

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393245 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.23

(51) Int. Cl. C07D 261/04 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A01N 43/80 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.06.15

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОКСАЗОЛИНА

(31) 63/211,478

(32) 2021.06.16

(33) US

(86) PCT/EP2022/066422

(87) WO 2022/263573 2022.12.22

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

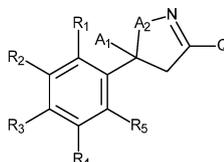
(72) Изобретатель:

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) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



которые могут использоваться для имеющего долговременный эффект лечения или защиты домашних животных и домашнего скота от паразитов, например блох и клещей, а также к фармацевтическим композициям и способам с использованием указанных соединений.

A1

202393245

202393245

A1

ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОКСАЗОЛИНА

ОПИСАНИЕ

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к медицинской химии, фармакологии, ветеринарии и лекарственным препаратам для лечения человека.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Арилизоксазолины применяются в сельском хозяйстве, лесном хозяйстве, на газонах, в домашнем хозяйстве, при производстве изделий из древесины, при защите саженцев растений и в области ветеринарии. Ветеринария включает домашних животных и домашний скот, включая рыбу. Такие ингибиторы раскрыты, например, в WO 2005/085216, WO 2007/079162, US 2007/066617, US20130131017, WO 2009/002809, WO 2009/112275, WO 2010/003923, WO 2010/07. 0068, WO 2012/120399, WO 2013/079407 и WO 2021/127188.

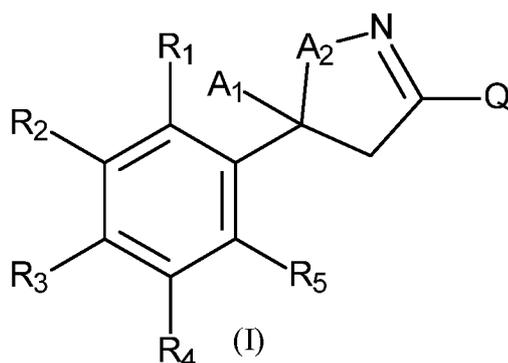
Во многих случаях желательно наличие продолжительного действия против паразитов. Длительная защита особенно важна для домашних животных, таких как собаки и кошки, а также мыши, морские свинки, хорьки и кролики; и для животных, выращиваемых на фермах, таких, как крупный рогатый скот, овцы, свиньи и рыба, в частности лосось и морской окунь.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), имеющему увеличенный период полувыведения у домашних животных и домашнего скота, в частности, у теплокровных животных, в особенности у собак, кошек и крупного рогатого скота, и к его 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.

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I), которые обеспечивают эффективное лечение и/или контроль эктопаразитов у домашних животных и домашнего скота.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединению 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;

R_1 выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

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

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

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

R_5 выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

при условии, что:

R_1 может представлять собой водород только тогда, когда R_2 представляет собой трифторметил, дифторметил или бром;

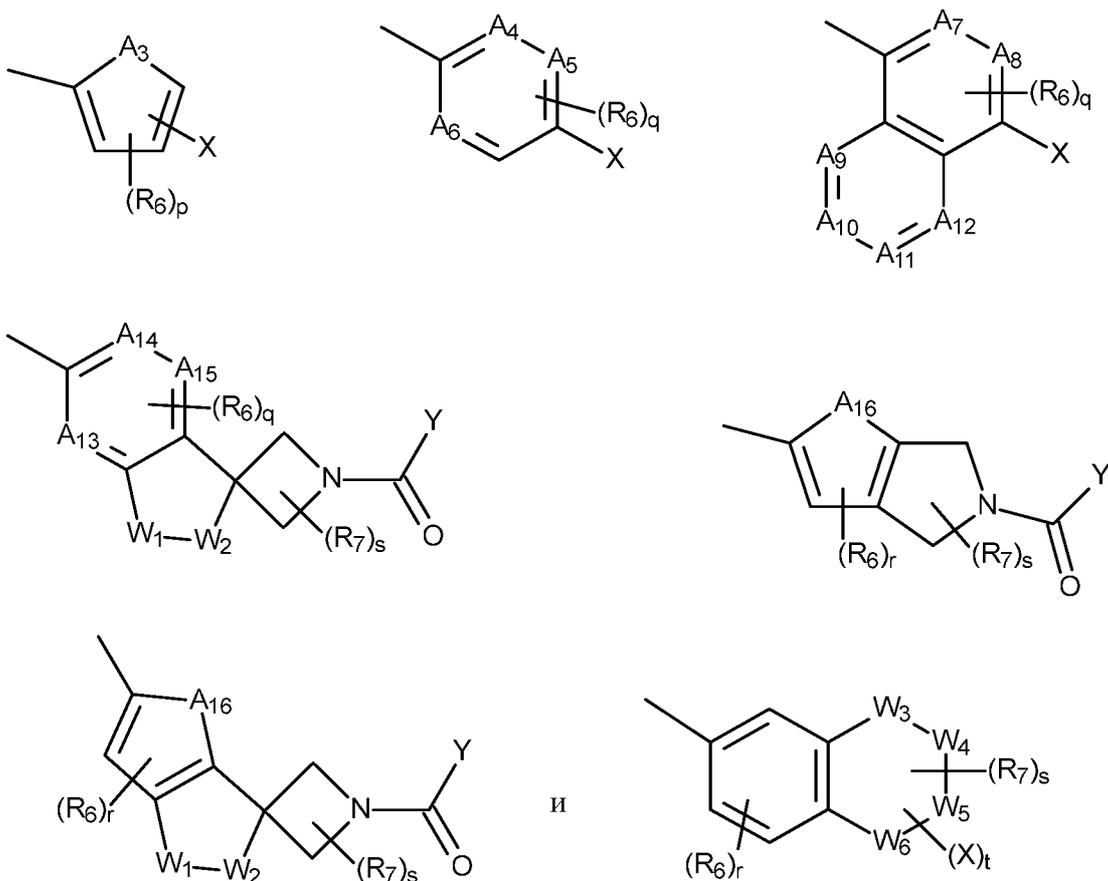
R_5 может представлять собой водород только тогда, когда R_4 представляет собой трифторметил или бром;

R_3 может представлять собой водород только тогда, когда один из R_2 или R_4 представляет собой трифторметил, дифторметил или бром;

R_1 , R_3 , и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, когда R_2 и R_4 представляют собой трифторметил; и

не более трех из R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 представляют собой водород;

Q выбран из группы, состоящей из



где

p имеет значения 0, 1 или 2;

q имеет значения 0, 1, 2 или 3;

r имеет значения 0 или 1;

s имеет значения 0, 1 или 2;

t имеет значения 0 или 1;

R_6 в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из галогена; циано; нитро; гидроксила; $-NH_2$; $-NH(C_1-C_4\text{-алкила})$; $-N(C_1-C_4\text{-алкил})_2$; 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 -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; $-NR_8C(O)(C_1-C_4\text{ алкила})$, необязательно замещенного C_1-C_4 -алкилом с 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано,

гидроксила, С₃-С₆-циклоалкила, С₁-С₄-алкокси, -NH₂, С₁-С₇-аминокарбонила, -NH(С₁-С₄-алкила) и -N(С₁-С₄-алкил)₂, где R₈ независимо выбран из группы, состоящей из водорода и С₁-С₄-алкила; -C(O)NR₈(С₁-С₄-алкила), необязательно замещенного С₁-С₄-алкилом с 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, С₃-С₆-циклоалкила, С₁-С₄-алкокси, -NH₂, С₁-С₇-аминокарбонила, -NH(С₁-С₄-алкила) и -N(С₁-С₄-алкил)₂, где R₈ независимо выбран из группы, состоящей из водорода и С₁-С₄-алкила; -SC₁-С₆-алкила, необязательно замещенного 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, С₃-С₆-циклоалкила, С₁-С₄-алкокси, -NH₂, С₁-С₇-аминокарбонила, -NH(С₁-С₄-алкила) и -N(С₁-С₄-алкил)₂; и -S(O)С₁-С₆-алкила, необязательно замещенного 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, С₃-С₆-циклоалкила, С₁-С₄-алкокси, -NH₂, С₁-С₇-аминокарбонила, -NH(С₁-С₄-алкила) и -N(С₁-С₄-алкил)₂;

R₇ в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из оксо, С₁-С₄-алкила и С₃-С₆-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 CHO, S, связь или N;

A₈ представляет собой CHO, 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, С₁-С₄-алкила и С₃-С₆-циклоалкила;

W₁ выбран из группы, состоящей из -O-, -S-, -NR₉-, -NC(O)R₁₀-, -CH₂- и -C(O)-;

W₂ выбран из группы, состоящей из -O-, -S-, -NR₉-, -NC(O)R₁₀-, -CH₂- и -C(O)-;

при условии, что:

когда W₁ представляет собой -O-, -S-, -NR₉- или -NC(O)R₁₀-, то W₂ представляет собой -CH₂- или -C(O)-; и

когда W_2 представляет собой $-O-$, $-S-$, $-NR_9-$ или $-NC(O)R_{10}-$, то W_1 представляет собой $-CH_2-$ или $-C(O)-$;

W_3 выбран из группы, состоящей из $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR_9-$, $-CH-$, $-N-$, $-CH_2-$ и $-C(O)-$ или отсутствует;

W_4 выбран из группы, состоящей из $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR_9-$, $-CH-$, $-N-$, $-CH_2-$ и $-C(O)-$ или отсутствует;

W_5 выбран из группы, состоящей из $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR_9-$, $-CH-$, $-N-$, $-CH_2-$ и $-C(O)-$ или отсутствует;

W_6 выбран из группы, состоящей из $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR_9-$, $-CH-$, $-N-$, $-CH_2-$ и $-C(O)-$ или отсутствует;

причем связи между W_1 , W_2 , W_3 и W_4 могут быть одинарными или двойными;

при условии, что:

(i) не более двух из W_1 , W_2 , W_3 и W_4 отсутствуют;

(ii) не более двух из W_1 , W_2 , W_3 и W_4 представляют собой $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR_9-$ 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) когда W_1 , W_2 , W_3 или W_4 представляют собой $-CH-$ и/или $-NR_9-$, то двойная связь образуется внутри кольца, образованного W_1 , W_2 , W_3 и W_4 ;

R_9 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_{10} 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 O, S и N,

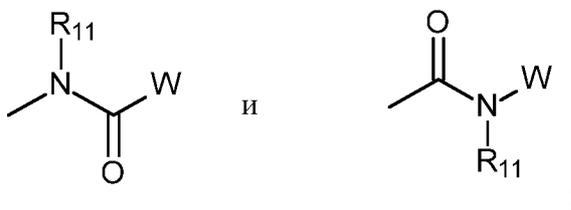
где атомы углерода в 5-10-членном гетероариле необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, C_1 - C_4 -алкила, необязательно замещенного 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, 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 -алкил) $_2$, $-SC_1$ - 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, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₄-алкокси, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкила), -N(C₁-C₄-алкил)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, гидроксила, ацетиленила, оксо, C₁-C₄-алкокси, -NH₂, C₁-C₇-аминокарбонила, -NH(C₁-C₄-алкила), -N(C₁-C₄-алкил)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 и C₃-C₆-циклоалкила;

или

X выбран из группы, состоящей из



где

R₁₁ 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, гидроксила, оксо, C₁-C₄-алкокси; C₃-C₆-циклоалкила, необязательно замещенного 1 - 3 заместителями, независимо выбранными из галогена и циано; ацетиленила; -NH₂; C₁-C₇-аминокарбонила; -NH(C₁-C₄-алкила); -N(C₁-C₄-алкил)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; $-C(O)NH-C_1-C_6$ -галогеналкила; $-C(O)$ -4-7-членного гетероциклоалкила, присоединенного через азот и необязательно содержащего 1 или 2 других гетероатома, выбранных из O, S и N, где атомы углерода 4-7-членного гетероциклоалкила необязательно замещены 1 - 4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, $-NH_2$, 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, $-NH_2$, 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, $-SO_2C_1-C_4$ -алкила, $-C(O)NH-C_3-C_6$ -циклоалкила и $-C(O)NH-C_1-C_6$ -алкила и C_3-C_6 -циклоалкила, где любой другой атом N в 4-7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода, $-NH_2$, C_1-C_7 -аминокарбонила, $-SO_2C_1-C_4$ -алкила, $-SO_2C_1-C_4$ -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, $-NH(C_1-C_4$ -алкила), $-N(C_1-C_4$ -алкил) $_2$, $-SC_1-C_4$ -алкила, $-S(O)C_1-C_4$ -алкила, $-SO_2C_1-C_4$ -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; 5-10-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S и N, где атомы углерода в 5-10-членном гетероариле 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), $-N(C_1-C_4$ -алкил) $_2$, $-SC_1-C_4$ -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 -галогеналкила, C_1-C_4 -алкокси, $-NH_2$, C_1-C_7 -аминокарбонила; $-NH(C_1-C_4$ -алкила), $-N(C_1-C_4$ -алкил) $_2$ и $C(O)NH-C_3-C_6$ -циклоалкила, 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, ацетилинила, 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, $-SO_2C_1-C_4$ -алкила, $-C(O)NH-C_3-C_6$ -циклоалкила и $-C(O)NH-C_1-C_6$ -алкила и C_3-C_6 -циклоалкила, где любой атом S в гетероариле необязательно замещен 1-2 атомами кислорода; фенил необязательно замещен 1 - 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_4 -алкила, циано и гидроксила; C_3-C_6 -циклоалкил необязательно замещен 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-алкил)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 O, S, B и N, где гетероциклоалкил необязательно является бензоконденсированным, причем атомы углерода 4-7-членного гетероциклоалкила или необязательно бензоконденсированного 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, ацетилина, оксо, C₁-C₄-алкокси, C₃-C₆-циклоалкила, -NH₂, C₁-C₇-аминокарбонила, -NH(C₁-C₄-алкила), -N(C₁-C₄-алкил)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 B в 4-7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензоконденсированном 4-7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен гидроксилом, где любой атом N в 4-7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензоконденсированном 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, ацетилина, C₁-C₄-алкокси, -NH(C₁-C₄-алкила), -N(C₁-C₄-алкил)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, где любой атом S в 4-7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензоконденсированном 4-7-членном гетероциклоалкиле необязательно замещен 1 или 2 атомами кислорода;

(iii) C₃-C₆-циклоалкила, необязательно замещенного 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, карбонила, 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-алкил)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 O, S и N, где 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-алкил)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-алкил)₂ и -C(O)NH-C₃-C₆-циклоалкила, где 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-алкил)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 O, S и N, где гетероциклоалкил необязательно является бензоконденсированным, причем атомы углерода 4-7-членного гетероциклоалкила или необязательно бензоконденсированного 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-алкил)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 бензоконденсированном 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, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})_2$, $-\text{SC}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, $-\text{S}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, $-\text{SO}_2\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила})$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH-C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкила}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NH-C}_1\text{-C}_6\text{-галогеналкила}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкила}$, 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, где любой атом S в 4-7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензоконденсированном 4-7-членном гетероциклоалкиле необязательно замещен 1 или 2 атомами кислорода; и

(vi) $-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$

где

R_{12} выбран из группы, состоящей из водорода, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкенила}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкинила}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкила}$, $\text{C}_4\text{-C}_7\text{-алкилциклоалкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_7\text{-алкилкарбонила}$, $\text{C}_1\text{-C}_7\text{-аминокарбонила}$ и $\text{C}_2\text{-C}_5\text{-алкоксикарбонила}$;

R_{13} выбран из группы, состоящей из водорода, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$, необязательно замещенного 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкокси}$, $-\text{NH}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_7\text{-аминокарбонила}$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})_2$, $-\text{SC}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, $-\text{S}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$ и $-\text{SO}_2\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$, необязательно замещенного 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкокси}$, $-\text{NH}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_7\text{-аминокарбонила}$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})_2$, $-\text{SC}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, $-\text{S}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$ и $-\text{SO}_2\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S и N, где гетероциклоалкил необязательно является бензоконденсированным, причем атомы углерода 4-7-членного гетероциклоалкила или необязательно бензоконденсированного 4-7-членного гетероциклоалкила необязательно замещены 1 - 4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, необязательно замещенного 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетилинила, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкокси}$, $-\text{NH}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_7\text{-аминокарбонила}$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})_2$; $-\text{SC}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, $-\text{S}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, $-\text{SO}_2\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH-C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH-C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NH-C}_1\text{-C}_6\text{-галогеналкила}$ и $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкила}$, где любой атом N в 4-7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензоконденсированном 4-7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, 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, ацетилинила, C₁-C₄-алкокси, -NH₂, C₁-C₇-аминокарбонила, -NH(C₁-C₄-алкила), -N(C₁-C₄-алкил)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, необязательно замещенного 1 - 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄-алкила, циано и гидроксила, где любой атом S в 4-7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензоконденсированном 4-7-членном гетероциклоалкиле необязательно замещен 1 или 2 атомами кислорода; и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из 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-алкил)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-алкил)₂, -C(O)NH-C₃-C₆-циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆-алкила, 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, гидроксила, ацетилинила, оксо, C₁-C₄-алкокси, -NH₂, C₁-C₇-аминокарбонила, -NH(C₁-C₄-алкила), -N(C₁-C₄-алкил)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

R₁₁ и W вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо, необязательно содержащее 1 - 2 гетероатома, выбранных из N, S и O, где атомы углерода в кольце необязательно 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, 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-C₄-алкила), -N(C₁-C₄-алкил)₂ и -C(O)NH-C₃-C₆-циклоалкила, C₃-C₆-циклоалкила, необязательно 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, необязательно замещенного 1 - 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, С₁-С₄-алкила, циано, гидроксила, С₁-С₂-алкокси, N,N-ди-С₁-С₄-алкиламинокарбоксила, N-С₁-С₄-алкиламинокарбоксила и С₁-С₇-аминокарбоксила, где любой атом N в 4-7-членном кольце замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода, С₁-С₄-алкила, необязательно замещенного 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, С₃-С₆-циклоалкила, С₁-С₄-алкокси, -NH₂, С₁-С₇-аминокарбонила, -NH(С₁-С₄-алкила), -N(С₁-С₄-алкил)₂ и -C(O)NH-С₃-С₆-циклоалкила, С₃-С₆-циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, С₁-С₄-алкокси, -C(O)NH-С₃-С₆-циклоалкила и -C(O)NH-С₁-С₆-алкила, 5-6-членного гетероарила и фенила, необязательно замещенного 1 - 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, С₁-С₄-алкила, циано и гидроксила, где любой атом S в 4-7-членном кольце необязательно замещен 1 или 2 атомами кислорода; и

Y представляет собой С₁-С₆-алкил, необязательно замещенный 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, С₃-С₆-циклоалкила, С₁-С₄-алкокси, ацетиленила, -NH₂, С₁-С₇-аминокарбонила, -NH(С₁-С₄-алкила), -N(С₁-С₄-алкил)₂, -SC₁-С₄-алкила, -S(O)С₁-С₄-алкила, -SO₂С₁-С₄-алкила, -SO₂NH(С₁-С₄-алкила), -SO₂N(С₁-С₄-алкил)₂, -SO₂NH(С₁-С₄-галогеналкила), -C(O)NH-С₃-С₆-циклоалкила, необязательно замещенного 1 - 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, циано и С₁-С₄-алкила, необязательно замещенного 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, С₁-С₄-алкокси и -NH₂, -C(O)NH-С₁-С₆-алкила, -C(O)NH-С₁-С₆-цианоалкила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами галогена, -C(O)NH-С₁-С₆-галогеналкила, фенила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, С₁-С₄-алкила, необязательно замещенного 1 - 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, С₃-С₆-циклоалкила, С₁-С₄-галогеналкила, С₁-С₄-алкокси, -NH₂, -NH(С₁-С₄-алкила), -N(С₁-С₄-алкил)₂ и -C(O)NH-С₃-С₆-циклоалкила и С₃-С₆-циклоалкила, необязательно замещенного 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, С₁-С₄-алкокси, -NH₂, С₁-С₇-аминокарбонила, -NH(С₁-С₄-алкила), -N(С₁-С₄-алкил)₂, -SC₁-С₄-алкила, -S(O)С₁-С₄-алкила, -SO₂С₁-С₄-алкила, -C(O)NH-С₃-С₆-циклоалкила, -C(O)NH-С₁-С₆-алкила, С₂-С₆-алкенила и С₂-С₆-алкинила, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из 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-алкил)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-алкил)₂, -C(O)NH-C₃-C₆-циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆-алкила, где любой атом N в гетероариле, 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-алкил)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 O, S и N, где гетероциклоалкил обязательно является бензоконденсированным, причем атомы углерода 4-7-членного гетероциклоалкила или обязательно бензоконденсированного 4-7-членного гетероциклоалкила обязательно 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-алкил)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, где любой атом N в 4-7-членном гетероциклоалкиле или обязательно бензоконденсированном 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, C₁-C₄-алкокси, -NH₂, C₁-C₇-аминокарбонила, -NH(C₁-C₄-алкила), -N(C₁-C₄-алкил)₂, -SC₁-C₄-алкила, -S(O)C₁-C₄-алкила, -SO₂C₁-C₄-алкила, -C(O)NH-C₃-C₆-циклоалкила, -C(O)NH-C₁-C₆-алкила, C₃-C₆-циклоалкила и 5-6-членного гетероарила, где любой атом S в 4-7-членном гетероциклоалкиле или обязательно бензоконденсированном 4-7-членном гетероциклоалкиле обязательно замещен 1 или 2 атомами кислорода;

или его соль.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение также относится к композициям, содержащим: соединение формулы (I) или его соль и по меньшей мере один приемлемый эксципиент, при этом композиция необязательно дополнительно содержит по меньшей мере одно дополнительное активное соединение.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение также относится к способу лечения от паразитов, включающему: введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его соли, при этом способ необязательно дополнительно включает эффективное количество по меньшей мере одного дополнительного активного соединения.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение также относится к способу защиты от паразитов, включающему: введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его соли, при этом способ необязательно дополнительно включает эффективное количество по меньшей мере одного дополнительного активного соединения.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение также относится к способу лечения или защиты от паразитов, включающему: приведение эффективного количества соединения формулы (I) или его соли в контакт с окружающей субъекта средой, при этом способ необязательно дополнительно включает эффективное количество по меньшей мере одного дополнительного активного соединения.

Таким образом, изобретение относится к применению соединений по изобретению в качестве лекарственного средства, в том числе для производства лекарственного средства. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к производству лекарственного средства, содержащего соединение формулы (I) или его соль, для лечения от паразитов. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к производству лекарственного средства, содержащего соединение формулы (I) или его соль, для защиты от паразитов.

Настоящее изобретение также относится к способам получения соединений по изобретению и их интермедиатов.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Термин «C₁-C₂-алкил» относится к алкильной цепи, содержащей от одного до двух атомов углерода, и включает метил и этил.

Термин «C₁-C₄-алкил» относится к прямой или разветвленной алкильной цепи, содержащей от одного до четырех атомов углерода, и включает метил, этил, пропил, изопропил, бутил и т.д.

Аналогичным 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.д.

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 углерод-углеродную двойную 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 углерод-углеродную тройную связь, и включает ацетилен, пропаргил и тому подобное.

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 тому подобное.

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

Термин «С₃-С₆-циклоалкил» относится к алкильному кольцу(кольцам) с тремя-шестью атомами углерода и включает циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Понятно, что циклоалкильные кольца могут быть конденсированными, мостиковыми или спироконденсированными.

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 тому подобное.

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

Термины «4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S, N, где гетероциклоалкил необязательно является бензоконденсированным» и «4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S, B, N, где гетероциклоалкил необязательно является бензоконденсированным», относится 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 содержащую один или два гетероатома, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода, бора и серы, при этом кольцо необязательно включает карбонил, образующий лактам или лактон. Понятно, что когда включен атом серы, сера может представлять собой -S-, -SO- или -SO₂-. Гетероциклическое кольцо может быть моноциклическим или бициклическим, и любые бициклические кольца могут быть конденсированными, мостиковыми или спироcondensированными. Указанные 4-7-членные соединения не включают любые необязательные бензоконденсированные кольца. Кроме того, специалисту в данной области техники будет совершенно ясно, что термины насыщенное или частично (но не полностью) ненасыщенное 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо применимы к гетероциклоалкильному кольцу и не применимы к какому-либо бензоконденсированному кольцу, которое по своей природе будет полностью ненасыщенным. Также понятно, что группа, если позволяет валентность, может быть присоединена в качестве заместителя через любой гетероатом кольца, атомы углерода гетероциклоалкила или атомы углерода любого бензоконденсированного кольца. Также понятно, что когда необязательно бензоконденсированный 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен по углероду, заместители могут находиться на атомах углерода гетероцикла и/или бензоконденсированного кольца. Например, но не ограничиваясь этим, термин включает азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, оксетанил, тиоксетанил, диоксоланил, тетрагидропиранил, тетрагидротииопиранил, 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 от одного до четырех, гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Например, но не ограничиваясь этим, термин включает пирролил, фурил, тиенил, имидазолил, оксазоил, изоксазоил, тиазолил, триазолил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридил, пиримидил и тому подобное. Понятно, что 6-членный гетероарил может быть присоединен в качестве заместителя

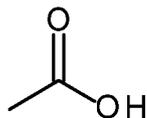
через атом углерода в кольце или атом азота в кольце, если такой способ присоединения возможен.

Когда R_{11} и W взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, термин «4-7-членное кольцо, необязательно содержащее 1- 2 гетероатома, выбранных из N, S и O», относится к полностью насыщенному или частично ненасыщенному (но не полностью) кольцу, содержащему от четырех до семи атомов, включая азот, к которому присоединены R_{11} и W , и включает азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, оксетанил, диоксоланил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, тетрагидрофурил, гексагидропиримидинил, тетрагидропиримидинил, дигидроимидазолил и т.п.

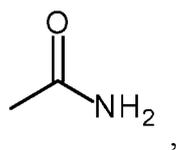
Термин «5-10-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных O, S и N», относится к пяти-десятичленному, моноциклическому или полициклическому полностью ненасыщенному кольцу или системе колец с одним-девятью атомами углерода и одним или двумя гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Например, но не ограничиваясь этим, 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, тиенопиридил, хинолил, изохинолилбензотиазолил и т.п. Понятно, что 5-10-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S и N, может быть присоединен в качестве заместителя через кольцевой атом углерода или кольцевой атом азота, если такой способ присоединения доступен.

Термин «оксо» относится к атому кислорода, связанному двойной связью с атомом углерода, к которому он присоединен, образуя карбонильную группу амида, кетона или альдегида. Например, приидоновый радикал рассматривается как оксозамещенный 6-членный гетероарил.

Термин «карбоксил» относится к следующей группе:

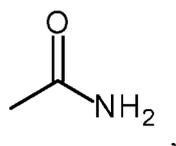


Термин «N,N-ди- C_1 - C_4 -алкиламинокарбоксил» относится к группе, показанной ниже:



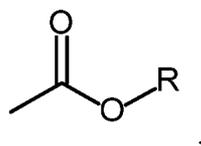
где атомы водорода в азоте замещены двумя независимо выбранными C₁-C₄ алкильными группами.

Аналогично, термин «N-C₁-C₄-алкиламинокарбонил» относится к группе, показанной ниже:



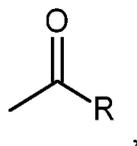
где один из атомов водорода в азоте замещен C₁-C₄ алкильной группой.

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



где R представляет собой C₁-C₄-алкил.

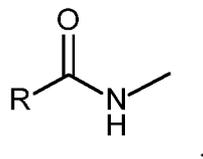
Термин «C₂-C₇-алкилкарбонил» относится к группе, показанной ниже:



где R представляет собой C₁-C₆-алкил.

Аналогично, термин «C₂-C₇-галогеналкилкарбонил» относится к приведенной выше группе, в которой R представляет собой C₁-C₆-галогеналкил.

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



где R представляет собой водород или C₁-C₄-алкил.

Термин «отсутствует», используемый в контексте настоящего документа в отношении группы, заместителя, фрагмента и т.п., указывает на то, что эта группа, заместитель или фрагмент отсутствуют. Если группа, заместитель или фрагмент обычно связаны с двумя или более другими группами, заместителями или фрагментами, эти другие оказываются связаны друг с другом вместо связи с группой, заместителем или фрагментом, которые отсутствуют. Например, если соединение имеет структуру A-B-C и

В отсутствует, тогда А непосредственно связан с С, и соединение представляет собой А-С. В качестве другого примера, если соединение имеет структуру А-В-С; где С отсутствует, то соединение представляет собой А-В.

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

Термин «замещенный», в том числе при использовании в словосочетании «необязательно замещенный», относится к одному или нескольким атомам водорода группы, которые заменяются неводородными радикалами (заместителями). Понятно, что в каждом замещаемом положении заместители могут быть одинаковыми или разными. Комбинации групп и заместителей, предусмотренные настоящим изобретением, это комбинации, которые стабильны или химически осуществимы. Для соединений, описанных в настоящем документе, их группы и заместители могут быть выбраны в соответствии с допустимой валентностью атомов и заместителей, так что такой выбор и замещение приводят к стабильному соединению, например, такому, которое не подвергается спонтанному преобразованию, такому как перегруппировка, циклизация, элиминирование и т. д.

Термин «стабильный» относится к соединениям, которые существенно не изменяются при воздействии условий, при которых осуществляется их производство. В неограничивающем примере стабильное соединение или химически возможное соединение представляет собой соединение, которое существенно не изменяется при хранении при температуре 40°C или ниже, в отсутствие влаги или других химически активных условий, в течение примерно недели.

Понятно, что в тех случаях, когда в приведенных здесь терминах упоминается число атомов углерода, указанное число относится к упомянутой группе и не включает в себя какие-либо атомы углерода, которые могут присутствовать в любых ее необязательных заместителях, или любые атомы углерода, которые могут составлять часть конденсированного кольца, включая бензоконденсированное кольцо.

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

В контексте настоящего изобретения термин «(RS)» в химической номенклатуре относится к рацемической смеси при указанном стереоцентре.

В контексте настоящего изобретения термин «(R или S)» или «(S или R)» в химической номенклатуре относится к одной из двух возможных конфигураций в указанном стереоцентре.

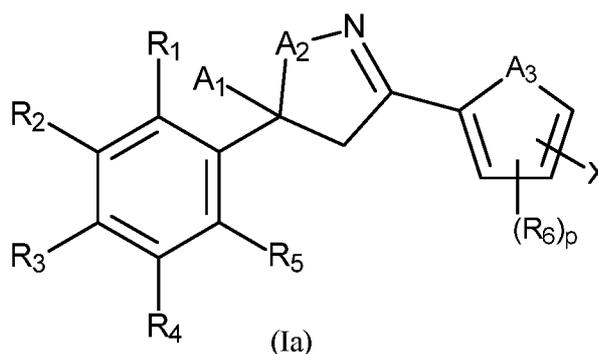
Специалисту также будет понятно, что некоторые соединения настоящего изобретения существуют в виде таутомеров. Подразумевается, что все таутомерные формы соединений по изобретению входят в объем настоящего изобретения.

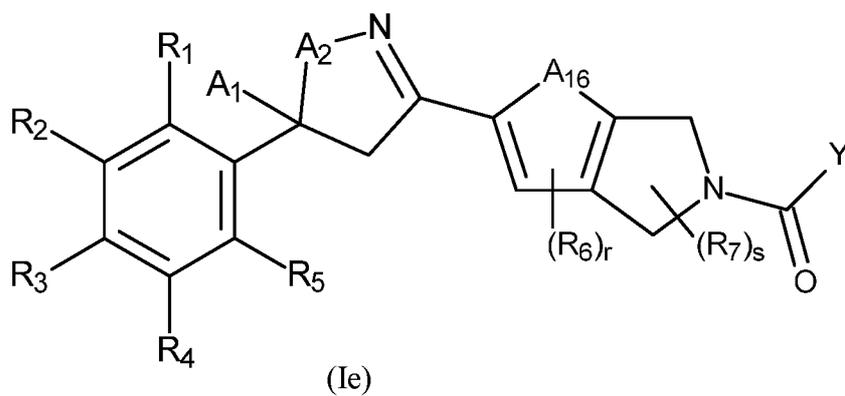
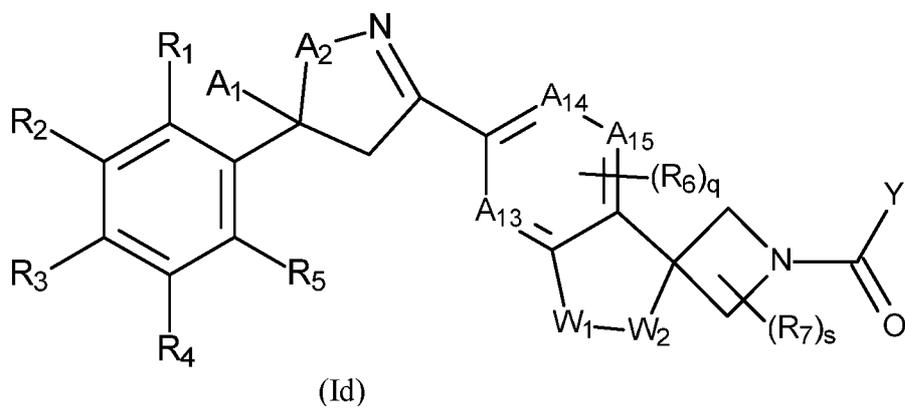
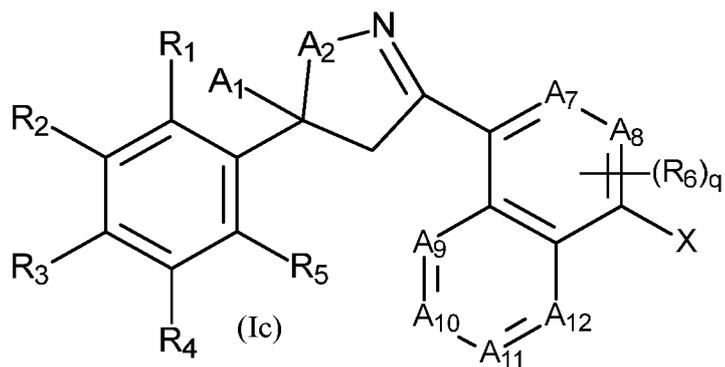
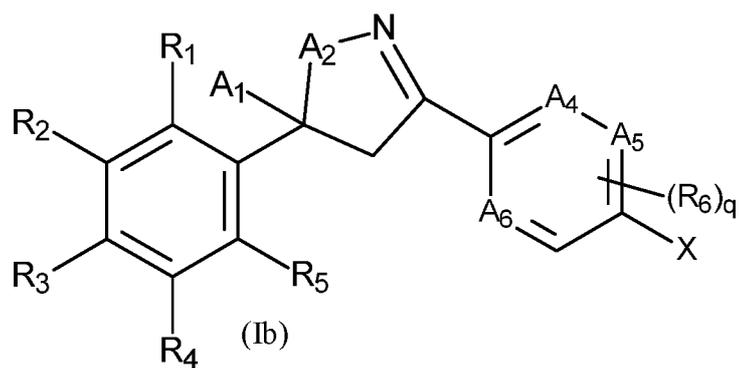
Соединения по изобретению также включают все изотопные варианты, в которых по меньшей мере один атом преобладающей атомной массы заменен атомом, имеющим тот же атомный номер, но атомную массу, отличную от преобладающей атомной массы. Использование изотопных вариантов (например, дейтерия, ^2H) может обеспечить большую метаболическую стабильность. Кроме того, некоторые изотопные варианты соединений по изобретению могут включать радиоактивный изотоп (например, тритий ^3H или ^{14}C), который может быть полезен в исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Замена на изотопы, излучающие позитроны, такие как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может быть полезна в исследованиях с использованием позитронно-эмиссионной томографии (PET).

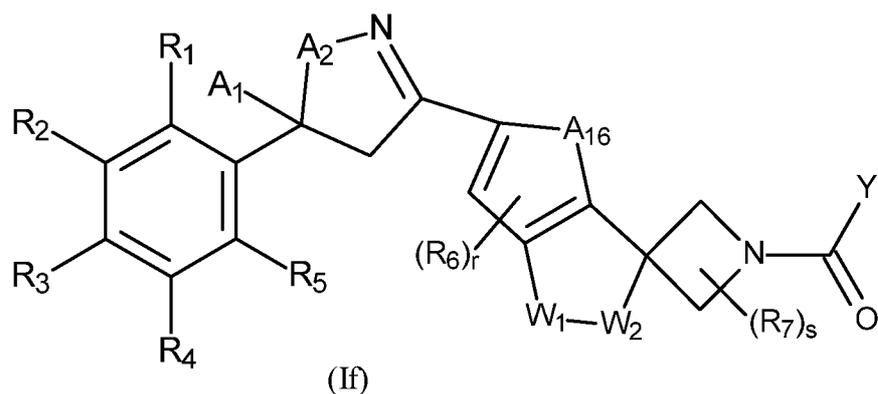
Термины «соединения по изобретению», «соединение по изобретению», «соединения по настоящему изобретению» и т.п. включают вариант осуществления изобретения в соответствии с формулой (I) и другие описанные здесь более конкретные варианты осуществления изобретения, охватываемые формулой (I), а также описанные здесь иллюстративные соединения и соли каждого из этих вариантов соединений.

Различные варианты соединения формулы (I) представлены далее:

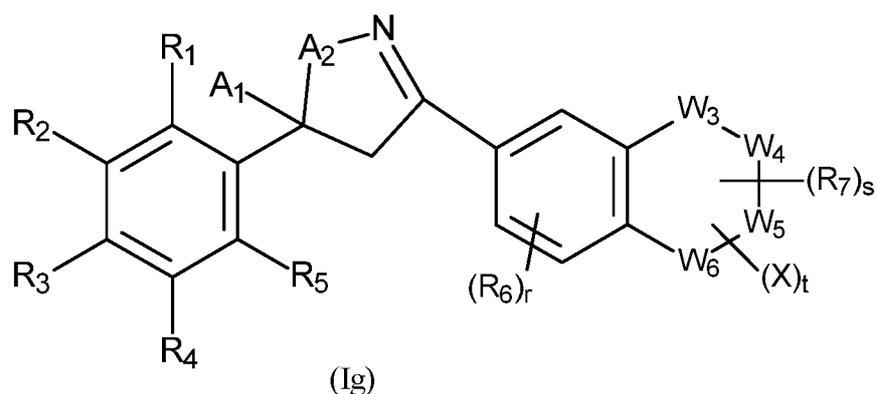
формула (I):







и



Понятно, что в случае A_4 , A_5 , A_6 , A_7 , A_9 , A_{10} , A_{11} , A_{12} , A_{14} и/или A_{15} , заместитель R_6 , если он присутствует, занимает место водорода в группе СН.

Также ясно, что в случае соединения формулы (Ig), группа X, если она присутствует, присоединена к W_3 , W_4 , W_5 или W_6 за счет замены водорода в $-CH_2-$ или $-CH-$ группах или R в $-NR-$ группе.

Дополнительные варианты соединений по настоящему изобретению представлены ниже:

(1) Один из вариантов осуществления изобретения относится к соединению формулы (I) или его соли.

(а) Один из вариантов осуществления изобретения относится к соединениям формулы (Ia) или их солям.

(б) Один из вариантов осуществления изобретения относится к соединениям формулы (Ib) или их солям.

(с) Один из вариантов осуществления изобретения относится к соединениям формулы (Ic) или их солям.

(д) Один из вариантов осуществления изобретения относится к соединениям формулы (Id) или их солям.

(e) Один из вариантов осуществления изобретения относится к соединениям формулы (Ie) или их солям.

(f) Один из вариантов осуществления изобретения относится к соединениям формулы (If) или их солям.

(g) Один из вариантов осуществления изобретения относится к соединениям формулы (Ig) или их солям.

(h) Один из вариантов осуществления изобретения относится к вариантам (a), (b), (c), (d), (e), (f) и (g) варианта (1), где R₁ представляет собой водород, R₂ представляет собой трифторметил, R₃ представляет собой водород, R₄ представляет собой трифторметил и R₅ представляет собой галоген; или их солям.

(i) Один из вариантов осуществления изобретения относится к вариантам (a), (b), (c), (d), (e), (f) и (g) варианта (1), где R₁ представляет собой водород, R₂ представляет собой трифторметил, R₃ представляет собой водород, R₄ представляет собой галоген и R₅ представляет собой галоген; или их солям.

(j) Один из вариантов осуществления изобретения относится к вариантам (a), (b), (c), (d), (e), (f) и (g) варианта (1), где R₁ представляет собой водород, R₂ представляет собой трифторметил, R₃ представляет собой водород, R₄ представляет собой хлор и R₅ представляет собой галоген; или их солям.

(k) Один из вариантов осуществления изобретения относится к вариантам (a), (b), (c), (d), (e), (f) и (g) варианта (1), где R₁ представляет собой водород, R₂ представляет собой трифторметил, R₃ представляет собой водород, R₄ представляет собой галоген и R₅ представляет собой хлор; или их солям.

(l) Один из вариантов осуществления изобретения относится к вариантам (a), (b), (c), (d), (e), (f) и (g) варианта (1), где R₁ представляет собой водород, R₂ представляет собой трифторметил, R₃ представляет собой водород, R₄ представляет собой галоген и R₅ представляет собой фтор; или их солям.

(m) Один из вариантов осуществления изобретения относится к вариантам (a), (b), (c), (d), (e), (f) и (g) варианта (1), где R₁ представляет собой водород, R₂ представляет собой трифторметил, R₃ представляет собой водород, R₄ представляет собой хлор и R₅ представляет собой фтор; или их солям.

(n) Один из вариантов осуществления изобретения относится к вариантам (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l) и (m) варианта (1), где A₂ представляет собой O; или к их солям.

(o) Один из вариантов осуществления изобретения относится к вариантам (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m) и (n) варианта (1), где A_1 представляет собой CF_3 ; или к их солям.

(p) Один из вариантов осуществления изобретения относится к вариантам (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m) и (n) варианта (1), где A_1 представляет собой CHF_2 ; или к их солям.

(q) Один из вариантов осуществления изобретения относится к вариантам (a), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o) и (p) варианта (1), где A_3 представляет собой S; или к их солям.

(r) Один из вариантов осуществления изобретения относится к варианту (q), где p равно 1 и R_5 представляет собой C_1 - C_6 -алкил; или к его солям.

(s) Один из вариантов осуществления изобретения относится к варианту (r), где R_6 представляет собой метил; или к его солям.

(t) Один из вариантов осуществления изобретения относится к вариантам (b), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o) и (p) варианта (1), где A_4 , A_5 и A_6 представляют собой CH ; или к их солям.

(u) Один из вариантов осуществления изобретения относится к варианту (t), где p равно 1 и R_6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил; или к его солям.

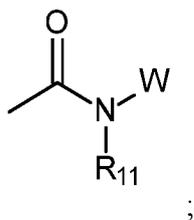
(v) Один из вариантов осуществления изобретения относится к варианту (u), где R_6 представляет собой метил; или к его солям.

(w) Один из вариантов осуществления изобретения относится к вариантам (c), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o) и (p) варианта (1), где A_7 , A_8 , A_9 , A_{10} , A_{11} и A_{12} представляют собой CH ; или к их солям.

(x) Один из вариантов осуществления изобретения относится к вариантам (d), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o) и (p) варианта (1), где A_{13} , A_{14} и A_{15} представляют собой CH ; или к их солям.

(y) Один из вариантов осуществления изобретения относится к варианту (x), где W_1 представляет собой $-CH_2-$ и W_2 представляет собой O; или к его солям.

(z) Один из вариантов осуществления изобретения относится к вариантам (a), (b), (c), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r), (s), (t), (u), (v), (w) и (x) варианта (1), где X представляет собой



где R₁₁ представляет собой водород; или к их солям.

(aa) Один из вариантов осуществления изобретения относится к варианту (z), 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 галогена и циано,

ацетиленила,

-NH₂,

C₁-C₇-аминокарбонила,

-NH(C₁-C₄-алкила),

-N(C₁-C₄-алкил)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 азот, и необязательно содержащего 1 или 2 других гетероатома, выбранных из O, S, N, где 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-алкил)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,

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-алкил)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 O, S и N, и 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-алкил)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-алкил)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,

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-алкил)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 S в гетероариле замещен 1 или 2 атомами кислорода; фенила, необязательно замещенного 1 – 3 заместителями, 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 галогена и циано,
 C₁-C₄-галогеналкила,
 -NH₂,
 C₁-C₇-аминокарбонила,
 -NH(C₁-C₄-алкила),
 -N(C₁-C₄-алкил)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 O, S, В, N, где гетероциклоалкил необязательно является бензоконденсированным, и где атомы углерода 4-7-членного гетероциклоалкила или необязательно бензоконденсированного 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-алкил)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

-C(O)NH-C₁-C₆-галогеналкила;

при этом любой атом В в 4-7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензоконденсированном 4-7-членном гетероциклоалкилм, если позволяет валентность, замещен гидроксилом,

и любой атом N в 4-7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензоконденсированном 4-7-членном гетероциклоалкилм, 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-алкил)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

при этом любой атом S в 4-7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензоконденсированном 4-7-членном гетероциклоалкиле замещен 1 или 2 атомами кислорода;

или его солям.

(ab) Один из вариантов осуществления изобретения относится к варианту (aa), 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 O, S, N, где 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-алкил)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;

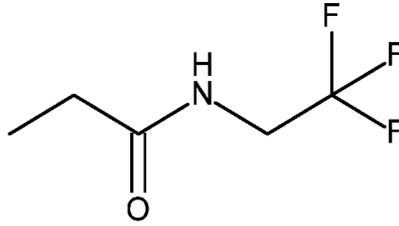
при этом любой другой атом N в 4-7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из

водорода,
 -NH₂,
 C₁-C₇-аминокарбонила,
 -SO₂C₁-C₄-алкила,
 -SO₂C₁-C₄-галогеналкила,
 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-алкил)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 солям.

(ac) В одном из вариантов осуществления изобретение относится к варианту (ab), где W представляет собой



или его соль.

(ad) В одном из вариантов осуществления изобретение относится к варианту (z), где W представляет собой C₁-C₆-алкил, замещенный -C(O)NH-C₃-C₆-циклоалкилом, необязательно замещенным 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; или его солям.

(ae) В одном из вариантов осуществления изобретение относится к варианту (z), где W представляет собой C₁-C₆-алкил, замещенный -C(O)NH-C₁-C₆-алкилом, необязательно замещенным 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

галогена,

циано,

гидроксила,

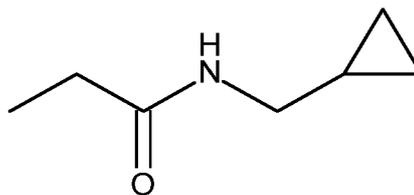
C₁-C₄-алкокси,

C₃-C₆-циклоалкила и

-NH₂;

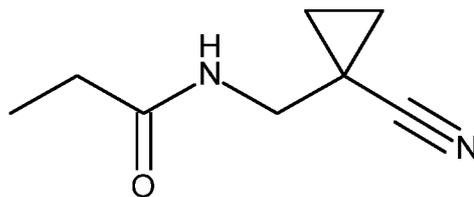
или его солям.

(ae1) В одном из вариантов осуществления изобретение относится к варианту (ae), где W представляет собой



или его солям.

(ae2) В одном из вариантов осуществления изобретение относится к варианту (ae), где W представляет собой



или его солям.

(af) В одном из вариантов осуществления изобретение относится к варианту (z), где W представляет собой C₁-C₆-алкил, замещенный 5-10-членным гетероарилом, содержащим 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S, В и N, и где атомы 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-алкил)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-алкил)₂ и -C(O)NH-C₃-C₆-циклоалкила; при этом любой атом В 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-алкил)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, при этом любой атом S в гетероариле замещен 1 или 2 атомами кислорода; или его солям.

(af1) В одном из вариантов осуществления изобретение относится к варианту (z), 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-алкил)₂, -SC₁-C₄-алкила, -S(O)C₁-C₄-алкила, -SO₂C₁-C₄-алкила, -C(O)NH-C₃-C₆-

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), $-N(C_1-C_4$ -алкил) $_2$ и $-C(O)NH-C_3-C_6$ -циклоалкила; или его солям.

(af2) В одном из вариантов осуществления изобретение относится к варианту (z), где W представляет собой C_1-C_6 -алкил, замещенный триазолом, необязательно замещенным 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), $-N(C_1-C_4$ -алкил) $_2$, $-SC_1-C_4$ -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), $-N(C_1-C_4$ -алкил) $_2$ и $-C(O)NH-C_3-C_6$ -циклоалкила; или его солям.

(ag) В одном из вариантов осуществления изобретение относится к варианту (z), где W представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S, N, где гетероциклоалкил необязательно является бензоконденсированным, и где атомы углерода 4-7-членного гетероциклоалкила или необязательно бензоконденсированного 4-7-членного гетероциклоалкила необязательно замещены 1 - 4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из

галогена,

циано,

нитро,

гидроксила,

оксо,

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,

C_3-C_6 -циклоалкила,

$-NH_2$,

C_1-C_7 -аминокарбонила,

-NH(C₁-C₄-алкила),
 -N(C₁-C₄-алкил)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

при этом любой атом N в 4-7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензоконденсированном 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-алкил)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

при этом любой атом S в 4-7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензоконденсированном 4-7-членном гетероциклоалкиле замещен 1 или 2 атомами кислорода;

или его солям.

(ag1) В одном из вариантов осуществления изобретение относится к варианту (ag), где W представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S, N, выбранный из группы, состоящей из пирролила, азетидинила, 2-оксоазетидинила, изооксазолидинила, 2,6-дiazоспиро[3,3]гептанила и 1,6-дiazоспиро[3,3]гептанила, где 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-алкил)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, 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-алкил)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 солям.

(ah) В одном из вариантов осуществления изобретение относится к вариантам (ag) и (ag1), 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 заместителями, выбранными из галогена, циано, ацетиленила или C₃-C₆-циклоалкила; или их солям.

(ai) В одном из вариантов осуществления изобретение относится к вариантам (ag), (ag1) и (ah), где атомы углерода 4-7-членного гетероциклоалкила замещены 1 оксо, и любой атом N в 4-7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен C₁-C₄-алкилом, замещенным 1 циано; или их солям.

(aj) В одном из вариантов осуществления изобретение относится к вариантам (ag), (ag1) и (ah), где атомы углерода 4-7-членного гетероциклоалкила замещены 1 оксо, и любой атом N в 4-7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен C₁-C₄-алкилом, замещенным 1 - 3 атомами галогена; или их солям.

(ak) В одном из вариантов осуществления изобретение относится к вариантам (ag), (ag1) и (ah), где атомы углерода 4-7-членного гетероциклоалкила замещены 1 оксо, и любой атом N в 4-7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен C₁-C₄-алкилом, замещенным одним C₃-C₆-циклоалкилом; или их солям.

(al) В одном из вариантов осуществления изобретение относится к вариантам (ag), (ag1) и (ah), где любой атом N в 4-7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен C₁-C₄-алкилом, замещенным 1 циано; или их солям.

(am) В одном из вариантов осуществления изобретение относится к вариантам (ag), (ag1) и (ah), где любой атом N в 4-7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен C₁-C₄-алкилом, замещенным 1 - 3 атомами галогена; или их солям.

(an) В одном из вариантов осуществления изобретение относится к вариантам (ag), (ag1) и (ah), где любой атом N в 4-7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен C₁-C₄-алкилом, замещенным одним C₃-C₆-циклоалкилом; или их солям.

(an1) В одном из вариантов осуществления изобретение относится к варианту (z), 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, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и циано,

C₁-C₄-галогеналкила,
 -NH₂,
 C₁-C₇-аминокарбонила,
 -NH(C₁-C₄-алкила),
 -N(C₁-C₄-алкил)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,
 -C(O)NH-C₁-C₆-галогеналкила,
 C₂-C₆-алкенила, необязательно замещенного 1 – 3 атомами галогена; и
 C₂-C₆-алкинила;

или его солям.

(ao) В одном из вариантов осуществления изобретение относится к вариантам (d), (e), (f), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (t), (x) и (y) варианта (1), 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,

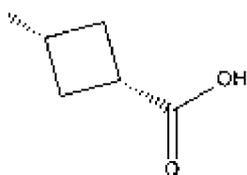
-C(O)NH-C₁-C₆-галогеналкила;

или их солям.

(ар) В одном из вариантов осуществления изобретение относится к варианту (ао),
где Y представляет собой C₁-C₆-алкил, замещенный одним -SO₂C₁-C₄-алкилом; или его
солям.

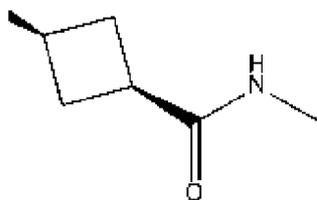
(ақ) В одном из вариантов осуществления изобретение относится к вариантам (ао)
или (ар), где Y представляет собой C₁-C₆-алкил, замещенный одним -SO₂CH₃; или их
солям.

(ар) В одном из вариантов осуществления изобретение относится к варианту (z),



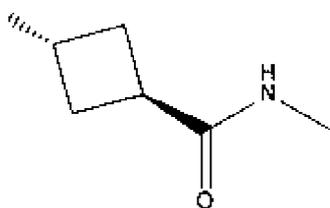
где W представляет собой

(ас) В одном из вариантов осуществления изобретение относится к варианту (z),



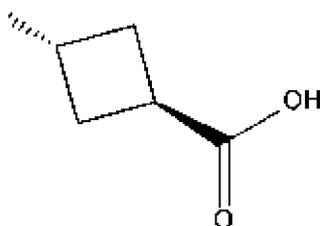
где W представляет собой

(at) В одном из вариантов осуществления изобретение относится к варианту (z),



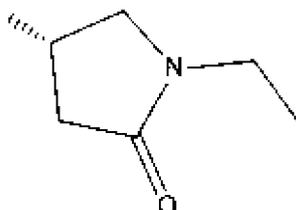
где W представляет собой

(au) В одном из вариантов осуществления изобретение относится к варианту (z),



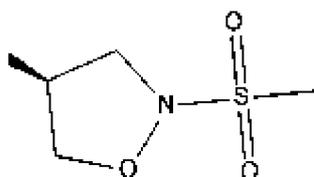
где W представляет собой

(as) В одном из вариантов осуществления изобретение относится к варианту (z),



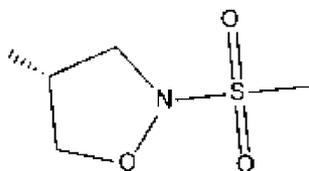
где W представляет собой

(at) В одном из вариантов осуществления изобретение относится к варианту (z),



где W представляет собой

(au) В одном из вариантов осуществления изобретение относится к варианту (z),



где W представляет собой

(xa) В другом варианте осуществления изобретение относится к каждому из приведенных в качестве примера соединений или их солям.

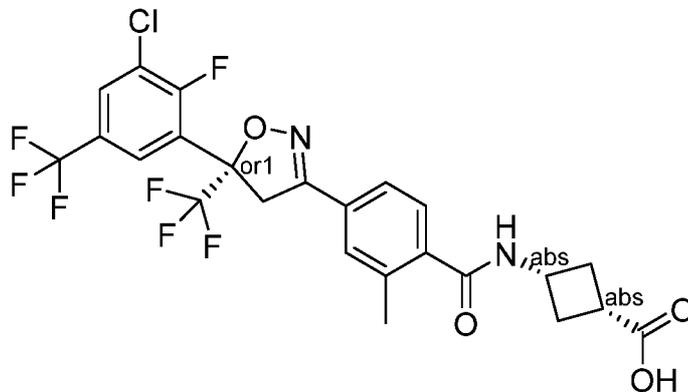
(xb) В другом варианте осуществления изобретение относится к каждому стереоизомеру каждого из приведенных в качестве примера, изображенных или упомянутых соединений или их солям.

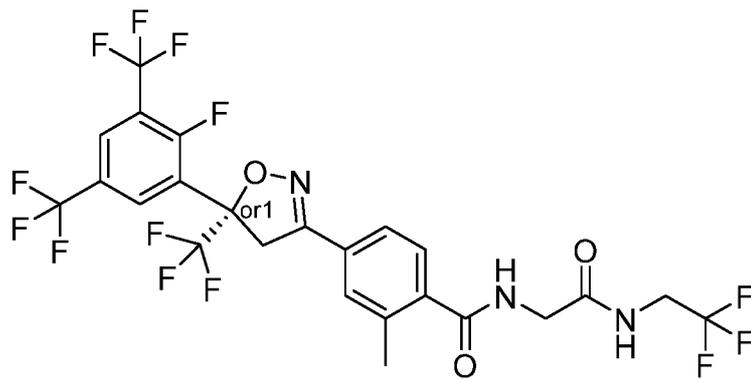
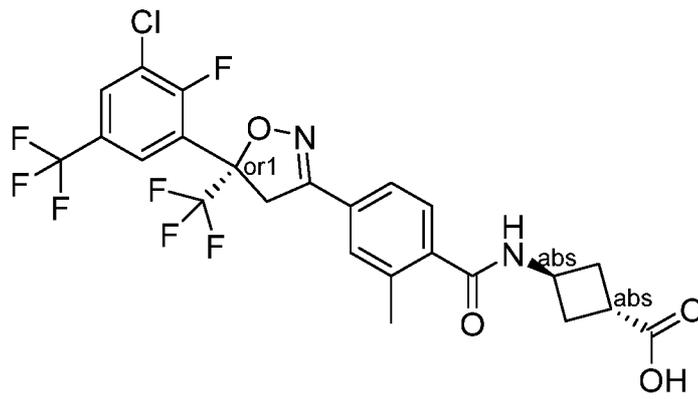
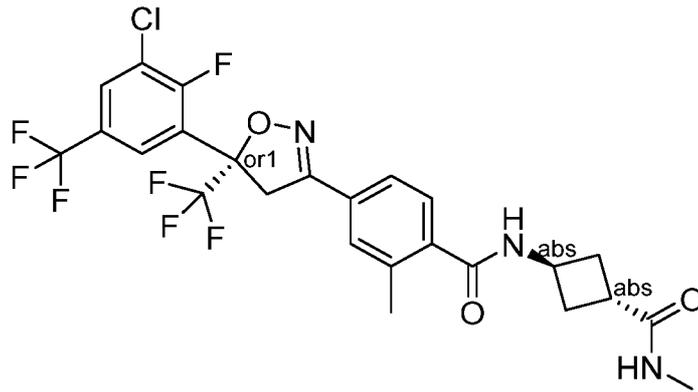
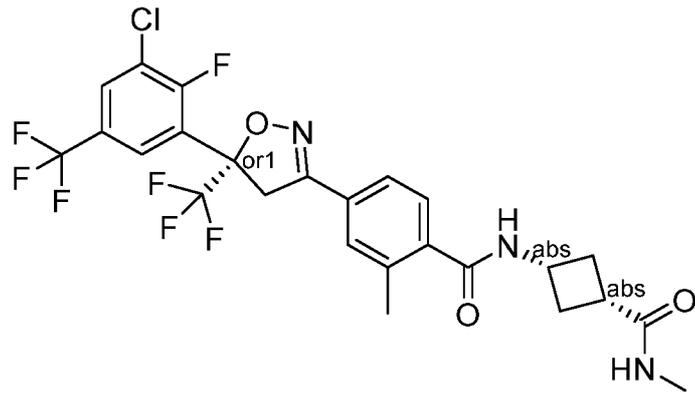
(xc) В другом варианте осуществления изобретение относится к солям каждого из приведенных в качестве примера соединений.

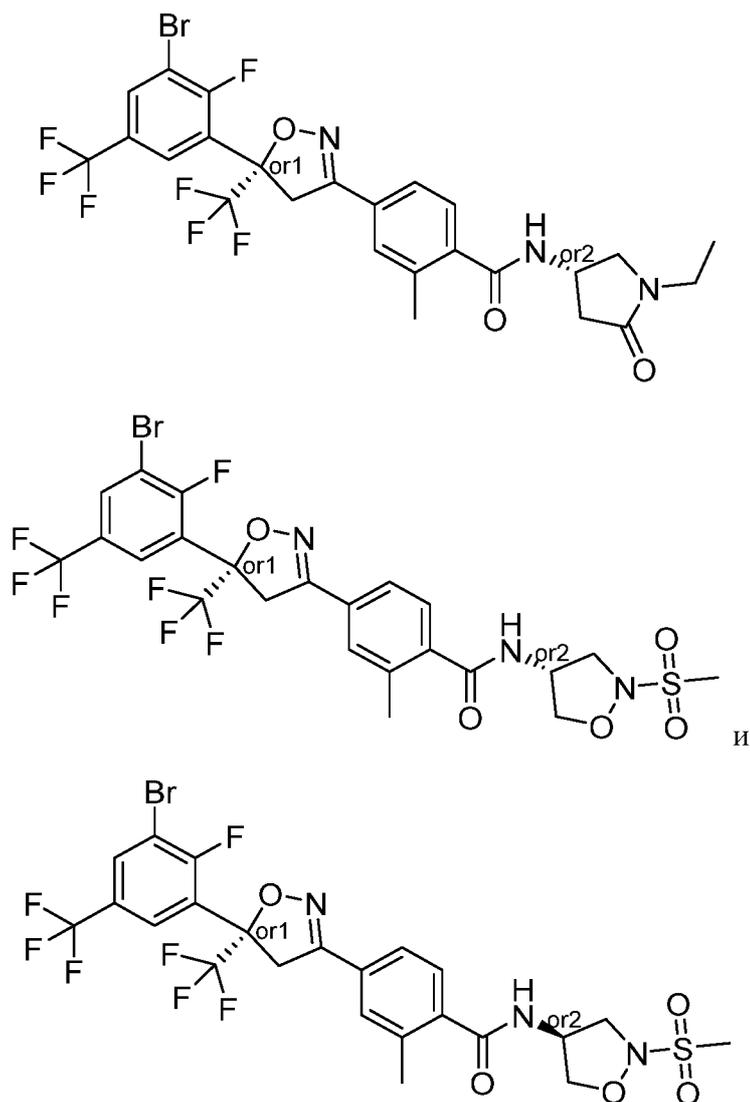
Соединения по изобретению могут быть получены различными способами, многие из которых уже описаны в данной области техники. Например, см. WO 2005/085216, WO 2007/079162, US 2007/066617, US20130131017, WO 2009/002809, WO 2009/112275, WO 2010/003923, WO 2010/070068, WO 2012/120399 и WO 2013/079407.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), имеющим увеличенный период полураспада. Соединения формулы (I) содержат либо трифторметильную группу в мета-положении, либо галоген в пара- и/или орто-положении(ях). Таким образом, соединения формулы (I) обладают следующими признаками: трифторметильная группа в одном или обоих мета-положениях; галоген в орто-положении; галоген в каждом орто- и пара-положениях; или галоген в каждом орто-положении и трифторметил в пара-положении. Понятно, что соединения формулы (I) могут иметь другие заместители, но группы, упомянутые выше, включены обязательно. Не желая быть связанным какой-либо конкретной теорией, заявитель полагает, что ингибирование метаболизма как в орто-, так и в пара-положении обеспечивает увеличение продолжительности действия после перорального приема или инъекции.

Следующие примеры предназначены для иллюстрации, не являются ограничивающими и представляют собой конкретные варианты осуществления настоящего изобретения.

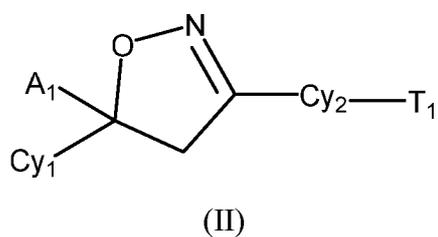






и каждый стереоизомер приведенных выше соединений.

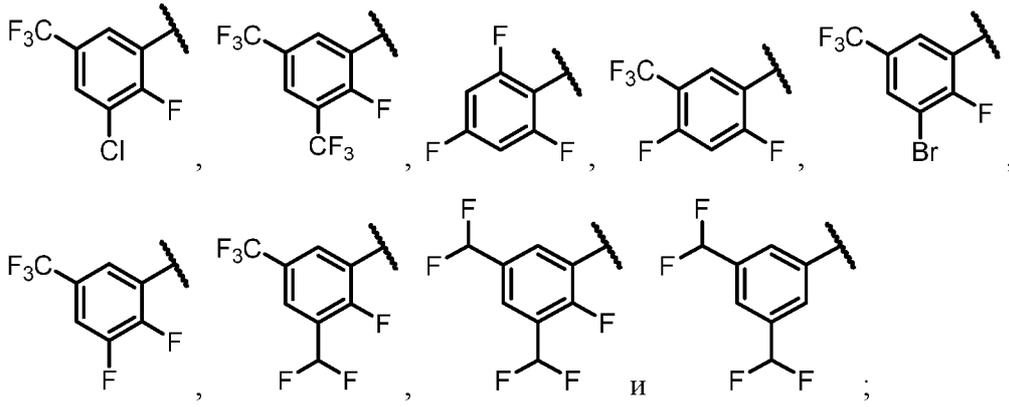
В другом аспекте изобретения раскрыты соединения формулы (II), или их соли,



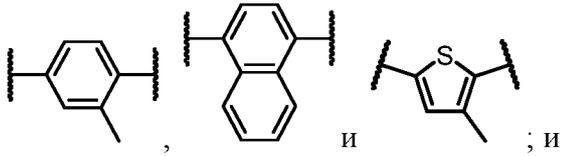
где,

A₁ представляет собой -CF₃ или -CHF₂;

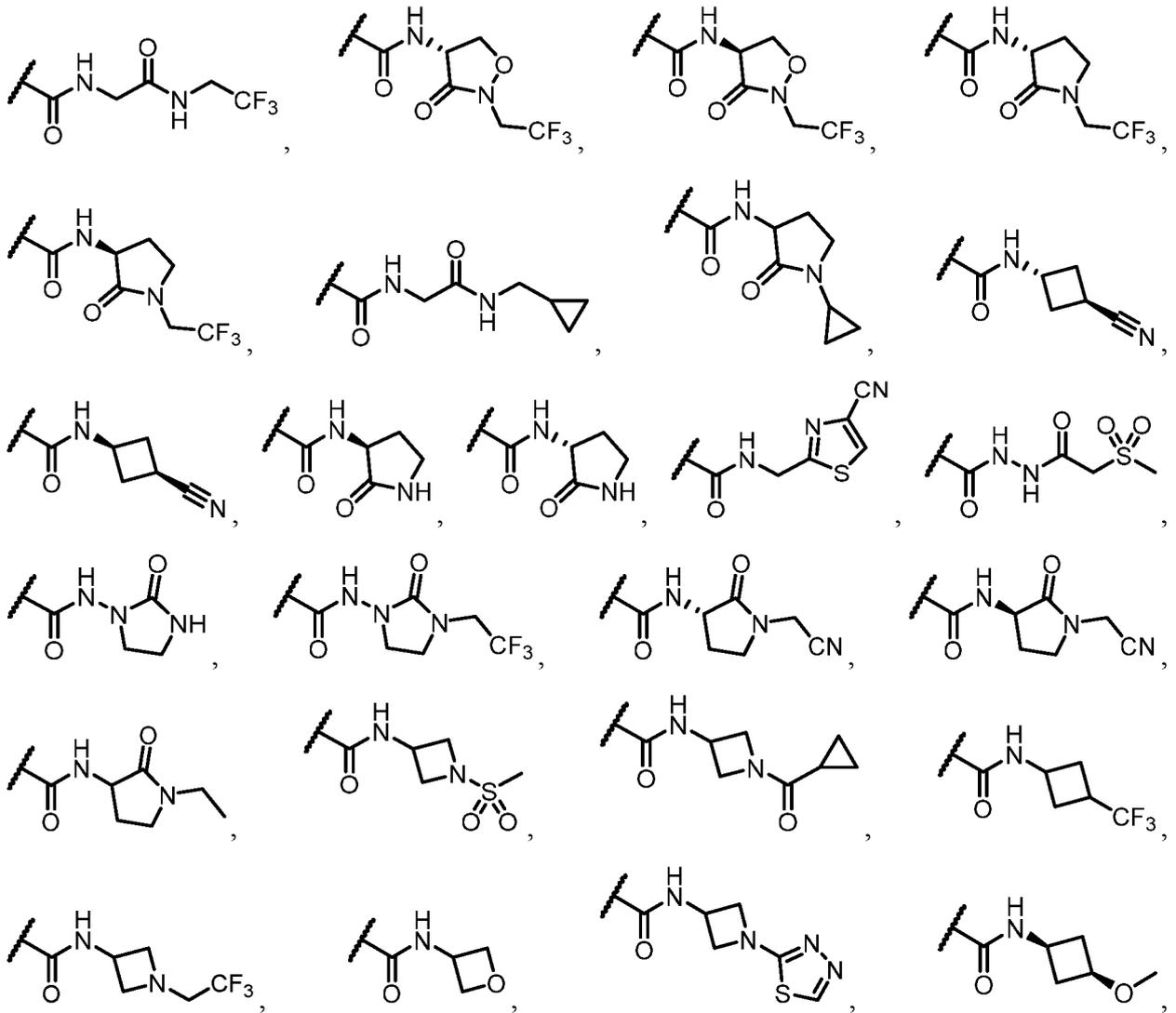
Cy₁ выбран из:

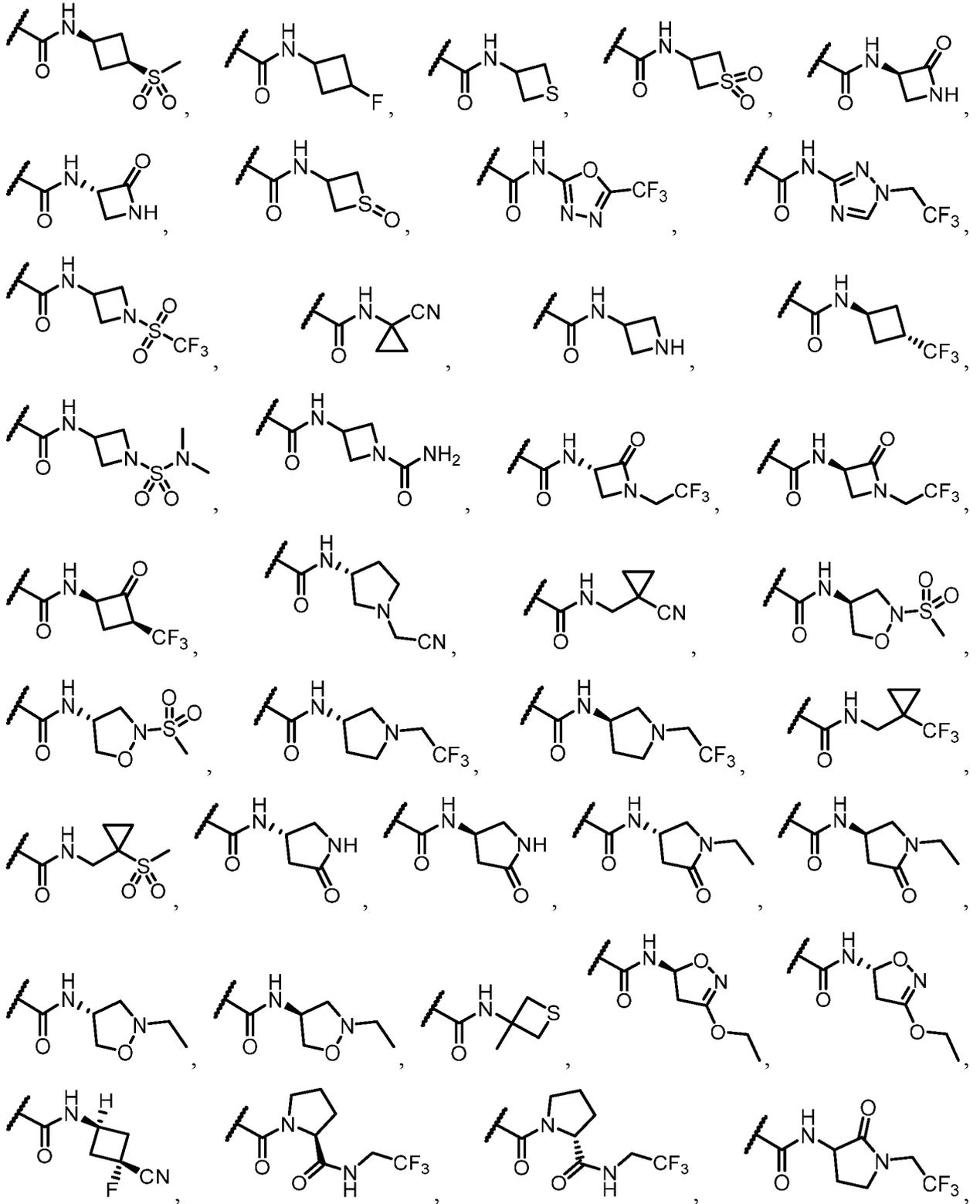


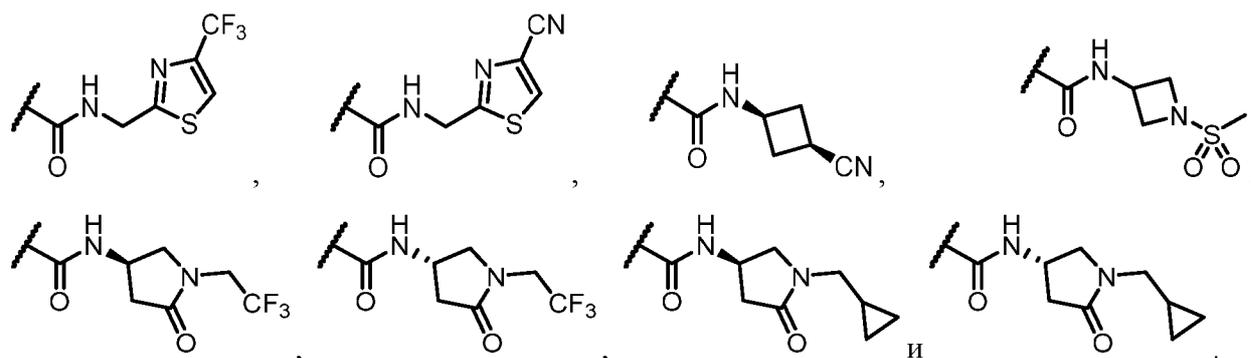
Су₂ выбран из:



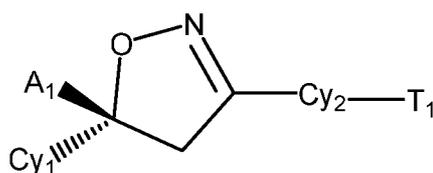
T₁ выбран из:







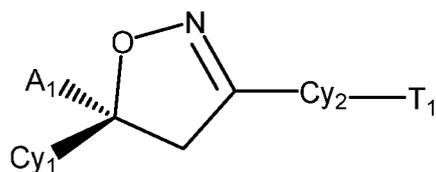
В другом варианте осуществления изобретения раскрыты соединения формулы (IIa), или их соли



(IIa)

где A_1 , Cy_1 , Cy_2 и T_1 такие, как определено выше.

В другом варианте осуществления изобретения раскрыты соединения формулы (IIb), или их соли



(IIb)

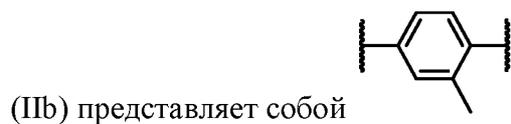
где A_1 , Cy_1 , Cy_2 и T_1 такие, как определено выше.

В некоторых вариантах осуществления изобретения A_1 в формулах (II), (IIa) или (IIb) представляет собой $-CF_3$.

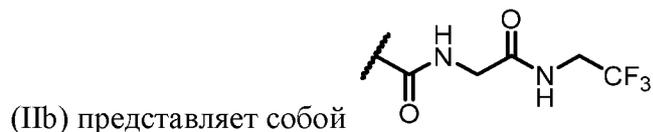
В некоторых вариантах осуществления изобретения Cy_1 в формулах (II), (IIa) или



В некоторых вариантах осуществления изобретения Cy_2 в формулах (II), (IIa) или



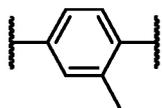
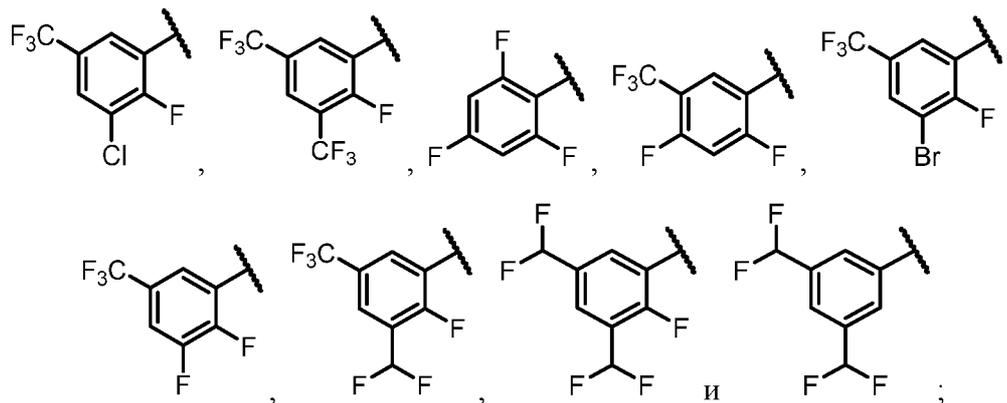
В некоторых вариантах осуществления изобретения T₁ в формулах (II), (IIIa) или



В некоторых вариантах осуществления изобретения раскрыты соединения формул (II), (IIIa) или (IIIb) или их соли, где

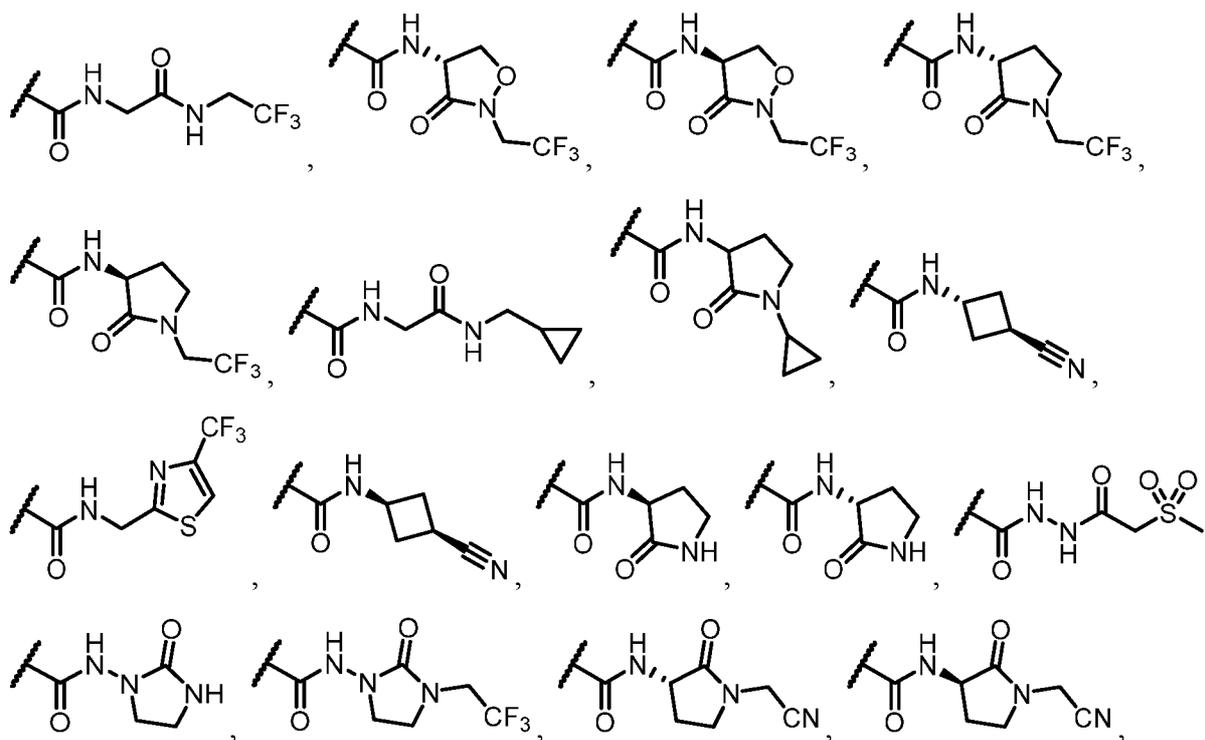
A₁ представляет собой -CF₃;

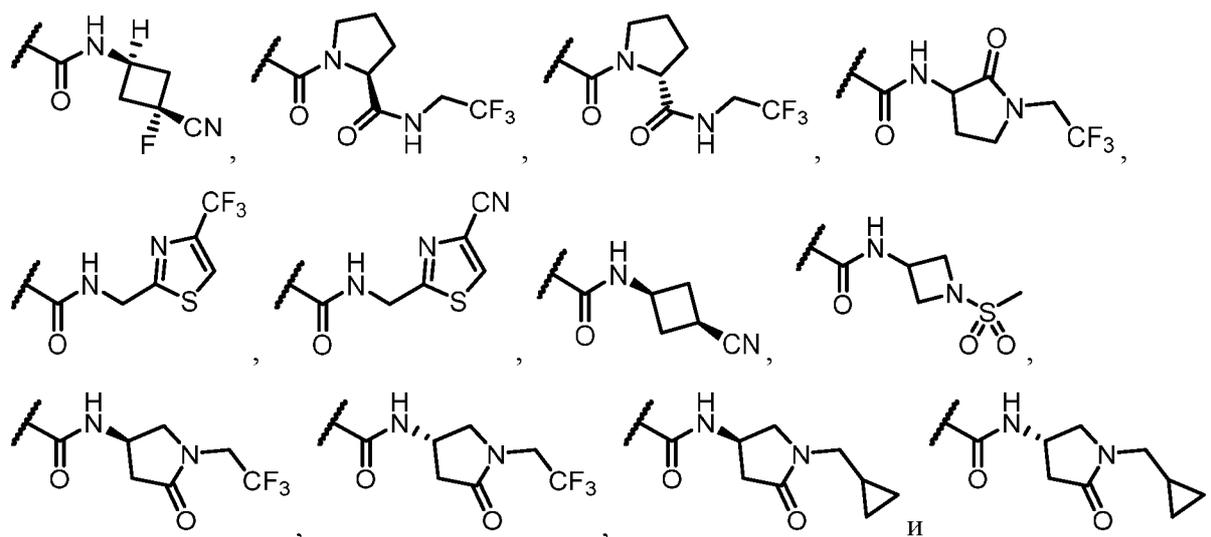
Su₁ выбран из:



Su₂ представляет собой ; и

T₁ представляет собой

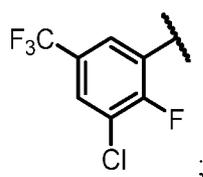




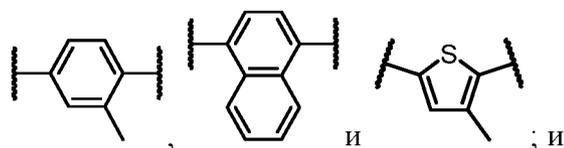
В некоторых вариантах осуществления изобретения раскрыты соединения формул (II), (IIIa) и (IIIb) или их соли, где

A₁ представляет собой -CF₃;

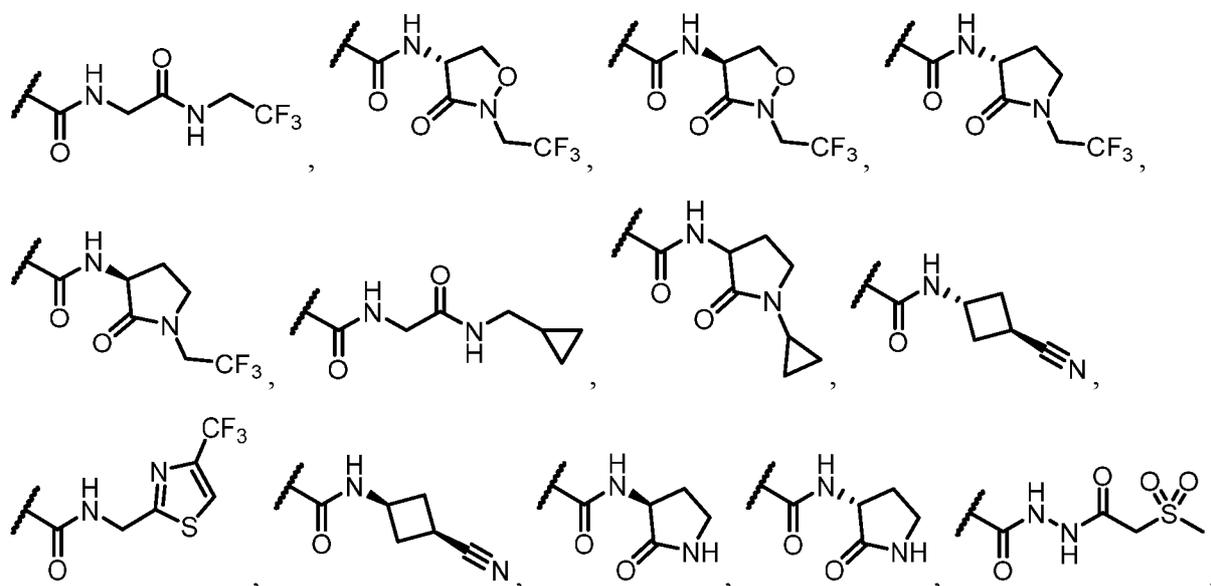
Su₁ представляет собой

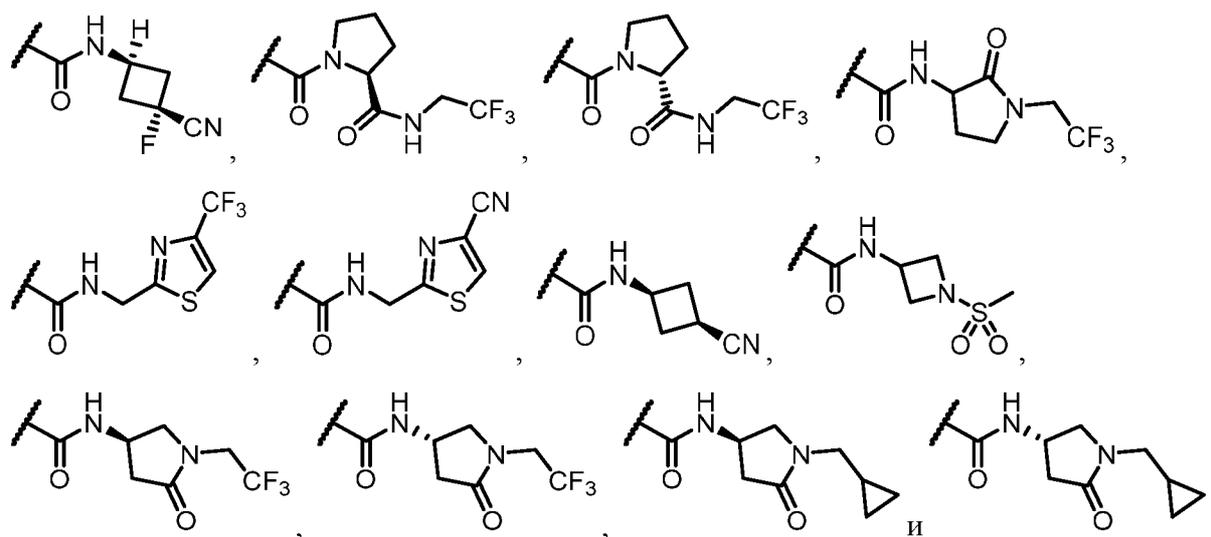


Su₂ выбран из:



T₁ представляет собой

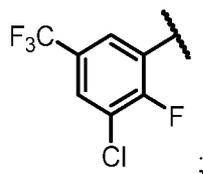




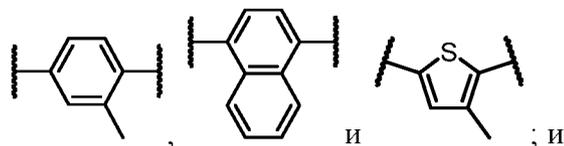
В некоторых вариантах осуществления изобретения раскрыты соединения формул (II), (IIa) и (IIb) или их соли, где

A₁ представляет собой -CF₃;

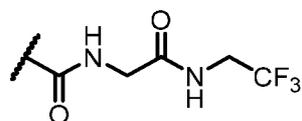
Su₁ представляет собой



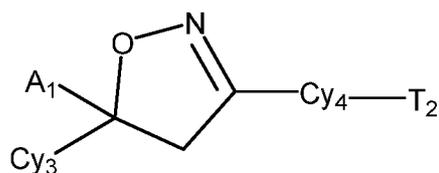
Su₂ выбран из:



T₁ представляет собой



В другом аспекте изобретения раскрыты соединения формулы (III) или их соли,

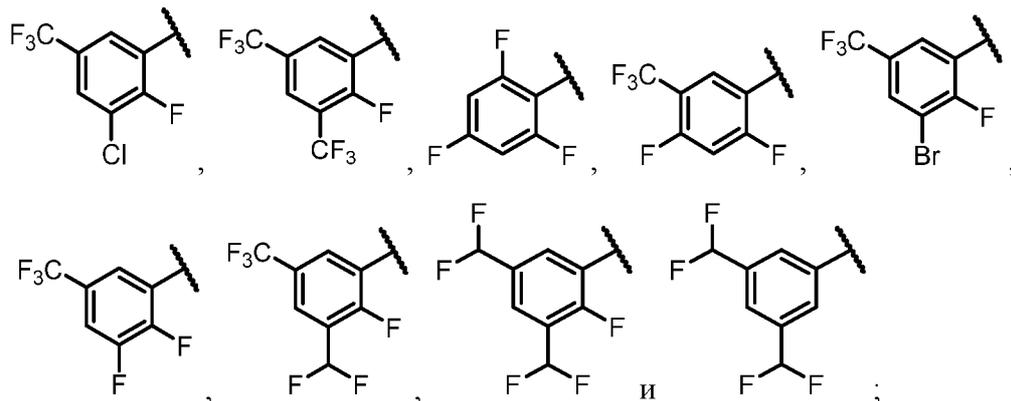


(III)

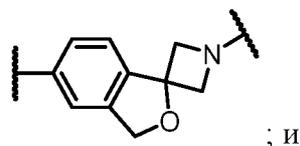
где,

A₁ представляет собой -CF₃ или -CHF₂;

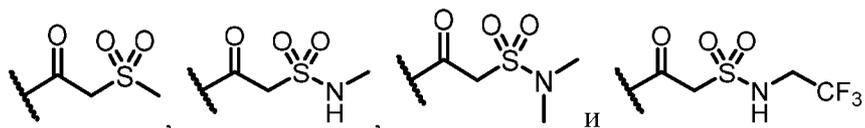
Су₃ выбран из:



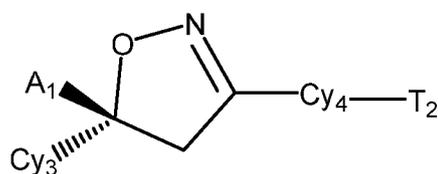
Су₄ представляет собой:



T₂ выбран из:



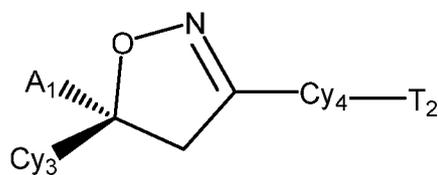
В еще одном варианте осуществления изобретения раскрыты соединения формулы (IIIa), или их соли,



(IIIa)

где A₁, Су₃, Су₄ и T₂ такие, как определено выше.

В другом варианте осуществления изобретения раскрыты соединения формулы (IIIb), или их соли,

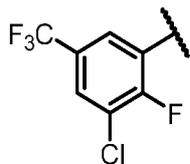


(IIIb)

где A₁, Су₃, Су₄ и T₂ такие, как определено выше.

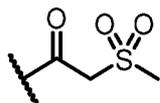
В некоторых вариантах осуществления изобретения A₁ в формулах (III), (IIIa) или (IIIb) представляет собой -CF₃.

В некоторых вариантах осуществления изобретения Су₃ в формулах (III), (IIIa) или



(IIIb) представляет собой

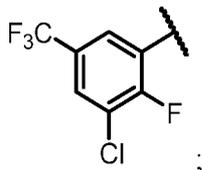
В некоторых вариантах осуществления изобретения Т₂ в формулах (III), (IIIa) или (IIIb) представляет собой



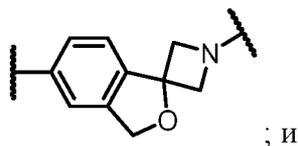
В некоторых вариантах осуществления изобретения раскрыты соединения формул (III), (IIIa) или (IIIb), или их соли, где

А₁ представляет собой -CF₃;

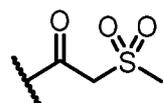
Су₃ представляет собой



Су₄ выбран из:



Т₃ представляет собой



Следующие примеры предназначены для иллюстрации, не имеют ограничивающего характера и представляют собой конкретные варианты осуществления настоящего изобретения.

Анализы проводили с использованием системы сверхэффективной жидкостной хроматографии (LC) Waters Acquity UPLC, соединенной с одноквадрольным масс-спектрометрическим (MS) детектором Waters SQ Detector 2. Регистрация УФ-излучения (DAD) проводилась в диапазоне сканирования 200-400 нм (с разрешением 1,2 нм). MS был снабжен источником ионизации электрораспылением (ESI), и работал как в режиме положительных, так и отрицательных ионов. Напряжение на капилляре 3,50 (кВ), напряжение на конусе 35 (В) и температура десольватации 550 °С. Расход

десольватационного газа 1000 (л/час), расход конусного газа 50 (л/час). MS данные собирали в диапазоне 100-1500 m/z . Время цикла MS-сканирования составляло 0,5 с. Сбор данных проводился с помощью программного обеспечения Waters Masslynx.

Метод А: Анализы проводили на колонке Acquity UPLC BEH C18 длиной 50 мм, внутренним диаметром 2,1 мм и размером частиц 1,7 мкм. В качестве подвижной фазы использовали: А = воду с 0,1% муравьиной кислотой/В = CH_3CN с 0,1% муравьиной кислотой.

Метод В: Анализы проводили на колонке Acquity UPLC BEH C18 длиной 50 мм, внутренним диаметром 2,1 мм и размером частиц 1,7 мкм. В качестве подвижной фазы использовали: А=воду с 0,1% муравьиной кислотой/ В= CH_3CN .

Метод С: Анализы проводили на колонке Acquity UPLC BEH C18 длиной 50 мм, внутренним диаметром 2,1 мм и размером частиц 1,7 мкм. В качестве подвижной фазы использовали: А = воду с 10 мМ ацетатом аммония/В= CH_3CN .

Анализ проводили с использованием системы ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии (UHPLC) (Make-Thermo Scientific), соединенной с масс-анализатором с ионной ловушкой. Регистрация УФ-излучения осуществлялась в диапазоне сканирования 200-400 нм (с разрешением 1 нм). MS был снабжен источником ионизации электрораспылением (ESI), и работал как в режиме положительных, так и отрицательных ионов, со скоростью потока термоизолирующего газа (arb): 40, скоростью потока вспомогательного газа (arb): 20, скоростью потока продувочного газа (arb): 1, напряжением распыления (кВ): 5, температурой капилляра ($^{\circ}\text{C}$): 350, напряжением на капилляре (В): 30, линза трубки (В): положительный режим 30 и отрицательный режим - 30. MS-данные собирали в диапазоне 100-2000 m/z . Время цикла MS-сканирования составляло 3 микросканирования. Сбор данных проводился с помощью программного обеспечения Xcalibur.

Метод D: Анализы проводились на колонке Ascentis Express C18 длиной 5 см, внутренним диаметром 2,1 мм и размером частиц 2,7 мкм. В качестве подвижной фазы использовали: А=воду с 0,1% муравьиной кислоты/ В= 100% CH_3CN .

Анализы проводили с использованием системы жидкостной хроматографии (LC), соединенной с квадрупольным масс-спектрометрическим (MS) детектором. Регистрация УФ (DAD) проводилась в диапазоне сканирования 200-400 нм.

LC-MS, аналитический метод E:

Прибор: детектор SHIMADZU LCMS - UFLC 20-AD - LCMS 2020 MS; Колонка: Ascentis Express C18 2,7 мкм, 50 x 3,0 мм; элюент А: вода + 0,05 объемных % трифторуксусной кислоты, элюент В: CH_3CN + 0.05 объемных % трифторуксусной кислоты.

LC-MS, аналитический метод F:

Прибор: детектор SHIMADZU LCMS - UFLC 20-AD - LCMS 2020 MS; Колонка: Kinetex EVO C18 2,6 мкм, 50 x 3,0 мм; элюент А: вода + 0,05 объемных % карбоната аммония, элюент В: CH₃CN.

В контексте настоящего документа:

водн. (aq.) обозначает водный,

br обозначает широкий,

CH₃CN - ацетонитрил,

d обозначает дублет,

dd обозначает дублет дублетов,

DCM - дихлорметан,

DCE - дихлорэтан,

DIPEA - N-диизопропилэтиламин,

DMF - N, N-диметилформамид,

DMSO - диметилсульфоксид,

EE: обозначает энантиомерный избыток,

ES обозначает ионизацию электрораспылением,

EtOAc - этилацетат,

h - часов,

HATU - 1-[бис(диметиламино)метиле]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксид гексафторфосфат,

HPLC обозначает высокоэффективную жидкостную хроматографию,

iPrOH - изопропанол,

J обозначает константу взаимодействия,

LCMS обозначает жидкостную хроматографию – масс-спектрометрию,

m/z: это соотношение массы к заряду,

M обозначает молярность,

m обозначает мультиплет,

MeOH - метанол,

мин обозначает минуты,

NaHCO₃ - бикарбонат натрия,

Na₂CO₃- карбонат натрия,

NEt₃ - триэтиламин,

ЯМР обозначает ядерный магнитный резонанс,

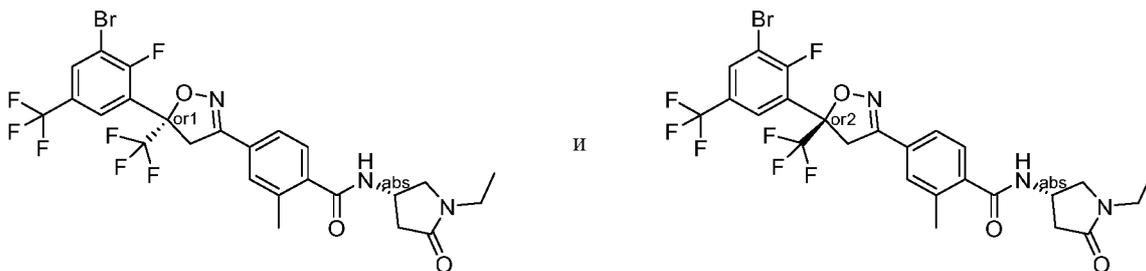
q обозначает квартет,
 квинта обозначает квинтет,
 rt обозначает комнатную температуру,
 Rt обозначает время удержания,
 s обозначает синглет,
 насыщ. обозначает насыщенный,
 T обозначает температуру,
 t обозначает триплет,
 td обозначает триплет дублетов,
 THF (ТГФ) - тетрагидрофуран,
 wt обозначает массу, и
 δ обозначает химический сдвиг.

ПРИМЕРЫ

4-((*R*^{*})-5-(3-бром-2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-N-((*S*)-1-этил-5-оксопирролидин-3-ил)-2-метилбензамид
 (Пример 1.1)

и

4-((*S*^{*})-5-(3-бром-2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)- N-((*S*)-1-этил-5-оксопирролидин-3-ил)-2-метилбензамид
 (Пример 1.2)



К перемешиваемому раствору 2-[3-бром-2-фтор-5-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,3 г, 3,5 ммоль) в ТГФ (15 мл) и воде (7,5 мл), добавляли карбонат калия (1,02 г, 7,38 ммоль) и смесь дегазировали газообразным N₂ в течение 10 мин. Добавляли 2-бром-3,3,3-трифторпроп-1-ен (0,76 г, 4,3 ммоль) и дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,25 г, 0,36 ммоль) и нагревали реакционную смесь в течение 3 часов при 80°C. Затем смеси давали остыть до комнатной температуры и проводили экстракцию диэтиловым эфиром (2×10 мл). Объединенные органические слои

промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-бром-2-фтор-5-(трифторметил)-3-[1-(трифторметил)винил]бензола в виде коричневой жидкости, которую сразу, без дополнительной очистки, использовали на следующей стадии.

К перемешиваемому раствору метил-4-(гидроксииминометил)-2-метилбензоата (500 мг, 2,59 ммоль) в DMF (5 мл) при комнатной температуре добавляли N-хлорсукцинимид (0,45 г, 3,4 ммоль) и смесь нагревали в течение 10 мин при 40°C . Затем смесь охлаждали до 0°C и добавляли 1-бром-2-фтор-5-(трифторметил)-3-[1-(трифторметил)винил]бензол (1,05 г, 3,12 ммоль), а затем NEt_3 (0,40 мл, 2,85 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл). Органический слой промывали соевым раствором (3×15 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-20% EtOAc в петролейном эфире) с получением метил 4-[5-[3-бром-2-фтор-5-(трифторметил)фенил]-5-(трифторметил)-4H-изоксазол-3-ил]-2-метилбензоата в виде полутвердого вещества бежевого цвета. LC-MS (метод A) $R_t = 2.78$ мин, $m/z = 528,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К перемешиваемому раствору метил-4-[5-[3-бром-2-фтор-5-(трифторметил)фенил]-5-(трифторметил)-4H-изоксазол-3-ил]-2-метилбензоата (500 мг, 0,9 ммоль) в THF (5 мл) и воде (5 мл) при комнатной температуре добавляли моногидрат гидроксида лития (0,12 г, 2,9 ммоль) и нагревали смесь при 60°C в течение 16 часов. Затем смеси давали остыть до комнатной температуры и выпаривали растворитель при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (5 мл), подкисляли до pH ~2-3 раствором HCl (1M) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[5-[3-бром-2-фтор-5-(трифторметил)фенил]-5-(трифторметил)-4H-изоксазол-3-ил]-2-метилбензойной кислоты в виде твердого вещества бежевого цвета. LC-MS (метод D) $R_t = 2.74$ мин, $m/z = 514,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

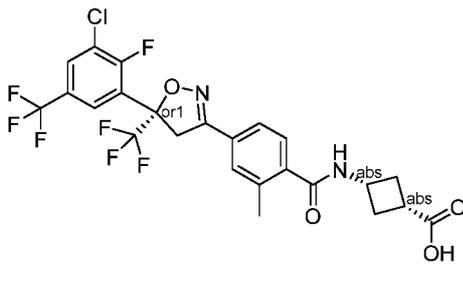
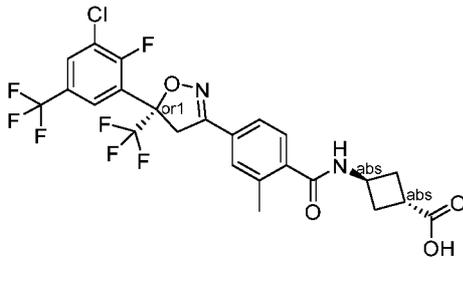
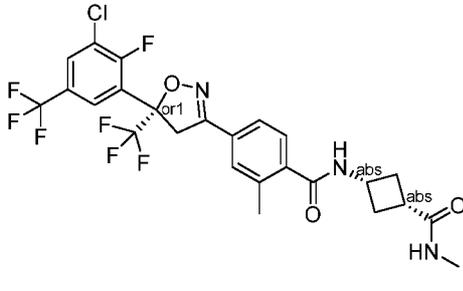
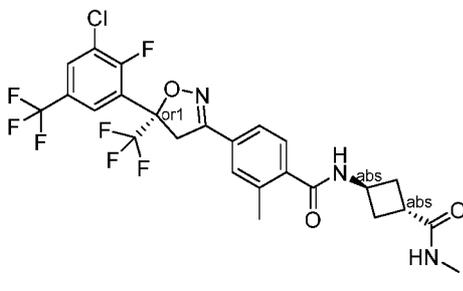
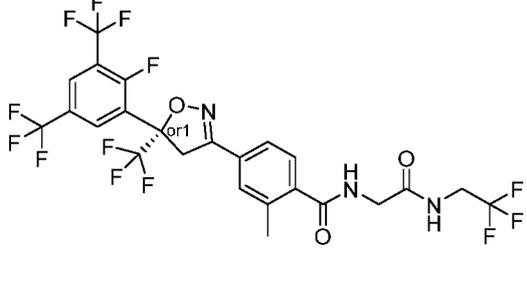
К перемешиваемому раствору 4-[5-[3-бром-2-фтор-5-(трифторметил)фенил]-5-(трифторметил)-4H-изоксазол-3-ил]-2-метилбензойной кислоты (0,31 г, 0,60 ммоль) и (S)-4-амино-1-этилпирролидин-2-он•HCl (121 мг, 0,73 ммоль) в DMF (5 мл) при комнатной температуре добавляли HATU (0,28 г, 0,74 ммоль), а затем DIPEA (0,32 мл, 1,8 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном

давлении. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. LC-MS (метод В) $R_t = 2.26$ min мин, $m/z = 624,1$ $[M+H]^+$. 1H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ 8.77 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.45-8.40 (m, 1 H), 7.96-7.91 (m, 1 H), 7.68-7.61 (m, 2 H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.55 (d, J = 18 Hz, 1 H), 4.53-4.47 (m, 1 H), 4.38 (d, J = 18 Hz, 1 H), 3.72 (dd, J = 10, 7.2 Hz, 1 H), 3.29-3.17 (m, 3 H), 2.68-2.61 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.34-2.25 (m, 1 H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).

Два энантиомера разделяли при помощи SFC. Разделение проводили на Chiralcel - OJ-H, колонке с размерами 250 мм × 30мм (5 мкм), скоростью потока 95,0 г/мин и подвижной фазой на основе CO₂ с 10% *i*PrOH, содержащей 0,2% N,N-изопропиламина в качестве добавки, с получением соединений примера 1.1: 4-((*R*^{*})-5-(3-бром-2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-N-((*S*)-1-этил-5-оксопирролидин-3-ил)-2-метилбензамида и примера 1.2: 4-((*S*^{*})-5-(3-бром-2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-N-((*S*)-1-этил-5-оксопирролидин-3-ил)-2-метилбензамида.

Следующие соединения были получены по методике, аналогичной использованной в примерах 1.1 и 1.2:

Пример	Название	Структурная формула
1.3	4-(rel-(<i>S</i>)-5-(3-бром-2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(rel-(<i>S</i>)-2-(метилсульфонил)изоксазолидин-4-ил)бензамид	
1.4	4-(rel-(<i>S</i>)-5-(3-бром-2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(rel-(<i>R</i>)-2-(метилсульфонил)изоксазолидин-4-ил)бензамид	

2.1	<p><i>цис</i>-3-(4-((S*)-5-(3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метилбензамидо)циклобутан-1-карбоновая кислота</p>	
2.2	<p><i>транс</i>-3-(4-((S*)-5-(3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метилбензамидо)циклобутан-1-карбоновая кислота</p>	
2.3	<p>4-((S*)-5-(3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(<i>цис</i>-3-(метилкарбамоил)-циклобутил)бензамид</p>	
2.4	<p>4-((S*)-5-(3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(<i>транс</i>-3-(метилкарбамоил)циклобутил)бензамид</p>	
3.1	<p>rel-(S)-4-(5-(2-фтор-3,5-бис(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этил)бензамид</p>	

1.5	4-((S*)-5-(3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-((транс)-3-(трифторметил)циклобутил)бензамид	
1.6	4-(rel-(R)-5-(3-бром-2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(rel-(S)-2-(метилсульфонил)изоксазолидин-4-ил)бензамид	
1.7	4-(rel-(R)-5-(3-бром-2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(rel-(R)-2-(метилсульфонил)изоксазолидин-4-ил)бензамид	
1.8	4-((S*)-5-(3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-((цис)-3-(трифторметил)циклобутил)бензамид	
1.9	rel-4-((R)-5-(3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-((S*)-3-(2,2,2-трифторэтил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)бензамид	

1.10	rel-4-((S)-5-(3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-((S*)-3-(2,2,2-трифторэтил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)бензамид	
1.11	rel-4-((R)-5-(3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-((R*)-3-(2,2,2-трифторэтил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)бензамид	
1.12	rel-4-((S)-5-(3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-((R*)-3-(2,2,2-трифторэтил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)бензамид	
1.13	rel-4-((S)-5-(3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-((R*)-2-(2,2,2-трифторэтил)изоксазолидин-4-ил)бензамид	
1.14	rel-4-((S)-5-(3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-((S3)-2-(2,2,2-трифторэтил)изоксазолидин-4-ил)бензамид	

Экспериментальные характеристики для соединений в таблицах:

Пример	LC-MS	¹ H ЯМР
1.3	LC-MS (метод В) R _t = 2.37 мин, m/z= 662.3 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.90 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 8.45-8.41 (m, 1 H), 7.96-7.91 (m, 1 H), 7.69-7.62 (m, 2 H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.95-4.86 (m, 1 H), 4.56 (d, J = 18 Hz, 1 H), 4.42-4.30 (m, 2 H), 4.08-4.00 (m, 2 H), 3.46 (dd, J = 12, 4.8 Hz, 1 H), 3.20 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H).
1.4	LC-MS (метод В) R _t = 2.37 мин, m/z= 662.3 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.90 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 8.45-8.41 (m, 1 H), 7.95-7.91 (m, 1 H), 7.69-7.62 (m, 2 H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.94-4.86 (m, 1 H), 4.56 (d, J = 18 Hz, 1 H), 4.42-4.30 (m, 2 H), 4.08-4.00 (m, 2 H), 3.46 (dd, J = 12, 4.8 Hz, 1 H), 3.20 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H).
1.5	LC-MS (метод С) R _t = 2.63 мин, m/z= 591.1 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.78 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.37-8.33 (d, 1 H), 7.92-7.88 (d, 1 H), 7.67-7.63 (m, 2 H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.61-4.35 (m, 3 H), 3.16-3.06 (m, 1 H), 2.47-2.35 (m, 7 H).
1.6	LC-MS (метод В) R _t = 2.37 мин, m/z= 662 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.90 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 8.45-8.41 (m, 1 H), 7.96-7.91 (m, 1 H), 7.69-7.62 (m, 2 H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.95-4.86 (m, 1 H), 4.56 (d, J = 18 Hz, 1 H), 4.42-4.30 (m, 2 H), 4.08-4.00 (m, 2 H), 3.46 (dd, J = 12, 4.8 Hz, 1 H), 3.20 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H).
1.7	LC-MS (метод В) R _t = 2.37 мин, m/z= 662 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.90 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 8.45-8.41 (m, 1 H), 7.95-7.91 (m, 1 H), 7.69-7.62 (m, 2 H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.94-4.86 (m, 1 H), 4.56 (d, J = 18 Hz, 1 H), 4.42-4.30 (m, 2 H), 4.08-4.00 (m, 2 H), 3.46 (dd, J = 12, 4.8 Hz, 1 H), 3.20 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H).
1.8	LC-MS (метод С) R _t = 2.57 мин, m/z= 591.0 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.74 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.37-8.34 (d, 1 H), 7.92-7.88 (d, 1 H), 7.67-7.62 (m, 2 H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.56 (d, J = 18 Hz, 1 H), 4.43-4.34 (m, 2 H), 3.01-2.87 (m, 1 H), 2.47-2.42 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.17-2.10 (m, 2 H).
1.9	LC-MS (метод F) R _t = 1.35 мин; m/z= 620 (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.45-9.42 (d, 1H), 8.38-8.36 (m, 1H), 7.91-7.90 (m, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.46-7.43 (d, 1H), 6.34-6.27 (m, 1H), 4.61-4.60 (m, 1H), 4.43-4.37 (d, 1H), 3.64-3.48 (m, 2H), 3.41-3.38 (m, 1H), 2.97-

		4.90 (dd, 1H), 2.38 (s, 3H).
1.10	LC-MS (метод F) R _t = 1.34 мин; m/z= 620 (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.45-9.42 (d, 1H), 8.38-8.36 (m, 1H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.46-7.43 (d, 1H), 6.34-6.27 (m, 1H), 4.61-4.60 (m, 1H), 4.43-4.37 (d, 1H), 3.64-3.48 (m, 2H), 3.41-3.38 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.38 (s, 3H).
1.11	LC-MS (метод F) R _t = 1.35 мин; m/z= 620 (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.45-9.42 (d, 1H), 8.38-8.36 (m, 1H), 7.91-7.90 (m, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.46-7.43 (d, 1H), 6.34-6.27 (m, 1H), 4.61-4.60 (m, 1H), 4.43-4.37 (d, 1H), 3.64-3.48 (m, 2H), 3.41-3.38 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.38 (s, 3H).
1.12	LC-MS (метод F) R _t = 1.35 мин; m/z= 620 (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.45-9.42 (d, 1H), 8.38-8.36 (m, 1H), 7.91-7.90 (m, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.46-7.43 (d, 1H), 6.34-6.27 (m, 1H), 4.61-4.60 (d, 1H), 4.43-4.37 (d, 1H), 3.64-3.47 (m, 2H), 3.41-3.38 (m, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.38 (s, 3H).
1.13	LC-MS (метод E) R _t = 1.21 мин; m/z= 622 (M+H) ⁺	¹ H-ЯМР (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.67-8.65 (d, 1H), 8.38-8.37 (d, 1H), 7.91-7.90 (d, 1H), 7.70-7.68 (d, 2H), 7.49-7.46 (d, 1H), 4.85-4.77 (m, 1H), 4.61-4.60 (d, 1H), 4.54-4.37 (d, 1H), 4.22-4.12 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.73-3.72 (d, 1H), 3.28-3.23 (m, 2H), 3.19-3.04 (d, 1H), 2.49 (s, 3H).
1.14	LC-MS (метод E) R _t = 1.21 мин; m/z= 622 (M+H) ⁺	¹ H-ЯМР (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.37-8.36 (d, 1H), 8.29-8.26 (d, 1H), 7.91-7.90 (d, 1H), 7.66-7.63 (d, 2H), 7.41-7.39 (d, 1H), 4.70-4.59 (m, 2H), 4.53-4.36 (d, 1H), 4.16-4.11 (m, 1H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.54-3.47 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.20-3.16 (d, 1H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.29-2.27 (s, 3H).
2.1	LC-MS (метод C) R _t = 2.51 мин, m/z= 567.1 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.64 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.48 (br s, 1 H), 8.37-8.34 (m, 1 H), 7.92-7.89 (m, 1 H), 7.65-7.60 (m, 2 H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.56 (d, J = 18 Hz, 1 H), 4.39 (d, J = 18 Hz, 1 H), 4.30-4.20 (m, 1 H), 2.69-2.61 (m, 1 H), 2.48-2.30 (m, 5 H), 2.19-2.08 (m, 2 H).
2.2	LC-MS (метод B)	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 12.2 (br s, 1 H), 8.68 (d,

	R _t = 2.24 мин, m/z= 567.2 [M+H] ⁺	J = 7.6 Hz, 1 H), 8.38-8.34 (m, 1 H), 7.93-7.88 (m, 1 H), 7.68-7.61 (m, 2 H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.56 (d, J = 19 Hz, 1 H), 4.53-4.45 (m, 1 H), 4.40 (d, J = 18 Hz, 1 H), 3.00-2.90 (m, 1 H), 2.50-2.41 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.34-2.19 (m, 2 H).
2.3	LC-MS (метод B) R _t = 2.20 мин, m/z= 580.2 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.63 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.38-8.34 (m, 1 H), 7.93-7.89 (m, 1 H), 7.72-7.67 (m, 1 H), 7.66-7.59 (m, 2 H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.56 (d, J = 18 Hz, 1 H), 4.39 (d, J = 18 Hz, 1 H), 4.31-4.21 (m, 1 H), 2.69-2.61 (m, 1 H), 2,56 (d, J = 4.8 Hz, 3 H), 2.39-2.29 (m, 5 H), 2.19-2.08 (m, 2 H).
2.4	LC-MS (метод B) R _t = 2.49 мин, m/z= 580.1 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.62 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.38-8.33 (m, 1 H), 7.93-7.88 (m, 1 H), 7.74-7.61 (m, 3 H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.00-4.45 (m, 2 H), 4.40 (d, J = 18 Hz, 1 H), 2.92-2.84 (m, 1 H), 2.59 (d, J = 4,4 Hz, 3 H), 2.43-2.30 (m, 5 H), 2.24-2.14 (m, 2 H).
3.1	LC-MS (метод B) R _t = 2.22 мин, m/z= 642.4 [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.65-8.57 (m, 2 H), 8.43-8.39 (m, 1 H), 8.29-8.24 (m, 1 H), 7.69-7.64 (m, 2 H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.61 (d, J = 18 Hz, 1 H), 4.45 (d, J = 18 Hz, 1 H), 4.02-3.89 (m, 4 H), 2.40 (s, 3 H).

Соединения по изобретению являются ценными активными ингредиентами для применения в борьбе с паразитами. Термин «паразиты» включает эктопаразитов и эндопаразитов на поверхности и внутри животных и также относится к области гигиены. Конкретные паразиты представляют собой блох, клещей (ticks), клещиков (mites), мух, червей и вшей. Еще более конкретные паразиты представляют собой блох и клещей.

Под животными в контексте настоящего изобретения понимаются в том числе позвоночные. Подразумевается, что термин «позвоночные» в этом контексте включает, например, рыб, амфибий, рептилий, птиц и млекопитающих, включая человека. Одна предпочтительная группа позвоночных, согласно изобретению, включает теплокровных животных, включая сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, свиньи, овцы и козы, домашнюю птицу, такую как куры, индейки, цесарки и гуси, пушных зверей, 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. Другая группа предпочтительных позвоночных согласно изобретению включает рыб, включая лососей.

В контексте настоящего изобретения под эктопаразитами понимаются, в частности, насекомые, акари (клещи и клещики) и ракообразные (морские вши). К ним относятся насекомые следующих отрядов: *Lepidoptera*, *Coleoptera*, *Homoptera*, *Hemiptera*, *Heteroptera*, *Diptera*, *Dictyoptera*, *Thysanoptera*, *Orthoptera*, *Anoplura*, *Siphonaptera*, *Mallophaga*, *Thysanura*, *Isoptera*, *Psocoptera* и *Hymenoptera*. Однако, особенно следует отметить тех эктопаразитов, которые беспокоят людей или животных и являются переносчиками патогенных микроорганизмов, например мух, таких как *Musca domestica*, *Musca vetustissima*, *Musca autumnalis*, *Fannia canicularis*, *Sarcophaga carnaria*, *Lucilia cuprina*, *Lucilia sericata*, *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineatum*, *Chrysomya chloropyga*, *Dermatobia hominis*, *Cochliomyia hominivorax*, *Gasterophilus intestinalis*, *Oestrus ovis*, кусающих мух, таких как *Haematobia irritans irritans*, *Haematobia irritans exigua*, *Stomoxys calcitrans*, слепней (*Tabanids*) с подсемействами *Tabanidae*, такими как *Haematopota* spp. (например, *Haematopota pluvialis*), и *Tabanus* spp, (например, *Tabanus nigrovittatus*) и *Chrysopsinae*, таких как *Chrysops* spp. (например, *Chrysops caecutiens*); *Hippoboscids* таких как *Melophagus ovinus* (овечий рунец); мух цеце, таких как *Glossinia* spp; других кусающих насекомых, подобных дергунам, таких как *Ceratopogonidae* (мокрецы), *Simuliidae* (мошки), *Psychodidae* (москиты); а также кровососущих насекомых, например комаров, таких как *Anopheles* spp, *Aedes* spp и *Culex* spp, блохи, таких как *Ctenocephalides felis* и *Ctenocephalides canis* (кошачьи и собачьи блохи), *Xenopsylla cheopis*, *Pulex irritans*, *Ceratophyllus gallinae*, *Dermatophilus penetrans*, кровососущих вшей (*Anoplura*), таких как *Linognathus* spp, *Haematopinus* spp, *Solenopotes* spp, *Pediculus humanis*; а также пухоедов (*Mallophaga*), таких как *Bovicola (Damalinia) ovis*, *Bovicola (Damalinia) bovis* и другие виды *Bovicola*. К эктопаразитам также относятся представители отряда *Acarina*, такие как клещи (например, *Chorioptes bovis*, *Cheyletiella* spp., *Dermanyssus gallinae*, *Ornithonyssus* spp., *Demodex canis*, *Sarcoptes scabiei*, *Psoroptes ovis* и *Psorergates* spp.) и клещики. Представителями клещиков являются, например, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Anocentor*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Ixodes*, *Rhipicentor*, *Margaropus*, *Rhipicephalus*, *Argas*, *Otobius* и *Ornithodoros* и т.п., которые предпочтительно инфицируют позвоночных животных, например теплокровных животных, включая сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, свиньи, овцы и козы, домашнюю птицу, такую как куры, 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.

Согласно настоящему изобретению, соединения по изобретению также активны против всех или отдельных стадий развития паразитов животных, проявляющих нормальную чувствительность, а также тех, которые проявляют устойчивость к широко используемым паразитицидам. Особенно это касается резистентных насекомых и представителей отряда *Acarina*. Инсектицидное, овицидное и/или акарицидное действие активных соединений по изобретению может проявляться непосредственно, т.е. уничтожение паразитов происходит либо сразу, либо по прошествии некоторого времени, например, при линьке, или посредством уничтожения их яиц; или косвенно, например посредством снижения количества откладываемых яиц и/или скорости вылупления; хорошая эффективность соответствует уровню воздействия пестицидов (смертности) по меньшей мере от 50 до 60%.

Соединения по изобретению также можно использовать против паразитов, имеющих гигиеническое значение, особенно отряда *Diptera* семейств *Muscidae*, *Sarcophagidae*, *Anophilidae* и *Culicidae*; отрядов *Orthoptera*, *Dictyoptera* (например, семейства *Blattidae* (таракановые), таких как *Blatella germanica*, *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*) и *Hymenoptera* (например, семейств *Formicidae* (муравьи) и *Vespidae* (осы).

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

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

Соединения по изобретению также обладают устойчивой эффективностью в отношении паразитических клещей и насекомых вредителей растений. В случае паутиных клещей отряда *Acarina* они эффективны против яиц, нимф и взрослых особей *Tetranychidae* (*Tetranychus spp.* и *Panonychus spp.*).

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

Они также подходят в качестве почвенных инсектицидов против вредителей в почве.

Таким образом, соединения формулы (I) эффективны против всех стадий развития сосущих и грызущих насекомых на таких культурах, как зерновые, хлопок, рис, кукуруза, соя, картофель, овощи, фрукты, табак, хмель, цитрусовые, авокадо и другие.

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

Соединения по изобретению эффективны против гельминтов. Гельминты имеют коммерческое значение, поскольку они вызывают серьезные заболевания у млекопитающих и домашней птицы, например, у овец, свиней, коз, крупного рогатого скота, лошадей, ослов, верблюдов, собак, кошек, кроликов, морских свинок, хомяков, кур, индеек, цесарок и других фермерских птиц, а также у экзотических птиц. Типичными нематодами являются: *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Oesophago stonum*, *Charbertia*, *Trichuris*, *Strongylus*, *Trichonema*, *Dictyocaulus*, *Capillaria*, *Heterakis*, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxyuris*, *Ancylostoma*, *Uncinaria*, *Toxascaris* и *Parascaris*. К трематодам относится, в частности, семейство *Fasciolidae*, предпочтительно *Fasciola hepatica*.

Согласно изобретению, пестицидная активность соединений формулы (I) соответствует уровню смертности примерно 50-60% упомянутых паразитов, более предпочтительно уровню смертности более 90%, наиболее предпочтительно 95-100%. Соединения формулы (I) предпочтительно применяются внутрь и наружно в немодифицированной форме или предпочтительно вместе с адъювантами, обычно используемыми в составах в данной области, и поэтому могут быть преобразованы известными способами с получением, например, жидких составов (например, для капельного нанесения (spot-on), разбрызгивания (pour-on), распыления (spray-on), эмульсий, суспензий, растворов, эмульгируемых концентратов, концентратов растворов), полутвердых составов (например, таких как кремы, мази, пасты, гели, липосомные препараты) и твердых препаратов (например, таблеток с пищевыми добавками, включая, например, капсулы, порошки, включая растворимые порошки, гранулы или включения активного ингредиента в полимерные вещества, такие как имплантаты и микрочастицы). Как и композиции, способы применения выбираются в соответствии с поставленными целями и существующими обстоятельствами.

Соединения по изобретению можно вводить отдельно или в составе композиции. На практике соединения по изобретению обычно вводят в составе композиций, то есть в смеси по меньшей мере с одним приемлемым эксципиентом. Пропорция и природа любого приемлемого эксципиента(ов) определяются свойствами выбранного соединения

по изобретению, выбранным путем введения и стандартной практикой, как в ветеринарной, так и фармацевтической областях.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к композициям, содержащим соединение по изобретению и по меньшей мере один приемлемый эксципиент.

При осуществлении указанного лечения и/или защиты от паразитов соединение по настоящему изобретению может быть введено в любой форме и способом, который обеспечивает биодоступность данного соединения. Соединения по изобретению можно вводить различными способами, в том числе перорально, в частности, в виде таблеток и капсул. Соединения по настоящему изобретению можно вводить парентерально, в частности, путем ингаляций, подкожно, внутримышечно, внутривенно, внутриартериально, чрескожно, интраназально, ректально, вагинально, через глаза, местно, сублингвально и буккально, внутрибрюшинно, внутриадипозно, интратекально и посредством целенаправленной доставки, например, с помощью катетера или стента.

Специалист в данной области техники может легко выбрать подходящую форму и путь введения в зависимости от конкретных характеристик выбранного соединения, заболевания или состояния, подлежащего лечению, стадии заболевания или состояния и других соответствующих обстоятельств. Фармацевтические композиции по изобретению могут быть введены субъекту, например, в форме таблеток, включая жевательные таблетки, капсул, крахмальных капсул, бумажных таблеток, пастилок для рассасывания, облаток, эликсиров, болюсов, мазей, трансдермальных пластырей, аэрозолей, ингаляторов, суппозиторий, киселей, растворов, инъекций и суспензий.

Термин «приемлемый эксципиент» относится к эксципиентам, которые обычно используются при приготовлении ветеринарных и фармацевтических композиций, эксципиенты должны быть чистыми и нетоксичными в используемых количествах. Обычно они представляют собой твердый, полутвердый или жидкий материал, который в целом может выполнять роль носителя или среды для активного ингредиента. Некоторые примеры приемлемых эксципиентов можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences и Handbook of Pharmaceutical Excipients, они включают в себя разбавители, наполнители, носители, основы мазей, связующие, разрыхлители, лубриканты, глиданты, подсластители, ароматизаторы, гелевые основы, матрицы с пролонгированным высвобождением, стабилизирующие агенты, консерванты, растворители, суспендирующие агенты, буферы, эмульгаторы, красители, пропелленты, средства для нанесения покрытия и другие.

В одном из вариантов осуществления изобретения композиция предназначена для перорального введения, и представляет собой таблетку, или капсулу, или жидкий состав, например, раствор или суспензию, подходящие для перорального введения. В одном из вариантов осуществления изобретения композиция, предназначенная для перорального введения, представляет собой жевательную композицию, адаптированную для перорального введения. В еще одном варианте осуществления изобретения композиция представляет собой жидкий или полутвердый состав, например, раствор, суспензию или пасту, адаптированную для парентерального введения.

В одном из вариантов осуществления изобретения композиция предназначена для инъекционного введения, например раствор или суспензия, адаптированные для инъекционного введения.

Конкретные композиции для применения на субъектах при лечении и/или защите от нематод/гельминтов включают растворы; инъекции; эмульсии, включая классические эмульсии, микроэмульсии и самоэмульгирующиеся композиции, которые представляют собой безводные органические, предпочтительно масляные композиции, которые образуют эмульсии вместе с жидкостями организма при добавлении в тело субъекта; суспензии (кисели); разбрызгиваемые композиции; пищевые добавки; порошки; таблетки, включая шипучие; боли; капсулы, включая микрокапсулы; и жевательные лакомства. Конкретными формами композиций являются таблетки, капсулы, пищевые добавки или жевательные пастилки.

Композиции настоящего изобретения получают способами, хорошо известными в ветеринарии и фармацевтике, и они содержат по меньшей мере одно из соединений по изобретению в качестве активного ингредиента. Количество соединения по настоящему изобретению может варьироваться в зависимости от его конкретной формы и обычно может составлять от 1% до приблизительно 50% от веса стандартной лекарственной формы. Предложенные фармацевтические композиции предпочтительно составлены в виде стандартных лекарственных форм, каждая доза обычно содержит от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 100 мг соединения по изобретению. Чтобы достичь лечебной дозировки, можно принимать одну или несколько однократных доз.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение также относится к способу лечения от паразитов, включающему: введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его соли, при этом способ необязательно дополнительно включает эффективное количество по меньшей мере еще одного дополнительного активного соединения.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение также относится к способу защиты от паразитов, включающему: введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его соли, при этом способ необязательно дополнительно включает эффективное количество по меньшей мере еще одного дополнительного активного соединения.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или защиты от паразитов, включающий: приведение эффективного количества соединения формулы (I) или его соли в контакт с окружающей субъекта средой, при этом способ необязательно дополнительно включает эффективное количество по меньшей мере еще одного дополнительного активного соединения.

Таким образом, настоящее изобретение относится к применению соединений по изобретению в качестве лекарственного средства, в том числе к производству лекарственных средств. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к производству лекарственного средства, содержащего соединение формулы (I) или его соль, для лечения от паразитов. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к производству лекарственного средства, содержащего соединение по изобретению или его соль, для защиты от паразитов.

Термины «бороться», «лечить», «леченный» или «лечение» включают, помимо прочего, сдерживание, замедление, остановку, сокращение, уменьшение интенсивности, обращение вспять прогрессирования или тяжести существующего симптома или предотвращение расстройства, состояния, или заболевания. Например, введением соединения по изобретению можно лечить инфекцию сердечного гельминта у взрослых. Лечение может быть осуществлено посредством терапевтического нанесения или введения.

Термины «контроль», «защита» или «контролируемый» относятся, помимо прочего, к снижению, сокращению или уменьшению риска возникновения симптома, расстройства, состояния или заболевания, а также к защите животного от симптомов, расстройства, состояния или заболевания. Контроль может относиться к терапевтическому, профилактическому или превентивному введению. Например, наличие личинок или незрелых особей паразитов может не давать никаких симптомов, но их можно контролировать, воздействуя на личинки или на незрелые особи паразитов, предотвращая развитие инфекции от прогрессирования до симптоматической или тяжелой инфекции, вызываемой зрелыми паразитами.

Таким образом, применение соединений по изобретению для лечения и/или защиты от паразитов, в частности гельминтов, к которым относятся эндопаразитические нематоды и трематоды, относится к применению соединений по изобретению для воздействия на различные формы паразитов на протяжении всего их жизненного цикла, независимо от того, проявляются ли у субъекта симптомы, в том числе клинические проявления или летальный исход, и независимо от фазы(фаз) заражения.

В контексте настоящего документа термин «введение субъекту» включает, помимо прочего, кожное, подкожное, внутримышечное, мукозальное, подслизистое, чрескожное, пероральное или интраназальное введение. Введение может включать инъекцию или местное нанесение, например, разбрызгивание (pour-on) или точечное (spot-on) нанесение. Такие способы нанесения, как pour-on или spot-on, имеют преимущество при применении на стадных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы или свиньи, в случае которых обработка всех животных пероральным или инъекционным путем сложна или требует много времени. Из-за своей простоты данный способ, конечно же, может быть использован для всех других животных, включая отдельных одомашненных животных или домашних животных, и его в большей степени предпочитают владельцы животных, так как часто этот способ может быть осуществлен без присутствия специалиста-ветеринара.

Термины «субъект» и «пациент» относятся к людям и млекопитающим, отличным от человека, а также рыбам, описанным в настоящем документе позвоночным животным, таким как собаки, кошки, мыши, крысы, морские свинки, кролики, хорьки, коровы, лошади, овцы, козы и свиньи. Конкретными субъектами являются домашние млекопитающие или животные-компаньоны, такие как собаки и кошки, а также мыши, морские свинки, хорьки и кролики.

Термин «эффективное количество» относится к количеству, которое дает желаемую пользу субъекту, и включает введение как для лечения, так и для защиты. Количество варьируется от одного индивидуального субъекта к другому и будет зависеть от ряда факторов, включая общее физическое состояние субъекта и тяжесть основной причины подлежащего лечению состояния, сопутствующее лечение и количество соединения по изобретению, которое применяется для сохранения желаемого ответа на полезном уровне.

Эффективное количество может быть легко определено лечащим диагностом, как специалистом в данной области, с использованием известных методик и посредством наблюдения за результатами, полученными в аналогичных обстоятельствах. При

определении эффективного количества и дозы лечащий диагност учитывает ряд факторов, включая, помимо прочего: видовую принадлежность пациента; его размер, возраст и общее состояние здоровья; конкретное состояние, связанные с ним расстройство, инфекцию или заболевание; степень, влияние или тяжесть состояния, расстройства или заболевания, реакцию отдельного пациента; конкретное вводимое соединение; способ введения; характеристики биодоступности вводимого препарата; выбранный режим дозирования; применение сопутствующих лекарств; и другие соответствующие обстоятельства. Ожидается, что эффективное количество по настоящему изобретению, лечебная доза, будет находиться в интервале от 0,5 мг до 100 мг. Конкретные количества могут быть определены специалистом в данной области. Хотя эти дозировки рассчитаны для субъекта с массой от приблизительно 1 кг до приблизительно 20 кг, диагност сможет определить подходящую дозу для субъекта, масса которого выходит за пределы этого диапазона веса. Ожидается, что эффективное количество по настоящему изобретению, лечебная доза, будет находиться в диапазоне от 0,1 мг до 10 мг/кг субъекта. Предполагается, что режим введения будет представлять собой ежемесячное, ежеквартальное, полугодовое или ежегодное введение.

Соединения по изобретению можно комбинировать с одним или несколькими другими активными соединениями или терапиями для лечения одного или нескольких расстройств, заболеваний или состояний, включая лечение от паразитов, для которых они предназначены. Для лечения от паразитов и других заболеваний соединения по изобретению можно вводить в комбинации с одним или несколькими соединениями или терапиями одновременно, последовательно или отдельно.

Таким образом, понятно, что композиции и способы настоящего изобретения необязательно содержат включение эффективного количества по меньшей мере еще одного дополнительного активного соединения. Дополнительные активные соединения, подходящие для настоящего изобретения, включают соединения, используемые для борьбы с блохами, клещами, мухами и комарами, и включают макроциклические лактоны, такие как оксим милбемицина, имидаклоприд, спиносад, пирипроксифен, преметрин, S-метопрен, празиквантел и моксидектин. Другие иллюстративные дополнительные активные соединения включают, помимо прочего, афоксоланер, брофланилид, флуранланер, флюксаметамида, изоцикросерам, лотиланер, модофланер, никофлулпрол, сороланер, тиголанер, альбендазол, камбендазол, фенбендазол, флубендазол, мебендазол, оксфендазол, парабендазол, тиабендазол, триклабендазол, амитраз, демидитраз, клорсулон, клосантел, оксиклоназид, рафоксанид, цифенотрин, дельтаметрин, флуметрин,

перметрин, киромазин, дерквантел, диамфенетид, дицикланил, динотефуран, имидаклоприд, нитенпирам, тиаметоксам, абамектин, дорамектин, эмамектин, эприномектин, ивермектин, моксидектин, селамектин, милбемицин оксим, эмодепсид, эпсипрантел, фипронил, флуазурон, флугексафон, индоксакарб, левамизол, люфенурон, метафлумизон, метопрен, монепантел, морантел, никлозамид, нитросканат, нитроксинил, новалурон, оксантел, празиквантел, пирантел, пирипрол, пирипроксифен, сисапролил, спиносад, спинеторам и трифлумезопирим или соль любого из вышеперечисленных препаратов.

Активность соединений по изобретению можно определить различными методами, включая методы *in vitro* и *in vivo*.

Пример А.

***In vitro* оценка всасывающей активности в отношении взрослых кошачьих блох.**

Для приготовления исследуемой смеси крови для питания блох исследуемое вещество растворяют в диметилсульфоксиде и разбавляют цитратной кровью крупного рогатого скота до необходимой концентрации. Для проведения эксперимента собирали следующую конструкцию: около 20 некормленных взрослых самцов и самок кошачьих блох (*Ctenocephalides felis*) помещали в камеру, закрытую сверху и снизу марлей. Металлический цилиндр закрывали с одного конца мембраной из парафилма, помещали закрытой частью в камеру и заполняли тестируемой смесью крови, которую блохи могут всасывать через парафилмовую мембрану. Часть цилиндра с кровью собранной экспериментальной конструкции поддерживали при температуре около 37 °С в изолированном контейнере с подогревом воздуха над изолирующей несущей пластиной, на которой находились камеры для блох. Часть с камерами для блох поддерживали при комнатной температуре. Через 48 часов определяли инсектицидную активность против блох. 100% означает, что все блохи уничтожены или умирают; 0% означает, что ни одна из блох не пострадала от введенной дозы. По кривой «доза-эффект» рассчитывали соответствующую EC₅₀ (4-параметрическая логистическая кривая). Вещество показывает хорошую инсектицидную активность против *Ctenocephalides felis*, если EC₅₀ ниже применяемой дозы 20 ч./млн.

В этом тесте EC₅₀ <1 ч./млн. показали, например, следующие полученные в примерах соединения: Примеры 1.5, 1.8, 1.9, 1.11, 1.13, 1.14, 2.3 и 3.1.

В этом тесте EC₅₀ <5 ч./млн. показали, например, следующие полученные в примерах соединения: Примеры 1.1, 1.5, 1.8, 1.9, 1.11, 1.13, 1.14, 2.3, 2.4 и 3.1.

В этом тесте $EC_{50} < 20$ ч./млн. показали, например, следующие полученные в примерах соединения: Примеры 1.1, 1.3, 1.4, 1.5, 1.8, 1.9, 1.11, 1.13, 1.14, 2.3, 2.4 и 3.1.

В случае приведенных выше данных, когда тестировались отдельные изомеры, для которых абсолютная конфигурация изомера неизвестна, данные указывают на то, что испытуемый образец представляет собой тот или другой изомер, например, Пример 1.1 или его энантиомер.

Пример В.

***In vitro* оценка контактной активности в отношении взрослых коричневых собачьих клещей**

Контактные тесты *in vitro* проводили на взрослых самцах и самках *Rhipicephalus sanguineus*. Для покрытия тестовых флаконов тестируемое вещество растворяли и разбавляли ацетоном (ч.д.а.) до нужной концентрации. Затем раствор равномерно наносили на внутренние стенки и дно стеклянного флакона, поворачивая и покачивая его на орбитальном шейкере до полного испарения растворителя. Например, при использовании раствора тестируемого соединения с концентрацией 900 ч./млн., получали дозу 5 мкг/см² площади. После полного испарения растворителя на каждый покрытый тест-флакон наносили по 5-10 взрослых клещей, затем закрывали его перфорированной пластиковой крышкой и инкубировали в горизонтальном положении в темноте при комнатной температуре и влажности окружающей среды. Акарицидную активность определяли через 48 ч. Для этого клещей легкими постукиваниями перемещали на дно тест-флакона, а затем инкубировали тест-флаконы на электроплитке при температуре 45-50°C не более 5 мин. Клещи, которые остаются неподвижными на дне тест-флакона или двигаются нескоординированно, явно не пытаются подняться, чтобы избежать тепла, считались соответственно мертвыми или умирающими. Акарицидная активность 100% означает, что все клещи мертвы или умирают. Акарицидная активность 0% означает, что ни один клещ не был обнаружен мертвым или умирающим. По кривой «доза-эффект» рассчитывали соответствующую EC_{50} (4-параметрическая логистическая кривая). Вещество проявляет хорошую акарицидную активность в отношении *Rhipicephalus sanguineus*, если EC_{50} ниже применяемой дозы 5 мкг/см².

В этом тесте $EC_{50} < 0,04$ мкг/см² показали, например, следующие полученные в примерах соединения: Примеры 1.3, 1.5, 1.8. и 3.1.

В этом тесте $EC_{50} < 0,25$ мкг/см² показали, например, следующие полученные в примерах соединения: Примеры 1.1, 1.3, 1.4, 1.5, 1.8 и 3.1.

В этом тесте $EC_{50} < 1$ мкг/см² показали, например, следующие полученные в примерах соединения: Примеры 1.1, 1.3, 1.4, 1.5, 1.8, 2.3 и 3.1.

В случае приведенных выше данных, когда тестировались отдельные изомеры, для которых абсолютная конфигурация изомера неизвестна, данные указывают на то, что испытуемый образец представляет собой тот или другой изомер, например, Пример 1.1 или его энантиомер.

Пример С

***In vitro* оценка контактной активности против взрослых кошачьих блох**

Контактные тесты *in vitro* проводили на взрослых самцах и самках *Ctenocephalides felis*. Для покрытия тестовых флаконов тестируемое вещество растворяли и разбавляли ацетоном (ч.д.а.) до нужной концентрации. Затем раствор равномерно наносили на внутренние стенки и дно стеклянного флакона, поворачивая и покачивая его на орбитальном шейкере до полного испарения растворителя. Например, при использовании раствора тестируемого соединения с концентрацией 900 ч./млн., получали дозу 5 мкг/см² площади.

После полного испарения растворителя на каждый покрытый тест-флакон наносили по 10 взрослых блох, затем закрывали его перфорированной пластиковой крышкой и инкубировали в горизонтальном положении в темноте при комнатной температуре и влажности окружающей среды. Инсектицидную активность определяли через 48 ч. Блохи, которые оставались неподвижными на дне тест-флакона или двигались нескоординированно, не прыгая периодически, и не перемещаясь прямо, считались соответственно мертвыми или умирающими. Инсектицидная активность 100% означает, что все блохи мертвы или умирают. Инсектицидная активность 0% означает, что ни одна блоха не пострадала. По кривой «доза-эффект» рассчитывали соответствующую EC_{50} (4-параметрическая логистическая кривая). Вещество проявляет хорошую инсектицидную активность в отношении *Ctenocephalides felis*, если EC_{50} ниже применяемой дозы 5 мкг/см².

В этом тесте $EC_{50} < 0,05$ мкг/см² показали, например, следующие полученные в примерах соединения: Примеры 3.1.

В этом тесте $EC_{50} < 0,1$ мкг/см² показали, например, следующие полученные в примерах соединения: Примеры 1.1, 1.3, 1.4, 1.8 и 3.1.

В случае приведенных выше данных, когда тестировались отдельные изомеры, для которых абсолютная конфигурация изомера неизвестна, данные указывают на то, что

испытуемый образец представляет собой тот или другой изомер, например, Пример 1.1 или его энантиомер.

Пример D

***In vitro* оценка системной активности в отношении наполненных кровью самок бычьих кольчатых клещей.**

Для приготовления смеси тестируемых соединений для инъекций клещам тестируемое вещество растворяли в диметилсульфоксиде и разбавляли тем же растворителем до нужной концентрации. По 1 мкл тестируемой смеси вводили в брюшко каждой из 5 напитавшихся кровью взрослых самок бычьих кольчатых клещей (*Rhipicephalus (Boophilus) microplus*). Клещей индивидуально перемещали в отдельные ячейки пластин-реплик 5x5 и выдерживали в камере с климат-контролем (28°C, 85% относительной влажности). Акарицидную активность в отношении бычьих кольчатых клещей определяли через 7 дней путем оценки отложенных оплодотворенных яиц. Яйца, которые не кажутся нормальными, можно хранить в шкафу с климат-контролем (28°C, 85% относительной влажности) до вылупления личинок через 42 дня. Акарицидная активность 100% означает, что ни один из клещей не отложил яйца или отложенные яйца были бесплодными; 0% означает, что все яйца оплодотворены. По кривой «доза-эффект» рассчитывали соответствующую EC₅₀ (4-параметрическая логистическая кривая). Вещество проявляет хорошую системную акарицидную активность в отношении *Rhipicephalus microplus*, если EC₅₀ ниже применяемой дозы 10 мкг/клеща.

В этом тесте EC₅₀<1 мкг/клеща показали, например, следующие полученные в примерах соединения: Примеры 1.5, 1.8, 2.3 и 3.1.

В этом тесте EC₅₀<2 мкг/клеща показали, например, следующие полученные в примерах соединения: Примеры 1.1, 1.3, 1.5, 1.8, 2.3, 2.4 и 3.1.

В этом тесте EC₅₀<10 мкг/клеща показали, например, следующие полученные в примерах соединения: Примеры 1.1, 1.3, 1.5, 1.8, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4 и 3.1.

В случае приведенных выше данных, когда тестировались отдельные изомеры, для которых абсолютная конфигурация изомера неизвестна, данные указывают на то, что испытуемый образец представляет собой тот или другой изомер, например, Пример 1.1 или его энантиомер.

Пример E

***In vitro* оценка контактной активности против личинок бычьих кольчатых клещей.**

Контактные тесты *in vitro* проводили с личинками *Rhipicephalus microplus*. Для покрытия тестовых флаконов тестируемое вещество растворяли и разбавляли ацетоном (ч.д.а.) до нужной концентрации. Затем раствор равномерно наносили на внутренние стенки и дно стеклянного флакона, поворачивая и покачивая его на орбитальном шейкере до полного испарения растворителя. Например, при использовании раствора тестируемого соединения с концентрацией 900 ч./млн., получали дозу 5 мкг/см² площади. После полного испарения растворителя на каждый покрытый тест-флакон наносили по 10-20 личинок клеща, затем закрывали его перфорированной пластиковой крышкой и инкубировали в горизонтальном положении в планшетах, которые выдерживали в камере с климат-контролем (28°C, 85% относительной влажности). Акарицидную активность определяли через 48 ч. Для этого флаконы помещали в вертикальное положение, и для оценки воздействия использовали естественное негативное эготактическое поведение личинок бычьих кольчатых клещей. Личинки клещей, которые остаются неподвижными на дне тест-флакона или двигаются нескоординированно, явно не пытаясь подняться, считались соответственно мертвыми или умирающими. Акарицидная активность 100% означает, что все личинки клещей погибли или умирают. Акарицидная активность 0% означает, что ни одна личинка клеща не пострадала. По кривой «доза-эффект» рассчитывали соответствующую EC₅₀ (4-параметрическая логистическая кривая). Вещество проявляет хорошую акарицидную активность в отношении *Rhipicephalus sanguineus*, если EC₅₀ ниже применяемой дозы 5 мкг/см².

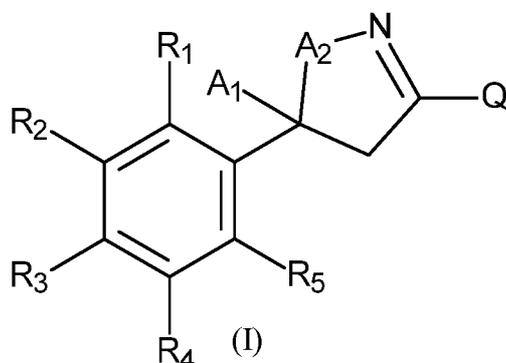
В этом тесте EC₅₀ < 0,01 мкг/см² показали, например, следующие полученные в примерах соединения: Примеры 1.3, 1.5 и 3.1.

В этом тесте EC₅₀ < 0,1 мкг/см² показали, например, следующие полученные в примерах соединения: Примеры 1.1, 1.3, 1.4, 1.5, 2.3 и 3.1.

В случае приведенных выше данных, когда тестировались отдельные изомеры, для которых абсолютная конфигурация изомера неизвестна, данные указывают на то, что испытуемый образец представляет собой тот 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;

R_1 выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

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

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

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

R_5 выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

при условии, что:

R_1 может представлять собой водород только тогда, когда R_2 представляет собой трифторметил, дифторметил или бром;

R_5 может представлять собой водород только тогда, когда R_4 представляет собой трифторметил или бром;

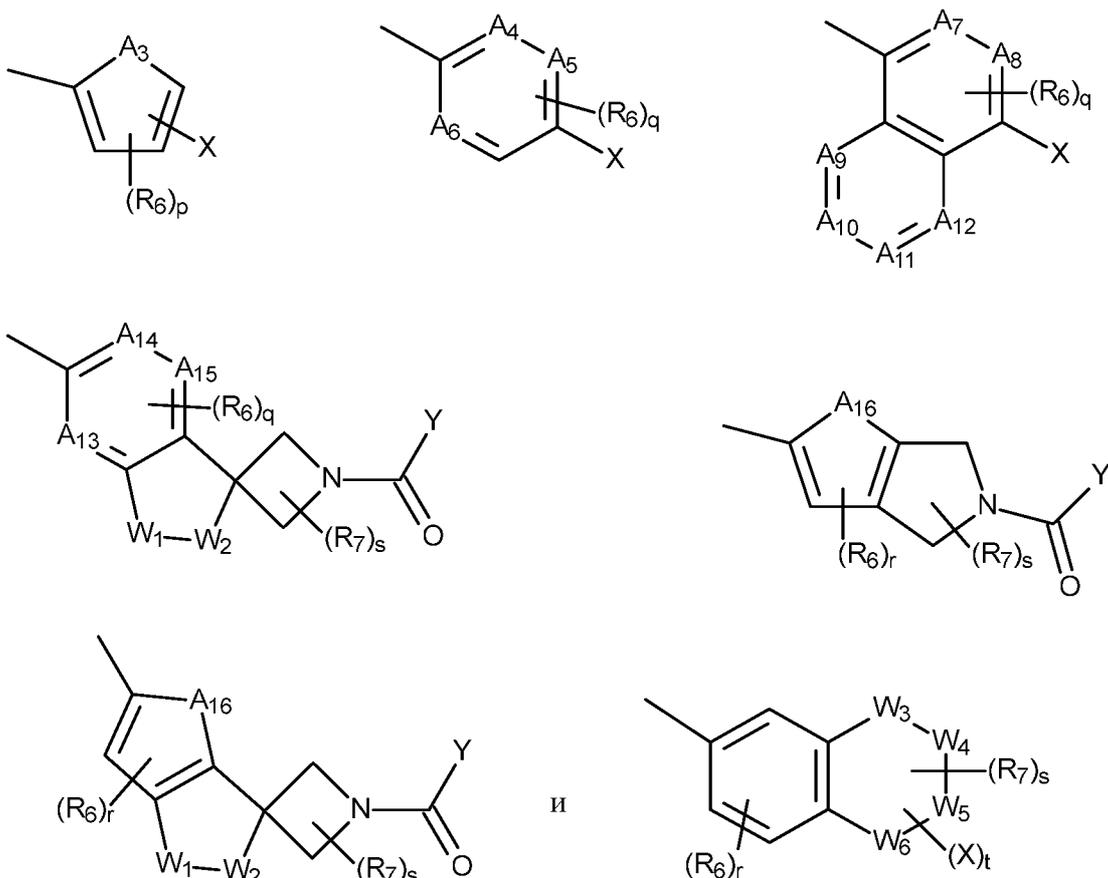
R_3 может представлять собой водород только тогда, когда один из R_2 или R_4 представляет собой трифторметил, дифторметил или бром;

R_1 , R_3 , и R_5 не могут одновременно представлять собой водород, когда R_2 и R_4 представляют собой трифторметил;

и

не более трех из R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 представляют собой водород;

Q выбран из группы, состоящей из



где

p имеет значения 0, 1 или 2;

q имеет значения 0, 1, 2 или 3;

r имеет значения 0 или 1;

s имеет значения 0, 1 или 2;

t имеет значения 0 или 1;

R_6 в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из галогена; циано; нитро; гидроксила; $-NH_2$; $-NH(C_1-C_4\text{-алкила})$; $-N(C_1-C_4\text{-алкил})_2$; 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 -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; $-NR_8C(O)(C_1-C_4\text{ алкила})$, необязательно замещенного C_1-C_4 -алкилом с 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано,

гидроксила, С₃-С₆-циклоалкила, С₁-С₄-алкокси, -NH₂, С₁-С₇-аминокарбонила, -NH(С₁-С₄-алкила) и -N(С₁-С₄-алкил)₂, где R₈ независимо выбран из группы, состоящей из водорода и С₁-С₄-алкила; -C(O)NR₈(С₁-С₄-алкила), необязательно замещенного С₁-С₄-алкилом с 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, С₃-С₆-циклоалкила, С₁-С₄-алкокси, -NH₂, С₁-С₇-аминокарбонила, -NH(С₁-С₄-алкила) и -N(С₁-С₄-алкил)₂, где R₈ независимо выбран из группы, состоящей из водорода и С₁-С₄-алкила; -SC₁-С₆-алкила, необязательно замещенного 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, С₃-С₆-циклоалкила, С₁-С₄-алкокси, -NH₂, С₁-С₇-аминокарбонила, -NH(С₁-С₄-алкила) и -N(С₁-С₄-алкил)₂; и -S(O)С₁-С₆-алкила, необязательно замещенного 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, С₃-С₆-циклоалкила, С₁-С₄-алкокси, -NH₂, С₁-С₇-аминокарбонила, -NH(С₁-С₄-алкила) и -N(С₁-С₄-алкил)₂;

R₇ в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из оксо, С₁-С₄-алкила и С₃-С₆-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 CHO, S, связь или N;

A₈ представляет собой CHO, 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, С₁-С₄-алкила и С₃-С₆-циклоалкила;

W₁ выбран из группы, состоящей из -O-, -S-, -NR₉-, -NC(O)R₁₀-, -CH₂- и -C(O)-;

W₂ выбран из группы, состоящей из -O-, -S-, -NR₉-, -NC(O)R₁₀-, -CH₂- и -C(O)-;

при условии, что:

когда W₁ представляет собой -O-, -S-, -NR₉- или -NC(O)R₁₀-, то W₂ представляет собой -CH₂- или -C(O)-;

и

когда W_2 представляет собой $-O-$, $-S-$, $-NR_9-$ или $-NC(O)R_{10}-$, то W_1 представляет собой $-CH_2-$ или $-C(O)-$;

W_3 выбран из группы, состоящей из $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR_9-$, $-CH-$, $-N-$, $-CH_2-$ и $-C(O)-$ или отсутствует;

W_4 выбран из группы, состоящей из $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR_9-$, $-CH-$, $-N-$, $-CH_2-$ и $-C(O)-$ или отсутствует;

W_5 выбран из группы, состоящей из $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR_9-$, $-CH-$, $-N-$, $-CH_2-$ и $-C(O)-$ или отсутствует;

W_6 выбран из группы, состоящей из $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR_9-$, $-CH-$, $-N-$, $-CH_2-$ и $-C(O)-$ или отсутствует;

причем связи между W_1 , W_2 , W_3 и W_4 могут быть одинарными или двойными, при условии, что:

- (i) не более двух из W_1 , W_2 , W_3 и W_4 отсутствуют;
- (ii) не более двух из W_1 , W_2 , W_3 и W_4 представляют собой $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR_9-$ 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) когда W_1 , W_2 , W_3 или W_4 представляют собой $-CH-$ и/или $-NR_9-$, то двойная связь образуется внутри кольца, образованного W_1 , W_2 , W_3 и W_4 ;

R_9 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_{10} 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 O, S и N,

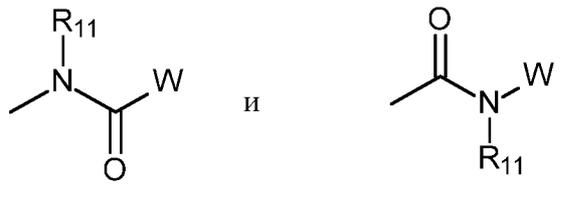
где атомы углерода в 5-10-членном гетероариле необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, C_1 - C_4 -алкила, необязательно замещенного 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, 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 -алкил) $_2$, $-SC_1$ - C_4 -алкила, $-S(O)C_1$ - C_4 -алкила, $-SO_2C_1$ - C_4 -алкила, $-C(O)NH-$

С₃-С₆-циклоалкила, -C(O)NH-С₁-С₆-алкила и -C(O)NH-С₁-С₆-галогеналкила, С₃-С₆-циклоалкила, С₁-С₄-галогеналкила, С₁-С₄-алкокси, -NH₂, -NH(С₁-С₄-алкила), -N(С₁-С₄-алкил)₂, -C(O)NH-С₃-С₆-циклоалкила, -C(O)NH-С₁-С₆-алкила и -C(O)NH-С₁-С₆-галогеналкила,

где любой атом N в гетероариле, если позволяет валентность, необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода, С₁-С₄-алкила, необязательно замещенного 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, оксо, С₁-С₄-алкокси, -NH₂, С₁-С₇-аминокарбонила, -NH(С₁-С₄-алкила), -N(С₁-С₄-алкил)₂, -SC₁-С₄-алкила, S(O)С₁-С₄-алкила, -SO₂С₁-С₄-алкила, -C(O)NH-С₃-С₆-циклоалкила, -C(O)NH-С₁-С₆-алкила и -C(O)NH-С₁-С₆-галогеналкила и С₃-С₆-циклоалкила;

или

X выбран из группы, состоящей из



где

R₁₁ выбран из группы, состоящей из водорода, С₁-С₄-алкила, С₁-С₄-галогеналкила, С₃-С₆-циклоалкила, С₄-С₇-алкилциклоалкила, С₂-С₇-алкилкарбонила, С₂-С₅-алкоксикарбонила, С₂-С₆-алкенила и С₂-С₆-алкинила;

W выбран из группы, состоящей из

(i) водорода;

(ii) С₁-С₆-алкила, необязательно замещенного 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, С₁-С₄-алкокси; С₃-С₆-циклоалкила, необязательно замещенного 1 - 3 заместителями, независимо выбранными из галогена и циано; ацетилинила; -NH₂; С₁-С₇-аминокарбонила; -NH(С₁-С₄-алкила); -N(С₁-С₄-алкил)₂; -SC₁-С₄-алкила; -S(O)С₁-С₄-алкила; -SO₂С₁-С₄-алкила; -C(O)NH-С₃-С₆-циклоалкила, необязательно замещенного 1 - 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, циано и С₁-С₄-алкила, необязательно замещенного 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, С₁-С₄-алкокси, С₃-С₆-циклоалкила и -NH₂; -C(O)NH-С₁-С₆-алкила, необязательно замещенного 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, С₁-С₄-алкокси, С₃-С₆-

циклоалкила и $-\text{NH}_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -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 азот и необязательно содержащего 1 или 2 других гетероатома, выбранных из O, S и N, где 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, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкила})$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил})_2$, $-\text{SC}_1-\text{C}_4\text{-алкила}$, $-\text{S}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкила}$, $-\text{SO}_2\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_3-\text{C}_6$ -циклоалкила и $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкила и C_3-C_6 -циклоалкила, где 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, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкила})$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил})_2$, $-\text{SC}_1-\text{C}_4\text{-алкила}$, $-\text{S}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкила}$, $-\text{SO}_2\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_3-\text{C}_6$ -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 O, S и N, где атомы углерода в 5-10-членном гетероариле 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, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкила})$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил})_2$, $-\text{SC}_1-\text{C}_4\text{-алкила}$, $-\text{S}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкила}$, $-\text{SO}_2\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_3-\text{C}_6$ -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; $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкила})$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил})_2$ и $\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_3-\text{C}_6$ -циклоалкила, 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, ацетилинила, оксо, C_3-C_6 -циклоалкила, C_1-C_4 -алкокси, $-\text{NH}_2$, C_1-C_7 -аминокарбонила, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкила})$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил})_2$; $-\text{SC}_1-\text{C}_4$ -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, где любой атом S в гетероариле необязательно замещен 1-2 атомами кислорода; фенил необязательно замещен 1 - 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_4 -алкила, циано и гидроксила; C_3-C_6 -циклоалкил

необязательно замещен 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-алкил)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 O, S, B и N, где гетероциклоалкил обязательно является бензоконденсированным, причем атомы углерода 4-7-членного гетероциклоалкила или обязательно бензоконденсированного 4-7-членного гетероциклоалкила обязательно 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, ацетилина, оксо, C₁-C₄-алкокси, C₃-C₆-циклоалкила, -NH₂, C₁-C₇-аминокарбонила, -NH(C₁-C₄-алкила), -N(C₁-C₄-алкил)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 B в 4-7-членном гетероциклоалкиле или обязательно бензоконденсированном 4-7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен гидроксильной группой, где любой атом N в 4-7-членном гетероциклоалкиле или обязательно бензоконденсированном 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, ацетилина, C₁-C₄-алкокси, -NH(C₁-C₄-алкила), -N(C₁-C₄-алкил)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, где любой атом S в 4-7-членном гетероциклоалкиле или обязательно бензоконденсированном 4-7-членном гетероциклоалкиле обязательно замещен 1 или 2 атомами кислорода;

(iii) C₃-C₆-циклоалкила, необязательно замещенного 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, карбонила, 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, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})_2$, $-\text{SC}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, $-\text{S}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, $-\text{SO}_2\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH-C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH-C}_1\text{-C}_6\text{-галогеналкила}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкенила}$, необязательно замещенного 1 – 3 атомами галогена, и $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкинила}$;

(iv) 6-членного арила или 5-10-членного гетероарила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S и N, где 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, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, необязательно замещенного 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкокси}$, $-\text{NH}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_7\text{-аминокарбонила}$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})_2$, $-\text{SC}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, $-\text{S}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, $-\text{SO}_2\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH-C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкила}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NH-C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-галогеналкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкокси}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})_2$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NH-C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкила}$, где любой атом N в гетероариле, если позволяет валентность, необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода и $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, необязательно замещенного 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкокси}$, $-\text{NH}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_7\text{-аминокарбонила}$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})_2$, $-\text{SC}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, $-\text{S}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, $-\text{SO}_2\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH-C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкила}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NH-C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$;

(v) 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S и N, где гетероциклоалкил необязательно является бензоконденсированным, причем атомы углерода 4-7-членного гетероциклоалкила или необязательно бензоконденсированного 4-7-членного гетероциклоалкила необязательно замещены 1 - 4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкокси}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, необязательно замещенного 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетиленила, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкокси}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкила}$, $-\text{NH}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_7\text{-аминокарбонила}$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})_2$, $-\text{SC}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, $-\text{S}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, $-\text{SO}_2\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH-C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH-C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NH-C}_1\text{-C}_6\text{-галогеналкила}$, где любой атом N в 4-7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензоконденсированном 4-7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода, $-\text{NH}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_7\text{-аминокарбонила}$, $\text{SO}_2\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, $-\text{SO}_2\text{C}_1\text{-C}_4\text{-галогеналкила}$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила})$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{-NH}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, необязательно замещенного 1-5

заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, ацетилинила, оксо, C₁-C₄-алкокси, C₃-C₆-циклоалкила, -NH(C₁-C₄-алкила), -N(C₁-C₄-алкил)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, где любой атом S в 4-7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензоконденсированном 4-7-членном гетероциклоалкиле необязательно замещен 1 или 2 атомами кислорода; и



где

R₁₂ 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;

R₁₃ 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-алкил)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-алкил)₂, -SC₁-C₄-алкила, -S(O)C₁-C₄-алкила и -SO₂C₁-C₄-алкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S и N, где гетероциклоалкил необязательно является бензоконденсированным, причем атомы углерода 4-7-членного гетероциклоалкила или необязательно бензоконденсированного 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, ацетилинила, оксо, C₁-C₄-алкокси, -NH₂, C₁-C₇-аминокарбонила, -NH(C₁-C₄-алкила), -N(C₁-C₄-алкил)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, где любой атом N в 4-7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензоконденсированном 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-алкил)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, где любой атом S в 4-7-членном гетероциклоалкиле или обязательно бензоконденсированном 4-7-членном гетероциклоалкиле обязательно замещен 1 или 2 атомами кислорода; и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из 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-алкил)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-алкил)₂, -C(O)NH-C₃-C₆-циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆-алкила, где 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-алкил)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

R₁₁ и W вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо, обязательно содержащее 1 - 2 гетероатома, выбранных из N, S и O, где 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-алкил)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, -

С(O)NH-C₃-C₆-циклоалкила, -С(O)NH-C₁-C₆-алкила, -С(O)NH-C₁-C₆-галогеналкила, 5-6-членного гетероарила и фенила, необязательно замещенного 1 - 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, С₁-С₄-алкила, циано, гидроксила, С₁-С₂-алкокси, N,N-ди-С₁-С₄-алкиламинокарбоксила, N-С₁-С₄-алкиламинокарбоксила и С₁-С₇-аминокарбоксила, где любой атом N в 4-7-членном кольце замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода, С₁-С₄-алкила, необязательно замещенного 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, С₃-С₆-циклоалкила, С₁-С₄-алкокси, -NH₂, С₁-С₇-аминокарбонила, -NH(С₁-С₄-алкила), -N(С₁-С₄-алкил)₂ и -С(O)NH-C₃-C₆-циклоалкила, С₃-С₆-циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, С₁-С₄-алкокси, -С(O)NH-C₃-C₆-циклоалкила и -С(O)NH-C₁-C₆-алкила, 5-6-членного гетероарила и фенила, необязательно замещенного 1 - 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, С₁-С₄-алкила, циано и гидроксила, где любой атом S в 4-7-членном кольце необязательно замещен 1 или 2 атомами кислорода; и

Y представляет собой С₁-С₆-алкил, необязательно замещенный 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, С₃-С₆-циклоалкила, С₁-С₄-алкокси, ацетиленила, -NH₂, С₁-С₇-аминокарбонила, -NH(С₁-С₄-алкила), -N(С₁-С₄-алкил)₂, -SC₁-С₄-алкила, -S(O)С₁-С₄-алкила, -SO₂С₁-С₄-алкила, -SO₂NH(С₁-С₄-алкила), -SO₂N(С₁-С₄-алкил)₂, -SO₂NH(С₁-С₄-галогеналкила), -С(O)NH-C₃-C₆-циклоалкила, необязательно замещенного 1 - 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, циано и С₁-С₄-алкила, необязательно замещенного 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, С₁-С₄-алкокси и -NH₂, -С(O)NH-C₁-C₆-алкила, -С(O)NH-C₁-C₆-цианоалкила, необязательно замещенного 1 - 3 атомами галогена, -С(O)NH-C₁-C₆-галогеналкила, фенила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, С₁-С₄-алкила, необязательно замещенного 1 - 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, С₃-С₆-циклоалкила, С₁-С₄-галогеналкила, С₁-С₄-алкокси, -NH₂, -NH(С₁-С₄-алкила), -N(С₁-С₄-алкил)₂ и -С(O)NH-C₃-C₆-циклоалкила и С₃-С₆-циклоалкила, необязательно замещенного 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, С₁-С₄-алкокси, -NH₂, С₁-С₇-аминокарбонила, -NH(С₁-С₄-алкила), -N(С₁-С₄-алкил)₂, -SC₁-С₄-алкила, -S(O)С₁-С₄-алкила, -SO₂С₁-С₄-алкила, -С(O)NH-C₃-C₆-циклоалкила, -С(O)NH-C₁-C₆-алкила, С₂-С₆-алкенила и С₂-С₆-алкинила, 5-10-членного

гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из 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-алкил)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-алкил)₂, -C(O)NH-C₃-C₆-циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆-алкила, где 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-алкил)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 O, S и N, где гетероциклоалкил необязательно является бензоконденсированным, причем атомы углерода 4-7-членного гетероциклоалкила или необязательно бензоконденсированного 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-алкил)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, где любой атом N в 4-7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензоконденсированном 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-алкил)₂, -SC₁-C₄-алкила, -S(O)C₁-C₄-алкила, -SO₂C₁-C₄-алкила, -C(O)NH-C₃-C₆-циклоалкила, -C(O)NH-C₁-C₆-алкила, C₃-C₆-циклоалкила и 5-6-членного гетероарила, где любой атом S в 4-7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензоконденсированном 4-7-членном гетероциклоалкиле необязательно замещен 1 или 2 атомами кислорода;

или его соль.

2. Соединение по п.1, где

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 галогена и циано; ацетиленила; -NH₂; C₁-C₇-аминокарбонила; -NH(C₁-C₄-алкила); -N(C₁-C₄-алкил)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 азот и необязательно содержащего 1 или 2 других гетероатома, выбранных из O, S и N, где 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-алкил)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, где 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-алкил)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 O, S и N, где атомы углерода в 5-10-членном гетероариле 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-алкил)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-алкил)₂ и C(O)NH-C₃-C₆-циклоалкила, 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, гидроксила, ацетилина, оксо, C₃-C₆-циклоалкила, C₁-C₄-алкокси, -NH₂, C₁-C₇-аминокарбонила, -NH(C₁-C₄-алкила), -N(C₁-C₄-алкил)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, где любой атом S в гетероариле необязательно замещен 1-2 атомами кислорода; фенил необязательно замещен 1 - 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄-алкила, циано и гидроксила; C₃-C₆-циклоалкил необязательно замещен 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-алкил)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 O, S, B и N, где гетероциклоалкил необязательно является бензоконденсированным, причем атомы углерода 4-7-членного гетероциклоалкила или необязательно бензоконденсированного 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, ацетилина, оксо, C₁-C₄-алкокси, C₃-C₆-циклоалкила, -NH₂, C₁-C₇-аминокарбонила, -NH(C₁-C₄-алкила), -N(C₁-C₄-алкил)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 B в 4-7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензоконденсированном 4-7-членном гетероциклоалкиле, если позволяет валентность, замещен гидроксильной группой, где любой атом N в 4-7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензоконденсированном 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, ацетилина, C₁-C₄-алкокси, -NH(C₁-C₄-алкила), -N(C₁-C₄-алкил)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, где любой атом S в 4-7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензоконденсированном 4-7-членном гетероциклоалкиле необязательно замещен 1 или 2 атомами кислорода;

(iii) C₃-C₆-циклоалкила, необязательно замещенного 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, карбонила, 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-алкил)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) 5-10-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из 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-алкил)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-алкил)₂ и -C(O)NH-C₃-C₆-циклоалкила, где 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-алкил)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 O, S и N, где гетероциклоалкил необязательно является бензоконденсированным,

причем атомы углерода 4-7-членного гетероциклоалкила или необязательно бензоконденсированного 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, ацетилинила, оксо, C₁-C₄-алкокси, C₃-C₆-циклоалкила, -NH₂, C₁-C₇-аминокарбонила, -NH(C₁-C₄-алкила), -N(C₁-C₄-алкил)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 бензоконденсированном 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, ацетилинила, C₁-C₄-алкокси, C₃-C₆-циклоалкила, -NH(C₁-C₄-алкила), -N(C₁-C₄-алкил)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, где любой атом S в 4-7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензоконденсированном 4-7-членном гетероциклоалкиле необязательно замещен 1 или 2 атомами кислорода; и



где

R₁₂ 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;

R₁₃ 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-алкил)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-алкил)₂, -SC₁-C₄-алкила, -S(O)C₁-C₄-алкила и -SO₂C₁-C₄-алкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных

из O, S и N, где гетероциклоалкил обязательно является бензоконденсированным, причем атомы углерода 4-7-членного гетероциклоалкила или обязательно бензоконденсированного 4-7-членного гетероциклоалкила обязательно 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, ацетилинила, оксо, C₁-C₄-алкокси, -NH₂, C₁-C₇-аминокарбонила, -NH(C₁-C₄-алкила), -N(C₁-C₄-алкил)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, где любой атом N в 4-7-членном гетероциклоалкиле или обязательно бензоконденсированном 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, ацетилинила, C₁-C₄-алкокси, -NH₂, C₁-C₇-аминокарбонила, -NH(C₁-C₄-алкила), -N(C₁-C₄-алкил)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, где любой атом S в 4-7-членном гетероциклоалкиле или обязательно бензоконденсированном 4-7-членном гетероциклоалкиле обязательно замещен 1 или 2 атомами кислорода; и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из 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-алкил)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-алкил)₂, -C(O)NH-C₃-C₆-циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆-алкила, где 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, ацетилинила, оксо, C₁-C₄-алкокси, -NH₂, C₁-C₇-аминокарбонила, -NH(C₁-C₄-алкила), -N(C₁-C₄-алкил)₂, -SC₁-C₄-

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_{11} и W вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное кольцо, необязательно содержащее 1 - 2 гетероатома, выбранных из N, S и O, где 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), $-N(C_1-C_4$ -алкил) $_2$ 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- C_1-C_4 -алкиламинокарбоксила, N- C_1-C_4 -алкиламинокарбоксила и C_1-C_7 -аминокарбоксила, где любой атом N в 4-7-членном кольце 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, 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) $_2$ и $-C(O)NH-C_3-C_6$ -циклоалкила, C_3-C_6 -циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, C_1-C_4 -алкокси, $-C(O)NH-C_3-C_6$ -циклоалкила и $-C(O)NH-C_1-C_6$ -алкила, 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, где любой атом S в 4-7-членном кольце необязательно замещен 1 или 2 атомами кислорода; и

Y представляет собой C_1-C_6 -алкил, необязательно замещенный 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, C_3-C_6 -циклоалкила, C_1-C_4 -алкокси, ацетиленила, $-NH_2$, 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, $-SO_2C_1-C_4$ -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, 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-алкил)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-алкил)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 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-алкил)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-алкил)₂, -C(O)NH-C₃-C₆-циклоалкила и -C(O)NH-C₁-C₆-алкила, где 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-алкил)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 O, S и N, где гетероциклоалкил необязательно является бензоконденсированным, причем атомы углерода 4-7-членного гетероциклоалкила или необязательно бензоконденсированного 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-алкил)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, где любой атом N в 4-7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензоконденсированном 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-алкил)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, где любой атом S в 4-7-членном гетероциклоалкиле или необязательно бензоконденсированном 4-7-членном гетероциклоалкиле необязательно замещен 1 или 2 атомами кислорода;

или его соль.

3. Соединение по п.1, где A₁ представляет собой трифторметил, A₂ представляет собой O, R₁ представляет собой водород, R₂ представляет собой трифторметил, R₃ представляет собой водород, R₄ представляет собой трифторметил или галоген, и R₅ представляет собой галоген; или его соль.

4. Соединение по п.3, где R₄ представляет собой галоген; или его соль.

5. Соединение по п.3, где R₄ представляет собой трифторметил; или его соль.

6. Соединение по п.4, где R₄ представляет собой хлор или бром; или его соль.

7. Соединение по п.4, где R₄ представляет собой бром; или его соль.

8. Соединение по п.4, где R₄ представляет собой хлор; или его соль.

9. Соединение по любому из пп.1–8, где R₅ представляет собой фтор; или его соль.

10. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из:

4-(rel-(S)-5-(3-бром-2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-N-((S)-1-этил-5-оксопирролидин-3-ил)-2-метилбензамида

4-(rel -(S)-5-(3-бром-2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(rel-(S)-2-(метилсульфонил)изоксазолидин-4-ил)бензамида
4-(rel -(S)-5-(3-бром-2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(rel-(R)-2-(метилсульфонил)изоксазолидин-4-ил)бензамида
<i>цис</i> -3-(4-((S*)-5-(3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метилбензамидо)циклобутан-1-карбоновой кислоты
<i>транс</i> -3-(4-((S*)-5-(3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метилбензамидо)циклобутан-1-карбоновой кислоты
4-((S*)-5-(3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(<i>цис</i> -3-(метилкарбамоил)циклобутил)-бензамида
4-((S*)-5-(3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(<i>транс</i> -3-(метилкарбамоил)циклобутил)бензамида
rel-(S)-4-(5-(2-фтор-3,5-бис(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(2-оксо-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)-этил)бензамида
4-((S*)-5-(3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-((<i>транс</i>)-3-(трифторметил)циклобутил)-бензамида
4-(rel-(R)-5-(3-бром-2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(rel-(S)-2-(метилсульфонил)изоксазолидин-4-ил)бензамида
4-(rel-(R)-5-(3-бром-2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-(rel-(R)-2-(метилсульфонил)изоксазолидин-4-ил)бензамида

4-((S*)-5-(3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-((цис)-3-(трифторметил)циклобутил)бензамида
rel-4-((R)-5-(3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-((S*)-3-(2,2,2-трифторэтил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)бензамида
rel-4-((S)-5-(3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-((S*)-3-(2,2,2-трифторэтил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)бензамида
rel-4-((R)-5-(3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-((R*)-3-(2,2,2-трифторэтил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)бензамида
rel-4-((S)-5-(3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-((R*)-3-(2,2,2-трифторэтил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)бензамида
rel-4-((S)-5-(3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-((R*)-2-(2,2,2-трифторэтил)изоксазолидин-4-ил)бензамида
rel-4-((S)-5-(3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метил-N-((S3)-2-(2,2,2-трифторэтил)изоксазолидин-4-ил)бензамида

или соли любого из вышеперечисленных соединений.

11. Композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-10 или его соль и по меньшей мере один приемлемый носитель.

12. Применение соединения по любому из пп.1-10 или его соли в качестве лекарственного средства.

13. Применение соединения по любому из пп.1-10 или его соли при производстве лекарственного средства для борьбы с паразитами.

14. Применение соединения по любому из пп.1-10 или его соли при производстве лекарственного средства для лечения от блох.

15. Применение соединения по любому из пп.1-10 или его соли при производстве лекарственного средства для защиты от клещей.