



(51) МПК
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 471/04 (2013.01); *A61K 31/437* (2013.01); *A61K 31/506* (2013.01); *A61K 31/5377* (2013.01)

(21) (22) Заявка: 2016126969, 08.12.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
08.12.2014Дата регистрации:
11.04.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
09.12.2013 GB 1321733.6

(45) Опубликовано: 11.04.2019 Бюл. № 11

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 11.07.2016(86) Заявка РСТ:
EP 2014/076840 (08.12.2014)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/086502 (18.06.2015)Адрес для переписки:
105082, Москва, Спартаковский пер., 2, стр. 1,
секция 1, этаж 3, ЕВРОМАРКПАТ

(72) Автор(ы):

**БРУКИНГС Даниел Кристофер (GB),
ДЖЕКсон Виктория Элизабет (GB),
КРОПЛИН Борис (GB)**

(73) Патентообладатель(и):

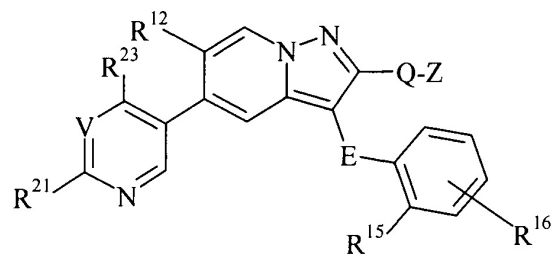
ЮСБ БАЙОФАРМА СПРЛ (BE)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: LU Z. ET "Potent, selective, orally
bioavailable inhibitors of tumor necrosis factor-
alpha converting enzyme (TACE): Discovery
of indole, benzofuran, imidazopyridine and
pyrazolopyridine P1' substituents", *Bioorganic
& Medicinal Chemistry Letters*, vol.18, N6,
2008, pages 1958-1962. US 2013029964 A1,
31.01.2013. RU 2308457 C2, 27.06.2007. WO
(см. прод.)**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛОПИРИДИНА В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ АКТИВНОСТИ
TNF**

(57) Реферат:

Изобретение относится к замещенным производным пиазоло[1,5-а]пиридина формулы (IВ) или к его фармацевтически приемлемым солям, в которой Е обозначает -CH₂-; Q обозначает -CH₂-; Z обозначает водород или метил; V обозначает C-R²² или N; R¹² обозначает водород; R¹⁵ обозначает дифторметоксигруппу; R¹⁶ обозначает водород; R²¹ обозначает гидроксигруппу; или R²¹ обозначает пиперидинил, пиперазинил или морфолинил, любая из этих групп необязательно может содержать один, два или три заместителя,

независимо выбранных из группы, включающей C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкилсульфонил, оксогруппу и карбоксигруппу; R²² обозначает водород, галоген или C₁-C₆-алкил; и R²³ обозначает водород, C₁-C₆-алкил, трифторметил или C₁-C₆-алкоксигруппу. Соединения формулы (IВ) являются активными модуляторами активности TNFα человека и могут найти применение для лечения и/или предупреждения различных заболеваний человека, включая аутоиммунные и воспалительные нарушения; неврологические и нейродегенеративные нарушения; боль и ноцицептивные нарушения; сердечно-сосудистые

нарушения; метаболические нарушения; офтальмологические нарушения и онкологические нарушения. Наиболее предпочтительно они могут найти применение для приготовления лекарственного средства для лечения и/или предупреждения ревматоидного артрита или болезни Крона и в способе лечения или предупреждения этих заболеваний. 4 н. и 2 з.п. ф-лы, 7 пр.



(IIb)

(56) (продолжение):

2012146659 A1, 01.11.2012. WO 2013043521 A1, 28.03.2013. WO 2012087833 A1, 28.06.2012. EP 2669285 A1, 04.12.2013. WO 2004/026871 A1, 01.04.2004. AKIKAZU KAKEHI ET AL. "Preparation of New Nitrogen-bridged Heterocycles. 18. 1) Facile Formations of 3-Arylpyrazolo[1,5-a]pyridines and 1-Arylindolizines", Bull. Chem. Soc. of Japan, 61, 1988, pages 2055-2061. EP 1262180 A1, 04.12.2004.

RU 2684641 C1

RU 2684641 C1



(51) Int. Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07D 471/04 (2013.01); *A61K 31/437* (2013.01); *A61K 31/506* (2013.01); *A61K 31/5377* (2013.01)

(21) (22) Application: 2016126969, 08.12.2014

(24) Effective date for property rights:
08.12.2014Registration date:
11.04.2019

Priority:

(30) Convention priority:
09.12.2013 GB 1321733.6

(45) Date of publication: 11.04.2019 Bull. № 11

(85) Commencement of national phase: 11.07.2016

(86) PCT application:
EP 2014/076840 (08.12.2014)(87) PCT publication:
WO 2015/086502 (18.06.2015)

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**BRUKINGS Daniel Kristofer (GB),
DZHEKSON Viktoriya Elizabet (GB),
KROPLIN Boris (GB)**

(73) Proprietor(s):

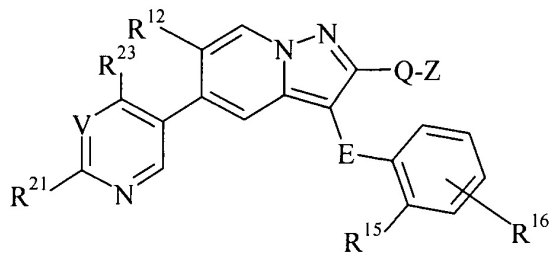
UCB BIOPHARMA SPRL (BE)(54) **PYRAZOLOPYRIDINE DERIVATIVES AS MODULATORS OF TNF ACTIVITY**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to substituted pyrazolo[1,5-a]pyridine derivatives of formula (IIB) or pharmaceutically acceptable salts thereof, in which E denotes -CH₂-; Q is -CH₂-; Z is hydrogen or methyl; V denotes CR²² or N; R¹² denotes hydrogen; R¹⁵ denotes a difluoromethoxy group; R¹⁶ denotes hydrogen; R²¹ denotes hydroxy (C₁-C₆) alkyl; or R²¹ denotes piperidinyl, piperazinyl or morpholinyl, any of these groups may optionally contain one, two or three substitutes independently selected from a group comprising C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkylsulfonyl, oxo group and carboxy group; R²² denotes hydrogen, halogen or C₁-C₆-alkyl; and R²³ denotes hydrogen, C₁-C₆-alkyl,

trifluoromethyl or C₁-C₆-alkoxy group. Compounds of formula (IIB) are active modulators of TNF α activity rights and can be used for treating and/or preventing various human diseases, including autoimmune and inflammatory disorders; neurological and neurodegenerative disorders; pain and nociceptive disorders; cardiovascular disorders; metabolic disorders; ophthalmic disorders and oncological disorders



(IIB)

EFFECT: most preferably compounds can be used for preparing a drug for treating and/or preventing rheumatoid arthritis or Crohn's disease and in a method of treating or preventing these diseases.

6 cl, 7 ex

R U 2 6 8 4 6 4 1 C 1

R U 2 6 8 4 6 4 1 C 1

Настоящее изобретение относится к классу конденсированных производных пиразола и к их применению в терапии. Точнее, настоящее изобретение относится к фармакологически активным замещенным производным пиразоло[1,5-а]пиридина. Эти соединения являются модуляторами передачи сигнала TNF α и поэтому полезны для применения в качестве фармацевтических средств, в особенности для лечения неблагоприятных воспалительных и аутоиммунных нарушений, неврологических и нейродегенеративных нарушений, боли и ноцицептивных нарушений, сердечнососудистых нарушений, метаболических нарушений, офтальмологических нарушений и онкологических нарушений.

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

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

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

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

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

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

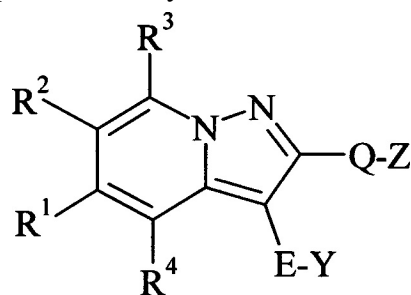
В находящихся одновременно на рассмотрении заявках на международные патенты WO 2013/186229 (опубликована 19 декабря 2013 г.), WO 2014/009295 (опубликована 16 января 2014 г.) и WO 2014/009296 (также опубликована 16 января 2014 г.) описаны конденсированные производные имидазола, которые являются модуляторами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

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

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

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

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



(I)

в которой

Е обозначает ковалентную связь; или Е обозначает -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- или -N(R⁵)-; или Е обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную C₁-C₄-алкиленовую цепь;

Q обозначает ковалентную связь; или Q обозначает -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁶)-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -S(O)₂N(R⁶)- или -N(R⁶)S(O)₂-; или Q обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную C₁-C₆-алкиленовую цепь, необязательно содержащую 1, 2 или 3 мостика, включающих гетероатом, независимо выбранный -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁶)-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -S(O)₂N(R⁶)- и -N(R⁶)S(O)₂-;

Y обозначает C₃-C₇-циклоалкил, арил, C₃-C₇-гетероциклоалкил или гетероарил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей;

Z обозначает водород, галоген или трифторметил; или Z обозначает C₁-C₆-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, арил, C₃-C₇-гетероциклоалкил, C₃-C₇-гетероциклоалкенил или гетероарил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей; или Z обозначает -Z¹-Z² или -Z¹-C(O)-Z² и любой из этих фрагментов необязательно может содержать один или более заместителей;

Z¹ обозначает двухвалентный радикал, образованный из арильной, C₃-C₇-гетероциклоалкильной или гетероарильной группы;

Z² обозначает арил, C₃-C₇-гетероциклоалкил, C₃-C₇-гетероциклоалкенил или гетероарил;

R¹, R², R³ и R⁴ независимо обозначают водород, галоген, цианогруппу, нитрогруппу, гидроксигруппу, трифторметил, трифторметоксигруппу, -OR^a, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SF₅, -NR^bR^c, -NR^cCOR^d, -NR^cCO₂R^d, -NHCONR^bR^c, -NR^cSO₂R^e, -N(SO₂R^e)₂, -NHSO₂NR^bR^c, -COR^d, -CO₂R^d, -CONR^bR^c, -CON(OR^a)R^b, -SO₂NR^bR^c или -SO(NR^b)R^d; или C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₃-C₇-циклоалкил, C₄-C₇-циклоалкенил, C₃-C₇-циклоалкил(C₁-C₆)-алкил, арил, арил(C₁-C₆)алкил, C₃-C₇-гетероциклоалкил, C₃-C₇-гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкил, C₃-C₇-гетероциклоалкенил, C₄-C₉-гетеробициклоалкил, гетероарил, гетероарил(C₁-C₆)алкил, (C₃-C₇)-гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкиларил-, гетероарил(C₃-C₇)гетероциклоалкил-, (C₃-C₇)циклоалкилгетероарил-, (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)алкилгетероарил-, (C₄-C₇)-циклоалкенилгетероарил-, (C₄-C₉)бициклоалкилгетероарил-, (C₃-C₇)-гетероциклоалкилгетероарил-, (C₃-C₇)гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкилгетероарил-, (C₃-C₇)гетероциклоалкенилгетероарил-, (C₄-C₉)гетеробициклоалкилгетероарил- или (C₄-C₉)спирогетероциклоалкил-гетероарил- и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей;

R⁵ и R⁶ независимо обозначают водород или C₁-C₆-алкил;

R^a обозначает C₁-C₆-алкил, арил, арил(C₁-C₆)алкил, гетероарил или

гетероарил(C₁-C₆)алкил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей;

R^b и R^c независимо обозначают водород или трифторметил; или C₁-C₆-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, C₃-C₇-циклоалкил(C₁-C₆)алкил, арил, арил(C₁-C₆)алкил, C₃-C₇-гетероциклоалкил, C₃-C₇-гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкил, гетероарил или гетероарил(C₁-C₆)алкил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей; или

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

R^d обозначает водород; или C₁-C₆-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, арил, C₃-C₇-гетероциклоалкил или гетероарил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей; и

R^e обозначает C₁-C₆-алкил, арил или гетероарил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В объем настоящего изобретения входят пролекарства соединений формулы (I), приведенной выше. Обычно такие пролекарства являются функциональными производными соединений формулы (I), которые *in vivo* легко превращаются в необходимое соединение формулы (I). Обычные методики выбора и получения подходящих пролекарственных производных описаны, например, в публикации Design of Prodrugs, ed. Н. Bundgaard, Elsevier, 1985.

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

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

Предпочтительные алкильные группы включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, 2,2-диметилпропил и 3-метилбутил. Являющиеся производными выражения, такие как "C₁-C₆-алкоксигруппа", "C₁-C₆-алкилтиогруппа", "C₁-C₆-алкилсульфонил" и "C₁-C₆-алкиламиногруппа", образуются соответствующим образом.

Выражение "C₁-C₄-алкиленовая цепь" означает двухвалентную линейную или разветвленную алкиленовую цепь, содержащую от 1 до 4 атомов углерода. Типичные примеры включают метилен, этилен, метилметилен, этилметилен и диметилметилен.

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

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

Термин "C₃-C₇-циклоалкил" при использовании в настоящем изобретении означает одновалентные группы, содержащие от 3 до 7 атомов углерода, образованные из насыщенного моноциклического углеводорода, и могут включать их сконденсированные с бензольным кольцом аналоги. Подходящие C₃-C₇-циклоалкильные группы включают циклопропил, циклобутил, бензоциклобутенил, циклопентил, инданил, циклогексил и циклогептил.

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

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

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

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

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

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

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

Термин "C₄-C₉-гетеробициклоалкил" при использовании в настоящем изобретении соответствует C₄-C₉-бициклоалкилу, в котором один или более атомов углерода заменены одним или более гетероатомом, выбранным из кислорода, серы и азота. Типичные гетеробициклоалкильные группы включают 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, 6-азабицикло-[3.2.0]гептанил, 3-азабицикло[3.1.1]гептанил, 3-азабицикло[4.1.0]-гептанил, 2-оксабицикло[2.2.2]октанил, хинуклидинил, 2-окса-5-азабицикло-[2.2.2]октанил, 3-азабицикло[3.2.1]октанил, 8-азабицикло-[3.2.1]октанил, 3-окса-8-азабицикло-[3.2.1]октанил, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октанил, 3,6-диазабицикло[3.2.2]нонанил, 3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонанил и 3,9-диазабицикло-[4.2.1]нонанил.

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

Термин "гетероарил" при использовании в настоящем изобретении означает одновалентные ароматические группы, содержащие по меньшей мере 5 атомов, образованные из одного кольца или множества конденсированных колец, в которых один или более атомов углерода заменены одним или более гетероатомом, выбранным из кислорода, серы и азота. Подходящие гетероарильные группы включают фурильную, бензофурильную, дибензофурильную, тиснильную, бензотиенильную, тиено[2,3-с]пиразолильную, тиено[3,4-б][1,4]диоксинильную, дибензотиенильную, пирролильную, индолильную, пирроло[2,3-б]пиридинильную, пиразолильную, пиразоло[1,5-а]пиридинильную, пиразоло[3,4-д]пиримидинильную, индазолильную, 4,5,6,7-тетрагидроиндазолильную, оксазолильную, бензоксазолильную, изоксазолильную, тиазолильную, бензотиазолильную, изотиазолильную, имидазолильную, бензимидазолильную, имидазо[2,1-б]тиазолильную, имидазо[1,2-а]пиридинильную, имидазо[4,5-б]пиридинильную, пуринильную, имидазо[1,2-а]пиримидинильную, имидазо[1,2-а]пиразинильную, оксадиазолильную, тиадиазолильную, триазолильную, [1,2,4]

5 триазоло[1,5-а]пиримидинильную, бензотриазолильную, тетразолильную, пиридинильную, хинолинильную, изохинолинильную, нафтиридинильную, пиридазинильную, циннолинильную, фталазинильную, пиримидинильную, хиназолинильную, пиразинильную, хиноксалинильную, птеридинильную, триазинильную и хроменильную группы.

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

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

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

Одним объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I), представленной выше, или его N-оксид, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, или его глюкуроноидное производное, или его совместный кристалл, в которой
35 Q обозначает -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁶)-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -S(O)₂N(R⁶)- или -N(R⁶)S(O)₂-; или Q обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную C₁-C₆-алкиленовую цепь, необязательно содержащую 1, 2 или 3 мостика, включающих гетероатом, независимо выбранный из -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-,
40 -S(O)(NR⁶)-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -S(O)₂N(R⁶)- и -N(R⁶)S(O)₂-;

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

E, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Z¹ и Z² являются такими, как определено выше. Другим

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

5 R^1 обозначает галоген или цианогруппу; или C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_3 - C_7 -циклоалкил, C_4 - C_7 -циклоалкенил, C_3 - C_7 -циклоалкил(C_1 - C_6)алкил, арил, арил(C_1 - C_6)алкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкенил, C_4 - C_9 -гетеробициклоалкил, гетероарил, гетероарил(C_1 - C_6)алкил, (C_3 - C_7)-гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкиларил-,
 10 гетероарил(C_3 - C_7)гетероциклоалкил-, (C_3 - C_7)циклоалкилгетероарил-, (C_3 - C_7)циклоалкил-
 (C_1 - C_6)алкилгетероарил-, (C_4 - C_7)-циклоалкенилгетероарил-,
 (C_4 - C_9)бициклоалкилгетероарил-, (C_3 - C_7)-гетероциклоалкилгетероарил-,
 (C_3 - C_7)гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкилгетероарил-,
 15 (C_3 - C_7)гетероциклоалкенилгетероарил-, (C_4 - C_9)гетеробициклоалкилгетероарил- или
 (C_4 - C_9)спирогетероциклоалкил-гетероарил- и любая из этих групп необязательно может
 содержать один или более заместителей; и

E , Q , Y , Z , R^2 , R^3 и R^4 являются такими, как определено выше.

20 Если соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, содержат необязательно замещенную линейную или разветвленную алкиленовую цепь, то ее типичные значения включают метилен ($-CH_2-$), (метил)метилен, этилен ($-CH_2CH_2-$), (этил)метилен, (диметил)
 -метилен, (метил)этилен, пропилен ($-CH_2CH_2CH_2-$), (пропил)метилен и (диметил)этилен,
 25 и каждая из этих цепей необязательно может содержать один или более заместителей. Предпочтительно, если такие цепи являются незамещенными, монозамещенными или дизамещенными. Обычно такие цепи являются незамещенными или монозамещенными. В одном варианте осуществления такие цепи являются незамещенными. В другом варианте осуществления такие цепи являются дизамещенными.

30 Примеры типичных заместителей алкиленовой цепи, которая может содержаться в соединении, предлагаемом в настоящем изобретении, включают галоген, цианогруппу, трифторметил, оксогруппу, гидроксигруппу, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, карбокси(C_1 - C_6)алкоксигруппу, трифторметоксигруппу, аминогруппу,
 35 C_1 - C_6 -алкиламиногруппу, ди(C_1 - C_6)алкиламиногруппу, C_2 - C_6 -алкилкарбониламиногруппу, карбоксигруппу, бензилоксикарбонил, тетразолил, аминокрбонил, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил и ди(C_1 - C_6)алкиламинокарбонил.

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

В первом варианте осуществления E обозначает ковалентную связь, причем фрагмент Y присоединен непосредственно к пиразольному кольцу.

45 Во втором варианте осуществления E обозначает $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ или $-N(R^5)-$. В первом воплощении этого варианта осуществления E обозначает $-O-$. Во втором воплощении этого варианта осуществления E обозначает $-S-$. В третьем воплощении этого варианта осуществления E обозначает $-S(O)-$. В четвертом воплощении этого

варианта осуществления E обозначает $-S(O)_2-$. В пятом воплощении этого варианта осуществления E обозначает $-N(R^5)-$.

В третьем варианте осуществления E обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную C_1-C_4 -алкиленовую цепь. В первом воплощении этого варианта осуществления E обозначает необязательно замещенный метиленовый ($-CH_2-$) мостик. Во втором воплощении этого варианта осуществления E обозначает необязательно замещенный (метил)метиленовый мостик. В третьем воплощении этого варианта осуществления E обозначает необязательно замещенный (этил)метиленовый мостик.

Обычно E обозначает ковалентную связь; или E обозначает $-N(R^5)-$; или E обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную C_1-C_4 -алкиленовую цепь.

Обычно E обозначает $-N(R^5)-$; или E обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную C_1-C_4 -алкиленовую цепь.

Предпочтительно, если E обозначает ковалентную связь; или E обозначает $-N(R^5)-$; или E обозначает метилен ($-CH_2-$), (метил)метилен или (этил)метилен и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Обычно E обозначает $-N(R^5)-$; или E обозначает метилен ($-CH_2-$) или (этил)метилен и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Предпочтительно, если E обозначает $-N(R^5)-$ или необязательно замещенный метилен.

Выбранные примеры типичных заместителей мостика, представленного E, включают галоген, трифторметил, гидроксигруппу, C_1-C_6 -алкоксигруппу, карбокси(C_1-C_6)алкоксигруппу, трифторметоксигруппу, аминогруппу, C_1-C_6 -алкиламиногруппу, ди(C_1-C_6)алкиламиногруппу, C_2-C_6 -алкилкарбониламиногруппу, карбоксигруппу, бензилоксикарбонил и тетразолил.

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

Предпочтительным примером типичного заместителя для E является гидроксигруппа.

Типичные значения E включают $-N(R^5)-$, $-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-CH(OCH_3)-$, $-CH(OCH_2CO_2H)-$, $-CH(NH_2)-$, $-CH(NHCOCH_3)-$, $-CH(CO_2H)-$, $-CH(CO_2\text{-бензил})-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)(OH)-$ и $-CH(CH_2CH_3)-$; или E может обозначать ковалентную связь.

Подходящие значения E включают $-N(R^5)-$, $-CH_2-$ и $-CH(OH)-$. В одном варианте осуществления E обозначает $-N(R^5)-$. В другом варианте осуществления E обозначает $-CH_2-$. В другом варианте осуществления E обозначает $-CH(OH)-$.

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

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

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

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

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

Во втором варианте осуществления Q обозначает -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁶)-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -S(O)₂N(R⁶)- или -N(R⁶)S(O)₂-. В первом воплощении этого варианта осуществления Q обозначает -O-. Во втором воплощении этого варианта осуществления Q обозначает -S-. В третьем воплощении этого варианта осуществления Q обозначает -S(O)-. В четвертом воплощении этого варианта осуществления Q обозначает -S(O)₂-. В пятом воплощении этого варианта осуществления Q обозначает -S(O)(NR⁶)-. В шестом воплощении этого варианта осуществления Q обозначает -N(R⁶)-. В седьмом воплощении этого варианта осуществления Q обозначает -C(O)N(R⁶)-. В восьмом воплощении этого варианта осуществления Q обозначает -N(R⁶)C(O)-. В девятом воплощении этого варианта осуществления Q обозначает -S(O)₂N(R⁶)-. В десятом воплощении этого варианта осуществления Q обозначает -N(R⁶)S(O)₂-.
 5
 10

В третьем варианте осуществления Q обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную C₁-C₆-алкиленовую цепь, необязательно содержащую 1, 2 или 3 мостика, включающих гетероатом, независимо выбранный из -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁶)-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -S(O)₂N(R⁶)- и -N(R⁶)S(O)₂-. В первом воплощении этого варианта осуществления Q обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную C₁-C₆-алкиленовую цепь. Во втором воплощении этого варианта осуществления Q обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную C₁-C₆-алкиленовую цепь, содержащую 1 мостик, включающий гетероатом, независимо выбранный из -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁶)-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -S(O)₂N(R⁶)- и -N(R⁶)S(O)₂-. В третьем воплощении этого варианта осуществления Q обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную C₁-C₆-алкиленовую цепь, содержащую 2 мостика, включающих гетероатом, независимо выбранный из -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁶)-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -S(O)₂N(R⁶)- и -N(R⁶)S(O)₂-. В четвертом воплощении этого варианта осуществления Q обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную C₁-C₆-алкиленовую цепь, содержащую 3 мостика, включающих гетероатом, независимо выбранный из -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁶)-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -S(O)₂N(R⁶)- и -N(R⁶)S(O)₂-. В пятом воплощении этого варианта осуществления Q обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную C₁-C₆-алкиленовую цепь, содержащую 1, 2 или 3 мостика, включающих гетероатом, независимо выбранный из -O-, -S-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)- и -N(R⁶)C(O)-.
 20
 25
 30
 35
 40

Обычно Q обозначает ковалентную связь; или Q обозначает -S(O)- или -S(O)₂-; или Q обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную C₁-C₆-алкиленовую цепь, необязательно содержащую 1 или 2 мостика, включающих гетероатом, выбранный из -O-, -S-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)- и -N(R⁶)C(O)-.
 45

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

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

Предпочтительно, если Q обозначает ковалентную связь; или Q обозначает -S(O)-, -S(O)₂- или -N(R⁶)-; или Q обозначает -CH₂-, -CH(F)-, -CF₂-, -CH(CN)-, -CH(CH₃)-, -CH(OH)-, -CH(CH₂OH)-, -CH(OCH₃)-, -CH(NH₂)-, -CH₂CH₂-, -CH(OH)CH₂-, -CH(OH)CF₂-, -CH(OCH₃)CH₂-, -CH₂O-, -CH(CH₃)O-, -C(CH₃)₂O-, -CH(CH₂CH₃)O-, -CH(CF₃)O-, -CH₂S-, -CH₂S(O)-, -CH₂S(O)₂-, -CH₂N(R⁶)-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(OH)CH₂CH₂-, -CH(OCH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH₂O-, -CH₂OCH₂-, -CH₂OCH(F)-, -CH₂OCHF₂-, -CH₂OCH(CH₃)-, -CH(CH₃)OCH₂-, -CH₂OC(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂OCH₂-, -CH₂SCH₂-, -CH₂S(O)CH₂-, -CH₂S(O)₂CH₂-, -CH₂CH₂N(R⁶)-, -CH₂N(R⁶)CH₂-, -CH₂N(R⁶)C(O)-, -CH₂CH₂OCH₂-, -CH₂CH₂N(R⁶)C(O)-, -CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂OCH₂CF₂-, -CH₂OCH₂CH(CH₃)-, -CH₂OCH(CH₃)CH₂-, -CH₂OC(CH₃)₂CH₂-, -CH₂OCH₂CH(CH₃)CH₂-, -CH₂OCH₂CH₂O-, -CH₂OCH₂C(O)N(R⁶)- или -CH₂OCH₂CH₂OCH₂-.

Предпочтительно, если Q обозначает ковалентную связь; или Q обозначает -CH₂-, -CH(CN)-, -CH(OH)-, -CH(OCH₃)-, -CH₂O-, -CH₂N(R⁶)- или -CH₂OCH₂-.

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

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

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

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

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

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

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

обозначает незамещенный C₃-C₇-гетероциклоалкил. В другом воплощении этого варианта осуществления Y обозначает монозамещенный C₃-C₇-гетероциклоалкил. В другом воплощении этого варианта осуществления Y обозначает дизамещенный C₃-C₇-гетероциклоалкил.

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

Предпочтительно, если Y обозначает бензоциклобутенил, фенил, тиснил, тиазолил или пиридинил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Предпочтительно, если Y обозначает фенил, тиснил или тиазолил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

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

Примеры необязательных заместителей, которые могут содержаться во фрагменте Y, включают один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей галоген, цианогруппу, нитрогруппу, C₁-C₆-алкил, трифторметил, гидроксигруппу, C₁-C₆-алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, C₁-C₆-алкилтиогруппу, C₁-C₆-алкилсульфинил, C₁-C₆-алкилсульфонил, (C₁-C₆)алкилсульфонилоксигруппу, аминогруппу, C₁-C₆-алкиламиногруппу, ди(C₁-C₆)алкиламиногруппу, ариламиногруппу, C₂-C₆-алкилкарбониламиногруппу, C₁-C₆-алкилсульфониламиногруппу, формил, C₂-C₆-алкилкарбонил, C₃-C₆-циклоалкилкарбонил, C₃-C₆-гетероциклоалкил-карбонил, карбоксигруппу, C₂-C₆-алкоксикарбонил, аминакарбонил, C₁-C₆-алкиламинакарбонил, ди(C₁-C₆)алкиламинакарбонил, аминосульфониламин, C₁-C₆-алкиламиносульфонил и ди(C₁-C₆)алкиламиносульфонил.

Типичные примеры необязательных заместителей для фрагмента Y включают дифторметоксигруппу.

Примеры предпочтительных заместителей для фрагмента Y включают фтор, хлор, бром, цианогруппу, нитрогруппу, метил, изопропил, трифторметил, гидроксигруппу, метоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфинил, метилсульфонил, метилсульфонилоксигруппу, аминогруппу, метиламиногруппу, трет-бутиламиногруппу, диметиламиногруппу, фениламиногруппу, ацетиламиногруппу, метилсульфониламиногруппу, формил, ацетил, циклопропилкарбонил, азетидинилкарбонил, пирролидинилкарбонил, пиперидинилкарбонил, пиперазинилкарбонил, морфолинилкарбонил, карбоксигруппу, метоксикарбонил, аминакарбонил, метиламинакарбонил, диметиламинакарбонил, аминосульфониламин, метиламиносульфонил и диметиламиносульфонил.

Типичные примеры предпочтительных заместителей для фрагмента Y включают дифторметоксигруппу.

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

фенил (включая 5-хлор-2-фторфенил и 2-хлор-5-фторфенил), дихлорфенил (включая 2,5-дихлорфенил и 2,6-дихлорфенил), метилфенил (включая 4-метилфенил), диметилфенил (включая 2,5-диметилфенил и 2,6-диметилфенил), (трифторметил)фенил [включая 2-(трифторметил)фенил], (хлор)(трифторметил)фенил [включая 5-хлор-2-(трифторметил)фенил], (метил)(трифторметил)фенил [включая 2-метил-5-(трифторметил)фенил], бис(трифторметил)фенил [включая 2,5-бис(трифторметил)фенил], метоксифенил (включая 2-метоксифенил), (дифторметокси)фенил [включая 2-(дифторметокси)фенил и 3-(дифторметокси)фенил], (дифторметокси)(фтор)фенил [включая 2-(дифторметокси)-5-фторфенил и 2-(дифторметокси)-6-фторфенил], (хлор)(дифторметокси)фенил [включая 5-хлор-2-(дифторметокси)фенил и 6-хлор-2-(дифторметокси)фенил], (циано)(дифторметокси)фенил [включая 6-циано-2-(дифторметокси)фенил], (трифторметокси)фенил [включая 2-(трифторметокси)-фенил], метилсульфонилоксифенил, (амино)(хлор)фенил (включая 5-амино-2-хлорфенил), метилтиенил (включая 3-метилтиен-2-ил), метилтиазолил (включая 2-метил-1,3-тиазол-4-ил), (хлор)(метил)тиазолил (включая 5-хлор-2-метил-1,3-тиазол-4-ил), диметилтиазолил (включая 2,4-диметил-1,3-тиазол-5-ил) и пиридинил (включая пиридин-3-ил и пиридин-4-ил).

Выбранные значения Y включают дихлорфенил, диметилфенил, (дифторметокси)фенил, (дифторметокси)(фтор)фенил, метилсульфонилокси-фенил, метилтиенил и диметилтиазолил.

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

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

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

В другом варианте осуществления Y обозначает (дифторметокси)(фтор)-фенил.

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

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

В одном варианте осуществления Z обозначает водород.

В другом варианте осуществления Z отличается от водорода.

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

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

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

35 арил, C₃-C₇-гетероциклоалкил, C₃-C₇-гетероциклоалкенил или гетероарил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей; или Z

обозначает -Z¹-Z² или -Z¹-C(O)-Z² и любой из этих фрагментов необязательно может содержать один или более заместителей.

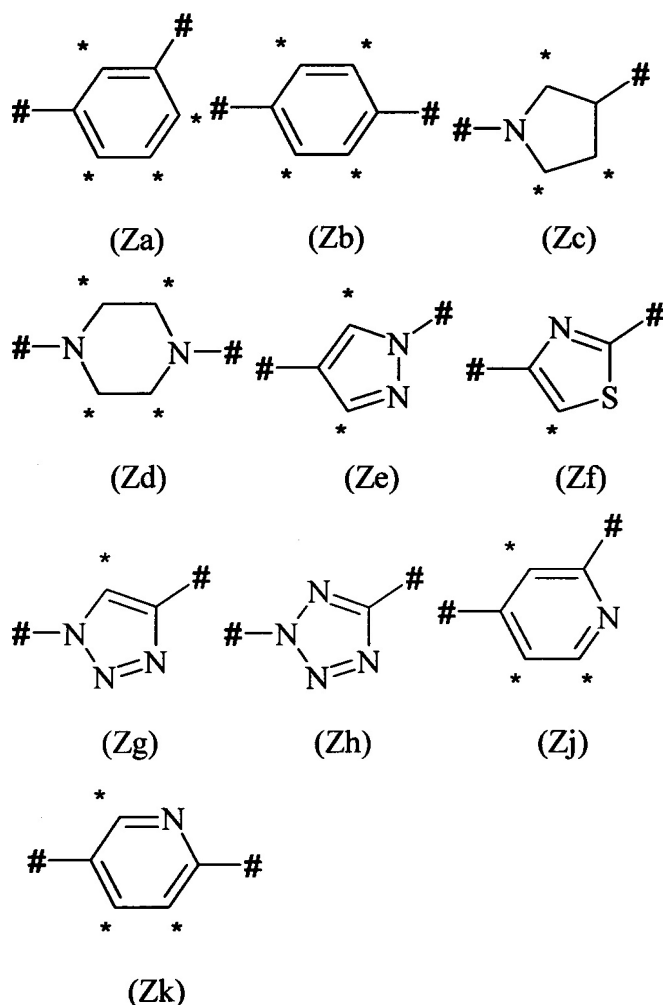
40 Предпочтительно, если Z обозначает водород; или Z обозначает C₁-C₆-алкил, арил или гетероарил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей; или Z обозначает -Z¹-Z² и этот фрагмент необязательно может содержать один или более заместителей.

45 Обычно Z обозначает водород, фтор или трифторметил; или Z обозначает метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, фенил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, индолинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, морфолинил, азоканил, тиазолинил, фурил, тиснил, пиразолил, 4,5,6,7-тетрагидроиндазолил,

бензоксазолил, изоксазолил, тиазолил, бензотиазолил, имидазолил, бензимидазолил, [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинил, тетразолил, пиридинил, хинолинил, изохинолинил, фталазинил, пиримидинил или пиразинил и любая из этих групп необязательно может
 5 содержать один или более заместителей; или Z обозначает $-Z^1-Z^2$ или $-Z^1-C(O)-Z^2$ и любой из этих фрагментов необязательно может содержать один или более заместителей.

Фрагмент Z^1 обозначает двухвалентный радикал, образованный из арильной, C_3-C_7 -гетероциклоалкильной или гетероарильной группы и любая из этих групп

10 необязательно может содержать один или более заместителей. Обычно фрагмент Z^1 обозначает двухвалентный радикал, образованный из фенильной, пирролидинильной, пиперазинильной, пиразолильной, тиазолильной, триазолильной, тетразолильной или пиридинильной группы, и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей. Типичные значения фрагмента Z^1 включают группы формулы
 15 (Za), (Zb), (Zc), (Zd), (Ze), (Zf), (Zg), (Zh), (Zj) и (Zk):



в которой

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

45 знаки звездочек (*) означают положения присоединения необязательных заместителей.

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

Фрагмент Z^2 обозначает арил, C_3-C_7 -гетероциклоалкил, C_3-C_7 -гетероциклоалкенил

или гетероарил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей. Обычно Z^2 обозначает фенил, пирролидинил, оксазолидинил, имидазолидинил, морфолинил, имидазолинил, тиазолил, имидазолил, тетразолил или пиридинил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Примеры необязательных заместителей, которые могут содержаться во фрагменте Z , Z^1 или Z^2 , включают один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей галоген, цианогруппу, нитрогруппу, C_1 - C_6 -алкил, трифторметил, оксогруппу, гидроксигруппу, гидроксигруппу, гидроксигруппу, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, C_1 - C_3 -алкилендиоксигруппу, C_1 - C_6 -алкилтиогруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, аминогруппу, C_1 - C_6 -алкиламиногруппу, ди(C_1 - C_6)алкиламиногруппу, ди(C_1 - C_6)алкиламино(C_1 - C_6)алкил, C_2 - C_6 -алкилкарбониламиногруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфониламиногруппу, формил, C_2 - C_6 -алкилкарбонил, карбоксигруппу, C_2 - C_6 -алкоксикарбонил, аминокарбонил, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил, ди(C_1 - C_6)алкиламинокарбонил, аминосульфони́л, C_1 - C_6 -алкиламиносульфони́л, ди(C_1 - C_6)алкиламиносульфони́л, аминокарбониламиногруппу и гидрази́нокарбонил.

Примеры предпочтительных заместителей для фрагмента Z , Z^1 или Z^2 , включают фтор, хлор, бром, цианогруппу, нитрогруппу, метил, этил, изопропил, трифторметил, оксогруппу, гидроксигруппу, гидроксиметил, метоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, метилендиоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфинил, метилсульфонил, аминогруппу, метиламиногруппу, трет-бутиламиногруппу, диметиламиногруппу, диметиламинометил, диметиламиноэтил, ацетиламиногруппу, метилсульфониламиногруппу, формил, ацетил, карбоксигруппу, метоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, аминокарбонил, метиламинокарбонил, диметиламинокарбонил, аминосульфони́л, метиламиносульфони́л, диметиламиносульфони́л, аминокарбониламиногруппу и гидрази́нокарбонил.

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

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

Типичные значения Z включают водород, фтор, трифторметил, метил, этил, н-пропил, изопропил, изобутил, трет-бутил, циклопропил, циклопентил, циклогексил, оксоциклогексил, фенил, бромфенил, цианофенил, нитрофенил, метоксифенил, дифторметоксифенил, трифторметоксифенил, метилендиокси-фенил, метилсульфонилфенил, диметиламинофенил, ацетиламинофенил, метилсульфониламинофенил, карбоксифенил, аминокарбонилфенил, метиламинокарбонилфенил, диметиламинокарбонилфенил, аминокарбонил-аминофенил, тетрагидрофуранил, оксопирролидинил, диметиламино-пирролидинил, трет-бутоксикарбонилпирролидинил, индолинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, этилпиперидинил, трет-бутоксикарбонил-пиперидинил, аминокарбонилпиперидинил,

2-оксо-3,4-дигидрохинолинил, морфолинил, азоканил, оксотиазолинил, фурил, гидроксиметилфурил, тиснил, метилпиразолил, диметилпиразолил, 4,5,6,7-тетрагидроиндазолил, бензоксазолил, метилизоксазолил, диметилизоксазолил, метилтиазолил, аминотиазолил, бензотиазолил, метилбензотиазолил, 5 аминобензотиазолил, имидазолил, метилимидазолил, метилбензимидазолил, диметил [1,2,4]триазоло-[1,5-а]пиримидинил, диметиламиноэтилтетразолил, пиридинил, фторпиридинил, хлорпиридинил, цианопиридинил, метилпиримидинил, (циано)(метил)-пиридинил, трифторметилпиридинил, оксопиридинил, метоксипиридинил, метилсульфонилпиридинил, диметиламинометилпиридинил, ацетиламино-пиридинил, 10 карбоксипиридинил, метоксикарбонилпиридинил, аминокарбонил-пиридинил, (аминокарбонил)(фтор)-пиридинил, метиламинокарбонилпиридинил, диметиламинокарбонилпиридинил, гидразинокарбонилпиридинил, хинолинил, изохинолинил, (метил)(оксо)фталазинил, пиримидинил, пиразинил, оксопирролидинилфенил, диоксопирролидинилфенил, (гидрокси)(оксо)- 15 пирролидинилфенил, (амино)(оксо)пирролидинилфенил, (оксо)оксазолидинил-фенил, оксоимидазолидинилфенил, имидазолидинилфенил, метилтиазолил-фенил, формилтиазолилфенил, имидазолилфенил, тетразолилфенил, фенилпирролидинил, гидроксифенилпиперазинил, (метил)(фенил)пиразолил, оксоимидазолидинилтиазолил, гидроксифенилтриазолил, морфолинил-тетразолил, оксопирролидинилпиридинил, 20 (оксо)оксазолидинилпиридинил, оксоимидазолидинилпиридинил, пиридинилтиазолил, пиридинилтетразолил и морфолинилкарбонилфенил.

Предпочтительные значения Z включают водород, метил, метилсульфонилфенил, пиридинил, метилсульфонилпиридинил, оксопирролидинилфенил, (гидрокси)(оксо) 25 пирролидинилфенил и (оксо)оксазолидинилфенил. В первом варианте осуществления Z обозначает водород. Во втором варианте осуществления Z обозначает метил. В третьем варианте осуществления Z обозначает метилсульфонилфенил. В одном воплощении этого варианта осуществления Z обозначает 3-(метилсульфонил)фенил. В другом воплощении этого варианта осуществления Z обозначает 4-(метилсульфонил) 30 фенил. В четвертом варианте осуществления Z обозначает пиридинил. В одном воплощении этого варианта осуществления Z обозначает пиридин-4-ил. В пятом варианте осуществления Z обозначает оксопирролидинилфенил. В одном воплощении этого варианта осуществления Z обозначает 3-(2-оксопирролидин-1-ил)фенил. В шестом варианте осуществления Z обозначает (гидрокси)(оксо)пирролидинилфенил. В одном воплощении этого варианта осуществления Z обозначает 3-(3-гидрокси-2- 35 оксопирролидин-1-ил)фенил. В другом воплощении этого варианта осуществления Z обозначает 3-(4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)фенил. В седьмом варианте осуществления Z обозначает (оксо)оксазолидинилфенил. В одном воплощении этого варианта осуществления Z обозначает 3-(2-оксооксазолидинил-3-ил)фенил. В восьмом варианте осуществления Z обозначает метилсульфонилпиридинил.

40 Предпочтительные значения Z включают водород и метил.

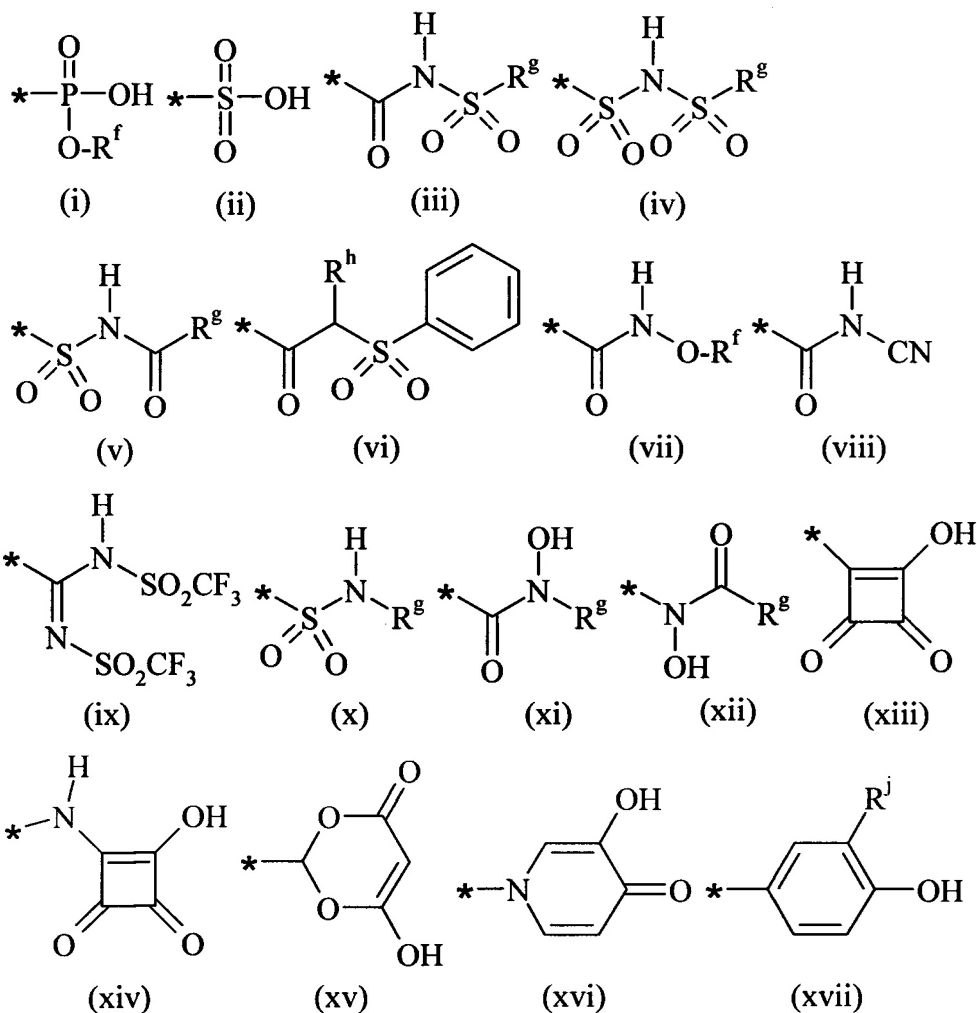
Предпочтительно, если R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо обозначают водород, галоген, цианогруппу, трифторметил или $-CO_2R^d$; или C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкинил, арил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкенил, гетероарил, 45 (C_3 - C_7)гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкиларил-, гетероарил-(C_3 - C_7)-гетероциклоалкил-, (C_3 - C_7)циклоалкилгетероарил-, (C_3 - C_7)циклоалкил(C_1 - C_6)алкилгетероарил-, (C_4 - C_7)циклоалкенилгетероарил-, (C_4 - C_9)-бициклоалкилгетероарил-,

(C₃-C₇)гетероциклоалкилгетероарил-, (C₃-C₇)-гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкилгетероарил-, (C₃-C₇)гетероциклоалкенил-гетероарил-, (C₄-C₉)гетеробициклоалкилгетероарил- или (C₄-C₉)-спирогетероциклоалкилгетероарил- и любая из этих групп необязательно может
5 содержать один или более заместителей.

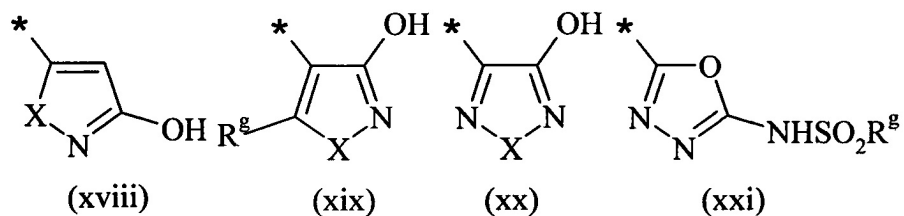
Примеры необязательных заместителей, которые могут содержаться в R¹, R², R³ или R⁴, включают один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей галоген, галоген-(C₁-C₆)алкил, цианогруппу, циано(C₁-C₆)алкил,
10 нитрогруппу, нитро(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкил, дифторметил, трифторметил, дифторэтил, трифторэтил, C₂-C₆-алкенил, гидроксигруппу, гидрокси(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбокси(C₃-C₇)-циклоалкилоксигруппу, C₁-C₃-алкилендиоксигруппу, C₁-C₆-алкокси(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкилтиогруппу,
15 C₁-C₆-алкилсульфинил, C₁-C₆-алкилсульфонил, (C₁-C₆)алкилсульфонил(C₁-C₆)алкил, оксогруппу, аминогруппу, амино(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкиламиногруппу, ди(C₁-C₆)алкиламиногруппу, гидрокси(C₁-C₆)алкиламиногруппу, C₁-C₆-алкоксиаминогруппу, (C₁-C₆)алкокси-(C₁-C₆)-алкиламиногруппу, [(C₁-C₆)алкокси]
20 (гидрокси)(C₁-C₆)алкиламиногруппу, [(C₁-C₆)алкилтио](гидрокси)(C₁-C₆)алкил аминогруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N-[гидрокси(C₁-C₆)алкил]аминогруппу, ди(C₁-C₆)алкиламино-(C₁-C₆)-алкиламиногруппу, N-[ди(C₁-C₆)алкиламино(C₁-C₆)алкил]-N-[гидрокси(C₁-C₆)-алкил]аминогруппу,
25 гидрокси(C₁-C₆)алкил(C₃-C₇)циклоалкиламиногруппу, (гидрокси) [(C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)алкил]аминогруппу, (C₃-C₇)-гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкиламиногруппу, оксо(C₃-C₇)гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкиламиногруппу, (C₁-C₆)алкилгетероариламиногруппу, гетероарил(C₁-C₆)алкиламиногруппу,
30 (C₁-C₆)алкилгетероарил(C₁-C₆)алкиламиногруппу, C₂-C₆-алкилкарбониламиногруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N-[(C₂-C₆)алкилкарбонил]-аминогруппу, (C₂-C₆)алкилкарбониламино(C₁-C₆)алкил, C₃-C₆-алкенилкарбониламиногруппу, бис [(C₃-C₆)алкенилкарбонил]аминогруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N- [(C₃-C₇)циклоалкилкарбонил]аминогруппу, C₂-C₆-алкоксикарбониламиногруппу, C₂-C₆-алкоксикарбонил(C₁-C₆)-алкиламиногруппу, C₁-C₆-алкиламинокарбониламиногруппу, C₁-C₆-алкилсульфониламиногруппу, N- [(C₁-C₆)алкил]-N-[(C₁-C₆)-алкил сульфонил] аминогруппу, бис [(C₁-C₆)алкилсульфонил] аминогруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N-[карбокси(C₁-C₆)алкил]аминогруппу, карбокси(C₃-C₇)-циклоалкиламиногруппу, карбокси-(C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)-алкиламиногруппу, формил, C₂-C₆-алкилкарбонил, (C₃-C₇)циклоалкилкарбонил, фенилкарбонил,
45 (C₂-C₆)алкилкарбонилокси(C₁-C₆)алкил, карбоксигруппу, карбокси(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆-алкоксикарбонил, C₂-C₆-алкоксикарбонил(C₁-C₆)-алкил, морфолинил(C₁-C₆)алкоксикарбонил, C₂-C₆-алкоксикарбонил-метиленидил, изостер

карбоновой кислоты или пролекарственный фрагмент Ω , $-(C_1-C_6)$ алкил- Ω ,
 аминокарбонил, C_1-C_6 -алкиламинокарбонил, гидроксид(C_1-C_6)-алкиламинокарбонил,
 ди(C_1-C_6)-алкиламинокарбонил, аминокарбонил (C_1-C_6)-алкил, аминсульфонил,
 ди(C_1-C_6)-алкиламиносульфонил, (C_1-C_6)-алкилсульфоксиминил и $[(C_1-C_6)$ алкил][N-
 (C_1-C_6)-алкил]сульфоксиминил.

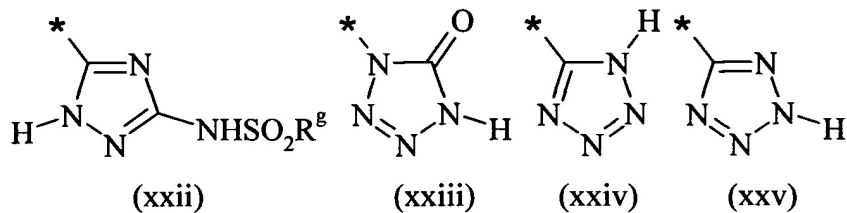
Выражение "изомер карбоновой кислоты или пролекарственный фрагмент" означает
 любую функциональную группу, структура которой отличается от структуры фрагмента
 карбоновой кислоты, которую биологическая система распознает, как сходную с
 фрагментом карбоновой кислоты, и, таким образом, она способна имитировать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



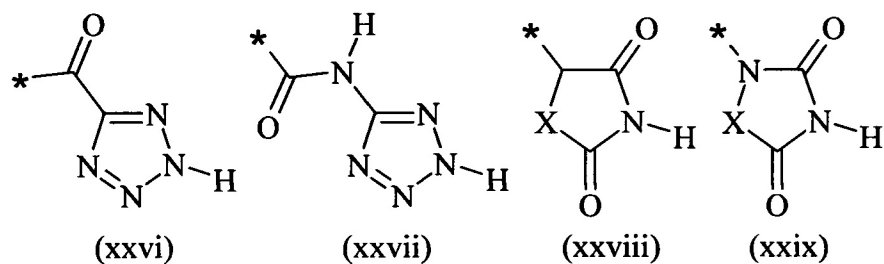
5



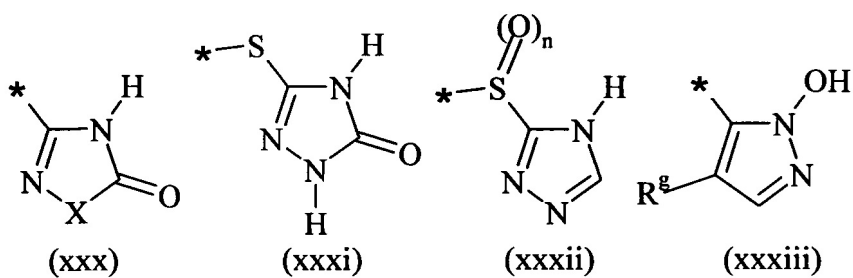
10



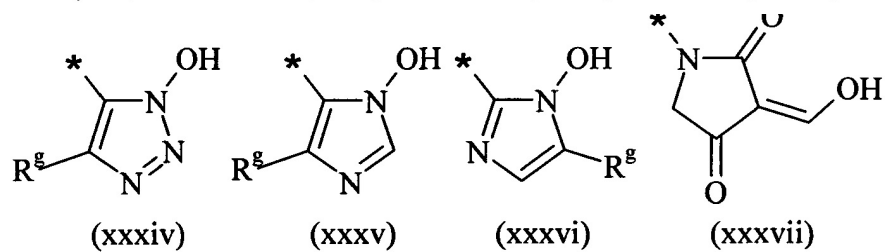
15



20

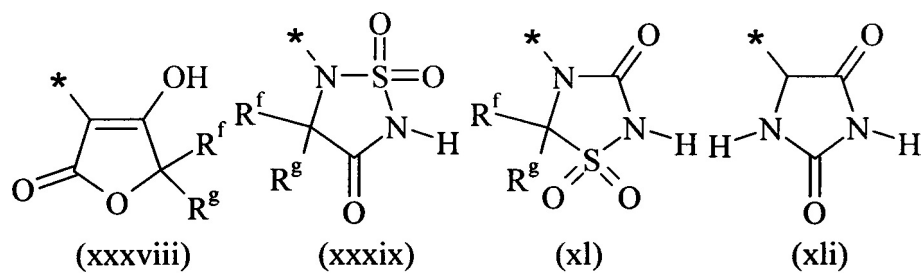


25



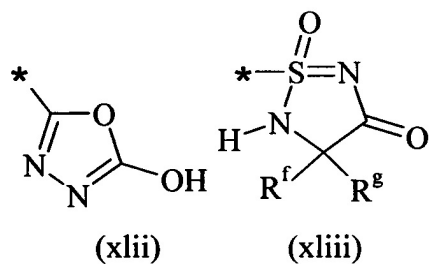
30

35



40

45



в которой

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

X обозначает кислород или серу;

R^f обозначает водород, C_1 - C_6 -алкил или $-CH_2CH(OH)CH_2OH$;

R^g обозначает C_1 - C_6 -алкил, трифторметил, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$ или $-CF_2CF_3$;

R^h обозначает водород, цианогруппу или $-CO_2R^d$, в которой R^d является таким, как определено выше; и

R^j обозначает водород или галоген.

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

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

В одном варианте осуществления R^f обозначает водород. В другом варианте осуществления R^f обозначает C_1 - C_6 -алкил, предпочтительно метил. В другом варианте осуществления R^f обозначает $-CH_2CH(OH)CH_2OH$.

В одном варианте осуществления R^g обозначает C_1 - C_6 -алкил, предпочтительно метил. В другом варианте осуществления R^g обозначает трифторметил, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$ или $-CF_2CF_3$. В первом воплощении этого варианта осуществления R^g обозначает трифторметил. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^g обозначает $-CH_2CH_2F$. В третьем воплощении этого варианта осуществления R^g обозначает $-CH_2CHF_2$. В четвертом воплощении этого варианта осуществления R^g обозначает $-CH_2CF_3$. В пятом воплощении этого варианта осуществления R^g обозначает $-CF_2CF_3$.

В одном варианте осуществления R^h обозначает водород. В другом варианте осуществления R^h обозначает цианогруппу. В другом варианте осуществления R^h обозначает $-CO_2R^d$, предпочтительно метоксикарбонил.

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

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

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

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

В другом варианте осуществления Ω обозначает (C_1-C_6) алкилкарбониламиносульфонил, т.е. фрагмент формулы (v), представленной

выше, в которой R^g обозначает C_1 - C_6 -алкил.

Типичные примеры необязательных заместителей, которые могут содержаться в R^1 , R^2 , R^3 или R^4 , включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из группы, включающей C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, оксогруппу, карбоксигруппу и аминосульфони́л.

Примеры конкретных заместителей для R^1 , R^2 , R^3 или R^4 включают фтор, хлор, бром, фторметил, фторизопропил, цианогруппу, цианоэтил, нитрогруппу, нитрометил, метил, этил, изопропил, изобутил, трет-бутил, дифторметил, трифторметил, дифторэтил, трифторэтил, этенил, гидроксигруппу, гидроксиметил, гидроксиизопропил, метоксигруппу, изопропоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбоксициклобутилоксигруппу, метилendioксигруппу, этилендиоксигруппу, метоксиметил, метоксиэтил, метилтиогруппу, метилсульфинил, метилсульфонил, метилсульфонилэтил, оксогруппу, аминогруппу, аминометил, аминоизопропил, метиламиногруппу, этиламиногруппу, диметиламиногруппу, гидроксиэтиламиногруппу, гидроксипропиламиногруппу, (гидрокси)(метил)-пропиламиногруппу, метоксиаминогруппу, метоксиэтиламиногруппу, (гидрокси)(метокси)(метил)пропиламиногруппу, (гидрокси)(метилтио)-бутиламиногруппу, N-(гидроксиэтил)-N-(метил)аминогруппу, диметиламиноэтиламиногруппу, (диметиламино)(метил)пропиламиногруппу, N-(диметиламиноэтил)-N-(гидроксиэтил)аминогруппу, гидроксиметил-циклопентиламиногруппу, гидроксициклобутилметиламиногруппу, (циклопропил)(гидрокси)пропиламиногруппу, морфолинилэтиламиногруппу, оксопирролидинилметиламиногруппу, этилоксадиазолиламиногруппу, метилтиадиазолиламиногруппу, тиазолилметиламиногруппу, тиазолил-этиламиногруппу, пиримидинилметиламиногруппу, метилпиразолил-метиламиногруппу, ацетиламиногруппу, N-ацетил-N-метиламиногруппу, N-изопропилкарбонил-N-метиламиногруппу, ацетиламинометил, этиленкарбонил-аминогруппу, бис(этиленкарбонил)аминогруппу, N-циклопропилкарбонил-N-метиламиногруппу, метоксикарбониламиногруппу, этоксикарбониламиногруппу, трет-бутоксикарбониламиногруппу, метоксикарбонилэтиламиногруппу, этиламинокарбониламиногруппу, бутиламинокарбониламиногруппу, метилсульфониламиногруппу, N-метил-N-(метилсульфонил)аминогруппу, бис(метилсульфонил)аминогруппу, N-(карбоксиметил)-N-метиламиногруппу, N-(карбоксиэтил)-N-метиламиногруппу, карбоксициклопентиламиногруппу, формил, ацетил, изопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, фенилкарбонил, ацетоксиизопропил, карбоксигруппу, карбоксиметил, карбоксиэтил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, н-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, метоксикарбонилметил, этоксикарбонилметил, этоксикарбонилэтил, морфолинилэтоксикарбонил, этоксикарбонилметилиденил, метилсульфониламинокарбонил, ацетиламиносульфонил, метоксиаминокарбонил, тетразолил, тетразолилметил, гидроксиоксадиазолил, аминокарбонил, метиламинокарбонил, гидроксиэтил-аминокарбонил, диметиламинокарбонил, аминокарбонилметил, аминосульфони́л, метиламиносульфони́л, диметиламиносульфони́л, метилсульфоксиминил и (метил)(N-метил)сульфоксиминил.

Типичные примеры предпочтительных заместителей для R^1 , R^2 , R^3 или R^4 включают метил, метилсульфонил, оксогруппу, карбоксигруппу и аминосульфони́л.

Обычно R^1 обозначает водород, галоген, цианогруппу или $-CO_2R^d$; или C_1 - C_6 -алкил,

С₂-С₆-алкинил, арил, С₃-С₇-гетероциклоалкил, С₃-С₇-гетероциклоалкенил, гетероарил, (С₃-С₇)гетероциклоалкил(С₁-С₆)алкиларил-, гетероарил(С₃-С₇)гетероциклоалкил-, (С₃-С₇)циклоалкилгетероарил-, (С₃-С₇)-циклоалкил(С₁-С₆)алкилгетероарил-, (С₄-С₇)циклоалкенилгетероарил-, (С₄-С₉)-бициклоалкилгетероарил-, (С₃-С₇)гетероциклоалкилгетероарил-, (С₃-С₇)-гетероциклоалкил(С₁-С₆)алкилгетероарил-, (С₃-С₇)гетероциклоалкенил-гетероарил-, (С₄-С₉)гетеробициклоалкилгетероарил- или (С₄-С₉)-спирогетероциклоалкилгетероарил- и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Предпочтительно, если R¹ обозначает галоген, цианогруппу или -CO₂R^d; или С₁-С₆-алкил, С₂-С₆-алкинил, арил, С₃-С₇-гетероциклоалкил, С₃-С₇-гетероциклоалкенил, гетероарил, (С₃-С₇)гетероциклоалкил-(С₁-С₆)алкиларил-, гетероарил(С₃-С₇)гетероциклоалкил-, (С₃-С₇)циклоалкилгетероарил-, (С₃-С₇)-циклоалкил(С₁-С₆)алкилгетероарил-, (С₄-С₇)циклоалкенилгетероарил-, (С₄-С₉)-бициклоалкилгетероарил-, (С₃-С₇)гетероциклоалкилгетероарил-, (С₃-С₇)-гетероциклоалкил(С₁-С₆)алкилгетероарил-, (С₃-С₇)гетероциклоалкенил-гетероарил-, (С₄-С₉)гетеробициклоалкилгетероарил- или (С₄-С₉)-спирогетероциклоалкилгетероарил- и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Обычно R¹ обозначает галоген или цианогруппу; или С₁-С₆-алкил, С₂-С₆-алкинил, арил, С₃-С₇-гетероциклоалкил, С₃-С₇-гетероциклоалкенил, гетероарил, (С₃-С₇)гетероциклоалкил(С₁-С₆)алкиларил-, гетероарил(С₃-С₇)-гетероциклоалкил-, (С₃-С₇)циклоалкилгетероарил-, (С₃-С₇)-циклоалкил(С₁-С₆)алкилгетероарил-, (С₄-С₇)циклоалкенилгетероарил-, (С₄-С₉)-бициклоалкилгетероарил-, (С₃-С₇)гетероциклоалкилгетероарил-, (С₃-С₇)-гетероциклоалкил(С₁-С₆)алкилгетероарил-, (С₃-С₇)гетероциклоалкенил-гетероарил-, (С₄-С₉)гетеробициклоалкилгетероарил- или (С₄-С₉)-спирогетероциклоалкилгетероарил- и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Чаще R¹ обозначает галоген; или R¹ обозначает арил или (С₃-С₇)гетероциклоалкилгетероарил- и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

В первом варианте осуществления R¹ обозначает водород.

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

В третьем варианте осуществления R¹ обозначает цианогруппу.

В четвертом варианте осуществления R¹ обозначает -CO₂R^d.

В пятом варианте осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный С₁-С₆-алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный этил.

В шестом варианте осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный

C_2 - C_6 -алкинил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный бутинил.

В седьмом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный арил.

5 В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный фенил.

В восьмом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный C_3 - C_7 -гетероциклоалкил.

10 В девятом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный C_3 - C_7 -гетероциклоалкенил.

В десятом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный гетероарил. В некоторых воплощениях этого варианта осуществления R^1 обозначает
15 бензофурил, тиснил, индолил, пиразолил, индазолил, изоксазолил, тиазолил, имидазолил, пиридинил, хинолинил, пиридазинил, пиримидинил или пиразинил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

В одиннадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный
20 (C_3 - C_7)-гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкиларил-. В первом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный пирролидинилметилфенил-. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный пиперазинилметилфенил-.

В двенадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный
25 гетероарил(C_3 - C_7)-гетероциклоалкил-. В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный пиридинилпиперазинил-.

В тринадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный
30 (C_3 - C_7)циклоалкилгетероарил-. В первом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный циклогексилпиразолил-. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный циклогексилпиридинил-. В третьем воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный циклопропилпиримидинил-. В четвертом
35 воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный циклобутилпиримидинил-. В пятом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный циклопентилпиримидинил-. В шестом
40 воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный циклогексилпиримидинил-. В седьмом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный циклогексилпиразинил-.

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

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

Во втором воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный тетрагидропиранилпиридинил-. В третьем воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный пиперидинилпиридинил-. В четвертом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный пиперазинилпиридинил-. В пятом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный морфолинилпиридинил-. В шестом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный тиоморфолинилпиридинил-. В седьмом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный diazepанилпиридинил-. В восьмом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный оксетанилпиримидинил-. В девятом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный азетидинилпиримидинил-. В десятом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный тетрагидрофуранилпиримидинил-. В одиннадцатом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный пирролидинилпиримидинил-. В двенадцатом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный тетрагидропиранилпиримидинил-. В тринадцатом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный пиперидинилпиримидинил-. В четырнадцатом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный пиперазинилпиримидинил-. В пятнадцатом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный морфолинилпиримидинил-. В шестнадцатом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный тиоморфолинилпиримидинил-. В семнадцатом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный азепанилпиримидинил-. В восемнадцатом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный оксазепанилпиримидинил-. В девятнадцатом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный diazepанилпиримидинил-. В двадцатом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный triadiazepанилпиримидинил-. В двадцать первом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный оксетанилпиридинил-. В двадцать втором воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный пиперидинилпиразинил-.

В шестнадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный (C_3-C_7) -гетероциклоалкил (C_1-C_6) алкилгетероарил-. В первом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный морфолинилметилтиенил-. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный морфолинилэтилпиразолил-.

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

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

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

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

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

Предпочтительно, если R^1 обозначает водород, бром, цианогруппу или $-CO_2R^d$; или
15 этил, бутинил, фенил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, бензофурил, тиснил, индолил, пиразолил, индазолил, изоксазолил, тиазолил, имидазолил, пиридинил, хинолинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, пирролидинилметилфенил, пиперазинилметилфенил, пиридинилпиперазинил, циклогексилпиразолил, циклогексилпиридинил, циклопропилпиримидинил,
20 циклобутилпиримидинил, циклопентилпиримидинил, циклогексилпиримидинил, циклогексилпиразинил, циклогексилметилпиримидинил, циклогексенилпиридинил, циклогексенил-пиримидинил, бицикло[3.1.0]гексанилпиридинил, бицикло[3.1.0]гексанил-пиримидинил, бицикло[4.1.0]гептанилпиримидинил, бицикло[2.2.2]-октанилпиримидинил, пирролидинилпиридинил, тетрагидропиранилпиридинил, пиперидинилпиридинил,
25 пиперазинилпиридинил, морфолинилпиридинил, тиоморфолинилпиридинил, диазепанилпиридинил, оксетанилпиримидинил, азетидинилпиримидинил, тетрагидрофуранилпиримидинил, пирролидинил-пиримидинил, тетрагидропиранилпиримидинил, пиперидинилпиримидинил, пиперазинилпиримидинил, гексагидро-[1,2,5]тиадиазоло[2,3-а]пиразинил-пиримидинил, морфолинилпиримидинил,
30 тиоморфолинилпиримидинил, азепанилпиримидинил, оксазепанилпиримидинил, диазепанилпиримидинил, тиадиазепанилпиримидинил, оксетанилпиридинил, пиперидинилпиразинил, морфолинилметилтиенил, морфолинилэтилпиразолил, 3-азабицикло[3.1.0]-гексанилпиридинил, 3-азабицикло[3.1.0]-гексанилпиридазинил, 3-азабицикло-[3.1.0]гексанилпиримидинил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]
35 гептанилпиримидинил, 3-азабицикло[3.1.1]гептанилпиримидинил, 3-азабицикло[4.1.0]-гептанилпиридинил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанилпиримидинил, 2-оксабицикло[2.2.2]-октанилпиримидинил, 3-азабицикло[3.2.1]-октанилпиримидинил, 8-азабицикло[3.2.1]-октанилпиримидинил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанилпиримидинил, 3,6-диазабицикло[3.2.2]-нонанилпиримидинил, 3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонанилпиримидинил, 5-азаспиро[2.3]гексанилпиримидинил, 5-азаспиро[2.4]гептанилпиримидинил, 2-азаспиро[3.3]гептанилпиримидинил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]-гептанилпиримидинил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанилпиримидинил, 2-окса-6-азаспиро[3.5]нонанилпиримидинил, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанилпиримидинил или 2,4,8-триазаспиро[4.5]деканилпиримидинил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

45 Иллюстративно R^1 обозначает бром; или R^1 обозначает фенил, пиперидинилпиримидинил, пиперазинилпиримидинил или морфолинилпиримидинил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Типичные примеры необязательных заместителей для R¹ включают один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей галоген, галоген(C₁-C₆)алкил, цианогруппу, циано(C₁-C₆)алкил, нитро(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкил, трифторметил, трифторэтил, C₂-C₆-алкенил, гидроксигруппу, гидрокси(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбокси(C₃-C₇)циклоалкилоксигруппу, C₁-C₆-алкилтиогруппу, C₁-C₆-алкилсульфонил, (C₁-C₆)алкилсульфонил(C₁-C₆)алкил, оксогруппу, аминогруппу, amino-(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкиламиногруппу, ди(C₁-C₆)алкиламиногруппу, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкиламиногруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N-[гидрокси(C₁-C₆)алкил]аминогруппу, (C₂-C₆)алкилкарбониламино(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкилсульфониламиногруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N-[(C₁-C₆)алкилсульфонил]аминогруппу, бис[(C₁-C₆)алкилсульфонил]-аминогруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N-[карбокси(C₁-C₆)алкил]аминогруппу, карбокси(C₃-C₇)циклоалкиламиногруппу, карбокси(C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)алкиламиногруппу, формил, C₂-C₆-алкилкарбонил, (C₂-C₆)алкилкарбонилокси(C₁-C₆)алкил, карбоксигруппу, карбокси(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆-алкоксикарбонил, C₂-C₆-алкоксикарбонил(C₁-C₆)алкил, морфолинил(C₁-C₆)алкоксикарбонил, C₂-C₆-алкоксикарбонилметилиденил, изостер карбоновой кислоты или пролекарственный фрагмент Ω, определенный в настоящем изобретении, -(C₁-C₆)алкил-Ω, аминокарбонил, аминосульфонил, (C₁-C₆)алкилсульфоксиминил и [(C₁-C₆)алкил][N-(C₁-C₆)алкил]сульфоксиминил.

Подходящие примеры необязательных заместителей для R¹ включают один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкилсульфонил, оксогруппу, карбоксигруппу и аминосульфонил.

Типичные примеры предпочтительных заместителей для R¹ включают один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей фтор, хлор, фторметил, фторизопропил, цианогруппу, цианоэтил, нитрометил, метил, этил, изопропил, трифторметил, трифторэтил, этенил, гидроксигруппу, гидроксиметил, гидроксиизопропил, метоксигруппу, изопропоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбоксициклобутилоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфонил, метилсульфонилэтил, оксогруппу, аминогруппу, аминометил, aminoизопропил, метиламиногруппу, диметиламиногруппу, метоксиэтиламиногруппу, N-(гидроксиэтил)-N-(метил)аминогруппу, ацетиламинметил, метилсульфониламиногруппу, N-метил-N-(метилсульфонил)аминогруппу, бис(метилсульфонил)аминогруппу, N-(карбоксиэтил)-N-(метил)аминогруппу, карбоксициклопентиламиногруппу, карбоксициклопропилметиламиногруппу, формил, ацетил, ацетоксиизопропил, карбоксигруппу, карбоксиметил, карбоксиэтил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, н-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, метоксикарбонилметил, этоксикарбонилметил, этоксикарбонилэтил, морфолинилэтоксикарбонил, этоксикарбонилметилиденил, метилсульфониламинокарбонил, ацетиламиносульфонил, метоксиаминокарбонил, тетразолил, тетразолилметил, гидроксиоксиадиазолил, аминокарбонил, аминосульфонил, метилсульфоксиминил и (метил)(N-метил)сульфоксиминил.

Подходящие примеры предпочтительных заместителей для R¹ включают один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей метил, метилсульфонил, оксогруппу, карбоксигруппу и аминосульфонил.

В предпочтительном варианте осуществления R^1 замещен группой гидроксис(С₁-С₆)алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 замещен группой гидроксиизопропил, предпочтительно 2-гидроксипроп-2-ил.

5 Выбранные значения R^1 включают водород, бром, цианогруппу, $-CO_2R^d$, метоксикарбонилэтил, этоксикарбонилэтил, гидроксипропил, хлорфенил, гидроксифенил, метилсульфонилфенил, аминометилфенил, аминоизопропил-фенил, ацетиламинометилфенил, ацетилфенил, метоксикарбонилфенил, аминакарбонилфенил, аминосульфонилфенил, ацетиламиносульфонилфенил, (метоксикарбонил)(метил)
 10 пирролидинил, оксопиперидинил, этоксикарбонил-пиперидинил, метилсульфонилпиперазинил, морфолинил, метилсульфонил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, трет-бутоксикарбонил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, метоксикарбонилметил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, бензофурил, тиснил, индолил, пиразолил, метилпиразолил, диметилпиразолил, (метил)
 15 [N-метил-N-(метилсульфонил)-амино]пиразолил, метилиндазолил, диметилизоксазолил, гидроксиизопропил-тиазолил, метилимидазолил, диметилимидазолил, пиридинил, фторпиридинил, цианопиридинил, метилпиримидинил, (циано)(метил)пиридинил, диметилпиридинил, трифторметилпиридинил, этенилпиридинил, гидроксиизопропилпиридинил, метоксипиридинил, (метокси)(метил)пиридинил,
 20 изопропоксипиридинил, трифторэтоксипиридинил, (метил)(трифторэтокси)-пиридинил, метилсульфонилпиридинил, оксопиридинил, (метил)(оксо)-пиридинил, (диметил)(оксо)пиридинил, аминопиридинил, метиламино-пиридинил, диметиламинопиридинил, метоксиэтиламинопиридинил, N-(гидроксиэтил)-N-(метил)аминопиридинил, метилсульфониламинопиридинил, [бис(метилсульфонил)амино]пиридинил,
 25 карбоксипиридинил, хинолинил, гидроксипиридазинил, пиримидинил, фторизопропилпиримидинил, гидроксизопропилпиримидинил, метоксипиримидинил, карбоксициклобутил-оксопиримидинил, метилтиопиримидинил, метилсульфонилпиримидинил, оксопиримидинил, аминопиримидинил, диметиламинопиримидинил, метоксиэтиламинопиримидинил, N-(карбоксиэтил)-N-(метил)амино-пиримидинил, карбоксициклопентиламинопиримидинил,
 30 карбоксициклопропил-метиламинопиримидинил, ацетоксиизопропилпиримидинил, этоксикарбонил-этилпиримидинил, гидроксипиразинил, гидроксизопропилпиразинил, пирролидинилметилфенил, пиперазинилметилфенил, пиридинилпиперазинил, карбоксициклогексилпиразолил, карбоксициклогексилпиридинил,
 35 фторметилциклопропилпиримидинил, ацетиламинометилциклопропил-пиримидинил, гидроксциклобутилпиримидинил, карбоксициклопентил-пиримидинил, карбоксициклогексилпиримидинил, (карбокси)(метил)-циклогексилпиримидинил, (карбокси)(гидрокси)циклогексилпиримидинил, карбоксиметилциклогексилпиримидинил, этоксикарбонилциклогексил-пиримидинил, (метоксикарбонил)(метил)
 40 циклогексилпиримидинил, (этоксикарбонил)(метил)циклогексилпиримидинил, карбоксициклогексил-пиримидинил, карбоксициклогексилметилпиримидинил, карбоксициклогексенил-пиридинил, карбоксициклогексенилпиримидинил, этоксикарбонил-циклогексенилпиримидинил, карбоксибицикло[3.1.0]гексанилпиридинил, карбоксибицикло[3.1.0]гексанилпиримидинил, этоксикарбонилбицикло[3.1.0]-
 45 гексанилпиримидинил, карбоксибицикло[4.1.0]гептанилпиримидинил, карбоксибицикло[2.2.2]октанилпиримидинил, пирролидинилпиридинил, гидроксипирролидинилпиридинил, гидрокситетрагидропиранилпиридинил, пиперидинилпиридинил, ацетилпиперидинилпиридинил, (карбокси)(метил)-пиперидинилпиридинил, [(карбокси)

(метил)пиперидинил](фтор)пиридинил, [(карбокси)(метил)пиперидинил](хлор)пиридинил, пиперазинилпиридинил, (метил)(пиперазинил)пиридинил, цианоэтилпиперазинилпиридинил, трифторэтилпиперазинилпиридинил, метилсульфонилпиперазинилпиридинил, метилсульфонилэтилпиперазинилпиридинил, оксопиперазинилпиридинил, ацетилпиперазинилпиридинил, (трет-бутоксикарбонилпиперазинил)(метил)-пиридинил, карбоксиметилпиперазинилпиридинил, карбоксиэтилпиперазинил-пиридинил, этоксикарбонилметилпиперазинилпиридинил, этоксикарбонил-этилпиперазинилпиридинил, морфолинилпиридинил, тиоморфолинилпиридинил, оксо тиоморфолинилпиридинил, диоксо тиоморфолинилпиридинил, оксо диазепанилпиридинил, фтороксетанилпиримидинил, гидроксиоксетанил-пиримидинил, гидроксиазетидинилпиримидинил, (гидрокси)(метил)азетидинил-пиримидинил, карбоксиазетидинилпиримидинил, (трет-бутоксикарбонил)-(гидрокси)азетидинилпиримидинил, тетразолилазетидинилпиримидинил, гидрокситетрагидрофуранилпиримидинил, гидроксипирролидинилпиримидинил, карбоксипирролидинилпиримидинил, (карбокси)(метил)пирролидинил-пиримидинил, карбоксиметилпирролидинилпиримидинил, этоксикарбонил-пирролидинилпиримидинил, фтортетрагидропиранилпиримидинил, гидрокситетрагидропиранилпиримидинил, дифторпиперидинилпиримидинил, (циано)(метил)пиперидинилпиримидинил, (гидрокси)(нитрометил)пиперидинил-пиримидинил, (гидрокси)(метил)пиперидинилпиримидинил, (гидрокси)-(трифторметил)пиперидинилпиримидинил, (гидроксиметил)(метил)-пиперидинилпиримидинил, метилсульфонилпиперидинилпиримидинил, оксопиперидинилпиримидинил, (формил)(метил)пиперидинилпиримидинил, карбоксипиперидинилпиримидинил, (карбокси)(фтор)пиперидинил-пиримидинил, (карбокси)(метил)пиперидинилпиримидинил, (карбокси)(этил)-пиперидинилпиримидинил, (карбокси)(трифторметил)пиперидинил-пиримидинил, (карбокси)(гидрокси)пиперидинилпиримидинил, (карбокси)-(гидроксиметил)пиперидинилпиримидинил, (карбокси)(метокси)пиперидинил-пиримидинил, (амино)(карбокси)пиперидинилпиримидинил, карбоксиметил-пиперидинилпиримидинил, метоксикарбонилпиперидинилпиримидинил, этоксикарбонилпиперидинилпиримидинил, (этоксикарбонил)(фтор)-пиперидинилпиримидинил, (метоксикарбонил)(метил)пиперидинил-пиримидинил, (этил)(метоксикарбонил)пиперидинилпиримидинил, (изопропил)-(метоксикарбонил)пиперидинилпиримидинил, (этоксикарбонил)(метил)-пиперидинилпиримидинил, (н-бутоксикарбонил)(метил)пиперидинил-пиримидинил, (этоксикарбонил)(трифторметил)пиперидинилпиримидинил, (этоксикарбонил)(гидроксиметил)пиперидинилпиримидинил, (метокси)-(метоксикарбонил)пиперидинилпиримидинил, (карбокси)(метоксикарбонил)-пиперидинилпиримидинил, (метил)(морфолинилэтоксикарбонил)пиперидинил-пиримидинил, этоксикарбонилметилпиперидинилпиримидинил, метилсульфониламинокарбонилпиперидинилпиримидинил, ацетиламино-сульфонилпиперидинилпиримидинил, метоксиаминокарбонилпиперидинил-пиримидинил, тетразолилпиперидинилпиримидинил, гидроксиоксадиазолил-пиперидинилпиримидинил, аминосульфонилпиперидинилпиримидинил, пиперазинилпиримидинил, метилсульфонилпиперазинилпиримидинил, оксопиперазинилпиримидинил, карбоксипиперазинилпиримидинил, карбоксиэтилпиперазинилпиримидинил, трет-бетоксикарбонилпиперазинил-пиримидинил, тетразолилметилпиперазинилпиримидинил, триоксогексагидро-[1,2,5]тиадиазоло[2,3-а]пиперазинилпиримидинил, морфолинилпиримидинил, диметилморфолинилпиримидинил,

гидроксиметилморфолинилпиримидинил, карбоксиморфолинилпиримидинил, (карбоксо)
 (метил)морфолинилпиримидинил, карбоксиметилморфолинилпиримидинил,
 тиоморфолинилпиримидинил, диоксотiomорфолинилпиримидинил,
 карбоксиазепанилпиримидинил, карбоксиоксазепанилпиримидинил,
 5 оксодиазепанилпиримидинил, (оксодиазепанил)(трифторметил)пиримидинил,
 (оксодиазепанил)(метокси)-пиримидинил, (метил)(оксо)дiazепанилпиримидинил,
 диоксодиазепанил-пиримидинил, гидроксioксетанилпиразинил, (карбоксо)(метил)
 пиперидинил-пиразинил, (этоксикарбонил)(метил)пиперидинилпиразинил, морфолинил-
 метилтиенил, морфолинилэтилпиразолил, карбокси-3-азабицикло[3.1.0]-
 10 гексанилпиридинил, карбокси-3-азабицикло[3.1.0]-гексанилпиридазинил, карбокси-3-
 азабицикло[3.1.0]гексанилпиримидинил, (карбоксо)(метил)-3-азабицикло[3.1.0]
 гексанилпиримидинил, метоксикарбонил-3-азабицикло[3.1.0]-гексанилпиримидинил,
 этоксикарбонил-3-азабицикло[3.1.0]-гексанил-пиримидинил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]
 гептанилпиримидинил, карбокси-2-окса-5-азабицикло-[2.2.1]гептанилпиримидинил,
 15 карбокси-3-азабицикло-[3.1. 1]гептанилпиримидинил, карбокси-3-азабицикло[4.1.0]-
 гептанилпиридинил, карбокси-3-азабицикло[4.1.0]гептанилпиримидинил,
 метоксикарбонил-3-азабицикло[4.1.0]гептанилпиримидинил, этоксикарбонил-3-
 азабицикло-[4.1.0]гептанилпиримидинил, (гидроксо)(метил)(оксо)-2-оксабицикло[2.2.2]
 -октанилпиримидинил, карбокси-3-азабицикло[3.2.1]-октанилпиримидинил,
 20 метоксикарбонил-3-азабицикло[3.2.1]-октанилпиримидинил, оксо-8-азабицикло[3.2.1]
 октанилпиримидинил, этоксикарбонилметилиденил-8-азабицикло[3.2.1]
 октанилпиримидинил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]-октанилпиримидинил, оксо-3,6-
 диазабицикло[3.2.2]-нонанилпиримидинил, карбокси-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонанил-
 пиримидинил, карбокси-5-азаспиро[2.3]гексанилпиримидинил, (карбоксо)(метил)-5-
 25 азаспиро[2.3]-гексанилпиримидинил, карбокси-5-азаспиро[2.4]гептанилпиримидинил,
 карбокси-2-азаспиро[3.3]гептанил-пиримидинил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]-
 гептанилпиримидинил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанилпиримидинил, 2-окса-6-азаспиро
 [3.5]нонанилпиримидинил, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанилпиримидинил и (диоксо)
 (метил)-2,4,8-триазаспиро[4.5]деканилпиримидинил.

30 Иллюстративные значения R^1 включают бром, аминосульфониленфенил,
 карбоксипиперидинилпиримидинил, (карбоксо)(метил)пиперидинил-пиримидинил,
 метилсульфонилпиперазинилпиримидинил, оксопиперазинил-пиримидинил и
 морфолинилпиримидинил.

35 Обычно R^2 обозначает водород, галоген, трифторметил или $-OR^a$; или R^2 обозначает
 необязательно замещенный C_1-C_6 -алкил.

Типичные примеры необязательных заместителей для R^2 включают
 C_2-C_6 -алкоксикарбонил.

40 Типичные примеры предпочтительных заместителей для R^2 включают
 этоксикарбонил.

В первом варианте осуществления R^2 обозначает водород. Во втором варианте
 осуществления R^2 обозначает галоген. В одном воплощении этого варианта
 45 осуществления R^2 обозначает фтор. В другом воплощении этого варианта осуществления
 R^2 обозначает хлор. В третьем варианте осуществления R^2 обозначает трифторметил.
 В четвертом варианте осуществления R^2 обозначает $-OR^a$. В пятом варианте

осуществления R^2 обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает незамещенный метил. В другом воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает незамещенный этил.
 5 В другом воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает монозамещенный метил или монозамещенный этил.

Типичные значения R^2 включают водород, фтор, хлор, трифторметил, $-OR^a$, метил и этоксикарбонилэтил.

10 Обычно R^3 обозначает водород, галоген или C_1 - C_6 -алкил.

В первом варианте осуществления R^3 обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^3 обозначает галоген. В одном воплощении этого варианта осуществления R^3 обозначает фтор. В третьем варианте осуществления R^3 обозначает
 15 C_1 - C_6 -алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^3 обозначает метил. В другом воплощении этого варианта осуществления R^3 обозначает этил.

В предпочтительном варианте осуществления R^4 обозначает водород.

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

В первом варианте осуществления R^5 обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^5 обозначает C_1 - C_6 -алкил, предпочтительно метил.

Предпочтительно, если R^6 обозначает водород, метил или этил.

25 В первом варианте осуществления R^6 обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^6 обозначает C_1 - C_6 -алкил, предпочтительно метил или этил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^6 обозначает метил. В другом воплощении
 30 этого варианта осуществления R^6 обозначает этил.

Типичные примеры подходящих заместителей для R^a , R^b , R^c , R^d или R^e , или для гетероциклического фрагмента $-NR^bR^c$ включают галоген, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу,
 35 C_1 - C_6 -алкокси(C_1 - C_6)алкил, C_1 - C_6 -алкилтиогруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, гидроксигруппу, гидрокси(C_1 - C_6)алкил, амино(C_1 - C_6)алкил, цианогруппу, трифторметил, оксогруппу, C_2 - C_6 -алкилкарбонил, карбоксигруппу, C_2 - C_6 -алкоксикарбонил, C_2 - C_6 -алкилкарбонилксигруппу, аминогруппу,
 40 C_1 - C_6 -алкиламиногруппу, ди(C_1 - C_6)алкиламиногруппу, фениламиногруппу, пиридинаминогруппу, C_2 - C_6 -алкилкарбониламиногруппу, C_2 - C_6 -алкоксикарбониламиногруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфониламиногруппу, аминокарбонил, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил и
 45 ди(C_1 - C_6)алкиламинокарбонил.

Типичные примеры конкретных заместителей для R^a , R^b , R^c , R^d или R^e , или для гетероциклического фрагмента $-NR^bR^c$ включают фтор, хлор, бром, метил, этил, изопропил, метоксигруппу, изопропоксигруппу, дифторметоксигруппу,

трифторметоксигруппу, метоксиметил, метилтиогруппу, этилтиогруппу, метилсульфинил, метилсульфонил, гидроксигруппу, гидроксиметил, гидроксиэтил, аминометил, цианогруппу, трифторметил, оксогруппу, ацетил, карбоксигруппу, метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, ацетоксигруппу, 5 аминогруппу, метиламиногруппу, этиламиногруппу, диметиламиногруппу, фениламиногруппу, пиридиниламиногруппу, ацетиламиногруппу, трет-бутоксикарбониламиногруппу, ацетиламинометил, метилсульфониламиногруппу, аминокарбонил, метиламинокарбонил и диметиламинокарбонил.

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

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

15 Выбранные примеры предпочтительных заместителей для R^a включают C_1 - C_6 -алкоксигруппу и оксогруппу.

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

20 В одном варианте осуществления R^a обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^a в идеальном случае обозначает незамещенный C_1 - C_6 -алкил, предпочтительно метил. В другом воплощении 25 этого варианта осуществления R^a в идеальном случае обозначает замещенный C_1 - C_6 -алкил, например, метоксиэтил. В другом варианте осуществления R^a обозначает необязательно замещенный арил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^a обозначает незамещенный арил, предпочтительно фенил. В другом воплощении 30 этого варианта осуществления R^a обозначает монозамещенный арил, предпочтительно метилфенил. В другом варианте осуществления R^a обозначает необязательно замещенный арил(C_1 - C_6)алкил, в идеальном случае незамещенный арил(C_1 - C_6)алкил, предпочтительно бензил. В другом варианте осуществления R^a обозначает необязательно 35 замещенный гетероарил. В другом варианте осуществления R^a обозначает необязательно замещенный гетероарил(C_1 - C_6)алкил, например, диоксоизоиндолилпропил.

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

40 В предпочтительном объекте R^b обозначает водород или трифторметил; или C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, C_3 - C_7 -циклоалкил(C_1 - C_6)алкил, арил, арил(C_1 - C_6)алкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкил, гетероарил или гетероарил(C_1 - C_6)алкил и любая из этих групп необязательно может содержать один 45 или более заместителей.

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

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

Иллюстративно R^b обозначает водород или трифторметил; или метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, 2-метилпропил, трет-бутил, пентил, гексил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, фенил, бензил, фенилэтил, азетидинил, тетрагидрофурил, тетрагидротиенил, пирролидинил, пиперидинил, гомопиперидинил, морфолинил, азетидинилметил, тетрагидрофурилметил, порролидинилметил, пирролидинилэтил, пирролидинилпропил, тиазолидинилметил, имидазолидинилэтил, пиперидинилметил, пиперидинилэтил, тетрагидрохинолинилметил, пиперазинилпропил, морфолинилметил, морфолинилэтил, морфолинилпропил, пиридинил, индолилметил, пирозолилметил, пирозолилэтил, имидазолилметил, имидазолилэтил, бензимидазолилметил, триазолилметил, пиридинилметил или пиридинилэтил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5 Предпочтительно, если R^c обозначает водород или C_1 - C_6 -алкил. В одном варианте осуществления R^c обозначает водород. В другом варианте осуществления R^c обозначает C_1 - C_6 -алкил, предпочтительно метил или этил, предпочтительно метил. В другом варианте осуществления R^c обозначает C_3 - C_7 -циклоалкил, например, циклопропил, 10 циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Альтернативно, фрагмент $-NR^bR^c$ предпочтительно может обозначать азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, оксазолидин-3-ил, изоксазолидин-2-ил, тиазолидин-3-ил, 15 изотиазолидин-2-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, тиоморфолин-4-ил, пиперазин-1-ил, гомопиперидин-1-ил, гомоморфолин-4-ил или гомопиперазин-1-ил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Выбранные примеры подходящих заместителей для гетероциклического фрагмента $-NR^bR^c$ включают C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, гидроксигруппу, 20 гидроксигруппу, гидрокси(C_1 - C_6)алкил, амино(C_2 - C_6)алкил, цианогруппу, оксогруппу, C_2 - C_6 -алкилкарбонил, карбоксигруппу, C_2 - C_6 -алкоксикарбонил, аминогруппу, C_2 - C_6 -алкилкарбониламиногруппу, C_2 - C_6 -алкилкарбониламино(C_1 - C_6)алкил, C_2 - C_6 -алкоксикарбониламиногруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфониламиногруппу и 25 аминокарбонил.

Выбранные примеры конкретных заместителей для гетероциклического фрагмента $-NR^bR^c$ включают метил, метилсульфонил, гидроксигруппу, гидроксиметил, аминометил, 30 цианогруппу, оксогруппу, ацетил, карбоксигруппу, этоксикарбонил, аминогруппу, ацетиламиногруппу, ацетиламинометил, трет-бутоксикарбониламиногруппу, метилсульфониламиногруппу и аминокарбонил.

30 Конкретные значения фрагмента $-NR^bR^c$ включают азетидин-1-ил, гидроксиазетидин-1-ил, гидроксиметилазетидин-1-ил, (гидрокси)-(гидроксиметил)азетидин-1-ил, аминометилазетидин-1-ил, цианоазетидин-1-ил, карбоксиазетидин-1-ил, аминазетидин-1-ил, аминокарбонилазетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, аминометилпирролидин-1-ил, 35 оксопирролидин-1-ил, ацетиламинометилпирролидин-1-ил, трет-бутоксикарбониламинопирролидин-1-ил, оксооксазолидин-3-ил, гидроксиизоксазолидин-2-ил, тиазолидин-3-ил, оксотиазолидин-3-ил, диоксоизотиазолидин-2-ил, пиперидин-1-ил, гидроксипиперидин-1-ил, гидроксиметилпиперидин-1-ил, аминопиперидин-1-ил, ацетиламинопиперидин-1-ил, трет-бутоксикарбониламинопиперидин-1-ил, 40 метилсульфониламинопиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, пиперазин-1-ил, метилпиперазин-1-ил, метилсульфонилпиперазин-1-ил, оксопиперазин-1-ил, ацетилпиперазин-1-ил, этоксикарбонилпиперазин-1-ил и оксогомопиперазин-1-ил.

Предпочтительно, если R^d обозначает водород; или C_1 - C_6 -алкил, арил или гетероарил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

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

Выбранные примеры предпочтительных заместителей для R^d включают галоген, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, оксогруппу, C_2 - C_6 -алкилкарбонилксигруппу и ди(C_1 - C_6)алкиламиногруппу.

5 Выбранные примеры конкретных заместителей для R^d включают фтор, метил, метоксигруппу, оксогруппу, ацетоксигруппу и диметиламиногруппу.

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

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

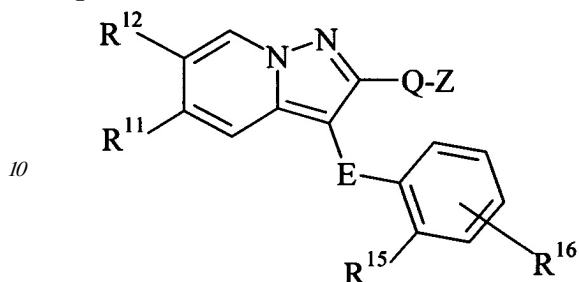
35 Предпочтительно, если R^e обозначает C_1 - C_6 -алкил или арил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

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

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

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

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



(IIA)

в которой

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

R^{12} обозначает водород, галоген, трифторметил или необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил;

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

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

Примеры необязательных заместителей, которые могут содержаться в R^{11} , включают один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей галоген, галоген(C_1 - C_6)алкил, цианогруппу, циано(C_1 - C_6)алкил, нитрогруппу, нитро(C_1 - C_6)алкил, C_1 - C_6 -алкил, дифторметил, трифторметил, дифторэтил, трифторэтил, C_2 - C_6 -алкенил, гидроксигруппу, гидрокси(C_1 - C_6)алкил, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, дифторметоксигруппу,

трифторметоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбокси(C₃-C₇)циклоалкилоксигруппу,
 C₁-C₃-алкилендиоксигруппу, C₁-C₆-алкокси(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкилтиогруппу,
 C₁-C₆-алкилсульфинил, C₁-C₆-алкилсульфонил, (C₁-C₆)алкилсульфонил(C₁-C₆)алкил,
 5 оксогруппу, аминогруппу, амино(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкиламиногруппу,
 ди(C₁-C₆)алкиламиногруппу, гидроксид(C₁-C₆)алкиламиногруппу,
 C₁-C₆-алкоксиаминогруппу, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкиламиногруппу, [(C₁-C₆)алкокси]
 (гидроксид)(C₁-C₆)алкиламиногруппу, [(C₁-C₆)алкилтио](гидроксид)
 10 (C₁-C₆)алкиламиногруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N-[гидроксид(C₁-C₆)алкил]аминогруппу,
 ди(C₁-C₆)алкиламино(C₁-C₆)-алкиламиногруппу, N-[ди(C₁-C₆)алкиламино(C₁-C₆)алкил]
 -N-[гидроксид(C₁-C₆)алкил]аминогруппу, гидроксид(C₁-C₆)алкил-
 (C₃-C₇)циклоалкиламиногруппу, (гидроксид)[(C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)алкил]
 15 аминогруппу, (C₃-C₇)-гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкиламиногруппу,
 оксо(C₃-C₇)гетероциклоалкил-(C₁-C₆)алкиламиногруппу,
 (C₁-C₆)алкилгетероариламиногруппу, гетероарил(C₁-C₆)-алкиламиногруппу,
 (C₁-C₆)алкилгетероарил(C₁-C₆)алкиламиногруппу, C₂-C₆-алкилкарбониламиногруппу,
 N-[(C₁-C₆)алкил]-N-[(C₂-C₆)алкилкарбонил]-аминогруппу,
 20 (C₂-C₆)алкилкарбониламино(C₁-C₆)алкил, C₃-C₆-алкенилкарбониламиногруппу, бис
 [(C₃-C₆)алкенилкарбонил]аминогруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N-
 [(C₃-C₇)циклоалкилкарбонил]аминогруппу, C₂-C₆-алкоксикарбониламиногруппу,
 C₂-C₆-алкоксикарбонил(C₁-C₆)-алкиламиногруппу,
 25 C₁-C₆-алкиламинокарбониламиногруппу, C₁-C₆-алкилсульфониламиногруппу, N-
 [(C₁-C₆)алкил]-N-[(C₁-C₆)алкилсульфонил]-аминогруппу, бис[(C₁-C₆)алкилсульфонил]
 аминогруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N-[карбокси(C₁-C₆)алкил]аминогруппу,
 карбокси(C₃-C₇)циклоалкиламиногруппу, карбокси-
 30 (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)алкиламиногруппу, формил, C₂-C₆-алкилкарбонил,
 (C₃-C₇)циклоалкилкарбонил, фенилкарбонил, (C₂-C₆)-алкилкарбонил(C₁-C₆)алкил,
 карбоксигруппу, карбокси(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆-алкоксикарбонил,
 C₂-C₆-алкоксикарбонил(C₁-C₆)алкил, морфолинил(C₁-C₆)-алкоксикарбонил,
 35 C₂-C₆-алкоксикарбонилметилиденил, изостер карбоновой кислоты или
 пролекарственный фрагмент Ω, определенный в настоящем изобретении, -(C₁-C₆)алкил-
 Ω, аминакарбонил, C₁-C₆-алкиламинакарбонил, гидроксид(C₁-C₆)алкиламинакарбонил,
 ди(C₁-C₆)алкиламинакарбонил, аминакарбонил(C₁-C₆)алкил, аминосульфонил,
 40 ди(C₁-C₆)алкиламиносульфонил, (C₁-C₆)алкилсульфоксиминил и [(C₁-C₆)алкил][N-
 (C₁-C₆)алкил]сульфоксиминил.

Примеры предпочтительных заместителей для R¹¹ включают фтор, хлор, бром,
 фторметил, фторизопротил, цианогруппу, цианоэтил, нитрогруппу, нитрометил, метил,
 45 этил, изопротил, изобутил, трет-бутил, дифторметил, трифторметил, дифторэтил,
 трифторэтил, этенил, гидроксигруппу, гидроксиметил, гидроксиизопротил,
 метоксигруппу, изопротпоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу,
 трифторэтоксигруппу, карбоксициклобутилоксигруппу, метиленидиоксигруппу,

этилендиоксигруппу, метоксиметил, метоксиэтил, метилтиогруппу, метилсульфинил, метилсульфонил, метилсульфонилэтил, оксогруппу, аминогруппу, аминометил, аминоизопропил, метиламиногруппу, этиламиногруппу, диметиламиногруппу, гидроксипропиламиногруппу, гидроксипропиламиногруппу, (гидрокси)-(метил) пропиламиногруппу, метоксиаминогруппу, метоксиэтиламиногруппу, (гидрокси) (метокси)(метил)пропиламиногруппу, (гидрокси)(метилтио)-бутиламиногруппу, N-(гидроксиэтил)-N-(метил)аминогруппу, диметиламиноэтиламиногруппу, (диметиламино) (метил)пропиламиногруппу, N-(диметиламиноэтил)-N-(гидроксиэтил)аминогруппу, гидроксиметилциклопентиламиногруппу, гидроксциклобутил-метиламиногруппу, (циклопропил)(гидрокси)-пропиламиногруппу, морфолинилэтиламиногруппу, оксопирролидинилметиламиногруппу, этилоксадиазолиламиногруппу, метилтиадиазолиламиногруппу, тиазолилметиламиногруппу, тиазолилэтиламиногруппу, пиримидинилметил-аминогруппу, метилпиразолилметиламиногруппу, ацетиламиногруппу, N-ацетил-N-метиламиногруппу, N-изопропилкарбонил-N-метиламиногруппу, ацетиламинометил, этиленкарбониламиногруппу, бис (этиленкарбонил)-аминогруппу, N-циклопропилкарбонил-N-метиламиногруппу, метоксикарбониламиногруппу, этоксикарбониламиногруппу, трет-бутоксикарбониламиногруппу, метоксикарбонилэтиламиногруппу, этиламинокарбониламиногруппу, бутиламинокарбониламиногруппу, метилсульфониламиногруппу, N-метил-N-(метилсульфонил)аминогруппу, бис (метилсульфонил)аминогруппу, N-(карбоксиметил)-N-метиламиногруппу, N-(карбоксиэтил)-N-метиламиногруппу, карбоксициклопентиламиногруппу, карбоксициклопропилметиламиногруппу, формил, ацетил, изопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, фенилкарбонил, ацетоксиизопропил, карбоксигруппу, карбоксиметил, карбоксиэтил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, н-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, метоксикарбонилметил, этоксикарбонилметил, этоксикарбонилэтил, морфолинилэтоксикарбонил, этоксикарбонилметилендил, метилсульфониламинокарбонил, ацетиламиносульфонил, метоксиаминокарбонил, тетразолил, тетразолилметил, гидроксидиазолил, аминокарбонил, метиламинокарбонил, гидроксипропиламинокарбонил, диметиламинокарбонил, аминокарбонилметил, аминосульфониламин, метиламиносульфонил, диметиламиносульфонил, метилсульфоксиминил и (метил)(N-метил)сульфоксиминил.

Обычно R¹¹ обозначает C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкинил, арил, C₃-C₇-гетероциклоалкил, C₃-C₇-гетероциклоалкенил, гетероарил, (C₃-C₇)-гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкиларил-, гетероарил-(C₃-C₇)гетероциклоалкил-, (C₃-C₇)циклоалкилгетероарил-, (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)алкилгетероарил-, (C₄-C₇)-циклоалкенилгетероарил-, (C₄-C₉)бициклоалкилгетероарил-, (C₃-C₇)-гетероциклоалкилгетероарил-, (C₃-C₇)гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкилгетероарил-, (C₃-C₇)гетероциклоалкенилгетероарил-, (C₄-C₉)гетеробициклоалкилгетероарил- или (C₄-C₉)спирогетероциклоалкил-гетероарил- и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Чаще R¹¹ обозначает галоген; или R¹¹ обозначает арил или (C₃-C₇)гетероциклоалкилгетероарил- и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

В первом варианте осуществления R¹¹ обозначает галоген. В одном воплощении

этого варианта осуществления R^{11} обозначает бром.

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

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

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

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

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

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

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

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

Во втором воплощении этого варианта осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный пиперазинилметилфенил-.

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

35 осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный пиридинилпиперазинил-.

В одиннадцатом варианте осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный $(C_3$ - $C_7)$ циклоалкилгетероарил-. В первом воплощении этого варианта осуществления

R^{11} обозначает необязательно замещенный циклогексилпиразолил-. Во втором

40 воплощении этого варианта осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный циклогексилпиридинил-. В третьем воплощении этого варианта осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный циклопропилпиримидинил-. В четвертом

45 воплощении этого варианта осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный циклобутилпиримидинил-. В пятом воплощении этого варианта осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный циклопентилпиримидинил-. В шестом

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

циклогексилпиримидинил-. В седьмом воплощении этого варианта осуществления R¹¹ обозначает необязательно замещенный циклогексилпиразинил-.

В двенадцатом варианте осуществления R¹¹ обозначает необязательно замещенный (C₄-C₇)циклоалкенилгетероарил-.

В тринадцатом варианте осуществления R¹¹ обозначает необязательно замещенный (C₃-C₇)-гетероциклоалкилгетероарил-. В первом воплощении этого варианта

осуществления R¹¹ обозначает необязательно замещенный пирролидинилпиридинил-.

Во втором воплощении этого варианта осуществления R¹¹ обозначает необязательно замещенный тетрагидропиранилпиридинил-. В третьем воплощении этого варианта

осуществления R¹¹ обозначает необязательно замещенный пиперидинилпиридинил-.

В четвертом воплощении этого варианта осуществления R¹¹ обозначает необязательно замещенный пиперазинилпиридинил-. В пятом воплощении этого варианта

осуществления R¹¹ обозначает необязательно замещенный морфолинилпиридинил-. В

шестом воплощении этого варианта осуществления R¹¹ обозначает необязательно замещенный тиоморфолинилпиридинил-. В седьмом воплощении этого варианта

осуществления R¹¹ обозначает необязательно замещенный diaзепанилпиридинил-. В

восьмом воплощении этого варианта осуществления R¹¹ обозначает необязательно замещенный оксетанилпиримидинил-. В девятом воплощении этого варианта

осуществления R¹¹ обозначает необязательно замещенный азетидинилпиримидинил-.

В десятом воплощении этого варианта осуществления R¹¹ обозначает необязательно замещенный тетрагидрофуранилпиримидинил-. В одиннадцатом воплощении этого

варианта осуществления R¹¹ обозначает необязательно замещенный

пирролидинилпиримидинил-. В двенадцатом воплощении этого варианта осуществления

R¹¹ обозначает необязательно замещенный тетрагидропиранилпиримидинил-. В

тринадцатом воплощении этого варианта осуществления R¹¹ обозначает необязательно замещенный пиперидинилпиримидинил-. В четырнадцатом воплощении этого варианта

осуществления R¹¹ обозначает необязательно замещенный пиперазинилпиримидинил-.

В пятнадцатом воплощении этого варианта осуществления R¹¹ обозначает

необязательно замещенный морфолинилпиримидинил-. В шестнадцатом воплощении

этого варианта осуществления R¹¹ обозначает необязательно замещенный

тиоморфолинилпиримидинил-. В семнадцатом воплощении этого варианта

осуществления R¹¹ обозначает необязательно замещенный азепанилпиримидинил-. В

восемнадцатом воплощении этого варианта осуществления R¹¹ обозначает

необязательно замещенный оксазепанилпиримидинил-. В девятнадцатом воплощении

этого варианта осуществления R¹¹ обозначает необязательно замещенный

диазепанилпиримидинил-. В двадцатом воплощении этого варианта осуществления R¹¹

обозначает необязательно замещенный триазазепанилпиримидинил-. В двадцать первом

воплощении этого варианта осуществления R¹¹ обозначает необязательно замещенный

оксетанилпиридинил-. В двадцать втором воплощении этого варианта осуществления

R¹¹ обозначает необязательно замещенный пиперидинилпиразинил-.

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

варианта осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный

5 морфолинилметилтиенил-. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный морфолинилэтилпиразолил-.

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

10 В шестнадцатом варианте осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный (C_4 - C_9)-гетеробициклоалкилгетероарил-.

В семнадцатом варианте осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный (C_4 - C_9)-спирогетероциклоалкилгетероарил-.

15 В восемнадцатом варианте осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный (C_3 - C_7)-циклоалкил(C_1 - C_6)алкилгетероарил-. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный циклогексилметилпиримидинил-.

20 В девятнадцатом варианте осуществления R^{11} обозначает необязательно замещенный (C_4 - C_9)-бициклоалкилгетероарил-.

Предпочтительно, если R^{11} обозначает бром или цианогруппу; или R^{11} обозначает

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

пирролидинилметилфенил, пиперазинилметилфенил, пиридинилпиперазинил,

циклогексилпиразолил, циклогексилпиридинил, циклопропилпиримидинил,

циклобутилпиримидинил, циклопентилпиримидинил, циклогексилпиримидинил,

30 циклогексилпиразинил, циклогексилметилпиримидинил, циклогексенилпиридинил,

циклогексенил-пиримидинил, бицикло[3.1.0]гексанилпиридинил, бицикло[3.1.0]гексанил-

пиримидинил, бицикло[4.1.0]гептанилпиримидинил, бицикло[2.2.2]-октанилпиримидинил,

пирролидинилпиридинил, тетрагидропиранилпиридинил, пиперидинилпиридинил,

пиперазинилпиридинил, морфолинилпиридинил, тиоморфолинилпиридинил,

35 диазепанилпиридинил, оксетанилпиримидинил, азетидинилпиримидинил,

тетрагидрофуранилпиримидинил, пирролидинил-пиримидинил,

тетрагидропиранилпиримидинил, пиперидинилпиримидинил, пиперазинилпиримидинил,

гексагидро-[1,2,5]тиадиазоло[2,3-а]пиразинил-пиримидинил, морфолинилпиримидинил,

тиоморфолинилпиримидинил, азепанилпиримидинил, оксазепанилпиримидинил,

40 диазепанилпиримидинил, тиадиазепанилпиримидинил, оксетанилпиридинил,

пиперидинилпиразинил, морфолинилметилтиенил, морфолинилэтилпиразолил, 3-

азабицикло[3.1.0]гексанилпиридинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанилпиридазинил, 3-

азабицикло[3.1.0]гексанилпиримидинил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]-

гептанилпиримидинил, 3-азабицикло[3.1.1]гептанилпиримидинил, 3-азабицикло[4.1.0]

45 гептанилпиридинил, 3-азабицикло[4.1.0]-гептанилпиримидинил, 2-оксабицикло[2.2.2]

октанилпиримидинил, 3-азабицикло[3.2.1]октанилпиримидинил, 8-азабицикло[3.2.1]-

октанилпиримидинил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанилпиримидинил, 3,6-диазабицикло

[3.2.2]нонанилпиримидинил, 3-окса-7-азабицикло[3.3.1]-нонанилпиримидинил, 5-азаспиро

[2.3]гексанилпиримидинил, 5-азаспиро[2.4]гептанилпиримидинил, 2-азаспиро[3.3]

гептанилпиримидинил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанилпиримидинил, 2-окса-6-азаспиро [3.4]-октанилпиримидинил, 2-окса-6-азаспиро[3.5]нонанилпиримидинил, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанилпиримидинил или 2,4,8-триазаспиро[4.5]-деканилпиримидинил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

5 Иллюстративно R¹¹ обозначает бром; или R¹¹ обозначает фенил, пиперидинилпиримидинил, пиперазинилпиримидинил или морфолинилпиримидинил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Типичные примеры необязательных заместителей для R¹¹ включают один, два или
10 три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей галоген, галоген(C₁-C₆)алкил, цианогруппу, циано(C₁-C₆)алкил, нитро(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкил, трифторметил, трифторэтил, C₂-C₆-алкенил, гидроксигруппу, гидрокси(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбокси(C₃-C₇)циклоалкилоксигруппу, C₁-C₆-алкилтиогруппу, C₁-C₆-алкилсульфонил, (C₁-C₆)алкилсульфонил(C₁-C₆)алкил,
15 оксогруппу, аминогруппу, амино-(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкиламиногруппу, ди(C₁-C₆)алкиламиногруппу, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкиламиногруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N-[гидрокси(C₁-C₆)алкил]аминогруппу, (C₂-C₆)-алкилкарбониламино(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкилсульфониламиногруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N-[(C₁-C₆)алкилсульфонил]
20 аминогруппу, бис[(C₁-C₆)-алкилсульфонил]аминогруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N-[карбокси(C₁-C₆)-алкил]аминогруппу, карбокси(C₃-C₇)циклоалкиламиногруппу, карбокси(C₃-C₇)-циклоалкил(C₁-C₆)алкиламиногруппу, формил, C₂-C₆-алкилкарбонил, (C₂-C₆)-алкилкарбонилокси(C₁-C₆)алкил, карбоксигруппу, карбокси(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆-алкоксикарбонил, C₂-C₆-алкоксикарбонил(C₁-C₆)алкил, морфолинил(C₁-C₆)-алкоксикарбонил, C₂-C₆-алкоксикарбонилметилиденил, изостер карбоновой кислоты или пролекарственный фрагмент Ω, определенный в настоящем изобретении, -(C₁-C₆)алкил-Ω, аминарбонил, аминосульфонил, (C₁-C₆)алкилсульфоксиминил и
30 [(C₁-C₆)алкил] [N-(C₁-C₆)алкил]сульфоксиминил.

Подходящие примеры необязательных заместителей для R¹¹ включают один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкилсульфонил, оксогруппу, карбоксигруппу и аминосульфонил.

35 Типичные примеры предпочтительных заместителей для R¹¹ включают один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей фтор, хлор, фторметил, фторизопротил, цианогруппу, цианоэтил, нитрометил, метил, этил, изопротил, трифторметил, трифторэтил, этенил, гидроксигруппу, гидроксиметил, гидроксиизопротил, метоксигруппу, изопротпоксигруппу, трифторэтоксигруппу,
40 карбоксициклобутилоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфонил, метилсульфонилэтил, оксогруппу, аминогруппу, аминометил, аминоизопротил, метиламиногруппу, диметиламиногруппу, метоксиэтил-аминогруппу, N-(гидроксиэтил)-N-(метил)аминогруппу, ацетиламинометил, метилсульфониламиногруппу, N-метил-N-(метилсульфонил)-аминогруппу, бис(метилсульфонил)аминогруппу, N-(карбоксиэтил)-N-(метил)-аминогруппу, карбоксициклопентиламиногруппу, карбоксициклопропил-метиламиногруппу, формил, ацетил, ацетоксиизопротил, карбоксигруппу, карбоксиметил, карбоксиэтил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, н-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, метоксикарбонилметил, этоксикарбонилметил,

этоксикарбонилэтил, морфолинилэтоксикарбонил, этоксикарбонилметилендил, метилсульфониламинокарбонил, ацетиламиносульфонил, метоксиаминокарбонил, тетразолил, тетразолилметил, гидроксикарбонил, аминокрбонил, аминосульфонил, метилсульфоксиминил и (метил)(N-метил)сульфоксиминил.

5 Подходящие примеры предпочтительных заместителей для R¹¹ включают один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей метил, метилсульфонил, оксогруппу, карбоксигруппу и аминосульфонил.

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

Выбранные значения R¹¹ включают бром, цианогруппу, метоксикарбонилэтил, этоксикарбонилэтил, гидроксипропил, хлорфенил, гидроксифенил,
15 метилсульфонилфенил, аминометилфенил, аминоизопропил-фенил, ацетиламинометилфенил, ацетилфенил, метоксикарбонилфенил, аминокрбонилфенил, аминосульфонилфенил, ацетиламиносульфонилфенил, (метоксикарбонил)(метил) пирролидинил, оксопиперидинил, этоксикарбонил-пиперидинил, метилсульфонилпиперазинил, морфолинил, метилсульфонил-1,2,3,6-
20 тетрагидропиридинил, ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, трет-бутоксикарбонил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, метоксикарбонилметил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, бензофурил, тиенил, индолил, пиразолил, метилпиразолил, диметилпиразолил, (метил) [N-метил-N-(метилсульфонил)-амино]пиразолил, метилиндазолил, диметилизоксазолил, гидроксипропил-тиазолил, метилимидазолил, диметилимидазолил, пиридинил,
25 фторпиридинил, цианопиридинил, метилпиримидинил, (циано)(метил)пиридинил, диметилпиридинил, трифторметилпиридинил, этенилпиридинил, гидроксипропилпиридинил, метоксипиридинил, (метокси)(метил)пиридинил, изопропоксипиридинил, трифторэтоксипиридинил, (метил)(трифторэтокси)-пиридинил, метилсульфонилпиридинил, оксопиридинил, (метил)(оксо)-пиридинил, (диметил)(оксо)
30 пиридинил, аминопиридинил, метиламино-пиридинил, диметиламинопиридинил, метоксиэтиламинопиридинил, N-(гидроксиэтил)-N-(метил)аминопиридинил, метилсульфониламинопиридинил, [бис(метилсульфонил)амино]пиридинил, карбоксипиридинил, хинолинил, гидроксипиридазинил, пиримидинил, фторизопропилпиримидинил, гидроксипропилпиримидинил, метоксипиримидинил,
35 карбокси-циклобутилоксипиримидинил, метилтиопиримидинил, метилсульфонил-пиримидинил, оксопиримидинил, аминопиримидинил, диметиламино-пиримидинил, метоксиэтиламинопиримидинил, N-(карбоксиэтил)-N-(метил)аминопиримидинил, карбоксициклопентиламинопиримидинил, карбоксициклопропилметиламинопиримидинил, ацетоксиизопропил-пиримидинил,
40 этоксикарбонилэтилпиримидинил, гидроксипиразинил, гидроксипропилпиразинил, пирролидинилметилфенил, пиперазинилметил-фенил, пиридинилпиперазинил, карбоксициклогексилпиразолил, карбокси-циклогексилпиридинил, фторметилциклопропилпиримидинил, ацетиламино-метилциклопропилпиримидинил, гидроксипропилпиримидинил, карбоксициклопентилпиримидинил,
45 карбоксициклогексилпиримидинил, (карбокси)(метил)циклогексилпиримидинил, (карбокси)(гидрокси)-циклогексилпиримидинил, карбоксиметилциклогексилпиримидинил, этоксикарбонилциклогексилпиримидинил, (метоксикарбонил)(метил)-циклогексилпиримидинил, (этоксикарбонил)(метил) циклогексилпиримидинил, карбоксициклогексилпиразинил,

карбоксициклогексилметилпиримидинил, карбоксициклогексенилпиридинил,
 карбоксициклогексенилпиримидинил, этоксикарбонилциклогексенилпиримидинил,
 карбоксибицикло[3.1.0]-гексанилпиридинил, карбоксибицикло[3.1.0]
 гексанилпиримидинил, этоксикарбонилбицикло[3.1.0]гексанилпиримидинил,
 5 карбоксибицикло[4.1.0]-гептанилпиримидинил, карбоксибицикло[2.2.2]
 октанилпиримидинил, пирролидинилпиридинил, гидроксипирролидинилпиридинил,
 гидрокситетрагидропиранилпиридинил, пиперидинилпиридинил,
 ацетилпиперидинилпиридинил, (карбокси)(метил)пиперидинилпиридинил, [(карбокси)
 (метил)пиперидинил](фтор)пиридинил, [(карбокси)(метил)-пиперидинил](хлор)
 10 пиридинил, пиперазинилпиридинил, (метил)(пиперазинил)-пиридинил,
 цианоэтилпиперазинилпиридинил, трифторэтилпиперазинил-пиридинил,
 метилсульфонилпиперазинилпиридинил, метилсульфонилэтил-пиперазинилпиридинил,
 оксопиперазинилпиридинил, ацетилпиперазинил-пиридинил, (трет-
 бутоксикарбонилпиперазинил)(метил)пиридинил, карбоксиметилпиперазинилпиридинил,
 15 карбоксиэтилпиперазинилпиридинил, этоксикарбонилметилпиперазинилпиридинил,
 этоксикарбонилэтилпиперазинил-
 пиридинил, морфолинилпиридинил, тиоморфолинилпиридинил, оксо-
 тиоморфолинилпиридинил, диоксотиоморфолинилпиридинил, оксо diaзепанил-
 пиридинил, фтороксетанилпиримидинил, гидроксиксетанилпиримидинил,
 20 гидроксиязетидинилпиримидинил, (гидрокси)(метил)азетидинилпиримидинил,
 карбоксиазетидинилпиримидинил, (трет-бутоксикарбонил)(гидрокси)-
 азетидинилпиримидинил, тетразолилазетидинилпиримидинил,
 гидрокситетрагидрофуранилпиримидинил, гидроксипирролидинилпиримидинил,
 карбоксипирролидинилпиримидинил, (карбокси)(метил)пирролидинил-пиримидинил,
 25 карбоксиметилпирролидинилпиримидинил, этоксикарбонил-пирролидинилпиримидинил,
 фтортетрагидропиранилпиримидинил, гидрокситетрагидропиранилпиримидинил,
 дифторпиперидинилпиримидинил, (циано)(метил)пиперидинилпиримидинил, (гидрокси)
 (нитрометил)пиперидинил-пиримидинил, (гидрокси)(метил)пиперидинилпиримидинил,
 (гидрокси)-(трифторметил)пиперидинилпиримидинил, (гидроксиметил)(метил)-
 30 пиперидинилпиримидинил, метилсульфонилпиперидинилпиримидинил,
 оксопиперидинилпиримидинил, (формил)(метил)пиперидинилпиримидинил,
 карбоксипиперидинилпиримидинил, (карбокси)(фтор)пиперидинил-пиримидинил,
 (карбокси)(метил)пиперидинилпиримидинил, (карбокси)(этил)-
 пиперидинилпиримидинил, (карбокси)(трифторметил)пиперидинил-пиримидинил,
 35 (карбокси)(гидрокси)пиперидинилпиримидинил, (карбокси)-(гидроксиметил)
 пиперидинилпиримидинил, (карбокси)(метокси)пиперидинил-пиримидинил, (амино)
 (карбокси)пиперидинилпиримидинил, карбоксиметил-пиперидинилпиримидинил,
 метоксикарбонилпиперидинилпиримидинил, этоксикарбонилпиперидинилпиримидинил,
 (этоксикарбонил)(фтор)-пиперидинилпиримидинил, (метоксикарбонил)(метил)
 40 пиперидинил-пиримидинил, (этил)(метоксикарбонил)пиперидинилпиримидинил,
 (изопропил)-(метоксикарбонил)пиперидинилпиримидинил, (этоксикарбонил)(метил)-
 пиперидинилпиримидинил, (н-бутоксикарбонил)(метил)пиперидинил-пиримидинил,
 (этоксикарбонил)(трифторметил)пиперидинилпиримидинил, (этоксикарбонил)
 (гидроксиметил)пиперидинилпиримидинил, (метокси)-(метоксикарбонил)
 45 пиперидинилпиримидинил, (карбокси)(метоксикарбонил)-пиперидинилпиримидинил,
 (метил)(морфолинилэтоксикарбонил)пиперидинил-пиримидинил,
 этоксикарбонилметилпиперидинилпиримидинил, метил-
 сульфонаминокарбонилпиперидинилпиримидинил, ацетиламиносульфонил-

пиперидинилпиримидинил, метоксиаминокарбонилпиперидинилпиримидинил,
 тетразолилпиперидинилпиримидинил, гидроксикарбонилпиперидинил-пиримидинил,
 аминосульфонилапиперидинилпиримидинил, пиперазинил-пиримидинил,
 метилсульфонилпиперазинилпиримидинил, оксопиперазинил-пиримидинил,
 5 карбоксипиперазинилпиримидинил, карбоксиэтилпиперазинил-пиримидинил, трет-
 бетоксикарбонилпиперазинилпиримидинил, тетразолил-метилпиперазинилпиримидинил,
 триоксогексагидро-[1,2,5]тиадиазоло[2,3-а]пиперазинилпиримидинил,
 морфолинилпиримидинил, диметилморфолинил-пиримидинил,
 гидроксиметилморфолинилпиримидинил, карбоксиморфолинил-пиримидинил,
 10 (карбокси)(метил)морфолинилпиримидинил, карбоксиметил-морфолинилпиримидинил,
 тиоморфолинилпиримидинил, диоксотиморфолинил-пиримидинил,
 карбоксиазепанилпиримидинил, карбоксиоксазепанил-пиримидинил,
 оксодиазепанилпиримидинил, (оксодиазепанил)(трифторметил)-пиримидинил,
 (оксодиазепанил)(метокси)пиримидинил, (метил)(оксо)-диазепанилпиримидинил,
 15 диоксодиазепанилпиримидинил, гидроксиксетанилпиперазинил, (карбокси)(метил)
 пиперидинилпиперазинил, (этоксикарбонил)(метил)пиперидинилпиперазинил,
 морфолинилметилтиенил, морфолинилэтилпиперазолил, карбокси-3-азабицикло[3.1.0]
 гексанилпиперидинил, карбокси-3-азабицикло[3.1.0]гексанилпипиридазинил, карбокси-3-
 азабицикло[3.1.0]гексанилпиримидинил, (карбокси)(метил)-3-азабицикло[3.1.0]-
 20 гексанилпиримидинил, метоксикарбонил-3-азабицикло[3.1.0]гексанилпиримидинил,
 этоксикарбонил-3-азабицикло[3.1.0]гексанилпиримидинил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]
 гептанилпиримидинил, карбокси-2-окса-5-азабицикло-[2.2.1]гептанилпиримидинил,
 карбокси-3-азабицикло[3.1.1]гептанилпиримидинил, карбокси-3-азабицикло[4.1.0]-
 гептанилпиперидинил, карбокси-3-азабицикло[4.1.0]гептанилпиримидинил,
 25 метоксикарбонил-3-азабицикло[4.1.0]гептанилпиримидинил, этоксикарбонил-3-
 азабицикло-[4.1.0]гептанилпиримидинил, (гидрокси)(метил)(оксо)-2-оксабицикло[2.2.2]
 октанилпиримидинил, карбокси-3-азабицикло[3.2.1]-октанилпиримидинил,
 метоксикарбонил-3-азабицикло[3.2.1]-октанилпиримидинил, оксо-8-азабицикло[3.2.1]
 октанилпиримидинил, этоксикарбонилметилиденил-8-азабицикло[3.2.1]
 30 октанилпиримидинил, 3-окса-8-азабицикло-[3.2.1]октанилпиримидинил, оксо-3,6-
 диазабицикло[3.2.2]-нонанилпиримидинил, карбокси-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]-
 нананилпиримидинил, карбокси-5-азаспиро[2.3]гексанилпиримидинил, (карбокси)
 (метил)-5-азаспиро[2.3]гексанилпиримидинил, карбокси-5-азаспиро[2.4]
 гептанилпиримидинил, карбокси-2-азаспиро[3.3]-гептанилпиримидинил, 2-окса-6-
 35 азаспиро[3.3]гептанилпиримидинил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанилпиримидинил, 2-
 окса-6-азаспиро[3.5]нонанилпиримидинил, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанилпиримидинил
 и (диоксо)(метил)-2,4,8-триазаспиро[4.5]деканилпиримидинил.

Иллюстративные значения R¹¹ включают бром, аминосульфонилафенил,
 карбоксипиперидинилпиримидинил, (карбокси)(метил)пиперидинил-пиримидинил,
 40 метилсульфонилпиперазинилпиримидинил, оксопиперазинил-пиримидинил и
 морфолинилпиримидинил.

Типичные примеры необязательных заместителей для R¹² включают
 C₂-C₆-алкоксикарбонил.

45 Типичные примеры предпочтительных заместителей для R¹² включают
 этоксикарбонил.

В первом варианте осуществления R¹² обозначает водород. Во втором варианте

осуществления R^{12} обозначает галоген. В одном воплощении этого варианта
 осуществления R^{12} обозначает фтор. В другом воплощении этого варианта
 осуществления R^{12} обозначает хлор. В третьем варианте осуществления R^{12} обозначает
 5 трифторметил. В четвертом варианте осуществления R^{12} обозначает необязательно
 замещенный C_1 - C_6 -алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{12}
 обозначает незамещенный метил. В другом воплощении этого варианта осуществления
 10 осуществления R^{12} обозначает монозамещенный метил или монозамещенный этил.

Типичные значения R^{12} включают водород, фтор, хлор, трифторметил, метил и
 этоксикарбонилэтил.

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

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

В первом варианте осуществления R^{15} обозначает водород. Во втором варианте
 осуществления R^{15} обозначает галоген. В первом воплощении этого варианта
 30 осуществления R^{15} обозначает фтор. Во втором воплощении этого варианта
 осуществления R^{15} обозначает хлор. В третьем варианте осуществления R^{15} обозначает
 C_1 - C_6 -алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{15} обозначает метил.
 В четвертом варианте осуществления R^{15} обозначает трифторметил. В пятом варианте
 35 осуществления R^{15} обозначает C_1 - C_6 -алкоксигруппу. В одном воплощении этого
 варианта осуществления R^{15} обозначает метоксигруппу. В шестом варианте
 осуществления R^{15} обозначает дифторметоксигруппу. В седьмом варианте
 40 осуществления R^{15} обозначает трифторметоксигруппу.

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

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

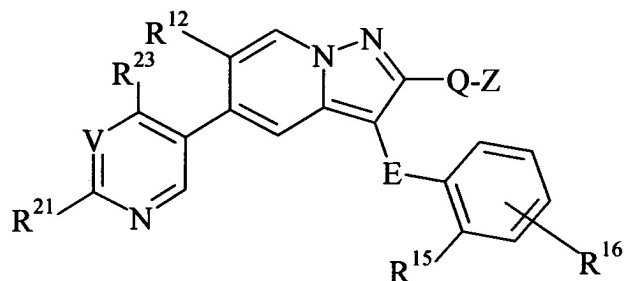
В первом варианте осуществления R^{16} обозначает водород. Во втором варианте
 осуществления R^{16} обозначает галоген. В первом воплощении этого варианта
 осуществления R^{16} обозначает фтор. Во втором воплощении этого варианта

осуществления R¹⁶ обозначает хлор. В третьем варианте осуществления R¹⁶ обозначает цианогруппу. В четвертом варианте осуществления R¹⁶ обозначает C₁-C₆-алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R¹⁶ обозначает метил. В пятом варианте осуществления R¹⁶ обозначает трифторметил. В шестом варианте осуществления R¹⁶ обозначает дифторметоксигруппу. В седьмом варианте осуществления R¹⁶ обозначает аминогруппу.

Выбранные значения R¹⁶ включают водород, фтор, хлор, цианогруппу, метил, трифторметил, дифторметоксигруппу и аминогруппу.

В предпочтительном варианте осуществления R¹⁶ присоединен к фенильному кольцу в пара-положении по отношению к фрагменту R¹⁵.

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



(IIB)

в которой

V обозначает C-R²² или N;

R²¹ обозначает водород, галоген, галоген(C₁-C₆)алкил, цианогруппу, C₁-C₆-алкил, трифторметил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, гидроксигруппу, гидрокси(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкоксигруппу, (C₁-C₆)алкокси-(C₁-C₆)алкил, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбокси(C₃-C₇)циклоалкилоксигруппу, C₁-C₆-алкилтиогруппу, C₁-C₆-алкилсульфонил, (C₁-C₆)алкилсульфонил(C₁-C₆)алкил, аминогруппу, amino-(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкиламиногруппу, ди(C₁-C₆)алкиламиногруппу, (C₁-C₆)-алкокси(C₁-C₆)алкиламиногруппу, N-[(C₁-C₆)-алкил]-N-[гидрокси(C₁-C₆)-алкил]аминогруппу, C₂-C₆-алкилкарбониламиногруппу, (C₂-C₆)-алкилкарбониламино-(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆-алкоксикарбонил аминогруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N-[карбокси(C₁-C₆)алкил]аминогруппу, карбокси(C₃-C₇)-циклоалкиламиногруппу, карбокси(C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)алкиламиногруппу, C₁-C₆-алкилсульфониламиногруппу, C₁-C₆-алкилсульфониламино(C₁-C₆)алкил, формил, C₂-C₆-алкилкарбонил, (C₂-C₆)алкилкарбонилокси(C₁-C₆)алкил, карбоксигруппу, карбокси(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆-алкоксикарбонил, морфолинил(C₁-C₆)алкоксикарбонил, C₆-C₆-алкоксикарбонил (C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкоксикарбонилметилиденил, аминокарбонил, C₁-C₆-алкиламинокарбонил, ди(C₁-C₆)алкиламинокарбонил,

аминосульфонил, C₁-C₆-алкиламиносульфонил, ди(C₁-C₆)алкиламиносульфонил, (C₁-C₆)алкилсульфоксиминил или [(C₁-C₆)-алкил][N-(C₁-C₆)алкил]-сульфоксиминил; или R²¹ обозначает (C₃-C₇)-циклоалкил, (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)алкил, (C₄-C₇)циклоалкенил, (C₄-C₉)-бициклоалкил, (C₃-C₇)гетероциклоалкил, (C₃-C₇)гетероциклоалкенил, (C₄-C₉)-гетеробициклоалкил или (C₄-C₉)спирогетероциклоалкил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей;

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

R²³ обозначает водород, C₁-C₆-алкил, трифторметил или C₁-C₆-алкоксигруппу; и E, Q, Z, R¹², R¹⁵ и R¹⁶ являются такими, как определено выше.

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

Обычно R²¹ обозначает водород, галоген, галоген(C₁-C₆)алкил, цианогруппу, C₁-C₆-алкил, трифторметил, C₂-C₆-алкенил, гидроксигруппу, гидрокси(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбокси(C₃-C₇)циклоалкилоксигруппу, C₁-C₆-алкилтиогруппу, C₁-C₆-алкилсульфонил, аминогруппу, C₁-C₆-алкиламиногруппу, ди(C₁-C₆)-алкиламиногруппу, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкиламиногруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N-[гидрокси(C₁-C₆)алкил]-аминогруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N-[карбокси(C₁-C₆)-алкил] аминогруппу, карбокси(C₃-C₇)циклоалкиламиногруппу, карбокси(C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)алкиламиногруппу, C₁-C₆-алкилсульфониламиногруппу, (C₂-C₆)алкилкарбонилокси(C₁-C₆)алкил, карбоксигруппу, морфолинил(C₁-C₆)-алкоксикарбонил, C₂-C₆-алкоксикарбонил(C₁-C₆)алкил или C₂-C₆-алкоксикарбонилметилиденил; или R²¹ обозначает (C₃-C₇)циклоалкил, (C₃-C₇)-циклоалкил-(C₁-C₆)алкил, (C₄-C₇)циклоалкенил, (C₄-C₉)бициклоалкил, (C₃-C₇)-гетероциклоалкил, (C₄-C₉)гетеробициклоалкил или (C₄-C₉)спирогетероциклоалкил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Предпочтительно, если R²¹ обозначает (C₃-C₇)гетероциклоалкил и эта группа необязательно может содержать один или более заместителей.

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

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

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

заместителей.

Если R^{21} обозначает необязательно замещенную (C_4 - C_9)бициклоалкильную группу, то типичные значения включают бицикло[3.1.0]гексанил, бицикло[4.1.0]гептанил и бицикло[2.2.2]октанил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Если R^{21} обозначает необязательно замещенную (C_3 - C_7)гетероциклоалкильную группу, то типичные значения включают оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, гексагидро-[1,2,5]тиадиазоло[2,3-а]пиразинил, морфолинил, тиоморфолинил, азепанил, оксазепанил, диазепанил и тиадиазепанил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Если R^{21} обозначает необязательно замещенную (C_3 - C_7)гетероциклоалкенильную группу, то типичным значением является необязательно замещенный 1,2,3,6-тетрагидропиридинил.

Если R^{21} обозначает необязательно замещенную (C_4 - C_9)гетеробициклоалкильную группу, то типичные значения включают 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, 3-азабицикло[3.1.1]гептанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, 2-оксабицикло[2.2.2]-октанил, хинуклидинил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октанил, 3-азабицикло[3.2.1]-октанил, 8-азабицикло-[3.2.1]октанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октанил, 3,6-диазабицикло[3.2.2]нонанил, 3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонанил и 3,9-диазабицикло-[4.2.1]нонанил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Если R^{21} обозначает необязательно замещенную (C_4 - C_9)-спирогетероциклоалкильную группу, то типичные значения включают 5-азаспиро[2.3]гексанил, 5-азаспиро[2.4]гептанил, 2-азаспиро[3.3]-гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил, 2-окса-6-азаспиро-[3.5]нонанил, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил и 2,4,8-триазаспиро[4.5]-деканил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Иллюстративно R^{21} обозначает гидроксигруппу, гидроксигруппу (C_1 - C_6)алкил, метоксигруппу, карбоксициклобутилоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфонил, метиламиногруппу, N-[карбоксиэтил]-N-метиламиногруппу, карбоксициклопентиламиногруппу, карбоксициклопропилметиламиногруппу или этоксикарбонилэтил; или R^{21} обозначает циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексилметил, циклогексенил, бицикло[3.1.0]гексанил, бицикло[4.1.0]гептанил, бицикло[2.2.2]-октанил, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, гексагидро-[1,2,5]тиадиазоло[2,3-а]пиразинил, морфолинил, тиоморфолинил, азепанил, оксазепанил, диазепанил, тиадиазепанил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]-гептанил, 3-азабицикло[3.1.1]гептанил, 3-азабицикло-[4.1.0]гептанил, 2-оксабицикло[2.2.2]октанил, 3-азабицикло[3.2.1]октанил, 8-азабицикло-[3.2.1]октанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, 3,6-диазабицикло[3.2.2]-нонанил, 3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонанил, 5-азаспиро[2.3]гексанил, 5-азаспиро[2.4]гептанил или 2-азаспиро-[3.3]гептанил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Предпочтительно, если R^{21} обозначает пиперидинил, пиперазинил или морфолинил

и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Примеры необязательных заместителей, которые могут содержаться в R^{21} , включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из группы, включающей галоген, галоген(C_1-C_6)алкил, цианогруппу, циано-(C_1-C_6)алкил, нитрогруппу, нитро(C_1-C_6)алкил, C_1-C_6 -алкил, трифторметил, трифторэтил, C_2-C_6 -алкенил, гидроксигруппу, гидрокси(C_1-C_6)алкил, C_1-C_6 -алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, трифторэтоксигруппу, C_1-C_6 -алкилтиогруппу, C_1-C_6 -алкилсульфонил, (C_1-C_6)алкилсульфонил(C_1-C_6)алкил, оксогруппу, аминогруппу, C_1-C_6 -алкиламиногруппу, ди(C_1-C_6)-алкиламиногруппу, C_2-C_6 -алкилкарбониламиногруппу, (C_2-C_6)-алкилкарбониламино-(C_1-C_6)алкил, C_2-C_6 -алкоксикарбониламиногруппу, C_1-C_6 -алкилсульфониламиногруппу, формил, C_2-C_6 -алкилкарбонил, карбоксигруппу, карбокси(C_1-C_6)алкил, C_2-C_6 -алкоксикарбонил, морфолинил-(C_1-C_6)-алкоксикарбонил, C_2-C_6 -алкоксикарбонил(C_1-C_6)алкил, C_2-C_6 -алкоксикарбонилметилиденил, изостер карбоновой кислоты или пролекарственный фрагмент Ω , определенный в настоящем изобретении, -(C_1-C_6)алкил- Ω , аминокарбонил, C_1-C_6 -алкиламинокарбонил, ди(C_1-C_6)-алкиламинокарбонил, аминосульфони́л, ди(C_1-C_6)алкиламиносульфонил, (C_1-C_6)алкилсульфоксиминил и [(C_1-C_6)алкил][N-(C_1-C_6)алкил]сульфоксиминил.

Выбранные примеры предпочтительных заместителей для R^{21} включают один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкилсульфонил, оксогруппу и карбоксигруппу.

Подходящие примеры конкретных заместителей для R^{21} , включают один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей фтор, фторметил, хлор, бром, цианогруппу, цианометил, цианоэтил, нитрогруппу, нитрометил, метил, этил, изопропил, трифторметил, трифторэтил, этенил, гидроксигруппу, гидроксиметил, метоксигруппу, этоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, трифторэтоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфонил, метилсульфонилметил, метилсульфонилэтил, оксогруппу, аминогруппу, метиламиногруппу, диметиламиногруппу, ацетиламиногруппу, ацетиламинометил, метоксикарбониламиногруппу, этоксикарбониламиногруппу, трет-бутоксикарбониламиногруппу, метилсульфониламиногруппу, формил, ацетил, карбоксигруппу, карбоксиметил, карбоксиэтил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, н-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, морфолинилэтоксикарбонил, метоксикарбонилметил, этоксикарбонилметил, этоксикарбонилэтил, этоксикарбонилметилиденил, ацетиламиносульфонил, метоксиаминокарбонил, тетразолил, тетразолилметил, гидроксиоксиадиазолил, аминокарбонил, метиламинокарбонил, диметиламинокарбонил, метилсульфониламинокарбонил, аминосульфони́л, метиламиносульфонил, диметиламиносульфонил, метилсульфоксиминил и (метил)(N-метил)сульфоксиминил.

Выбранные примеры конкретных заместителей для R^{21} включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из группы, включающей метил, метилсульфонил, оксогруппу и карбоксигруппу.

Обычно R^{21} обозначает водород, фтор, фторизопропил, цианогруппу, метил,

трифторметил, этенил, гидроксигруппу, гидроксиизопропил, метоксигруппу, изопропоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбоксициклобутилоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфонил, аминогруппу, метиламиногруппу, диметиламиногруппу, метоксиэтил-аминогруппу, N-(гидроксиэтил)-N-(метил)

 5 аминогруппу, N-[карбоксиэтил]-N-метиламиногруппу, карбоксициклопентиламиногруппу, карбоксициклопропилметиламиногруппу, метилсульфониламиногруппу, ацетоксиизопропил, карбоксигруппу, этоксикарбонилэтил, фторметилциклопропил, ацетиламинометилциклопропил, гидроксциклобутил, карбоксициклопентил, карбоксициклогексил, (карбокси)(метил)циклогексил, (карбокси)

 10 (гидрокси)циклогексил, карбоксиметилциклогексил, этоксикарбонилциклогексил, (метоксикарбонил)(метил)циклогексил, (этоксикарбонил)(метил)циклогексил, карбоксициклогексилметил, карбоксициклогексенил, этоксикарбонилциклогексенил, карбоксибицикло[3.1.0]гексанил, этоксикарбонилбицикло[3.1.0]гексанил, карбоксибицикло[4.1.0]гептанил, карбоксибицикло-[2.2.2]октанил, фтороксетанил,

 15 гидроксидоксетанил, гидроксизетидинил, (гидрокси)-(метил)азетидинил, карбоксиазетидинил, (трет-бутоксикарбонил)-(гидрокси)азетидинил, тетразолилазетидинил, гидрокситетрагидрофуранил, пирролидинил, гидроксипирролидинил, карбоксипирролидинил, (карбокси)-(метил)пирролидинил, карбоксиметилпирролидинил, этоксикарбонил-пирролидинил, фтортетрагидропиранил,

 20 гидрокситетрагидропиранил, пиперидинил, дифторпиперидинил, (циано)(метил)пиперидинил, (гидрокси)(нитрометил)пиперидинил, (гидрокси)(метил)пиперидинил, (гидрокси)(трифторметил)пиперидинил, (гидроксиметил)(метил)пиперидинил, метилсульфонилпиперидинил, оксопиперидинил, (формил)(метил)пиперидинил, ацетилпиперидинил, карбоксипиперидинил, (карбокси)(фтор)пиперидинил, (карбокси)

 25 (метил)пиперидинил, (карбокси)(этил)пиперидинил, (карбокси)-(трифторметил)пиперидинил, (карбокси)(гидрокси)пиперидинил, (карбокси)(гидроксиметил)пиперидинил, (карбокси)(метокси)пиперидинил, (амино)(карбокси)пиперидинил, карбоксиметилпиперидинил, метоксикарбонил-пиперидинил, (метоксикарбонил)(метил)пиперидинил, (этил)(метоксикарбонил)-пиперидинил, (изопропил)(метоксикарбонил)

 30 пиперидинил, (метокси)-(метоксикарбонил)пиперидинил, (карбокси)(метоксикарбонил)пиперидинил, этоксикарбонилпиперидинил, (этоксикарбонил)(фтор)пиперидинил, (этоксикарбонил)(метил)пиперидинил, (этоксикарбонил)(трифторметил)-пиперидинил, (этоксикарбонил)(гидроксиметил)пиперидинил, (н-бутоксикарбонил)(метил)пиперидинил, (метил)(морфолинилэтоксикарбонил)-пиперидинил,

 35 этоксикарбонилметилпиперидинил, метилсульфонил-аминокарбонилпиперидинил, ацетиламиносульфонилпиперидинил, метоксиаминокарбонилпиперидинил, тетразолилпиперидинил, гидроксидиазолилпиперидинил, аминосульфониламинопиперидинил, пиперазинил, цианоэтилпиперазинил, трифторэтилпиперазинил, метилсульфонилпиперазинил,

 40 метилсульфонилэтилпиперазинил, оксопиперазинил, ацетилпиперазинил, карбоксипиперазинил, трет-бутоксикарбонилпиперазинил, карбоксиметилпиперазинил, карбоксиэтил-пиперазинил, этоксикарбонилметилпиперазинил, этоксикарбонилэтил-пиперазинил, тетразолилметилпиперазинил, триоксогексагидро-[1,2,5]гиадиазоло[2,3-а]пиперазинил, морфолинил, диметилморфолинил, гидроксиметилморфолинил,

 45 карбоксиморфолинил, (карбокси)(метил)-морфолинил, карбоксиметилморфолинил, тиоморфолинил, оксо-тиоморфолинил, диоксо-тиоморфолинил, карбоксиазепанил, карбоксиоксазепанил, оксо-диазепанил, (метил)(оксо)диазепанил, диоксо-диазепанил, карбокси-3-азабицикло[3.1.0]гексанил, (карбокси)(метил)-3-азабицикло-[3.1.0]гексанил,

метоксикарбонил-3-азабицикло[3.1.0]гексанил, этоксикарбонил-3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, карбокси-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, карбокси-3-азабицикло[3.1.1]гептанил, карбокси-3-азабицикло-[4.1.0]гептанил, метоксикарбонил-3-азабицикло[4.1.0]-гептанил, этоксикарбонил-3-азабицикло[4.1.0]гептанил, (гидрокси)(метил)-(оксо)-2-оксабицикло[2.2.2]октанил, карбокси-3-азабицикло[3.2.1]октанил, метоксикарбонил-3-азабицикло[3.2.1]октанил, оксо-8-азабицикло[3.2.1]октанил, этоксикарбонилметилиденил-8-азабицикло[3.2.1]октанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, оксо-3,6-диазабицикло[3.2.2]нонанил, карбокси-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонанил, карбокси-5-азаспиро[2.3]гексанил, (карбокси)(метил)-5-азаспиро-[2.3]гексанил, карбокси-5-азаспиро[2.4]гептанил, карбокси-2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил, 2-окса-6-азаспиро[3.5]нонанил, 2-окса-7-азаспиро[3.5]-нонанил или (диоксо)(метил)-2,4,8-триазаспиро[4.5]деканил.

Иллюстративные значения R^{21} включают карбоксипиперидинил, (карбокси)(метил)пиперидинил, метилсульфонилпиперазинил, оксопиперазинил и морфолинил.

В предпочтительном варианте осуществления R^{21} обозначает гидрокси(C_1 - C_6)алкил.

В одном воплощении этого варианта осуществления R^{21} обозначает гидроксиизопропил, предпочтительно 2-гидроксипроп-2-ил.

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

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

Обычно R^{22} обозначает водород или метил.

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

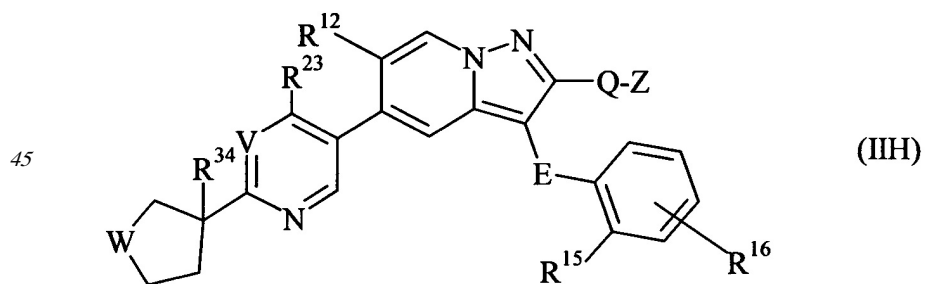
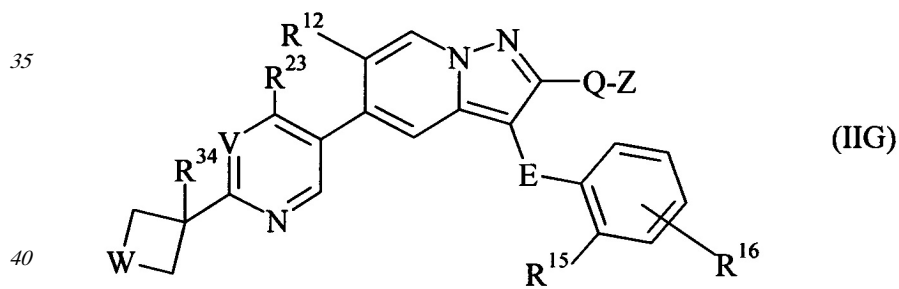
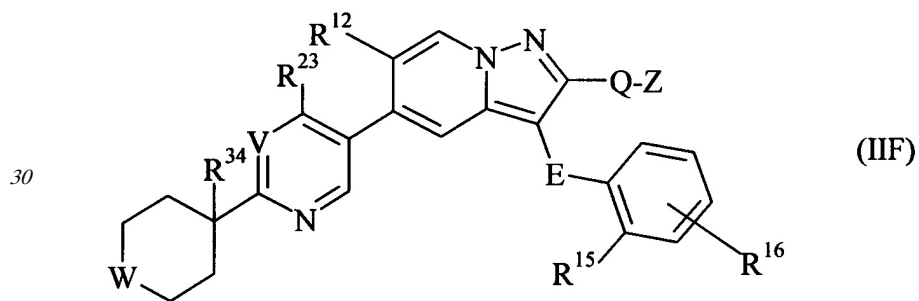
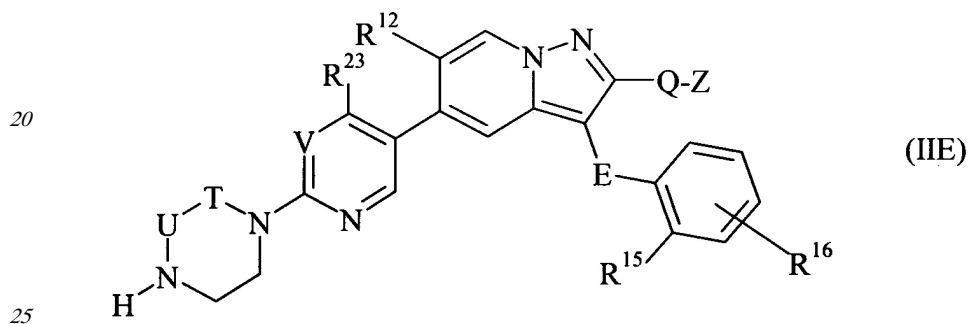
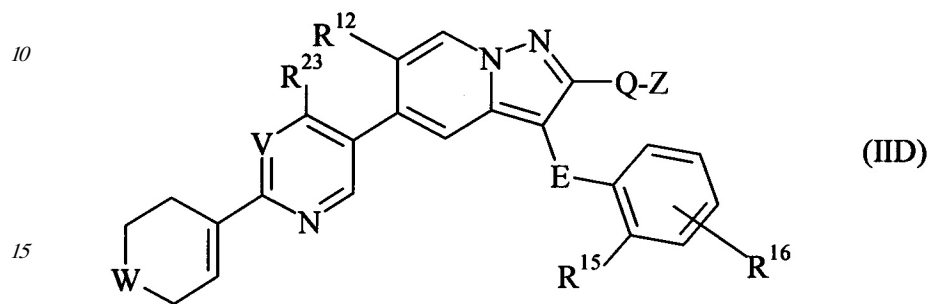
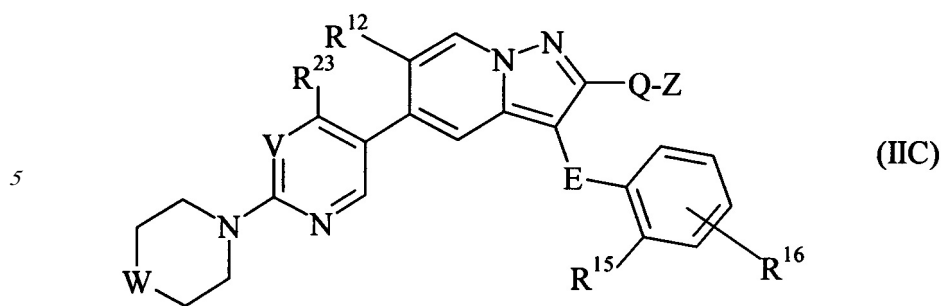
Обычно R^{23} обозначает водород или C_1 - C_6 -алкил.

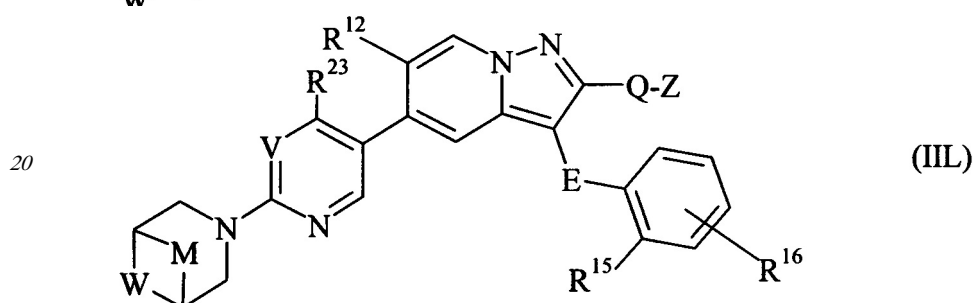
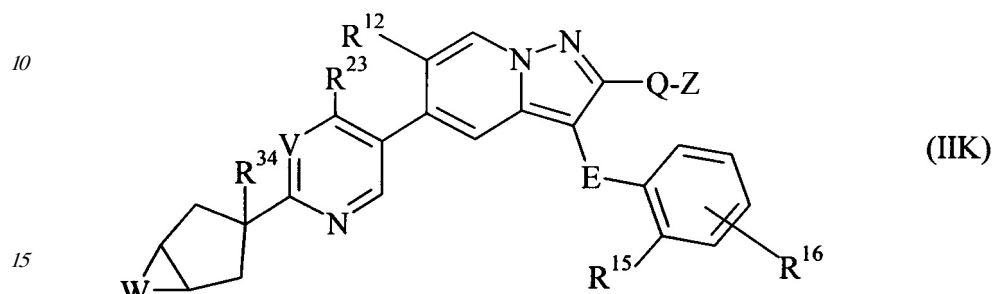
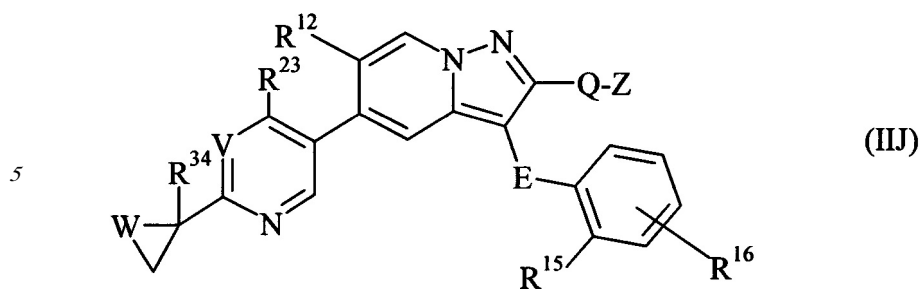
Предпочтительно, если R^{23} обозначает водород, метил, трифторметил или метоксигруппу.

Обычно R^{23} обозначает водород или метил.

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

Предпочтительные подгруппы соединений формулы (IВ), приведенной выше, представлены соединениями (IС), (IД), (IЕ), (IF), (IG), (IH), (IJ), (IK) и (IL), и их N-оксидами, и их фармацевтически приемлемыми солями и сольватами, и их глюкуронидными производными, и их совместными кристаллами:





в которой

Т обозначает $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

У обозначает $\text{C}(\text{O})$ или $\text{S}(\text{O})_2$;

W обозначает O, S, $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$, $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^6)$, $\text{N}(\text{R}^{31})$ или $\text{C}(\text{R}^{32})(\text{R}^{33})$;

-M- обозначает $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

30 R^{31} обозначает водород, циано(C_1 - C_6)алкил, C_1 - C_6 -алкил, трифторметил, трифторэтил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, (C_1 - C_6)алкилсульфонил (C_1 - C_6)алкил, формил, C_2 - C_6 -алкилкарбонил, карбоксигруппу, карбокси(C_1 - C_6)алкил, C_2 - C_6 -алкоксикарбонил, C_2 - C_6 -алкоксикарбонил(C_1 - C_6)алкил, изостер карбоновой кислоты или пролекарственный фрагмент Ω , $-(\text{C}_1$ - $\text{C}_6)$ алкил- Ω , аминокарбонил, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил, ди(C_1 - C_6)алкиламинокарбонил, аминосульфонил или ди(C_1 - C_6)алкиламиносульфонил;

40 R^{32} обозначает водород, галоген, цианогруппу, гидроксигруппу, гидрокси(C_1 - C_6)алкил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, формил, C_2 - C_6 -алкилкарбонил, карбоксигруппу, карбокси(C_1 - C_6)алкил, C_2 - C_6 -алкоксикарбонил, C_2 - C_6 -алкоксикарбонил(C_1 - C_6)алкил, аминосульфонил, (C_1 - C_6)алкилсульфоксиминил, $[(\text{C}_1$ - $\text{C}_6)$ алкил][N -(C_1 - C_6)алкил]сульфоксиминил, изостер карбоновой кислоты или пролекарственный фрагмент Ω , или $-(\text{C}_1$ - $\text{C}_6)$ алкил- Ω ;

R^{33} обозначает водород, галоген, C_1 - C_6 -алкил, трифторметил, гидроксигруппу,

гидрокси-(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкоксигруппу, аминогруппу или карбоксигруппу;

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

V, E, Q, Z, R⁶, R¹², R¹⁵, R¹⁶, R²³ и Ω являются такими, как определено выше.

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

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

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

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

В первом варианте осуществления W обозначает O. Во втором варианте осуществления W обозначает S. В третьем варианте осуществления W обозначает S(O). В четвертом варианте осуществления W обозначает S(O)₂. В пятом варианте осуществления W обозначает S(O)(NR⁶). В шестом варианте осуществления W обозначает N(R³¹). В седьмом варианте осуществления W обозначает C(R³²)(R³³).

В одном варианте осуществления -M- обозначает -CH₂-. В другом варианте осуществления -M- обозначает -CH₂CH-.

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

Предпочтительно, если R³¹ обозначает C₁-C₆-алкилсульфонил.

Типичные значения R³¹ включают водород, цианоэтил, метил, этил, изопропил, трифторметил, трифторэтил, метилсульфонил, метилсульфонилэтил, формил, ацетил, карбоксигруппу, карбоксиметил, карбоксиэтил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, этоксикарбонилметил, этоксикарбонилэтил, тетразолилметил, аминарбонил, метиламинарбонил, диметиламинарбонил, аминосульфонил, метиламиносульфонил и диметиламиносульфонил.

Предпочтительным значением R³¹ является метилсульфонил.

Обычно R³² обозначает галоген, карбоксигруппу, карбокси(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆-алкоксикарбонил, C₂-C₆-алкоксикарбонил(C₁-C₆)алкил, изостер карбоновой кислоты или пролекарственный фрагмент Ω, или -(C₁-C₆)алкил-Ω.

Обычно R³² обозначает водород, галоген, цианогруппу, гидроксигруппу,

гидрокси(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкилсульфонил, формил, карбоксигруппу,
 карбокси(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆-алкоксикарбонил, C₂-C₆-алкоксикарбонил(C₁-C₆)алкил,
 аминосульфонил, (C₁-C₆)алкилсульфоксиминил, [(C₁-C₆)алкил][N-(C₁-C₆)алкил]
 5 сульфоксиминил, (C₁-C₆)алкилсульфониламинокарбонил,
 (C₂-C₆)алкилкарбониламиносульфонил, (C₁-C₆)алкоксиаминокарбонил, тетразолил
 или гидроксиоксиадиазолил.

Типичные значения R³² включают водород, фтор, цианогруппу, гидроксигруппу,
 10 гидроксиметил, метилсульфонил, формил, карбоксигруппу, карбоксиметил,
 карбоксиэтил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил,
 метоксикарбонилметил, метоксикарбонилэтил, этоксикарбонилметил,
 этоксикарбонилэтил, аминосульфонил, метилсульфоксиминил, (метил)(N-метил)
 сульфоксиминил, метилсульфониламинокарбонил, ацетиламиносульфонил,
 15 метоксиаминокарбонил, тетразолил и гидроксиоксиадиазолил.

В выбранном варианте осуществления R³² обозначает карбоксигруппу.

Обычно R³³ обозначает водород, галоген или C₁-C₆-алкил.

Предпочтительно, если R³³ обозначает водород или C₁-C₆-алкил.

20 Выбранные значения R³³ включают водород, фтор, метил, этил, изопропил,
 трифторметил, гидроксигруппу, гидроксиметил, метоксигруппу, аминогруппу и
 карбоксигруппу.

Предпочтительные значения R³³ включают водород и метил.

25 В первом варианте осуществления R³³ обозначает водород. Во втором варианте
 осуществления R³³ обозначает галоген. В одном воплощении этого варианта
 осуществления R³³ обозначает фтор. В третьем варианте осуществления R³³ обозначает
 C₁-C₆-алкил. В первом воплощении этого варианта осуществления R³³ обозначает
 30 метил. Во втором воплощении этого варианта осуществления R³³ обозначает этил. В
 третьем воплощении этого варианта осуществления R³³ обозначает изопропил. В
 четвертом варианте осуществления R³³ обозначает трифторметил. В пятом варианте
 осуществления R³³ обозначает гидроксигруппу. В шестом варианте осуществления R³³
 35 обозначает гидрокси(C₁-C₆)алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления
 R³³ обозначает гидроксиметил. В седьмом варианте осуществления R³³ обозначает
 C₁-C₆-алкоксигруппу. В одном воплощении этого варианта осуществления R³³
 40 обозначает метоксигруппу. В восьмом варианте осуществления R³³ обозначает
 аминогруппу. В девятом варианте осуществления R³³ обозначает карбоксигруппу.

В первом варианте осуществления R³⁴ обозначает водород. Во втором варианте
 осуществления R³⁴ обозначает галоген. В одном воплощении этого варианта
 45 осуществления R³⁴ обозначает фтор. В третьем варианте осуществления R³⁴ обозначает
 галоген(C₁-C₆)алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R³⁴
 обозначает фторметил. В четвертом варианте осуществления R³⁴ обозначает

гидроксигруппу. В пятом варианте осуществления R^{34} обозначает C_1 - C_6 -алкоксигруппу, предпочтительно метоксигруппу. В шестом варианте осуществления R^{34} обозначает C_1 - C_6 -алкилтиогруппу, предпочтительно метилтиогруппу. В седьмом варианте

5 осуществления R^{34} обозначает C_1 - C_6 -алкилсульфинил, предпочтительно метилсульфинил. В восьмом варианте осуществления R^{34} обозначает C_1 - C_6 -алкилсульфонил, предпочтительно метилсульфонил. В девятом варианте осуществления R^{34} обозначает

10 аминогруппу. В десятом варианте осуществления R^{34} обозначает C_1 - C_6 -алкиламиногруппу, предпочтительно метиламиногруппу. В одиннадцатом варианте осуществления R^{34} обозначает ди(C_1 - C_6)алкиламиногруппу, предпочтительно

15 диметиламиногруппу. В двенадцатом варианте осуществления R^{34} обозначает (C_2 - C_6)алкилкарбониламиногруппу, предпочтительно ацетиламиногруппу. В тринадцатом варианте осуществления R^{34} обозначает (C_2 - C_6)алкилкарбониламино(C_1 - C_6)алкил, предпочтительно ацетиламинометил. В

20 четырнадцатом варианте осуществления R^{34} обозначает (C_1 - C_6)алкилсульфониламиногруппу, предпочтительно метилсульфониламиногруппу. В пятнадцатом варианте осуществления R^{34} обозначает (C_1 - C_6)алкилсульфониламино(C_1 - C_6)алкил, предпочтительно метилсульфониламинометил.

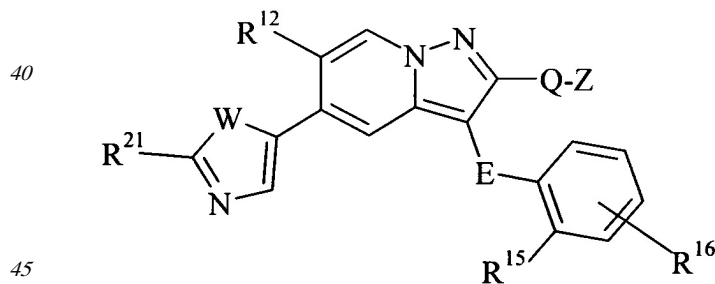
25 Обычно R^{34} обозначает водород, галоген, галоген(C_1 - C_6)алкил, гидроксигруппу или (C_2 - C_6)алкилкарбониламино(C_1 - C_6)алкил.

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

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

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

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



(IIИ)

в которой

E, Q, Z, W, R¹², R¹⁵, R¹⁶ и R²¹ являются такими, как определено выше.

В случае конкретно определенной формулы (IIM) фрагмент W предпочтительно обозначает O, S или N-R³¹ более предпочтительно S или N-R³¹.

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

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

15 Воспалительные и аутоиммунные нарушения включают системные аутоиммунные нарушения, аутоиммунные эндокринные нарушения и органоспецифические аутоиммунные нарушения. Системные аутоиммунные нарушения включают системную красную волчанку (SLE), псориаз, псориагическую артропатию, васкулит, полимиозит, склеродермию, рассеянный склероз, системный склероз, анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, неспецифический воспалительный артрит, ювенильный воспалительный артрит, ювенильный идиопатический артрит (включая его
20 олигосуставный и полисуставный типы), анемию при хроническом заболевании (ACD), болезнь Стилла (возникающую в юности и/или у взрослых), болезнь Бехчета и синдром Шегрена. Аутоиммунные эндокринные нарушения включают тиреоидит. Органоспецифические аутоиммунные нарушения включают болезнь Аддисона, гемолитическую или злокачественную анемию, острое повреждение почек (AKI; включая индуцированную цисплатином AKI), диабетическую нефропатию (DN), обструктивную уropатию (включая индуцированную цисплатином обструктивную уropатию),
25 гломерулонефрит (включая синдром Гудпасчера, опосредуемый иммунным комплексом гломерулонефрит и ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA) гломерулонефрит), волчаночный нефрит (LN), болезнь минимальных изменений, болезнь Грейвса, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру,
30 воспалительную болезнь кишечника (включая болезнь Крона, язвенный колит, колит неопределенной этиологии и воспаление тонкокишечного резервуара), пузырчатку, атонический дерматит, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, аутоиммунный пневмонит, аутоиммунный кардит, злокачественную миастению,
35 самопроизвольное бесплодие, остеопороз, остеопению, эрозивное заболевание кости, хондрит, дистрофию и/или разрушение хрящей, фиброзные нарушения (включая различные типы фиброза печени и легких), астму, ринит, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), респираторный дистресс-синдром, сепсис, лихорадку, мышечную дистрофию (включая мышечную дистрофию Дюшенна) и отторжение
40 трансплантата органа (включая отторжение аллотрансплантата почки).

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

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

Метаболические нарушения включают диабет (включая инсулино-зависимый сахарный диабет и юношеский диабет), дислипидемию и метаболический синдром.

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

Онкологические нарушения, которые могут быть острыми или хроническими, включают пролиферативные нарушения, в особенности рак и связанные с раком осложнения (включая осложнения со стороны скелета, кахексию и анемию). Конкретные категории рака включают гематологические злокачественные заболевания (включая лейкоз и лимфому) и негематологические злокачественные заболевания (включая солидные опухоли, саркому, менингиому, мультиформную глиобластому, нейробластому, меланому, карциному желудка и почечноклеточную карциному). Хронический лейкоз может быть миелоидным или лимфоидным. Целый ряд лейкозов включает лимфобластный Т-клеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз (СМЛ), хронический лимфоцитарный/лимфоидный лейкоз (СLЛ), волосатоклеточный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз (АLЛ), острый миелогенный лейкоз (АМЛ), миелодиспластический синдром, хронический нейтрофильный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз, плазмцитому, иммунобластный крупноклеточный лейкоз, лейкоз из клеток зоны мантии, множественную миелому, острый мегакариобластный лейкоз, острый мегакариоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз и эритролейкоз. Целый ряд лимфом включает злокачественную лимфому, ходжкинскую лимфому, неходжкинскую лимфому, лимфобластную Т-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, фолликулярную лимфому, МАLТ1-лимфому и лимфому краевой зоны. Целый ряд негематологических злокачественных заболеваний включает рак предстательной железы, легких, молочной железы, прямой кишки, толстой кишки, лимфатических узлов, мочевого пузыря, почек, предстательной железы, печени, яичников, матки, шейки матки, головного мозга, кожи, кости, желудка и мышц. Модуляторы функции TNF α также можно использовать для повышения безопасности активного противоракового воздействия TNF (см. F.V. Hauwermeiren et al., J. Clin. Invest., 2013, 123, 2590-2603).

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

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

Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, могут находиться, например, в форме таблеток, лепешек или капсул, приготовленных по обычным методикам с использованием фармацевтически приемлемых инертных наполнителей, таких как связующие (например, предварительно желатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция); смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или диоксид

кремния); разрыхлители (например, картофельный крахмал или натриевая соль гликолята крахмала); или смачивающие агенты (например, лаурилсульфат натрия). На таблетки можно нанести покрытия по методикам, хорошо известным в данной области техники. Жидкие препараты, предназначенные для перорального введения, могут
5 находиться, например, в форме растворов, сиропов или суспензий или они могут представлять собой сухой препарат, предназначенный для проводимого перед использованием восстановления водой или другим подходящим разбавителем. Такие жидкие препараты можно приготовить по обычным методикам с использованием фармацевтически приемлемых добавок, таких как суспендирующие агенты,
10 эмульгирующие агенты, неводные растворители или консерванты. Эти препараты также могут содержать соли, оказывающее буферное воздействие, вкусовые добавки, красители или подсластители, если это является целесообразным.

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

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

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

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

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

При необходимости композиции можно использовать в упаковке или дозирующем устройстве, которое может включать одну или более разовых дозированных форм, содержащих активный ингредиент. К упаковке или дозирующему устройству могут
40 прилагаться инструкции по введению.

В случае местного введения соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или большем количестве фармацевтически приемлемых носителей. Предпочтительные
45 носители включают, например, минеральное масло, жидкие нефтепродукты, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропилен, эмульгирующийся воск и воду. Альтернативно, соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, можно приготовить в виде подходящего лосьона, содержащего активный компонент,

суспендированный или растворенный в одном или большем количестве фармацевтически приемлемых носителей. Предпочтительные носители включают, например, минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воск на основе цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, бензиловый спирт, 2-октилдодеканол и воду.

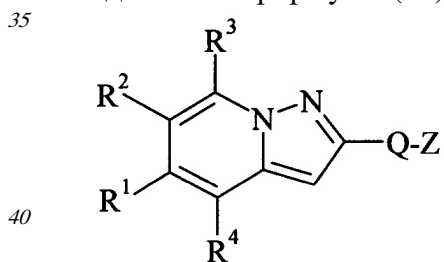
5 В случае введения в глаза соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде тонкоизмельченных суспензий в изотоническом, обладающем необходимым значением рН стерильном физиологическом растворе, без добавления или с добавлением консерванта,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

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

20 Количество соединения, предназначенного для применения в настоящем изобретении, необходимое для профилактики или лечения конкретного патологического состояния, будет меняться в зависимости от выбранного соединения и состояния подвергающегося лечению пациента. Однако обычно суточные дозы могут составлять примерно от 10 нг/кг до 1000 мг/кг, обычно от 100 нг/кг до 100 мг/кг, например, примерно от 0,01 до
25 40 мг/(кг массы тела) при пероральном или трансбуккальном введении, от примерно 10 нг/кг до 50 мг/(кг массы тела) при парентеральном введении, и от примерно 0,05 до примерно 1000 мг, например, от примерно 0,5 до примерно 1000 мг, при назальном введении или введении путем ингаляции или вдувания.

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

Соединения формулы (I), приведенной выше, в которой E обозначает $-CH_2-$, можно получить по методике, которая включает реакцию соединения формулы Y-CHO с соединением формулы (III):



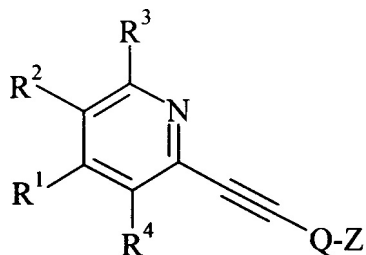
(III)

45 в которой Q, Y, Z, R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются такими, как определено выше; в присутствии триэтилсилана и кислоты.

Реакцию обычно проводят при температуре окружающей среды в подходящем растворителе, например, хлорированном растворителе, таком как дихлорметан. Кислота, используемая в реакции, предпочтительно является органической кислотой, такой

как трифторуксусная кислота.

Промежуточные продукты формулы (III), приведенной выше, можно получить по двустадийной методике, которая включает (i) реакцию соединения формулы H_2N-L^1 с соединением формулы (IV):



(IV)

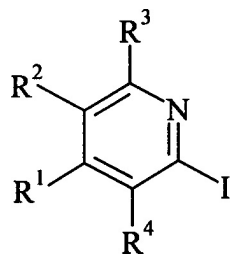
в которой Q, Z, R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются такими, как определено выше, и L^1 обозначает подходящую отщепляющуюся группу; и (ii) обработку основанием.

Отщепляющаяся группа L^1 обычно представляет собой арилсульфонатный фрагмент, например, 2,4,6-триметилбензолсульфонат.

Стадию (i) обычно проводят при температуре окружающей среды в подходящем растворителе, например, C_1 - C_4 -алканоле, таком как этанол.

Стадию (ii) обычно проводят при повышенной температуре в подходящем растворителе, например C_1 - C_4 -алканоле, таком как этанол. Основанием, используемым в реакции, предпочтительно является неорганическое основание, например, карбонат щелочноземельного металла, такой как карбонат калия.

Промежуточные продукты формулы (IV), приведенной выше, можно получить по реакции соединения формулы $H-C\equiv C-Q-Z$ с соединением формулы (V):



(V)

в которой Q, Z, R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются такими, как определено выше; в присутствии катализатора на основе переходного металла.

Катализатор на основе переходного металла, используемый в указанной выше реакции, предпочтительно представляет собой комплекс палладия, такой как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II). Реакцию обычно проводят при температуре окружающей среды в присутствии соли меди(I), например, йодида меди(I), и основания, предпочтительно органического основания, такого как триэтиламин.

Если их нет в продаже, то исходные вещества формулы (V) можно получить по методикам, аналогичным описанным в прилагаемых примерах, или по стандартным методикам, хорошо известным в данной области техники.

Следует понимать, что любое соединение формулы (I), первоначально полученной по любой из приведенных выше методик, можно, если это целесообразно, затем превратить в другое соединение формулы (I) по методикам, известным в данной области техники. Например, соединение формулы (I), в которой E обозначает $-C(O)-$ можно

превратить в соответствующее соединение, в котором E обозначает -CH(OH)- путем обработки восстановительным реагентом, таким как борогидрид натрия.

Соединение формулы (I), в которой E обозначает -CH(OH)- можно превратить в соответствующее соединение, в котором E обозначает -CH₂- путем нагревания с

5 элементарным йодом и фосфиновой кислотой в уксусной кислоте; или путем обработки триэтилсиланом и кислотой, например органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота, или кислотой Льюиса, такой как диэтилэфират трифторида бора; или путем обработки хлортриметилсиланом и йодидом натрия; или по
10 двустадийной методике, которая включает: (i) обработку тионилбромидом; и (ii) обработку полученного таким образом продукта катализатором на основе переходного металла, например гидратом (2,2'-бипиридин)дихлоррутения(II), в присутствии диэтил-1,4-дигидро-2,6-диметил-3,5-пиридинкарбоксилата (эфир Ханша) и основания, например органического основания, такого как N,N-диизопропилэтиламин.

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

Соединение формулы (I), которое содержит гидроксигруппу можно алкилировать
20 путем обработки подходящим алкилгалогенидом в присутствии основания, например гидрида натрия или оксида серебра. Соединение формулы (I), в которой -Q-Z обозначает -CH₂OH, можно арилировать по двустадийной методике, которая включает: (i)

обработку тионилхлоридом; и (ii) обработку полученного таким образом
хлорпроизводного подходящим арил- или гетероарилгидроксидом. Соединение формулы
25 (I), в которой -Q-Z обозначает -CH₂OH можно превратить в соответствующее соединение формулы (I), в которой -Q-Z обозначает -CH₂S-Z, по двустадийной методике, которая включает: (i) обработку тионилхлоридом; и (ii) обработку полученного таким образом хлорпроизводного соединением формулы Z-SH, обычно в присутствии основания, например неорганического основания, такого как карбонат калия. Соединение формулы

30 (I), в которой -Q-Z обозначает -CH₂OH можно превратить в соответствующее соединение формулы (I), в которой -Q-Z обозначает -CH₂CN, по двустадийной методике, которая включает: (i) обработку тионилхлоридом; и (ii) обработку полученного таким образом хлорпроизводного цианидом, таким как цианид натрия. Соединение формулы (I),

35 которое содержит гидроксигруппу, можно превратить в соответствующее фторзамещенное соединение путем обработки диэтиламинотрифторидом серы (DAST) или бис(2-метоксиэтил)аминотрифторидом серы (BAST). Соединение формулы (I), которое содержит гидроксигруппу, можно превратить в соответствующее дифторзамещенное соединение по двустадийной методике, которая включает: (i)
40 обработку окислительным реагентом, например, диоксидом марганца; и (ii) обработку полученного таким образом карбонилсодержащего соединения с помощью DAST.

Соединение формулы (I), можно алкилировать путем обработки подходящим алкилгалогенидом, обычно при повышенной температуре в органическом растворителе, таком как ацетонитрил; или при температуре окружающей среды в присутствии
45 основания, например карбоната щелочного металла, такого как карбонат калия или карбонат цезия, в подходящем растворителе, например дипольном апротонном растворителе, таком как N,N-диметилформамид. Альтернативно, соединение формулы (I), которое содержит фрагмент N-H, можно алкилировать путем обработки подходящим

алкилтозилатом в присутствии основания, например неорганического основания, такого как гидрид натрия, или органического основания, такого как 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU).

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

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

Соединение формулы (I), которое содержит фрагмент N-H, можно превратить в соответствующее соединение, в котором атом азота замещен C₁-C₆-алкилсульфонильной группой, например метилсульфонильной группой, путем обработки подходящим
15 C₁-C₆-алкилсульфонилхлоридом, например метансульфонилхлорид, или подходящим ангидридом C₁-C₆-алкилсульфоновой кислоты, например ангидридом метансульфоновой кислоты, обычно при температуре окружающей среды в присутствии основания, например органического основания, такого как триэтиламин или N,N-
20 диизопропилэтиламин.

Соединение формулы (I), замещенное аминогруппой (-NH₂), можно превратить в соответствующее соединение, замещенное C₁-C₆-алкилсульфониламиногруппой, например метилсульфониламиногруппой или бис[(C₁-C₆)алкилсульфонил]аминогруппой, например бис(метилсульфонил)-аминогруппой, путем обработки подходящим
25 C₁-C₆-алкилсульфонил-галогенидом, например C₁-C₆-алкилсульфонилхлоридом, таким как метансульфонилхлорид. Аналогичным образом, соединение формулы (I), замещенное гидроксигруппой (-OH), можно превратить в соответствующее соединение, замещенное C₁-C₆-алкилсульфонилоксигруппой, например метилсульфонилоксигруппой,
30 путем обработки подходящим C₁-C₆-алкилсульфонилгалогенидом, например C₁-C₆-алкилсульфонилхлоридом, таким как метансульфонилхлорид.

Соединение формулы (I), содержащее фрагмент -S-, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент -S(O)-, путем обработки 3-хлорпероксибензойной кислотой. Аналогичным образом, соединение формулы (I),
35 содержащее фрагмент -S(O)- можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент -S(O)₂-, путем обработки 3-хлорпероксибензойной кислотой. Альтернативно, соединение формулы (I), содержащее фрагмент -S-, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент -S(O)₂, путем обработки оксоном®
40 (пероксимоносульфат калия).

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

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

калия.

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

Соединение формулы (I), в которой R^1 обозначает галоген, например бром, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^1 обозначает необязательно замещенный арильный, гетероарильный или гетероциклоалкенильный фрагмент, по двустадийной методике, которая включает: (i) реакцию с бис(пинаколято)дибором или бис(неопентилгликолято)-дибором; и (ii) реакцию полученного таким образом соединения с соответствующим образом функционализированным галоген- или тозилоксизамещенным арильным, гетероарильным или гетероциклоалкенильным производным. Стадию (i) обычно проводят в присутствии катализатора на основе переходного металла, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий (II) или комплекс бис[3-(дифенилфосфанил)циклопента-2,4-диен-1-ил]железо-дихлорпалладий-дихлорметан. Стадию (ii) обычно проводят в присутствии катализатора на основе переходного металла, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) или комплекс бис[3-(дифенилфосфанил)-циклопента-2,4-диен-1-ил]железо-дихлорпалладий-дихлорметан, и основания, например неорганического основания, такого как карбонат натрия или карбонат калия.

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

Соединение формулы (I), в которой R^1 обозначает галоген, например бром, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^1 обозначает необязательно замещенный тетракис(трифенилфосфин)палладия(0), обычно в присутствии йодида меди(I) и основания, например органического основания, такого как N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин (TMEDA).

Соединение формулы (I), в которой R^1 обозначает галоген, например, бром, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^1 обозначает 2-(метоксикарбонил)-этил, по двустадийной методике, которая включает: (i) реакцию с метилакрилатом; и (ii) каталитическое гидрирование полученного таким образом алкенильного производного, обычно путем обработки катализатором гидрирования, например палладием на древесном угле, в атмосфере водорода. Стадию (i) обычно

проводят в присутствии катализатора на основе переходного металла, например ацетата палладия(II) или бис(дибензилиденацетон)палладия(0), и реагента, такого как три(орто-толил)фосфин.

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

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

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

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

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

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

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

Соединение формулы (I), содержащее карбонильный ($C=O$) фрагмент, можно

превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})-$, путем обработки метилмагнийбромидом. Аналогичным образом, соединение формулы (I), содержащее карбонильный ($\text{C}=\text{O}$) фрагмент, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент $-\text{C}(\text{CF}_3)(\text{OH})-$, путем обработки (трифторметил) 5 триметилсиланом и фторидом цезия. Соединение формулы (I), содержащее карбонильный ($\text{C}=\text{O}$) фрагмент, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент $-\text{C}(\text{CH}_2\text{NO}_2)(\text{OH})-$, путем обработки нитрометаном.

Соединение формулы (I), содержащее гидроксиметильный фрагмент, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее формильный ($-\text{CHO}$) фрагмент, 10 путем обработки окислительным реагентом, таким как периодинан Десса-Мартина. Соединение формулы (I), содержащее гидроксиметильный фрагмент, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее карбоксигруппу, путем обработки окислительным реагентом, таким как тетрапропиламмонийперрутенат.

Соединение формулы (I), в которой R^1 обозначает заместитель, содержащий по меньшей мере один атом азота, такой что заместитель связан с остальной частью молекулы через атом азота, можно получить по реакции соединения формулы (I), в 15 которой R^1 обозначает галоген, например, бром, с подходящим соединением формулы $\text{R}^1\text{-H}$ [например, 1-(пиридин-3-ил)пиперазином или морфолином]. Реакцию обычно проводят с использованием катализатора на основе переходного металла, например трис(добензилиденацетон)дипалладия(0), в присутствии лиганда для аминирования, 20 такого как 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (XPhos) или 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (BINAP) и основания, например неорганического основания, такого как трет-бутоксид натрия. Альтернативно, реакцию можно провести с использованием 25 диацетата палладия, в присутствии реагента, такого как [2',6'-бис(пропан-2-илокси)бифенил-2-ил](дициклогексил)фосфан и основания, например неорганического основания, такого как карбонат цезия.

Соединение формулы (I), содержащее оксогруппу, можно превратить в 30 соответствующее соединение, содержащее этоксикарбонилметиленовый фрагмент, путем обработки триэтилфосфоацетатом в присутствии основания, такого как гидрид натрия.

Соединение формулы (IIВ), в которой R^{21} обозначает этенил можно получить по 35 реакции соединения формулы (IIВ), в которой R^{21} обозначает галоген, например, хлор, с винилтрифторборатом калия. Реакцию обычно проводят в присутствии катализатора на основе переходного металла, например, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладия(II), и основания, например, органического основания, такого как триэтиламин.

Соединение формулы (IIВ), в которой R^{21} обозначает галоген, например, хлор, можно 40 превратить в соответствующее соединение, в котором R^{21} обозначает необязательно замещенный $\text{C}_4\text{-C}_7$ -циклоалкенильный фрагмент, путем обработки подходящим образом замещенной циклоалкенилбороновой кислотой или ее циклическим эфиром, образованным с органическим диолом, например, пинаколом, 1,3-пропандиолом или 45 неопентилгликолем. Реакцию обычно проводят в присутствии катализатора на основе переходного металла, например, комплекса бис[3-(дифенилфосфанил)циклопента-2,4-диен-1-ил]железо-дихлорпалладий-дихлорметан, и основания, например неорганического основания, такого как карбонат калия.

Соединение формулы (ПВ), в которой R^{21} обозначает заместитель, содержащий по меньшей мере один атом азота, такой что заместитель связан с остальной частью молекулы через атом азота, можно получить по реакции соединения формулы (ПВ), в которой R^{21} обозначает галоген, например хлор, с подходящим соединением формулы R^{21} -Н [например, 2-метоксиэтиламино, N-метил-L-аланином, 2-аминоциклопентанкарбоновой кислотой, 3-аминоциклопентанкарбоновой кислотой, 1-(аминометил)циклопропан-карбоновой кислотой, метилазетидин-3-карбоксилатом, пирролидин-3-олом, пирролидин-3-карбоновой кислотой, пиперидин-2-карбоновой кислотой, пиперидин-3-карбоновой кислотой, 4-(1H-тетразол-5-ил)пиперидином, пиперазином, 1-(метилсульфонил)пиперазином, пиперазин-2-оном, 2-(пиперазин-1-ил)пропановой кислотой, морфолином, морфолин-2-карбоновой кислотой, тиоморфолином, тиоморфолин-1,1-диоксидом, 1,4-дiazепан-5-оном, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептаном или соответствующим образом замещенным азаспироалканом], необязательно в присутствии основания, например органического основания, такого как триэтиламин или N,N-диизопропилэтиламин и/или 1-метил-2-пирролидинон, или пиридин, или неорганического основания, такого как карбонат калия.

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

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

В ходе проведения любой из указанных выше последовательностей синтеза может оказаться необходимой и/или желательной защита чувствительных или реакционноспособных групп в любой из участвующих в реакциях молекул. Это можно

выполнить с помощью обычных защитных групп, таких как описанные в публикациях Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; и T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 3rd edition, 1999. Защитные группы можно удалить на любой подходящей последующей стадии по методикам, известным в данной области техники.

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

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

Анализ поляризации флуоресценции

Получение соединения (A)

1-(2,5-Диметилбензил)-6-[4-(пиперазин-1-илметил)фенил]-2-(пиридин-4-илметил)-1H-бензимидазол - ниже в настоящем изобретении называемое "соединением (A)" - можно получить по методике, описанной в примере 499 в WO 2013/186229 (опубликована 19 декабря 2013 г.); или по аналогичной методике.

Получение флуоресцирующего конъюгата

Соединение (A) (27,02 мг, 0,0538 ммоль) растворяли в DMSO (2 мл). 5-(-6)-Карбоксифлуоресцеинсукциниловый эфир (24,16 мг, 0,0510 ммоль) (Invitrogen catalogue number: C1311) растворяли в DMSO (1 мл) и получали ярко-желтый раствор. Эти два раствора смешивали при комнатной температуре, смесь приобретала красный цвет.

Смесь перемешивали при комнатной температуре. Вскоре после смешивания отбирали аликвоту объемом 20 мкл и разбавляли в 80:20 смеси AcOH : H₂O для анализа с помощью ЖХ-МС с использованием системы 1200RR-6140 LC-MS. На хроматограмме обнаружены 2 близких по времени элюирования пика при временах удерживания, равных 1,42 и 1,50

мин, оба отвечающих массе (M+H)⁺=860,8 ат.ед. массы, соответствующие двум продуктам, образовавшимся с 5- и 6-замещенными карбоксифлуоресцеиновой группой. Другой пик при времени удерживания, равном 2,21 мин, соответствовал массе (M+

H)⁺=502,8 ат.ед. массы, соответствующему соединению (A). Не обнаружены пики непрореагировавшего 5(-6)карбоксифлуоресцеинсукцинилового эфира. Площади пиков

составляли 22,0%, 39,6% и 31,4% для трех сигналов, что указывало на равную 61,6% степень превращения этих двух изомеров искомого флуоресцирующего конъюгата в этот момент времени. Дополнительные аликвоты объемом 20 мкл отбирали через

несколько часов и затем после перемешивания в течение ночи, разбавляли, как и выше, и анализировали с помощью ЖХ-МС. В эти моменты времени степень превращения

была найдена равной 79,8% и 88,6% соответственно. Смесь очищали с помощью препаративной системы ВЭЖХ с УФ-детектированием. Объединенные очищенные фракции сушили вымораживанием для удаления избытка растворителя. После сушки вымораживанием выделяли оранжевое твердое вещество (23,3 мг), эквивалентное 0,027 ммоль флуоресцирующего конъюгата, что соответствовало полному выходу реакции и очистки с помощью препаративной ВЭЖХ, равному 53%.

Ингибирование связывания флуоресцирующего конъюгата с TNF α

Соединения исследовали при 10 концентрациях, начиная с 25 мкМ, при конечной концентрации DMSO при анализе, равной 5%, путем предварительного инкубирования

с TNF α в течение 60 мин при температуре окружающей среды в 20 мМ Tris (Tris - трис (гидрокси метиламинометан)), 150 мМ NaCl, 0,05% Tween 20, затем добавляли флуоресцирующий конъюгат и дополнительно инкубировали в течение 20 ч при температуре окружающей среды. Конечные концентрации TNF α и флуоресцирующего конъюгата равнялись 10 нМ и 10 нМ соответственно при полном объеме исследуемого раствора, равном 25 мкл. Планшеты считывали в считывающем устройстве для планшетов, способном регистрировать поляризацию флуоресценции (например, в считывающем устройстве Analyst HT; или в считывающем устройстве Envision). Значение IC₅₀ рассчитывали с помощью XLfit™ (4-параметрическая логистическая модель) с использованием программного обеспечения ActivityBase.

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

Исследование репортерного гена

Ингибирование индуцированной с помощью TNF α активации NF- κ B

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

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

ПРИМЕРЫ

Аббревиатуры

DCM: дихлорметан

EtOAc: этил ацетат

MeOH: метанол

DMSO: диметилсульфоксид

MTBE: трет-бутилметилэфир

TFA: трифторуксусная кислота

EtOH: этанол

Et₂O: диэтиловый эфир

Pd(dppf)Cl₂: [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)

ч: час(ы)

М: масса

ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография

ЖХМС: жидкостная хроматография - масс-спектрометрия

ЭР+: ионизация электрораспылением в режиме положительных ионов

ВУ: время удерживания

Номенклатура

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

Условия проведения анализа

Аналитическая ВЭЖХ

Колонка: Waters, X Bridge, 20×2,1 мм, 2,5 мкм

Подвижная фаза А: 10 мМ формиат аммония в воде + 0,1% аммиака

Подвижная фаза В: ацетонитрил + 5% растворителя А + 0,1% аммиака

Инжектируемый объем: 5,0 мкл

Скорость потока: 1,00 мл/мин

Программа градиентного режима: от 5% В до 95% В за 4 мин; выдерживание до 5,00 мин; при 5,10 мин концентрация В равна 5% вплоть до 6,5 мин

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 1

(трет-Бутоксикарбониламино)-2,4,6-триметилбензолсульфонат

При перемешивании при 0°С к раствору 2,4,6-триметилбензол-1-сульфонилхлорида (4,80 г, 22,01 ммоль) и трет-бутилгидроксикарбамата (3,22 г, 24,21 ммоль) в МТВЕ (45 мл) медленно добавляли триэтиламин (3,40 мл, 24,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали с помощью МТВЕ (100 мл) и гексаном. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, затем концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (6,44 г, 93%). δ_H (400 МГц, CDCl₃) 7,57 (s, 1H), 6,99 (s, 2H), 2,68 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 2

Амино-2,4,6-триметилбензолсульфонат

ТФА (10 мл) охлаждали до температуры льда, затем добавляли промежуточный продукт 1 (5,0 г, 15,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 1,5 ч, затем выливали на дробленый лед. Полученный белый осадок отфильтровывали, затем промывали водой (100 мл) и сушили в вакууме и получали искомое соединение (4,1 г, количественный выход) в виде белого твердого вещества. Это вещество использовали на следующей стадии без какой-либо очистки. δ_H (400 МГц, CDCl₃) 6,99 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 2,68 (s, 6H), 2,32 (s, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 3

4-Бром-2-(проп-1-инил)пиридин

При перемешивании раствор 4-бром-2-йодпиридина (20,0 г, 70,66 ммоль) в триэтиламине (100 мл) продували азотом в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли Pd(PPh₃)Cl₂ (1,23 г, 1,77 ммоль) и CuI (671 мг, 3,53 ммоль), затем смесь продували пропином в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч, затем концентрировали в вакууме и подвергали

распределению между EtOAc (10 мл) и рассолом (20 мл). Слои разделяли и водный слой подвергали обратной экстракции с помощью EtOAc (10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме.

Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂,

5 нейтральный оксид алюминия, 10% EtOAc в гексане) и получали искомое соединение (13,2 г, 95%). δ_{H} (400 МГц, CDCl₃) 8,33 (d, 1H, J 5,2 Гц), 7,53 (d, 1H, J 2,0 Гц), 7,36 (dd, 1H, J 5,4, 1,9 Гц), 2,08 (s, 3H).

ЖХМС (ЭР+) 195,9 (M+H)⁺ ВУ 2,23 мин.

10 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 4

5-Бром-2-метилпиразоло[1,5-a]пиридин

При перемешивании к раствору промежуточного продукта 3 (1,0 г, 5,10 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли промежуточный продукт 2 (2,19 г, 10,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем растворитель удаляли в вакууме. Полученное вещество (1,98 г) растворяли в MeOH (10 мл) и добавляли K₂CO₃ (3,86 г, 28,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 44 ч, затем концентрировали в вакууме и подвергали распределению между EtOAc (10 мл) и рассолом (20 мл). Слои разделяли и водный слой подвергали обратной экстракции с помощью EtOAc (10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, 5% EtOAc в гексане) и получали искомое соединение (0,3 г, 28%). δ_{H} (400 МГц, CDCl₃) 8,20 (d, 1H, J 7,4 Гц), 7,57 (dd, 1H, J 2,2, 0,9 Гц), 6,72 (dd, 1H, J 7,2, 2,1 Гц), 6,22 (s, 1H), 2,47 (s, 3H).

25 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 5

2-(Морфолин-4-ил)пиримидин-5-илбороновая кислота

Смесь 2-хлорпиримидин-5-илбороновой кислоты (3 г, 19,0 ммоль), морфолин (1,66 мл, 19,0 ммоль) и триэтиламина (1,67 мл, 19,2 ммоль) в EtOH (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток переносили в Et₂O (примерно 5 мл). Добавляли Et₂O и закристаллизовавшийся триэтиламингидрохлорид отфильтровывали и отбрасывали. Фильтрат концентрировали в вакууме и добавляли воду (примерно 10 мл). Смесь помещали в холодильник на 1 ч и затем полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали минимальным количеством воды и сушили с отсасыванием и получали искомое соединение (2,7 г, 68%) в виде почти белого твердого вещества. δ_{H} (DMSO-d₆) 8,64 (s, 2H), 8,08 (s, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,65 (m, 4H). ЖХМС (ЭР+) 210 (M+H)⁺, ВУ 0,15 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 6

1-(5-Боронопиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота

2-Хлорпиримидин-5-илбороновую кислоту (2,00 г, 12,6 ммоль) и изонипекотиновую кислоту (1,63 г, 12,6 ммоль) суспендировали в EtOH (25 мл). Добавляли триэтиламин (1,78 мл, 12,65 ммоль) и смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме досуха. Добавляли воду (30 мл) и реакционную смесь перемешивали до полного растворения продукта. При выдерживании происходила кристаллизация. Смесь в течение 30 мин охлаждали в бане со льдом, затем фильтровали. Полученное твердое вещество промывали небольшим количеством воды и сушили с отсасыванием, затем сушили вымораживанием и получали искомое соединение (1,90 г, 60%) в виде белого твердого вещества. δ_{H} (DMSO-d₆) 8,60 (s, 2H), 8,06 (br s, 2H), 4,60-4,52 (m, 2H), 3,14-3,02 (m, 2H), 2,60-2,54 (m,

1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,55-1,39 (m, 2H). ЖХМС (ЭР+) 252 (M+H)⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 7

[2-(3-Оксипиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]бороновая кислота

2-Хлорпиримидин-5-илбороновую кислоту (1,0 г, 6,32 ммоль) и пиперазин-2-он (1,6 г, 16,0 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (10 мл) и смесь нагревали микроволновым излучением при 100°C в течение 45 мин. Надосадочную жидкость декантировали с суспензии и остаток растирали с MeOH и Et₂O. Полученные твердые вещества отфильтровывали и сушили в вакууме и получали искомое соединение (706 мг, 30%) в виде бледно-розового твердого вещества. ЖХМС: MН+ 223.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 8

трет-Бутил-4-[5-(3-{[2-(дифторметокси)фенил]метил}-2-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат

В сосуд для микроволнового реактора объемом 10 мл помещали соединение примера 1 (200 мг, 0,54 ммоль), {2-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]пиримидин-5-ил} бороновую кислоту (231 мг, 0,59 ммоль) и карбонат натрия (171 мг, 1,62 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл). Реакционную смесь дегазировали в течение 10 мин, затем добавляли Pd(dppf)Cl₂ (197 мг, 0,27 ммоль), затем повторно дегазировали в течение еще 10 мин. Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 125°C в течение 45 мин, затем разбавляли с помощью EtOAc (~20 мл) и фильтровали через целит.

Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, затем очищали с помощью колоночной хроматографии (5-10% MeOH/DCM), и получали искомое соединение (298 мг, количественный выход).

ЖХМС (ЭР+) 551,5 (M+H)⁺, ВУ 3,62 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 9

3-{[2-(Дифторметокси)фенил]метил}-2-метил-5-[2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил] пиразоло[1,5-а]пиримидин

Промежуточный продукт 8 (298 мг, 0,54 ммоль) при 0°C растворяли в смеси 4M HCl/1,4-диоксан (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь HCl/1,4-диоксан удаляли в вакууме и получали искомое соединение (205 мг, 83%, неочищенное), которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭР+) 451,5 (M+H)⁺, ВУ 3,11 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 10

4- Метилпиперидин-4-карбоновая кислота

К раствору 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (900 мг, 3,73 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) при 0°C добавляли 4 н. раствор HCl в 1,4-диоксане (7 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (450 мг, 85%) в виде твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 11

1-(5-Боронопиримидин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоновая кислота

К раствору промежуточного продукта 10 (434 мг, 3,03 ммоль) в EtOH (8 мл) добавляли триэтиламин (0,76 мл, 7,59 ммоль), затем 2-хлорпиримидин-5-илбороновую кислоту (400 мг, 2,51 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 12 ч, затем концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное твердое вещество промывали водой, затем сушили и получали искомое соединение (500 мг, 74%). ЖХМС (ЭР+) 265 (M+H)⁺, ВУ 0,36 мин.

ПРИМЕР 1

5-Бром-3-{{2-(дифторметокси)фенил}метил}-2-метилпиразоло[1,5-а] пиридин

При перемешивании к раствору TFA (0,4 мл, 7,2 ммоль) и триэтилсилана (1,2 мл) в DCM (3 мл) добавляли промежуточный продукт 4 (152 мг, 0,72 ммоль), затем 2-(дифторметокси)бензальдегид (0,3 мл, 2,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней, затем концентрировали в вакууме и подвергали распределению между DCM (20 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл). Слои разделяли и водный слой подвергали обратной экстракции с помощью DCM (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, 10-25% EtOAc в гексане) и получали искомое соединение (100 мг, 38%) в виде коричневого твердого вещества. δ_H (400 МГц, CDCl₃) 8,18 (d, 1H, J 7,2 Гц), 7,43 (d, 1H, J 1,6 Гц), 7,30-7,20 (m, 1H), 7,15-6,90 (m, 3H), 6,80-6,60 (m, 1H), 6,55 (t, 1H, J 73,6 Гц), 4,01 (s, 2H), 2,37 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) 369,0 (M+H)⁺, ВУ 2,82 мин.

ПРИМЕР 2

3-[2-(Дифторметокси)бензил]-2-метил-5-[2-(морфолин-4-ил)пиридин-5-ил]пиразоло [1,5-а]пиридин

В сосуд для микроволнового реактора объемом 10 мл помещали соединение примера 1 (150 мг, 0,4 ммоль), промежуточный продукт 5 (116 мг, 0,4 ммоль) и карбонат натрия (127 мг, 1,2 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл). Реакционную смесь дегазировали в течение 10 мин и добавляли Pd(dppf)Cl₂ (146 мг, 0,2 ммоль), затем повторно дегазировали в течение еще 10 мин. Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 125°C в течение 45 мин, затем разбавляли с помощью EtOAc (~20 мл) и фильтровали через целит. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и получали искомое соединение (47 мг, 26%) в виде белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, CD₃OD) 8,66 (s, 2H), 8,41 (d, 1H, J 7,2 Гц), 7,55 (br s, 1H), 7,30-7,10 (m, 4H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,86 (t, 1H, J 74,4 Гц), 4,14 (s, 2H), 3,90-3,70 (m, 8H), 2,37 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) 452 (M+H)⁺, ВУ 2,76 мин.

ПРИМЕР 3

4-{3-[2-(Дифторметокси)бензил]-2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-5-ил} бензолсульфонамид

В сосуд для микроволнового реактора объемом 10 мл помещали соединение примера 1 (250 мг, 0,68 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) бензолсульфонамид (230 мг, 0,81 ммоль) и карбонат натрия (216 мг, 2,04 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл). Реакционную смесь дегазировали в течение 10 мин и добавляли Pd(dppf)Cl₂ (249 мг, 0,34 ммоль), затем повторно дегазировали в течение еще 10 мин. Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 125°C в течение 45 мин, затем разбавляли с помощью EtOAc (~20 мл) и фильтровали через целит. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и получали искомое соединение (91 мг, 32%) в виде почти белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, CD₃OD) 8,45 (d, 1H, J 7,2 Гц), 8,02-7,94 (d, 2H, J 12,4 Гц), 7,87-7,79 (d, 2H, J 8,4 Гц), 7,69 (br s, 1H), 7,30-7,09 (m, 5H), 6,86 (t, 1H, J 74 Гц), 4,16 (s, 2H), 2,38 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) 444 (M+H)⁺, ВУ 2,45 мин.

ПРИМЕР 4

1-(5-{3-[2-(Дифторметокси)бензил]-2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-5-ил}пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота

В сосуд для микроволнового реактора объемом 10 мл помещали соединение примера 1 (250 мг, 0,68 ммоль), промежуточный продукт 6 (204 мг, 0,82 ммоль) и карбонат натрия (216 мг, 2,04 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл). Реакционную смесь дегазировали в течение 10 мин и добавляли Pd(dppf)Cl₂ (249 мг, 0,34 ммоль), затем повторно дегазировали в течение еще 10 мин. Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 125°C в течение 45 мин, затем разбавляли с помощью EtOAc (~20 мл) и фильтровали через целит. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и получали искомое соединение (59 мг, 18%) в виде почти белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, CD₃OD) 8,53 (s, 2H), 8,40 (d, 1H, J 7,2 Гц), 7,30-7,18 (m, 2H), 7,14-7,04 (m, 3H), 6,80-6,70 (m, 1H), 6,56 (t, 1H, J 74 Гц), 4,69 (d, 2H, J 13,2 Гц), 4,08 (br s, 2H), 3,15 (t, 2H, J 11,2 Гц), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H). ЖХМС (ЭР+) 494 (M+H)⁺, ВУ 1,91 мин.

ПРИМЕР 5

4-(5-{3-[2-(Дифторметокси)бензил]-2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-5-ил}пиримидин-2-ил)пиперазин-2-он

В сосуд для микроволнового реактора объемом 10 мл помещали соединение примера 1 (100 мг, 0,27 ммоль), промежуточный продукт 7 (88 мг, 0,29 ммоль) и карбонат натрия (85 мг, 0,81 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл). Реакционную смесь дегазировали в течение 10 мин и добавляли Pd(dppf)Cl₂ (95 мг, 0,13 ммоль), затем повторно дегазировали в течение еще 10 мин. Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 125°C в течение 45 мин, затем разбавляли с помощью EtOAc (~20 мл) и фильтровали через целит. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и получали искомое соединение (24 мг, 19%) в виде почти белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, CDCl₃) 8,58 (s, 2H), 8,39 (d, 1H, J 7,2 Гц), 7,32 (br s, 1H), 7,30-7,20 (m, 1H), 7,18-7,05 (m, 3H), 6,82-6,35 (m, 1H), 6,56 (t, 1H, J 74 Гц), 6,13 (br s, 1H) 4,50 (s, 2H), 4,16-4,07 (m, 4H), 3,51 (m, 2H), 2,42 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) 465 (M+H)⁺, ВУ 2,22 мин.

ПРИМЕР 6

3-[2-(Дифторметокси)бензил]-2-метил-5-{2-[4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил]пиримидин-5-ил}пиразоло[1,5-а]пиридин

При перемешивании к раствору промежуточного продукта 9 (205 мг, 0,45 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли триэтиламин (0,3 мл, 2,25 ммоль) и мезилхлорид (0,1 мл, 1,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и получали искомое соединение (27 мг, 11%) в виде почти белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, CDCl₃) 8,56 (s, 2H), 8,39 (d, 1H, J 7,2 Гц), 7,34-7,20 (m, 2H), 7,15-7,06 (m, 3H), 6,81-6,70 (m, 1H), 6,56 (t, 1H, J 74,4 Гц), 4,20-4,00 (m, 6H), 3,40-3,30 (m, 4H), 2,81 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) 529 (M+H)⁺, ВУ 2,68 мин.

ПРИМЕР 7

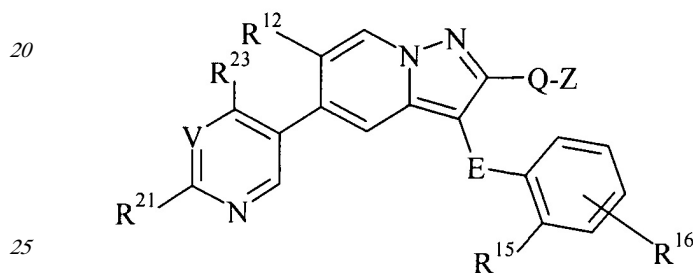
1-(5-{3-[2-(Дифторметокси)бензил]-2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-5-ил}пиримидин-

2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоновая кислота

В сосуд для микроволнового реактора объемом 10 мл помещали соединение примера 1 (120 мг, 0,32 ммоль), промежуточный продукт 11 (84 мг, 0,32 ммоль) и карбонат натрия (102 мг, 0,96 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл). Реакционную смесь дегазировали в течение 10 мин и добавляли Pd(dppf)Cl₂ (70 мг, 0,096 ммоль), затем повторно дегазировали в течение еще 10 мин. Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 125°C в течение 45 мин, затем разбавляли с помощью EtOAc (~20 мл) и фильтровали через целит. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и получали искомое соединение (18 мг, 11%) в виде коричневого твердого вещества. δ_H (400 МГц, CDCl₃) 8,52 (s, 2H), 8,39 (d, 1H, J 7,2 Гц), 7,30-7,20 (m, 2H), 7,14-7,06 (m, 3H), 6,81-6,71 (m, 1H), 6,55 (t, 1H, J 74,4 Гц), 4,40 (dd, 2H, J 13,7, 4,8 Гц), 4,08 (s, 2H), 3,60-3,50 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,21 (d, 2H, J 13,7 Гц), 1,60-1,44 (m, 2H), 1,33 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) 508 (M+H)⁺, ВУ 2,12 мин.

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (IIВ) или его фармацевтически приемлемая соль:



(IIВ)

в которой

Е обозначает -CH₂-;

Q обозначает -CH₂-;

Z обозначает водород или метил;

V обозначает C-R²² или N;

R¹² обозначает водород;

R¹⁵ обозначает дифторметоксигруппу;

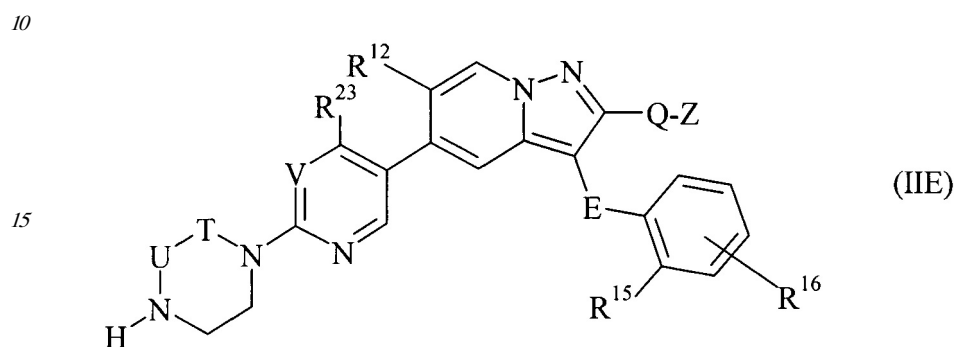
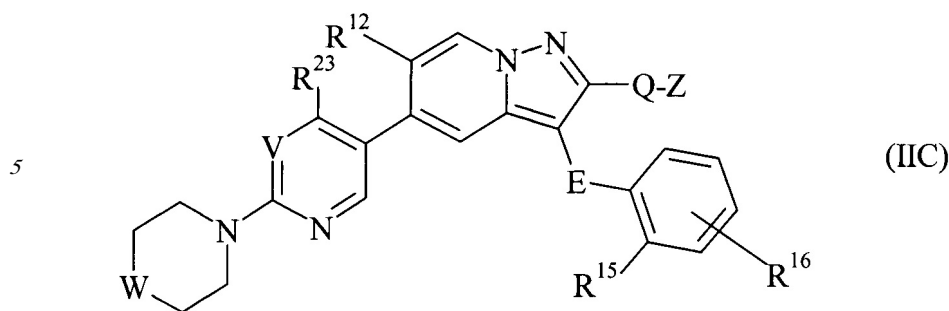
R¹⁶ обозначает водород;

R²¹ обозначает гидроксис(С₁-С₆)алкил; или R²¹ обозначает пиперидинил, пиперазинил или морфолинил, любая из этих групп необязательно может содержать один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей С₁-С₆-алкил, С₁-С₆-алкилсульфонил, оксогруппу и карбоксигруппу;

R²² обозначает водород, галоген или С₁-С₆-алкил; и

R²³ обозначает водород, С₁-С₆-алкил, трифторметил или С₁-С₆-алкоксигруппу.

2. Соединение по п. 1 формулы (IIС) или (IIЕ), или его фармацевтически приемлемая соль:



в которой

Т обозначает $-\text{CH}_2-$;

U обозначает C(O);

W обозначает O, $\text{N}(\text{R}^{31})$ или $\text{C}(\text{R}^{32})(\text{R}^{33})$;

R^{31} обозначает C_1 - C_6 -алкилсульфонил;

R^{32} обозначает карбоксигруппу;

R^{33} обозначает водород или C_1 - C_6 -алкил; и

E, Q, Z, V, R^{12} , R^{15} , R^{16} и R^{23} являются такими, как определено в п. 1.

3. Соединение по п. 1, выбранное из следующих:

3-[2-(дифторметокси)бензил]-2-метил-5-[2-(морфолин-4-ил)пиридин-5-ил]пиразоло [1,5-а]пиридин;

1-(5-{3-[2-(дифторметокси)бензил]-2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-5-ил}пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота;

4-(5-{3-[2-(дифторметокси)бензил]-2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-5-ил}пиридин-2-ил)пиперазин-2-он;

3-[2-(дифторметокси)бензил]-2-метил-5-{2-[4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил]пиридин-5-ил}пиразоло[1,5-а]пиридин; и

1-(5-{3-[2-(дифторметокси)бензил]-2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-5-ил}пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоновая кислота.

4. Фармацевтическая композиция, обладающая свойствами модулятора активности $\text{TNF}\alpha$, содержащая эффективное количество соединения формулы (IIВ) по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли совместно с фармацевтически приемлемым носителем.

5. Применение соединения формулы (IIВ) по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения и/или предупреждения ревматоидного артрита или болезни Крона.

6. Способ лечения и/или предупреждения ревматоидного артрита или болезни Крона, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения

формулы (IIВ) по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве.

5

10

15

20

25

30

35

40

45