

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393200 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.21

(51) Int. Cl. C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A01N 43/80 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.06.15

(54) (ТИ)ОКСАЗОЛИНОВЫЕ ПЕСТИЦИДЫ

(31) 63/211,486

(32) 2021.06.16

(33) US

(86) PCT/EP2022/066343

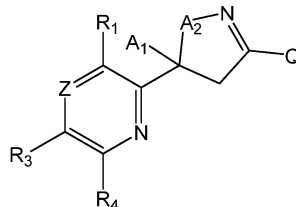
(87) WO 2022/263530 2022.12.22

(71) Заявитель:
ЭЛАНКО ТИРГЕЗУНДХАЙТ АГ
(CH); ЭЛАНКО ЭНИМАЛ ХЕЛС
ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
Дюкре Пьер, Рейджот Дениз, Турберг
Андреас (US)

(74) Представитель:
Гизатуллина Е.М., Христофоров
А.А., Угрюмов В.М., Тихонина О.В.,
Строкова О.В., Костюшенкова М.Ю.,
Гизатуллин Ш.Ф., Джермакян Р.В.
(RU)

(57) В настоящем изобретении предложены соединения формулы (I)



которые применимы для длительно действующего лечения и борьбы с вредителями, например блохами и клещами, у домашних животных и сельскохозяйственных животных, а также фармацевтические композиции и способы их применения.

A1

202393200

202393200

A1

(ТИ)ОКСАЗОЛИНОВЫЕ ПЕСТИЦИДЫ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к химии лекарств, фармакологии, а также к ветеринарии и медицине.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Гетероарилзоксазолины используются в продуктах для сельского хозяйства, лесного хозяйства, дернования, бытовой химии, для обработки древесных изделий, для защиты тепличных сельскохозяйственных культур и в области ветеринарии. Ветеринарная область включает домашних животных и сельскохозяйственных животных, включая рыб. Например, такие ингибиторы описаны в WO 2005/085216, WO 2007/079162, US 2007/066617, US20130131017, WO 2009/002809, WO 2009/112275, WO 2010/003923, WO 2010/070068, WO 2012/120399, WO 2013/079407 и WO 2021/127188.

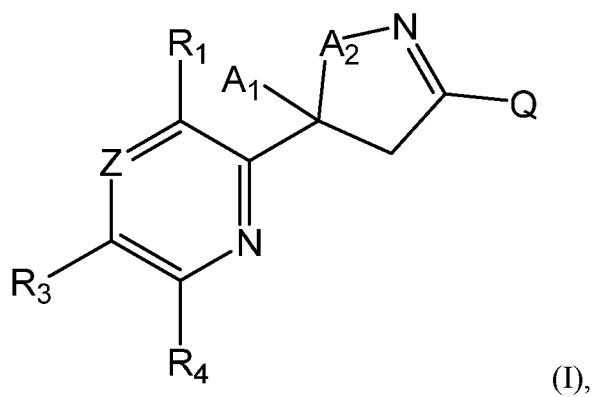
Во многих областях применения желательным является длительный эффект против вредителей. Длительная защита особенно важна для домашних животных, таких как собаки и кошки, а также мыши, морские свинки, хорьки и кролики; а также для сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, овцы, свиньи и рыбы, в частности, лосось и морской окунь.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), имеющему увеличенный период полувыведения у домашних животных и сельскохозяйственных животных, в частности у теплокровных животных, особенно у собак, кошек и крупного рогатого скота, и к их применению для борьбы с эктопаразитами. Во многих случаях соединение формулы (I) обеспечивает большую продолжительность действия в течение нескольких месяцев после однократного перорального введения или инъекции.

В настоящем изобретении также предложены соединения формулы (I), которые обеспечивают эффективное лечение и/или борьбу с эктопаразитами у домашних животных и сельскохозяйственных животных.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I):



где

A_1 выбран из группы, состоящей из CF_3 , CHF_2 , CH_2F и CF_2CF_3 ;

A_2 представляет собой O или S;

Z представляет собой N или CR_2 , предпочтительно CR_2 ;

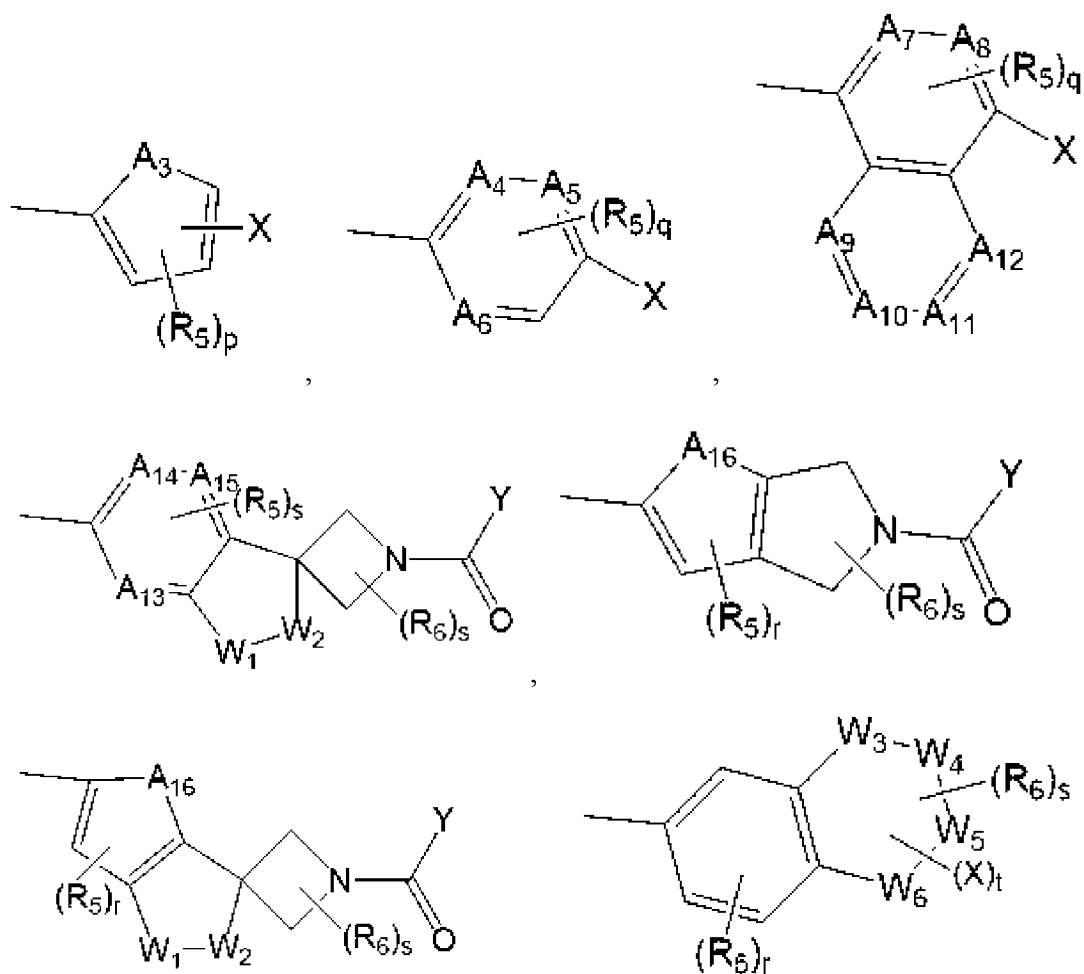
R_1 выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

R_2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, дифторметила, трифторметила и трифторметокси; предпочтительно выбран из группы, состоящей из галогена, дифторметила и трифторметила; более предпочтительно выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, дифторметила и трифторметила;

R_3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и трифторметила;

R_4 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, дифторметила, трифторметила, гидроксид, метокси и трифторметокси; предпочтительно выбран из группы, состоящей из галогена, дифторметила и трифторметила; более предпочтительно выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, дифторметила и трифторметила;

Q выбран из группы, состоящей из



и

где

p равен 0, 1 или 2;

q равен 0, 1, 2 или 3;

r равен 0 или 1;

s равен 0, 1 или 2;

t равен 0 или 1;

R_5 в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из галогена; циано; нитро; гидроксила; $-NH_2$; $-NH(C_1-C_4 \text{ алкила})$; $-N(C_1-C_4 \text{ алкила})_2$; C_2-C_5 алкоксикарбонила; C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, C_3-C_6 циклоалкила, C_1-C_4 алкокси, $-NH_2$, C_1-C_7 аминокарбонила, $-NH(C_1-C_4 \text{ алкила})$, $-N(C_1-C_4 \text{ алкил})_2$, $-SC_1-C_4$ алкила, $-S(O)C_1-C_4$ алкила и $-SO_2C_1-C_4$ алкила; C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, C_3-C_6 циклоалкил, C_1-C_4 алкокси, $-NH_2$, C_1-C_7 аминокарбонила, $-NH(C_1-C_4 \text{ алкила})$, $-N(C_1-C_4 \text{ алкила})_2$, $-SC_1-C_4$ алкила, $-S(O)C_1-C_4$ алкила и $-SO_2C_1-C_4$ алкила; $-NR_7C(O)(C_1-C_4 \text{ алкила})$, необязательно замещенного в C_1-C_4 алкиле 1–5 заместителями,

независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, C₃-C₆ циклоалкила, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила) и -N(C₁-C₄ алкила)₂, где R₇ независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄ алкила; -C(O)NR₇(C₁-C₄ алкила), необязательно замещенного в C₁-C₄ алкиле 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, C₃-C₆ циклоалкил, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила) и -N(C₁-C₄ алкила)₂, где R₇ независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄ алкила; -SC₁-C₆ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, C₃-C₆ циклоалкил, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила) и -N(C₁-C₄ алкила)₂; и -S(O)C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, C₃-C₆ циклоалкил, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкил) и -N(C₁-C₄ алкила)₂;

R₆ в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из оксо, C₁-C₄ алкила и C₃-C₆ циклоалкила;

A₃ представляет собой O или S;

A₄ представляет собой CH или N;

A₅ представляет собой CH или N;

A₆ представляет собой CH или N;

A₇ представляет собой CH, O, S, связь или N;

A₈ представляет собой CH, O, S, связь или N;

A₉ представляет собой CH или N;

A₁₀ представляет собой CH или N;

A₁₁ представляет собой CH или N;

A₁₂ представляет собой CH или N;

A₁₃ представляет собой CH или N;

A₁₄ представляет собой CH или N;

A₁₅ представляет собой CH или N;

A₁₆ представляет собой NR, O или S, где R выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄ алкила и C₃-C₆ циклоалкила;

W₁ выбран из группы, состоящей из -O-, -S-, -NR₈-, -NC(O)R₉-, -CH₂- и -C(O)-;

W₂ выбран из группы, состоящей из -O-, -S-, -NR₈-, -NC(O)R₉-, -CH₂- и -C(O)-;

при условии, что:

если W₁ представляет собой -O-, -S-, -NR₈- или -NC(O)R₉-, то W₂ представляет собой -CH₂- или -C(O)-; и

если W_2 представляет собой $-O-$, $-S-$, $-NR_8-$ или $-NC(O)R_9-$, то W_1 представляет собой $-CH_2-$ или $-C(O)-$;

W_3 выбран из группы, состоящей из нулевой группы, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR_8-$, $-CH-$, $-N-$, $-CH_2-$ и $-C(O)-$;

W_4 выбран из группы, состоящей из нулевой группы, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR_8-$, $-CH-$, $-N-$, $-CH_2-$ и $-C(O)-$;

W_5 выбран из группы, состоящей из нулевой группы, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR_8-$, $-CH-$, $-N-$, $-CH_2-$ и $-C(O)-$;

W_6 выбран из группы, состоящей из нулевой группы, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR_8-$, $-CH-$, $-N-$, $-CH_2-$ и $-C(O)-$;

при этом связи между W_1 , W_2 , W_3 и W_4 могут представлять собой одинарные или двойные связи;

при условии, что:

- (i) не более двух из W_1 , W_2 , W_3 и W_4 равны являются нулевыми группами;
- (ii) не более двух из W_1 , W_2 , W_3 и W_4 представляют собой $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR_8-$ или $-C(O)-$;
- (iii) если два из W_1 , W_2 , W_3 и W_4 представляют собой $-O-$ и/или $-S-$, то между ними присутствует по меньшей мере один атом углерода; и
- (iv) если W_1 , W_2 , W_3 или W_4 представляет собой $-CH-$ и/или $-NR_8-$, то образуется двойная связь в кольце, образованном W_1 , W_2 , W_3 и W_4 ;

R_8 в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_4 алкокси, $-NH_2$, C_1 - C_7 аминокарбонила, $-NH(C_1$ - C_4 алкила), $-N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$, $-SC_1$ - C_4 алкила, $-S(O)C_1$ - C_4 алкила и $-SO_2C_1$ - C_4 алкила;

R_9 в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из оксо, C_1 - C_4 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

X представляет собой 5–10-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы O, S и N,

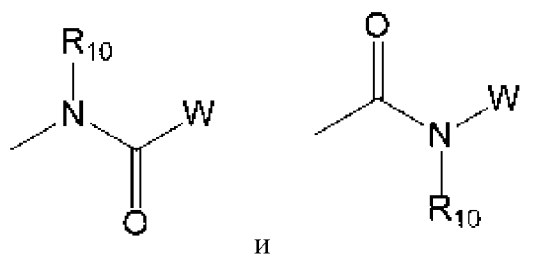
где атомы углерода 5–10-членного гетероарила необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, C_1 - C_4 алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, C_1 - C_4 алкокси, $-NH_2$, C_1 - C_7 аминокарбонила, $-NH(C_1$ - C_4 алкил), $-N(C_1$ - C_4 алкила) $_2$, $-SC_1$ - C_4 алкила, $-S(O)C_1$ - C_4 алкила, $-SO_2C_1$ - C_4 алкила, $-C(O)NH$ - C_3 -

C₆ циклоалкила, -C(O)NH-C₁-C₆ алкила и -C(O)NH-C₁-C₆ галогеналкила, C₃-C₆ циклоалкила, C₁-C₄ галогеналкил, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, -C(O)NH-C₁-C₆ алкила и -C(O)NH-C₁-C₆ галогеналкила,

где любой атом N в гетероариле, если позволяет валентность, необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксиды, ацетиленила, оксо, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкил, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, и -C(O)NH-C₁-C₆ галогеналкила, и C₃-C₆ циклоалкила;

или

X выбран из группы, состоящей из



где

R₁₀ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ галогеналкила, C₃-C₆ циклоалкила, C₄-C₇ алкилциклоалкила, C₂-C₇ алкилкарбонила, C₂-C₅ алкоксикарбонила, C₂-C₆ алкенила и C₂-C₆ алкинила;

W выбран из группы, состоящей из

(i) водорода;

(ii) C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена; циано; гидроксиды; оксо; C₁-C₄ алкокси; C₃-C₆ циклоалкила, необязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы галогена и циано; ацетиленила; -NH₂; C₁-C₇ аминокарбонила; -NH(C₁-C₄ алкила); -N(C₁-C₄ алкила)₂; -SC₁-C₄ алкила; -S(O)C₁-C₄ алкила; -SO₂C₁-C₄ алкила; -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, необязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксиды, циано, и C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксиды, C₁-C₄ алкокси, C₃-C₆ циклоалкила и -NH₂; -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксиды, C₁-C₄ алкокси, C₃-C₆ циклоалкила и -

NH_2 ; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_6$ цианоалкила, необязательно замещенного 1–3 атомами галогена; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_6$ галогеналкила; $-\text{C}(\text{O})-4-7$ -членного гетероциклоалкила, присоединенного через атом азота и необязательно содержащего 1 или 2 других гетероатома, выбранных из группы O, S, и N, причем атомы углерода 4–7-членного гетероциклоалкила необязательно замещены 1–4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, $-\text{NH}_2$, C_1-C_7 аминокарбонила, C_1-C_4 алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, оксо, C_1-C_4 алкокси, $-\text{NH}_2$, C_1-C_7 аминокарбонила, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкила})$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкила})_2$, $-\text{SC}_1-\text{C}_4 \text{ алкила}$, $-\text{S}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкила}$, $-\text{SO}_2\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_3-\text{C}_6$ циклоалкила и $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкила, и C_3-C_6 циклоалкила, при этом любой другой атом N в 4–7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода, $-\text{NH}_2$, C_1-C_7 аминокарбонила, $-\text{SO}_2\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкила}$, $-\text{SO}_2\text{C}_1-\text{C}_4$ галогеналкила и C_1-C_4 алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, C_1-C_4 алкокси, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкила})$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкила})_2$, $-\text{SC}_1-\text{C}_4 \text{ алкила}$, $-\text{S}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкила}$, $-\text{SO}_2\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_3-\text{C}_6$ циклоалкила, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкила и $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_6$ галогеналкила; 5–10-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы O, S, и N, где атомы углерода 5–10-членного гетероарила необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, C_1-C_4 алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, C_1-C_4 алкокси, $-\text{NH}_2$, C_1-C_7 аминокарбонила, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкила})$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкила})_2$, $-\text{SC}_1-\text{C}_4 \text{ алкила}$, $-\text{S}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкила}$, $-\text{SO}_2\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_3-\text{C}_6$ циклоалкила, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкила и $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_6$ галогеналкила, C_3-C_6 циклоалкила, C_1-C_4 галогеналкила, C_1-C_4 алкокси, $-\text{NH}_2$, C_1-C_7 аминокарбонила, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкила})$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкила})_2$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_3-\text{C}_6$ циклоалкила, причем любой атом N в гетероариле, если позволяет валентность, необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода, C_1-C_4 алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, оксо, C_3-C_6 циклоалкила, C_1-C_4 алкокси, $-\text{NH}_2$, C_1-C_7 аминокарбонила, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкила})$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкила})_2$, $-\text{SC}_1-\text{C}_4 \text{ алкил}$, $-\text{S}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкила}$, $-\text{SO}_2\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_3-\text{C}_6$ циклоалкила и $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкила, и C_3-C_6 циклоалкила, при этом любой атом S в гетероариле необязательно замещен 1 или 2 атомом(-ами) кислорода; фенила, необязательно замещенного 1–3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_4 алкила, циано и гидроксила; C_3-C_6 циклоалкила,

необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, C₁–C₄ алкокси, C₁–C₄ алкила, обязательно замещенного 1–3 группами, выбранными из группы, состоящей из галогена и циано, C₁–C₄ галогеналкила, -NH₂, C₁–C₇ аминокарбонила, -NH(C₁–C₄ алкила), -N(C₁–C₄ алкила)₂, -SC₁–C₄ алкила, -S(O)C₁–C₄ алкила, -SO₂C₁–C₄ алкила, -C(O)NH-C₃–C₆ циклоалкила, -C(O)NH-C₁–C₆ алкила, -C(O)NH-C₁–C₆ галогеналкила, C₂–C₆ алкенила и C₂–C₆ алкинил; и 4–7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы O, S, В, и N, причем гетероциклоалкил обязательно является бензо-конденсированным, при этом атомы углерода 4–7-членного гетероциклоалкила или обязательно бензо-конденсированного 4–7-членного гетероциклоалкила обязательно замещены 1–4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, и C₁–C₄ алкила, обязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, оксо, C₁–C₄ алкокси, C₃–C₆ циклоалкила, -NH₂, C₁–C₇ аминокарбонила, -NH(C₁–C₄ алкила), -N(C₁–C₄ алкила)₂, -SC₁–C₄ алкила, -S(O)C₁–C₄ алкила, -SO₂C₁–C₄ алкила, -C(O)NH-C₃–C₆ циклоалкила, -C(O)NH-C₁–C₆ алкила и -C(O)NH-C₁–C₆ галогеналкила, причем любой атом В в 4–7-членном гетероциклоалкиле или обязательно бензо-конденсированном 4–7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен гидроксильной группой, при этом любой атом N в 4–7-членном гетероциклоалкиле или обязательно бензо-конденсированном 4–7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода, -NH₂, C₁–C₇ аминокарбонила, -SO₂C₁–C₄ алкила, -SO₂C₁–C₄ галогеналкила, -C(O)-NH₂, C₁–C₄ алкила, обязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, C₁–C₄ алкокси, -NH(C₁–C₄ алкила), -N(C₁–C₄ алкила)₂, -SC₁–C₄ алкила, -S(O)C₁–C₄ алкила, -SO₂C₁–C₄ алкила, -C(O)NH-C₃–C₆ циклоалкила и -C(O)NH-C₁–C₆ галогеналкила, C₃–C₆ циклоалкила, 5–6-членного гетероарила и фенила, обязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁–C₄ алкила, циано и гидроксила, при этом любой атом S в 4–7-членном гетероциклоалкиле или обязательно бензо-конденсированном 4–7-членном гетероциклоалкиле обязательно замещен 1 или 2 атомом(-ами) кислорода;

(iii) C₃–C₆ циклоалкила, обязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, карбоксила, C₁–C₄ алкокси, C₁–C₄ алкила, обязательно замещенного 1–3 группами, выбранными из группы, состоящей из галогена и циано, C₁–C₄ галогеналкила, -NH₂, C₁–C₇ аминокарбонила, -NH(C₁–

C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, -C(O)NH-C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆ алкенила, необязательно замещенного 1–3 атомами галогена, и C₂-C₆ алкинила;

(iv) 6-членного арила или 5–10-членного гетероарила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы O, S, и N, причем атомы углерода 6-членного арила и 5–10-членного гетероарила необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, C₃-C₆ циклоалкила, C₁-C₄ галогеналкила, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂ и -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, при этом любой атом N в гетероариле, если позволяет валентность, необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, оксо, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆ алкила;

(v) 4–7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы O, S, и N, при этом гетероциклоалкил необязательно является бензо-конденсированным, причем атомы углерода 4–7-членного гетероциклоалкила или необязательно бензо-конденсированного 4–7-членного гетероциклоалкила необязательно замещены 1–4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, C₁-C₄ алкокси, C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, оксо, C₁-C₄ алкокси, C₃-C₆ циклоалкила, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, -C(O)NH-C₁-C₆ алкила и C(O)NH-C₁-C₆ галогеналкила, где любой атом N в 4–7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензо-конденсированном 4–7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ галогеналкила, -C(O)-NH₂, C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, оксо, C₁-C₄ алкокси, C₃-C₆ циклоалкила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -

SO₂C₁-C₄ алкила, -SO₂NH(C₁-C₄ алкила), -SO₂N(C₁-C₄ алкила)₂, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆ галогеналкила, C₃-C₆ циклоалкила, 5–6-членного гетероарила и фенила, необязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, циано и гидроксила, причем любой атом S в 4–7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензо-конденсированном 4–7-членном гетероциклоалкиле необязательно замещен 1 или 2 атомом(-ами) кислорода; и

(vi) -NR₁₁R₁₂

где

R₁₁ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₆ циклоалкила, C₄-C₇ алкилциклоалкила, C₁-C₇ алкилкарбонила, C₁-C₇ аминокарбонила и C₂-C₅ алкоксикарбонила;

R₁₂ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, C₃-C₆ циклоалкила, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила и -SO₂C₁-C₄ алкила, C₃-C₆ циклоалкила, -C(O)-C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, C₃-C₆ циклоалкила, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила и -SO₂C₁-C₄ алкила, 4–7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы O, S, и N, причем гетероциклоалкил необязательно является бензо-конденсированным, при этом атомы углерода 4–7-членного гетероциклоалкила или необязательно бензо-конденсированного 4–7-членного гетероциклоалкила необязательно замещены 1–4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, оксо, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, -C(O)NH-C₁-C₆ алкила и -C(O)NH-C₁-C₆ галогеналкила, и C₃-C₆ циклоалкила, при этом любой атом N в 4–7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензо-конденсированном 4–7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -

$C(O)NH-C_3-C_6$ циклоалкила и $-C(O)NH-C_1-C_6$ алкила, C_3-C_6 циклоалкила, 5–6-членного гетероарила и фенила, необязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_4 алкила, циано и гидроксила, при этом любой атом S в 4–7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензо-конденсированном 4–7-членном гетероциклоалкиле необязательно замещен 1 или 2 атомом(-ами) кислорода; и 5–10-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы O, S, и N, где атомы углерода 5–10-членного гетероарила необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, C_1-C_4 алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, C_1-C_4 алкокси, $-NH_2$, C_1-C_7 аминокарбонила, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила) $_2$, $-SC_1-C_4$ алкила, $-S(O)C_1-C_4$ алкила, $-SO_2C_1-C_4$ алкила, $-C(O)NH-C_3-C_6$ циклоалкила и $-C(O)NH-C_1-C_6$ алкила, C_3-C_6 циклоалкила, C_1-C_4 галогеналкила, C_1-C_4 алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила) $_2$, $-C(O)NH-C_3-C_6$ циклоалкила и $-C(O)NH-C_1-C_6$ алкила, причем любой атом N в гетероариле, если позволяет валентность, необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода, C_1-C_4 алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, оксо, C_1-C_4 алкокси, $-NH_2$, C_1-C_7 аминокарбонила, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила) $_2$, $-SC_1-C_4$ алкила, $-S(O)C_1-C_4$ алкила, $-SO_2C_1-C_4$ алкила, $-C(O)NH-C_3-C_6$ циклоалкила и $-C(O)NH-C_1-C_6$ алкила, и C_3-C_6 циклоалкила;

или

R_{10} и W вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное кольцо, необязательно содержащее 1–2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S, и O, при этом атомы углерода в кольце необязательно замещены 1–4 заместителями, независимо выбранными из циано, гидроксила, оксо, галогена, C_1-C_2 алкокси, N,N-ди- C_1-C_4 алкиламинокарбоксила, N- C_1-C_4 алкиламинокарбоксила, C_1-C_7 аминокарбоксила, C_1-C_4 алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, C_3-C_6 циклоалкила, C_1-C_4 алкокси, $-NH_2$, C_1-C_7 аминокарбонила, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила) $_2$ и $-C(O)NH-C_3-C_6$ циклоалкила, C_3-C_6 циклоалкила, необязательно замещенного 1–3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила и C_1-C_4 алкокси, $-C(O)NH-C_3-C_6$ циклоалкила, $-C(O)NH-C_1-C_6$ алкила, $-C(O)NH-C_1-C_6$ галогеналкила, 5–6-членного гетероарила и фенила, необязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_4 алкила, циано, гидроксила, C_1-C_2

алкокси, N,N-ди-C₁-C₄ алкиламинокарбоксила, N-C₁-C₄ алкиламинокарбоксила и C₁-C₇ аминокарбоксила, при этом любой атом N в 4–7-членном кольце замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксидла, C₃-C₆ циклоалкила, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄алкила), -N(C₁-C₄алкила)₂ и -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, C₃-C₆циклоалкила, необязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксидла, C₁-C₄ алкокси, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, 5–6-членного гетероарила и фенила, необязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкил, циано и гидроксидла, при этом любой атом S в 4–7-членном кольце необязательно замещен 1 или 2 атомом(-ами) кислорода; и

Y представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксидла, оксо, C₃-C₆ циклоалкила, C₁-C₄ алкокси, ацетиленила, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -SO₂NH(C₁-C₄ алкила), -SO₂N(C₁-C₄ алкила)₂, -SO₂NH(C₁-C₄ галогеналкила), -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, необязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксидла, циано и C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксидла, C₁-C₄ алкокси и -NH₂, -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, -C(O)NH-C₁-C₆ цианоалкила, необязательно замещенного 1–3 атомами галогена, -C(O)NH-C₁-C₆ галогеналкила, фенила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксидла, C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксидла, C₃-C₆ циклоалкила, C₁-C₄ галогеналкила, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂ и -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, и C₃-C₆ циклоалкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксидла, оксо, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила и C₂-C₆ алкинила, 5–10-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы O, S, и N, где атомы углерода 5–10-членного гетероарила необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксидла, C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями,

независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, C₃-C₆ циклоалкила, C₁-C₄ галогеналкила, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, при этом любой атом N в гетероариле, если позволяет валентность, замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, оксо, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, и C₃-C₆ циклоалкила, и 4–7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы O, S, и N, при этом гетероциклоалкил необязательно является бензо-конденсированным, причем атомы углерода 4–7-членного гетероциклоалкила или необязательно бензо-конденсированного 4–7-членного гетероциклоалкила необязательно замещены 1–4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, оксо, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, и C₃-C₆ циклоалкила, при этом любой атом N в 4–7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензо-конденсированном 4–7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, C₃-C₆ циклоалкила и 5–6-членного гетероарила, при этом любой атом S в 4–7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензо-конденсированном 4–7-членном гетероциклоалкиле необязательно замещен 1 или 2 атомом(-ами) кислорода;

или его соль.

В одном варианте реализации Z представляет собой CR₂.

В другом варианте реализации Z представляет собой N.

В одном варианте реализации в настоящем изобретении также предложены композиции, содержащие соединение формулы (I) или его соль и по меньшей мере одно

приемлемое вспомогательное вещество, при этом композиция необязательно дополнительно содержит по меньшей мере одно дополнительное активное соединение.

В одном варианте реализации в настоящем изобретении также предложен способ лечения от паразитов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его соли, указанный способ необязательно дополнительно включает эффективное количество по меньшей мере одного дополнительного активного соединения.

В одном варианте реализации в настоящем изобретении также предложен способ борьбы с паразитами, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его соли, указанный способ необязательно дополнительно включает эффективное количество по меньшей мере одного дополнительного активного соединения.

В одном варианте реализации в настоящем изобретении также предложен способ лечения от паразитов или борьбы с паразитами, включающий: приведение в контакт среды, окружающей субъекта, с эффективным количеством соединения формулы (I) или его соли, указанный способ необязательно дополнительно включает эффективное количество по меньшей мере одного дополнительного активного соединения.

Таким образом, в настоящем изобретении предложено применение соединений по настоящему изобретению в качестве лекарственного средства, в том числе для производства лекарственного средства. В одном варианте реализации в настоящем изобретении предложено производство лекарственного средства, содержащего соединение формулы (I) или его соль, для лечения от паразитов. В одном варианте реализации в настоящем изобретении предложено производство лекарственного средства, содержащего соединение формулы (I) или его соль, для борьбы с паразитами, предпочтительно блохами или клещами. В одном варианте реализации в настоящем изобретении предложено производство лекарственного средства, содержащего соединение формулы (I) или его соль, для лечения от паразитов или борьбы с паразитами, предпочтительно блохами или клещами.

В настоящем изобретении также предложены способы получения соединений по настоящему изобретению и их промежуточных соединений.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фиг. 1 изображена альтернативная схема синтеза для получения соединения из примеров 1.1 и 1.2, описанных в данном документе.

На Фиг. 2 изображена альтернативная схема синтеза для получения соединения из примеров 3.1 и 3.2, описанных в данном документе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Термин «С₁-С₂ алкил» относится к алкильной цепи, содержащей от одного до двух атомов углерода, и включает метил и этил.

Термин «С₁-С₄ алкил» относится к прямой или разветвленной алкильной цепи, содержащей от одного до четырех атомов углерода, и включает метил, этил, пропил, изопропил, бутил и т. п.

Таким же образом, термин «С₁-С₆ алкил» относится к прямой или разветвленной алкильной цепи, содержащей от одного до шести атомов углерода, и включает метил, этил, пропил, изопропил, бутил, пентил, гексил и т. п.

Термины «С₁-С₄ галоалкил» и «С₁-С₄ галогеналкил» относятся к прямой или разветвленной алкильной цепи, содержащей от одного до четырех атомов углерода и от 1 до 5 атомов галогена, и включают фторметил, дифторметил, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2,2-трифторэтил, 3,3,3-трифторпропил и т. п.

Термины «С₁-С₆ галоалкил» и «С₁-С₆ галогеналкил» относятся к прямой или разветвленной алкильной цепи, содержащей от одного до шести атомов углерода и от 1 до 5 атомов галогена, и включают фторметил, дифторметил, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2,2-трифторэтил, 3,3,3-трифторпропил, 4,4,4-трифторбутил и т. п.

Термин «С₂-С₆ алкенил» относится к прямой или разветвленной алкенильной цепи, содержащей от двух до четырех атомов углерода и одну двойную углерод-углеродную связь, и включает этилен, пропилен, изопропилен, бутилен, изобутилен, втор-бутилен и т. п.

Термин «С₂-С₆ алкинил» относится к прямой или разветвленной алкинильной цепи, содержащей от двух до четырех атомов углерода и одну тройную углерод-углеродную связь, и включает ацетилен, пропаргил и т. п.

Термин «С₁-С₂ алкокси» относится к С₁-С₂ алкилу, присоединенному через атом кислорода, и включает метокси и этокси.

Термин «С₁-С₄ алкокси» относится к С₁-С₄ алкилу, присоединенному через атом кислорода, и включает метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси и т. п.

Термин «С₁-С₆ алкокси» относится к С₁-С₆ алкилу, присоединенному через атом кислорода, и включает метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси и т. п.

Термин «С₃-С₆ циклоалкил» относится к алкильному кольцу(-ам) из трех–шести атомов углерода и включает циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Следует понимать, что циклоалкильные кольца могут быть конденсированы, соединены мостиками или спироконденсированы.

Термин «С₄-С₇ алкилциклоалкил» относится к С₁-С₄ алкилу, замещенному С₃-С₆ циклоалкилом, так что общее количество атомов углерода составляет от четырех до семи, и включает циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, циклопропилэтил и т. п.

Термины «галоген», «галоген» и «галоген» относятся к атому(-ам) хлора, фтора, брома или йода.

Термины «4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из группы O, S, N, где гетероциклоалкил обязательно является бензо-конденсированным» и «4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из группы O, S, B, N, где гетероциклоалкил обязательно является бензо-конденсированным» относятся к 4–7-членному насыщенному или частично (но не полностью) ненасыщенному кольцу, содержащему один или два гетероатома, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, или содержащему один или два гетероатома, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода, бора и серы, и указанное кольцо обязательно содержит карбонил для образования лактама или лактона. Следует понимать, что если включена сера, то сера может представлять собой -S-, -SO- либо -SO₂-. Гетероциклическое кольцо может быть моноциклическим или бициклическим, и любые бициклические кольца могут быть конденсированным, связанными мостиком или спироконденсированными. Указанные 4–7 членов исключают любое обязательно бензо-конденсированное кольцо. Также, как будет совершенно понятно специалисту в данной области техники, насыщенное или частично (но не полностью) ненасыщенное 4–7-членное гетероциклоалкильное кольцо относится к гетероциклоалкильному кольцу и не относится к какому-либо бензо-конденсированному кольцу, которое по своей природе будет полностью ненасыщенным. Также следует понимать, что указанная группа может быть присоединена в качестве заместителя через любой из кольцевых гетероатомов, если позволяет валентность, через любой из атомов углерода гетероциклоалкила или через любой из атомов углерода любого бензо-конденсированного кольца. Также следует понимать, что если обязательно бензо-конденсированный 4–7-членный гетероциклоалкил обязательно замещен по атому углерода, то заместители могут находиться на атомах углерода гетероцикла и/или бензо-конденсированного кольца. Например, без ограничения, указанный термин включает азетидинил, пирролидинил,

пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, оксетанил, тиоксетанил, диоксоланил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, тетрагидрофурил, гексагидропиримидинил, тетрагидропиримидинил, 2,6-диазаспиро[3.3]гептанил, изоксазолидин, дигидроимидазолил, индолил, изоиндолил и т. п.

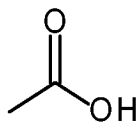
Термин «5- или 6-членный гетероарил» относится к шестичленному моноциклическому, полностью ненасыщенному кольцу с одним–пятью атомами углерода и одним или более, обычно одним–четырьмя, гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Например, без ограничения, указанный термин включает пирролил, фурил, тиенил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, триазолил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридил, пиримидил и т. п. Следует понимать, что 6-членный гетероарил может быть присоединен в качестве заместителя через кольцевой атом углерода или кольцевой атом азота, если такой способ присоединения является возможным.

Если R_{10} и W взяты вместе с азотом, к которому они присоединены, то термин «4–7-членное кольцо, необязательно содержащее от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, и O» относится к полностью насыщенному или частично ненасыщенному (но не полностью) кольцу, содержащему от четырех до семи членов, включая атом азота, к которому присоединены R_{10} и W , и включает азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, оксетанил, диоксоланил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, тетрагидрофурил, гексагидропиримидинил, тетрагидропиримидинил, дигидроимидазолил, и т. п.

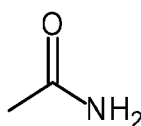
Термин «5–10-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы O, S и N» относится к пяти–десятичленному моноциклическому или полициклическому полностью ненасыщенному кольцу или кольцевой системе с одним–девятью атомами углерода и одним или двумя гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Например, без ограничения, указанный термин включает фурил, тиенил, пирролил, имидазолил, изотиазолил, изоксазолил, оксадиазолил, оксазолил, тиазолил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридил, пиримидил, азепинил, диазепинил, бензофурил, бензотиенил, индолил, изоиндолил, бензимидазолил, бензизотиазолил, бензизоксазолил, бензоксазолил, бензопиразинил, бензопиразолил, хиназолил, тиенопиримидил, хинолил, изохинолил, бензотиазолил и т. п. Следует понимать, что 5–10-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы O, S и N, может быть присоединен в качестве заместителя через кольцевой атом углерода или кольцевой атом азота, если такой способ замещения является возможным.

Термин «оксо» относится к атому кислорода, связанному двойной связью с атомом углерода, к которому он присоединен, с образованием карбонильной группы амида, кетона или альдегида. Например, пиридоновый радикал рассматривается как оксо-замещенный 6-членный гетероарил.

Термин «карбоксил» относится к группе, изображенной ниже:

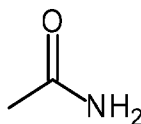


Термин «N,N-ди-C₁-C₄-алкиламинокарбоксил» относится к группе, изображенной непосредственно ниже:



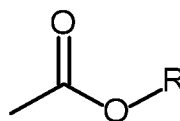
где атомы водорода у атома азота замещены двумя независимо выбранными C₁-C₄ алкильными группами.

Таким же образом, термин «N-C₁-C₄ алкиламинокарбоксил» относится к группе, изображенной непосредственно ниже:



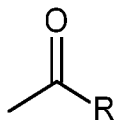
где один из атомов водорода у атома азота замещен C₁-C₄ алкильной группой.

Термин «C₂-C₅ алкоксикарбонил» относится к группе, изображенной ниже:



где R представляет собой C₁-C₄ алкил.

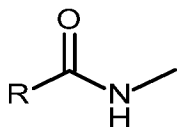
Термин «C₂-C₇ алкилкарбонил» относится к группе, изображенной ниже:



где R представляет собой C₁-C₆ алкил.

Аналогичным образом, термин «C₂-C₇ галогеналкилкарбонил» относится к группе, изображенной непосредственно выше, где R представляет собой C₁-C₆ галогеналкил.

Термин «C₁-C₇ аминокарбонил» относится к группе, изображенной ниже:



где R представляет собой водород или C₁-C₄ алкил.

Термин «нулевая группа», используемый в данном документе со ссылкой на группу, заместитель, фрагмент или т. п., означает, что указанная группа, заместитель или фрагмент отсутствует. Если группа, заместитель или фрагмент обычно связан с двумя или более другими группами, заместителями или фрагментами, то другие связаны друг с другом, а не с группой, заместителем или фрагментом, которые являются нулевыми. Например, для соединения, имеющего структуру A-B-C; если B представляет собой нулевую группу, то A непосредственно связан с C, и такое соединение представляет собой A-C. В качестве другого примера, для соединения, имеющего структуру A-B-C; если C представляет собой нулевую группу, то такое соединение представляет собой A-B.

Термины «соль» и «соли» относятся к солям органических кислот и оснований или неорганических кислот и оснований, приемлемых для ветеринарии или фармацевтики. Такие соли хорошо известны в данной области техники и включают соли, описанные в *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2-19 (1977). Примером является гидрохлоридная соль.

Термин «замещенный», в том числе при использовании в выражении «необязательно замещенный», относится к замещению одного или более водородных радикалов группы неводородными радикалами (заместителем(-ями)). Следует понимать, что заместители могут быть либо одинаковыми, либо разными в каждом замещенном положении. Комбинации групп и заместителей, предусмотренные настоящим изобретением, представляют собой комбинации, которые являются стабильными или химически осуществимыми. Для соединений, описанных в данном документе, группы и их заместители могут быть выбраны в соответствии с допустимой валентностью атомов и заместителей, так что выбранные варианты и замещения приводят к получению стабильного соединения, например, которое не подвергается самопроизвольной трансформации, например, посредством перегруппировки, циклизации, элиминирования и т. д.

Термин «стабильные» относится к соединениям, которые по существу не изменяются при воздействии условий, обеспечивающих их получение. В неограничивающем примере устойчивое соединение или химически осуществимое соединение представляет собой соединение, которое по существу не изменяется при

хранении при температуре 40 °C или менее в отсутствие влаги или других химически активных условий в течение примерно недели.

Следует понимать, что в тех случаях, когда в терминах, определенных в настоящем документе, упомянуто количество атомов углерода, указанное количество относится к упомянутой группе и не включает какие-либо атомы углерода, которые могут присутствовать в любом необязательном заместителе(-ях) в ней, или любые атомы углерода, которые могут присутствовать как часть конденсированного кольца, включая бензо-конденсированное кольцо.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что некоторые соединения согласно настоящему изобретению существуют в виде изомеров. Предусмотрено, что все стереоизомеры соединений согласно настоящему изобретению, включая геометрические изомеры, энантиомеры и диастереомеры, в любом соотношении, входят в объем настоящего изобретения.

В данном контексте термин «(RS)» в химической номенклатуре относится к рацемической смеси по указанному стереоцентру.

В данном контексте термин «(R или S)» или «(S или R)» в химической номенклатуре относится к одной из двух возможных конфигураций по указанному стереоцентру.

Специалисту в данной области техники также будет понятно, что некоторые соединения согласно настоящему изобретению существуют в виде таутомеров. Предусмотрено, что все таутомерные формы соединений согласно настоящему изобретению входят в объем настоящего изобретения.

Соединения согласно настоящему изобретению также включают все изотопные варианты, в которых по меньшей мере один атом с преобладающей атомной массой заменен атомом, имеющим такое же атомное число, но атомную массу, отличную от преобладающей атомной массы. Применение изотопных вариантов (например, дейтерия, ^2H) может обеспечивать более высокую метаболическую стабильность. Кроме того, некоторые изотопные варианты соединений согласно настоящему изобретению могут включать радиоактивный изотоп (например, тритий, ^3H или ^{14}C), который может быть применим в исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Замещение позитронно-активными изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может быть пригодным в исследованиях с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

Термины «соединения согласно настоящему изобретению», «соединение согласно настоящему изобретению» и «соединения по настоящему изобретению» и т. п. включают вариант реализации формулы (I) и другие более конкретные варианты реализации,

охватываемые формулой (I), описанной в данном документе, и иллюстративные соединения, описанные в настоящем документе, а также соль каждого из таких вариантов реализации.

В одном варианте реализации соединения формулы (I)

R_1 может представлять собой водород только в том случае, если R_2 представляет собой трифторметил, дифторметил, фтор, хлор или бром;

R_3 может представлять собой водород только в том случае, если один из R_2 или R_4 представляет собой трифторметил, дифторметил, фтор, хлор или бром; и

не более трех из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляют собой водород.

В одном варианте реализации соединения формулы (I), если Z представляет собой CR_2 , то

R_1 может представлять собой водород только в том случае, если R_2 представляет собой трифторметил, дифторметил, фтор, хлор или бром;

R_3 может представлять собой водород только в том случае, если один из R_2 или R_4 представляет собой трифторметил, дифторметил, фтор, хлор или бром; и

не более трех из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляют собой водород.

В одном варианте реализации соединения формулы (I)

R_1 может представлять собой водород только в том случае, если R_2 представляет собой трифторметил, дифторметил или бром;

R_3 может представлять собой водород только в том случае, если один из R_2 или R_4 представляет собой трифторметил, дифторметил или бром; и

не более трех из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляют собой водород.

В одном варианте реализации соединения формулы (I), если Z представляет собой CR_2 , то

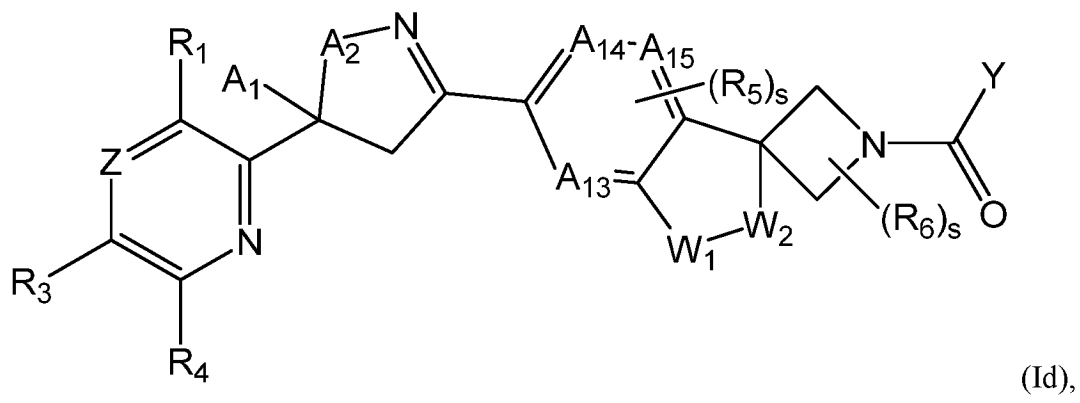
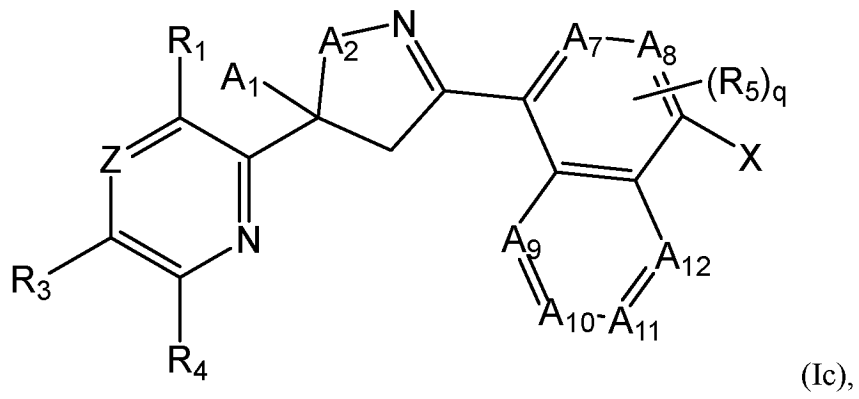
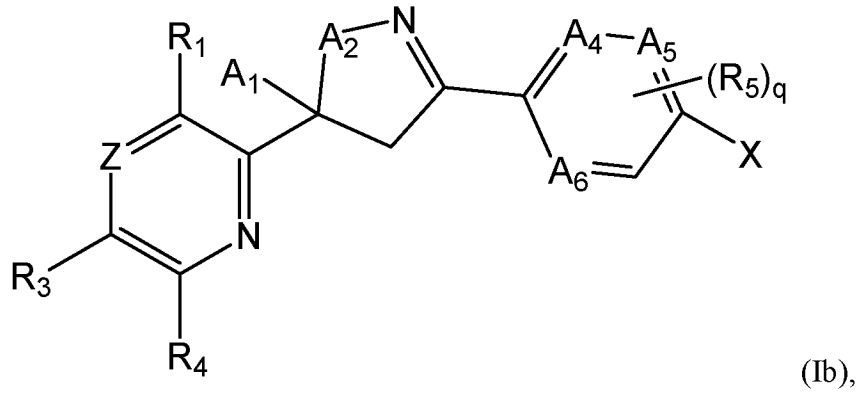
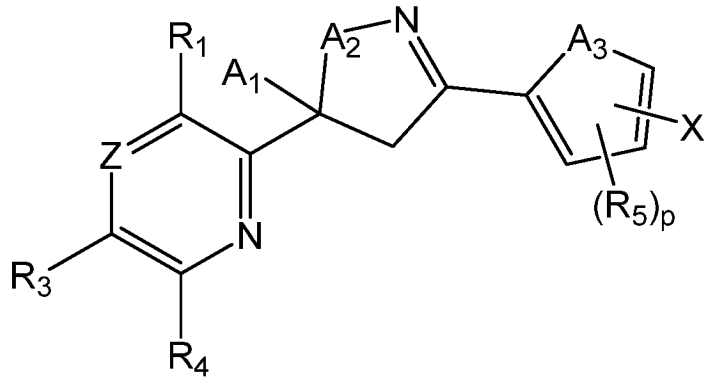
R_1 может представлять собой водород только в том случае, если R_2 представляет собой трифторметил, дифторметил или бром;

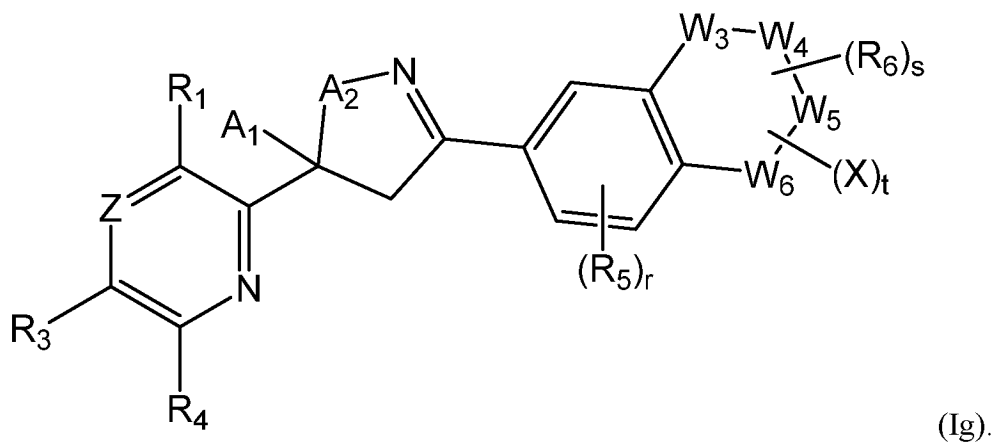
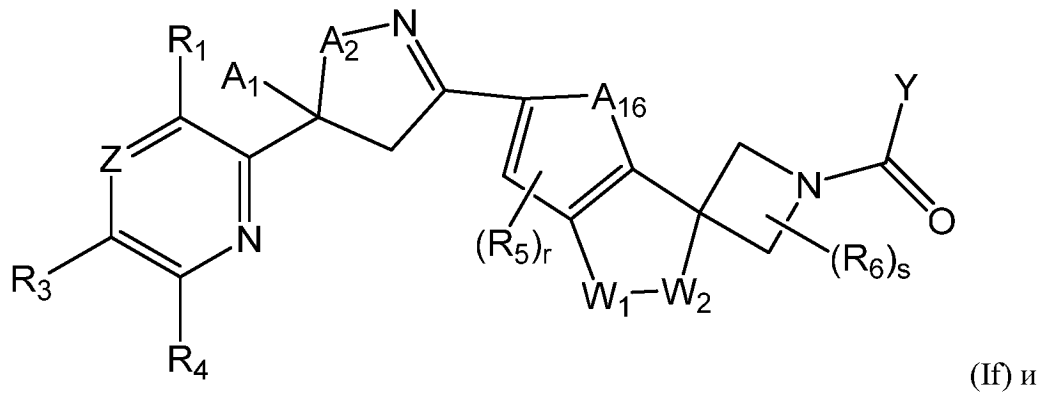
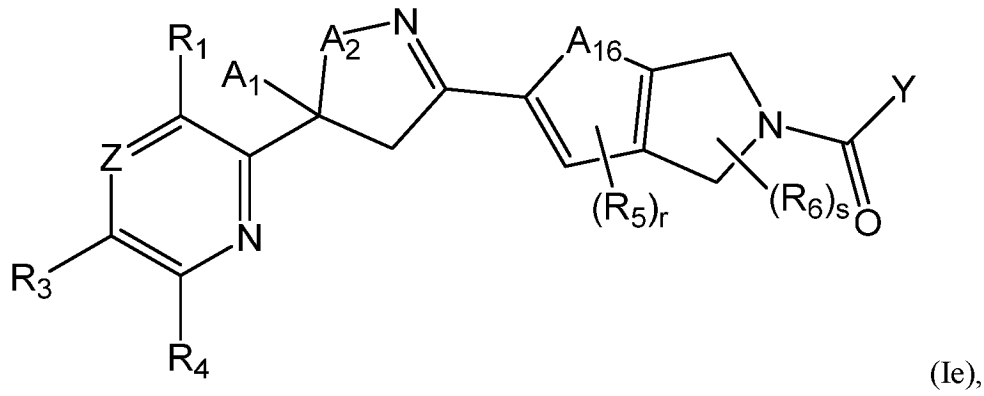
R_3 может представлять собой водород только в том случае, если один из R_2 или R_4 представляет собой трифторметил, дифторметил или бром; и

не более трех из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляют собой водород.

Соединение формулы (I), имеющее различные варианты реализации, представленные ниже:

формула (I):





Следует понимать, что для A_4 , A_5 , A_6 , A_7 , A_9 , A_{10} , A_{11} , A_{12} , A_{14} и/или A_{15} заместитель R_5 , при его наличии, занимает место водорода в CH .

Также следует понимать, что для соединения формулы (Ig) группа X , при ее наличии, присоединена к W_3 , W_4 , W_5 или W_6 путем замены атома водорода в группе $-CH_2-$ или $-CH-$, или R в группе $-NR-$.

Дополнительные варианты реализации соединений согласно настоящему изобретению представлены ниже:

(1) Один вариант реализации относится к соединению формулы (I) или его соли.

(1.1) Один вариант реализации относится к соединению формулы (I) или его соли, где Z представляет собой CR_2 .

(1.2) Один вариант реализации относится к соединению формулы (I) или его соли, где Z представляет собой N .

(h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r), (s), (t), (u), (v), (w), (x), (y), (z), (aa), (ab), (ac), (ad), (ae) и (af), где A_2 представляет собой O; или их солям.

(ah) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (1), (1.1), (1.2), (a), (a1), (a2), (b), (b1), (b2), (c), (c1), (c2), (d), (d1), (d2), (e), (e1), (e2), (f), (f1), (f2), (g), (g1), (g2), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r), (s), (t), (u), (v), (w), (x), (y), (z), (aa), (ab), (ac), (ad), (ae), (af) и (ag), где A_1 представляет собой CF_3 ; или их солям.

(ai) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (1), (1.1), (1.2), (a), (a1), (a2), (b), (b1), (b2), (c), (c1), (c2), (d), (d1), (d2), (e), (e1), (e2), (f), (f1), (f2), (g), (g1), (g2), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r), (s), (t), (u), (v), (w), (x), (y), (z), (aa), (ab), (ac), (ad), (ae), (af) и (ag), где A_1 представляет собой CHF_2 ; или их солям.

(aj) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (1), (1.1), (1.2), (a), (a1), (a2), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r), (s), (t), (u), (v), (w), (x), (y), (z), (aa), (ab), (ac), (ad), (ae), (af), (ag), (ah) и (ai), где A_3 представляет собой S; или их солям.

(ak) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (1), (1.1), (1.2), (b), (b1), (b2), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r), (s), (t), (u), (v), (w), (x), (y), (z), (aa), (ab), (ac), (ad), (ae), (af), (ag), (ah) и (ai), где A_4 , A_5 и A_6 представляют собой CH; или их солям.

(al) Один вариант реализации относится к варианту реализации (ak), где p равен 1, и R_5 представляет собой C_1 - C_6 алкил; или его соли.

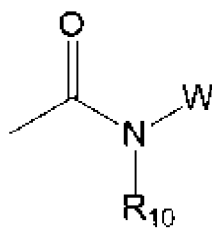
(am) Один вариант реализации относится к варианту реализации (al), где R_5 представляет собой метил; или его соли.

(an) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (1), (1.1), (1.2), (c), (c1), (c2), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r), (s), (t), (u), (v), (w), (x), (y), (z), (aa), (ab), (ac), (ad), (ae), (af), (ag), (ah) и (ai), где A_7 , A_8 , A_9 , A_{10} , A_{11} и A_{12} представляют собой CH; или их солям.

(ao) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (1), (1.1), (1.2), (d), (d1), (d2), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r), (s), (t), (u), (v), (w), (x), (y), (z), (aa), (ab), (ac), (ad), (ae), (af), (ag), (ah) и (ai), где A_{13} , A_{14} и A_{15} представляют собой CH; или их солям.

(ap) Один вариант реализации относится к варианту реализации (ao), где W_1 представляет собой $-CH_2-$, и W_2 представляет собой O; или его соли.

(aq) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (1), (1.1), (1.2), (a), (a1), (a2), (b), (b1), (b2), (c), (c1), (c2), (g), (g1), (g2), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r), (s), (t), (u), (v), (w), (x), (y), (z), (aa), (ab), (ac), (ad), (ae), (af), (ag), (ah), (ai), (aj), (ak), (al), (am), (an) и (ao), где X представляет собой



где R₁₀ представляет собой водород; или их солям.

(ar) Один вариант реализации относится к варианту реализации (aq), где W представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

галогена,

циано,

гидроксила,

оксо,

C₁-C₄ алкокси,

C₃-C₆ циклоалкила, необязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы галогена и циано,

ацетиленила,

-NH₂,

C₁-C₇ аминокарбонила,

-NH(C₁-C₄ алкила),

-N(C₁-C₄ алкила)₂,

-SC₁-C₄ алкила,

-S(O)C₁-C₄ алкила,

-SO₂C₁-C₄ алкила,

-C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, необязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

галогена,

гидроксила,

циано и

C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

галогена,

циано,

гидроксила,

C₁-C₄ алкокси,

C₃-C₆ циклоалкила и

-NH₂,

-C(O)NH-C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо
выбранными из группы, состоящей из

галогена,

циано,

гидроксила,

C₁-C₄ алкокси,

C₃-C₆ циклоалкила и

-NH₂;

-C(O)NH-C₁-C₆ цианоалкила, необязательно замещенного 1–3 атомами галогена,

-C(O)NH-C₁-C₆ галогеналкила,

-C(O)-4–7-членного гетероциклоалкила, присоединенного через атом азота и
необязательно содержащего 1 или 2 других гетероатома, выбранных из группы O, S,
N, причем атомы углерода 4–7-членного гетероциклоалкила необязательно
замещены 1–4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

галогена,

циано,

нитро,

гидроксила,

оксо,

-NH₂,

C₁-C₇ аминокарбонила,

C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо
выбранными из группы, состоящей из

галогена,

циано,

гидроксила,

ацетиленила,

оксо,

C₁-C₄ алкокси,

-NH₂,

C₁-C₇ аминокарбонила,

-NH(C₁-C₄ алкила),

-N(C₁-C₄ алкила)₂,

-SC₁-C₄ алкила,
 -S(O)C₁-C₄ алкила,
 -SO₂C₁-C₄ алкила,
 -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, и
 -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, и

C₃-C₆ циклоалкила;

и любой другой атом N в 4–7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из

водорода,

-NH₂,

C₁-C₇ аминокарбонила,

-SO₂C₁-C₄ алкила,

-SO₂C₁-C₄ галогеналкила,

C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

галогена,

циано,

гидроксила,

ацетиленила,

C₁-C₄ алкокси,

-NH(C₁-C₄ алкила),

-N(C₁-C₄ алкила)₂,

-SC₁-C₄ алкила,

-S(O)C₁-C₄ алкила,

-SO₂C₁-C₄ алкила,

-C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила,

-C(O)NH-C₁-C₆ алкила,

-C(O)NH-C₁-C₆ галогеналкила,

5–10-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы O, S, N, и при этом атомы углерода 5–10-членного гетероарила необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

галогена,

циано,

нитро,

гидроксила,

C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо
выбранными из группы, состоящей из

галогена,

циано,

гидроксила,

оксо,

C₁-C₄ алкокси,

-NH₂,

C₁-C₇ аминокарбонила,

-NH(C₁-C₄ алкила),

-N(C₁-C₄ алкила)₂,

-SC₁-C₄ алкила,

-S(O)C₁-C₄ алкила,

-SO₂C₁-C₄ алкила,

-C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила,

-C(O)NH-C₁-C₆ алкила и

-C(O)NH-C₁-C₆ галогеналкила,

C₃-C₆ циклоалкила,

C₁-C₄ галогеналкила,

C₁-C₄ алкокси,

-NH₂,

C₁-C₇ аминокарбонила,

-NH(C₁-C₄ алкила),

-N(C₁-C₄ алкила)₂ и

-C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила;

и любой другой атом N в гетероариле, если позволяет валентность, необязательно
замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из

водорода,

C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо
выбранными из группы, состоящей из

галогена,

циано,

гидроксила,

ацетиленила,

оксо,
 C₃-C₆ циклоалкила,
 C₁-C₄ алкокси,
 -NH₂,
 C₁-C₇ аминокарбонила,
 -NH(C₁-C₄ алкила),
 -N(C₁-C₄ алкила)₂,
 -SC₁-C₄ алкила,
 -S(O)C₁-C₄ алкила,
 -SO₂C₁-C₄ алкила,
 -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, и
 -C(O)NH-C₁-C₆ алкила; и

C₃-C₆ циклоалкила;

и любой атом S в гетероариле замещен 1 или 2 атомом(-ами) кислорода; фенила, необязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

галогена,
 C₁-C₄ алкила,
 циано или
 гидроксила,

C₃-C₆ циклоалкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

галогена,
 циано,
 гидроксила,
 оксо,

C₁-C₄ алкокси,
 C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–3 группами, выбранными из группы, состоящей из галогена и циано,

C₁-C₄ галогеналкила,
 -NH₂,
 C₁-C₇ аминокарбонила,
 -NH(C₁-C₄ алкила),
 -N(C₁-C₄ алкила)₂,
 -SC₁-C₄ алкила,

-S(O)C₁-C₄ алкила,
 -SO₂C₁-C₄ алкила,
 -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила,
 -C(O)NH-C₁-C₆ алкила,
 -C(O)NH-C₁-C₆ галогеналкила,
 C₂-C₆ алкенила, и
 C₂-C₆ алкинила, и

4–7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы O, S, B, N, причем гетероциклоалкил необязательно является бензо-конденсированным, и при этом атомы углерода 4–7-членного гетероциклоалкила или необязательно бензо-конденсированного 4–7-членного гетероциклоалкила необязательно замещены 1–4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

галогена,
 циано,
 нитро,
 гидроксила,
 оксо,
 C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

галогена,
 циано, гидроксила,
 ацетиленила,
 оксо,
 C₁-C₄ алкокси,
 C₃-C₆ циклоалкила,
 -NH₂,
 C₁-C₇ аминокарбонила,
 -NH(C₁-C₄ алкила),
 -N(C₁-C₄ алкила)₂,
 -SC₁-C₄ алкила,
 -S(O)C₁-C₄ алкила,
 -SO₂C₁-C₄ алкила,
 -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила,
 -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, и

-C(O)NH-C₁-C₆ галогеналкила;

и любой атом В в 4–7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензо-конденсированном 4–7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен гидроксилом,

и любой атом N в 4–7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензо-конденсированном 4–7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из

водорода,

-NH₂,

C₁-C₇ аминокарбонила,

-SO₂C₁-C₄ алкила,

-SO₂C₁-C₄ галогеналкила,

-C(O)-NH₂,

C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

галогена,

циано,

гидроксила,

ацетиленила,

C₁-C₄ алкокси,

-NH(C₁-C₄ алкила),

-N(C₁-C₄ алкила)₂,

-SC₁-C₄ алкила,

-S(O)C₁-C₄ алкила,

-SO₂C₁-C₄ алкила,

-C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, и

-C(O)NH-C₁-C₆ галогеналкила,

C₃-C₆ циклоалкила;

5–6-членного гетероарила; и

фенила, необязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

галогена,

C₁-C₄ алкила,

циано и

гидроксила; и

и любой атом S в 4–7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензо-конденсированном 4–7-членном гетероциклоалкиле замещен 1 или 2 атомом(-ами) кислорода;

или его соли.

(as) Один вариант реализации относится к варианту реализации (ag), где W представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из

-C(O)NH-C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

галогена,

циано,

гидроксила,

C₁-C₄ алкокси,

C₃-C₆ циклоалкила и

-NH₂;

-C(O)NH-C₁-C₆ цианоалкила, необязательно замещенного 1–3 атомами галогена,

-C(O)NH-C₁-C₆ галогеналкила и

-C(O)-4–7-членного гетероциклоалкила, присоединенного через атом азота и необязательно содержащего 1 или 2 других гетероатома, выбранных из группы O, S, N, причем атомы углерода 4–7-членного гетероциклоалкила необязательно замещены 1–4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

галогена,

циано,

нитро,

гидроксила,

оксо,

-NH₂,

C₁-C₇ аминокарбонила,

C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

галогена,

циано,

гидроксила,

ацетиленила,

оксо,

C₁-C₄ алкокси,
 -NH₂,
 C₁-C₇ аминокарбонила,
 -NH(C₁-C₄ алкила),
 -N(C₁-C₄ алкила)₂,
 -SC₁-C₄ алкила,
 -S(O)C₁-C₄ алкила,
 -SO₂C₁-C₄ алкила,
 -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, и
 -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, и

C₃-C₆ циклоалкила;

и любой другой атом N в 4–7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из

водорода,

-NH₂,

C₁-C₇ аминокарбонила,

-SO₂C₁-C₄ алкила,

-SO₂C₁-C₄ галогеналкила,

C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

галогена,

циано,

гидроксила,

ацетиленила,

C₁-C₄ алкокси,

-NH(C₁-C₄ алкила),

-N(C₁-C₄ алкила)₂,

-SC₁-C₄ алкила,

-S(O)C₁-C₄ алкила,

-SO₂C₁-C₄ алкила,

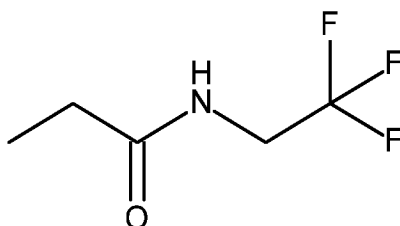
-C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила,

-C(O)NH-C₁-C₆ алкила,

-C(O)NH-C₁-C₆ галогеналкила,

или его соли.

(at) Один вариант реализации относится к варианту реализации (as), где W представляет собой



или его соли.

(au) один вариант реализации относится к варианту реализации (aq), где W представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный $-C(O)NH-C_3-C_6$ циклоалкилом, необязательно замещенным 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, циано и C_1-C_4 алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, C_1-C_4 алкокси и $-NH_2$; или его соли.

(av) Один вариант реализации относится к варианту реализации (aq), где W представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный $-C(O)NH-C_1-C_6$ алкилом, необязательно замещенным 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

галогена,

циано,

гидроксила,

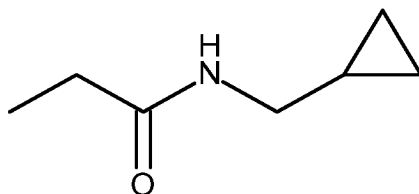
C_1-C_4 алкокси,

C_3-C_6 циклоалкила и

$-NH_2$;

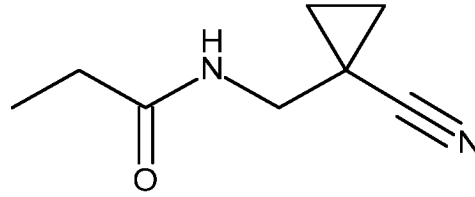
или его соли.

(av1) Один вариант реализации относится к варианту реализации (av), где W представляет собой



или его соли.

(av2) Один вариант реализации относится к варианту реализации (av), где W представляет собой



или его соли.

(aw) Один вариант реализации относится к варианту реализации (aq), где W представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный 5–10-членным гетероарилом, содержащим 1 или 2 гетероатома, выбранные из группы O, S, B, и N, и при этом атомы углерода 5–10-членного гетероарила необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆ алкила; C₃-C₆ циклоалкила, C₁-C₄ галогеналкила, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂ и -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила; и любой атом B в гетероариле замещен гидроксилом, и любой атом N в гетероариле, если позволяет валентность, необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, оксо, C₃-C₆ циклоалкила, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, и любой атом S в гетероариле замещен 1 или 2 атомами(-ами) кислорода; или его соли.

(aw1) Один вариант реализации относится к варианту реализации (aq), где W представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный пиридином, необязательно замещенным 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆ алкила; C₃-C₆ циклоалкила, C₁-C₄ галогеналкила, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂ и -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила; или его соли.

(aw2) Один вариант реализации относится к варианту реализации (aq), где W представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный триазолом, необязательно замещенным 1, 2

или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆ алкила; C₃-C₆ циклоалкила, C₁-C₄ галогеналкила, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂ и -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила; или его соли.

(ax) Один вариант реализации относится к варианту реализации (aq), где W представляет собой 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы O, S, N, причем гетероциклоалкил необязательно является бензо-конденсированным, и при этом атомы углерода 4–7-членного гетероциклоалкила или необязательно бензо-конденсированного 4–7-членного гетероциклоалкила необязательно замещены 1–4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

галогена,

циано,

нитро,

гидроксила,

оксо,

C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

галогена,

циано, гидроксила,

ацетиленила,

оксо,

C₁-C₄ алкокси,

C₃-C₆ циклоалкила,

-NH₂,

C₁-C₇ аминокарбонила,

-NH(C₁-C₄ алкила),

-N(C₁-C₄ алкила)₂,

-SC₁-C₄ алкила,

-S(O)C₁-C₄ алкила,

-SO₂C₁-C₄ алкила,

-C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила,

-C(O)NH-C₁-C₆ алкила,

и

-C(O)NH-C₁-C₆ галогеналкила; и

и любой атом N в 4–7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензо-конденсированном 4–7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из

водорода,

-NH₂,C₁-C₇ аминокарбонила,-SO₂C₁-C₄ алкила,-SO₂C₁-C₄ галогеналкила,-C(O)-NH₂,

C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

галогена,

циано,

гидроксила,

ацетиленила,

C₁-C₄ алкокси,C₃-C₆ циклоалкила,-NH(C₁-C₄ алкила),-N(C₁-C₄ алкила)₂,-SC₁-C₄ алкила,-S(O)C₁-C₄ алкила,-SO₂C₁-C₄ алкила,-C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, и-C(O)NH-C₁-C₆ галогеналкила,C₃-C₆ циклоалкила;

5–6-членного гетероарила; и

фенила, необязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

галогена,

C₁-C₄ алкила,

циано и

гидроксила; и

любой атом S в 4–7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензо-конденсированном 4–7-членном гетероциклоалкиле замещен 1 или 2 атомом(-ами) кислорода;

или его соли.

(ax1) Один вариант реализации относится к варианту реализации (ax), где W представляет собой 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы O, S, N, и выбран из группы, состоящей из пирролила, азетидинила, 2-оксоазетидинила, изоксазолидинила, 2,6-дiazаспиро[3.3]гептанила и 1,6-дiazаспиро[3.3]гептанила, причем атомы углерода 4–7-членного гетероциклоалкила необязательно замещены 1–4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

галогена,

циано,

нитро,

гидроксила,

оксо,

C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

галогена,

циано, гидроксила,

ацетиленила,

оксо,

C₁-C₄ алкокси,

C₃-C₆ циклоалкила,

-NH₂,

C₁-C₇ аминокарбонила,

-NH(C₁-C₄ алкила),

-N(C₁-C₄ алкила)₂,

-SC₁-C₄ алкила,

-S(O)C₁-C₄ алкила,

-SO₂C₁-C₄ алкила,

-C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила,

-C(O)NH-C₁-C₆ алкила,

и

-C(O)NH-C₁-C₆ галогеналкила,

и любой атом N в 4–7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из

водорода,

-SO₂C₁-C₄ алкила,

-SO₂C₁-C₄ галогеналкила,

-C(O)-NH₂,

C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

галогена,

циано,

гидроксила,

ацетиленила,

C₁-C₄ алкокси,

C₃-C₆ циклоалкила,

-NH(C₁-C₄ алкила),

-N(C₁-C₄ алкила)₂,

-SC₁-C₄ алкила,

-S(O)C₁-C₄ алкила,

-SO₂C₁-C₄ алкила,

-C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, и

-C(O)NH-C₁-C₆ галогеналкила; и

C₃-C₆ циклоалкила;

или его соли.

(ay) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (ax) и (ax1), где атомы углерода 4–7-членного гетероциклоалкила необязательно замещены 1–2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и C₁-C₄ алкила,

и любой атом N в 4–7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен водородом и C₁-C₄ алкилом, необязательно замещенным 1–3 атомами галогена, циано-группами, ацетиленилами или C₃-C₆ циклоалкилами; или его соли.

(az) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (ax), (ax1) и (ay), где атомы углерода 4–7-членного гетероциклоалкила замещены 1 оксо-группой, и любой атом N в 4–7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен C₁-C₄ алкилом, замещенным 1 циано-группой; или его соли.

(ba) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (ax), (ax1) и (ay), где атомы углерода 4–7-членного гетероциклоалкила замещены 1 оксо-группой, и любой

атом N в 4–7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен C₁-C₄ алкилом, замещенным 1–3 атомами галогена; или его соли.

(bb) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (ax), (ax1) и (ay), где атомы углерода 4–7-членного гетероциклоалкила замещены 1 оксо-группой, и любой атом N в 4–7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен C₁-C₄ алкилом, замещенным 1 C₃-C₆ циклоалкилом; или его соли.

(bc) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (ax), (ax1) и (ay), где любой атом N в 4–7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен C₁-C₄ алкилом, замещенным 1 циано-группой; или его соли.

(bd) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (ax), (ax1) и (ay), где любой атом N в 4–7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен C₁-C₄ алкилом, замещенным 1–3 атомами галогена; или его соли.

(be) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (ax), (ax1) и (ay), где любой атом N в 4–7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен C₁-C₄ алкилом, замещенным 1 C₃-C₆ циклоалкилом; или его соли.

(be1) Один вариант реализации относится к варианту реализации (aq), где W представляет собой C₃-C₆ циклоалкил, необязательно замещенный 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

галогена,

циано,

гидроксила,

оксо,

C₁-C₄ алкокси,

C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–3 группами, выбранными из группы, состоящей из галогена и циано,

C₁-C₄ галогеналкила,

-NH₂,

C₁-C₇ аминокарбонила,

-NH(C₁-C₄ алкила),

-N(C₁-C₄ алкила)₂,

-SC₁-C₄ алкила,

-S(O)C₁-C₄ алкила,

-SO₂C₁-C₄ алкила,

-C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила,

-C(O)NH-C₁-C₆ алкила,

-C(O)NH-C₁-C₆ галогеналкила,
 C₂-C₆ алкенила, необязательно замещенного 1–3 атомами галогена; и
 C₂-C₆ алкинила;
 или его соли.

(bf) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (1), (1.1), (1.2), (d), (d1), (d2), (e), (e1), (e2), (f), (f1), (f2), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r), (s), (t), (u), (v), (w), (x), (y), (z), (aa), (ab), (ac), (ad), (ae), (af), (ag), (ah), (aj), (ak), (ao) и (ap), где Y представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

галогена,

циано,

гидроксила,

оксо,

C₃-C₆ циклоалкила,

C₁-C₄ алкокси,

ацетиленила,

-NH₂,

C₁-C₇ аминокарбонила,

-NH(C₁-C₄ алкила),

-N(C₁-C₄ алкила)₂,

-SC₁-C₄ алкила,

-S(O)C₁-C₄ алкила,

-SO₂C₁-C₄ алкила,

-C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, необязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

галогена,

гидроксила,

циано и

C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

галогена,

циано,

гидроксила,

C₁-C₄ алкокси и

-NH₂,

-C(O)NH-C₁-C₆ алкила,

-C(O)NH-C₁-C₆ цианоалкила, необязательно замещенного 1–3 атомами галогена,

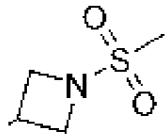
-C(O)NH-C₁-C₆ галогеналкила,

или его соли.

(bg) Один вариант реализации относится к варианту реализации (bf), где Y представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный 1 -SO₂C₁-C₄ алкилом; или его соли.

(bh) Один вариант реализации относится к варианту реализации (bf), где Y представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный 1 группой -SO₂CH₃; или его соли.

(bi) Один вариант реализации относится к варианту реализации (w), где W



представляет собой

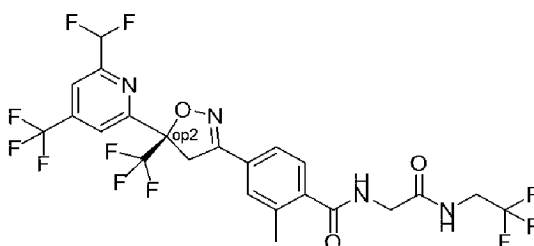
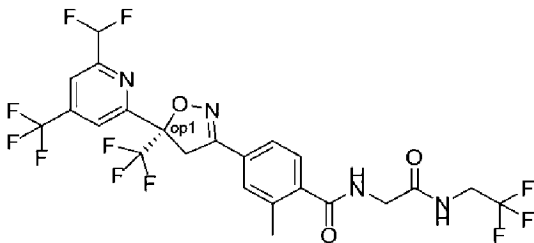
(ха) Другой вариант реализации относится к каждому из приведенных в качестве примера соединений или его соли.

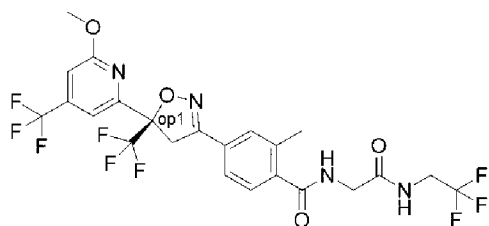
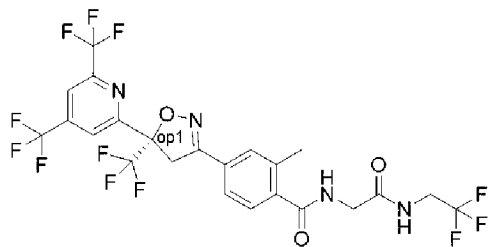
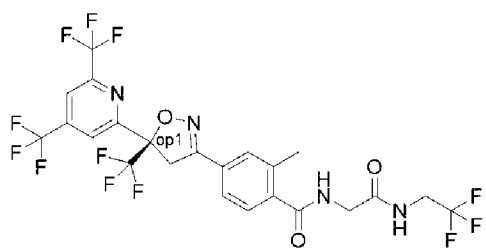
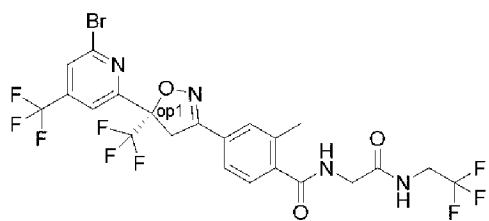
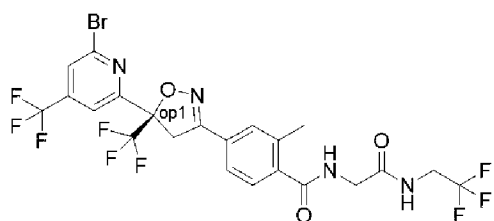
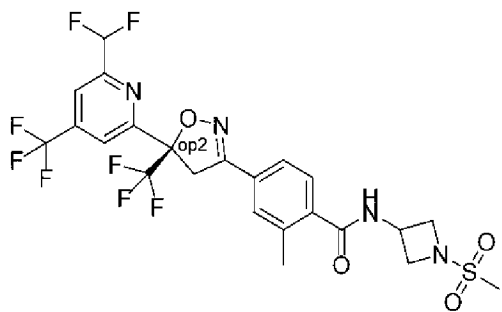
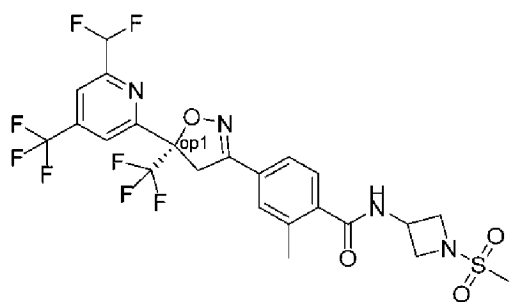
(xb) Другой вариант реализации относится к каждому стереоизомеру каждого приведенного в качестве примера, изображенного или названного соединения или его соли.

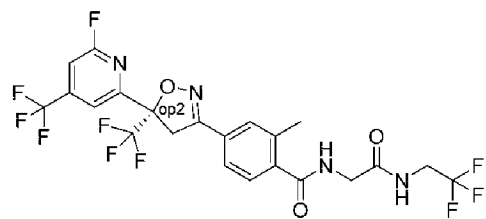
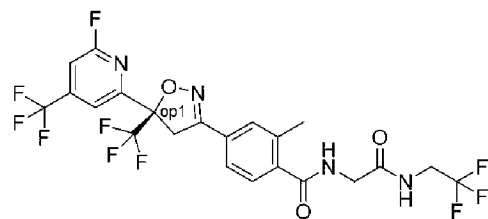
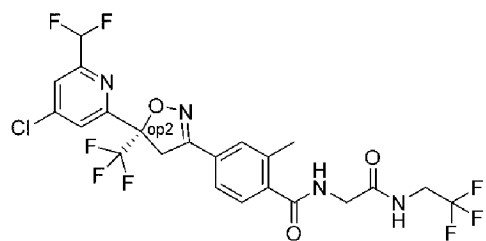
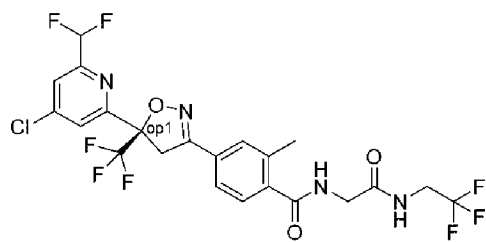
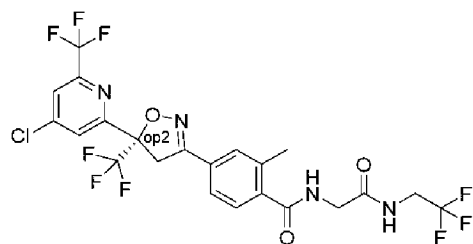
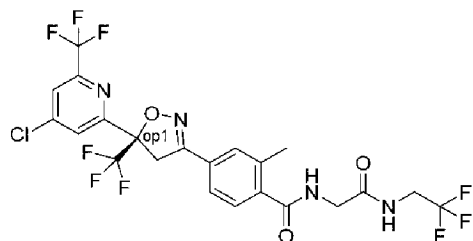
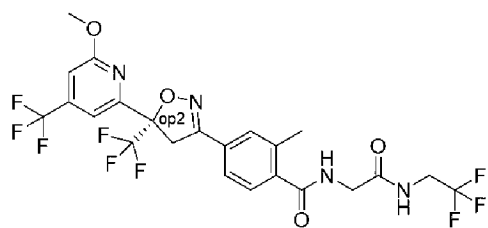
(xc) Другой вариант реализации относится к соли каждого из приведенных в качестве примера соединений.

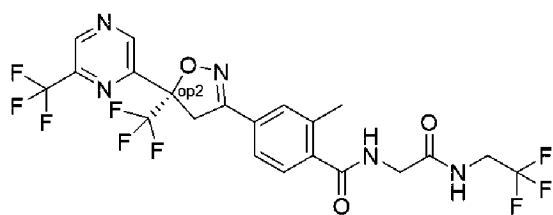
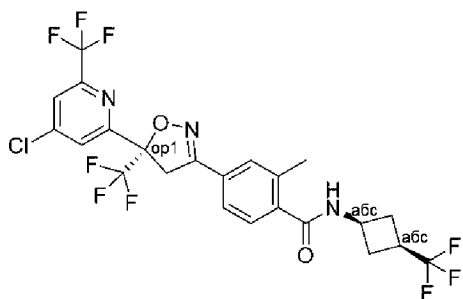
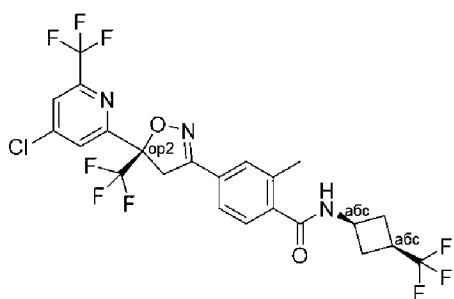
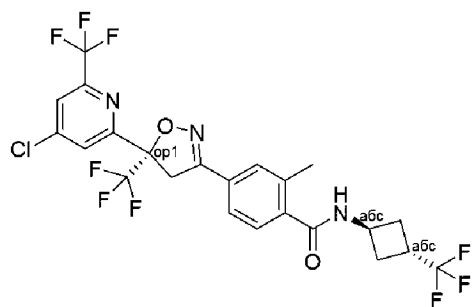
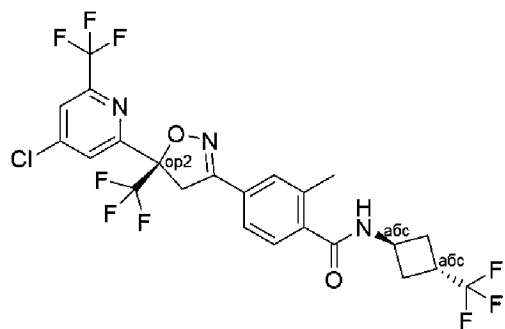
Соединения согласно настоящему изобретению можно получать различными способами, многие из которых уже описаны в данной области техники. Например, см. WO 2005/085216, WO 2007/079162, US 2007/066617, US20130131017, WO 2009/002809, WO 2009/112275, WO 2010/003923, WO 2010/070068, WO 2012/120399, WO 2013/079407 и WO 2021/127188.

Следующие примеры предназначены для иллюстрации, но не ограничения, и они представляют конкретные варианты реализации настоящего изобретения.

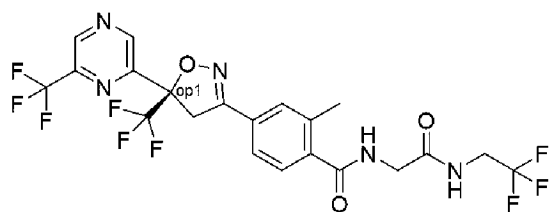






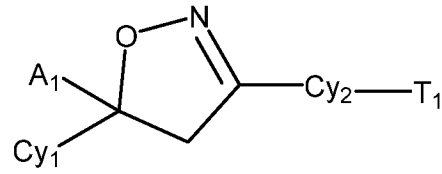


и



и каждый стереоизомер вышеуказанных соединений.

В другом аспекте описаны соединения формулы (II) или их соли

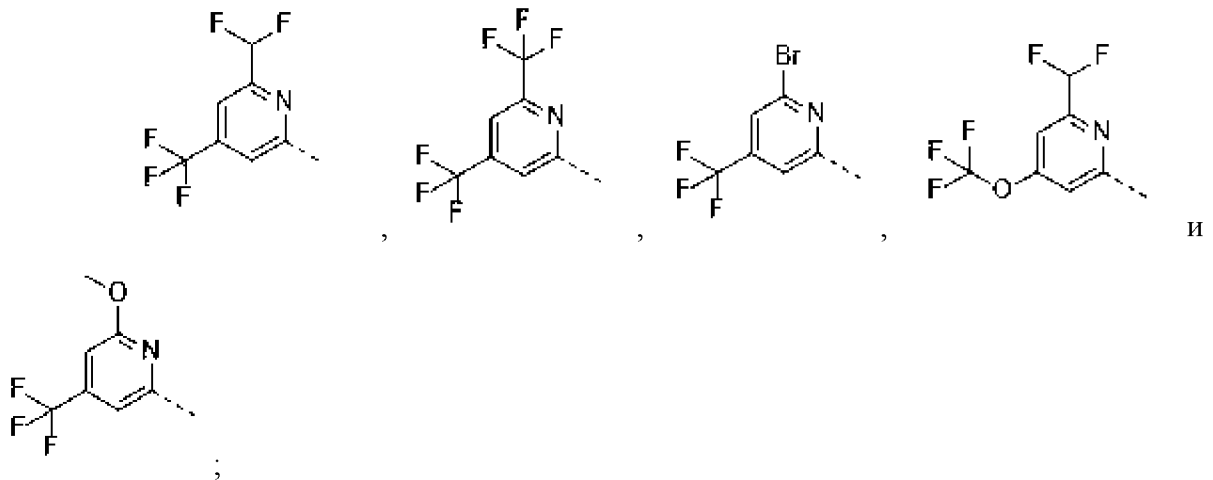


(II),

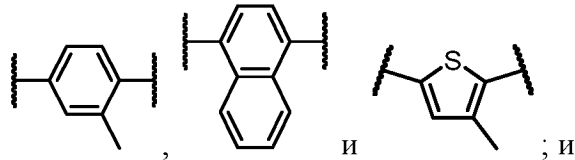
где

A₁ представляет собой -CF₃, -CHF₂, -CH₂F или -CF₂CF₃;

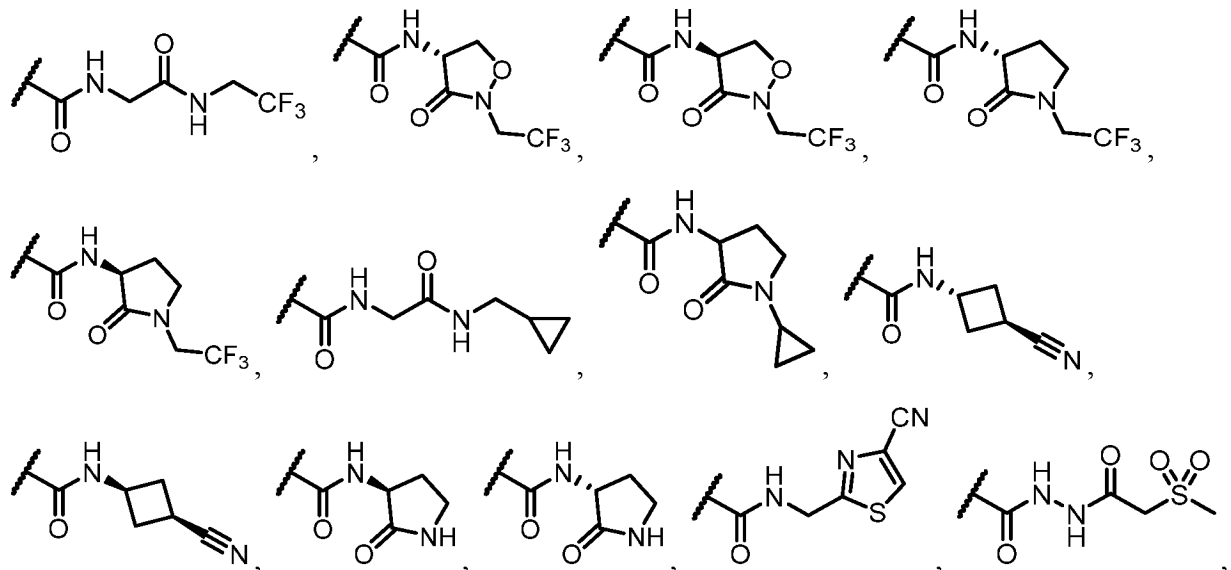
Cy₁ выбран из:

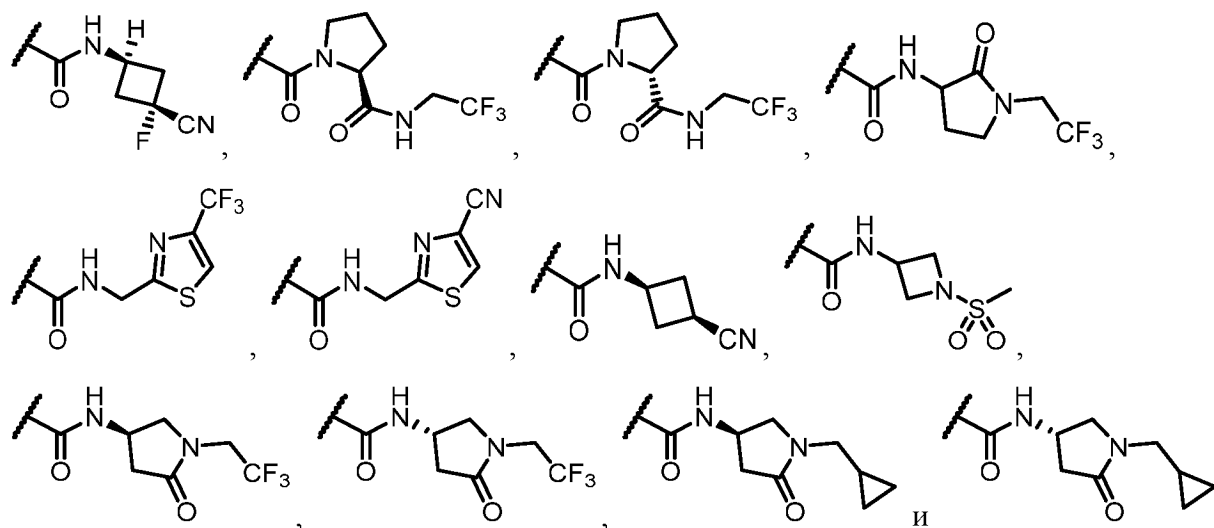


Cy₂ выбран из:

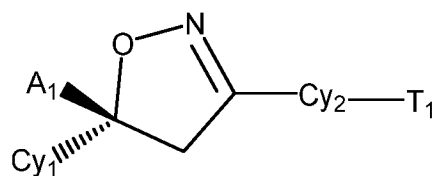


T₁ выбран из:





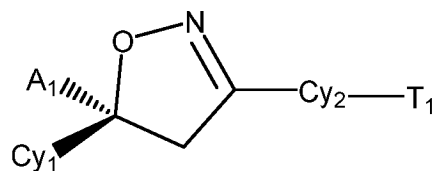
В одном варианте реализации описаны соединения формулы (IIa) или их соли



(IIa),

где A_1 , Cy_1 , Cy_2 и T_1 являются такими, как определено выше.

В одном варианте реализации описаны соединения формулы (IIb) или их соли



(IIb),

где A_1 , Cy_1 , Cy_2 и T_1 являются такими, как определено выше.

Дополнительные варианты реализации настоящего изобретения представлены ниже:

(2) Один вариант реализации относится к соединению формулы (II) или его соли.

(2a) Один вариант реализации относится к соединению формулы (IIa) или его соли.

(2b) Один вариант реализации относится к соединению формулы (IIb) или его соли.

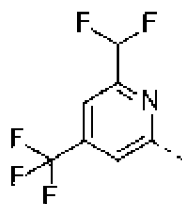
(2c) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (2), (2a) и (2b), где A_1 представляет собой $-CF_3$.

(2d) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (2), (2a) и (2b), где A_1 представляет собой $-CHF_2$.

(2e) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (2), (2a) и (2b), где A_1 представляет собой $-CH_2F$.

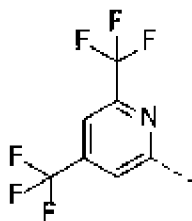
(2f) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (2), (2a) и (2b), где A_1 представляет собой $-CF_2CF_3$.

(2g) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (2), (2a), (2b), (2c),



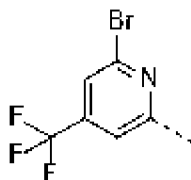
(2d), (2e) и (2f), где Su_1 представляет собой

(2h) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (2), (2a), (2b), (2c),



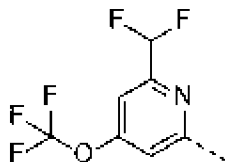
(2d), (2e) и (2f), где Su_1 представляет собой

(2i) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (2), (2a), (2b), (2c),



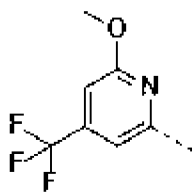
(2d), (2e) и (2f), где Su_1 представляет собой

(2j) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (2), (2a), (2b), (2c),



(2d), (2e) и (2f), где Su_1 представляет собой

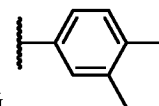
(2k) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (2), (2a), (2b), (2c),



(2d), (2e) и (2f), где Su_1 представляет собой

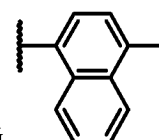
(2l) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (2), (2a), (2b), (2c),

(2d), (2e), (2f), (2g), (2h), (2i), (2j) и (2k), где Su_2 представляет собой

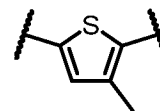


(2m) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (2), (2a), (2b), (2c),

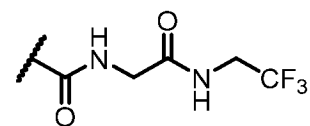
(2d), (2e), (2f), (2g), (2h), (2i), (2j) и (2k), где Su_2 представляет собой



(2n) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (2), (2a), (2b), (2c),

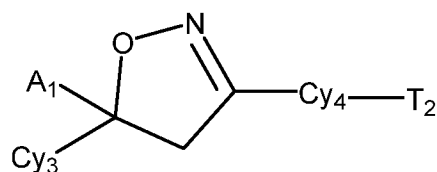


(2d), (2e), (2f), (2g), (2h), (2i), (2j) и (2k), где Cy_2 представляет собой



(2o) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (2), (2a), (2b), (2c), (2d), (2e), (2f), (2g), (2h), (2i), (2j), (2k), (2l), (2m) и (2n), где T_1 представляет собой

В другом аспекте описаны соединения формулы (III) или их соли

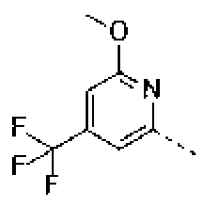
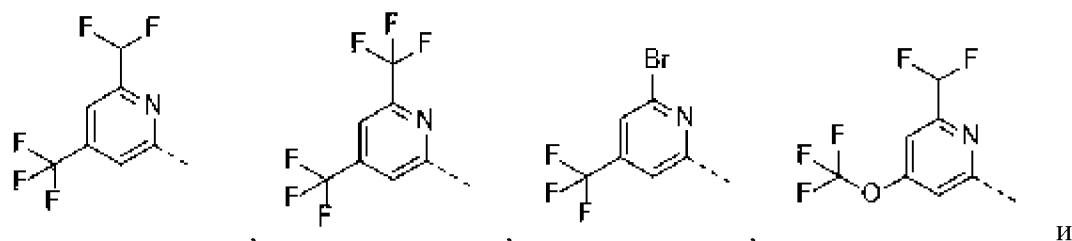


(III),

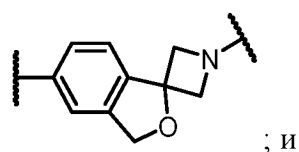
где

A_1 представляет собой $-CF_3$ или $-CHF_2$;

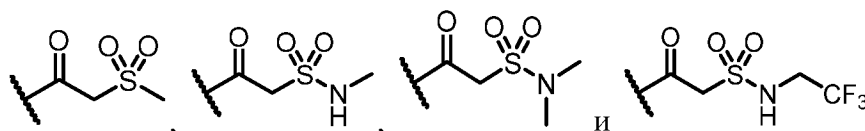
Cy_2 выбран из:



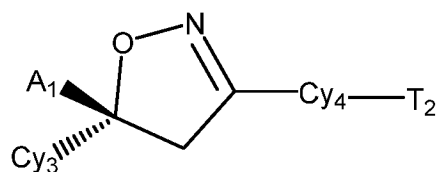
Cy_4 представляет собой:



T_2 выбран из:



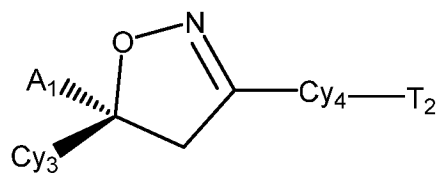
В одном варианте реализации описаны соединения формулы (IIIa) или их соли



(IIIa),

где A_1 , Cy_3 , Cy_4 и T_2 являются такими, как определено выше.

В одном варианте реализации описаны соединения формулы (IIIb) или их соли



(IIIb),

где A_1 , Cy_3 , Cy_4 и T_2 являются такими, как определено выше.

Дополнительные варианты реализации настоящего изобретения представлены ниже:

(3) Один вариант реализации относится к соединениям формулы (III) или их соли.

(3a) Один вариант реализации относится к соединению формулы (IIIa) или его соли.

(3b) Один вариант реализации относится к соединению формулы (IIIb) или его соли.

(3c) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (3), (3a) и (3b), где

A_1 представляет собой $-CF_3$.

(3d) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (3), (3a) и (3b), где

A_1 представляет собой $-CHF_2$.

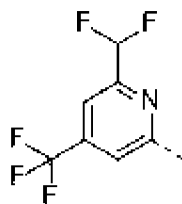
(3e) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (3), (3a) и (3b), где

A_1 представляет собой $-CH_2F$.

(3f) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (3), (3a) и (3b), где

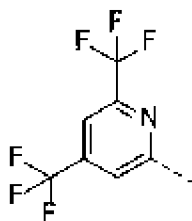
A_1 представляет собой $-CF_2CF_3$.

(3g) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (3), (3a), (3b), (3c),



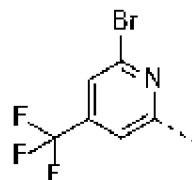
(3d), (3e) и (3f), где Cy_3 представляет собой

(3h) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (3), (3a), (3b), (3c),



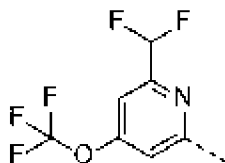
(3d), (3e) и (3f), где Су₃ представляет собой

(3i) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (3), (3a), (3b), (3c),



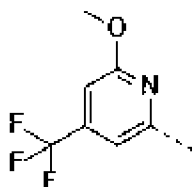
(3d), (3e) и (3f), где Су₃ представляет собой

(3j) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (3), (3a), (3b), (3c),



(3d), (3e) и (3f), где Су₃ представляет собой

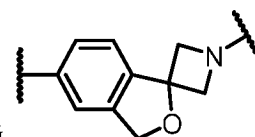
(3k) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (3), (3a), (3b), (3c),



(3d), (3e) и (3f), где Су₃ представляет собой

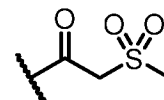
(3l) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (3), (3a), (3b), (3c),

(3d), (3e), (3f), (3g), (3h), (3i), (3j) и (3k), где Су₄ представляет собой



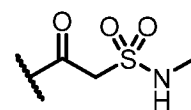
(3m) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (3), (3a), (3b), (3c),

(3d), (3e), (3f), (3g), (3h), (3i), (3j), (3k) и (3l), где Т₂ представляет собой

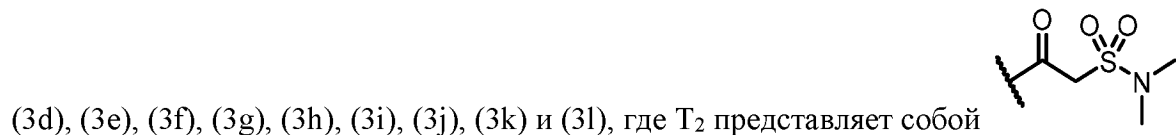


(3n) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (3), (3a), (3b), (3c),

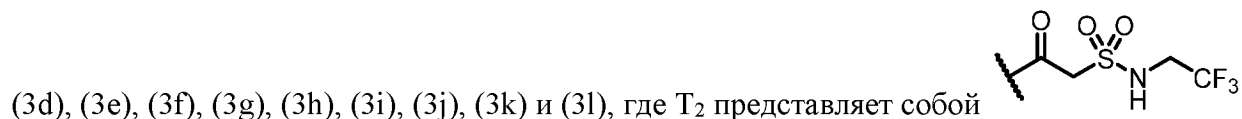
(3d), (3e), (3f), (3g), (3h), (3i), (3j), (3k) и (3l), где Т₂ представляет собой



(3o) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (3), (3a), (3b), (3c),



(3p) Один вариант реализации относится к вариантам реализации (3), (3a), (3b), (3c),



Следующие примеры предназначены для иллюстрации, но не ограничения, и они представляют конкретные варианты реализации настоящего изобретения.

Анализы проводили с применением системы жидкостной хроматографии (ЖХ), подключенной к детектору квадрупольного масс-спектрометра (МС). Запись данных УФ (DAD) проводили в диапазоне сканирования 200–400 нм.

ЖХ-МС, аналитический способ А:

Прибор: Система Waters Acquity UPLC LC — детектор Waters SQ 2; колонка: Acquity UPLC BEH C18 длиной 50 мм, с внутренним диаметром 2,1 мм и размером частиц 1,7 мкм; элюент А: вода с 0,1% муравьиной кислоты, элюент В: CH₃CN.

ЖХ-МС, аналитический способ В:

Прибор: SHIMADZU LCMS – UFLC 20-AD – LCMS 2020 с МС-детектором; колонка: Kinetex EVO C18 2,6 мкм, 50 x 3,0 мм; элюент А: вода/6,5 мМ NH₄HCO₃, элюент В: CH₃CN.

ЖХ-МС, аналитический способ С:

Прибор: SHIMADZU LCMS – UFLC 20-AD – LCMS 2020 с МС-детектором; колонка: CORTECS C18 2,7 мкм, 50 x 2,1 мм; элюент А: вода + 0,1% об. муравьиной кислоты, элюент В: CH₃CN + 0,10% об. муравьиной кислоты.

ЖХ-МС, аналитический способ D:

Прибор: SHIMADZU LCMS – UFLC 20-AD – LCMS 2020 с МС-детектором; колонка: Kinetex EVO C18 2,6 мкм, 50 x 3,0 мм; элюент А: вода + 0,05% об. NH₄HCO₃, элюент В: CH₃CN.

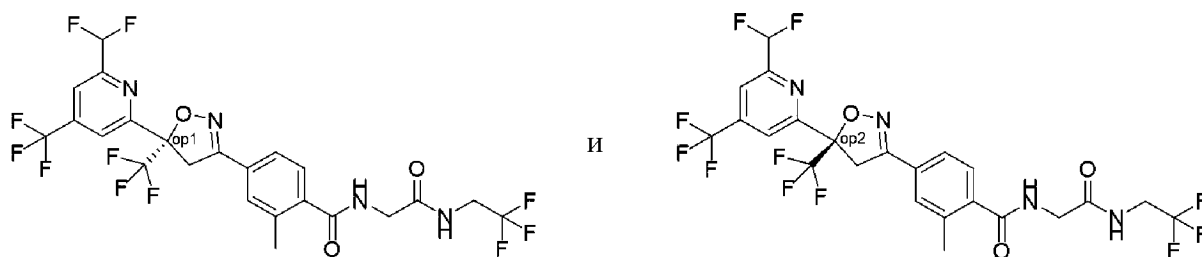
В данном контексте: водн. относится к водному, ш относится к широкому, CH₃CN относится к ацетонитрилу, д относится к дублету, дд относится к дублету дублетов, ДХМ относится к дихлорметану, DIPEA относится к N-диизопропилэтиламину, ДМФА относится к N,N-диметилформамиду, ДМСО относится к диметилсульфоксиду, э.и.: относится к энантиомерному избытку, ИЭР относится к ионизации электрораспылением, EtOAc относится к этилацетату, ч относится к часу(-ам), HATU относится к гексафторфосфату

1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксида, ВЭЖХ относится к высокоэффективной жидкостной хроматографии, iPrOH относится к изопропанолу, J относится к константе связывания, ЖХМС относится к жидкостной хроматомасс-спектрометрии, *m/z* относится к отношению массы к заряду, М относится к молярности, м относится к мультиплету, MeOH относится к метанолу, мин относится к минутам, NaHCO₃ относится к бикарбонату натрия, Na₂CO₃ относится к карбонату натрия, NEt₃ относится к триэтиламину, ЯМР относится к ядерному магнитному резонансу, к относится к квартету, квинт. относится к квинтету, комн. т-ра относится к комнатной температуре, R_t относится к времени удерживания, с относится к синглету, насыщ. относится к насыщенному, Т относится к температуре, т относится к триплету, тд относится к триплету дублетов, ТГФ относится к тетрагидрофурану, мас. относится к массе, и δ относится к химическому сдвигу.

rel-(*R*)-4-(5-(6-(Дифторметил)-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)бензамид
(пример 1.1)

и

rel-(*S*)-4-(5-(6-(Дифторметил)-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)бензамид
(пример 1.2)



В атмосфере азота добавляли Pd(dppf)Cl₂ (4,55 г, 6,22 ммоль) и NEt₃ (28,0 мл, 187 ммоль) в дегазированный раствор 2-бром-4-(трифторметил)пиридина (14,0 г, 62,2 ммоль) в

MeOH (200 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при 80 °С в атмосфере газообразного СО (150 фунтов/кв. дюйм (1034 кПа)). После завершения реакции смесь фильтровали через Celite® и выпаривали растворитель при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10% EtOAc в гексанах) с получением метил-4-(трифторметил)пиколината. ЖХ-МС: $m/z = 205,9 [M+H]^+$.

В перемешиваемый раствор метил-4-(трифторметил)пиколината (11,0 г, 53,6 ммоль) в CHCl₃ (120 мл) добавляли mCPBA (27,7 г, 161 ммоль) и нагревали полученную смесь при 60 °С в течение 16 часов. После завершения реакции оставляли смесь остывать до комнатной температуры и разбавляли ДХМ, и фильтровали через Celite®. Фильтрат промывали насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ (3х). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0–15% EtOAc/петролейный эфир) с получением требуемого продукта в виде желтоватого маслянистого вещества. ЖХ-МС: $m/z = 222,1 [M+H]^+$.

Раствор 2-(метоксикарбонил)-4-(трифторметил)пиридин-1-оксида (8,00 г, 36,2 ммоль) в POCl₃ (80 мл) нагревали при 90 °С в течение 2 часов. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли ледяную воду и экстрагировали смесь EtOAc (3х). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0–15% EtOAc/петролейный эфир) с получением метил-6-хлор-4-(трифторметил)пиколината в виде желтоватого твердого вещества. ЖХ-МС: $m/z = 239,9 [M+H]^+$.

В перемешиваемый раствор метил-6-хлор-4-(трифторметил)пиколината (5,90 г, 24,6 ммоль) в MeOH (8 мл) добавляли NaOMe (64,0 мг, 1,23 ммоль) при 0 °С. Затем добавляли NaBH₄ (1,86 г, 49,3 ммоль) и полученную реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции смесь концентрировали в вакууме. Добавляли ДХМ и фильтровали раствор. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (6-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)метанола. Продукт использовали на следующей стадии синтеза без дополнительной очистки. ЖХ-МС: $m/z = 212,1 [M+H]^+$.

При 0 °С, на ледяной бане в раствор (6-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)метанола (5,6 г, 26,5 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (22,5 г, 53,1 ммоль). Полученную реакцию смесь перемешивали в течение 2 часов, после чего оставляли ее нагреваться до комнатной температуры. Растворители выпаривали при

пониженном давлении и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10% EtOAc в гексанах) с получением 6-хлор-4-(трифторметил)пиколинальдегида. ЖХ-МС: $m/z = 209,9$ $[M+H]^+$.

В перемешиваемый раствор 6-хлор-4-(трифторметил)пиколинальдегида (2,80 г, 13,4 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли DAST (7,8 г, 20,0 ммоль) при 0 °С. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. По истечении указанного времени гасили реакцию, добавляя ледяную воду, и экстрагировали полученный водный слой ДХМ (2х). Растворитель выпаривали в вакууме с получением требуемого продукта. 2-Хлор-6-(дифторметил)-4-(трифторметил)пиридин использовали на следующей стадии синтеза без дополнительной очистки.

В атмосфере азота добавляли Cs₂CO₃ (6,30 г, 194 ммоль) в дегазированный раствор 2-хлор-6-(дифторметил)-4-(трифторметил)пиридина (1,50 г, 6,47 ммоль) в ТГФ (10 мл) и воде (5 мл). Затем добавляли Pd(OAc)₂ (217 мг, 323 мкмоль), PPh₃ (203 мг, 777 мкмоль) и трифтор(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)борат калия (1,96 г, 9,71 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 80 °С в течение 16 часов. По истечении указанного времени разбавляли смесь водой и экстрагировали Et₂O (3х). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0–3% EtOAc/петролейный эфир) с получением 2-(дифторметил)-4-(трифторметил)-6-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)пиридина в виде коричневатого маслянистого вещества.

В перемешиваемый раствор метил-4-((гидроксиимино)метил)-2-метилбензоата (334 мг, 1,73 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли NCS (275 мг, 2,06 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 40 °С в течение 10 минут. По истечении указанного времени охлаждали смесь до 0 °С на ледяной бане. Затем добавляли 2-(дифторметил)-4-(трифторметил)-6-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)пиридин (600 мг, 2,06 ммоль) в ДМФА (3,0 мл) и NEt₃ (417 мг, 4,12 ммоль) и оставляли полученную реакционную смесь перемешиваться в течение 16 часов при комнатной температуре. Затем разбавляли смесь водой и экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0–5% EtOAc/петролейный эфир) с получением метил-4-(5-(6-(дифторметил)-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метилбензоата. ЖХ-МС: $m/z = 483,1$ $[M+H]^+$.

Смесь метил-4-(5-(6-(дифторметил)-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метилбензоата (200 мг, 0,414 ммоль) и LiOH·H₂O (520 мг, 1,24 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (2 мл) нагревали при 90 °С в течение

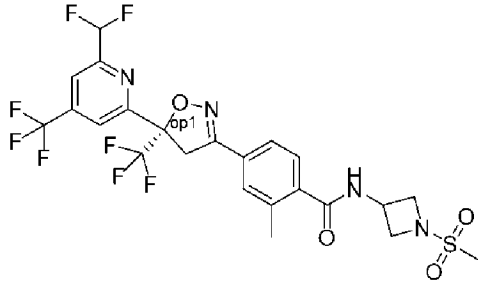
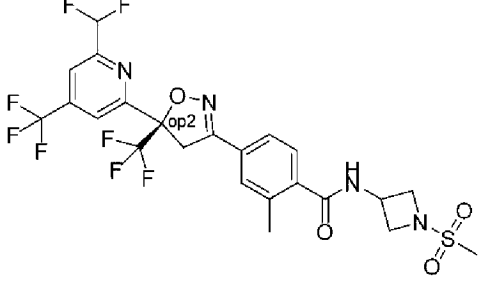
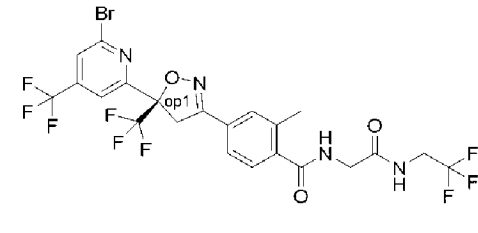
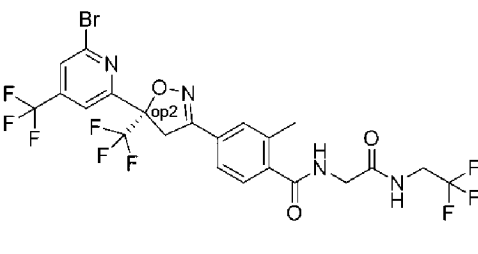
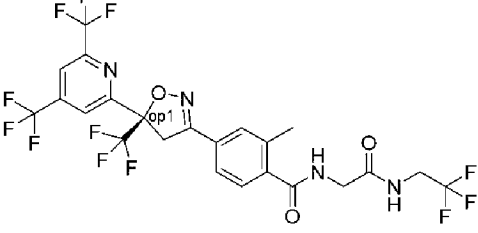
6 часов. Реакционную смесь гасили, добавляя водный раствор HCl (1 M). Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме. Требуемый продукт, 4-(5-(6-(дифторметил)-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метилбензойную кислоту, получали в виде желтоватого твердого вещества и использовали на следующей стадии синтеза без дополнительной очистки. ЖХ-МС: $m/z = 469,1 [M+H]^+$.

В перемешиваемый раствор соединения 4-(5-(6-(дифторметил)-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метилбензойной кислоты (130 мг, 277 мкмоль), 2-амино-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамида (80,1 мг, 416 мкмоль) и NATU (158 мг, 416 мкмоль) в ДМФА (4 мл) добавляли DIPEA (107 мл, 832 мкмоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили, добавляя воду, и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0–10% EtOAc/петролейный эфир) с получением рацемического 4-(5-(6-(дифторметил)-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)бензамида в виде бесцветного твердого вещества. ЖХ-МС (способ А) $R_t = 2,22$ мин, $m/z = 607,4 [M+H]^+$. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ 8,61 (т, J = 6,0 Гц, с Н), 8,26 (s, 1 Н), 8,18 (с, 1 Н), 7,68–7,62 (м, 2 Н), 7,49 (д, J = 8,0 Гц, 1 Н), 7,16 (т, J = 54 Гц, 1 Н), 4,50 (д, J = 18 Гц, 1 Н), 4,35 (д, J = 18 Гц, 1 Н), 4,00–4,87 (м, 4 Н), 2,39 (с, 3 Н).

Два энантиомера разделяли с помощью СЖХ. Разделение проводили на CHIRALPAK-AD-H с размерами колонки 250 мм × 30 мм (5 мкм), скорость потока 100 г/мин, и используя подвижную фазу на основе CO₂ с 10% iPrOH, содержащим 0,2% N,N-диметиламина в качестве добавки, с получением примера 1.1: rel-(R)-4-(5-(6-(дифторметил)-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)бензамида, и примера 1.2: rel-(S)-4-(5-(6-(дифторметил)-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)бензамида.

Альтернативная схема синтеза для получения примеров 1.1 и 1.2 представлена на Фиг. 1.

Аналогичным образом получали следующие соединения, используя методику из примеров 1.1 и 1.2:

При мер	Название	Структура
1.3	rel-(<i>R</i>)-4-(5-(6-(дифторметил)-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)бензамид	
1.4	rel-(<i>S</i>)-4-(5-(6-(дифторметил)-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)бензамид	
1.5	rel-(<i>R</i>)-4-(5-(6-бром-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)бензамид	
1.6	rel-(<i>S</i>)-4-(5-(6-бром-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)бензамид	
1.7	rel-(<i>R</i>)-4-(5-(4,6-бис(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)бензамид	

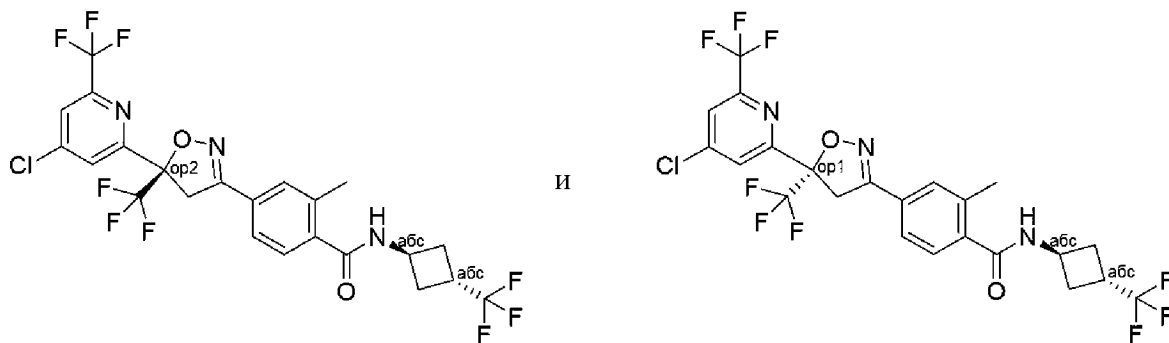
1.8	rel-(<i>S</i>)-4-(5-(4,6- бис(трифторметил)пиридин-2-ил)-5- (трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3- ил)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2- трифторэтил)амино)этил)бензамид	
1.9	rel-(<i>R</i>)-4-(5-(6-метокси-4- (трифторметил)пиридин-2-ил)-5- (трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3- ил)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2- трифторэтил)амино)этил)бензамид	
1.10	rel-(<i>S</i>)-4-(5-(6-метокси-4- (трифторметил)пиридин-2-ил)-5- (трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3- ил)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2- трифторэтил)амино)этил)бензамид	
1.11	rel-(<i>R</i>)-4-(5-(4-хлор-6- (трифторметил)пиридин-2-ил)-5- (трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3- ил)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2- трифторэтил)амино)этил)бензамид	
1.12	rel-(<i>S</i>)-4-(5-(4-хлор-6- (трифторметил)пиридин-2-ил)-5- (трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3- ил)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2- трифторэтил)амино)этил)бензамид	
1.13	rel-(<i>R</i>)-4-(5-(4-хлор-6- (дифторметил)пиридин-2-ил)-5- (трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3- ил)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2- трифторэтил)амино)этил)бензамид	

1.14	rel-(S)-4-(5-(4-хлор-6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)бензамид	
1.15	rel-(R)-4-(5-(6-фтор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)бензамид	
1.16	rel-(S)-4-(5-(6-фтор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)бензамид	

4-((R*)-5-(4-хлор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-((транс)-3-(трифторметил)циклобутил)бензамид
(пример 2.1)

и

4-((S*)-5-(4-хлор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-((транс)-3-(трифторметил)циклобутил)бензамид
(пример 2.2)



Смесь 2,4-бис(хлоранил)-6-[трис(фторанил)метил]пиридина (2,00 г, 9,26 ммоль), калиевой соли трифтор(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)-14-борана (3,74 г, 18,5 ммоль), Cs₂CO₃ (9,05 г, 27,8 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (672 мг, 926 мкмоль) в ТГФ (15 мл) и воде (6 мл) перемешивали в течение 4 часов в атмосфере азота при 80 °С. После охлаждения до

комнатной температуры добавляли воду и полученную смесь экстрагировали петролейным эфиром. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и использовали непосредственно на следующей стадии. ГХ-МС: $R_t = 2,43$ мин; $m/z = 275$ (M)⁺.

В раствор метил-(E)-4-((гидроксиимино)метил)-2-метилбензоата (2,10 г, 10,9 ммоль) в ДМФА добавляли NCS (1,45 г, 10,9 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляли раствор 4-хлор-2-(трифторметил)-6-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)пиридина в петролейном эфире (10,9 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 минут и затем добавляли NEt_3 (2,20 г, 21,8 ммоль). Через 1 час реакционную смесь выливали в ледяную воду. Осадок собирали, промывали водой и затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0–10% EtOAc в петролейном эфире) с получением метил-4-(5-(4-хлор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метилбензоата в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ C): $R_t = 1,12$ мин; $m/z = 467$ (M+H)⁺.

Раствор метил-4-(5-(4-хлор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метилбензоата (1,00 г, 2,14 ммоль) и LiOH (256,54 мг, 10,71 ммоль) в ТГФ (15 мл) и воде (15 мл) перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Смесь подкисляли с помощью HCl (6 M) до достижения значения pH 3. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 4-(5-(4-хлор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метилбензойной кислоты в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ C): $R_t = 1,01$ мин; $m/z = 451$ (M-H)⁻.

Реакционную смесь рац-4-(5-(4-хлор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метилбензойной кислоты (214 мг, 472 мкмоль), *транс*-3-(трифторметил)циклобутан-1-амин·HCl (83,0 мг, 473 мкмоль), NATU (217 мг, 570 мкмоль) и диизопропилэтиламина (367 мг, 2,84 ммоль, 494 мкл) перемешивали в течение 1,5 часа при комнатной температуре. Полученную смесь выливали в воду и затем экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (PE/EA = 2:1) с получением рацемического 4-(5-(4-хлор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-((транс)-3-(трифторметил)циклобутил)бензамида. ЖХ-МС (способ D): $R_t = 1,42$ мин; $m/z = 574$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆): δ 8,78 (д, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,67–

8,64 (м, 2H), 7,44 (д, 1H), 4,50–4,25 (м, 2H), 3,25–3,05 (м, 2H), 2,49–2,40 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,30–2,20 (м, 2H).

Два энантиомера разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (колонка: CHIRALPAK IE, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (0,5% 2 М NH₃-MeOH), подвижная фаза В: IPA) с получением примера 2.1: 4-((R*)-5-(4-хлор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-((*транс*)-3-(трифторметил)циклобутил)бензамида и примера 2.2: 4-((S*)-5-(4-хлор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-((*транс*)-3-(трифторметил)циклобутил)бензамида.

Аналогичным образом получали следующие соединения, используя методику из примеров 2.1 и 2.2:

При мер	Название	Структура
2.3	4-((R*)-5-(4-хлор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-((<i>цис</i>)-3-(трифторметил)циклобутил)бензамид	
2.4	4-((S*)-5-(4-хлор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-((<i>цис</i>)-3-(трифторметил)циклобутил)бензамид	

rel-(S)-2-метил-N-(2-оксо-2-(((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)-4-(5-трифторметил)-5-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)бензамид

(пример 3.1)

и

rel-(R)-2-метил-N-(2-оксо-2-(((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)-4-(5-трифторметил)-5-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)бензамид

(пример 3.2)

(трифторметил)-5-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)бензойной кислоты в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ-МС (способ С): $R_t = 0,94$ мин; $m/z = 420$ (M+H)⁺.

В раствор 2-метил-4-(5-(трифторметил)-5-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)бензойной кислоты (280 мг, 668 мкмоль) в ДМФА (6 мл) добавляли НАТУ (330 мг, 868 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (345 мг, 2,67 ммоль, 465 мкл) и 2-азанил-N-[2,2,2-трис(фторанил)этил]ацетамид (156 мг, 1,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (PE/EA = 1:2) и препаративной ВЭЖХ с получением рац-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)-4-(5-(трифторметил)-5-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)бензамида. ЖХ-МС (способ D): $R_t = 1,412$ мин; МС (ИЭР+): $m/z = 558$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,39–9,36 (д, 2H), 8,63–8,60 (м, 2H), 7,68–7,66 (д, 2H), 7,50–7,48 (д, 1H), 4,54–4,50 (д, 1H), 4,36–4,31 (д, 1H), 3,99–3,91 (м, 4H), 2,40 (с, 3H).

Два энантиомера разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (колонка: CHIRALPAK IF, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (0,5% 2 М NH₃-MeOH), подвижная фаза В: EtOH) с получением примера 3.1: rel-(S)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)-4-(5-(трифторметил)-5-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)бензамида, и примера 3.2: rel-(R)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)-4-(5-(трифторметил)-5-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)бензамида.

Альтернативная схема синтеза для получения примеров 3.1 и 3.2 представлена на Фиг. 2.

Подробная информация об экспериментах для соединений в представленных таблицах:

Пример	ЖХ-МС	¹ H ЯМР
1.3	ЖХ-МС (способ А) $R_t = 2,22$ мин, $m/z = 601,4$ [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ 9,01 (д, J = 6,8 Гц, 1 H), 8,26 (с, 1 H), 8,18 (с, 1 H), 7,69–7,64 (м, 2 H), 7,49 (д, J = 7,6 Гц, 1 H), 7,16 (т, J = 54 Гц, 1 H), 4,71–4,61 (м, 1 H), 4,50 (д, J = 18 Гц, 1 H), 4,35 (д, J = 18 Гц, 1 H), 4,13 (т, J = 8,0 Гц, 2 H), 3,89 (т, J = 6,4 Гц, 2 H), 3,03 (с, 3 H), 2,38 (с, 3 H).

1.4	ЖХ-МС (способ А) $R_t = 2,22$ мин, $m/z = 601,4$ [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ 9,01 (д, J = 6,8 Гц, 1 Н), 8,26 (с, 1 Н), 8,18 (с, 1 Н), 7,69–7,64 (м, 2 Н), 7,49 (д, J = 7,6 Гц, 1 Н), 7,16 (т, J = 54 Гц, 1 Н), 4,71–4,61 (м, 1 Н), 4,50 (д, J = 18 Гц, 1 Н), 4,35 (д, J = 18 Гц, 1 Н), 4,13 (т, J = 8,0 Гц, 2 Н), 3,89 (т, J = 6,4 Гц, 2 Н), 3,03 (с, 3 Н), 2,38 (с, 3 Н).
1.5	ЖХ-МС (способ С): $R_t = 1,26$ мин; $m/z = 635$ (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 8,63–8,59 (м, 2Н), 8,34 (с, 1Н), 8,00 (с, 1Н), 7,67–7,64 (м, 2Н), 7,49 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 4,48–4,27 (м, 2Н), 4,01–3,89 (м, 4Н), 2,39 (с, 3Н).
1.6	ЖХ-МС (способ С): $R_t = 1,26$ мин; $m/z = 635$ (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 8,63–8,59 (м, 2Н), 8,34 (с, 1Н), 8,00 (с, 1Н), 7,67–7,64 (м, 2Н), 7,49 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 4,48–4,27 (м, 2Н), 4,00–3,89 (м, 4Н), 2,39 (с, 3Н).
1.7	ЖХ-МС (способ С): $R_t = 1,24$ мин; $m/z = 625$ (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц): δ 8,63–8,60 (м, 2Н), 8,55 (с, 1Н), 8,31 (с, 1Н), 7,68–7,65 (м, 2Н), 7,49 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 4,53 (д, J = 18,4 Гц, 1Н), 4,31 (д, J = 18,4 Гц, 1Н), 3,99–3,90 (м, 4Н), 2,39 (с, 3Н).
1.8	ЖХ-МС (способ С): $R_t = 1,24$ мин; $m/z = 625$ (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц): δ 8,63–8,60 (м, 2Н), 8,55 (с, 1Н), 8,31 (с, 1Н), 7,66 (м, 2Н), 7,49 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 4,53 (д, J = 18,4 Гц, 1Н), 4,31 (д, J = 18,4 Гц, 1Н), 3,99–3,90 (м, 4Н), 2,39 (с, 3Н).
1.9	ЖХ-МС (способ В) $R_t = 1,15$ мин, $m/z = 587,0$ [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц) δ 8,62 (т, J=6 Гц, 2 Н), 7,67–7,64 (м, 2 Н), 7,52–7,47 (м, 2 Н), 7,41 (с, 1 Н), 4,38 (с, 2 Н), 4,01–3,91 (м, 7 Н), 2,40 (с, 3 Н).
1.10	ЖХ-МС (способ В) $R_t = 1,18$ мин, $m/z = 587,0$ [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц) δ 8,64 (т, J=6 Гц, 2 Н), 7,67–7,65 (м, 2 Н), 7,52–7,48 (м, 2 Н), 7,41 (с, 1 Н), 4,39 (с, 2 Н), 4,01–3,91 (м, 7 Н), 2,40 (с, 3 Н).
1.11	ЖХ-МС (способ С): $R_t = 1,17$ мин; $m/z = 591$ (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц): δ 8,62 (т, 2Н), 8,34 (с, 1Н), 8,16 (с, 1Н), 7,67–7,64 (м, 2Н), 7,49–7,44 (д, 1Н), 4,50–4,44 (д, 1Н), 4,31–4,24 (д, 1Н), 4,01–3,90 (м, 4Н), 2,39 (с, 3Н).

1.12	ЖХ-МС (способ В): $R_t = 1,31$ мин; $m/z = 591,0$ ($M+H$) ⁺ .	1Н ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 8,642 (т, 2Н), 8,34 (с, 1Н), 8,17 (с, 1Н), 7,67–7,65 (м, 2Н), 7,49 (д, 1Н), 4,50–4,45 (д, 1Н), 4,31–4,26 (д, 1Н), 4,00–3,91 (м, 4Н), 2,39 (с, 3Н).
1.13	ЖХ-МС (способ D): $R_t = 1,37$ мин; $m/z = 573$ ($M+H$) ⁺	1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8,63 (т, 2Н), 8,04 (д, 2Н), 7,66–7,64 (м, 2Н), 7,49 (д, 1Н), 7,05 (т, 1Н), 4,47–4,30 (м, 2Н), 4,00–3,91 (м, 4Н), 2,39 (с, 3Н).
1.14	ЖХ-МС (способ D): $R_t = 1,44$ мин; $m/z = 573$ ($M+H$) ⁺	1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): $\delta = 8,63$ (т, 2Н), 8,03 (д, 2Н), 7,66–7,64 (м, 2Н), 7,49 (д, 1Н), 7,05 (т, 1Н), 4,47–4,30 (м, 2Н), 4,00–3,91 (м, 4Н), 2,39 (с, 3Н).
1.15	ЖХ-МС (способ D): $R_t = 1,70$ мин; $m/z = 575$ ($M+H$) ⁺	1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8,63 (т, 2Н), 7,97 (д, 2Н), 7,66–7,64 (м, 2Н), 7,49 (д, 1Н), 4,46–4,28 (м, 2Н), 3,97–3,91 (м, 4Н), 2,39 (с, 3Н).
1.16	ЖХ-МС (способ D): $R_t = 1,71$ мин; $m/z = 575$ ($M+H$) ⁺	1Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8,62 (т, 2Н), 7,97 (д, 2Н), 7,66–7,63 (м, 2Н), 7,48 (д, 1Н), 4,46–4,26 (м, 2Н), 3,97–3,90 (м, 4Н), 2,39 (с, 3Н).
2.3	ЖХ-МС (способ D): $R_t = 1,40$ мин; $m/z = 574$ ($M+H$) ⁺	1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>D</i> ₆): δ 8,73 (д, 1Н), 8,35 (с, 1Н), 8,16 (с, 1Н), 7,66–7,63 (м, 2Н), 7,42 (д, 1Н), 4,50–4,22 (м, 2Н), 3,30–3,18 (м, 2Н), 2,45–2,38 (м, 2Н), 2,35 (с, 3Н), 2,14–2,10 (м, 2Н).
2.4	ЖХ-МС (способ D): $R_t = 1,40$ мин; $m/z = 574$ ($M+H$) ⁺	1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>D</i> ₆): δ 8,74 (д, 1Н), 8,34 (с, 1Н), 8,17 (с, 1Н), 7,66–7,63 (м, 2Н), 7,41 (д, 1Н), 4,50–4,24 (м, 2Н), 3,28–3,00 (м, 2Н), 2,45–2,38 (м, 2Н), 2,35 (с, 3Н), 2,17–2,11 (м, 2Н).

Соединения согласно настоящему изобретению являются ценными активными ингредиентами для применения для борьбы с вредителями. Термин «вредители» включает эктопаразитов и эндопаразитов на теле животных и внутри них, а также в области гигиены. Конкретные вредители представляют собой блох, микроскопических клещей, клещей, мух, червей и вшей. Еще более конкретными вредителями являются блохи и клещи.

Следует понимать, что животные в контексте настоящего изобретения включают позвоночных. Под термином «позвоночные» в данном контексте подразумеваются, например, рыбы, амфибии, рептилии, птицы и млекопитающие, включая людей. Одна предпочтительная группа позвоночных в соответствии с настоящим изобретением

включает теплокровных животных, включая сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, свиньи, овцы и козы, птиц, таких как курицы, индейки, цесарки и гуси, пушных животных, таких как норки, лисы, шиншиллы, кролики и т. п., а также домашних животных, таких как хорьки, морские свинки, крысы, хомяки, кошки и собаки, а также людей. Дополнительная группа предпочтительных позвоночных животных согласно настоящему изобретению включает рыб, в том числе лососевых.

В контексте настоящего изобретения под эктопаразитами понимают, в частности, насекомых, клещей (микроскопических клещей и клещей) и ракообразных (морских вшей). К ним относятся насекомые следующих отрядов: *Lepidoptera*, *Coleoptera*, *Homoptera*, *Hemiptera*, *Heteroptera*, *Diptera*, *Dictyoptera*, *Thysanoptera*, *Orthoptera*, *Anoplura*, *Siphonaptera*, *Mallophaga*, *Thysanura*, *Isoptera*, *Psocoptera* и *Hymenoptera*. Однако эктопаразиты, которые могут быть упомянуты, в частности, представляют собой тех, которые вредят людям или животным и переносят патогены, например, мух, таких как *Musca domestica*, *Musca vetustissima*, *Musca autumnalis*, *Fannia canicularis*, *Sarcophaga carnaria*, *Lucilia cuprina*, *Lucilia sericata*, *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineatum*, *Chrysomyia chloropyga*, *Dermatobia hominis*, *Cochliomyia hominivorax*, *Gasterophilus intestinalis*, *Oestrus ovis*, жалящих мух, таких как *Haematobia irritans irritans*, *Haematobia irritans exigua*, *Stomoxys calcitrans*, слепней (*Tabanids*) с подсемействами *Tabanidae*, такими как виды *Haematopota* (например, *Haematopota pluvialis*) и виды *Tabanus* (например, *Tabanus nigrovittatus*), и *Chrysopsinae*, такими как виды *Chrysops* (например, *Chrysops caecutiens*); *Hippoboscids*, таких как *Melophagus ovinus* (рунец овечий); мух цеце, таких как виды *Glossinia*; других жалящих насекомых, таких как мокрецы, такие как *Ceratopogonidae* (жалящие мокрецы), *Simuliidae* (черные мушки), *Psychodidae* (бабочницы); а также кровососущих насекомых, например, москитов, таких как виды *Anopheles*, виды *Aedes* и виды *Culex*, блох, таких как *Ctenocephalides felis* и *Ctenocephalides canis* (кошачьи и собачьи блохи), *Xenopsylla cheopis*, *Pulex irritans*, *Ceratophyllus gallinae*, *Dermatophilus penetrans*, кровососущих вшей (*Anoplura*), таких как виды *Linognathus*, виды *Haematopinus*, виды *Solenopotes*, *Pediculus humanis*; а также пухоедов (*Mallophaga*), таких как *Bovicola (Damalinia) ovis*, *Bovicola (Damalinia) bovis* и другие виды *Bovicola*. Эктопаразиты также включают представителей отряда *Acarina*, таких как микроскопические клещи (например, *Chorioptes bovis*, видов *Cheyletiella*, *Dermanyssus gallinae*, видов *Ornithonyssus*, *Demodex canis*, *Sarcoptes scabiei*, *Psoroptes ovis* и видов *Psorergates*, а также клещей. Представителями клещей являются, например, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Anocentor*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Ixodes*, *Rhipicentor*, *Margaropus*, *Rhipicephalus*, *Argas*, *Otobius* и *Ornithodoros* и т. п., которые предпочтительно заражают позвоночных,

например, теплокровных животных, включая сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, свиньи, овцы и козы, птиц, таких как курицы, индейки, цесарки и гуси, пушных животных, таких как норки, лисы, шиншиллы, кролики и т. п., а также домашних животных, таких как хорьки, морские свинки, крысы, хомяки, кошки и собаки, а также людей и рыб.

Соединения согласно настоящему изобретению также являются активными в отношении всех или отдельных стадий развития вредителей животных, демонстрирующих нормальную чувствительность, а также тех, которые проявляют устойчивость к широко используемым паразитицидам. Это особенно верно для устойчивых насекомых и членов отряда *Acarina*. Инсектицидный, овицидный и/или акарицидный эффект активных веществ согласно настоящему изобретению может проявляться непосредственно, т. е. обеспечивая уничтожение вредителей мгновенно или по истечении некоторого времени, например, во время линьки, или путем уничтожения их яиц, или опосредованно, например, путем уменьшения количества отложенных яиц и/или показателя вылупления, при этом высокая эффективность соответствует пестицидному показателю (смертности) по меньшей мере 50–60%.

Соединения согласно настоящему изобретению также можно применять против бытовых паразитов, в частности, отряда *Diptera* из семейств *Muscidae*, *Sarcophagidae*, *Anophilidae* и *Culicidae*; отрядов *Orthoptera*, *Dictyoptera* (например, семейства *Blattidae* (тараканы), таких как *Blatella germanica*, *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*) и *Hymenoptera* (например, семейства *Formicidae* (муравьи) и *Vespidae* (осы).

Соединения формулы (I) также эффективны против эктопаразитов рыб, особенно подкласса *Copepoda* (например, отряда *Siphonostomatoida* (морских вшей), при этом хорошо переносятся рыбами.

Соединения формулы (I) также можно применять против червей класса *Cestoda*, включая подклассы *Eucestoda* и *Cestodaria*.

Соединения согласно настоящему изобретению также обладают устойчивой эффективностью в отношении паразитических микроскопических клещей и насекомых у растений. В случае паукообразных клещей отряда *Acarina* они эффективны против яиц, нимф и взрослых особей *Tetranychidae* (видов *Tetranychus* и видов *Panonychus*).

Они обладают высокой активностью против сосущих насекомых отряда *Homoptera*, особенно против паразитов из семейств *Aphididae*, *Delphacidae*, *Cicadellidae*, *Psyllidae*, *Loccidae*, *Diaspididae* и *Eriophyidae* (например, галловых клещей на цитрусовых); отрядов *Hemiptera*, *Heteroptera* и *Thysanoptera*, а также растительноядных насекомых отрядов *Lepidoptera*, *Coleoptera*, *Diptera* и *Orthoptera*.

Они также подходят в качестве почвенного инсектицида против вредителей в почве.

Таким образом, соединения формулы (I) являются эффективными в отношении всех стадий развития сосущих насекомых и растительноядных насекомых на сельскохозяйственных культурах, таких как злаки, хлопок, рис, маис, соя, картофель, овощи, фрукты, табак, хмель, цитрусовые, авокадо и другие сельскохозяйственные культуры.

Соединения формулы I также эффективны против нематод, паразитирующих на растениях, видов *Meloidogyne*, *Heterodera*, *Pratylenchus*, *Ditylenchus*, *Radopholus*, *Rizoglyphus* и т. д.

Соединения согласно настоящему изобретению эффективны против гельминтов. Гельминты имеют большое экономическое значение, поскольку они вызывают тяжелые заболевания у млекопитающих и птиц, например, у овец, свиней, коз, крупного рогатого скота, лошадей, ослов, верблюдов, собак, кошек, кроликов, морских свинок, хомяков, кур, индеек, цесарок и других сельскохозяйственных птиц, а также у экзотических птиц. Типичными нематодами являются: *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Charbertia*, *Trichuris*, *Strongylus*, *Trichonema*, *Dictyocaulus*, *Capillaria*, *Heterakis*, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxyuris*, *Ancylostoma*, *Uncinaria*, *Toxascaris* и *Parascaris*. Трематоды включают, в частности, семейство *Fasciolidae*, в частности *Fasciola hepatica*.

Пестицидная активность соединений формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением соответствует уровню смертности, составляющему примерно 50–60% упомянутых вредителей, более предпочтительно уровню смертности, составляющему более 90%, наиболее предпочтительно — 95–100%. Соединения формулы (I) предпочтительно применяют посредством введения внутрь и наружного нанесения в немодифицированной форме или предпочтительно вместе с адьювантами, обычно применяемыми в области составления фармацевтических препаратов, и поэтому их можно обрабатывать известным образом с получением, например, жидких лекарственных форм (например, для точечного нанесения, полива, обрызгивания, в виде эмульсий, суспензий, растворов, эмульгируемых концентратов, концентратов растворов), полутвердых лекарственных форм (например, кремов, мазей, паст, гелей, липосомных препаратов) и твердых лекарственных форм (например, таблеток с пищевыми добавками, включая, например, капсулы, порошки, в том числе растворимые порошки, гранулы или заливочные препараты активного ингредиента в полимерных веществах, такие как имплантаты и микрочастицы). Как и в случае композиций, способы применения выбирают в соответствии с предполагаемыми целями и преобладающими обстоятельствами.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить отдельно или в форме композиции. На практике соединения согласно настоящему изобретению обычно вводят в форме композиций, то есть в смеси с по меньшей мере одним приемлемым вспомогательным веществом. Концентрация и природа любого приемлемого вспомогательного вещества (вспомогательных веществ) определяются свойствами выбранного соединения согласно настоящему изобретению, выбранным способом введения и стандартной практикой, как в ветеринарной, так и в фармацевтической областях.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложены композиции, содержащие соединение согласно настоящему изобретению и по меньшей мере одно приемлемое вспомогательное вещество.

При осуществлении такого лечения и/или борьбы соединение согласно настоящему изобретению можно вводить в любой форме и любым способом, обеспечивающим биодоступность соединения. Соединения по настоящему изобретению можно вводить различными способами, в том числе перорально, в частности, в виде таблеток и капсул. Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить парентеральными способами, более конкретно путем ингаляции, подкожно, внутримышечно, внутривенно, внутриартериально, трансдермально, интраназально, ректально, вагинально, окулярно, местно, сублингвально и трансбуккально, интраперитонеально, интраадипозально, интратекально и посредством локальной доставки, например, с помощью катетера или стента.

Специалист в данной области техники может без труда выбрать надлежащую форму и способ введения в зависимости от конкретных характеристик выбранного соединения, расстройства или патологического состояния, подлежащего лечению, стадии расстройства или патологического состояния и других релевантных обстоятельств. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить субъекту, например, в форме таблеток, в том числе жевательных таблеток, капсул, облаток, бумажных пакетов, таблеток для рассасывания, облаток, эликсиров, болюсов, мазей, трансдермальных пластырей, аэрозолей, ингаляционных средств, суппозиторий, пропиток, растворов, инъекций и суспензий.

Термин «приемлемое вспомогательное вещество» относится к вспомогательным веществам, обычно применяемым для получения ветеринарных и фармацевтических композиций, и они должны быть чистыми и нетоксичными в используемых количествах. Обычно они представляют собой твердый, полутвердый или жидкий материал, который в совокупности может служить в качестве носителя или среды для активного ингредиента. Некоторые примеры приемлемых вспомогательных веществ представлены в Remington's

Pharmaceutical Sciences и в Handbook of Pharmaceutical Excipients и включают разбавители, несущие среды, носители, основы для мазей, связующие вещества, разрыхлители, смазывающие вещества, скользящие вещества, подсластители, вкусоароматические агенты, гелевые основы, матрицы с замедленным высвобождением, стабилизирующие агенты, консерванты, растворители, суспендирующие агенты, буферы, эмульгаторы, красители, газы-вытеснители, агенты для получения покрытий и другие.

В одном варианте реализации композиция выполнена с возможностью перорального введения, такая как таблетка, или капсула, или жидкий состав, например, раствор или суспензия, выполненная с возможностью перорального введения. В одном варианте реализации композиция выполнена с возможностью перорального введения, такая как жевательный состав, выполненный с возможностью перорального введения. В еще одном варианте реализации композиция представляет собой жидкий или полутвердый состав, например, раствор, или суспензию, или пасту, выполненную с возможностью парентерального введения.

В одном варианте реализации композиция выполнена с возможностью введения путем инъекции, такая как раствор или суспензия, выполненная с возможностью введения путем инъекции.

Конкретные композиции для применения у субъектов для лечения нематод/гельминтов и/или борьбы с ними включают растворы; инъекционные препараты; эмульсии, включая классические эмульсии, микроэмульсии и самоэмульгирующиеся композиции, которые являются безводными органическими, предпочтительно маслянистыми композициями, которые образуют эмульсии с физиологическими жидкостями после введения в организм субъекта; суспензии (пропитки); составы для полива; пищевые добавки; порошки; таблетки, включая шипучие таблетки; болюсы; капсулы, включая микрокапсулы; и жевательные препараты. В частности, формами композиций являются таблетки, капсулы, пищевые добавки или жевательные препараты.

Композиции согласно настоящему изобретению получают способом, хорошо известным в области ветеринарии и фармацевтики, и они включают по меньшей мере одно из соединений согласно настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Количество соединения согласно настоящему изобретению можно варьировать в зависимости от его конкретной формы, и для удобства оно может составлять от 1% до примерно 50% от массы стандартной лекарственной формы. Предложенные фармацевтические композиции предпочтительно составлены в стандартной лекарственной форме, при этом каждая доза обычно содержит от примерно 0,5 мг до примерно 100 мг

соединений согласно настоящему изобретению. Для изменения терапевтической дозы можно принимать одну или более стандартных лекарственных форм.

В одном варианте реализации в настоящем изобретении также предложен способ лечения от паразитов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его соли, указанный способ необязательно дополнительно включает эффективное количество по меньшей мере одного дополнительного активного соединения.

В одном варианте реализации в настоящем изобретении также предложен способ борьбы с паразитами, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его соли, указанный способ необязательно дополнительно включает эффективное количество по меньшей мере одного дополнительного активного соединения.

В одном варианте реализации в настоящем изобретении также предложен способ лечения от паразитов или борьбы с паразитами, включающий: приведение в контакт среды, окружающей субъекта, с эффективным количеством соединения формулы (I) или его соли, указанный способ необязательно дополнительно включает эффективное количество по меньшей мере одного дополнительного активного соединения.

Таким образом, в настоящем изобретении предложено применение соединений по настоящему изобретению в качестве лекарственного средства, в том числе для производства лекарственного средства. В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено производство лекарственного препарата, содержащего соединение формулы (I) или его соль, для лечения от вредителей. В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено производство лекарственного препарата, содержащего соединение согласно настоящему изобретению или его соль, для борьбы с вредителями.

Термины «лечение», «лечить», «обработанный» или «обработка» включают без ограничения ограничение, замедление, прекращение, уменьшение, облегчение, реверсирование прогрессирования или тяжести существующего симптома или предотвращение нарушения, патологического состояния или заболевания. Например, инфекцию, вызванную взрослыми сердечными гельминтами, можно лечить путем введения соединения согласно настоящему изобретению. Лечение можно применять или вводить терапевтически.

Термины «борьба», «сдерживание» или «контроль» относятся без ограничения к снижению, уменьшению или ослаблению риска симптома, нарушения, патологического состояния или заболевания и к защите животного от симптома, нарушения,

патологического состояния или заболевания. Борьба может относиться к терапевтическому, профилактическому или превентивному введению. Например, личинки или незрелые вредители могут существовать бессимптомно, но с ними можно бороться путем воздействия на личинки или незрелых вредителей, предотвращая прогрессирование инфекции в симптоматическую или изнурительную инфекцию, вызванную зрелым вредителем.

Таким образом, применение соединений согласно настоящему изобретению для лечения от вредителей и/или борьбы с вредителями, в частности, с гельминтами, среди которых эндопаразитами являются нематоды и трематоды, относится к применению соединений согласно настоящему изобретению для воздействия на различные формы вредителя на протяжении его жизненного цикла, независимо от того, проявляется ли у субъекта симптом, включая осложнения или смертность, и независимо от фазы (фаз) заражения.

В данном контексте «введение субъекту» включает без ограничения нанесение на кожу, подкожное введение, внутримышечное введение, нанесение на слизистую оболочку, подслизистое введение, трансдермальное, пероральное или интраназальное введение. Введение может включать инъекцию или местное введение, например, посредством полива или точечного нанесения. Способ полива или точечного нанесения является особенно предпочтительным для применения у стадных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы или свиньи, лечение которых посредством перорального введения или инъекции является затруднительным или затратным по времени. Благодаря своей простоте, предложенный способ, конечно, также можно применять для всех других животных, включая отдельных домашних животных или питомцев, и он весьма предпочтителен для владельцев животных, поскольку его часто можно осуществлять без присутствия специалиста-ветеринара.

Термины «субъект» и «пациент» относятся к людям и другим млекопитающим, а также к рыбам, и включают позвоночных, описанных в данном документе, таких как собаки, кошки, мыши, крысы, морские свинки, кролики, хорьки, коровы, лошади, овцы, козы и свиньи. Конкретными субъектами являются домашние млекопитающие или питомцы, такие как собаки и кошки, а также мыши, морские свинки, хорьки и кролики.

Термин «эффективное количество» относится к количеству, которое обеспечивает требуемую пользу для субъекта, и включает введение как для лечения, так и для борьбы. Количество будет варьировать от одного субъекта к другому и будет зависеть от ряда факторов, включая общее физическое состояние субъекта и тяжесть основной причины патологического состояния, подлежащего лечению, сопутствующие виды лечения и

количество соединения согласно настоящему изобретению, применяемое для поддержания требуемого ответа на благоприятном уровне.

Эффективное количество может быть без труда определено наблюдающим диагностом, таким как специалист в данной области техники, с использованием известных методик и путем наблюдения за результатами, полученными при аналогичных обстоятельствах. При определении эффективного количества, дозы, наблюдающий диагност учитывает ряд факторов, включая без ограничения: биологический вид пациента; его размер, возраст, и общее состояние здоровья; конкретное патологическое состояние, нарушение, инфекцию или заболевание, вовлеченное в процесс; степень, или вовлеченность, или тяжесть патологического состояния, нарушения или заболевания, ответ отдельного пациента; конкретное вводимое соединение; способ введения; характеристики биодоступности вводимого препарата; выбранную схему введения доз; использование сопутствующих лекарственных препаратов; и другие релевантные обстоятельства. Предположительно, эффективное количество согласно настоящему изобретению, лечебная доза, составляет от 0,5 мг до 100 мг. Конкретные количества могут быть определены специалистом в данной области техники. Несмотря на то, что указанные дозы рассчитаны для субъекта, имеющего массу от примерно 1 кг до примерно 20 кг, диагност сможет определить подходящую дозу для субъекта, масса которого выходит за пределы указанного диапазона массы. Предположительно, эффективное количество согласно настоящему изобретению, лечебная доза, составляет от 0,1 мг до 10 мг/кг субъекта. Предполагаемая схема введения доз представляет собой введение один раз в месяц, один раз в квартал, один раз в полугодие или один раз в год.

Соединения согласно настоящему изобретению можно комбинировать с одним или более другими активными соединениями или терапевтическими средствами для лечения одного или более нарушений, заболеваний или патологических состояний, включая лечение от вредителей, являющихся показанием для их применения. Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить одновременно, последовательно или по отдельности в комбинации с одним или более соединениями или терапевтическими средствами для лечения от вредителей и других нарушений.

Таким образом, следует понимать, что композиции и способы согласно настоящему изобретению необязательно включают применение эффективного количества по меньшей мере одного дополнительного активного соединения. Дополнительные активные соединения, применимые согласно настоящему изобретению, включают соединения, применяемые для лечения от блох, клещей, мух и москитов, и включают макроциклические лактоны, такие как милбемициноксим, имидаклоприд, спиносад, пирипроксифен,

перметрин, S-метопрен, празиквантел и моксидектин. Другие иллюстративные активные дополнительные соединения включают без ограничения афоксоланер, бромфланилид, флуранер, флуксаметамид, изоцикloserам, лотиланер, модофланер, никофлупрол, сароланер, тиголанер, альбендазол, камбендазол, фенбендазол, флубендазол, мебендазол, оксфендазол, парабендазол, тиабендазол, триклабендазол, амитраз, демидитраз, клорсулон, клозантел, оксиклоназид, рафоксанид, цифенотрин, флуметрин, перметрин, циромазин, дерквантел, диамфенетид, дицикланил, динотефуран, имидаклоприд, нитенпирам, тиаметоксам, абамектин, дорамектин, эмамектин, эприномектин, ивермектин, моксидектин, селамектин, милбемициноксим, эмодепсид, эпсипрантел, фипронил, флуазурон, флугексафон, индоксакарб, левамизол, люфенурон, метафлумизон, метопрен, монепантел, морантел, никлозамид, нитросканат, нитроксирил, новалурон, оксантел, празиквантел, пирантел, пирипрол, пирипроксифен, сисапронил, спиносид, спинеторам и трифлумезопирим, или соли любого из вышеуказанного.

Активность соединений согласно настоящему изобретению можно определить с помощью различных способов, включая способы *in vitro* и *in vivo*.

Пример А

Оценка *in vitro* активности при проглатывании против взрослых кошачьих блох

Для получения экспериментальной смеси крови для кормления блох растворяли исследуемое вещество в диметилсульфоксиде и разбавляли цитратированной бычьей кровью до требуемой концентрации. Для сборки испытательной установки примерно 20 голодных взрослых самцов и самок кошачьих блох (*Ctenocephalides felis*) помещали в камеру, которую закрывали сверху и снизу сеткой. Металлический цилиндр герметизировали на одном конце с помощью мембраны из парафильма, помещали закрытым основанием в камеры и наполняли экспериментальной смесью крови, которую блохи могут всасывать через мембрану из парафильма. Цилиндрическую часть собранной экспериментальной установки, содержащую кровь, поддерживали при примерно 37 °C в изолированном контейнере с воздушным обогревом, расположенном над изолирующей несущей пластиной, удерживающей камеры с блохами. Часть камеры с блохами поддерживали при комнатной температуре. Через 48 часов определяли инсектицидную активность против блох. 100% означает, что все блохи были уничтожены или в состоянии агонии; 0% означает, что ни одна из блох не была поражена при введенной дозе. На основании кривой зависимости доза-ответ рассчитывали соответствующее значение EC50 (аппроксимация по 4-параметрической логистической кривой). Вещество демонстрирует

высокую инсектицидную активность против *Ctenocephalides felis*, если значение EC_{50} ниже дозы применения 20 м.д.

Например, в данном испытании значения $EC_{50} < 1$ м.д. показали следующие соединения, описанные в примерах получения: примеры 1.1, 1.3, 1.5, 1.7, 1.9, 1.11, 1.13, 1.15, 2.1, 2.3 и 3.1.

Например, в данном испытании значения $EC_{50} < 20$ м.д. показали следующие соединения, описанные в примерах получения: примеры 1.1, 1.2, 1.3, 1.5, 1.7, 1.8, 1.9, 1.11, 1.12, 1.13, 1.14, 1.15, 1.16, 2.1, 2.2, 2.3 и 3.1.

Для представленных выше данных, где тестировали отдельные изомеры, не зная абсолютной конфигурации изомера, полученные данные указывают на то, что экспериментальное вещество представляет собой один или другой изомер, например, пример 1.1 или его энантиомер.

Пример В

Оценка *in vitro* контактной активности против взрослых коричневых собачьих клещей

Контактные испытания *in vitro* против клещей проводили на взрослых самцах и самках *Rhipicephalus sanguineus*. Для покрытия экспериментальных флаконов экспериментальное вещество растворяли и разбавляли ацетоном ч.д.а. до требуемой концентрации. Затем раствор равномерно наносили на внутренние стенки и основание стеклянного флакона, вращая и покачивая его на орбитальном шейкере до полного испарения растворителя. Например, при концентрации раствора экспериментального вещества 900 м.д. достигали дозы 5 мкг/см² по площади. После полного выпаривания растворителя 5–10 взрослых клещей вносили в каждый экспериментальный флакон с покрытием, который затем закрывали перфорированной пластиковой крышкой и инкубировали в горизонтальном положении в темноте при комнатной температуре и влажности окружающей среды. Акарицидную активность определяли через 48 часов. Для этого клещей перемещали на дно экспериментального флакона путем осторожного постукивания и затем инкубировали экспериментальные флаконы на нагревательной плите при 45–50 °С в течение не более 5 минут. Клещей, которые оставались неподвижными на дне экспериментального флакона или перемещались хаотично, без определенного движения вверх во избежание нагревания, считали мертвыми или в состоянии агонии, соответственно. Акарицидная активность 100% означает, что все клещи были мертвыми или в состоянии агонии. Акарицидная активность 0% означает, что ни один из клещей не был обнаружен мертвым или в состоянии агонии. На основании кривой зависимости доза-

ответ рассчитывали соответствующее значение EC₅₀ (аппроксимация по 4-параметрической логистической кривой). Вещество демонстрирует высокую акарицидную активность против *Rhipicephalus sanguineus*, если значение EC₅₀ ниже дозы применения 5 мкг/см².

Например, в данном испытании значения EC₅₀ < 0,04 мкг/см² показали следующие соединения, описанные в примерах получения: примеры 1.1, 1.11, 1.12 и 1.13.

Например, в данном испытании значения EC₅₀ < 0,25 мкг/см² показали следующие соединения, описанные в примерах получения: примеры 1.1, 1.3, 1.5, 1.11, 1.12 и 1.13.

Например, в данном испытании значения EC₅₀ < 5 мкг/см² показали следующие соединения, описанные в примерах получения: примеры 1.1, 1.2, 1.3, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.10, 1.11, 1.12 и 1.13.

Для представленных выше данных, где тестировали отдельные изомеры, не зная абсолютной конфигурации изомера, полученные данные указывают на то, что экспериментальное вещество представляет собой один или другой изомер, например, пример 1.1 или его энантиомер.

Пример С

Оценка *in vitro* контактной активности против взрослых кошачьих блох

Контактные испытания *in vitro* против клещей проводили на взрослых самцах и самках *Ctenocephalides felis*. Для покрытия экспериментальных флаконов экспериментальное вещество растворяли и разбавляли ацетоном ч.д.а. до требуемой концентрации. Затем раствор равномерно наносили на внутренние стенки и основание стеклянного флакона, вращая и покачивая его на орбитальном шейкере до полного испарения растворителя. Например, при концентрации раствора экспериментального вещества 900 м.д. достигали дозы 5 мкг/см² по площади.

После полного выпаривания растворителя примерно 10 взрослых блох вносили в каждый экспериментальный флакон с покрытием, который затем закрывали перфорированной пластиковой крышкой и инкубировали в горизонтальном положении в темноте при комнатной температуре и влажности окружающей среды. Инсектицидную активность определяли через 48 часов. Блох, которые оставались неподвижными на дне экспериментального флакона или перемещались хаотично, без периодических прыжков или направленного движения, считали мертвыми или в состоянии агонии, соответственно. Инсектицидная активность 100% означает, что все блохи были мертвыми или в состоянии агонии. Инсектицидная активность 0% означает, что ни одна из блох не была поражена. На основании кривой зависимости доза-ответ рассчитывали соответствующее значение EC₅₀

(аппроксимация по 4-параметрической логистической кривой). Вещество демонстрирует высокую инсектицидную активность против *Ctenocephalides felis*, если значение EC₅₀ ниже дозы применения 5 мкг/см².

Например, в данном испытании значения EC₅₀ < 0,05 мкг/см² показали следующие соединения, описанные в примерах получения: примеры 1.1, 1.7, 1.11, 1.12 и 1.13.

Например, в данном испытании значения EC₅₀ < 5 мкг/см² показали следующие соединения, описанные в примерах получения: примеры 1.1, 1.3, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 1.10, 1.11, 1.12 и 1.13.

Для представленных выше данных, где тестировали отдельные изомеры, не зная абсолютной конфигурации изомера, полученные данные указывают на то, что экспериментальное вещество представляет собой один или другой изомер, например, пример 1.1 или его энантиомер.

Пример D

Оценка *in vitro* системной активности против самок бычьих клещей, насосавшихся крови

Для получения смеси экспериментального соединения для инъекции клещам экспериментальное вещество растворяли в диметилсульфоксиде и разбавляют тем же растворителем до требуемой концентрации. 1 мкл экспериментальной смеси инъецировали в брюшную полость каждой из 5 взрослых самок бычьих клещей (*Rhipicephalus (Boophilus) microplus*), насосавшихся крови. Клещей по отдельности переносили в одиночные отделения планшетов с получением 5x5 реплик и выдерживали в камере с контролируемым климатом (28 °C, относительная влажность 85%). Акарицидную активность против бычьих клещей оценивали через 7 дней путем подсчета отложенных фертильных яиц. Яйца, которые выглядят патологическими, можно хранить в шкафу с контролируемым климатом [28 °C, относительная влажность 85%] до вылупливания личинок через 42 дня. Акарицидная активность 100% означает, что ни один из клещей не отложил яйца или отложенные яйца не были фертильными; 0% означает, что все яйца являются фертильными. На основании кривой зависимости доза-ответ рассчитывали соответствующее значение EC₅₀ (аппроксимация по 4-параметрической логистической кривой). Вещество демонстрирует высокую системную акарицидную активность против *Rhipicephalus microplus*, если значение EC₅₀ ниже дозы применения 10 мкг/клев.

Например, в данном испытании значения EC₅₀ < 0,5 мкг/клев показали следующие соединения, описанные в примерах получения: примеры 1.1, 1.3, 1.5, 1.7, 1.8, 1.9, 1.11 и 1.13.

Для представленных выше данных, где тестировали отдельные изомеры, не зная абсолютной конфигурации изомера, полученные данные указывают на то, что экспериментальное вещество представляет собой один или другой изомер, например, пример 1.1 или его энантиомер.

Пример E

Оценка *in vitro* контактной активности против личинок бычьих клещей

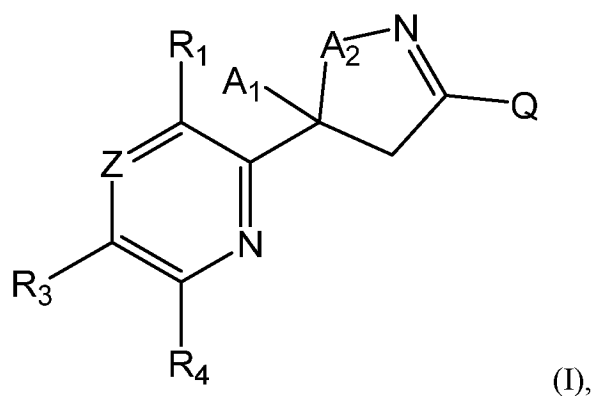
Контактные эксперименты *in vitro* проводили с личинками *Rhipicephalus microplus*. Для покрытия экспериментальных флаконов экспериментальное вещество растворяли и разбавляли ацетоном ч.д.а. до требуемой концентрации. Затем раствор равномерно наносили на внутренние стенки и основание стеклянного флакона, вращая и покачивая его на орбитальном шейкере до полного испарения растворителя. Например, при концентрации раствора экспериментального вещества 900 м.д. достигали дозы 5 мкг/см² по площади. После полного выпаривания растворителя 10–20 личинок клещей вносили в каждый экспериментальный флакон с покрытием, который затем закрывали перфорированной пластиковой крышкой и инкубировали в горизонтальном положении на поддонах, которые выдерживали в камере с контролируемым климатом (28 °С, относительная влажность 85%). Акарицидную активность определяли через 48 часов. Для этого флаконы ставили вертикально и для оценки эффекта использовали естественное поведение личинок крупного рогатого скота, движение против силы тяжести. Личинок клещей, которые оставались неподвижными на дне экспериментального флакона или перемещались хаотично, без определенного движения вверх, считали мертвыми или в состоянии агонии, соответственно. Акарицидная активность 100% означает, что все личинки клещей были мертвыми или в состоянии агонии. Акарицидная активность 0% означает, что личинки клещей не были поражены. На основании кривой зависимости доза-ответ рассчитывали соответствующее значение ЕС50 (аппроксимация по 4-параметрической логистической кривой). Вещество демонстрирует высокую акарицидную активность против *Rhipicephalus sanguineus*, если значение ЕС50 ниже дозы применения 5 мкг/см².

Например, в данном испытании значения ЕС₅₀ < 0,05 мкг/см² показали следующие соединения, описанные в примерах получения: примеры 1.1, 1.3, 1.5, 1.7, 1.9, 1.11 и 1.13.

Для представленных выше данных, где тестировали отдельные изомеры, не зная абсолютной конфигурации изомера, полученные данные указывают на то, что экспериментальное вещество представляет собой один или другой изомер, например, пример 1.1 или его энантиомер.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



где

A_1 выбран из группы, состоящей из CF_3 , CHF_2 , CH_2F и CF_2CF_3 ;

A_2 представляет собой O или S;

Z представляет собой N или CR_2 ;

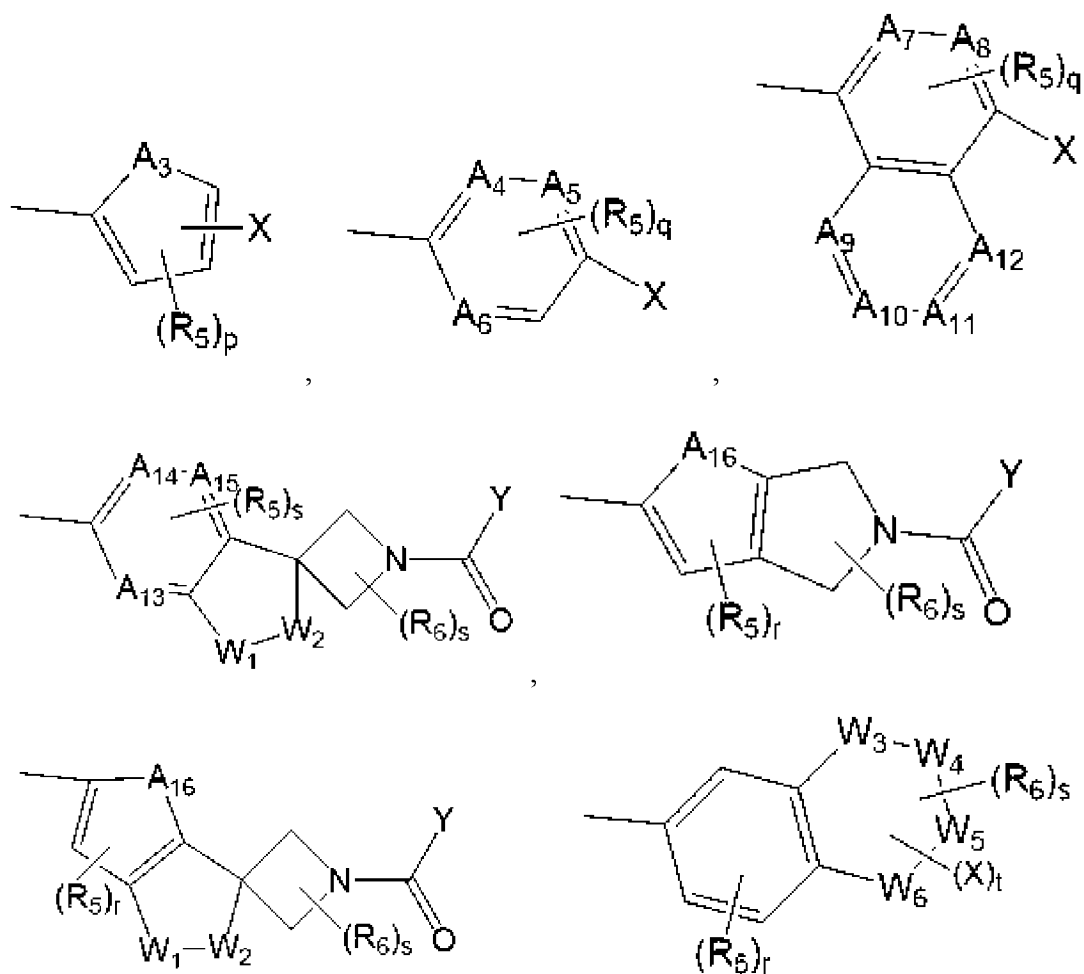
R_1 выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

R_2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, дифторметила, трифторметила и трифторметокси;

R_3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и трифторметила;

R_4 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, дифторметила, трифторметила, гидрокси, метокси и трифторметокси;

Q выбран из группы, состоящей из



и

где

p равен 0, 1 или 2;

q равен 0, 1, 2 или 3;

r равен 0 или 1;

s равен 0, 1 или 2;

t равен 0 или 1;

R_5 в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из галогена; циано; нитро; гидроксила; $-NH_2$; $-NH(C_1-C_4$ алкила); $-N(C_1-C_4$ алкила) $_2$; C_2-C_5 алкоксикарбонила; C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, C_3-C_6 циклоалкила, C_1-C_4 алкокси, $-NH_2$, C_1-C_7 аминокарбонила, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, $-SC_1-C_4$ алкила, $-S(O)C_1-C_4$ алкила и $-SO_2C_1-C_4$ алкила; C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, C_3-C_6 циклоалкил, C_1-C_4 алкокси, $-NH_2$, C_1-C_7 аминокарбонила, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила) $_2$, $-SC_1-C_4$ алкила, $-S(O)C_1-C_4$ алкила и $-SO_2C_1-C_4$ алкила; $-NR_7C(O)(C_1-C_4$ алкила), необязательно замещенного в C_1-C_4 алкиле 1–5 заместителями,

независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, C₃-C₆ циклоалкила, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила) и -N(C₁-C₄ алкила)₂, где R₇ независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄ алкила; -C(O)NR₇(C₁-C₄ алкила), необязательно замещенного в C₁-C₄ алкиле 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, C₃-C₆ циклоалкил, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила) и -N(C₁-C₄ алкила)₂, где R₇ независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄ алкила; -SC₁-C₆ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, C₃-C₆ циклоалкил, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила) и -N(C₁-C₄ алкила)₂; и -S(O)C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, C₃-C₆ циклоалкил, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкил) и -N(C₁-C₄ алкила)₂;

R₆ в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из оксо, C₁-C₄ алкила и C₃-C₆ циклоалкила;

A₃ представляет собой O или S;

A₄ представляет собой CH или N;

A₅ представляет собой CH или N;

A₆ представляет собой CH или N;

A₇ представляет собой CH, O, S, связь или N;

A₈ представляет собой CH, O, S, связь или N;

A₉ представляет собой CH или N;

A₁₀ представляет собой CH или N;

A₁₁ представляет собой CH или N;

A₁₂ представляет собой CH или N;

A₁₃ представляет собой CH или N;

A₁₄ представляет собой CH или N;

A₁₅ представляет собой CH или N;

A₁₆ представляет собой NR, O или S, где R выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄ алкила и C₃-C₆ циклоалкила;

W₁ выбран из группы, состоящей из -O-, -S-, -NR₈-, -NC(O)R₉-, -CH₂- и -C(O)-;

W₂ выбран из группы, состоящей из -O-, -S-, -NR₈-, -NC(O)R₉-, -CH₂- и -C(O)-;

при условии, что:

если W₁ представляет собой -O-, -S-, -NR₈- или -NC(O)R₉-, то W₂ представляет собой -CH₂- или -C(O)-; и

если W_2 представляет собой $-O-$, $-S-$, $-NR_8-$ или $-NC(O)R_9-$, то W_1 представляет собой $-CH_2-$ или $-C(O)-$;

W_3 выбран из группы, состоящей из нулевой группы, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR_8-$, $-CH-$, $-N-$, $-CH_2-$ и $-C(O)-$;

W_4 выбран из группы, состоящей из нулевой группы, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR_8-$, $-CH-$, $-N-$, $-CH_2-$ и $-C(O)-$;

W_5 выбран из группы, состоящей из нулевой группы, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR_8-$, $-CH-$, $-N-$, $-CH_2-$ и $-C(O)-$;

W_6 выбран из группы, состоящей из нулевой группы, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR_8-$, $-CH-$, $-N-$, $-CH_2-$ и $-C(O)-$;

при этом связи между W_1 , W_2 , W_3 и W_4 могут представлять собой одинарные или двойные связи;

при условии, что:

- (i) не более двух из W_1 , W_2 , W_3 и W_4 равны являются нулевыми группами;
- (ii) не более двух из W_1 , W_2 , W_3 и W_4 представляют собой $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR_8-$ или $-C(O)-$;
- (iii) если два из W_1 , W_2 , W_3 и W_4 представляют собой $-O-$ и/или $-S-$, то между ними присутствует по меньшей мере один атом углерода; и
- (iv) если W_1 , W_2 , W_3 или W_4 представляет собой $-CH-$ и/или $-NR_8-$, то образуется двойная связь в кольце, образованном W_1 , W_2 , W_3 и W_4 ;

R_8 в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_4 алкокси, $-NH_2$, C_1 - C_7 аминокарбонила, $-NH(C_1$ - C_4 алкила), $-N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$, $-SC_1$ - C_4 алкила, $-S(O)C_1$ - C_4 алкила и $-SO_2C_1$ - C_4 алкила;

R_9 в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из оксо, C_1 - C_4 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

X представляет собой 5–10-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы O, S и N,

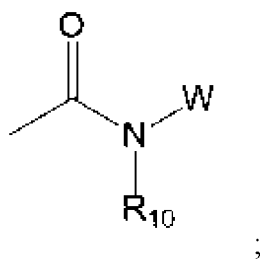
где атомы углерода 5–10-членного гетероарила необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, C_1 - C_4 алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, C_1 - C_4 алкокси, $-NH_2$, C_1 - C_7 аминокарбонила, $-NH(C_1$ - C_4 алкил), $-N(C_1$ - C_4 алкила) $_2$, $-SC_1$ - C_4 алкила, $-S(O)C_1$ - C_4 алкила, $-SO_2C_1$ - C_4 алкила, $-C(O)NH$ - C_3 -

C_6 циклоалкила, $-C(O)NH-C_1-C_6$ алкила и $-C(O)NH-C_1-C_6$ галогеналкила, C_3-C_6 циклоалкила, C_1-C_4 галогеналкил, C_1-C_4 алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила) $_2$, $-C(O)NH-C_3-C_6$ циклоалкила, $-C(O)NH-C_1-C_6$ алкила и $-C(O)NH-C_1-C_6$ галогеналкила,

где любой атом N в гетероариле, если позволяет валентность, необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода, C_1-C_4 алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, оксо, C_1-C_4 алкокси, $-NH_2$, C_1-C_7 аминокарбонила, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила) $_2$, $-SC_1-C_4$ алкила, $-S(O)C_1-C_4$ алкила, $-SO_2C_1-C_4$ алкил, $-C(O)NH-C_3-C_6$ циклоалкила, $-C(O)NH-C_1-C_6$ алкила, и $-C(O)NH-C_1-C_6$ галогеналкила, и C_3-C_6 циклоалкила;

или

X выбран из группы, состоящей из



где

R_{10} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_4 алкила, C_1-C_4 галогеналкила, C_3-C_6 циклоалкила, C_4-C_7 алкилциклоалкила, C_2-C_7 алкилкарбонила, C_2-C_5 алкоксикарбонила, C_2-C_6 алкенила и C_2-C_6 алкинила;

W выбран из группы, состоящей из

(i) водорода;

(ii) C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена; циано; гидроксила; оксо; C_1-C_4 алкокси; C_3-C_6 циклоалкила, необязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы галогена и циано; ацетиленила; $-NH_2$; C_1-C_7 аминокарбонила; $-NH(C_1-C_4$ алкила); $-N(C_1-C_4$ алкила) $_2$; $-SC_1-C_4$ алкила; $-S(O)C_1-C_4$ алкила; $-SO_2C_1-C_4$ алкила; $-C(O)NH-C_3-C_6$ циклоалкила, необязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, циано, и C_1-C_4 алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, C_1-C_4 алкокси, C_3-C_6 циклоалкила и $-NH_2$; $-C(O)NH-C_1-C_6$ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, C_1-C_4 алкокси, C_3-C_6 циклоалкила и -

NH_2 ; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_6$ цианоалкила, необязательно замещенного 1–3 атомами галогена; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_6$ галогеналкила; $-\text{C}(\text{O})-4-7$ -членного гетероциклоалкила, присоединенного через атом азота и необязательно содержащего 1 или 2 других гетероатома, выбранных из группы O, S, и N, причем атомы углерода 4–7-членного гетероциклоалкила необязательно замещены 1–4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, $-\text{NH}_2$, C_1-C_7 аминокарбонила, C_1-C_4 алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, оксо, C_1-C_4 алкокси, $-\text{NH}_2$, C_1-C_7 аминокарбонила, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4$ алкила), $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4$ алкила) $_2$, $-\text{SC}_1-\text{C}_4$ алкила, $-\text{S}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4$ алкила, $-\text{SO}_2\text{C}_1-\text{C}_4$ алкила, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_3-\text{C}_6$ циклоалкила и $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкила, и C_3-C_6 циклоалкила, при этом любой другой атом N в 4–7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода, $-\text{NH}_2$, C_1-C_7 аминокарбонила, $-\text{SO}_2\text{C}_1-\text{C}_4$ алкила, $-\text{SO}_2\text{C}_1-\text{C}_4$ галогеналкила и C_1-C_4 алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, C_1-C_4 алкокси, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4$ алкила), $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4$ алкила) $_2$, $-\text{SC}_1-\text{C}_4$ алкила, $-\text{S}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4$ алкила, $-\text{SO}_2\text{C}_1-\text{C}_4$ алкила, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_3-\text{C}_6$ циклоалкила, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкила и $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_6$ галогеналкила; 5–10-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы O, S, и N, где атомы углерода 5–10-членного гетероарила необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, C_1-C_4 алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, C_1-C_4 алкокси, $-\text{NH}_2$, C_1-C_7 аминокарбонила, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4$ алкила), $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4$ алкила) $_2$, $-\text{SC}_1-\text{C}_4$ алкила, $-\text{S}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4$ алкила, $-\text{SO}_2\text{C}_1-\text{C}_4$ алкила, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_3-\text{C}_6$ циклоалкила, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкила и $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_6$ галогеналкила, C_3-C_6 циклоалкила, C_1-C_4 галогеналкила, C_1-C_4 алкокси, $-\text{NH}_2$, C_1-C_7 аминокарбонила, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4$ алкила), $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4$ алкила) $_2$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_3-\text{C}_6$ циклоалкила, причем любой атом N в гетероариле, если позволяет валентность, необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода, C_1-C_4 алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, оксо, C_3-C_6 циклоалкила, C_1-C_4 алкокси, $-\text{NH}_2$, C_1-C_7 аминокарбонила, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4$ алкила), $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4$ алкила) $_2$, $-\text{SC}_1-\text{C}_4$ алкил, $-\text{S}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4$ алкила, $-\text{SO}_2\text{C}_1-\text{C}_4$ алкила, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_3-\text{C}_6$ циклоалкила и $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкила, и C_3-C_6 циклоалкила, при этом любой атом S в гетероариле необязательно замещен 1 или 2 атомом(-ами) кислорода; фенила, необязательно замещенного 1–3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_4 алкила, циано и гидроксила; C_3-C_6 циклоалкила,

необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, C₁–C₄ алкокси, C₁–C₄ алкила, обязательно замещенного 1–3 группами, выбранными из группы, состоящей из галогена и циано, C₁–C₄ галогеналкила, -NH₂, C₁–C₇ аминокарбонила, -NH(C₁–C₄ алкила), -N(C₁–C₄ алкила)₂, -SC₁–C₄ алкила, -S(O)C₁–C₄ алкила, -SO₂C₁–C₄ алкила, -C(O)NH-C₃–C₆ циклоалкила, -C(O)NH-C₁–C₆ алкила, -C(O)NH-C₁–C₆ галогеналкила, C₂–C₆ алкенила и C₂–C₆ алкинил; и 4–7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы O, S, В, и N, причем гетероциклоалкил обязательно является бензо-конденсированным, при этом атомы углерода 4–7-членного гетероциклоалкила или обязательно бензо-конденсированного 4–7-членного гетероциклоалкила обязательно замещены 1–4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, и C₁–C₄ алкила, обязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, оксо, C₁–C₄ алкокси, C₃–C₆ циклоалкила, -NH₂, C₁–C₇ аминокарбонила, -NH(C₁–C₄ алкила), -N(C₁–C₄ алкила)₂, -SC₁–C₄ алкила, -S(O)C₁–C₄ алкила, -SO₂C₁–C₄ алкила, -C(O)NH-C₃–C₆ циклоалкила, -C(O)NH-C₁–C₆ алкила и -C(O)NH-C₁–C₆ галогеналкила, причем любой атом В в 4–7-членном гетероциклоалкиле или обязательно бензо-конденсированном 4–7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен гидроксильной группой, при этом любой атом N в 4–7-членном гетероциклоалкиле или обязательно бензо-конденсированном 4–7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода, -NH₂, C₁–C₇ аминокарбонила, -SO₂C₁–C₄ алкила, -SO₂C₁–C₄ галогеналкила, -C(O)-NH₂, C₁–C₄ алкила, обязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, C₁–C₄ алкокси, -NH(C₁–C₄ алкила), -N(C₁–C₄ алкила)₂, -SC₁–C₄ алкила, -S(O)C₁–C₄ алкила, -SO₂C₁–C₄ алкила, -C(O)NH-C₃–C₆ циклоалкила и -C(O)NH-C₁–C₆ галогеналкила, C₃–C₆ циклоалкила, 5–6-членного гетероарила и фенила, обязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁–C₄ алкила, циано и гидроксила, при этом любой атом S в 4–7-членном гетероциклоалкиле или обязательно бензо-конденсированном 4–7-членном гетероциклоалкиле обязательно замещен 1 или 2 атомом(-ами) кислорода;

(iii) C₃–C₆ циклоалкила, обязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, карбоксила, C₁–C₄ алкокси, C₁–C₄ алкила, обязательно замещенного 1–3 группами, выбранными из группы, состоящей из галогена и циано, C₁–C₄ галогеналкила, -NH₂, C₁–C₇ аминокарбонила, -NH(C₁–

C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, -C(O)NH-C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆ алкенила, необязательно замещенного 1–3 атомами галогена, и C₂-C₆ алкинила;

(iv) 6-членного арила или 5–10-членного гетероарила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы O, S, и N, причем атомы углерода 6-членного арила и 5–10-членного гетероарила необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, C₃-C₆ циклоалкила, C₁-C₄ галогеналкила, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂ и -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, при этом любой атом N в гетероариле, если позволяет валентность, необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, оксо, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆ алкила;

(v) 4–7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы O, S, и N, причем гетероциклоалкил необязательно является бензо-конденсированным, при этом атомы углерода 4–7-членного гетероциклоалкила или необязательно бензо-конденсированного 4–7-членного гетероциклоалкила необязательно замещены 1–4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, C₁-C₄ алкокси, C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, оксо, C₁-C₄ алкокси, C₃-C₆ циклоалкила, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, -C(O)NH-C₁-C₆ алкила и C(O)NH-C₁-C₆ галогеналкила, где любой атом N в 4–7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензо-конденсированном 4–7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ галогеналкила, -SO₂NH(C₁-C₄ алкила), -SO₂N(C₁-C₄ алкила)₂, -C(O)-NH₂, C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, оксо, C₁-C₄ алкокси, C₃-C₆ циклоалкила, -NH(C₁-C₄ алкила), -

$N(C_1-C_4 \text{ алкила})_2$, $-SC_1-C_4 \text{ алкила}$, $-S(O)C_1-C_4 \text{ алкила}$, $-SO_2C_1-C_4 \text{ алкила}$, $-C(O)NH-C_3-C_6 \text{ циклоалкила}$ и $-C(O)NH-C_1-C_6 \text{ галогеналкила}$, $C_3-C_6 \text{ циклоалкила}$, 5–6-членного гетероарила и фенила, необязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, $C_1-C_4 \text{ алкила}$, циано и гидроксила, при этом любой атом S в 4–7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензо-конденсированном 4–7-членном гетероциклоалкиле необязательно замещен 1 или 2 атомом(-ами) кислорода; и



где

R_{11} выбран из группы, состоящей из водорода, $C_1-C_6 \text{ алкила}$, $C_2-C_6 \text{ алкенила}$, $C_2-C_6 \text{ алкинила}$, $C_3-C_6 \text{ циклоалкила}$, $C_4-C_7 \text{ алкилциклоалкила}$, $C_1-C_7 \text{ алкилкарбонила}$, $C_1-C_7 \text{ аминокарбонила}$ и $C_2-C_5 \text{ алкоксикарбонила}$;

R_{12} выбран из группы, состоящей из водорода, $C_1-C_6 \text{ алкила}$, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, $C_3-C_6 \text{ циклоалкила}$, $C_1-C_4 \text{ алкокси}$, $-NH_2$, $C_1-C_7 \text{ аминокарбонила}$, $-NH(C_1-C_4 \text{ алкила})$, $-N(C_1-C_4 \text{ алкила})_2$, $-SC_1-C_4 \text{ алкила}$, $-S(O)C_1-C_4 \text{ алкила}$ и $-SO_2C_1-C_4 \text{ алкила}$, $C_3-C_6 \text{ циклоалкила}$, $-C(O)-C_1-C_6 \text{ алкила}$, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, $C_3-C_6 \text{ циклоалкила}$, $C_1-C_4 \text{ алкокси}$, $-NH_2$, $C_1-C_7 \text{ аминокарбонила}$, $-NH(C_1-C_4 \text{ алкила})$, $-N(C_1-C_4 \text{ алкила})_2$, $-SC_1-C_4 \text{ алкила}$, $-S(O)C_1-C_4 \text{ алкила}$ и $-SO_2C_1-C_4 \text{ алкила}$, 4–7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы O, S, и N, причем гетероциклоалкил необязательно является бензо-конденсированным, при этом атомы углерода 4–7-членного гетероциклоалкила или необязательно бензо-конденсированного 4–7-членного гетероциклоалкила необязательно замещены 1–4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, $C_1-C_4 \text{ алкила}$, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, оксо, $C_1-C_4 \text{ алкокси}$, $-NH_2$, $C_1-C_7 \text{ аминокарбонила}$, $-NH(C_1-C_4 \text{ алкила})$, $-N(C_1-C_4 \text{ алкила})_2$, $-SC_1-C_4 \text{ алкила}$, $-S(O)C_1-C_4 \text{ алкила}$, $-SO_2C_1-C_4 \text{ алкила}$, $-C(O)NH-C_3-C_6 \text{ циклоалкила}$, $-C(O)NH-C_1-C_6 \text{ алкила}$ и $-C(O)NH-C_1-C_6 \text{ галогеналкила}$, и $C_3-C_6 \text{ циклоалкила}$, при этом любой атом N в 4–7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензо-конденсированном 4–7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода, $C_1-C_4 \text{ алкила}$, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, $C_1-C_4 \text{ алкокси}$, $-NH_2$, $C_1-C_7 \text{ аминокарбонила}$, -

$\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкила})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкила})_2$, $-\text{SC}_1\text{-C}_4 \text{ алкила}$, $-\text{S}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкила}$, $-\text{SO}_2\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH-C}_3\text{-C}_6 \text{ циклоалкила}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NH-C}_1\text{-C}_6 \text{ алкила}$, $\text{C}_3\text{-C}_6 \text{ циклоалкила}$, 5–6-членного гетероарила и фенила, необязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкила}$, циано и гидроксила, при этом любой атом S в 4–7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензо-конденсированном 4–7-членном гетероциклоалкиле необязательно замещен 1 или 2 атомом(-ами) кислорода; и 5–10-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы O, S, и N, где атомы углерода 5–10-членного гетероарила необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкила}$, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкокси}$, $-\text{NH}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_7 \text{ аминокарбонила}$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкила})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкила})_2$, $-\text{SC}_1\text{-C}_4 \text{ алкила}$, $-\text{S}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкила}$, $-\text{SO}_2\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH-C}_3\text{-C}_6 \text{ циклоалкила}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NH-C}_1\text{-C}_6 \text{ алкила}$, $\text{C}_3\text{-C}_6 \text{ циклоалкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ галогеналкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкокси}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкила})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкила})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH-C}_3\text{-C}_6 \text{ циклоалкила}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NH-C}_1\text{-C}_6 \text{ алкила}$, причем любой атом N в гетероариле, если позволяет валентность, необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкила}$, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкокси}$, $-\text{NH}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_7 \text{ аминокарбонила}$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкила})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкила})_2$, $-\text{SC}_1\text{-C}_4 \text{ алкила}$, $-\text{S}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкила}$, $-\text{SO}_2\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH-C}_3\text{-C}_6 \text{ циклоалкила}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NH-C}_1\text{-C}_6 \text{ алкила}$, и $\text{C}_3\text{-C}_6 \text{ циклоалкила}$;

или

R_{10} и W вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное кольцо, необязательно содержащее 1–2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S, и O, при этом атомы углерода в кольце необязательно замещены 1–4 заместителями, независимо выбранными из циано, гидроксила, оксо, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ алкокси}$, N,N-ди- $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкиламинокарбоксила}$, N- $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкиламинокарбоксила}$, $\text{C}_1\text{-C}_7 \text{ аминокарбоксила}$, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкила}$, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, $\text{C}_3\text{-C}_6 \text{ циклоалкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкокси}$, $-\text{NH}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_7 \text{ аминокарбонила}$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкила})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкила})_2$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NH-C}_3\text{-C}_6 \text{ циклоалкила}$, $\text{C}_3\text{-C}_6 \text{ циклоалкила}$, необязательно замещенного 1–3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила и $\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкокси}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH-C}_3\text{-C}_6 \text{ циклоалкила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH-C}_1\text{-C}_6 \text{ алкила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH-C}_1\text{-C}_6 \text{ галогеналкила}$, 5–6-членного гетероарила и фенила, необязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо

выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, циано, гидроксила, C₁-C₂ алкокси, N,N-ди-C₁-C₄ алкиламинокарбоксила, N-C₁-C₄ алкиламинокарбоксила и C₁-C₇ аминокарбоксила, при этом любой атом N в 4–7-членном кольце замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, C₃-C₆ циклоалкила, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄алкила), -N(C₁-C₄алкила)₂ и -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, C₃-C₆циклоалкила, необязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, C₁-C₄ алкокси, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, 5–6-членного гетероарила и фенила, необязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкил, циано и гидроксила, при этом любой атом S в 4–7-членном кольце необязательно замещен 1 или 2 атомом(-ами) кислорода; и

Y представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, C₃-C₆ циклоалкила, C₁-C₄ алкокси, ацетиленила, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -SO₂NH(C₁-C₄ алкила), -SO₂N(C₁-C₄ алкила)₂, -SO₂NH(C₁-C₄ галогеналкила), -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, необязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, циано и C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, C₁-C₄ алкокси и -NH₂, -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, -C(O)NH-C₁-C₆ цианоалкила, необязательно замещенного 1–3 атомами галогена, -C(O)NH-C₁-C₆ галогеналкила, фенила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, C₃-C₆ циклоалкила, C₁-C₄ галогеналкила, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂ и -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, и C₃-C₆ циклоалкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила и C₂-C₆ алкинила, 5–10-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы O, S, и N, где атомы углерода 5–10-членного гетероарила необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена,

циано, нитро, гидроксила, C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, C₃-C₆ циклоалкила, C₁-C₄ галогеналкила, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, при этом любой атом N в гетероариле, если позволяет валентность, замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, оксо, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, и C₃-C₆ циклоалкила, и 4–7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы O, S, и N, при этом гетероциклоалкил необязательно является бензо-конденсированным, причем атомы углерода 4–7-членного гетероциклоалкила или необязательно бензо-конденсированного 4–7-членного гетероциклоалкила необязательно замещены 1–4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, оксо, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, и C₃-C₆ циклоалкила, при этом любой атом N в 4–7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензо-конденсированном 4–7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, C₃-C₆ циклоалкила и 5–6-членного гетероарила, при этом любой атом S в 4–7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензо-конденсированном 4–7-членном гетероциклоалкиле необязательно замещен 1 или 2 атомом(-ами) кислорода;

или его соль.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что

W выбран из группы, состоящей из

(i) водорода;

(ii) C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена; циано; гидроксила; оксо; C₁-C₄ алкокси; C₃-C₆ циклоалкила, необязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы галогена и циано; ацетиленила; -NH₂; C₁-C₇ аминокарбонила; -NH(C₁-C₄ алкила); -N(C₁-C₄ алкила)₂; -SC₁-C₄ алкила; -S(O)C₁-C₄ алкила; -SO₂C₁-C₄ алкила; -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, необязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, циано, и C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, C₁-C₄ алкокси, C₃-C₆ циклоалкила и -NH₂; -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, C₁-C₄ алкокси, C₃-C₆ циклоалкила и -NH₂; -C(O)NH-C₁-C₆ цианоалкила, необязательно замещенного 1–3 атомами галогена; -C(O)NH-C₁-C₆ галогеналкила; -C(O)-4–7-членного гетероциклоалкила, присоединенного через атом азота и необязательно содержащего 1 или 2 других гетероатома, выбранных из группы O, S, и N, причем атомы углерода 4–7-членного гетероциклоалкила необязательно замещены 1–4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, оксо, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, и C₃-C₆ циклоалкила, при этом любой другой атом N в 4–7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ галогеналкила и C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, C₁-C₄ алкокси, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, -C(O)NH-C₁-C₆ алкила и -C(O)NH-C₁-C₆ галогеналкила; 5–10-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы O, S, и N, где атомы углерода 5–10-членного гетероарила необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила,

-SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, -C(O)NH-C₁-C₆ алкила и -C(O)NH-C₁-C₆ галогеналкила, C₃-C₆ циклоалкила, C₁-C₄ галогеналкила, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄алкила), -N(C₁-C₄алкила)₂ и -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, причем любой атом N в гетероариле, если позволяет валентность, необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, оксо, C₃-C₆ циклоалкила, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкил, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, и C₃-C₆ циклоалкила, при этом любой атом S в гетероариле необязательно замещен 1 или 2 атомом(-ами) кислорода; фенила, необязательно замещенного 1–3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, циано и гидроксила; C₃-C₆ циклоалкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, C₁-C₄ алкокси, C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–3 группами, выбранными из группы, состоящей из галогена и циано, C₁-C₄ галогеналкила, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, -C(O)NH-C₁-C₆ галогеналкила, C₂-C₆ алкенила и C₂-C₆ алкинил; и 4–7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы O, S, B, и N, причем гетероциклоалкил необязательно является бензо-конденсированным, при этом атомы углерода 4–7-членного гетероциклоалкила или необязательно бензо-конденсированного 4–7-членного гетероциклоалкила необязательно замещены 1–4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, и C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, оксо, C₁-C₄ алкокси, C₃-C₆ циклоалкила, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, -C(O)NH-C₁-C₆ алкила и -C(O)NH-C₁-C₆ галогеналкила, причем любой атом B в 4–7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензо-конденсированном 4–7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен гидроксилом, при этом любой атом N в 4–7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензо-конденсированном 4–7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ галогеналкила, -C(O)-NH₂, C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы,

состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, C_1-C_4 алкокси, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила) $_2$, $-SC_1-C_4$ алкила, $-S(O)C_1-C_4$ алкила, $-SO_2C_1-C_4$ алкила, $-C(O)NH-C_3-C_6$ циклоалкила и $-C(O)NH-C_1-C_6$ галогеналкила, C_3-C_6 циклоалкила, 5–6-членного гетероарила и фенила, необязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_4 алкила, циано и гидроксила, при этом любой атом S в 4–7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензо-конденсированном 4–7-членном гетероциклоалкиле необязательно замещен 1 или 2 атомом(-ами) кислорода;

(iii) C_3-C_6 циклоалкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, карбоксила, C_1-C_4 алкокси, C_1-C_4 алкила, необязательно замещенного 1–3 группами, выбранными из группы, состоящей из галогена и циано, C_1-C_4 галогеналкила, $-NH_2$, C_1-C_7 аминокарбонила, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила) $_2$, $-SC_1-C_4$ алкила, $-S(O)C_1-C_4$ алкила, $-SO_2C_1-C_4$ алкила, $-C(O)NH-C_3-C_6$ циклоалкила, $-C(O)NH-C_1-C_6$ алкила, $-C(O)NH-C_1-C_6$ галогеналкила, C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного 1–3 атомами галогена, и C_2-C_6 алкинила;

(iv) 5–10-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранные из группы O, S, и N, причем атомы углерода 5–10-членного гетероарила необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, C_1-C_4 алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, C_1-C_4 алкокси, $-NH_2$, C_1-C_7 аминокарбонила, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила) $_2$, $-SC_1-C_4$ алкила, $-S(O)C_1-C_4$ алкила, $-SO_2C_1-C_4$ алкила, $-C(O)NH-C_3-C_6$ циклоалкила и $-C(O)NH-C_1-C_6$ алкила, C_3-C_6 циклоалкила, C_1-C_4 галогеналкила, C_1-C_4 алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила) $_2$ и $-C(O)NH-C_3-C_6$ циклоалкила, при этом любой атом N в гетероариле, если позволяет валентность, необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода и C_1-C_4 алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, оксо, C_1-C_4 алкокси, $-NH_2$, C_1-C_7 аминокарбонила, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкила) $_2$, $-SC_1-C_4$ алкила, $-S(O)C_1-C_4$ алкила, $-SO_2C_1-C_4$ алкила, $-C(O)NH-C_3-C_6$ циклоалкила и $-C(O)NH-C_1-C_6$ алкила;

(v) 4–7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы O, S, и N, причем гетероциклоалкил необязательно является бензо-конденсированным, при этом атомы углерода 4–7-членного гетероциклоалкила или необязательно бензо-конденсированного 4–7-членного гетероциклоалкила необязательно замещены 1–4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена,

циано, нитро, гидроксила, оксо, C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, оксо, C₁-C₄ алкокси, C₃-C₆ циклоалкила, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, -C(O)NH-C₁-C₆ алкила и -C(O)NH-C₁-C₆ галогеналкила, при этом любой атом N в 4–7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензо-конденсированном 4–7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ галогеналкила, -C(O)-NH₂, C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, C₁-C₄ алкокси, C₃-C₆ циклоалкила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆ галогеналкила, C₃-C₆ циклоалкила, 5–6-членного гетероарила и фенила, необязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, циано и гидроксила, при этом любой атом S в 4–7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензо-конденсированном 4–7-членном гетероциклоалкиле необязательно замещен 1 или 2 атом(-ами) кислорода; и

(vi) -NR₁₁R₁₂, где

R₁₁ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₆ циклоалкила, C₄-C₇ алкилциклоалкила, C₁-C₇ алкилкарбонила, C₁-C₇ аминокарбонила и C₂-C₅ алкоксикарбонила;

R₁₂ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, C₃-C₆ циклоалкила, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила и -SO₂C₁-C₄ алкила, C₃-C₆ циклоалкила, -C(O)-C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, C₃-C₆ циклоалкила, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила и -SO₂C₁-C₄ алкила, 4–7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы O, S, и N, причем гетероциклоалкил необязательно является бензо-конденсированным, при этом атомы углерода 4–7-членного гетероциклоалкила или необязательно бензо-конденсированного 4–7-членного гетероциклоалкила необязательно замещены 1–4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро,

гидроксила, оксо, C₁-C₄ алкила, обязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, оксо, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, -C(O)NH-C₁-C₆ алкила и -C(O)NH-C₁-C₆ галогеналкила, и C₃-C₆ циклоалкила, при этом любой атом N в 4–7-членном гетероциклоалкиле или обязательно бензо-конденсированном 4–7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄ алкила, обязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, оксо, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, C₃-C₆ циклоалкила, 5–6-членного гетероарила и фенила, обязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, циано и гидроксила, при этом любой атом S в 4–7-членном гетероциклоалкиле или обязательно бензо-конденсированном 4–7-членном гетероциклоалкиле обязательно замещен 1 или 2 атомом(-ами) кислорода; и 5–10-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы O, S, и N, где атомы углерода 5–10-членного гетероарила обязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, C₁-C₄ алкила, обязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, C₃-C₆ циклоалкила, C₁-C₄ галогеналкила, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, причем любой атом N в гетероариле, если позволяет валентность, обязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄ алкила, обязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, оксо, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, и C₃-C₆ циклоалкила;

или

R₁₀ и W вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное кольцо, обязательно содержащее 1–2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из

N, S, и O, при этом атомы углерода в кольце обязательно замещены 1–4 заместителями, независимо выбранными из циано, гидроксила, оксо, галогена, C₁-C₂ алкокси, N,N-ди-C₁-C₄ алкиламинокарбоксила, N-C₁-C₄ алкиламинокарбоксила, C₁-C₇ аминокарбоксила, C₁-C₄ алкила, обязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, C₃-C₆ циклоалкила, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂ и -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, C₃-C₆ циклоалкила, обязательно замещенного 1–3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила и C₁-C₄ алкокси, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, -C(O)NH-C₁-C₆ галогеналкила, 5–6-членного гетероарила и фенила, обязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, циано, гидроксила, C₁-C₂ алкокси, N,N-ди-C₁-C₄ алкиламинокарбоксила, N-C₁-C₄ алкиламинокарбоксила и C₁-C₇ аминокарбоксила, при этом любой атом N в 4–7-членном кольце замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄ алкила, обязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, C₃-C₆ циклоалкила, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂ и -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, C₃-C₆ циклоалкила, обязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, C₁-C₄ алкокси, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, 5–6-членного гетероарила и фенила, обязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкил, циано и гидроксила, при этом любой атом S в 4–7-членном кольце обязательно замещен 1 или 2 атомом(-ами) кислорода; и

Y представляет собой C₁-C₆ алкил, обязательно замещенный 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, C₃-C₆ циклоалкила, C₁-C₄ алкокси, ацетиленила, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, обязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, циано и C₁-C₄ алкила, обязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, C₁-C₄ алкокси и -NH₂, -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, -C(O)NH-C₁-C₆ цианоалкила, обязательно замещенного 1–3 атомами галогена, -C(O)NH-C₁-C₆ галогеналкила, фенила, обязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, C₁-C₄ алкила, обязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы,

состоящей из галогена, циано, гидроксила, C₃-C₆ циклоалкила, C₁-C₄ галогеналкила, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂ и -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, и C₃-C₆ циклоалкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила, C(O)NH-C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила и C₂-C₆ алкинила, 5–10-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы O, S и N, при этом атомы углерода 5–10-членного гетероарила необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, C₃-C₆ циклоалкила, C₁-C₄ галогеналкила, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, при этом любой атом N в гетероариле, если позволяет валентность, замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, оксо, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила и C(O)NH-C₁-C₆ алкила, и C₃-C₆ циклоалкила, и 4–7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы O, S и N, причем гетероциклоалкил является необязательно бензо-конденсированным, при этом атомы углерода 4–7-членного гетероциклоалкила или необязательно бензо-конденсированного 4–7-членного гетероциклоалкила необязательно замещены 1–4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, оксо, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, и C₃-C₆ циклоалкила, при этом любой атом N в 4–7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензо-конденсированном 4–7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано,

гидроксила, ацетиленила, C₁-C₄ алкокси, -NH₂, C₁-C₇ аминокарбонила, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкила)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂C₁-C₄ алкила, -C(O)NH-C₃-C₆ циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆ алкила, C₃-C₆ циклоалкила и 5–6-членного гетероарила, при этом любой атом S в 4–7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензо-конденсированном 4–7-членном гетероциклоалкиле необязательно замещен 1 или 2 атомом(-ами) кислорода;

или его соль.

3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что Z представляет собой CR₂, R₁ представляет собой водород, R₂ представляет собой трифторметил, R₃ представляет собой водород, и R₄ представляет собой трифторметил; или его соль.

4. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что Z представляет собой CR₂, R₁ представляет собой водород, R₂ представляет собой трифторметил, R₃ представляет собой водород, и R₄ представляет собой бром; или его соль.

5. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что Z представляет собой CR₂, R₁ представляет собой водород, R₂ представляет собой трифторметил, R₃ представляет собой водород, и R₄ представляет собой дифторметил; или его соль.

6. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что Z представляет собой CR₂, R₁ представляет собой водород, R₂ представляет собой трифторметил, R₃ представляет собой водород, R₄ представляет собой метокси; или его соль.

7. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что Z представляет собой CR₂, R₁ представляет собой водород, R₂ представляет собой трифторметил, R₃ представляет собой водород, R₄ представляет собой фтор; или его соль.

8. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что Z представляет собой CR₂, R₁ представляет собой водород, R₂ представляет собой хлор, R₃ представляет собой водород, и R₄ представляет собой трифторметил; или его соль.

9. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что Z представляет собой CR₂, R₁ представляет собой водород, R₂ представляет собой хлор, R₃ представляет собой водород, и R₄ представляет собой дифторметил; или его соль.

10. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что Z представляет собой CR_2 , R_1 представляет собой водород, R_2 представляет собой трифторметокси, R_3 представляет собой водород, R_4 представляет собой дифторметил; или его соль.

11. Соединение по любому из пп. 1–10, отличающееся тем, что A_1 представляет собой CF_3 ; или его соль.

12. Соединение по любому из пп. 1–10, отличающееся тем, что A_1 представляет собой CHF_2 ; или его соль.

13. Соединение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что Z представляет собой N .

14. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из
 rel-(S)-4-(5-(6-(дифторметил)-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-
 дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)бензамида,

rel-(S)-4-(5-(6-бром-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-
 дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)бензамида,

rel-(S)-4-(5-(4,6-бис(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-
 дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)бензамида,

rel-(S)-4-(5-(4,6-бис(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-
 дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)бензамида,

rel-(S)-4-(5-(6-метокси-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-
 дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)бензамида,

rel-(S)-4-(5-(6-(дифторметил)-4-(трифторметокси)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-
 дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)бензамида,

rel-(R)-4-(5-(6-бром-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-
 дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)бензамида,

rel-(S)-4-(5-(6-бром-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)бензамида,

rel-(R)-4-(5-(4,6-бис(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)бензамида,

rel-(S)-4-(5-(4,6-бис(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)бензамида,

rel-(R)-4-(5-(6-метокси-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)бензамида,

rel-(S)-4-(5-(6-метокси-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)бензамида,

rel-(R)-4-(5-(4-хлор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)бензамида,

rel-(S)-4-(5-(4-хлор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)бензамида,

rel-(R)-4-(5-(4-хлор-6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)бензамида,

rel-(S)-4-(5-(4-хлор-6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)бензамида,

rel-(R)-4-(5-(6-фтор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)бензамида,

rel-(S)-4-(5-(6-фтор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)бензамида,

4-((R*)-5-(4-хлор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-((транс)-3-(трифторметил)циклобутил)бензамида,

4-((S*)-5-(4-хлор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-((транс)-3-(трифторметил)циклобутил)бензамида,

4-((R*)-5-(4-хлор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-((цис)-3-(трифторметил)циклобутил)бензамида,

4-((S*)-5-(4-хлор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-((цис)-3-(трифторметил)циклобутил)бензамида,

rel-(S)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)-4-(5-(трифторметил)-5-(6-(трифторметил)пирозин-2-ил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)бензамида

и

rel-(R)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)-4-(5-(трифторметил)-5-(6-(трифторметил)пирозин-2-ил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)бензамида,

или его соль.

15. Соединение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что Z представляет собой CR₂, R₁ может представлять собой водород только в том случае, если R₂ представляет собой трифторметил, дифторметил, фтор, хлор или бром;

R₃ может представлять собой водород только в том случае, если один из R₂ или R₄ представляет собой трифторметил, дифторметил, фтор, хлор или бром; и не более трех из R₁, R₂, R₃ и R₄ представляют собой водород.

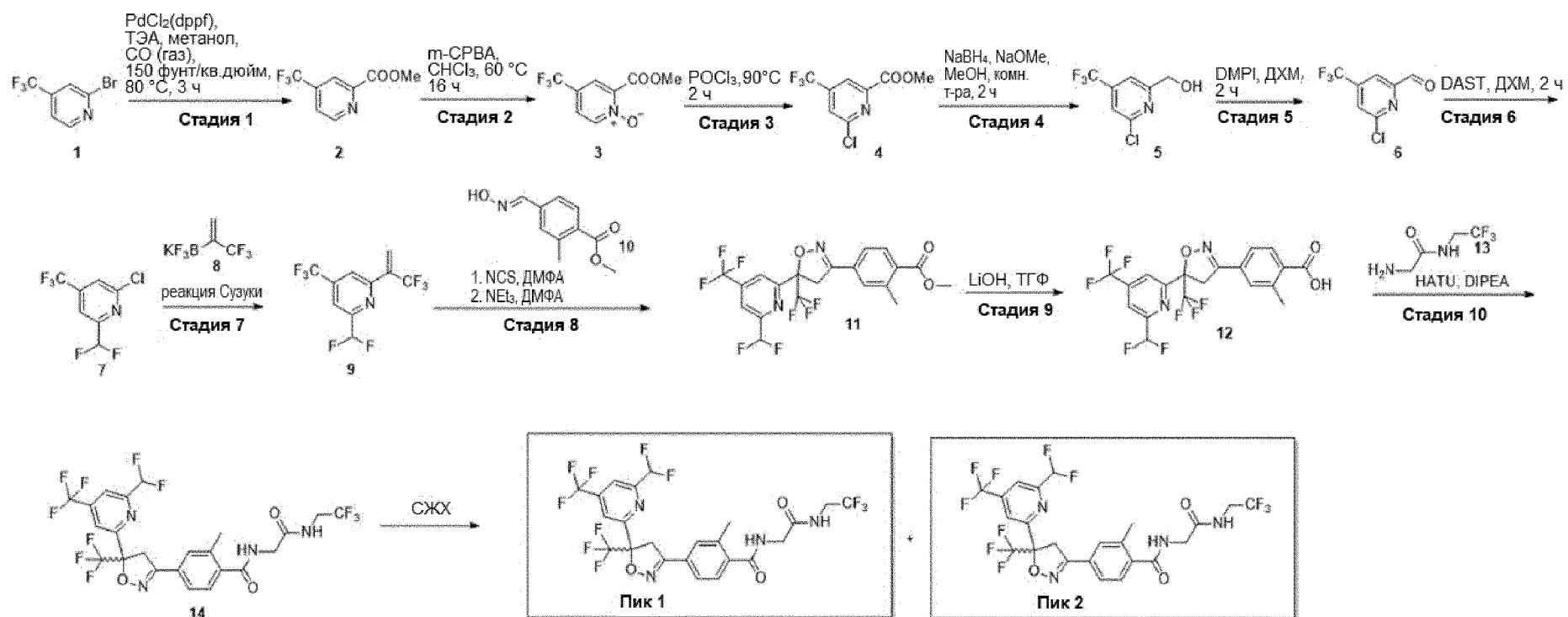
16. Соединение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что Z представляет собой CR₂, R₁ может представлять собой водород только в том случае, если R₂ представляет собой трифторметил, дифторметил или бром;

R₃ может представлять собой водород только в том случае, если один из R₂ или R₄ представляет собой трифторметил, дифторметил или бром; и не более трех из R₁, R₂, R₃ и R₄ представляют собой водород.

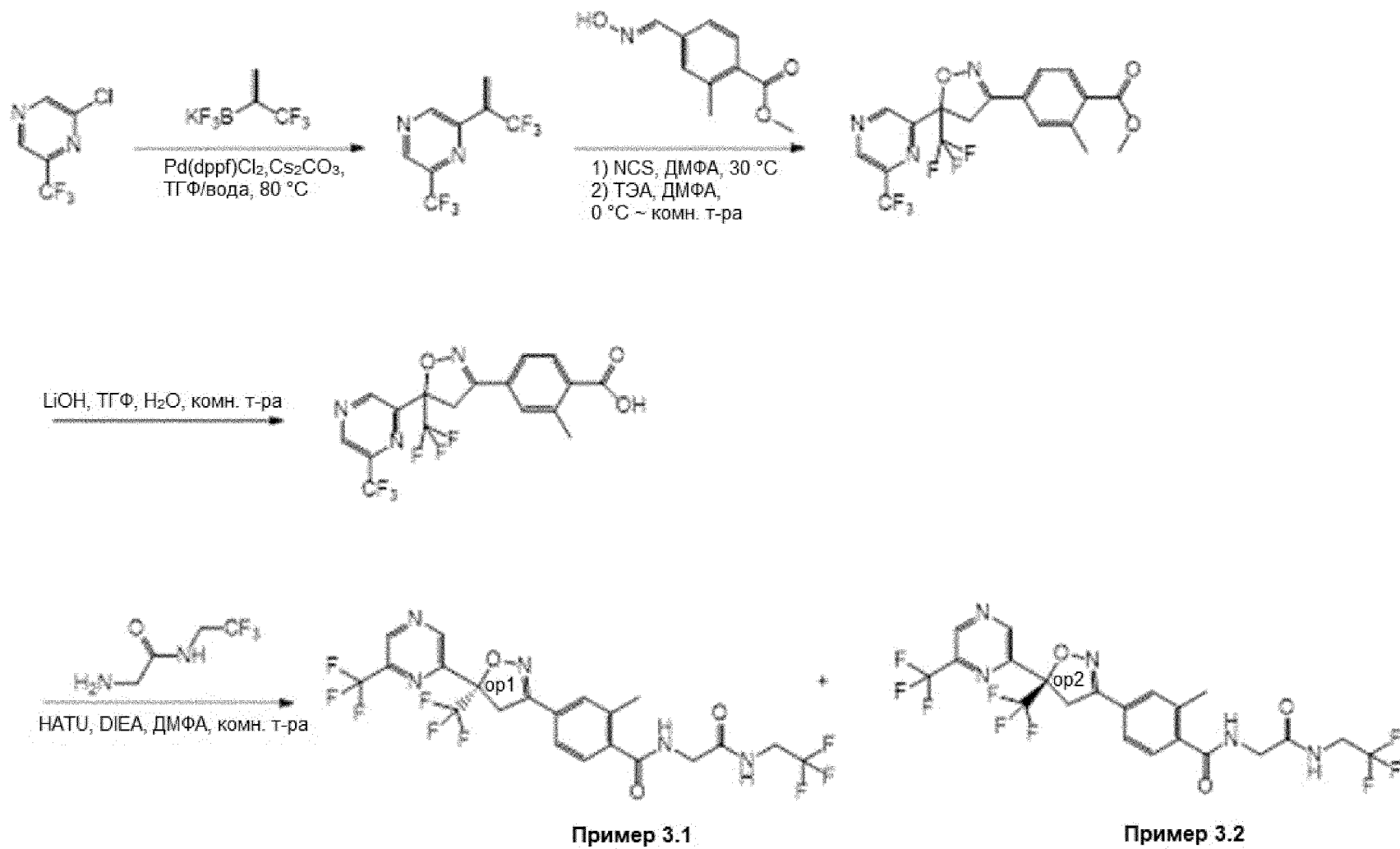
17. Композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–16 или его соль и по меньшей мере один приемлемый носитель.

18. Применение соединения по любому из пп. 1–16 или его соли в качестве лекарственного средства.

19. Применение соединения по любому из пп. 1–16 или его соли для производства лекарственного средства для лечения от вредителей.



Фиг. 1



Фиг. 2