метиловый эфир 2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты

Метилловый эфир 2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)карбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты получают по методике примера 93 (iv), исходя из 1,62 г (5,52 ммоль) метилового эфира 2-трихлорметил-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты и 1,29 г (6,07 ммоль) дигидрохлорида циклопропилпиперидин-4-иламина.

5 Выход: 1,62 г. МС (ES⁺): m/e=343.

(ii) а) 1-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновая кислота

б) 3-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-4-карбоновая кислота

10 1-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту и 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту получают по методике примера 81, исходя из 248,0 мг (0,72 ммоль) метилового эфира 2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты и 221,9 мг (0,79 ммоль) 3-бромметил-5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазола. Гидролиз образовавшихся эфиров и очистка препаративной ОФ-ВЭЖХ (градиент смеси CH₃CN/H₂O+0,05% муравьиной кислоты) дает указанные в заголовке соединения в виде их формиатов в форме белых аморфных твердых веществ.

15 Соответствующие гидрохлориды получают обработкой обоих продуктов 0,1М раствором HCl и последующей лиофилизацией.

Выход 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты: 119 мг. МС (ES⁺): m/e=526, спектр хлорпроизводного.

25 Выход 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты: 39 мг. МС (ES⁺): m/e=526, спектр хлорпроизводного.

Пример 97: Метилловый эфир 1-[(5-хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты

30 Метилловый эфир 1-[(5-хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты получают по методике примера 15, исходя из 1,40 г (4,09 ммоль) метилового эфира 2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты и 1,02 г (4,09 ммоль) 2-бром-N-(5-хлорпиперидин-2-ил)ацетамида.

35 Выход: 1,90 г. МС (ES⁺): m/e=511, спектр хлорпроизводного.

Пример 98: 1-[(5-Хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновая кислота

40 1-[(5-Хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту получают по методике примера 16, исходя из 1,89 г (3,70 ммоль) метилового эфира 1-[(5-хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты.

Выход: 1,90 г. МС (ES⁺): m/e=497, спектр хлорпроизводного.

Пример 99: Циклопропилметилловый эфир 1-[(5-хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты

45 Циклопропилметилловый эфир 1-[(5-хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты получают по методике примера 69, исходя из 589,0 мг (1,19 ммоль) 1-[(5-хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты и 1,92 мл (23,8 ммоль) циклопропилметанола.

50 Выход: 362 мг. МС (ES⁺): m/e=551, спектр хлорпроизводного.

Пример 100: а) 3-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-6-карбоновая кислота

б) 3-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-4-карбоновая кислота

i) Метилловый эфир 2-трихлорметил-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-6-карбоновой кислоты К раствору 2,00 г (11,6 ммоль) метилового эфира 3,4-диаминотиофен-2-карбоновой кислоты в 50 мл уксусной кислоты добавляют 2,06 мл (16,24 ммоль) метилового эфира 2,2,2-трихлорацетимидовой кислоты. После перемешивания в течение 2 ч при 95°C смесь концентрируют и совместно перегоняют дважды с 100 мл толуола. Остаток сушат в вакууме, получая при этом коричневое смолообразное вещество.

Выход: 4,2 г. МС (ES⁺): m/e=300, спектр хлорпроизводного.

(ii) Метилловый эфир 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-6-карбоновой кислоты

Метилловый эфир 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-6-карбоновой кислоты получают по методике примера 93 (iv), исходя из 3,48 г (11,6 ммоль) метилового эфира 2-трихлорметил-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-6-карбоновой кислоты и 2,50 г (11,6 ммоль) дигидрохлорида 1-изопропилпиперидин-4-иламина.

Выход: 3,7 г. МС (ES⁺): m/e=351.

(iii) а) 3-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-6-карбоновая кислота

б) 3-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-4-карбоновая кислота

3-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-6-карбоновую кислоту и 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-4-карбоновую кислоту получают по методике примера 81, исходя из 500 мг (1,40 ммоль) метилового эфира 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-6-карбоновой кислоты и 397,4 мг (1,40 ммоль) 3-бромметил-5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазола. Гидролиз образовавшихся сложных эфиров и очистка препаративной ОФ-ВЭЖХ (градиент смеси CH₃CN/H₂O+0,05% муравьиной кислоты) дает указанные в заголовке соединения в виде их формиатов в форме белых аморфных твердых веществ. Структурные отнесения обоих изомеров достигают NOE-спектроскопией.

Выход 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-6-карбоновой кислоты: 113 мг. МС (ES⁺): m/e=534, спектр хлорпроизводного.

Выход 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-4-карбоновой кислоты: 146 мг. МС (ES⁺): m/e=534, спектр хлорпроизводного.

Пример 101: а) 3-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-6-карбоновая кислота

б) 3-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-4-карбоновая кислота

i) Метилловый эфир 2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-6-карбоновой кислоты

Метилловый эфир 2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-6-карбоновой кислоты получают по методике примера 93 (iv), исходя из 203,7 мг (0,68 ммоль) метилового эфира 2-трихлорметил-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-6-карбоновой кислоты и 158,7 мг (0,75 ммоль) дигидрохлорида 1-циклопропилпиперидин-4-иламина.

Выход: 309 мг. МС (ES⁺): m/e=349.

(ii): а) 3-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-6-карбоновая кислота

б) 3-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-4-карбоновая кислота

3-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-6-карбоновую кислоту и 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-4-карбоновую кислоту получают по методике примера 81, исходя из 236,0 мг

(0,68 ммоль) метилового эфира 2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-6-карбоновой кислоты и 188,7 мг (0,68 ммоль) 3-бромметил-5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазола. Гидролиз образовавшихся сложных эфиров и очистка препаративной ОФ-ВЭЖХ (градиент смеси $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}+0,05\%$ муравьиной кислоты) дает указанные в заголовке соединения в виде их формиатов в форме белых аморфных твердых веществ. Структурные отнесения обоих изомеров достигают NOE-спектроскопией.

Выход 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-6-карбоновой кислоты: 46 мг. МС (ES^+): $m/e=531$. спектр хлорпроизводного.

Выход 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-4-карбоновой кислоты: 78 мг. МС (ES^+): $m/e=531$. спектр хлорпроизводного.

Пример 102: 6-[(2-Гидроксиэтил)амид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-2,6-дикарбоновой кислоты

6-[(2-Гидроксиэтил)амид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-2,6-дикарбоновой кислоты получают по методике примера 22, исходя из 96 мг (0,18 ммоль) 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-6-карбоновой кислоты и 11,0 мкл (0,18 ммоль) 2-аминоэтанола. Указанное в заголовке соединение получают в виде его формиата в форме белого аморфного твердого вещества.

Выход: 55 мг. МС (ES^+): $m/e=577$, спектр хлорпроизводного.

Пример 103: а) 3-[(5-Хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-6-карбоновая кислота

(b) 3-[(5-Хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-4-карбоновая кислота

3-[(5-Хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-6-карбоновую кислоту и 3-[(5-хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-4-карбоновую кислоту получают по методике примера 81, исходя из 500 мг (1,40 ммоль) метилового эфира 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-6-карбоновой кислоты и 356,0 мг (1,40 ммоль) 2-бром-N-(5-хлорпиперидин-2-ил)ацетамида. Гидролиз образовавшихся сложных эфиров обработкой BBr_3 по примеру 16 и очистка препаративной ОФ-ВЭЖХ (градиент смеси $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}+0,05\%$ муравьиной кислоты) дает указанные в заголовке соединения в виде их формиатов в форме белых аморфных твердых веществ.

Структурные отнесения обоих изомеров достигают NOE-спектроскопией.

Выход 3-[(5-хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-6-карбоновой кислоты: 142 мг. МС (ES^+): $m/e=505$, спектр хлорпроизводного.

Выход 3-[(5-хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-4-карбоновой кислоты: 58 мг. МС (ES^+): $m/e=505$, спектр хлорпроизводного.

Пример 104: 1-(Изопропилпиперидин-4-ил)амид 3-[(5-хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-6-[(1,4)оксазепан-4-карбонил]-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-2-карбоновой кислоты

1-(Изопропилпиперидин-4-ил)амид 3-[(5-хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-6-[(1,4)оксазепан-4-карбонил]-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-2-карбоновой кислоты получают по методике примера 22, исходя из 80 мг (0,158 ммоль) 3-[(5-хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-6-карбоновой кислоты и 21,8 мг (0,158 ммоль) гидрохлорида гомоморфолина. Указанное в заголовке соединение получают в виде его формиата в форме белого аморфного твердого вещества.

Выход: 70 мг. МС (ES^+): $m/e=588$, спектр хлорпроизводного.

Пример 105: Метилловый эфир 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-

изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-4-карбоновой кислоты

(i) Метилловый эфир 2-трихлорметил-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-4-карбоновой кислоты

5 Метилловый эфир 2-трихлорметил-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-4-карбоновой кислоты получают по методике примера 100 (i) из 500 мг (1,85 ммоль) метилового эфира 3,4-диамино-5-(2,2,2-трифторэтокси)тиофен-2-карбоновой кислоты и 328,0 мкл (2,59 ммоль) метилового эфира 2,2,2-трихлорацетимидовой кислоты.

Выход: 735 мг. МС (ES^+): $m/e=397$, спектр хлорпроизводного.

10 (ii) Метилловый эфир 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3Н-тиено[3,4-d]имидазо-4-карбоновой кислоты

Метилловый эфир 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3Н-тиено[3,4-d]имидазо-4-карбоновой кислоты получают по методике примера 93 (iv), исходя из 725,0 мг (1,85 ммоль) метилового эфира 2-трихлорметил-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3Н-тиено[3,4-d]имидазо-4-карбоновой кислоты и 397,8 мг (1,85 ммоль) дигидрохлорида 1-изопропилпиперидин-4-иламина.

Выход: 71 мг. МС (ES^+): $m/e=449$.

(iii) Метилловый эфир 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-4-карбоновой кислоты

Метилловый эфир 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-4-карбоновой кислоты получают по методике примера 81, исходя из 68,0 мг (0,15 ммоль) метилового эфира 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3Н-тиено[3,4-d]имидазо-4-карбоновой кислоты и 42,2 мг (0,15 ммоль) 3-бромметил-5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазола. Очистка препаративной ОФ-ВЭЖХ (градиент смеси $CH_3CN/H_2O+0,05\%$ муравьиной кислоты) дает указанное в заголовке соединение в виде его формиата в форме белого аморфного твердого вещества. Структурные отнесения обоих изомеров достигают NOE-спектроскопией.

30 Выход: 19 мг. МС (ES^+): $m/e=646$, спектр хлорпроизводного.

Пример 106: а) 1-[3-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-5-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновая кислота
 б) 3-[3-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-5-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновая кислота

35 1-[3-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-5-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновую кислоту и 3-[3-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-5-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновую кислоту получают по методике примера 81, исходя из 240 мг (0,70 ммоль) метилового эфира 2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты и 201,3 мг (0,70 ммоль) 5-бромметил-3-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазола. Гидролиз образовавшихся эфиров и очистка препаративной ОФ-ВЭЖХ (градиент смеси $CH_3CN/H_2O+0,05\%$ муравьиной кислоты) дает указанные в заголовке соединения в виде их формиатов в форме белых аморфных твердых веществ. Структурные отнесения обоих изомеров достигают NOE-спектроскопией.

45 Выход 1-[3-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-5-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты: 93 мг. МС (ES^+): $m/e=526$, спектр хлорпроизводного.

Выход 3-[3-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-5-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты: 60 мг. МС (ES^+): $m/e=526$, спектр хлорпроизводного.

50 Пример 107: а) 1-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)[1,3,4]тиадиазол-2-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновая кислота
 б) 3-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)[1,3,4]тиадиазол-2-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-

илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновая кислота

1-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)[1,3,4]тиадиазол-2-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновую кислоту и 3-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)[1,3,4]тиадиазол-2-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновую кислоту получают по методике примера 81, исходя из 200 мг (0,58 ммоль) метилового эфира 2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты и 181,8 мг (0,58 ммоль) 2-бромметил-5-(5-хлортиофен-2-ил)[1,3,4]тиадиазола. Гидролиз образовавшихся эфиров и очистка препаративной ОФ-ВЭЖХ (градиент смеси $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}+0,05\%$ муравьиной кислоты) дает указанные в заголовке соединения в виде их формиатов в форме белых аморфных твердых веществ. Структурные отнесения обоих изомеров достигают NOE-спектроскопией.

Выход 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)[1,3,4]тиадиазол-2-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты: 18 мг; МС (ES^+): $m/e=543$, спектр хлорпроизводного.

Выход 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)[1,3,4]тиадиазол-2-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты: 6 мг; МС (ES^+): $m/e=543$, спектр хлорпроизводного.

Пример 108: (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиперидин-2-илкарбамоил)метил]-4-(2-метоксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

(i) 1-(2-Метоксиэтокси)-2,3-динитробензол

1,50 г (8,15 ммоль) 2,3-динитрофенола растворяют в 75 мл ацетона. Затем добавляют 1,69 г (12,22 моль) K_2CO_3 , 135,3 мг KI (0,81 ммоль) и 0,93 мл (9,77 ммоль) 1-бром-2-метоксиэтана. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 8 ч. После этого добавляют дополнительно 1,69 г (12,22 моль) K_2CO_3 , 400 мг KI и 0,93 мл (9,77 ммоль) 1-бром-2-метоксиэтана. Образовавшуюся смесь кипятят с обратным холодильником в течение 16 ч и затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в нагретом этилацетате и очищают флэш-хроматографией на силикагеле с использованием смеси этилацетат/гептан в качестве элюента, получая при этом 1-(2-метоксиэтокси)-2,3-динитробензол в виде оранжевого кристаллического вещества.

Выход: 1,35 г. МС (ES^+): $m/e=243$.

ii) 3-(2-Метоксиэтокси)бензол-1,2-диамин

1,80 г (7,43 ммоль) 1-(2-метоксиэтокси)-2,3-динитробензола растворяют в 250 мл MeOH. Воздух из колбы с раствором откачивают и колбу с содержимым несколько раз продувают аргоном. Добавляют 250 мг палладия на угле (10%), из смеси снова откачивают воздух и продувают несколько раз аргоном. Наконец, аргон заменяют водородом (баллон, заполненный водородом) и смесь перемешивают в течение 2 ч при к.т. Реакционную смесь фильтруют через целит и остаток на фильтре промывают 100 мл MeOH. Фильтрат концентрируют в вакууме, получая при этом чистый 3-(2-метоксиэтокси)бензол-1,2-диамин в виде коричневого масла.

Выход: 1,33 г. МС (ES^+): $m/e=183$.

(iii) 4-(2-Метоксиэтокси)-2-трихлорметил-1Н-бензоимидазол

1,33 г (7,30 ммоль) 3-(2-метоксиэтокси)бензол-1,2-диамин растворяют в 35 мл уксусной кислоты. Добавляют 1,25 мл (10,22 ммоль) метилового эфира 2,2,2-трихлорацетимидовой кислоты и образовавшуюся смесь перемешивают в течение 2 ч при к.т. Смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток дважды перегоняют совместно с 20 мл толуола, получая при этом неочищенный 4-(2-метоксиэтокси)-2-трихлорметил-1Н-бензоимидазол в виде коричневого твердого вещества.

Выход: 2,25 г. МС (ES^+): $m/e=309$, спектр хлорпроизводного.

(iv) (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 4-(2-метоксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

(1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 4-(2-метоксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты получают по методике примера 5(ii), исходя из 1,91 г (6,18 ммоль) 4-(2-метоксиэтокси)-2-трихлорметил-1Н-бензоимидазола и 1,46 г (6,79 ммоль) дигидрохлорида

1-изопропилпиперидин-4-иламина. Конечную очистку проводят флэш-хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси этилацетат/MeOH.

Выход: 660 мг. МС (ES⁺): m/e=361.

(v) (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-(2-метоксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

(1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-(2-метоксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты получают по методике примера 5(iii), исходя из 650,0 мг (1,80 ммоль) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амида 4-(2-метоксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты и 449,9 мг (1,80 ммоль) 2-бром-N-(5-хлорпиридин-2-ил)ацетамида. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси этилацетат/гептан дает смесь 9:1 (1-изопропилпиперидин-4-ил)амида 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-(2-метоксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты и (1-изопропилпиперидин-4-ил)амида 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-7-(2-метоксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты. Указанные изомеры разделяют ОФ-ВЭЖХ с использованием хиральной неподвижной фазы и смеси гептана, этанола, метанола и диэтиламина в качестве растворителя. Указанное в заголовке соединение преобразуют в его ацетат, получая при этом бесцветное аморфное вещество.

Выход (1-изопропилпиперидин-4-ил)амида 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-(2-метоксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты составляет 500 мг, МС (ES⁺): m/e=529, спектр хлорпроизводного.

Пример 109: (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-(2-этоксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

(i) 1-(2-Этоксиэтокси)-2,3-динитробензол

1-(2-Этоксиэтокси)-2,3-динитробензол получают по методике примера 108(i), исходя из 500 мг (2,72 ммоль) 2,3-динитрофенола и 0,72 мл (6,52 ммоль) 1-хлор-2-этоксиэтана.

Выход: 450 мг. МС (ES⁺): m/e=257.

(ii) 3-(2-Этоксиэтокси)бензол-1,2-диамин

3-(2-Этоксиэтокси)бензол-1,2-диамин получают по методике примера 108(ii), исходя из 450 мг (1,76 ммоль) 1-(2-этоксиэтокси)-2,3-динитробензола.

Выход: 345 мг. МС (ES⁺): m/e=197.

(iii) 4-(2-Этоксиэтокси)-2-трихлорметил-1Н-бензоимидазол

4-(2-Этоксиэтокси)-2-трихлорметил-1Н-бензоимидазол получают по методике примера 108(iii), исходя из 345 мг (1,76 ммоль) 3-(2-этоксиэтокси)бензол-1,2-диамина и 0,30 мл (2,46 ммоль) метилового эфира 2,2,2-трихлорацетимидовой кислоты.

Выход: 568 мг. МС (ES⁺): m/e=323, спектр хлорпроизводного.

(iv) (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 4-(2-этоксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

(1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 4-(2-этоксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты получают по методике примера 108 (iv), исходя из 569,6 мг (1,76 ммоль) 4-(2-этоксиэтокси)-2-трихлорметил-1Н-бензоимидазола и 454,4 мг (2,11 ммоль) дигидрохлорида 1-изопропилпиперидин-4-иламина.

Выход: 540 мг. МС (ES⁺): m/e=375.

(v) (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-(2-этоксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

(1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-(2-этоксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты получают по методике примера 108 (v), исходя из 540,0 мг (1,44 ммоль) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амида 4-(2-этоксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты и 359,8 мг (1,44 ммоль) 2-бром-N-(5-хлорпиридин-2-ил)ацетамида. Указанное в заголовке соединение преобразуют в его ацетат, получая при этом бесцветное аморфное вещество.

Выход (1-изопропилпиперидин-4-ил)амида 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-(2-этоксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты: 201 мг. МС (ES⁺): m/e=543,

спектр хлорпроизводного.

Пример 110: (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-(2-гидроксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

(i) трет-Бутил[2-(2,3-динитрофенокси)этокси]диметилсилан

5 трет-Бутил[2-(2,3-динитрофенокси)этокси]диметилсилан получают по методике примера 108 (i), исходя из 500 мг (2,72 ммоль) 2,3-динитрофенола и 1,00 г (4,18 ммоль) (2-бромэтокси)-трет-бутилдиметилсилана.

Выход: 610 мг. МС (ES⁺): m/e=343.

(ii) 3-[2-(трет-Бутилдиметилсиланилокси)этокси]бензол-1,2-диамин

10 3-[2-(трет-Бутилдиметилсиланилокси)этокси]бензол-1,2-диамин получают по методике примера 108 (ii), исходя из 610 мг (1,78 ммоль) трет-бутил[2-(2,3-динитрофенокси)этокси]диметилсилана.

Выход: 503 мг. МС (ES⁺): m/e=283.

(iii) 4-[2-трет-Бутилдиметилсиланилокси)этокси]-2-трихлорметил-1Н-бензоимидазол

15 4-[2-трет-Бутилдиметилсиланилокси)этокси]-2-трихлорметил-1Н-бензоимидазол получают по методике примера 108 (iii), исходя из 503 мг (1,78 ммоль) 3-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)этокси]бензол-1,2-диамина и 0,31 мл (2,49 ммоль) метилового эфира 2,2,2-трихлорацетимидовой кислоты.

Выход: 680 мг. МС (ES⁺): m/e=409, спектр хлорпроизводного.

20 (iv) (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 4-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)этокси]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

(1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 4-[2-трет-бутилдиметилсиланилокси)этокси]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты получают по методике примера 108 (iv), исходя из 680,0 мг (1,66 ммоль) 4-[2-трет-бутилдиметилсиланилокси)этокси]-2-трихлорметил-1Н-бензоимидазола и 428,4 мг (1,99 ммоль) дигидрохлорида 1-изопропилпиперидин-4-иламина.

Выход: 670 мг. МС (ES⁺): m/e=461.

(v) (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 4-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)этокси]-1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

30 (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 4-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)этокси]-1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты получают по методике примера 108 (v), исходя из 670,0 мг (1,45 ммоль) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амида 4-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)этокси]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты и 362,8 мг (1,45 ммоль) 2-бром-N-(5-хлорпиридин-2-ил)ацетамида. Окончательная очистка флэш-хроматографией на силикагеле с использованием этилацетата в качестве элюента дает указанное в заголовке соединение в виде коричневого масла.

Выход: 350 мг. МС (ES⁺): m/e=629, спектр хлорпроизводного.

(vi) (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-(2-гидроксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

40 250 мг (0,40 ммоль) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амида 4-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)этокси]-1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты растворяют в 15 мл ТГФ. Добавляют 435 мкл 1М раствора TBAF в ТГФ и добавляют 26 мкл уксусной кислоты. Образовавшуюся смесь перемешивают в течение 48 ч при к.т. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в 50 мл CH₂Cl₂ и промывают один раз насыщенным раствором NaHCO₃ и пять раз водой. Органический слой сушат над безводным MgSO₄ и концентрируют в вакууме. Окончательная очистка препаративной ОФ-ВЭЖХ (градиент смеси CH₃CN/H₂O+0,05% муравьиной кислоты) дает чистый (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-(2-гидроксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты в виде его формиата в форме бесцветного аморфного вещества. Указанное в заголовке соединение преобразуют в его ацетат.

Выход: 132 мг. МС (ES⁺): m/e=515, спектр хлорпроизводного.

Пример 111: Метилловый эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-[2-фтор-4-

(пирролидин-1-карбонил)фенилкарбамоил]-1H-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты

(i) (3-Фтор-4-нитрофенил)пирролидин-1-илметанол

1,00 г (5,40 ммоль) 3-фтор-4-нитробензойной кислоты суспендируют в 55 мл бензола.

Добавляют 1 мл тионилхлорида и 7 капель ДМФА. Образовавшуюся смесь перемешивают 5 ч при 70°C и затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в 40 мл CH₂Cl₂. Затем добавляют 75 мл (5,40 ммоль) триэтиламина и 0,45 мл (5,40 ммоль) пирролидина и образовавшийся раствор перемешивают в течение 1 ч при к.т. Смесь разбавляют CH₂Cl₂ и промывают последовательно 0,1 н. раствором HCl, насыщенным раствором NaHCO₃ и насыщенным раствором соли. Органический слой сушат над безводным MgSO₄ и концентрируют в вакууме, получая при этом неочищенный (3-фтор-4-нитрофенил)пирролидин-1-илметанол в виде оранжевого твердого вещества.

Выход: 1,35 г. (ES⁺): m/e=239.

(ii) (4-Амино-3-фторфенил)пирролидин-1-илметанол

515,0 мг (2,16 ммоль) (3-фтор-4-нитрофенил)пирролидин-1-илметанола растворяют в 20 мл MeOH. Воздух из колбы с раствором откачивают и колбу с содержимым продувают несколько раз аргоном. Добавляют 150 мг палладия на угле (10%) и колбу со смесью снова откачивают и продувают несколько раз аргоном. Наконец, аргон заменяют водородом (баллон, заполненный водородом) и смесь перемешивают в течение 2 ч при к.т. Реакционную смесь фильтруют через целит и остаток на фильтре промывают 30 мл MeOH. Фильтрат концентрируют в вакууме, получая при этом чистый (4-амино-3-фторфенил)пирролидин-1-илметанол в виде бесцветного масла.

Выход: 448 мг. (ES⁺): m/e=209.

(iii) Метилловый эфир 2-[2-фтор-4-(пирролидин-1-карбонил)фенилкарбамоил]-1H-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты

59,0 мг (0,28 ммоль) (4-амино-3-фторфенил)пирролидин-1-илметанола растворяют в 6 мл ТГФ и 3 мл воды. Добавляют 238,0 мг (2,83 ммоль) NaHCO₃. Наконец, добавляют 75,6 мг (0,26 ммоль) метилового эфира 2-трихлорметил-1H-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты и образовавшуюся смесь энергично перемешивают в течение 3 ч при к.т. Смесь разбавляют CH₂Cl₂ и промывают насыщенным раствором NaHCO₃ и насыщенным раствором соли. Органический слой сушат над безводным MgSO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Окончательная очистка препаративной ОФ-ВЭЖХ (градиент смеси CH₃CN/H₂O+0,05% муравьиной кислоты) дает чистый метилловый эфир 2-[2-фтор-4-(пирролидин-1-карбонил)фенилкарбамоил]-1H-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты в форме бесцветного аморфного твердого вещества.

Выход: 69 мг. (ES⁺): m/e=411.

(iv) Метилловый эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-[2-фтор-4-(пирролидин-1-карбонил)фенилкарбамоил]-1H-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты

Метилловый эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-[2-фтор-4-(пирролидин-1-карбонил)фенилкарбамоил]-1H-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты получают по методике примера 36 (ii), исходя из 40,0 мг (0,10 ммоль) метилового эфира 2-[2-фтор-4-(пирролидин-1-карбонил)фенилкарбамоил]-1H-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты и 29,2 мг (0,12 ммоль) 2-бром-N-(5-хлорпиридин-2-ил)ацетамида. Окончательная очистка препаративной ОФ-ВЭЖХ (градиент смеси CH₃CN/H₂O+0,05% муравьиной кислоты) дает чистый метилловый эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-[2-фтор-4-(пирролидин-1-карбонил)фенилкарбамоил]-1H-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты в виде бесцветного аморфного твердого вещества.

Выход: 13 мг. MS (ES⁺): m/e=579, спектр хлорпроизводного.

Пример 112: а) 1-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-

циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-7-метил-1H-бензоимидазол-5-карбоновая кислота

б) 3-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-7-метил-3H-бензоимидазол-5-карбоновая кислота

(i) 4-Амино-3-метил-5-нитробензойная кислота

4-Амино-3-метил-5-нитробензойную кислоту получают, как описано Bolhofer et al. в

патенте США 5369166.

(ii) Метилвый эфир 4-амино-3-метил-5-нитробензойной кислоты

500 мг (2,50 ммоль) 4-амино-3-метил-5-нитробензойной кислоты растворяют в смеси 8 мл CH_2Cl_2 и 2 мл MeOH . При 0°C добавляют 1,3 мл 2М раствора

5 триметилсилилдиазометана в гексане. После выдерживания 1 ч при 0°C реакционной смеси дают возможность нагреться до к.т. На следующий день добавляют еще 1,3 мл 2М раствора триметилсилилдиазометана в гексане. После перемешивания в течение 3 ч при к.т. по каплям добавляют раствор 0,22 мл уксусной кислоты в 1,8 мл CH_2Cl_2 для разрушения избыточного триметилсилилдиазометана. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток обрабатывают гептаном и кристаллическое вещество отфильтровывают, получая при этом чистый метилвый эфир 4-амино-3-метил-5-нитробензойной кислоты.

Выход: 496 мг. МС (ES^+): $m/e=211$.

(iii) Метилвый эфир 3,4-диамино-5-метилбензойной кислоты

15 Метилвый эфир 3,4-диамино-5-метилбензойной кислоты получают по методике примера 11 (i), исходя из 495,0 мг (2,36 ммоль) метилового эфира 4-амино-3-метил-5-нитробензойной кислоты.

Выход: 404 мг. МС (ES^+): $m/e=181$.

(iv) Метилвый эфир 7-метил-2-трихлорметил-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты

20 Метилвый эфир 7-метил-2-трихлорметил-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты получают по методике примера 5 (i), исходя из 404,0 мг (2,20 ммоль) метилового эфира 3,4-диамино-5-метилбензойной кислоты и 0,39 мл (3,08 ммоль) метилового эфира 2,2,2-трихлорацетимидовой кислоты.

Выход: 869 мг. МС (ES^+): $m/e=307$, спектр хлорпроизводного.

25 (v) Метилвый эфир 2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-7-метил-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты

Метилвый эфир 2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-7-метил-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты получают по методике примера 93 (iv), исходя из 685,0 мг (2,20 ммоль) метилового эфира 7-метил-2-трихлорметил-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты и 474,4 мг (2,20 ммоль) дигидрохлорида

1-циклопропилпиперидин-4-иламина.

Выход: 730 мг. МС (ES^+): $m/e=357$.

35 (vi) а) 1-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-7-метил-1Н-бензоимидазол-5-карбоновая кислота

б) 3-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-7-метил-3Н-бензоимидазол-5-карбоновая кислота

40 1-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-7-метил-1Н-бензоимидазол-5-карбоновую кислоту и 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-7-метил-3Н-бензоимидазол-5-карбоновую кислоту получают по методике примера 81, исходя из 200 мг (0,56 ммоль) метилового эфира 2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-7-метил-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты и 164,8 мг (0,56 ммоль) 5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметилового эфира метансульфоной кислоты. Гидролиз образовавшихся эфиров обработкой LiOH и очистка препаративной ОФ-ВЭЖХ (градиент смеси $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}+0,05\%$ муравьиной кислоты) дает указанные в заголовке соединения в виде их формиатов в форме белых аморфных твердых веществ. Структурное отнесение обоих изомеров достигали NOF-спектроскопией.

45 50 Выход 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-7-метил-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты составляет 7 мг; МС (ES^+): $m/e=540$, спектр хлорпроизводного.

Выход 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-7-метил-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты составляет 111 мг; МС (ES

⁺): m/e=540, спектр хлорпроизводного.

Пример 113: 1-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-5-фтор-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновая кислота

(i) Этиловый эфир 2,3-диамино-6-фторбензойной кислоты

Этиловый эфир 2,3-диамино-6-фторбензойной кислоты получают по методике примера 11(i), исходя из 200,0 мг (0,88 ммоль) этилового эфира 2-амино-6-фтор-3-нитробензойной кислоты.

Выход: 157 мг. МС (ES⁺): m/e=229.

(ii) Этиловый эфир 5-фтор-2-трихлорметил-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты

Этиловый эфир 5-фтор-2-трихлорметил-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты получают по методике примера 5(i), исходя из 150,0 мг (0,76 ммоль) этилового эфира 2,3-диамино-6-фторбензойной кислоты и 133 мкл (1,06 ммоль) метилового эфира 2,2,2-трихлорацетимидовой кислоты.

Выход: 280 мг. МС (ES⁺): m/e=325, спектр хлорпроизводного.

(iii) Этиловый эфир 5-фтор-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты

Этиловый эфир 5-фтор-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты получают по методике примера 93(iv), исходя из 240,0 мг (0,74 ммоль) этилового эфира 5-фтор-2-трихлорметил-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты и 158,6 мг (0,74 ммоль) дигидрохлорида 1-изопропилпиперидин-4-иламина.

Выход: 232 мг. МС (ES⁺): m/e=377.

(iv) 1-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-5-фтор-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновая кислота

1-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-5-фтор-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту получают по методике примера 81, исходя из 230 мг (0,60 ммоль) этилового эфира 5-фтор-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты и 179,5 мг (0,60 ммоль) 5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-2-илметилового эфира метансульфоновой кислоты. Гидролиз образовавшегося этилового эфира обработкой LiOH и очистка препаративной ОФ-ВЭЖХ (градиент смеси CH₃CN/H₂O+0,05% муравьиной кислоты) дает указанное в заголовке соединение в виде его формиата в форме белого аморфного твердого вещества.

Выход: 87 мг. МС (ES⁺): m/e=546, спектр хлорпроизводного.

Пример 114: 1-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-5-(2,2,2-трифторэтокси)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновая кислота

(i) Этиловый эфир 2-амино-3-нитро-6-(2,2,2-трихлорэтокси)бензойной кислоты

420 мг NaN (60% суспензия в масле) добавляют к раствору 2,16 мл (29,8 ммоль) 2,2,2-трифторэтанола в 5 мл ТГФ. Когда выделение газа прекращается, добавляют 1,0 г (4,38 ммоль) этилового эфира 2-амино-6-фтор-3-нитробензойной кислоты. Образовавшуюся смесь перемешивают при 0°C в течение 30 минут и при к.т. в течение дополнительных 30 минут. К смеси добавляют 2 мл 6М водного раствора HCl и основную часть растворителя удаляют при пониженном давлении. Остаток смешивают с 20 мл воды и образовавшееся твердое вещество выделяют и промывают водой и затем гексаном. Полученное желтое кристаллическое вещество сушат при пониженном давлении при 35°C.

Выход: 1,22 г.

(ii) Этиловый эфир 2,3-диамино-6-(2,2,2-трифторэтокси)бензойной кислоты

Этиловый эфир 2,3-диамино-6-(2,2,2-трифторэтокси)бензойной кислоты получают по методике примера 11(i), исходя из 1,22 г (3,96 ммоль) этилового эфира 2-амино-3-нитро-6-(2,2,2-трифторэтокси)бензойной кислоты.

Выход: 1,07 г. МС (ES⁺): m/e=279.

(iii) Этиловый эфир 2-трихлорметил-5-(2,2,2-трифторэтокси)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты

Этиловый эфир 2-трихлорметил-5-(2,2,2-трифторэтокси)-1Н-бензоимидазол-4-

карбоновой кислоты получают по методике примера 5(i), исходя из 200,0 мг (0,72 ммоль) этилового эфира 2,3-диамино-6-фторбензойной кислоты и 128 мкл (1,01 ммоль) метилового эфира 2,2,2-трихлорацетимидовой кислоты.

Выход: 340 мг. МС (ES⁺): m/e=405, спектр хлорпроизводного.

5 (iv) Этиловый эфир 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-5-(2,2,2-трифторэтокси)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты

Этиловый эфир 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-5-(2,2,2-трифторэтокси)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты получают по методике примера 93(iv), исходя из 290,0 мг (0,72 ммоль) этилового эфира 2-трихлорметил-5-(2,2,2-трифторэтокси)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты и 153,8 мг (0,72 ммоль) дигидрохлорида 1-изопропилпиперидин-4-иламина.

Выход: 299 мг. МС (ES⁺): m/e=457.

(v) 1-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-5-(2,2,2-трифторэтокси)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновая кислота

15 1-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-5-(2,2,2-трифторэтокси)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту получают по методике примера 81, исходя из 299,0 мг (0,66 ммоль) этилового эфира 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-5-(2,2,2-трифторэтокси)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты и 192,4 мг (0,66 ммоль) 5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметилового эфира метансульфоновой кислоты. Гидролиз образовавшегося этилового эфира обработкой LiOH и MeOH и очистка препаративной ОФ-ВЭЖХ (градиент смеси CH₃CN/H₂O+0,05% муравьиной кислоты) дает указанное в заголовке соединение в виде его формиата в форме белого аморфного твердого вещества.

Выход: 90 мг. МС (ES⁺): m/e=626, спектр хлорпроизводного.

25 Пример 115: (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-5-(2,2,2-трифторэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

(1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-5-(2,2,2-трифторэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты получают по методике примера 22, исходя из 50,0 мг (0,08 ммоль) 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-5-(2,2,2-трифторэтокси)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты и 8,7 мг (0,12 ммоль) азетидин-3-ола. Указанное в заголовке соединение получают в виде его формиата в форме белого аморфного твердого вещества.

35 Выход: 18 мг. МС (ES⁺): m/e=681, спектр хлорпроизводного.

Пример 116: 1-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-7-фтор-1Н-бензоимидазол-5-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптивированием описанной выше методики.

40 Пример 117: 7-Хлор-1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптивированием описанной выше методики.

45 Пример 118: 1-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-7-циклопропил-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптивированием описанной выше методики.

Пример 119: 1-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-7-этил-1Н-бензоимидазол-5-карбоновая кислота

50 Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптивированием описанной выше методики.

Пример 120: 1-[3-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-5-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-7-метил-1Н-бензоимидазол-5-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптированием описанной выше методики.

Пример 121: 1-[3-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-5-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-7-фтор-1Н-бензоимидазол-5-карбоновая кислота

5 Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптированием описанной выше методики.

Пример 122: 7-Хлор-1-[3-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-5-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптацией описанной выше методики.

Пример 123: 1-[3-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-5-илметил]-7-циклопропил-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптивированием описанной выше методики.

15 **Пример 124:** 1-[3-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-5-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-7-этил-1Н-бензоимидазол-5-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптированием описанной выше методики.

Пример 125: 1-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)[1,3,4]тиадиазол-2-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-7-метил-1Н-бензоимидазол-5-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптивированием описанной выше методики.

Пример 126: 1-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)[1,3,4]тиадиазол-2-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-7-фтор-1Н-бензоимидазол-5-карбоновая кислота

25 Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптированием описанной выше методики.

Пример 127: 7-Хлор-1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)[1,3,4]тиадиазол-2-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптированием описанной
30 выше методики.

Пример 128: 1-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)[1,3,4]тиадиазол-2-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-7-этил-1Н-бензоимидазол-5-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптированием описанной выше методики.

35 Пример 129: 1-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)][1,3,4]тиадиазол-2-илметил]-7-циклопропил-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптированием описанной выше методики.

Пример 130: 1-(6-Хлорбензо[b]тиофен-2-илметил)-2-(1-циклопропилпиперидин-4-
40 илкарбамоил)-7-метил-1Н-бензоимидазол-5-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптированием описанной выше методики.

Пример 131: 7-Хлор-1-(6-хлорбензо[*b*]тиофен-2-илметил)-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1*H*-бензоимидазол-5-карбоновая кислота

45 Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптированием описанной выше методики.

Пример 132: 1-(6-Хлорбензо[*b*]тиофен-2-илметил)-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-7-фтор-1*H*-бензоимидазол-5-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптивированием описанной
50 выше методики.

Пример 133: 1-(6-Хлорбензо[*b*]тиофен-2-илметил)-7-циклопропил-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптивированием описанной

выше методики.

Пример 134: 1-(6-Хлорбензо[b]тиофен-2-илметил)-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-7-этил-1Н-бензоимидазол-5-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптированием описанной выше методики.

Пример 135: 1-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-7-метил-1Н-бензоимидазол-4-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптированием описанной выше методики.

Пример 136: 1-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-7-фтор-1Н-бензоимидазол-4-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптированием описанной выше методики.

Пример 137: 7-Хлор-1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптированием описанной выше методики.

Пример 138: 1-[3-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-5-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-7-метил-1Н-бензоимидазол-4-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптированием описанной выше методики.

Пример 139: 1-[3-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-5-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-7-фтор-1Н-бензоимидазол-4-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптированием описанной выше методики.

Пример 140: 7-Хлор-1-[3-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-5-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптированием описанной выше методики.

Пример 141: 1-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)[1,3,4]тиадиазол-2-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-7-метил-1Н-бензоимидазол-4-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптированием описанной выше методики.

Пример 142: 7-Хлор-1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)[1,3,4]тиадиазол-2-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптированием описанной выше методики.

Пример 143: 1-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)[1,3,4]тиадиазол-2-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-7-фтор-1Н-бензоимидазол-4-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптированием описанной выше методики.

Пример 144: 1-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-5-фтор-4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптированием описанной выше методики.

Пример 145: 4-[(2-Гидроксиэтил)амид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-5-фтор-1Н-бензоимидазол-2,4-дикарбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптированием описанной выше методики.

Пример 146: 4-Амид-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-5-(2,2,2-трифторэтокси)-1Н-бензоимидазол-2,4-дикарбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптированием описанной выше методики.

Пример 147: 4-[(2-Гидроксиэтил)амид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-5-(2,2,2-трифторэтокси)-1Н-бензоимидазол-2,4-дикарбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптированием описанной выше методики.

Пример 148: 4-Диметиламид-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-5-(2,2,2-трифторэтокси)-1Н-бензоимидазол-2,4-дикарбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптированием описанной выше методики.

Пример 149: 2-[(1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид]-4-(метилпропиламид) 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-5-(2,2,2-трифторэтокси)-1Н-бензоимидазол-2,4-дикарбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптированием описанной выше методики.

Пример 150: 4-[(2-Гидроксиэтил)метиламид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-5-фтор-7-метил-1Н-бензоимидазол-2,4-дикарбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптированием описанной выше методики.

Пример 151: (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-5-фтор-4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-7-метил-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптированием описанной выше методики.

Пример 152: 4-[(2-Гидроксиэтил)метиламид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)[1,3,4]тиадиазол-2-илметил]-5-фтор-7-метил-1Н-бензоимидазол-2,4-дикарбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптированием описанной выше методики.

Пример 153: (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)[1,3,4]тиадиазол-2-илметил]-5-фтор-4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-7-метил-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптированием описанной выше методики.

Пример 154: (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[2-(4-хлорфенил)этил]-4-(2-гидроксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптированием описанной выше методики.

Пример 155: (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-(6-хлорбензо[b]тиофен-2-илметил)-4-(2-гидроксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптированием описанной выше методики.

Пример 156: (1-Изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1Н-тиено[3,4-d]имидазол-2-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение может быть получено адаптированием описанной выше методики.

Пример 157: Бензиламид 5-хлор-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

Раствор 120,0 мг (0,45 ммоль) 5-хлор-2-трихлорметил-1Н-бензоимидазола в 2 мл тетрагидрофурана (ТГФ) медленно добавляют к смеси 53,5 мкл (0,49 ммоль) бензиламина

и 373,8 мг (4,45 ммоль, 10 экв.) NaHCO_3 в 8 мл ТГФ и 4 мл воды. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при к.т. (от 20°C до 25°C, в дальнейшем к.т.). Суспензию фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. После очистки препаративной ОФ-ВЭЖХ (градиент смеси $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}+0,05\%$ муравьиной кислоты) чистый бензиламид 5-хлор-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты получают в виде белого аморфного твердого вещества.

Выход: 84 мг. МС (ES^+): $m/e=286$, спектр хлорпроизводного.

Пример 158: Метилловый эфир 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты

Раствор 3,99 г (13,6 ммоль) метилового эфира 2-трихлорметил-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты в 40 мл ТГФ медленно добавляют к смеси 2,9 г (13,6 ммоль) дигидрохлорида 1-изопропилпиперидин-4-иламина и 13,7 г (0,163 моль, 12 эквивалентов) NaHCO_3 в 200 мл ТГФ и 120 мл воды. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при к.т. ТГФ отгоняют. Образовавшуюся водную суспензию разбавляют 200 мл CH_2Cl_2 и экстрагируют дважды 150 мл воды. Органический слой концентрируют при пониженном давлении и образовавшийся остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с использованием смеси этилацетат/метанол (4:1) в качестве элюента. Указанное в заголовке соединение получают в виде светло-коричневого кристаллического вещества.

Выход: 3,20 г. МС (ES^+): $m/e=345$.

Пример 159: Метилловый эфир 2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты

К смеси 7,53 г (35,3 ммоль) дигидрохлорида 1-циклопропилпиперидин-4-иламина и 32,39 г (0,386 моль) NaHCO_3 в 1300 мл ТГФ и 370 мл воды добавляют раствор 11,79 г (32,1 ммоль) метилового эфира 2-трихлорметил-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты в 360 мл ТГФ. Реакционную смесь энергично перемешивают в течение 2 ч при к.т. ТГФ выпаривают. Осадок отфильтровывают и обрабатывают дважды приблизительно 300 мл насыщенного раствора NaHCO_3 в ультразвуковых условиях. После фильтрования образовавшееся твердое вещество дважды промывают 150 мл воды и сушат при пониженном давлении при 45°C, получая при этом метилловый эфир 2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты в форме светло-коричневого кристаллического вещества.

Выход: 9,9 г (90%). МС (ES^+): $m/e=343$.

Пример 160: Диизопропиламид 5-хлор-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

Раствор 500,0 мг (1,85 ммоль) 5-хлор-2-трихлорметил-1Н-бензоимидазола в 20 мл ТГФ медленно добавляют к смеси 286 мкл (2,04 ммоль) диизопропиламина и 1,55 г (18,5 ммоль, 10 эквивалентов) NaHCO_3 в 70 мл ТГФ и 20 мл воды. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при к.т. Органический растворитель выпаривают. Образовавшийся кристаллический осадок отфильтровывают и обрабатывают один раз приблизительно 50 мл насыщенного раствора NaHCO_3 в ультразвуковых условиях. Кристаллический остаток снова отфильтровывают и дважды промывают 20 мл воды. Сушка при пониженном давлении при 35°C дает чистый диизопропиламид 5-хлор-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты в форме светло-коричневого кристаллического твердого вещества.

Выход: 321 мг. МС (ES^+): $m/e=280$, спектр хлорпроизводного.

Пример 161: (5-Хлор-1Н-бензоимидазол-2-ил)морфолин-4-илметанон

(5-Хлор-1Н-бензоимидазол-2-ил)морфолин-4-илметанон получают по методике примера 157, исходя из 120,0 мг (0,45 ммоль) 5-хлор-2-трихлорметил-1Н-бензоимидазола и 42,6 мкл (0,49 ммоль) морфолина. Указанное в заголовке соединение выделяют в виде бесцветного аморфного твердого вещества.

Выход: 95 мг (80%). МС (ES^+): $m/e=266$, спектр хлорпроизводного.

Пример 162: (4-Метилпиперазин-1-ил)амид 5-хлор-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

(4-Метилпиперазин-1-ил)амид 5-хлор-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты получают по методике примера 157, исходя из 120,0 мг (0,45 ммоль) 5-хлор-2-трихлорметил-1Н-бензоимидазола и 58,9 мкл (0,49 ммоль) 4-метилпиперазин-1-иламина. Указанное в заголовке соединение выделяют в виде бесцветного аморфного твердого вещества.

Выход: 89 мг. МС (ES⁺): m/e=294, спектр хлорпроизводного.

Пример 163: (4-Цианофенил)амид 5-хлор-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты
(4-Цианофенил)амид 5-хлор-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты получают по методике примера 160, исходя из 500,0 мг (1,85 ммоль) 5-хлор-2-трихлорметил-1Н-бензоимидазола и 229,8 мг (1,95 ммоль) 4-аминобензонитрила. Указанное в заголовке соединение выделяют в виде светло-коричневого кристаллического твердого вещества.

Выход: 475 мг (86%). МС (ES⁺): m/e=297, спектр хлорпроизводного.

Пример 164: Метилловый эфир 2-[4-(3-оксоморфолин-4-ил)фенилкарбамоил]-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты

Метилловый эфир 2-[4-(3-оксоморфолин-4-ил)фенилкарбамоил]-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты получают по методике примера 160, исходя из 1,32 г (4,49 ммоль) метилового эфира 2-трихлорметил-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты и 950,0 мг (4,94 ммоль) 4-(4-аминофенил)морфолин-3-она. Указанное в заголовке соединение выделяют в виде светло-коричневого кристаллического твердого вещества.

Выход: 1,44 мг (81%). МС (ES⁺): m/e=395.

Пример 165: Метилловый эфир 2-[2-Фтор-4-(пирролидин-1-карбонил)фенилкарбамоил]-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты

59,0 мг (0,28 ммоль) (4-амино-3-фторфенил)пирролидин-1-илметанона растворяют в 6 мл ТГФ и 3 мл воды. Добавляют 238,0 мг (2,83 ммоль) NaHCO₃. Наконец, добавляют 75,6 мг (0,26 ммоль) метилового эфира 2-трихлорметил-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты и образовавшуюся смесь энергично перемешивают в течение 3 ч при к.т. Смесь разбавляют 25 мл CH₂Cl₂ и промывают насыщенным раствором NaHCO₃ и насыщенным раствором соли. Органический слой сушат над безводным MgSO₄ и концентрируют при пониженном давлении. После очистки препаративной ОФ-ВЭЖХ (градиент смеси CH₃CN/H₂O+0,05% муравьиной кислоты) получают чистый метилловый эфир 2-[2-Фтор-4-(пирролидин-1-карбонил)фенилкарбамоил]-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты в форме бесцветного аморфного твердого вещества.

Выход: 69 мг (65%). МС (ES⁺): m/e=411.

Пример 166: Изохинолин-4-иламид 5-хлор-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты

Изохинолин-4-иламид 5-хлор-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты получают по методике примера 160, исходя из 100,0 мг (0,37 ммоль) 5-хлор-2-трихлорметил-1Н-бензоимидазола и 56,1 мг (0,39 ммоль) изохинолин-4-иламина. Указанное в заголовке соединение выделяют в виде светло-коричневого кристаллического твердого вещества.

Выход: 113 мг (94%). МС (ES⁺): m/e=323, спектр хлорпроизводного.

Пример 167: Метилловый эфир 2-[(5-хлор-1Н-бензоимидазол-2-карбонил)амино]-3-нитробензойной кислоты

Метилловый эфир 2-[(5-хлор-1Н-бензоимидазол-2-карбонил)амино]-3-нитробензойной кислоты получают по методике примера 160, исходя из 200,0 мг (0,74 ммоль) 5-хлор-2-трихлорметил-1Н-бензоимидазола и 152,6 мг (0,78 ммоль) метилового эфира 2-амино-3-нитробензойной кислоты. Указанное в заголовке соединение выделяют в виде желтого кристаллического твердого вещества.

Выход: 218 мг (79%).

Пример 168: Метилловый эфир 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-тиено[3,4-d]имидазол-4-карбоновой кислоты

Метилловый эфир 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-тиено[3,4-d]имидазол-4-карбоновой кислоты получают по методике примера 158, исходя из 1,74 г (5,80 ммоль) метилового эфира 2-трихлорметил-3Н-тиено[3,4-d]имидазол-6-карбоновой кислоты и 1,25 г (5,80 ммоль) дигидрохлорида 1-изопропилпиперидин-4-иламина. Указанное в заголовке

соединение выделяют в виде светло-коричневого твердого вещества.

Выход: 1,75 г (86%). МС (ES^+): $m/e=351$.

Пример 169: 1-[5-(5-Хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновая кислота

21,0 мг (0,098 ммоль) дигидрохлорида (1-циклопропил)пиперидин-4-иламина растворяют в 3 мл CH_3CN и 3 мл воды. Добавляют 82,3 мг (0,98 ммоль, 10 эквивалентов) $NaHCO_3$. Затем добавляют раствор 48,1 мг (0,098 ммоль) метилового эфира 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-трихлорметил-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты в 2 мл CH_3CN и образовавшуюся смесь энергично перемешивают в течение 3 ч при кипении с обратным холодильником. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают препаративной ОФ-ВЭЖХ (градиент смеси $CH_3CN/H_2O+0,05\%$ муравьиной кислоты), получая при этом чистую 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновую кислоту в форме бесцветного аморфного твердого вещества. (В указанных условиях одновременно гидролизуют метиловый эфир).

Выход: 26 мг (50%). МС (ES^+): $m/e=526$, спектр хлорпроизводного.

Фармакологическое испытание

Способность соединений формулы I ингибировать фактор Ха, или фактор VIIa, или другие ферменты, подобные тромбину, плазмину или трипсину, можно анализировать определением концентрации соединения формулы I, которая ингибирует активность фермента на 50%, т.е. величины IC_{50} , которая соотносится с константой ингибирования K_i . В хромогенных анализах использовали очищенные ферменты. Концентрацию ингибитора, которая вызывает 50% снижение скорости гидролиза субстрата, определяли линейной регрессией после нанесения на график относительных скоростей гидролиза (по сравнению с неингибированным контролем) в зависимости от $\log$ концентрации соединения формулы I. Для вычисления константы ингибирования K_i вводили величину IC_{50} для поправки на конкуренцию с субстратом с использованием формулы

$$K_i = IC_{50} / \{1 + (\text{концентрация субстрата} / K_m)\},$$

где K_m представляет собой константу Михаэлиса-Ментен (публикации Chen and Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22 (1973) 3099-3108; I.H. Segal, Enzyme Kinetics, 1975, John Wiley & Sons, New York, 100-125; которые включены в данное описание в качестве ссылки).

А) Анализ фактора Ха

В анализе для определения ингибирования активности фактора Ха применяли буфер TBS-ПЭГ (50 мМ трис-HCl, pH 7,8, 200 мМ NaCl, 0,05% (мас./об.) ПЭГ-8000, 0,02% (мас./об.) NaN_3). IC_{50} определяли смешиванием в подходящих лунках половины площади титрационного микропланшета Costar 25 мкл фактора Ха человека (Enzyme Research Laboratories, Inc.; South Bend, Indiana) в TBS-ПЭГ; 40 мкл 10% (об./об.) ДМСО в TBS-ПЭГ (неингибированный контроль) или различные концентрации испытуемого соединения, разведенного в 10% (об./об.) ДМСО в TBS-ПЭГ и субстрата S-2765 (N(α)-бензилоксикарбонил-D-Arg-Gly-L-Arg-п-нитроанилид; Kabi Pharmacia, Inc.; Franklin, Ohio) в TBS-ПЭГ. Анализ проводили предварительной инкубацией соединения формулы I плюс фермента в течение 10 мин. Затем анализ инициировали добавлением субстрата до получения конечного объема 100 мкл. Начальную скорость гидролиза хромогенного субстрата измеряли по изменению в поглощении при 405 нм с использованием инструмента BiO-Tek, спектрофотометра для кинетического прочтения планшетов (Ceres UV900HDi) при 25°C на отрезке линейной зависимости от времени (обычно 1,5 мин после добавления субстрата). Концентрация фермента составляла 0,5 нМ и концентрация субстрата составляла 140 мкМ.

б) Анализ фактора VIIa

Ингибирующую активность относительно активности фактора VIIa/тканевого фактора определяли с использованием хромогенного анализа, проводимого по существу, как описано ранее (в публикации J.A. Ostem et al., Biochemistry 37 (1998) 1053-1059, которая включена здесь в качестве ссылки). Кинетические анализы проводили при 25°C в

половине площади титрационных микропланшетов (Costar Corp., Cambridge, Massachusetts) с использованием спектрофотометра для кинетического прочтения планшетов (Molecular Devices Spectramax 250). Типичная смесь для анализа состоит из 25 мкл фактора VIIa человека и TF (5 нМ и 10 нМ, соответствующая конечная концентрация) в сочетании с 40

5 мкл продукта разведения ингибитора в смеси 10% ДМСО/буфер TBS-ПЭГ (50 мМ трис, 15 мМ NaCl, 5 мМ CaCl₂, 0,05% ПЭГ 8000, pH 8,15). После 15 минут периода предварительной инкубации анализ инициируют добавлением 35 мкл хромогенного субстрата S-2288 (D-Ile-Pro-Arg-п-нитроанилид, Pharmacia Hepar Inc., конечная концентрация 500 мкМ).

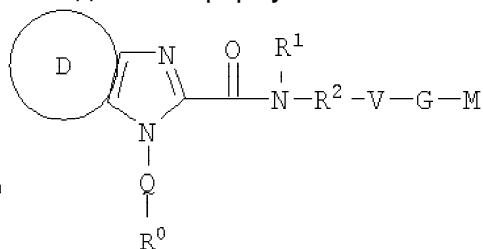
Результаты (константы ингибирования K_i (FXa) для ингибирования фактора Ха) показаны в

10 таблице 1.

Таблица 1					
Пример	K _i (FXa) [мкМ]	Пример	K _i (FXa) [мкМ]	Пример	K _i (FXa) [мкМ]
1	0,0007	29b	0,0115	68a)	0,070
2	0,0031	30	0,0090	68b)	0,226
3	0,0014	31	0,0155	69	0,015
4	0,0592	32	0,0105	70	0,015
5a	0,0025	33	0,0125	71	0,007
5b	0,1750	34	0,0195	72	0,0125
6	0,0030	35	0,041	73	0,019
7	0,0165	36	0,0315	74	0,0105
9	0,0940	37	0,012	75	0,0026
10	1,357	39	0,047	76	0,0085
11a	0,004	40	0,020	77	0,0525
11b	0,001	41	0,006	78	0,0035
12	0,0030	42	0,462	79	0,001
13	0,2990	43	0,840	80	0,007
14	2,3900	44	0,028	81a)	0,558
15	0,0115	45	0,210	82a)	0,064
16	0,0110	48	0,002	91	0,021
17a	0,0195	49	0,015	92	0,0225
17b	0,3710	50	0,141	94	0,0245
18	0,0225	51	0,510	96a)	0,0305
19	0,0235	52	0,014	100a)	0,005
20	0,0085	53	0,040	102	0,0025
21	0,0310	54	0,031	103a)	0,022
22	0,0007	55	1,30 мкМ	103b)	0,0885
23	0,0080	57	0,585	104	0,020
24	0,0260	60	0,035	105	0,0545
25	0,0650	61	0,867	106a)	0,022
26	0,0185	62	0,019	106b)	0,188
27	0,0125	63	0,687	108	0,0065
28	0,0480	64	0,002	109	0,0035
29a	0,0255	65	0,121	110	0,004
		66	0,003	112a)	0,0008

Формула изобретения

1. Соединение формулы I



1) моноциклический 6-14-членный арил, где арил моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^8 ,

2) гетероциклил из группы бензотиазолила, индазолила, пиридила, где указанный гетероциклил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^8 , или

3) моноциклический 4-15-членный гетероциклил, содержащий два или три гетероатома, выбранных из азота, серы или кислорода, где указанный гетероциклил является незамещенным или замещен моноциклическим 4-15-членным гетероциклилом, содержащим один, два гетероатома, выбранных из азота, серы или кислорода, где гетероциклил является незамещенным или монозамещен R^8 ;

R^8 представляет собой галоген;

при условии, что R^8 представляет собой, по меньшей мере, один атом галогена, если R^0 представляет собой моноциклический 6-14-членный арил;

подструктура



в формуле I представляет собой 4-8-членную насыщенную, частично ненасыщенную или ароматическую циклическую группу, содержащую 0, 1 гетероатома, выбранных из азота или серы, и является незамещенной или замещена 1, 2, 3 раз R^3 ;

Q представляет собой $-(C_0-C_2)$ алкилен- $C(O)NR^{10}$ -, метилен;

R^1 представляет собой атом водорода, $-(C_1-C_4)$ алкил, где алкил является незамещенным или замещен один-три раза R^{13} ;

R^2 представляет собой прямую связь;

R^1-N-R^2-V может образовывать 4-8-членную циклическую группу, выбранную из группы пиперазина или пиперидина;

R^{14} представляет собой галоген, $=O$, $-(C_1-C_8)$ алкил, $-CN$;

V представляет собой

1) 6-14-членный арил, где арил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{14} , или

2) гетероциклил из группы 8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ила, изохинолинила, пиперидинила, где указанный гетероциклил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{14} ;

G представляет собой прямую связь,

$-(CH_2)_m-NR^{10}$, где m является 0 и R^{10} является водородом,

$-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n$ -, где m является 0 или 1, и n является 0,

$-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$ -, где m является 0 или 1, и n является 0, 1 или 2,

$-(CH_2)_m$ -, где m является 1;

M представляет собой

1) атом водорода,

2) 6-14-членный арил,

3) моноциклический 4-15-членный гетероциклил, где гетероциклил является незамещенным или моно-, дизамещен независимо друг от друга R^{14} ,

4) $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, где указанный циклоалкил является незамещенным,

5) 3-7-членный циклический остаток, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота, серы или кислорода, где указанный циклический остаток является незамещенным или моно-, дизамещен независимо друг от друга R^{14} , где R^{14} имеет значения, указанные выше;

R^3 представляет собой

1) атом водорода,

- 2) атом галогена,
- 3) $-(C_1-C_4)$ алкил, где алкил является незамещенным,
- 4) $-(C_0-C_4)$ алкилен- $O-R^{19}$, где R^{19} представляет собой

а) атом водорода,

б) $-(C_1-C_4)$ алкил, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{13} , или

с) $-CF_3$,

5) $-SO_s-R^{11}$, где s равно 1 или 2,

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

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

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

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

10) $-(C_0-C_4)$ алкилен- (C_4-C_{15}) гетероциклил, где гетероциклил является незамещенным

или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{13} ;

R^{11} и R^{12} являются независимо друг от друга одинаковыми или различными и представляют собой

1) атом водорода,

2) $-(C_1-C_6)$ алкил, где алкил является незамещенным или монозамещен R^{13} ,

3) $-(C_0-C_6)$ алкил- (C_3-C_8) циклоалкил,

4) $-(C_0-C_6)$ алкил- (C_6-C_{14}) -арил, где алкил и арил независимо друг от друга являются незамещенными,

5) $-O-R^{17}$, или

6) $-(C_0-C_6)$ алкил- (C_4-C_{15}) гетероциклил, где алкил и гетероциклил, независимо друг от друга, являются незамещенными или монозамещены R^{13} , или

R^{11} и R^{12} вместе с атомом азота, с которыми они связаны, могут образовывать 4-8-членное моноциклическое гетероциклическое кольцо, которое в дополнении к атому азота может содержать один или два одинаковых или различных гетероатома кольца, выбранных из кислорода, серы и азота; где указанное гетероциклическое кольцо является

незамещенным или моно-, дизащено независимо друг от друга R^{13} ;

R^{13} представляет собой галоген, $=O$, $-OH$, $-CF_3$, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(C_0-C_3)$ алкилен- $O-R^{10}$,

R^{10} представляет собой водород, $-(C_1-C_6)$ алкил;

R^{15} и R^{16} представляют собой, независимо друг от друга водород, $-(C_1-C_6)$ алкил;

R^{17} представляет собой $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил;

во всех их стереоизомерных формах и их смесях в любом соотношении и их физиологически переносимые соли.

2. Соединение формулы по п.1, в которой

R^0 представляет собой

1) моноциклический 6-14-членный арил из группы фенила, где арил моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^8 ,

2) гетероциклил из группы бензотиазолила, индазолила, пиридила, где указанный гетероциклил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^8 , или

3) гетероциклил, где гетероциклил выбран из группы 4,5-дигидрооксазолинила, диоксазолила, диоксазинила, 1,3-диоксоланила, 1,3-диоксоленила, 6Н-1,5,2-дитиазинила, фуразанила, имидазолидинила, имидазолинила, имидазолила, изотиазолила, изотиазолидинила, изотиазолинила, изоксазолила, изоксазолинила, изоксазолидинила, 2-изоксазолинила, морфолинила, оксадиазолила, 1,2,3-оксадиазолила, 1,2,4-оксадиазолила, 1,2,5-оксадиазолила, 1,3,4-оксадиазолила, 1,2-оксатиепанила, 1,4-оксазепанила, 1,2-оксазинила, 1,3-оксазинила, 1,4-оксазинила, оксазолидинила, оксазолинила, оксазолила, пиперазинила, пиразинила, пиразолилидинила, пиразолинила, пиразолила, пиридазинила,

- пиримидинила, 1,4,5,6-тетрагидропиридазинила, 6Н-1,2,5-тиадиазинила, 1,2,3-тиадиазолила, 1,2,4-тиадиазолила, 1,2,5-тиадиазолила, 1,3,4-тиадиазолила, 1,2-тиазиныла, 1,3-тиазиныла, 1,4-тиазиныла, 1,3-тиазолила, тиазолила, тиазолидинила, тиазолиныла, тиетаныла, тиоморфолиныла, 1,2,3-триазиныла, 1,2,4-триазиныла, 1,3,5-триазиныла, 1,2,3-триазолила, 1,2,4-триазолила, 1,2,5-триазолила, 1,3,4-триазолила, где указанный гетероцикл является незамещенным или дополнительно замещен гетероциклом, выбранным из группы азепиныла, азетидиныла, 1,3-диоксоланыла, 1,3-диоксоленыла, имидазолидинила, имидазолиныла, имидазолила, изотиазолила, изотиазолидинила, изотиазолиныла, изоксазолила, изоксазолиныла, изоксазолидинила, 2-изоксазолиныла, морфолиныла, 1,2-оксатиепаныла, 1,2-оксатиоланыла, 1,4-оксазепаныла, 1,2-оксазиныла, 1,3-оксазиныла, 1,4-оксазиныла, оксазолидинила, оксазолиныла, оксазолила, пиперазиныла, пиперидиныла, пираныла, пиразиныла, пиразолидинила, пиразолиныла, пиразолила, пиридазиныла, пиридыла, пиримидиныла, пирролидинила, пирролиныла, 2Н-пирролила, пирролила, тетрагидрофураныла, 1,4,5,6-тетрагидропиридазинила, тетрагидропиридиныла, тетрагидротиюфеныла, 1,2-тиазиныла, 1,3-тиазиныла, 1,4-тиазиныла, 1,3-тиазолила, тиазолила, тиазолидинила, тиазолиныла, тиеныла, тиетаныла, тиоморфолиныла, тиюфеныла, тиюфеныла, тиюпираныла, где гетероцикл является незамещенным или монозамещен независимо друг от друга R^8 , R^8 представляет собой галоген, при условии, что R^8 представляет собой, по меньшей мере, один атом галогена, если R^0 представляет собой моноциклический 6-14-членный арил; подструктура D представляет собой остаток, выбранный из группы азетидина, азетина, азокана, циклобутила, циклооктана, циклооктена, циклопентила, циклогексила, циклогептила, циклооктила, пиперидина, фенила, пиррола, пирролидина, пирролидинона, пирролина, тетрагидропиридина, тиетана, тиюкана, тиюфена, тиюпирана, и является незамещенным или замещен 1,2, 3 раз R^3 , Q представляет собой $-(C_0-C_2)$ алкилен- $C(O)NR^{10}$ -, метилен; R^1 представляет собой атом водорода, $-(C_1-C_4)$ алкил, где алкил является незамещенным или замещен один-три раза R^{13} ; R^2 представляет собой прямую связь, R^1-N-R^2-V может образовывать 4-8-членную циклическую группу, выбранную из пиперазина или пиперидина; R^{14} представляет собой фтор, хлор, бром, йод, $=O$, $-(C_1-C_8)$ алкил, $-CN$; V представляет собой 1) 6-14-членный арил из группы фенила, где арил моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{14} , 2) гетероцикл из группы 8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ила, изохинолиныла, пиперидиныла, где указанный гетероцикл является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{14} , G представляет собой прямую связь, $-(CH_2)_m-NR^{10}$, где m является 0 и R^{10} является водородом, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n$ -, где m является 0 или 1, и n является 0, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$ -, где m является 0 или 1, и n является 0, 1 или 2, $-(CH_2)_m$ -, где t является 1; M представляет собой 1) атом водорода, 2) 6-14-членный арил, 3) моноциклический 4-15-членный гетероцикл, где гетероцикл является незамещенным или моно-, ди-замещен независимо друг от друга R^{14} , 4) $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, где указанный циклоалкил является незамещенным, R^3 представляет собой 1) атом водорода,

- 2) галоген,
- 3) $-(C_1-C_4)$ алкил, где алкил является незамещенным,
- 4) $-(C_0-C_4)$ алкилен- $O-R^{19}$, где R^{19} представляет собой

a) атом водорода,

b) $-(C_1-C_4)$ алкил, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{13} , или

c) $-CF_3$,

5) $-SO_s-R^{11}$, где s равно 1 или 2,

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

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

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

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

10) $-(C_0-C_4)$ алкилен- (C_4-C_{15}) гетероциклил, где гетероциклил является незамещенным

или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{13} ,

R^{11} и R^{12} являются независимо друг от друга одинаковыми или различными и представляют собой

1) атом водорода,

2) $-(C_1-C_6)$ алкил, где алкил является незамещенным или монозамещен R^{13} ,

3) $-(C_0-C_6)$ алкил- (C_3-C_8) циклоалкил,

4) $-(C_0-C_6)$ алкил- (C_6-C_{14}) -арил, где алкил и арил независимо друг от друга являются незамещенными,

5) $-O-R^{17}$ или

6) $-(C_0-C_6)$ алкил- (C_4-C_{15}) гетероциклил, где алкил и гетероциклил, независимо друг от друга, являются незамещенными или монозамещены R^{13} , или

R^{11} и R^{12} вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют гетероциклическое кольцо из группы азепина, азетидина, диоксазола, диоксазина, 1,4-дiazепана, 1,2-дiazепина, 1,3-дiazепина, 1,4-дiazепина, имидазола, имидазолина, имидазолидина, изотиазола, изотиазолидина, изотиазолина, изоксазола, изоксазолина, изоксазолидина, 2-изоксазолина, кетопиперазина, морфолина, [1,4]оксазепана, оксазола, пиперазина, пиперидина, пиразина, пиразола, пиразолина, пиразолидина, пиридазина, пиридина, пиримидина, пиррола, пирролидина, пирролидинона, пирролина, тетрагидропиридина, тиазола, тиадиазола, тиазолидина, тиазолина, тиоморфолина, тиофена, 1,2,3-триазины, 1,2,4-триазины, 1,3,5-триазины, 1,2,3-триазола или 1,2,4-триазола, где указанное гетероциклическое кольцо является незамещенным или моно-, дизамещено независимо друг от друга R^{13} ,

R^{13} представляет собой галоген, $=O$, $-OH$, $-CF_3$, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(C_0-C_3)$ алкилен- $O-R^{10}$;

R^{10} представляет собой водород, $-(C_1-C_6)$ алкил;

R^{15} и R^{16} представляют собой, независимо друг от друга, водород, $-(C_1-C_6)$ алкил;

R^{17} представляет собой $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил,

во всех их стереоизомерных формах и их смесях в любом соотношении и их физиологически переносимые соли.

3. Соединение формулы I по пп.1 и 2,

где R^0 представляет собой

1) моноциклический 6-14-членный арил из группы фенила, где арил моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^8 ,

2) гетероциклил из группы бензотиазолила, индазолила, пиридила, где указанный гетероциклил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^8 , или

3) гетероциклил из группы имидазолила, изотиазолила, изоксазолила, оксазолила, пиразинила, пиразолила, пиридазинила, пиримидинила, тиадиазолила, тиазолила,

который дополнительно замещен гетероциклом, выбранным из группы азепинила, азетидинила, 4,5-дигидрооксазолинила, 1,3-диоксоланила, 1,3-диоксоленила, имидазолидинила, имидазолинила, имидазолила, изотиазолила, изотиазолидинила, изотиазолинила, изоксазолила, изоксазолинила, изоксазолидинила, 2-изоксазолинила, морфолинила, 1,2-оксатиепанила, 1,4-оксазепанила, 1,2-оксазинила, 1,3-оксазинила, 1,4-оксазинила, оксазолидинила, оксазолинила, оксазолила, пиперазинила, пиперидинила, пиранила, пиразинила, пиразолидинила, пиразолинила, пиразолила, пиридазинила, пиридила, пиримидинила, пирролидинила, пирролинила, 2Н-пирролила, пирролила, тетрагидрофуранила, 1,4,5,6-тетрагидропиридазинила, тетрагидропиридинила, тетрагидротиофенила, 1,2-тиазинила, 1,3-тиазинила, 1,4-тиазинила, 1,3-тиазолила, тиазолила, тиазолидинила, тиазолинила, тиенила, тиетанила, тиоморфолинила, тиофенила, тиопиранила, где гетероцикл является незамещенным или монозамещен R^8 , R^8 представляет собой фтор, хлор или бром,

при условии, что R представляет собой, по меньшей мере, один галоген, если R^0 представляет собой 6-14-членный арил;

подструктура D представляет собой остаток, выбранный из группы фенила, пиридила, пирролила, тиетанила или тиофенила и незамещенный или замещенный 1, 2, 3 раза R^3 ;

Q представляет собой $-(C_0-C_2)$ алкилен- $C(O)NR^{10}$ -, метилен;

R^1 представляет собой атом водорода, $-(C_1-C_4)$ алкил, где алкил является незамещенным или замещен один-три раза R^{13} ;

R^2 представляет собой прямую связь,

R^1-N-R^2-V образует 4-8-членную циклическую группу, выбранную из пиперазина или пиперидина;

R^{14} представляет собой фтор, хлор, бром, йод, =O, $-(C_1-C_8)$ алкил, -CN;

V представляет собой

1) гетероцикл из группы 8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ила, изохинолинила, пиперидина, где указанный гетероцикл является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{14} , или

2) фенил, где фенил (арил) является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{14} ,

G представляет собой прямую связь,

$-(CH_2)_m-NR^{10}$, m является 0 и R^{10} является водородом,

$-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n$ -, где m является 0 или 1, и n является 0,

$-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$ -, где m является 0 или 1, и n является 0, 1 или 2,

$-(CH_2)_m$ -, где m является 1;

M представляет собой

1) атом водорода,

2) фенил,

3) гетероцикл, где гетероцикл является остатком группы, которая может быть выбрана из азепана, азепина, 1,4-дiazепана, 1,2-diazепина, 1,3-diazепина, 1,4-diazепина, имидазола, изотиазола, изоксазола, изоксазолидина, 2-изоксазолина, кетоморфолина, кетопиперазина, морфолина, оксазола, [1,4]оксазепана, пиперазина, пиперазинона, пиперидина, пиперидинона, пиразина, пиридазина, пиридазинона, пиридина, пиридонона, пиримидина, пирролидина, пирролидинона, тетрагидропирана, 1,4,5,6-тетрагидропиридазинила, тетразина, тетразола, тиадиазола, тиазола, тиофена, тиоморфолина, 1,6-тиоморфолинила, 1,2,3-триазина, 1,2,4-триазина, 1,3,5-триазина, 1,2,3-триазола или 1,2,4-триазола, где указанный гетероцикл является незамещенным или моно- или дизамещен независимо друг от друга R^{14} , или

4) $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, где указанный циклоалкил является незамещенным,

R^3 представляет собой

1) атом водорода,

2) атом галогена,

3) $-(C_1-C_4)$ алкил, где алкил является незамещенным,

4) $-(C_0-C_4)$ алкилен- $O-R^{19}$, где R^{19} представляет собой

a) атом водорода,

b) $-(C_1-C_4)$ алкил, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен

5 независимо друг от друга R^{13} , или

c) $-CF_3$,

5) $-SO_s-R^n$, где s равно 1 или 2,

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

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

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

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

R^{11} и R^{12} являются независимо друг от друга одинаковыми или различными и представляют собой

15 1) атом водорода,

2) $-(C_1-C_6)$ алкил, где алкил является незамещенным или монозамещен R^{13} ,

3) $-(C_0-C_6)$ алкил- (C_6-C_{14}) -арил, где алкил и арил являются независимо друг от друга незамещенными,

4) $-O-R^{17}$ или

20 5) $-(C_0-C_6)$ алкил- (C_4-C_{15}) гетероциклил, где алкил и гетероциклил независимо друг от друга являются незамещенными или монозамещены R^{13} , или

R^{11} и R^{12} вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать кольцо, выбранное из группы азепина, азетидина, 1,4-дiazепана, диоксазола, диоксазина, 1,2-дiazепина, 1,3-дiazепина, 1,4-дiazепина, имидазола, имидазолина, имидазолидина, 25 изотиазола, изотиазолидина, изотиазолина, изоксазола, изоксазолина, изоксазолидина, 2-изоксазолина, кетопиперазина, морфолина, [1,4]оксазепана, оксазола, пиперазина, пиперидина, пиразина, пиразола, пиразолина, пиразолидина, пиридазина, пиридина, пиримидина, пиррола, пирролидина, пирролидинона, пирролина, тетрагидропиридина, тиазола, тиадиазола, тиазолидина, тиазолина, тиоморфолина, 1,2,3-триазины, 1,2,4-30 триазины, 1,3,5-триазины, 1,2,3-триазола или 1,2,4-триазола, который является незамещенным или моно-, дизамещен независимо друг от друга R^{13} ,

R^{13} представляет собой фтор, хлор, бром, йод, $=O$, $-OH$, $-CF_3$, $-(C_0-C_3)$ алкилен- $O-R^{10}$,

R^{10} представляет собой водород, $-(C_1-C_6)$ алкил,

35 R^{15} и R^{16} представляют собой, независимо друг от друга, водород, $-(C_1-C_6)$ алкил; и

R^{17} представляет собой $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил,

во всех их стереоизомерных формах и их смесях в любом соотношении и их физиологически переносимые соли.

4. Соединение по п. 1,

40 где R^0 представляет собой

1) фенил, где фенил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^8 ,

2) гетероциклил из группы бензотиазолила, индазолила, пиридила, где указанный гетероциклил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от 45 друга R^8 , или

3) гетероциклил из группы имидазолила, пиразолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, тиадиазолила, изотиазолила, триазолила, пиридазинила и пиразинила, где указанный гетероциклил является незамещенным или дополнительно замещен остатком, выбранным из группы пиридила, 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила, пирролила, 2-50 пирролила, 3-пирролила, тиенила, 2-тиенила, 3-тиенила, имидазолила, пиразолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, пиридазинила и пиразинила, где указанный остаток является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^8 ,

R^8 представляет собой F, Cl, Br или I,

при условии, что R^8 представляет собой, по меньшей мере, один атом галогена, если R^0 представляет собой моноциклический 6-14-членный арил;

подструктура D представляет собой остаток, выбранный из группы фенила, пиридила, пирролила, тиенила или тиофенила, и является незамещенным или замещен 1, 2, 3 раза R^3 ,

Q представляет собой метилен, $-(C_0-C_2)$ алкилен- $C(O)-NR^{10}$ -,

R^1 представляет собой атом водорода, $-(C_1-C_2)$ алкил,

R^2 представляет собой прямую связь,

R^1-N-R^2-V может образовывать 4-8-членную циклическую группу из группы пиперидина или пиперазина,

R^{14} представляет собой фтор, хлор, $=O$, $-(C_1-C_8)$ алкил, $-CN$,

V представляет собой

1) циклический остаток из группы, содержащей соединения, которые выбраны из 8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ила, пиперидина, где указанный циклический остаток является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{14} , или

2) фенил, где фенил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{14} , или

G представляет собой прямую связь,

$-(CH_2)_m$ -, где m равно целому числу 1,

$-(CH_2)_mNR^{10}$ -, m равно целому числу 0 и R^{10} является водородом,

M представляет собой

1) атом водорода,

2) гетероциклил, где гетероциклил является остатком из группы, которая может быть выбрана из азепана, азепина, 1,4-дiazепана, 1,2-diazепина, 1,3-diazепина, 1,4-diazепина, имидазола, изотиазола, изоксазола, изоксазолидина, 2-изоксазолина, кетоморфолина, кетопиперазина, морфолина, оксазола, [1,4]оксазепана, пиперазина, пиперазинона, пиперидина, пиперидинона, пиазина, пиридазина, пиридазинона, пиридина, пиридола, пиримидина, пирролидина, пирролидинона, тетрагидропирана, 1,4,5,6-тетрагидропиридазинила, тиадиазола, тиазола, тиоморфолина, 1,6-тиоморфолинила, тиофена, тетразина, тетразола, 1,2,3-триазина, 1,2,4-триазина, 1,3,5-триазина, 1,2,3-триазола или 1,2,4-триазола, где указанный гетероциклил является незамещенным или моно-, ди-, тризамещен независимо друг от друга R^{14} ,

3) $-(C_3-C_6)$ циклоалкил;

R^3 представляет собой

1) атом водорода,

2) галоген,

3) $-(C_1-C_4)$ алкил, где алкил является незамещенным,

4) $-(C_0-C_4)$ алкилен- $O-R^{19}$, где R^{19} представляет собой

a) атом водорода,

b) $-(C_1-C_4)$ алкил, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{13} , или

c) $-CF_3$ или

5) $-SO_s-R^{11}$, где s равно 1 или 2,

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

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

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

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

R^{11} и R^{12} вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать кольцо, выбранное из группы азепина, азетидина, 1,4-diazепана, диоксазола, диоксазина, 1,2-diazепина, 1,3-diazепина, 1,4-diazепина, имидазола, имидазолина, имидазолидина,

- изотиазола, изотиазолидина, изотиазолина, изоксазола, изоксазолина, изоксазолидина, 2-изоксазолина, кетопиперазина, морфолина, [1,4]оксазепана, оксазола, пиперазина, пиперидина, пиразина, пиразола, пиразолина, пиразолидина, пиридазина, пиридина, пиримидина, пиррола, пирролидина, пирролидинона, пирролина, тетрагидропиридина, 5
тиазола, тиадиазола, тиазолидина, тиазолина, тиоморфолина, тиофена, 1,2,3-триазина, 1,2,4-триазина, 1,3,5-триазина, 1,2,3-триазола или 1,2,4-триазола, где указанное кольцо является незамещенным или моно-, дизамещено независимо друг от друга R^{13} , R^{13} представляет собой фтор, хлор, $=O$, $-OH$, $-CF_3$, $-(C_0-C_3)$ алкилен- $O-R^{10}$, R^{10} представляет собой водород, $-(C_1-C_6)$ алкил, 10
 R^{15} и R^{16} представляют собой, независимо друг от друга, водород, $-(C_1-C_6)$ алкил; R^{17} представляет собой $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, во всех их стереоизомерных формах и их смесях в любом соотношении и их физиологически переносимые соли.
5. Соединение формулы I по п.1, 15
где R^0 представляет собой
- 1) фенил, где фенил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^8 ,
 - 2) гетероцикл, выбранный из группы индазола, бензотиазола, пиридила, где 20
указанный гетероцикл является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^8 ,
 - 3) гетероцикл из группы имидазола, пиразола, оксазола, изоксазола, тиазола, тиадиазола, изотиазола, триазола, пиридазина и пиразина, где 25
указанный гетероцикл является незамещенным или дополнительно замещен остатком, выбранным из группы пиридила, 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила, пиррола, 2-пиррола, 3-пиррола, тиенила, 2-тиенила, 3-тиенила, имидазола, пиразола, оксазола, изоксазола, тиазола, изотиазола, пиридазина и пиразина, где 30
указанный остаток является незамещенным или монозамещен R^8 , R^8 представляет собой F, Cl, Br, I, при условии, что R^8 представляет собой, по меньшей мере, один галоген, если R^0 представляет собой арил, который имеет значения, указанные выше, подструктура D представляет собой остаток, выбранный из группы фенила, пиридила, пиррола или тиофенила, и является незамещенным или замещен 1, 2, 3 или 4 раза R^3 , 35
 Q представляет собой метилен или $-(C_0-C_2)$ алкилен- $C(O)-NR^{10}-$, R^1 представляет собой атом водорода или $-(C_1-C_2)$ алкил, R^2 представляет собой прямую связь; R^1-N-R^2-V может образовывать 4-7-членную циклическую группу из группы пиперидина или пиперазина, 40
 R^{14} представляет собой фтор, хлор, $-(C_1-C_4)$ алкил; V представляет собой
- 1) циклический остаток из группы, содержащей соединения, которые выбраны из 8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ила, изохинолина, пиперидина, где указанный циклический остаток является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга 45
 R^{14} , или
 - 2) фенил, где фенил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{14} ,
 G представляет собой прямую связь,
 $-(CH_2)_m-$, где m равно целому числу 1,
50 $-(CH_2)_m-NR^{10}-$, m равно целому числу 0 и R^{10} является водородом,
 M представляет собой
- 1) атом водорода,
 - 2) гетероцикл, где гетероцикл является остатком, который может быть выбран из

группы 1,4-дiazепана, кетоморфолина, тиофена, пиридазона, пиперидина, пиперазина, пиридина, пиримидина, пирролидина, пирролидинона, пиридонила, имидазола, пиридазина, пиразина, 1,2,3-триазина, 1,2,4-триазина, 1,3,5-триазина, 1,2,3-триазола, 1,2,4-триазола, тетразина, тетразола, 1,2-дiazепина, 1,3-дiazепина, 1,4-дiazепина, азепина, кетопиперазина, оксазола, изоксазола, изоксазолидина, 2-изоксазолина, морфолина, тиазола, изотиазола, тетрагидропирана, 1,4,5,6-тетрагидропиридазина, 1,6-тиоморфолинила, тиадiazола или тиоморфолина, где указанный гетероцикл является незамещенным или моно-, дизамещен независимо друг от друга R^{14} ,

3) $-(C_3-C_6)$ циклоалкил,

R^3 представляет собой

1) атом водорода,

2) галоген,

3) $-(C_1-C_4)$ алкил, где алкил является незамещенным,

4) $-(C_0-C_4)$ алкилен- $O-R^{19}$, где R^{19} представляет собой

a) атом водорода,

b) $-(C_1-C_4)$ алкил, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен

независимо друг от друга R^{13} , или

c) $-CF_3$ или

5) $-SO_s-R^{11}$, где s равно 1 или 2,

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

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

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

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

R^{11} и R^{12} являются независимо друг от друга одинаковыми или различными и представляют собой

1) атом водорода,

2) $-(C_1-C_4)$ алкил, где алкил является незамещенным или монозамещен R^{13} ,

3) $-(C_0-C_6)$ алкил- $-(C_3-C_6)$ циклоалкил,

4) $-O-R^{17}$ или

5) $-(C_0-C_6)$ алкил- $-(C_4-C_{15})$ гетероцикл, где алкил и гетероцикл независимо друг от друга являются незамещенными или монозамещены R^{13} , и где гетероцикл выбран из группы азетидина, циклопропила, циклобутила, 4,5-дигидрооксазола, имидазолидина, морфолина, [1,4]-оксазепана, оксазолидина, пиперидина, пиперазина, пирролидина, тетрагидротиофена, тиазолидина или тиоморфолина, или

R^{11} и R^{12} вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют гетероциклическое кольцо, которое выбрано из группы азетидина, циклопропила, циклобутила, 4,5-дигидрооксазола, имидазолидина, морфолина, [1,4]-оксазепана, оксазолидина, пиперидина, пиперазина, пирролидина, тетрагидротиофена, тиазолидина или тиоморфолина, где указанное кольцо является незамещенным или моно-, дизамещено R^{13} ,

R^{13} представляет собой фтор, $=O$, $-OH$, $-CF_3$, $-(C_3-C_6)$ циклоалкил, $-(C_0-C_3)$ алкилен- $O-R^{10}$,

R^{10} представляет собой водород, $-(C_1-C_4)$ алкил,

R^{15} и R^{16} представляют собой водород, $-(C_1-C_4)$ алкил,

R^{17} представляет собой $-(C_1-C_6)$ алкил,

во всех их стереоизомерных формах и их смесях в любом соотношении и их физиологически переносимые соли.

6. Соединение формулы I по п.1,

где R^0 представляет собой

1) фенил, где фенил является незамещенным или моно- или дизамещен независимо друг от друга R^8 ,

2) пиридил, где пиридил является незамещенным или моно- или дизамещен независимо друг от друга R^8 , или

3) гетероциклил из группы тиадиазолила, изоксазолила и тиазолила, где указанный гетероциклил замещен остатком, выбранным из группы тиенила, 2-тиенила и 3-тиенила, где указанный остаток является незамещенным или монозамещенным R^8 ,

R^8 представляет собой F, Cl, Br;

подструктура D представляет собой остаток, выбранный из группы фенила, пиридила, пирролила, тиенила, тιοфена и является незамещенным или замещен 1, 2, 3 раза R^3 ,

Q представляет собой $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$, метилен,

R^1 представляет собой атом водорода,

R^2 представляет собой прямую связь,

$R^1-\text{N}-R^2-\text{V}$ может образовывать 4-8-членную циклическую группу, выбранную из пиперидина и пиперазина,

R^{14} представляет собой фтор, хлор, метил, этил, $=\text{O}$,

V представляет собой

1) остаток, выбранный из группы, включающей 8-аза-бицикло[3.2.1]окт-3-ил, изохинолин, пиперидин, где указанный циклический остаток является незамещенным или моно- или дизамещен независимо друг от друга R^{14} , или

2) фенил, где фенил является незамещенным или моно- или дизамещен независимо друг от друга R^{14} ,

G представляет собой прямую связь,

$-(\text{CH}_2)_m$, где m равно целому числу 1,

$-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}$, m равно целому числу 0 и R^{10} является водородом,

M представляет собой атом водорода, азепанил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, имидазолил, кетоморфолинил, морфолинил, [1,4]оксазепанил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридил, пиримидил, пирролидинил, 1,4,5,6-тетрагидропиридазинил, 1 λ 6-тиоморфолинил или тетрагидропиранил, где остатки являются незамещенными или моно- или дизамещены независимо друг от друга R^{14} ,

R^3 представляет собой

1) атом водорода,

2) фтор, хлор,

3) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкил, где алкил является незамещенным,

4) $-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ алкилен- $\text{O}-R^{19}$, где R^{19} представляет собой

a) атом водорода,

b) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкил, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{13} , или

c) $-\text{CF}_3$ или

5) $-\text{SO}_s-R^{11}$, где s равно 1 или 2,

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

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

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

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

R^{11} и R^{12} являются, независимо друг от друга, одинаковыми или различными и

представляют собой

1) атом водорода,

2) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкил, где алкил является незамещенным или монозамещен R^{13} , или

3) $-\text{O}-R^{17}$ или

4) $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкил- $(\text{C}_4-\text{C}_{15})$ гетероциклил, где алкил и гетероциклил независимо друг от друга являются незамещенными или монозамещены R^{13} , и где гетероциклил выбран из группы азетидина, имидазолидина, морфолина, [1,4]оксазепана или пирролидина, или

R^{11} и R^{12} вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать кольцо, которое выбрано из группы азетидина, имидазолидина, морфолина, [1,4]оксазепана,

пиперазина, пиперидина, пирролидина или тиоморфолина, где указанное кольцо является незамещенным или моно-, дизамещено R^{13} ,

R^{13} представляет собой фтор, =O, -OH, -CF₃, -(C₃-C₆)циклоалкил или -(C₀-C₃)алкилен-O- R^{10} ,

R^{10} представляет собой водород, -(C₁-C₄)алкил,

R^{15} и R^{16} представляют собой, независимо друг от друга, водород, -(C₁-C₄)алкил, и

R^{17} представляет собой -(C₁-C₆)алкил,

во всех их стереоизомерных формах и их смесях в любом соотношении и их

физиологически переносимые соли.

7. Соединение формулы I по п.1,

где R^0 представляет собой

1) фенил, где фенил является незамещенным или моно- или дизамещен независимо друг от друга R^8 ,

2) пиридил, где пиридил является незамещенным или моно- или дизамещен независимо друг от друга R^8 , или

3) гетероциклил из группы тиадиазолила, изоксазолила и тиазолила, где указанный гетероциклил замещен остатком, выбранным из группы тиенила, 2-тиенила и 3-тиенила, где указанный остаток является незамещенным или моно- или дизамещен независимо друг от друга R^8 ,

R^8 представляет собой Cl,

подструктура D представляет собой остаток, выбранный из группы фенила, пиридила, тиофенила, тиенила и является незамещенным или замещен 1, 2, 3 раза R^3 ,

Q представляет собой -CH₂-C(O)-NH- или метилен,

R^1 представляет собой атом водорода,

R^2 представляет собой прямую связь,

R^{14} представляет собой фтор или =O,

V представляет собой пиперидинил или фенил, где фенил является незамещенным или моно- или дизамещен независимо друг от друга R^{14} ,

G представляет собой прямую связь или -C(O)-,

M представляет собой атом водорода, циклопропил, морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, пиазинил, пиридил, пиримидил, пирролидинил или 1λ6-тиоморфолинил, где остатки являются незамещенными или моно- или дизамещены независимо друг от друга R^{14} ,

R^3 представляет собой

1) атом водорода,

2) фтор, хлор,

3) -(C₁-C₄)алкил, где алкил является незамещенным,

4) -(C₀-C₂)алкилен-O- R^{19} , где R^{19} представляет собой

a) атом водорода,

b) -(C₁-C₄)алкил, где алкил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^{13} , или

c) -CF₃,

5) -SO₂- R^{11} ,

6) -(C₀-C₄)алкилен-C(O)-O- R^{11} ,

7) -(C₀-C₄)алкилен-C(O)-N(R^{11})- R^{12} ,

или

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

R^{11} и R^{12} являются, независимо друг от друга, одинаковыми или различными и представляют собой

1) атом водорода,

2) $-(C_1-C_4)$ алкил, где алкил является незамещенным или монозамещен независимо друг от друга R^{13} , или

3) $-(C_0-C_6)$ алкил- (C_3-C_6) циклоалкил, или

R^{11} и R^{12} вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать кольцо, которое выбрано из группы азетидина, морфолина, [1,4]-оксазепана или пиперидина, где указанное кольцо является незамещенным или монозамещено R^{13} ,

R^{13} представляет собой фтор, =O, -OH, -CF₃, $-(C_3-C_6)$ циклоалкил или $-(C_0-C_3)$ алкилен-О- R^{10} ,

R^{10} представляет собой атом водорода или $-(C_1-C_4)$ алкил,

R^{15} и R^{16} представляют собой, независимо друг от друга, атом водорода или $-(C_1-C_4)$ алкил и

R^{17} представляет собой $-(C_1-C_6)$ алкил,

во всех их стереоизомерных формах и их смесях в любом соотношении и их физиологически переносимые соли.

8. Соединение формулы I по п.1, где соединение формулы I представляет собой

1) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

2) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(4-хлорфенилкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

3) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

4) (1-пиримидин-4-илпиперидин-4-ил)амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

5) метиловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,

6) метиловый эфир 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,

7) 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропил-пиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,

8) 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропил-пиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновую кислоту,

9) метиловый эфир 1-[2-(5-хлортиофен-2-ил)тиазол-5-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,

10) метиловый эфир 3-[2-(5-хлортиофен-2-ил)тиазол-5-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,

11) 1-[2-(5-хлортиофен-2-ил)тиазол-5-илметил]-2-(1-изопропил-пиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновую кислоту,

12) 3-[2-(5-хлортиофен-2-ил)тиазол-5-илметил]-2-(1-изопропил-пиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновую кислоту,

13) метиловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты,

14) метиловый эфир 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты,

15) 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропил-пиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту,

16) 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропил-пиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту,

17) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-карбоновой кислоты,

18) метиловый эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты,

19) 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-

44) [4-(4-оксо-4Н-пиридин-1-ил)фенил]амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-1Н-

бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

45) (8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

46) [4-(2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил)фенил]амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

47) [4-(2-оксооксазолидин-3-ил)фенил]амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

48) [4-(2-оксооксазолидин-3-ил)фенил]амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

49) [4-(2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил)фенил]амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

50) [4-(4-оксопиперидин-1-ил)фенил]амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

51) [4-(1,1-диоксо-1λ6-тиоморфолин-4-ил)фенил]амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

52) [4-(1,1-диоксо-1λ6-тиоморфолин-4-ил)фенил]амид 1-[(5-хлорпиридин-2-ил)карбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

53) [4-(2-оксо-2Н-пиразин-1-ил)фенил]амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

54) [4-(2-оксо-2Н-пиразин-1-ил)фенил]амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

55) [4-(2-оксо-2Н-пиперазин-1-ил)фенил]амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

56) [4-(2-оксо-2Н-пиперазин-1-ил)фенил]амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

57) [4-(3-оксоморфолин-4-ил)фенил]амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-(2-метоксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

58) 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-[4-(3-оксоморфолин-4-ил)фенилкарбамоил]-1Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту,

59) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-5-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

60) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-6-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

61) 5-[(2-гидроксиэтил)амид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2,5-дикарбоновой кислоты,

62) 5-[(2-гидроксиэтил)амид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид]3-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-3Н-бензоимидазол-2,5-дикарбоновой кислоты,

63) 5-[(2-гидроксиэтил)метиламид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-1Н-бензоимидазол-2,5-дикарбоновой кислоты,

64) 5-[(2-гидроксиэтил)метиламид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 3-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-3Н-бензоимидазол-2,5-дикарбоновой кислоты,

65) 1-циклогексилоксикарбонилоксиэтиловый эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,

66) 1-циклогексилоксикарбонилоксиэтиловый эфир 3-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,

67) 1-этоксикарбонилоксиэтиловый эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,

68) 1-этоксикарбонилоксиэтиловый эфир 3-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,

69) 2-гидроксиэтиловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты,

70) 2-гидроксиэтиловый эфир 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,

71) карбоксиметилловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты,

5 72) 1-(3-метоксибензил)-2-[4-(3-оксоморфолин-4-ил)фенилкарбамоил]-1Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту,

73) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-5-(2-гидроксиэтансульфонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

74) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-6-(2-гидроксиэтансульфонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

10 75) циклопропилметилловый эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты,

76) 2-метоксиэтиловый эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты,

15 77) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-гидроксиметил-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

78) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-(2-метоксиэтоксиметил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

79) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-(морфолин-4-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

20 80) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-([1,4]оксазепан-4-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

81) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-(2,6-диметилпиперидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

25 82) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

83) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-5-([1,4]оксазепан-4-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

84) 2-гидроксиэтиловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,

30 85) карбоксиметилловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,

86) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-4-(3-метоксиазетидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

35 87) 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1-(3-метоксибензил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту,

88) 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3-(3-метоксибензил)-3Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту,

89) 1-[2-(4-хлорфенил)этил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту,

40 90) 3-[2-(4-хлорфенил)этил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту,

91) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1-(3-метоксибензил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

45 92) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[2-(4-хлорфенил)этил]-4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

93) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[2-(4-хлорфенил)этил]-4-(3-метоксиазетидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

94) метиловый эфир 2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1-(3-метоксибензил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,

50 95) метиловый эфир 2-(1-изопропилпиперидин-4-карбамоил)-3-(3-метоксибензил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,

96) метиловый эфир 1-[2-(4-хлорфенил)этил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-

1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,

97) метиловый эфир 3-[2-(4-хлорфенил)этил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,

98) 1-[2-(4-хлорфенил)этил]-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-

5 бензоимидазол-5-карбоновую кислоту,

99) 1-(5-хлорбензо[*b*]тиофен-2-илметил)-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту,

100) 3-(5-хлорбензо[*b*]тиофен-2-илметил)-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту,

101) 1-(5-хлор-1Н-индазол-3-илметил)-2-(1-изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту,

102) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-4-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)-1Н-бензоимидазол-2-карбоновой кислоты,

103) метиловый эфир 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-

15 циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,

104) метиловый эфир 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты,

105) 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропил-пиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновую кислоту,

106) 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропил-пиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-5-карбоновую кислоту,

107) 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропил-пиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту,

108) 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропил-пиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту,

109) метиловый эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты,

110) 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-циклопропил-пиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновую кислоту,

111) циклопропилметиловый эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-циклопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты,

112) 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропил-пиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту,

113) 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-изопропил-пиперидин-4-

35 илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-*d*]имидазол-4-карбоновую кислоту,

114) 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропил-пиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту,

115) 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропил-пиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-*d*]имидазол-4-карбоновую кислоту,

116) 6-[(2-гидроксиэтил)амид]-2-[(1-изопропилпиперидин-4-ил)амид] 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-3Н-тиено[3,4-*d*]имидазол-2,6-дикарбоновой кислоты,

117) 3-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропил-пиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту,

118) 3-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-(1-изопропил-пиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-тиено[3,4-*d*]имидазол-4-карбоновую кислоту,

119) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 3-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-6-([1,4]оксазепан-4-карбонил)-3Н-тиено[3,4-*d*]имидазол-2-карбоновой кислоты,

120) метиловый эфир 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-

50 изопропилпиперидин-4-илкарбамоил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)-3Н-тиено[3,4-*d*]имидазол-4-карбоновой кислоты,

121) 1-[3-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-5-илметил]-2-(1-циклопропил-пиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимидазол-5-карбоновую кислоту,

122) 3-[3-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-5-илметил]-2-(1-циклопропил-пиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимдазол-5-карбоновую кислоту,

123) 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)[1,3,4]тиадиазол-2-илметил]-2-(1-цикло-пропилпиперидин-4-илкарбамоил)-1Н-бензоимдазол-5-карбоновую кислоту,

5 124) 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)[1,3,4]тиадиазол-2-илметил]-2-(1-цикло-пропилпиперидин-4-илкарбамоил)-3Н-бензоимдазол-5-карбоновую кислоту,

125) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-(2-метоксиэтокси)-1Н-бензоимдазол-2-карбоновой кислоты,

126) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-(2-этоксиэтокси)-1Н-бензоимдазол-2-карбоновой кислоты,

10 127) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-4-(2-гидроксиэтокси)-1Н-бензоимдазол-2-карбоновой кислоты,

128) метиловый эфир 1-[(5-хлорпиридин-2-илкарбамоил)метил]-2-[2-фтор-4-(пирролидин-1-карбонил)фенилкарбамоил]-1Н-бензоимдазол-4-карбоновой кислоты,

15 129) 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропил-пиперидин-4-илкарбамоил)-7-метил-1Н-бензоимдазол-5-карбоновую кислоту,

130) 3-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-2-(1-циклопропил-пиперидин-4-илкарбамоил)-7-метил-3Н-бензоимдазол-5-карбоновую кислоту,

или

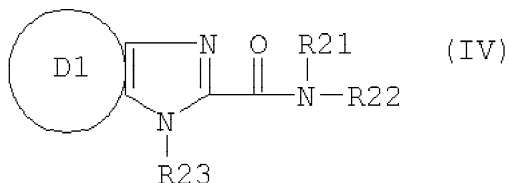
20 131) (1-изопропилпиперидин-4-ил)амид 1-[5-(5-хлортиофен-2-ил)изоксазол-3-илметил]-4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-5-(2,2,2-трифторэтокси)-1Н-бензоимдазол-2-карбоновой кислоты.

9. Фармацевтический препарат, содержащий, по меньшей мере, одно соединение формулы I по одному или нескольким пп.1-8, во всех его стереоизомерных формах и их
25 смесях в любом соотношении и/или его физиологически переносимые соли и фармацевтически приемлемый носитель, являющийся обратимым ингибитором ферментного фактора Ха и/или фактора VIIa свертывания крови.

10. Применение соединения формулы I по одному или нескольким пп.1-8, во всех его стереоизомерных формах и их смесях в любом соотношении и/или его физиологически
30 переносимых солей для получения фармацевтических препаратов для ингибирования фактора Ха и/или фактора VIIa и для воздействия на свертывание крови или фибринолиз.

11. Применение по п.10 для случаев аномального образования тромба, острого инфаркта миокарда, сердечно-сосудистых нарушений, нестабильной стенокардии, тромбозмболии, острой закупорки сосудов, связанной с тромболитической терапией или
35 подкожной транслюминальной пластической операцией на сосудах (РТСА), преходящих приступов ишемии, удара, перемежающейся хромоты, обходного сосудистого шунтирования коронарных или периферических артерий, люминального сужения сосудов, рестеноза после пластической операции на коронарных или венозных сосудах, поддержания доступа к раскрытому состоянию сосуда при продолжительном гемодиализе
40 пациентов, патологического образования тромбов, имеющего место в венах нижних конечностей после хирургии в брюшной полости, колене или бедре, риска легочной тромбозмболии или диссеминированной системной внутрисосудистой коагулопатии, имеющей место в васкулярных системах во время септического шока, вирусных инфекций или ракового заболевания, или ослабления воспалительной реакции, фибринолиза, или
45 лечения коронарного заболевания сердца, инфаркта миокарда, стенокардии, рестеноза сосудов, например, рестеноза после пластической операции на сосудах, подобной РТСА, респираторного дистресс-синдрома взрослых, множественной недостаточности и диссеминированного внутрисосудистого нарушения свертывания крови, тромбоза глубоких вен и тромбоза поверхностных вен, которые могут иметь место после хирургической
50 операции.

12. Способ получения соединения формулы IV



в которой R^{21} представляет собой

a) атом водорода,

b) $-(C_1-C_4)$ алкил, где алкил является незамещенным или замещен один-три раза R^{13} ,

c) $-(C_0-C_4)$ алкилгетероарил, где гетероарил является моноциклическим 4-15-членным гетероциклилом, содержащим один гетероатом, выбранный из азота, серы или кислорода, и моно-, дизамещен независимо друг от друга R^8 ,

d) $-(C_1-C_4)$ алкилгетероциклил, где гетероциклил является моноциклическим 4-15-членным гетероциклилом, содержащим один, два, гетероатома, выбранных из азота, серы или кислорода, где указанный гетероциклил является незамещенным или моно-, дизамещен независимо друг от друга R^8 или дополнительно замещен моноциклическим 4-15-членным гетероциклилом, содержащим один, два гетероатома, выбранных из азота или кислорода, где гетероциклил является незамещенным или моно-, дизамещен независимо друг от друга R^8 ,

где R^8 и R^{13} имеют значения, указанные в п.1 для соединения формулы I,

R^{22} представляет собой

a) атом водорода,

b) $-(C_1-C_4)$ алкил, где алкил является незамещенным или замещен один-три раза R^{13} ,

c) $-(C_0-C_4)$ алкилгетероарил, где гетероарил является моноциклическим или бициклическим 4-15-членным гетероциклилом, содержащим один или два гетероатома, выбранных из азота, и моно- или дизамещен независимо друг от друга R^8 ,

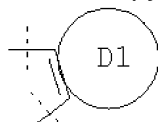
d) $-(C_0-C_4)$ алкилгетероциклил, где гетероциклил является моноциклическим 4-15-членным гетероциклилом, содержащим один, два гетероатома, выбранных из азота, где указанный гетероциклил является незамещенным или моно-, ди- или тризамещен независимо друг от друга R^8 или дополнительно замещен моноциклическим 4-15-членным гетероциклилом, содержащим один, два гетероатома, выбранных из азота или кислорода, где гетероциклил является незамещенным или моно-, дизамещен независимо друг от друга R^8 ,

f) $R^2-V-G-M$,

где R^2 , R^8 , R^{13} , V, G и M имеют значения, указанные в п.1 для соединения в формуле I, или подструктура $R^{21}-N-R^2-V$ в формуле IV может образовывать 4-8-членную циклическую группу, содержащую 1, 2 гетероатома, выбранных из азота, где указанная циклическая группа является незамещенной или моно-, ди- или тризамещена независимо друг от друга R^{14} , где остаток R^{14} имеет значения, указанные в п.1 для соединения формулы I,

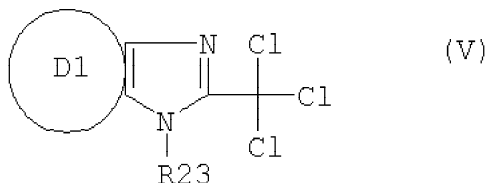
R^{23} представляет собой атом водорода,

и подструктура в формуле IV

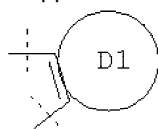


представляет собой 4-8-членную насыщенную или ароматическую циклическую группу, содержащую 0, 1 гетероатома, выбранных из азота и серы, и является незамещенной или замещена 1, 2, 3 раз R^3 , где R^3 имеет значения, указанные в п.1 для соединения формулы I,

который включает взаимодействие соединения формулы V



где R имеет значения, указанные для формулы IV, и подструктура

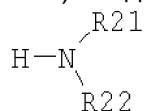


в формуле V имеет значения, указанные для формулы IV, с первичным амином, где первичный амин выбран из группы

a) $\text{NH}_2\text{-R}^{21}$, где R^{21} имеет значения, указанные для формулы IV, или

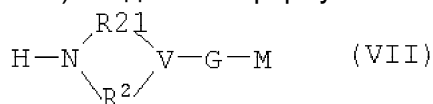
b) $\text{NH}_2\text{-R}^2\text{-V-G-M}$, где R^2 , V, G и M имеют значения, указанные для формулы IV, или вторичным амином, где вторичный амин выбран из группы

a) соединения



где R^{21} и R^{22} имеют значения, указанные для формулы IV, или

b) соединения формулы VII



где R^{21} , R^2 , V, G и M имеют значения, указанные для формулы IV,

при условии, что R^{21} не является 8-азабицикло[3.2.1]октаном, или

при условии, что $\text{R}^{21}\text{-N-R}^2\text{-V}$ не образует остаток пиперазина или [1,4]дiazепана,

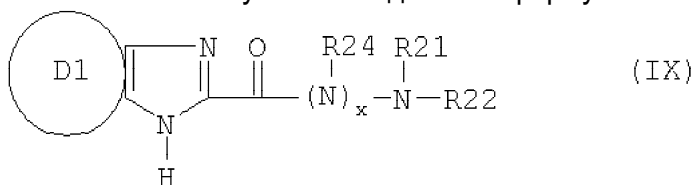
в присутствии воды, по меньшей мере, одного основания и, по меньшей мере, одного смешиваемого с водой органического растворителя, где смешиваемый с водой органический растворитель выбран из группы тетрагидрофурана, ацетонитрила, 1,2-диметоксиэтана, диметилсульфоксида, диоксана, N,N-диметилформамида, N-метилпирролидона, ацетона или сульфолана.

13. Способ получения соединения формулы IV по п.12, где основанием является карбонат щелочного металла, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, третичный амин, триэтиламин или диизопропилэтиламин.

14. Способ получения соединения формулы IV по п.12, где количество используемого смешиваемого с водой растворителя составляет от 5 до 300 г на 1 г соединения формулы V, предпочтительно, от 10 до 200 г.

15. Способ получения соединения формулы IV по п.12, где температура реакции составляет от 5 до 120°C, предпочтительно, от 10 до 35°C, в частности 25°C.

16. Способ получения соединения формулы IX

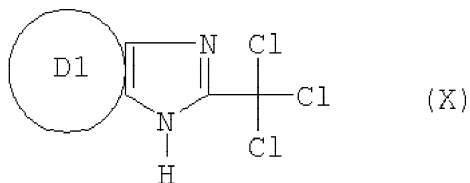


в которой x равно целому числу 1,

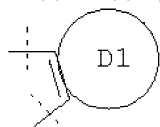
R^{24} идентичен R^{21} , значения которого указаны для формулы IV в п.12, и

R^{22} имеет значения, указанные для формулы IV,

включающий взаимодействие соединения формулы X

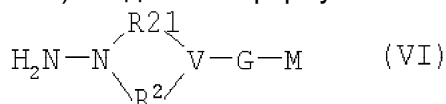


где подструктура

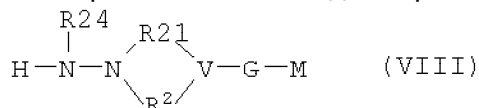


в формуле X имеет значения, указанные для формулы IV, с первичным амином, где первичный амин выбран из группы

- a) $\text{NH}_2\text{-N(R}^{21}\text{)-R}^{22}$, где R^{21} и R^{22} имеют значения, указанные для формулы IV, или
b) соединения формулы VI



где R^2 , R^{21} , V, G и M имеют значения, указанные для формулы IV, или вторичным амином, где вторичным амином является соединение формулы VIII



25 где R^2 , R^{21} , R^{24} , V, G и M имеют значения, указанные для формулы IV, в присутствии воды, по меньшей мере, одного основания и, по меньшей мере, одного смешиваемого с водой органического растворителя, где смешиваемый с водой органический растворитель выбран из группы тетрагидрофурана, ацетонитрила, 1,2-диметоксиэтана, диметилсульфоксида, диоксана, N,N-диметилформамида, N-метилпирролидона, ацетона или сульфолана.

30 17. Способ получения соединения формулы IX по п.16, где основанием является карбонат щелочного металла, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, третичный амин, триэтиламин или диизопропилэтиламин.

35 18. Способ получения соединения формулы IX по п.16, где количество используемого смешиваемого с водой органического растворителя составляет от 5 до 300 г на 1 г соединения формулы V, предпочтительно, от 10 до 200 г.

19. Способ получения соединения формулы IX по п.16, где температура реакции составляет от 5 до 120°C, предпочтительно, от 10 до 35°C, в частности 25°C.