Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Q.F.

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

PCT

21. **EXPEDIENTE No.** 05-116725

54. **TÍTULO** Derivados de azaindol como inhibidores del factor Xa

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 471/04

71. **SOLICITANTE** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

DOMICILIO Frankfurt am Main, Alemania

74. **APODERADO** Luis Patiño Leyva

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 17 de Noviembre de 2005

(FORMA P-10)

26 fol
16 02 06

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05116725 00000000 Folios: 337
Fecha (AMD): 2005-11-17 16:15:23
Tramite : 911 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

337
1

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

19-12-05

① **SOLICITUD DE :**

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capitulo I. ☒ Capitulo II.

② **SOLICITANTE (71)**	Nombre: **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GmbH** Dirección: Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt am Main, Alemania Nacionalidad o Domicilio: Frankfurt am Main,Alemania Lugar de Constitución: Alemania Teléfono: Fax: E-mail:	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ **REPRESENTANTE O APODERADO**	Nombre: LUIS PATIÑO LEYVA Dirección Cra. 11ª No. 94-76 – Of. 308 Teléfono: 6161948 Fax: 6163976 E-mail:	**IDENTIFICACION** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☒ Cual _____ Número 2.930.616 TP 2698
④ **INVENTOR (ES) (72)**	Nombre: NAZARE Marc Dirección: Felix-Lahnstein-Str. 4b, Nacionalidad o Domicilio: 65510 Idstein, Alemania	folio 2

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/004754 Fecha Mayo 5 de 2004

Publicación Internacional No. WO 2004/101563 A1 Fecha Noviembre 25 de 2004

⑥ **Título (54)** DERIVADOS DE AZAINDOL COMO INHIBIDORES DEL FACTOR Xa.

⑦ **Clasificación Internacional (51)** C07D 471/04 A61 L 31/437

⑧ **PRIORIDAD:**	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Numero de Solicitud
SI ☒ NO ☐	Europa	Mayo 19 de 2003	03011304.7

⑨ **Comprobante de pago No. 05 - 87,233** **Fecha Noviembre 11 de 2005**

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario , ver reverso de esta página.

ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [ ] Documento que acredita existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [ ] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [x] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [ ] De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- [ ] Arte final 12x12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros Reporte de Búsqueda Internacional.

(11) FIGURA CARACTERISTICA

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA:

C.C. 2.930.616-Bogotá T.P. 2698

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario , ver reverso de esta página.

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

Nombre	Dirección	Domicilio
WEHNER Volkmar	Lindenstrasse 1,	97657 Sandberg, Alemania
WILL David William	Kirchstrasse 21,	65830 Kriftel, Alemania
RITTER Kurt	Gutzkowstrasse 2,	60594 Frankfurt am Main, Alemania
URMANN Matthias	Im Sylvaner 4b,	65760 Eschborn, Alemania
MATTER Hans	Feldbergring 37,	63505 Langenselbold, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia formulario PCT/RO/101 correspondiente a la presentación de la solicitud internacional.

Copia formulario PCT/IB/304 correspondiente a la notificación relativa al envío o transmisión del documento de prioridad.

Reivindicaciones Modificadas.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05116725 00000000 Folios: 337
Fecha (AMD): 2005-11-17 16:15:23
Tramite : 411 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 87,233
FECHA : NOVIEMBRE 11 DE 2005

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45342840	11/11/2005	1,329,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL : $	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

Ref. 37373

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
25 November 2004 (25.11.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/101563 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 7/02

(21) International Application Number: PCT/EP2004/004754

(22) International Filing Date: 5 May 2004 (05.05.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
03011304.7 19 May 2003 (19.05.2003) EP

(71) Applicant (*for all designated States except US*): AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): NAZARE, Marc [DE/DE]; Felix-Lahnstein-Str. 4b, 65510 Idstein (DE). WEHNER, Volkmar [DE/DE]; Lindenstraße 1, 97657 Sandberg (DE). WILL, David, William [GB/DE]; Kirchstrasse 21, 65830 Kriftel (DE). RITTER, Kurt [DE/DE]; Gutzkowstrasse 2, 60594 Frankfurt Am Main (DE). URMANN, Matthias [DE/DE]; Im Sylvaner 4b, 65760 Eschborn (DE). MATTER, Hans [DE/DE]; Feldbergring 37, 63505 Langenselbold (DE).

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

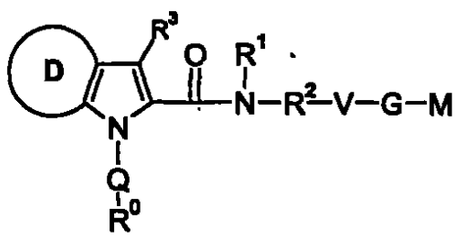
Published:

— *with international search report*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: AZAINDOLE-DERIVATIVES AS FACTOR Xa INHIBITORS



(I)

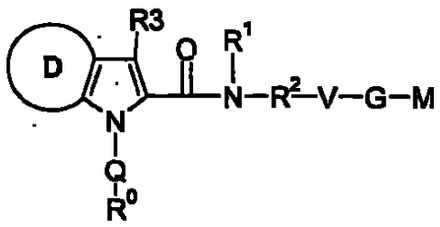
(57) Abstract: Indazole-derivatives as factor Xa inhibitors. The present invention relates to compounds of the formula (I), wherein R^0, R^1, R^2, R^3, Q, V, G and M have the meanings indicated in the claims. The compounds of the formula (I) are valuable pharmacologically active compounds. They exhibit a strong antithrombotic effect and are suitable, for example, for the therapy and prophylaxis of cardiovascular disorders like thromboembolic diseases or restenoses. They are reversible inhibitors of the blood clotting enzymes factor Xa (FXa) and/or factor VIIa (FVIIa), and can in general be applied in conditions in which an undesired activity of factor Xa and/or factor VIIa is present or for the cure or prevention of which an inhibition of factor Xa and/or factor VIIa is intended. The invention furthermore relates to processes for the preparation of compounds of the formula (I), their use, in particular as active ingredients in pharmaceuticals, and pharmaceutical preparations comprising them.

WO 2004/101563 A1

Description

Azaindole-derivatives as factor Xa inhibitors

The present invention relates to compounds of the formula I,



(I)

wherein R^0 ; R^1 ; R^2 ; R^3 ; Q; V, G and M have the meanings indicated below. The compounds of the formula I are valuable pharmacologically active compounds. They exhibit a strong antithrombotic effect and are suitable, for example, for the therapy and prophylaxis of cardiovascular disorders like thromboembolic diseases or restenoses. They are reversible inhibitors of the blood clotting enzymes factor Xa (FXa) and/or factor VIIa (FVIIa), and can in general be applied in conditions in which an undesired activity of factor Xa and/or factor VIIa is present or for the cure or prevention of which an inhibition of factor Xa and/or factor VIIa is intended. The invention furthermore relates to processes for the preparation of compounds of the formula I, their use, in particular as active ingredients in pharmaceuticals, and pharmaceutical preparations comprising them.

Normal haemeostasis is the result of a complex balance between the processes of clot initiation, formation and clot dissolution. The complex interactions between blood cells, specific plasma proteins and the vascular surface, maintain the fluidity of blood unless injury and blood loss occurs (EP-A-987274). Many significant disease states are related to abnormal haemeostasis. For example, local thrombus formation due to rupture of atherosierotic plaque is a major cause of acute myocardial infarction and unstable angina. Treatment of an occlusive coronary thrombus by either thrombolytic therapy or percutaneous angioplasty may be accompanied by acute thrombolytic reclosure of the affected vessel.

There continues to be a need for safe and effective therapeutic anticoagulants to limit or prevent thrombus formation. It is most desirable to develop agents that inhibit coagulation

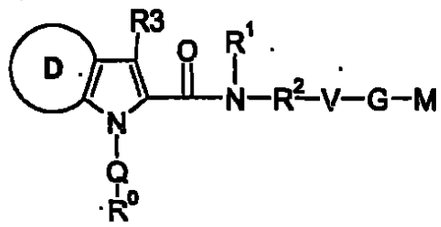
without directly inhibiting thrombin but by inhibiting other steps in the coagulation cascade like factor Xa and/or factor VIIa activity. It is now believed that inhibitors of factor Xa carry a lower bleeding risk than thrombin inhibitors (A. E. P. Adang & J. B. M. Rewinkel, Drugs of the Future 2000, 25, 369-383).

Low molecular weight, factor Xa-specific blood clotting inhibitors that are effective but do not cause unwanted side effects have been described, for example, in WO-A-95/29189. However, besides being an effective factor Xa-specific blood clotting inhibitor, it is desirable that such inhibitors also have further advantageous properties, for instance stability in plasma and liver and selectivity versus other serine proteases whose inhibition is not intended, such as thrombin. There is an ongoing need for further low molecular weight factor Xa specific blood clotting inhibitors, which are effective and have the above advantages as well.

Specific inhibition of the factor VIIa/tissue factor catalytic complex using monoclonal antibodies (WO-A-92/06711) or a protein such as chloromethyl ketone inactivated factor VIIa (WO-A-96/12800, WO-A-97/47651) is an extremely effective means of controlling thrombus formation caused by acute arterial injury or the thrombotic complications related to bacterial septicemia. There is also experimental evidence suggesting that inhibition of factor VIIa/tissue factor activity inhibits restenosis following balloon angioplasty. Bleeding studies have been conducted in baboons and indicate that inhibition of the factor VIIa/tissue factor complex has the widest safety window with respect to therapeutic effectiveness and bleeding risk of any anticoagulant approach tested including thrombin, platelet and factor Xa inhibition. Certain inhibitors of factor VIIa have already been described. EP-A-987274, for example discloses compounds containing a tripeptide unit, which inhibit factor VIIa. However, the property profile of these compounds is still not ideal, and there is an ongoing need for further low molecular weight factor VIIa inhibitory blood clotting inhibitors

The present invention satisfies the above needs by providing novel compounds of the formula I, which exhibit better factor Xa and/or factor VIIa inhibitory activity and are favorable agents with high bioavailability.

1) Thus, the present invention relates to compounds of the formula I,

(I) 

wherein

R^0 is 1) a monocyclic or bicyclic 6- to 14-membered aryl, wherein aryl is mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8,

2) a monocyclic or bicyclic 4- to 15-membered heterocyclyl out of the group benzimidazolyl, 1,3-benzodioxolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothiophenyl, cinnolinyl, chromanyl, indazolyl, indolyl, isochromanyl, isoindolyl, isoquinolinyl, phenylpyridyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyridyl, pyridoimidazolyl, pyridopyridinyl, pyridopyrimidinyl, pyrimidinyl, quinazolinyl, quinolyl, quinoxalinyl or 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8, or

3) a monocyclic or bicyclic 4- to 15-membered heterocyclyl, containing one, two, three or four heteroatoms chosen from nitrogen, sulfur or oxygen, wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8, and which is additionally substituted by a monocyclic or bicyclic 4- to 15-membered heterocyclyl, containing one, two, three or four heteroatoms chosen from nitrogen, sulfur or oxygen, wherein heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8,

R8 is 1) halogen,

2) $-NO_2$,

3) -CN,

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

5) -OH,

6) $-NH_2$,

7) $-O-CF_3$

8) a monocyclic or bicyclic 6- to 14-membered aryl, wherein aryl is mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen or $-O-(C_1-C_8)$-alkyl,

9) -(C_1-C_8)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen, NH_2, -OH or a methoxy residue,

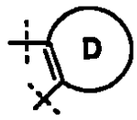
10) –O-(C_1-C_8)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen, NH_2, -OH or a methoxy residue,

11) -SO_2-CH_3 or

12) –SO_2-CF_3,

provided that R8 is at least one halogen, -C(O)-NH_2 or –O-(C_1-C_8)-alkyl residue, if R^0 is a monocyclic or bicyclic 6- to 14-membered aryl,

the substructure



in formulae I is

a 4-to 8 membered saturated, partially unsaturated or aromatic cyclic group containing zero, 1, 2, 3 or 4 heteroatoms chosen from nitrogen, sulfur or oxygen and is unsubstituted or substituted 1, 2, 3, 4, 5 or 6 times by R3, or substituted 1 or 2 times by=O, provided that said cyclic group is not a phenyl residue,

Q is a direct bond, -(C_0 –C_2)-alkylene-C(O)-NR^{10}-, -NR^{10}-C(O)-NR^{10}-, -NR^{10}-C(O)-, -SO_2-, -(C_1-C_6)-alkylene, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-S-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-C(O)-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-SO_2-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-SO_2-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-CH(OH)-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-O-C(O)-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -(C_2-C_3)-alkylene-O-(C_0-C_3)-alkylene-, -(C_2-C_3)-alkylene-S(O)-, -(C_2-C_3)-alkylene-$S(O)_2$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-O-$(CH_2)_n$-, -(C_2-C_3)-alkylene-$S(O)_2$-NH-(R^{10})-, -(C_2-C_3)-alkylene-N(R^{10})- or -(C_0-C_3)-alkylene-C(O)-O-$(CH_2)_m$-,

wherein R^{10} is as defined below, and wherein n and m are independently of one another identical or different and are the integers zero, 1, 2, 3, 4, 5 or 6, wherein the alkylene residues which are formed by -$(CH_2)_m$- or -$(CH_2)_n$- are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen, -NH_2 or –OH; or

–$(C_3$-$C_6)$-cycloalkylen, wherein cycloalkylen is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen, -NH_2 or –OH;

R^1 is a hydrogen atom, -$(C_1$-$C_4)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or substituted one to three times by R13; -$(C_1$-$C_3)$-alkylene-C(O)-NH-R^0, -$(C_1$-$C_3)$-alkylene-C(O)-O-R^{10}, a monocyclic or bicyclic 6- to 14-membered aryl, wherein aryl is mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8, wherein R8 is as defined above; a monocyclic or bicyclic 4- to 15-membered heterocyclyl, containing one, two, three or four heteroatoms chosen from nitrogen, sulfur or oxygen; -$(C_1$-$C_3)$-perfluoroalkylene, -$(C_1$-$C_3)$-alkylene-S(O)-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, -$(C_1$-$C_3)$-alkylene-$S(O)_2$-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, -$(C_1$-$C_3)$-alkylene-$S(O)_2$-N($R^{4'}$)-$R^{5'}$, -$(C_1$-$C_3)$-alkylene-O-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, -$(C_0$-$C_3)$-alkylene-$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl, or -$(C_0$-$C_3)$-alkylene-het, wherein het is a 3- to 7-membered cyclic residue, containing up to 1, 2, 3 or 4 heteroatoms chosen from nitrogen, sulfur or oxygen, wherein said cyclic residue is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

$R^{4'}$ and $R^{5'}$ are independent of one another are identical or different and are hydrogen atom or -$(C_1$-$C_4)$-alkyl,

R^2 is a direct bond or –$(C_1$-$C_4)$-alkylene, or

R^1 and R^3 together with the atoms to which they are bonded can form a 6- to 8-membered cyclic group, containing 1, 2, 3 or 4 heteroatoms chosen from nitrogen, sulfur or oxygen, wherein said cyclic group is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14, or

R^1-N-R^2-V can form a 4- to 7-membered cyclic group, containing 1, 2, 3 or 4 heteroatoms chosen from nitrogen, sulfur or oxygen, wherein said cyclic group is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

R14 is halogen, -OH, =O, -$(C_1$-$C_8)$-alkyl, -$(C_1$-$C_4)$-alkoxy, -NO_2, -C(O)-OH, -CN, -NH_2, -C(O)-O-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, -$(C_0$-$C_8)$-alkyl-SO_2-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, -$(C_0$-$C_8)$-alkyl-SO_2-$(C_1$-$C_3)$-perfluoroalkyl, -$(C_0$-$C_8)$-alkyl-SO_2-N(R^{18})-R^{21}, -C(O)-NH-$(C_1$-$C_8)$-alkyl, -C(O)-N-[$(C_1$-$C_8)$-alkyl]$_2$, -NR^{18}-C(O)-NH-$(C_1$-$C_8)$-alkyl, -C(O)-NH_2, –S-R^{18}, or –NR^{18}-C(O)-NH-[$(C_1$-$C_8)$-alkyl]$_2$,

wherein R^{18} and R^{21} are independently from each other hydrogen atom, -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl-or –(C_1-C_6)-alkyl,

V is 1) a 3- to 7-membered cyclic residue, containing 1, 2, 3 or 4 heteroatoms chosen from nitrogen, sulfur or oxygen, wherein said cyclic residue is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

2) a 6- to14-membered aryl, wherein aryl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14, or

3) a monocyclic or bicyclic 4- to 15-membered heterocyclyl, wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

G is a direct bond, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-CH(OH)-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-, -$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-C(O)-NR^{10} -$(CH_2)_n$-, -(CH_2)-SO_2-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-C(O)-$(CH_2)_n$-, -(CH_2)-S-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-SO_2-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-SO_2-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-, -$(CH_2)_m$-O-C(O)-NR^{10}-$(CH_2)_n$- or –$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-O-$(CH_2)_n$-,

n and m are independently of one another identical or different and are the integers zero, 1, 2, 3, 4, 5 or 6,

M is 1) a hydrogen atom,

2) -(C_1-C_8)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

3) -C(O)-N(R11)-R12,

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

5) a 6- to14-membered aryl, wherein aryl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

6) a monocyclic or bicyclic 4- to 15-membered heterocyclyl, wherein heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

7) -(C_3-C_8)-cycloalkyl, wherein said cycloalkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14, or

8) a 3- to 7-membered cyclic residue, containing 1, 2, 3 or 4 heteroatoms chosen from nitrogen, sulfur or oxygen, wherein said cyclic residue is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14, wherein R14 is defined above,

R3 is

1) hydrogen atom,
2) halogen,
3) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,
4) -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,
5) phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,
6) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R19, wherein R19 is
   a) hydrogen atom,
   b) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,
   c) $-CF_3$, or
   d) $-CHF_2$,
7) $-NO_2$,
8) -CN,
9) $-SO_s-R^{11}$, wherein s is 1 or 2,
10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, wherein t is 1 or 2,
11) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-R^{11},
12) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-R^{11},
13) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-N(R^{11})-R^{12},
14) -(C_0-C_4)-alkylene-N(R^{11})-R^{12},
15) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$,
16) -S-R^{10},
17) -(C_0-C_2)alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-(C_1-C_4)-alkyl,

18) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

19) -(C_0-C_2)alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-O-(C_1-C_6)-alkyl,

20) -C(O)-O- C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

21) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl, wherein aryl is mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

22) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_4-C_{15})-heterocyclyl, wherein heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13

23) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl, wherein cycloalkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

24) -(C_0-C_4)-alkylene-het, wherein het is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

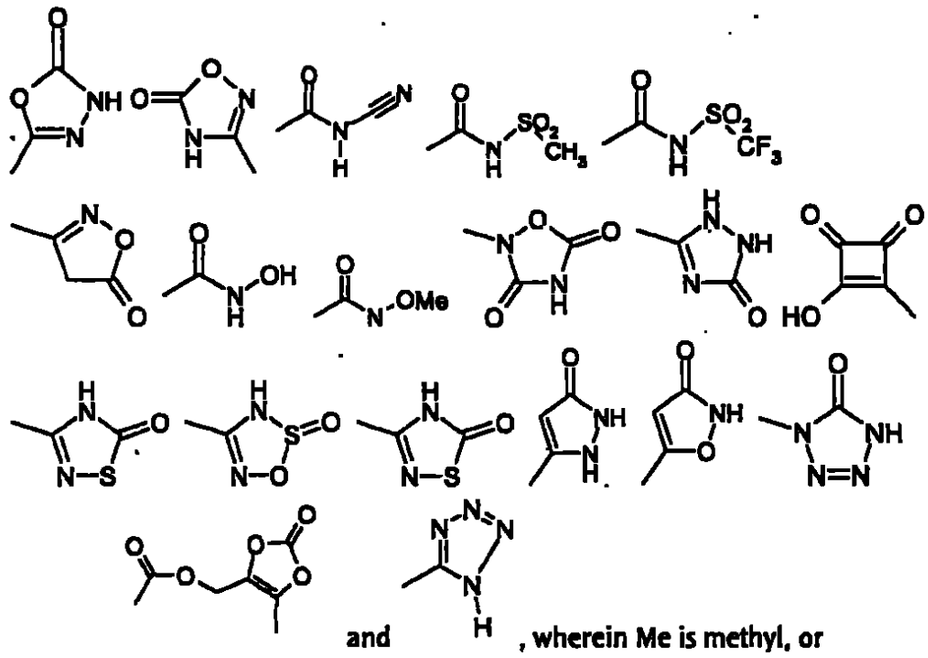
25) -(C_0-C_4)-alkylene-O-CH_2-(C_1-C_3)-perfluoroalkylene-CH_2-O-(C_0-C_4)-alkyl,

26) -SO_w-N(R^{11})-R^{13}, wherein w is 1 or 2,

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

28) -(C_0-C_4)-alkylene-N(R^{11})-R^{13}, or

29) a residue from the following list



and , wherein Me is methyl, or

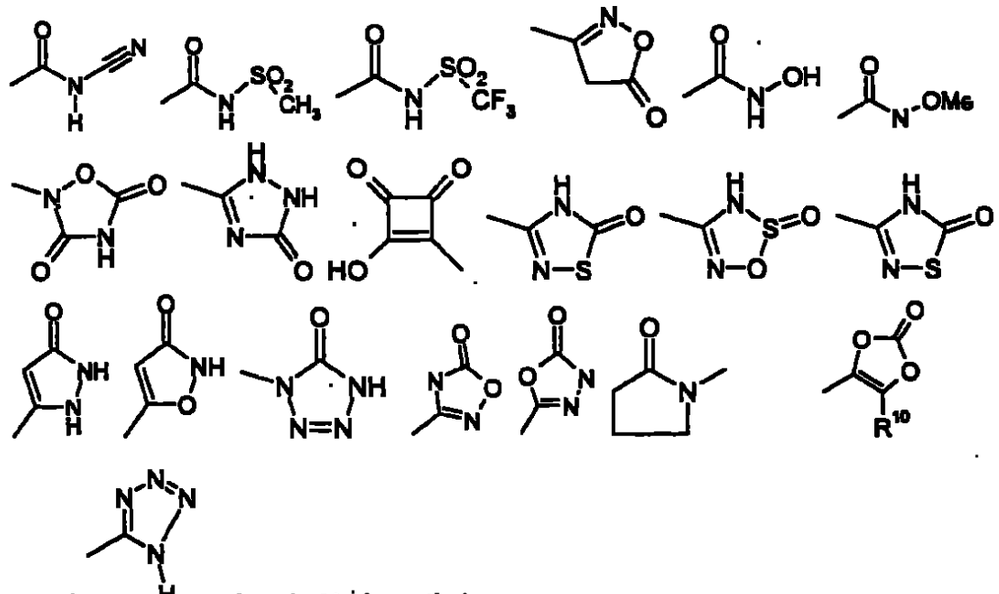
if two -OR19 residues are attached to adjacent atoms they can form together with the atoms which they are attached to a 5- or 6- membered ring, which is unsubstituted or substituted one, two, three or four times by R13,

R11 and R12 are independently of one another identical or different and are

1) hydrogen atom,
2) -(C_1-C_6)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,
3) -(C_0-C_6)-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl,
4) -SO_t-R^{10}, wherein t is 1 or 2,
5) -(C_0-C_6)-alkyl-(C_6-C_{14})-aryl, wherein alkyl and aryl independently from one another are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by R13,
6) -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,
7) -O-R^{17}, or
8) -(C_0-C_6)-alkyl-(C_4-C_{15})-heterocyclyl, wherein alkyl and heterocyclyl independently from one another are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by R13, or

R11 and R12 together with the nitrogen atom to which they are bonded can form a 4- to 7-membered monocyclic heterocyclic ring which in addition to the nitrogen atom can contain one or two identical or different ring heteroatoms chosen from oxygen, sulfur and nitrogen; wherein said heterocyclic ring is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

R13 is halogen, -NO_2, -CN, =O, -OH, -CF_3, -C(O)-O-R^{10}, -C(O)-N(R^{10})-R^{20}, -N(R^{10})-R^{20}, -(C_3-C_8)-cycloalkyl, -(C_0-C_3)-alkylene-O-R^{10}, -Si-(CH_3)$_3$, -N(R^{10})-S(O)$_u$-R^{10}, wherein u is 1 or 2, -S-R^{10}, -SO_r-R^{10}, wherein r is 1 or 2, -S(O)$_v$-N(R^{10})-R^{20}, wherein v is 1 or 2, -C(O)-R^{10}, -(C_1-C_8)-alkyl, -(C_1-C_8)-alkoxy, phenyl, phenyloxy-, -O-CF_3, -(C_0-C_4)-alkyl-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17, -(C_1-C_4)-alkoxy-phenyl, -(C_0-C_4)-alkyl-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17, -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl, -O-R15, -NH-C(O)-NH-R^{10}, -NH-C(O)-O-R^{10}, or a residue from the following list



and , wherein Me is methyl,

R^{10} and R^{20} are independently of one another hydrogen, -(C_1-C_6)-alkyl, -(C_0-C_4)-alkyl-OH, -(C_0-C_4)-alkyl-O-(C_1-C_4)-akyl or -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,

R15 and R16 are independently of one another hydrogen, -(C_1-C_6)-alkyl, or together with the carbon atom to which they are bonded they can form a 3- to 6 membered carbocyclic ring which is unsubstituted or substituted one to three times by R^{10}, and

R17 is -(C_1-C_6)-alkyl, -(C_1-C_6)-alkyl-OH, -(C_1-C_6)-alkyl-O-(C_1-C_6)-alkyl, -(C_3-C_8)-cycloalkyl, -(C_1-C_6)-alkyl-O-(C_1-C_8)-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl, -(C_1-C_6)-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl, wherein said cycloalkyl ring is unsubstituted or substituted one, two or three times by –OH, -O-(C_1-C_4)-alkyl or R^{10},

in all its stereoisomeric forms and mixtures thereof in any ratio, and its physiologically tolerable salts.

2) Thus, the present invention relates to compounds of the formula I, wherein

R^0 is 1) a monocyclic or bicyclic 6- to 14-membered aryl out of the group phenyl, naphthyl, biphenylyl, anthryl or fluorenyl, wherein aryl is mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8,

2) a heterocyclyl out of the group benzimidazolyl, 1,3-benzodioxolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothiophenyl, cinnolinyl, chromanyl, indazolyl, indolyl, isochromanyl, isoindolyl, isoquinolinyl, phenylpyridyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyridyl, pyridoimidazolyl, pyridopyridinyl, pyridopyrimidinyl, pyrimidinyl, quinazolinyl, quinolyl, quinoxalinyl or 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8, or

3) a heterocyclyl, wherein heterocyclyl is selected out of the group acridinyl, azabenzimidazolyl, azaspirodecanyl, azepinyl, azetidinyl, aziridinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydrochinolinyl, 4,5-dihydrooxa-zolinyl, dioxazolyl, dioxazinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dioxolenyl, 6H-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, isothiazolidinyl, isothiazolinyl, isoxazolyl, isoxazolinyl, isoxazolidinyl, 2-isoxazolinyl, ketopiperazinyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2-oxa-thiepanyl, 1,2-oxathiolanyl, 1,4-oxazepanyl, 1,2-oxazinyl, 1,3-oxazinyl, 1,4-oxazinyl, oxazolidinyl, oxazolinyl, oxazolyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrazinyl, tetrazolyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, 1,2-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazolyl, thiazolyl, thiazolidinyl, thiazolinyl, thienyl, thietanyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thietanyl, thiomorpholinyl, thiophenolyl, thiophenyl, thiopyranyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl,

wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8, and

which is additionally substituted by a heterocyclyl selected out of the group acridinyl, azabenzimidazolyl, azaspirodecanyl, azepinyl, azetidinyl, aziridinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydrochinolinyl, 4,5-dihydrooxa-zolinyl, dioxazolyl, dioxazinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dioxolenyl, 6H-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, isothiazolidinyl, isothiazolinyl, isoxazolyl, isoxazolinyl, isoxazolidinyl, 2-isoxazolinyl, ketopiperazinyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2-oxa-thiepanyl, 1,2-oxathiolanyl, 1,4-oxazepanyl, 1,2-oxazinyl, 1,3-oxazinyl, 1,4-oxazinyl, oxazolidinyl, oxazolinyl, oxazolyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrazinyl, tetrazolyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, 1,2-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazolyl, thiazolyl, thiazolidinyl, thiazolinyl, thienyl, thietanyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thietanyl, thiomorpholinyl, thiophenolyl, thiophenyl, thiopyranyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl,

wherein heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8,

R8 is 1) halogen,

2) $-NO_2$,

3) -CN,

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

5) -OH,

6) $-NH_2$,

7) $-O-CF_3$

8) a monocyclic or bicyclic 6- to 14-membered aryl, wherein aryl is as defined above and wherein aryl is mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen or $-O-(C_1-C_8)$-alkyl,

9) $-(C_1-C_8)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen, NH_2, -OH or a methoxy residue, or

10) $-O-(C_1-C_8)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen, NH_2, -OH or a methoxy residue,

11) $-SO_2-CH_3$ or

12) $-SO_2-CF_3$,

provided that R8 is at least one halogen, $-C(O)-NH_2$ or $-O-(C_1-C_8)$-alkyl residue, if R^0 is a monocyclic or bicyclic 6- to 14-membered aryl, wherein aryl is as defined above,

substructure D is a residue selected out of the group azetidine, azetine, azocane, azocane-2-one, cyclobutyl, cyclooctane, cyclooctene, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, [1,4]diazocane, [1,2]diazocan-3-one, [1,3]diazocan-2-one, dioxazole, dioxazine, dioxole, 1,3-dioxolene, 1,3-dioxolane, furan, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, 1,2-oxa-thiepane, 1,2-oxathiolan, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, oxazole, [1,4]oxazocane, [1,3]oxazocan-2-one, oxetan, oxocane, oxocan-2-one, piperazine, piperidine, pyran, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, 5,6,7,8-tetrahydro-1H-azocin-2-one, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, tetrahydropyridine, tetrazine, thiadiazine, thiadiazole, 1,2-thiazine, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, 1,3-thiazole, thiazole, thiazolidine, thiazoline, thietan, thiocane, thiocane-1,1-dioxide, thiocane-1-oxide, thiocan-2-one, thiomorpholine, thiophene, thiopyran, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole and is

unsubstituted or substituted 1, 2, 3, 4, 5 or 6 times by R3, or is substituted 1 or 2 times by =O,

Q is a direct bond, -(C_0-C_2)-alkylene-C(O)-NR^{10}-, -NR^{10}-C(O)-NR^{10}-, -NR^{10}-C(O)-, -SO_2-, -(C_1-C_6)-alkylene, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-S-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-C(O)-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-SO_2-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-SO_2-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-CH(OH)-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-O-C(O)-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -(C_2-C_3)-alkylene-O-(C_0-C_3)-alkylene-, -(C_2-C_3)-alkylene-S(O)-, -(C_2-C_3)-alkylene-$S(O)_2$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-O-$(CH_2)_n$-, -(C_2-C_3)-alkylene-$S(O)_2$-NH-(R^{10})-, -(C_2-C_3)-alkylene-N(R^{10})- or -(C_0-C_3)-alkylene-C(O)-O- ,

wherein R^{10} is as defined below, and wherein n and m are independently of one another identical or different and are the integers zero, 1, 2, 3, 4, 5 or 6, wherein the alkylene residues which are formed by -$(CH_2)_m$- or -$(CH_2)_n$- are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen, -NH_2 or –OH; or –(C_3-C_6)-cycloalkylen, wherein cycloalkylen is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen, -NH_2 or –OH;

R^1 is a hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or substituted one to three times by R13; -(C_1-C_3)-alkylene-C(O)-NH-R^0, -(C_1-C_3)-alkylene-C(O)-O-R15,

an aryl out of the group phenyl, naphthyl, biphenylyl, anthryl or fluorenyl, wherein aryl is mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8, wherein R8 is as defined above;

a monocyclic or bicyclic 4- to 15-membered heterocyclyl,which is as defined above;

-(C_1-C_3)-perfluoroalkylene, -(C_1-C_3)-alkylene-S(O)-(C_1-C_4)-alkyl,

-(C_1-C_3)-alkylene-$S(O)_2$-(C_1-C_3)-alkyl, -(C_1-C_3)-alkylene-$S(O)_2$-N($R^{4'}$)-$R^{5'}$,

-(C_1-C_3)-alkylene-O-(C_1-C_4)-alkyl, -(C_0-C_3)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl, or

-(C_0-C_3)-alkylene-het, wherein het is a residue selected out of the group azepine, azetidine, aziridine, azirine, 1,4-diazapane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, diaziridine, diazirine, dioxazole, dioxazine, dioxole, 1,3-dioxolene, 1,3-dioxolane, furan, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, 1,4-

oxazepane, 1,2-oxa-thiepane, 1,2-oxathiolane, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, oxazole, oxaziridine, oxirane, piperazine, piperidine, pyran, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiadiazine thiadiazole, 1,2-thiazine, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, 1,3-thiazole, thiazole, thiazolidine, thiazoline, thienyl, thietan, thiomorpholine, thiopyran, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole, wherein het is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

$R^{4'}$ and $R^{5'}$ are independent of one another are identical or different and are hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R^2 is a direct bond or –(C_1-C_4)-alkylene,

R^1 and R3 together with the atoms to which they are bonded can form a 6- to 8-membered cyclic residue selected out of the group azocane, azocane-2-one, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, [1,4]diazocane, [1,2]diazocan-3-one, [1,3]diazocan-2-one, dioxazine, [1,4]dioxocane, dioxole, ketopiperazine, morpholine, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, [oxocane, oxocan-2-one, piperazine, piperidine, pyran, pyrazine, pyridazine, pyrimidine or 5,6,7,8-tetrahydro-1H-azocin-2-one, wherein said cyclic group is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14, or

R^1-N-R^2-V can form a 4- to 7-membered cyclic group selected out of the group azepine, azetidine, dioxazole, dioxazine, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, oxazole, piperazine, piperidine, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiazole, thiadiazole, thiazolidine, thiazoline, thiomorpholine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole, wherein said cyclic group is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

R14 is fluorine, chlorine, bromine, iodine, -OH, =O, -(C_1-C_8)-alkyl, -(C_1-C_4)-alkoxy, -NO_2, -C(O)-OH, -CN, -NH_2, -C(O)-O-(C_1-C_4)-alkyl, -(C_0-C_8)-alkyl-SO_2-(C_1-C_4)-alkyl, -(C_0-C_8)-alkyl-SO_2-(C_1-C_3)-perfluoroalkyl, -(C_0-C_8)-alkyl-SO_2-N(R^{18})-R^{21},

-C(O)-NH-(C_1-C_8)-alkyl, -C(O)-N-[(C_1-C_8)-alkyl]$_2$, -NR^{18}-C(O)-NH-(C_1-C_8)-alkyl, -C(O)-NH_2, –S-R^{18}, or –NR^{18}-C(O)-NH-[(C_1-C_8)-alkyl]$_2$,

wherein R^{18} and R^{21} are independently from each other hydrogen atom, -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl or –(C_1-C_6)-alkyl,

V is 1) a monocyclic or bicyclic 6- to 14-membered aryl out of the group phenyl, naphthyl, biphenylyl, anthryl or fluorenyl, wherein aryl is mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

2) a heterocyclyl out of the group acridinyl, 8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl, azaindole (1H-pyrrolopyridine), azabenzimidazolyl, azaspirodecanyl, azepinyl, azetidinyl, aziridinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydrochinolinyl, 1,4-diazepane, 4,5-dihydrooxa-zolinyl, dioxazolyl, dioxazinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dioxolenyl, 6H-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, isothiazolidinyl, isothiazolinyl, isoxazolyl, isoxazolinyl, isoxazolidinyl, 2-isoxazolinyl, ketopiperazinyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2-oxa-thiepanyl, 1,2-oxathiolanyl, 1,4-oxazepanyl, 1,2-oxazinyl, 1,3-oxazinyl, 1,4-oxazinyl, oxazolidinyl, oxazolinyl, oxazolyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisochinolinyl, tetrahydrochinolinyl, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrazinyl, tetrazolyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, 1,2-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazolyl, thiazolyl, thiazolidinyl, thiazolinyl, thienyl, thietanyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thietanyl, thiomorpholinyl, 1λ6-thiomorpholinyl, thiophenyl,

thiopyranyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl,
wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

G is a direct bond, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-$, $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ or $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$,

n and m are independently of one another identical or different and are the integers zero, 1, 2, 3, 4, 5 or 6,

M is
1) a hydrogen atom,
2) $-(C_1-C_8)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,
3) -C(O)-N(R11)-R12,
4) $-(CH_2)_m-NR^{10}$,
5) $-(C_6-C_{14})$-aryl, wherein aryl is as defined above and wherein aryl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,
6) $-(C_4-C_{15})$-heterocyclyl, wherein heterocyclyl is as defined above and is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14, or
7) $-(C_3-C_8)$-cycloalkyl, wherein said cycloalkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

R3 is
1) hydrogen atom,
2) halogen,
3) $-(C_1-C_4)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,
4) $-(C_1-C_3)$-perfluoroalkyl,

5) phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R19, wherein R19 is

a) hydrogen atom,

b) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

c) $-CF_3$, or

d) $-CHF_2$,

7) $-NO_2$,

8) -CN,

9) $-SO_s-R^{11}$, wherein s is 1 or 2,

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, wherein t is 1 or 2,

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

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

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

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

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

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

17) -(C_0-C_2)alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-(C_1-C_4)-alkyl,

18) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

19) –(C_0-C_2)alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-O-(C_1-C_6)-alkyl,

20) -C(O)-O- C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

21) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl, wherein aryl is mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

22) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_4-C_{15})-heterocyclyl, wherein heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13

23) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl, wherein cycloalkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

24) -(C_0-C_4)-alkylene-het, wherein het is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

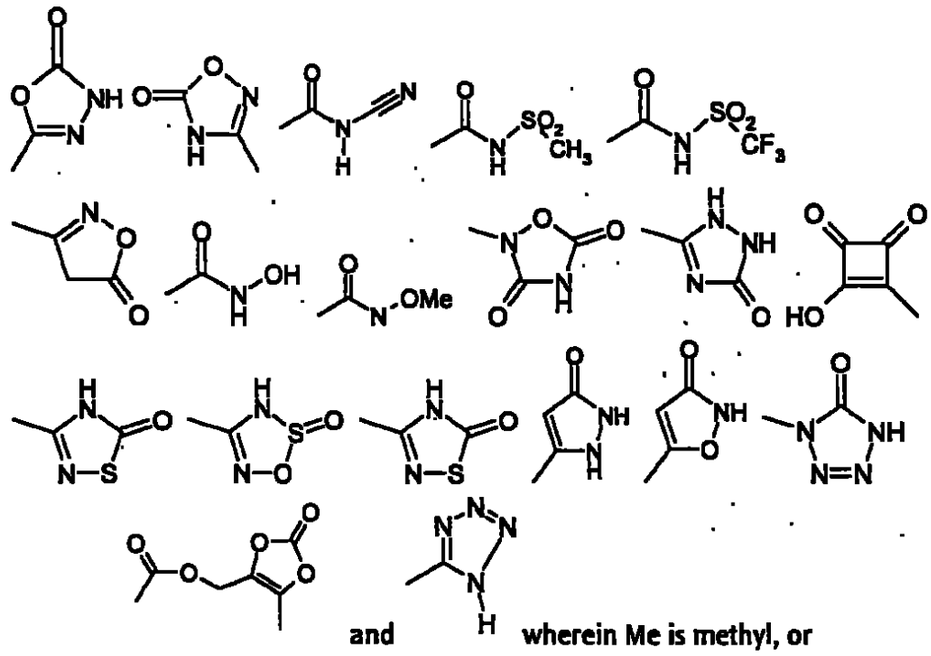
25) -(C_0-C_3)-alkylene-O-CH_2-(C_1-C_3)-perfluoroalkylene-CH_2-O-(C_0-C_3)-alkyl,

26) -SO_w-N(R^{11})-R^{13}, wherein w is 1 or 2,

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

28) -(C_0-C_4)-alkylene-N(R^{11})-R^{13}, or

29) a residue from the following list



and wherein Me is methyl, or

if two -OR19 residues are attached to adjacent atoms they can form together with the atoms which they are attached to a 1,3-dioxole ring or a 2,3-dihydro-[1,4]dioxine ring, which is substituted one, two, three or four times by R13,

R11 and R12 are independently of one another identical or different and are

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_6)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

3) -(C_0-C_6)-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl,

4) -SO_t-R^{10}, wherein t is 1 or 2,

5) -(C_0-C_6)-alkyl-(C_6-C_{14})-aryl, wherein alkyl and aryl independently from one another are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by R13,

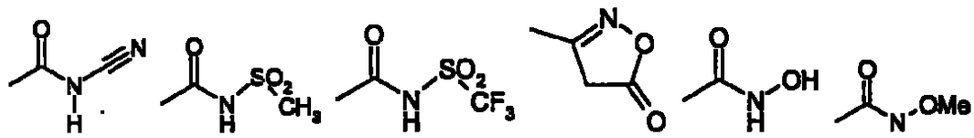
6) -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,

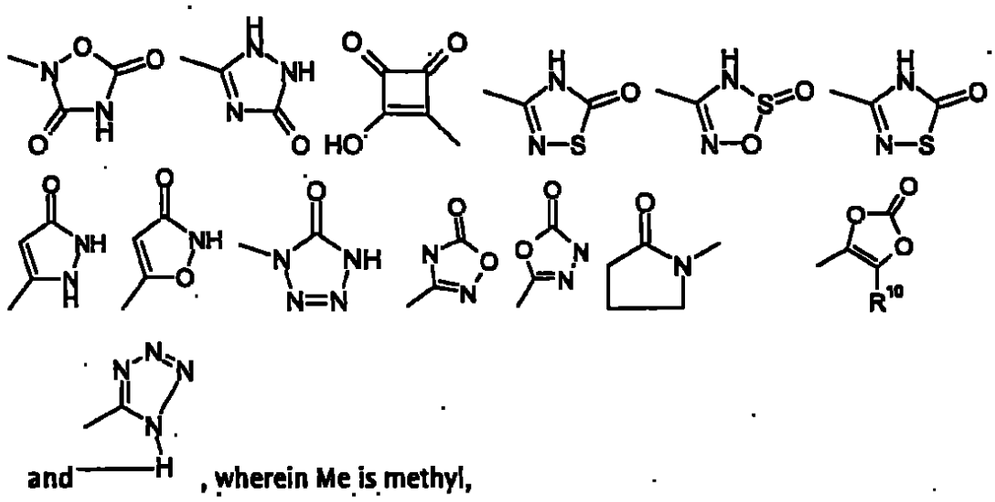
7) -O-R^{17}, or

8) -(C_0-C_6)-alkyl-(C_4-C_{15})-heterocyclyl, wherein alkyl and heterocyclyl are as defined above and are independently from one another unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by R13, or

R11 and R12 together with the nitrogen atom to which they are bonded form a heterocyclic ring out of the group azepine, azetidine, dioxazole, dioxazine, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, [1,4]oxazepane, oxazole, piperazine, piperidine, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiazole, thiadiazole, thiazolidine, thiazoline, thiomorpholine, thiophene, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole, wherein said heterocyclic ring is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

R13 is halogen, -NO_2, -CN, =O, -OH, -CF_3, -C(O)-O-R^{10}, -C(O)-N(R^{10})-R^{20}, -N(R^{10})-R^{20}, -(C_3-C_8)-cycloalkyl, -(C_0-C_3)-alkylene-O-R^{10}, -Si-(CH_3)$_3$, -N(R^{10})-S(O)$_u$-R^{10}, wherein u is 1 or 2, -S-R^{10}, -SO_r-R^{10}, wherein r is 1 or 2, -S(O)$_v$-N(R^{10})-R^{20}, wherein v is 1 or 2, -C(O)-R^{10}, -(C_1-C_8)-alkyl, -(C_1-C_8)-alkoxy, phenyl, phenyloxy-, -O-CF_3, -(C_0-C_4)-alkyl-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17, -(C_1-C_4)-alkoxy-phenyl, -(C_0-C_4)-alkyl-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17, -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl, -O-R15, -NH-C(O)-NH-R^{10}, -NH-C(O)-O-R^{10}, or a residue from the following list





and , wherein Me is methyl,

R^{10} and R^{20} are independently of one another hydrogen, -(C_1-C_6)-alkyl, -(C_0-C_4)-alkyl-OH, -(C_0-C_4)-alkyl-O-(C_1-C_4)-akyl or -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,

R15 and R16 are independently of one another hydrogen, -(C_1-C_6)-alkyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl, wherein each ring is unsubstituted or substituted one to three times by R^{10}, and

R17 is -(C_1-C_6)-alkyl, -(C_1-C_6)-alkyl-OH, -(C_1-C_6)-alkyl-O-(C_1-C_6)-alkyl, -(C_3-C_8)-cycloalkyl, -(C_1-C_6)-alkyl-O-(C_1-C_8)-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl, -(C_1-C_6)-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl, wherein said cycloalkyl ring is unsubstituted or substituted one, two or three times by –OH, -O-(C_1-C_4)-alkyl or R^{10},

in all its stereoisomeric forms and mixtures thereof in any ratio, and its physiologically tolerable salts

3) The present invention also relates to the compounds of the formula I, wherein

R^0 is 1) a monocyclic or bicyclic 6- to 14-membered aryl out of the group phenyl, naphthyl, biphenyl, anthryl or fluorenyl, wherein aryl is mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8,

2) a heterocyclyl out of the group benzimidazolyl, 1,3-benzodioxolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothiophenyl, cinnolinyl, chromanyl, indazolyl, indolyl, isochromanyl, isoindolyl, isoquinolinyl, phenylpyridyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyridyl, pyridoimidazolyl, pyridopyridinyl, pyridopyrimidinyl, pyrimidinyl, quinazolinyl, quinolyl, quinoxalinyl or 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, wherein said

heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8, or

3) a heterocyclyl out of the group azabenzimidazolyl, benzimidazolyl, 1,3-benzodioxolyl, benzofuranyl, benzothiazolyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, chromanyl, cinnolinyl, 2-furyl, 3-furyl; imidazolyl, indolyl, indazolyl, isochromanyl, isoindolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridoimidazolyl, pyridopyridinyl, pyridopyrimidinyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolyl; 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, quinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, tetrazolyl, thiazolyl, 2-thienyl or 3-thienyl,

which is additionally substituted by a heterocyclyl selected out of the group acridinyl, azabenzimidazolyl, azaspirodecanyl, azepinyl, azetidinyl, aziridinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydrochinolinyl, 4,5-dihydrooxa-zolinyl, dioxazolyl, dioxazinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dioxolenyl, 6H-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl (benzimidazolyl), isothiazolyl, isothiazolidinyl, isothiazolinyl, isoxazolyl, isoxazolinyl, isoxazolidinyl, 2-isoxazolinyl, ketopiperazinyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2-oxa-thiepanyl, 1,2-oxathiolanyl, 1,4-oxazepanyl, 1,2-oxazinyl, 1,3-oxazinyl, 1,4-oxazinyl, oxazolidinyl, oxazolinyl, oxazolyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisochinolinyl, tetrahydrochinolinyl, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrazinyl, tetrazolyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, 1,2-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazolyl, thiazolyl,

thiazolidinyl, thiazolinyl, thienyl, thietanyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thietanyl, thiomorpholinyl, thiophenyl, thiopyranyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl,

wherein heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8,

R8 is
1. fluorine, chlorine or bromine,
2. $-NO_2$,
3. -CN,
4. $-C(O)-NH_2$,
5. -OH,
6. $-NH_2$,
7. $-OCF_3$
8. a monocyclic or bicyclic 6- to 14-membered aryl, wherein aryl is as defined above and is mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen or $-O-(C_1-C_8)$-alkyl,
9. $-(C_1-C_8)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen, NH_2, -OH or a methoxy residue, or
10. $-O-(C_1-C_8)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen, NH_2, -OH or a methoxy residue,
11. $-SO_2CH_3$ or
12. $-SO_2CF_3$,

provided that R8 is at least one halogen, $-C(O)-NH_2$ or $-O-(C_1-C_8)$-alkyl residue, if R0 is a aryl or a heterocyclyl, which are as defined above,

substructure D is a residue selected out of the group pyridyl, pyridyl-N-oxide pyridyl, pyrrolyl, furyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, triazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl and is unsubstituted or substituted 1, 2, 3 or 4 times by R3, or is substituted 1 or 2 times by =O,

Q is a direct bond, -(C_0-C_2)-alkylene-C(O)-NR^{10}-, -NR^{10}-C(O)-NR^{10}-, -NR^{10}-C(O)-, -SO_2-, -(C_1-C_6)-alkylene,

R^1 is a hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or substituted one to three times by R13; -(C_1-C_3)-alkylene-C(O)-NH-R^0, -(C_1-C_3)-alkylene-C(O)-O-R15, -(C_1-C_3)-perfluoroalkylene, -(C_1-C_3)-alkylene-S(O)-(C_1-C_4)-alkyl, -(C_1-C_3)-alkylene-$S(O)_2$-(C_1-C_3)-alkyl, -(C_1-C_3)-alkylene-$S(O)_2$-$N(R^{4'})$-$R^{5'}$, -(C_1-C_3)-alkylene-O-(C_1-C_4)-alkyl, -(C_0-C_3)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl, or -(C_0-C_3)-alkylene-het, wherein het is a residue selected out of the group azepine, azetidine, aziridine, azirine, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, diaziridine, diazirine, dioxazole, dioxazine, dioxole, 1,3-dioxolene, 1,3-dioxolane, furan, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, 1,2-oxa-thiepane, 1,2-oxathiolane, 1,4-oxazepane, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine; oxazole, oxaziridine, oxirane, piperazine, piperidine, pyran, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiadiazine thiadiazole, 1,2-thiazine, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, 1,3-thiazole, thiazole, thiazolidine, thiazoline, thienyl, thietan, thiomorpholine, thiopyran, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole, wherein het is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

$R^{4'}$ and $R^{5'}$ are independent of one another are identical or different and are hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R^2 is a direct bond or -(C_1-C_4)-alkylene, or

R^1-N-R^2-V form a 4- to 7-membered cyclic group selected out of the group azepine, azetidine, 1,4-diazepane, dioxazole, dioxazine, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, 1,4-oxazepane, oxazole, piperazine, piperidine, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiazole, thiadiazole, thiazolidine,

thiazoline, thiomorpholine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole, wherein said cyclic group is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

R14 is fluorine, chlorine, bromine, iodine, -OH, =O, -$(C_1$-$C_8)$-alkyl, -$(C_1$-$C_4)$-alkoxy, -NO_2, -C(O)-OH, -CN, -NH_2, -C(O)-O-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, -$(C_0$-$C_8)$-alkyl-SO_2-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, -$(C_0$-$C_8)$-alkyl-SO_2-$(C_1$-$C_3)$-perfluoroalkyl, -$(C_0$-$C_8)$-alkyl-SO_2-$N(R^{18})$-R^{21}, -C(O)-NH-$(C_1$-$C_8)$-alkyl, -C(O)-N-$[(C_1$-$C_8)$-alkyl$]_2$, -NR^{18}-C(O)-NH-$(C_1$-$C_8)$-alkyl, -C(O)-NH_2, -S-R^{18} or -NR^{18}-C(O)-NH-$[(C_1$-$C_8)$-alkyl$]_2$,

wherein R^{18} and R^{21} are independently from each other hydrogen atom, -$(C_1$-$C_3)$-perfluoroalkyl or -$(C_1$-$C_6)$-alkyl,

V is 1) a het residue out of the group azaindole (1H-pyrrolopyridine), azepine, azetidine, aziridine, azirine, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, diaziridine, diazirine, dioxazole, dioxazine, dioxole, 1,3-dioxolene, 1,3-dioxolane, furan, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, 1,2-oxa-thiepane, 1,2-oxathiolane, 1,4-oxazepane, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, oxazole, oxaziridine, oxirane, piperazine, piperidine, pyran, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiadiazine, thiadiazole, 1,2-thiazine, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, 1,3-thiazole, thiazole, thiazolidine, thiazoline, thienyl, thietan, thiomorpholine, thiopyran, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole, which is as defined above and wherein het is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14, or

2) phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

G is a direct bond, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-CH(OH)-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-, -$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-C(O)-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -(CH_2)-SO_2-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-C(O)-$(CH_2)_n$-, -

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

n and m are independently of one another identical or different and are the integers zero, 1, 2, 3, 4, 5 or 6,

M is

1) a hydrogen atom,
2) -(C_1-C_8)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,
3) -C(O)-N(R11)-R12,
4) -$(CH_2)_m$-NR^{10},
5) phenyl or naphthyl, wherein phenyl or naphthyl are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,
6) heterocyclyl, wherein heterocyclyl is a residue out of the group which can be derived from azepane, azepine, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, imidazole, isothiazole, isoxazole, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketomorpholine, ketopiperazine, morpholine, oxazole, [1,4]-oxazepane, piperazine, piperazinone, piperidine, piperidinone, pyrazine, pyridazine, pyridazinone, pyridine, pyridone, pyrimidine, pyrrolidine, pyrrolidinone, tetrahydropyran, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, tetrazine, tetrazole, thiadiazole, thiazole, thiophene, thiomorpholine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole, wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14, or
7) -(C_3-C_8)-cycloalkyl, wherein said cycloalkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

R3 is

1) hydrogen atom,
2) halogen,
3) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,
4) -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,
5) phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R19, wherein R19 is

a) hydrogen atom,

b) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

c) -CF_3, or

d) CHF_2,

7) -CN,

8) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_4-C_{15})-heterocyclyl, wherein heterocyclyl is as defined above and is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

9) -SO_s-R^{11}, wherein s is 1 or 2,

10) -SO_t-$N(R^{11})$-R^{12}, wherein t is 1 or 2,

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

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

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

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

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

16) -(C_0-C_4)-alkylene-het, wherein het is as defined above and is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

17) -(C_0-C_2)alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-(C_1-C_4)-alkyl,

18) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

19) -(C_0-C_2)alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-O-(C_1-C_6)-alkyl,

20) -C(O)-O- C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

21) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl, wherein aryl is as defined above and is mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

22) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl, wherein cycloalkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

23) -(C_0-C_3)-alkylene-O-CH_2-CF_2-CH_2-O-(C_0-C_3)-alkyl,

24) -(C_0-C_3)-alkylene-O-CH_2-CF_2-CF_2-CH_2-O-(C_0-C_3)-alkyl,

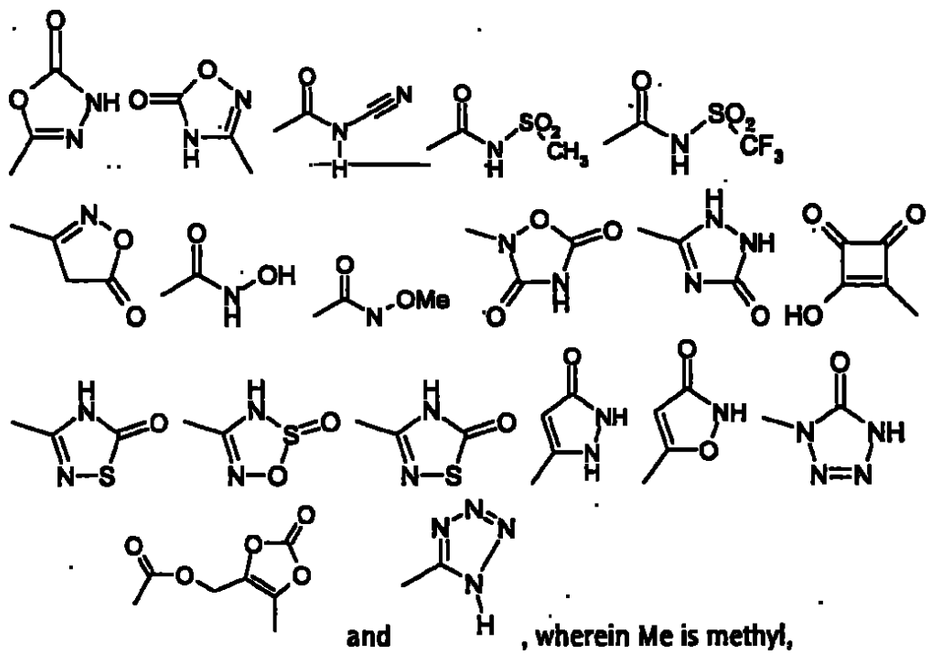
25) -(C_0-C_3)-alkylene-O-CH_2-(C_1-C_3)-perfluoroalkylene-CH_2-OH,

26) -SO_w-N(R^{11})-R^{13}, wherein w is 1 or 2,

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

28) -(C_0-C_4)-alkylene-N(R^{11})-R^{13}, or

29) a residue from the following list



and , wherein Me is methyl,

if two -OR19 residues are attached to adjacent atoms they can form together with the atoms which they are attached to a 1,3-dioxole ring or a 2,3-dihydro-[1,4]dioxine ring, which is substituted one, two, three or four times by R13,

R11 and R12 are independently of one another identical or different and are

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_6)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

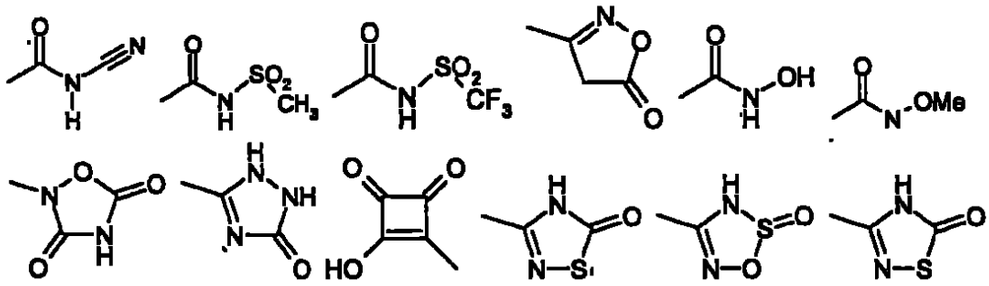
3) -(C_0-C_6)-alkyl-(C_6-C_{14})-aryl, wherein aryl is as defined above and wherein alkyl and aryl are independently from one another unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by R13,

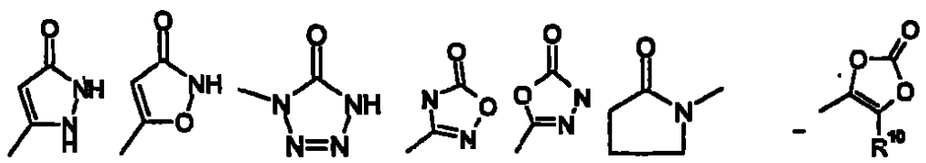
4) -O-R^{17}, or

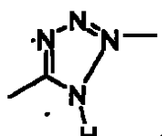
5) -(C_0-C_6)-alkyl-(C_4-C_{15})-heterocyclyl, wherein alkyl and heterocyclyl is as defined above and independently from one another are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by R13, or

R11 and R12 together with the nitrogen atom to which they are bonded can form a ring selected out of the group azepine, azetidine, 1,4-diazepane, dioxazole, dioxazine, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, [1,4]oxazepane, oxazole, piperazine, piperidine, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiazole, thiadiazole, thiazolidine, thiazoline, thiomorpholine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole, which is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

R13 is fluorine, chlorine, bromine, iodine, $-NO_2$, -CN, =O, -OH, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, $-(C_0-C_3)$-alkylene-$O-R^{10}$, $-Si-(CH_3)_3$, $-N(R^{10})-S(O)_2-R^{10}$, $-S-R^{10}$, $-SO_2-R^{10}$, $-S(O)_2-N(R^{10})-R^{20}$, $-C(O)-R^{10}$, $-(C_1-C_8)$-alkyl, $-(C_1-C_8)$-alkoxy, phenyl, phenyloxy-, $-O-CF_3$, $-(C_1-C_3)$-perfluoroalkyl, $-(C_0-C_4)$-alkyl-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17, $-(C_1-C_4)$-alkoxy-phenyl, $-(C_0-C_4)$-alkyl-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17, -O-R15, $-NH-C(O)-NH-R^{10}$, $-NH-C(O)-O-R^{10}$, or a residue from the following list







and , wherein Me is methyl,

R^{10} and R^{20} are independently of one another hydrogen, -(C_1-C_6)-alkyl, -(C_0-C_4)-alkyl-OH, -(C_0-C_4)-alkyl-O-(C_1-C_4)-akyl or -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,

R15 and R16 are independently of one another hydrogen, -(C_1-C_6)-alkyl, or together form a ring out of the droup cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl, wherein each ring is unsubstituted or substituted one to three times by R^{10}, and

R17 is -(C_1-C_6)-alkyl, -(C_1-C_6)-alkyl-OH, -(C_1-C_6)-alkyl-O-(C_1-C_6)-alkyl, -(C_3-C_8)-cycloalkyl, -(C_1-C_6)-alkyl-O-(C_1-C_8)-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl, -(C_1-C_6)-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl, wherein said cycloalkyl ring is unsubstituted or substituted one, two or three times by –OH, -O-(C_1-C_4)-alkyl or R^{10},

in all its stereoisomeric forms and mixtures thereof in any ratio, and its physiologically tolerable salts.

4) The present invention also relates to the compounds of the formula I, wherein

R0 is 1) phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8,

2) a heterocyclyl out of the group benzimidazolyl, 1,3-benzodioxolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothiophenyl, cinnolinyl, chromanyl, indazolyl, indolyl, isochromanyl, isoindolyl, isoquinolinyl, phenylpyridyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyridyl, pyridoimidazolyl, pyridopyridinyl, pyridopyrimidinyl, pyrimidinyl, quinazolinyl, quinolyl, quinoxalinyl or 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8, or

3) a heterocyclyl out of the group pyridyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, furyl, 2-furyl, 3-furyl; thienyl, 2-thienyl, 3-thienyl, imidazolyl,

pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridazinyl and pyrazinyl, wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8,

and in addition is substituted by a residue selected out of the group pyridyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, furyl, 2-furyl, 3-furyl; thienyl, 2-thienyl, 3-thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridazinyl and pyrazinyl, wherein said residue is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8

R8 is 1. F, Cl, Br or J,

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

3. $-(C_1-C_4)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen, -OH or a methoxy residue, or

4. $-O-(C_1-C_4)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen or a methoxy residue,

provided that R8 is at least one halogen, $-C(O)-NH_2$ or $-O-(C_1-C_8)$-alkyl residue, if R0 is a aryl or a heterocyclyl, which are as defined above,

substructure D is a residue selected out of the group pyridyl, pyridyl-N-oxide, pyrrolyl, furyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, triazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl and is unsubstituted or substituted 1, 2, 3 or 4 times by R3, or is substituted 1 or 2 times by =O,

Q is a direct bond, -C(O)-; $-SO_2-$ or $-(C_1-C_6)$-alkylene, $-(C_0-C_2)$-alkylene-C(O)-NR^{10}-,

R^1 is hydrogen atom, $-(C_1-C_2)$-alkyl, $-(C_1-C_3)$-alkylene-C(O)-NH-R0, $-(C_1-C_3)$-perfluoroalkylene, $-(C_1-C_3)$-alkylene-C(O)-O-R^{15}, $-(C_1-C_3)$-alkylene-$S(O)_2-(C_1-C_3)$-alkyl or $-(C_1-C_3)$-alkylene-$S(O)_2-N(R^{4'})-R^{5'}$, wherein $R^{4'}$ and $R^{5'}$ are independent of one another are identical or different and are hydrogen atom or $-(C_1-C_4)$-alkyl,

R^2 is a direct bond or $-(C_1-C_2)$-alkylene,

R^1-N-R^2-V can form a 4- to 7- membered cyclic group out of the group azetidine, azetidinone, piperidine, piperazine, pyridine, pyrimidine, pyrrolidine, pyrrolidinone, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, tetrazine, tetrazole, 1,4-

diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, azepine, ketopiperazine, 1,4-oxazepane, oxazole, isoxazole, isoxazolidine, 2-isoxazoline, morpholine, thiazole, isothiazole, thiadiazole or thiomorpholine, wherein said cyclic group is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

R14 is fluorine, chlorine, -OH, =O, -(C_1-C_8)-alkyl, -C(O)-OH, -CN, -NH_2, -C(O)-O-(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-NH-(C_1-C_8)-alkyl, -C(O)-N-[(C_1-C_8)-alkyl]$_2$, -C(O)-NH_2 or –N(R^{18})-R^{21}, wherein R^{18} and R^{21} are independently from each other hydrogen atom, -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl or –(C_1-C_4)-alkyl,

V is 1. a cyclic residue out of the group containing compounds which are derived from azaindole (1H-pyrrolopyridine), aziridine, azirine, azetidine, azetidinone, 1,4-diazepane, pyrrole, pyrrolidine, pyridonyl, imidazole, pyrazole, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, tetrazole, pyridine, pyrimidine, pyrazine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, tetrazine, tetrazole, azepine, diazirine, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, pyridazine, piperidine, piperazine, pyrrolidinone, ketopiperazine, furan, pyran, dioxole, 1,4-oxazepane, oxazole, isoxazole, 2-isoxazoline, isoxazolidine, morpholine, oxirane, oxaziridine, 1,3-dioxolene, 1,3-dioxolane, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, oxaziridine, thiophene, thiopyran, thietan, thiazole, isothiazole, isothiazoline, isothiazolidine, 1,2-oxathiolan, thiodiazole, thiopyran, 1,2-thiazine, 1,3-thiazole, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, thiadiazine or thiomorpholine,

wherein said cyclic residue is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14, or

2. phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14, or

G is a direct bond, -(CH_2)$_m$-, or -(CH_2)$_m$-NR^{10}-,

m is the integers zero, 1, 2, 3 or 4,

M is 1. a hydrogen atom,

2. heterocyclyl, wherein heterocyclyl is a residue out of the group which can be derived from azepane, azepine, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, imidazole, isothiazole, isoxazole, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketomorpholine, ketopiperazine, morpholine, oxazole, [1,4]-oxazepane, piperazine, piperazinone, piperidine, piperidinone, pyrazine, pyridazine, pyridazinone, pyridine, pyridone, pyrimidine, pyrrolidine, pyrrolidinone, tetrahydropyran, 1,4,5,6-tetrahydro-

pyridazinyl, tetrazine, tetrazole, thiadiazole, thiazole, thiomorpholine, thiophene, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole, wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

3. -(C_1-C_6)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

4. (C_3-C_6)-cycloalkyl or

5. -C(O)-N(R^{11})-R^{12},

R3 is

1) hydrogen atom,

2) halogen,

3) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

4) -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,

5) phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R19, wherein R19 is

a) hydrogen atom,

b) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

c) -CF_3, or

d) CHF_2,

7) -CN;

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

9) -SO_s-R^{11}, wherein s is 1 or 2,

10) -SO_t-N(R^{11})-R^{12}, wherein t is 1 or 2,

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

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

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

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

15) -(C_0-C_2)alkylene-C(0)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(0)-(C_1-C_4)-alkyl,

16) -C(0)-O-C(R15, R16)-O-C(0)-R17,

17) -(C_0-C_2)alkylene-C(0)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(0)-O-(C_1-C_6)-alkyl,

18) -C(0)-O- C(R15, R16)-O-C(0)-O-R17,

19) -(C_0-C_3)-alkylene-O-CH_2-CF_2-CH_2-O-(C_0-C_3)-alkyl,

20) -(C_0-C_3)-alkylene-O-CH_2-CF_2-CF_2-CH_2-O-(C_0-C_3)-alkyl,

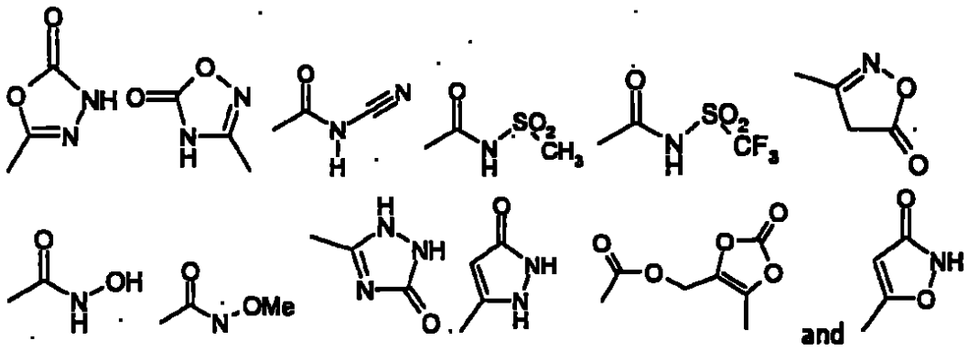
21) -(C_0-C_3)-alkylene-O-CH_2-(C_1-C_3)-perfluoroalkylene-CH_2-OH,

22) -SO_w-N(R^{11})-R^{13}, wherein w is 1 or 2,

23) -(C_0-C_4)-alkylene-C(0)-N(R^{11})-R^{13} ,

24) -(C_0-C_4)-alkylene-N(R^{11})-R^{13}, or

25) a residue from the following list



and

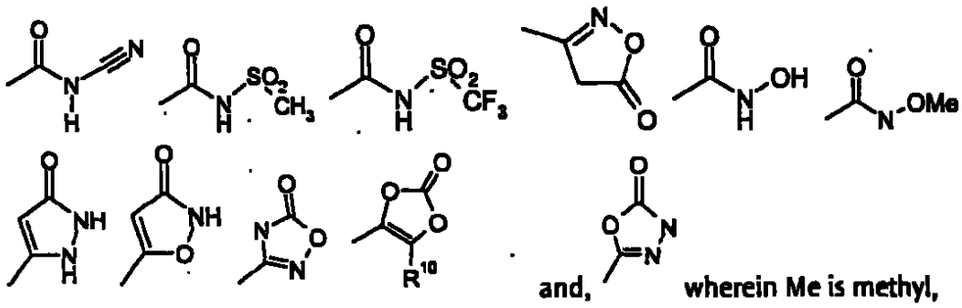
wherein Me is methyl,

if two -OR19 residues are attached to adjacent atoms they can form together with the atoms which they are attached to a 1,3-dioxole ring or a 2,3-dihydro-[1,4]dioxine ring, which is substituted one, two, three or four times by R13,

R^{11} and R^{12} together with the nitrogen atom to which they are bonded can form a ring selected out of the group azepine, azetidine, 1,4-diazepane, dioxazole, dioxazine, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, [1,4]-oxazepane, oxazole, piperazine, piperidine, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine,

tetrazole, thiazole, thiadiazole, thiazolidine, thiazoline, thiomorpholine, thiophene, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole, wherein said ring is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

R13 is fluorine, chlorine, $-NO_2$, -CN, =O, -OH, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, $-(C_0-C_3)$-alkylene-$O-R^{10}$, $-Si-(CH_3)_3$, $-N(R^{10})-S(O)_2-R^{10}$, $-S-R^{10}$, $-SO_2-R^{10}$, $-S(O)_2-N(R^{10})-R^{20}$, $-C(O)-R^{10}$, $-(C_1-C_8)$-alkyl, $-(C_1-C_8)$-alkoxy, phenyl, phenyloxy-, $-O-CF_3$, $-(C_1-C_3)$-perfluoroalkyl, -NH-C(O)-NH-R^{10}, $-(C_0-C_4)$-alkyl-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17, $-(C_1-C_4)$-alkoxy-phenyl, $-(C_0-C_4)$-alkyl-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17, -O-R15, -NH-C(O)-O-R^{10}, or a residue from the following list



and, wherein Me is methyl,

R^{10} and R^{20} are independently of one another hydrogen, $-(C_1-C_6)$-alkyl, $-(C_0-C_4)$-alkyl-OH, $-(C_0-C_4)$-alkyl-O-(C_1-C_4)-akyl or $-(C_1-C_3)$-perfluoroalkyl,

R15 and R16 are independently of one another hydrogen, $-(C_1-C_6)$-alkyl, or together form a ring out of the droup cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl, wherein each ring is unsubstituted or substituted one to three times by R^{10}, and

R17 is $-(C_1-C_6)$-alkyl, $-(C_1-C_6)$-alkyl-OH, $-(C_1-C_6)$-alkyl-O-(C_1-C_6)-alkyl, $-(C_3-C_8)$-cycloalkyl, $-(C_1-C_6)$-alkyl-O-(C_1-C_8)-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl, $-(C_1-C_6)$-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl, wherein said cycloalkyl ring is unsubstituted or substituted one, two or three times by –OH, $-O-(C_1-C_4)$-alkyl or R^{10},

in all its stereoisomeric forms and mixtures thereof in any ratio, and its physiologically tolerable salts.

5) The present invention also relates to the compounds of the formula I, wherein

R0 is 1) phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8,

2) a heterocyclyl selected out of the group indolyl, isoindolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, 1,3-benzodioxolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, chromanyl, isochromanyl, cinnolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, pyridoimidazolyl, pyridopyridinyl, pyridopyrimidinyl, pyridyl, purinyl and pteridinyl,

wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8,

3) a heterocyclyl out of the group pyridyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, furyl, 2-furyl, 3-furyl; thienyl, 2-thienyl, 3-thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridazinyl and pyrazinyl, wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8,

and in addition is substituted by a residue selected out of the group pyridyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, furyl, 2-furyl, 3-furyl; thienyl, 2-thienyl, 3-thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridazinyl and pyrazinyl, wherein said residue is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8

R8 is 1. is F, Cl, Br, J,

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

3. $-(C_1-C_4)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen, -OH or a methoxy residue, or

4. $-O-(C_1-C_4)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen or a methoxy residue,

provided that R8 is at least one halogen, $-C(O)-NH_2$ or $-O-(C_1-C_8)$-alkyl residue, if R0 is a aryl or a heterocyclyl, which are as defined above,

substructure D is a residue selected out of the group pyridyl, pyridyl-N-oxide, pyrrolyl, furyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, triazolyl, isothiazolyl,

thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl and is unsubstituted or substituted 1, 2, 3 or 4 times by R^3, or is substituted 1 or 2 times by =O,

Q is a direct bond, -C(O)-; $-SO_2-$ or -(C_1-C_6)-alkylen, -(C_0-C_2)-alkylen-C(O)-NR^{10}-,

R^1 is hydrogen atom or -(C_1-C_2)-alkyl,

R^2 is a direct bond or -(C_1-C_2)-alkylen, or

R^1-N-R^2-V can form a 4- to 7- membered cyclic group out of the group piperidine, piperazine, pyridine, pyrimidine, pyrrolidine, pyrrolidinone, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, tetrazine, tetrazole, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, azepine, ketopiperazine, oxazole, isoxazole, isoxazolidine, 2-isoxazoline, morpholine, thiazole, isothiazole, thiadiazole or thiomorpholine, wherein said cyclic group is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

R14 is fluorine, chlorine, =O, -(C_1-C_4)-alkyl or $-NH_2$,

V is 1. a cyclic residue out of the group containing compounds, which are derived from azaindolyl (1H-pyrrolopyridyl), azetidine, azepine, aziridine, azirine, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, diazirine, 1,3-dioxolane, dioxazole, furan, imidazole, isoquinoline, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, 2-isoxazoline, isoxazolidine, ketopiperazine, morpholine, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, oxazole, 1,2-oxathiolan, piperidine, pyran, pyrazine, pyrazole, pyridazine, piperazine, pyridine, pyridone, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, quinazoline, quinoline, tetrazine, tetrazole, thiadiazine, 1,2-thiazine, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, 1,3-thiazole, thietan, thiomorpholine, thiophene, thiopyran, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole,

wherein said cyclic residue is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14, or

2. phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

G is a direct bond, -(CH_2)$_m$-, or -(CH_2)$_m$-NR^{10}-,

m is the integers zero, 1, 2, 3 or 4,

M is 1. a hydrogen atom,

2. heterocyclyl, wherein heterocyclyl is a residue out of the group which can be derived from 1,4-diazepane, ketomorpholine, thiophene, pyridazone, piperidine,

piperazine, pyridine, pyrimidine, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyridonyl, imidazole, pyridazine, pyrazine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, tetrazine, tetrazole, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, azepine, ketopiperazine, oxazole, isoxazole, isoxazolidine, 2-isoxazoline, morpholine, thiazole, isothiazole, tetrahydropyran, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, thiadiazole or thiomorpholine, wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

3. -(C_1-C_6)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14, or

4. (C_3-C_6)-cycloalkyl,

R3 is

1) hydrogen atom,

2) halogen,

3) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

4) -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,

5) phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R19, wherein R19 is

   a) hydrogen atom,

   b) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

   c) $-CF_3$ or

   d) $-CHF_2$,

7) -CN,

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

9) $-SO_s-R^{11}$, wherein s is 1 or 2,

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, wherein t is 1 or 2,

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

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

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

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

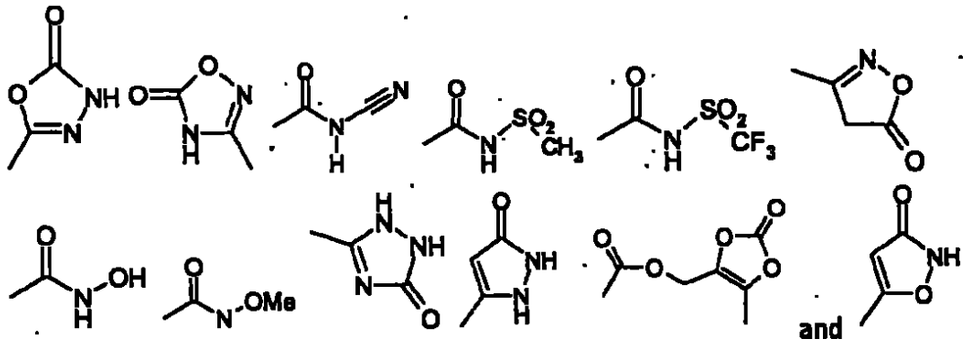
15) -(C_0-C_2)alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-(C_1-C_4)-alkyl,

16) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

17) -(C_0-C_2)alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-O-(C_1-C_6)-alkyl,

18) -C(O)-O- C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17, or

19) a residue from the following list



and

wherein Me is methyl,

R11 and R12 are independently of one another identical or different and are

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

3) -(C_0-C_6)-alkyl-(C_3-C_6)-cycloalkyl,

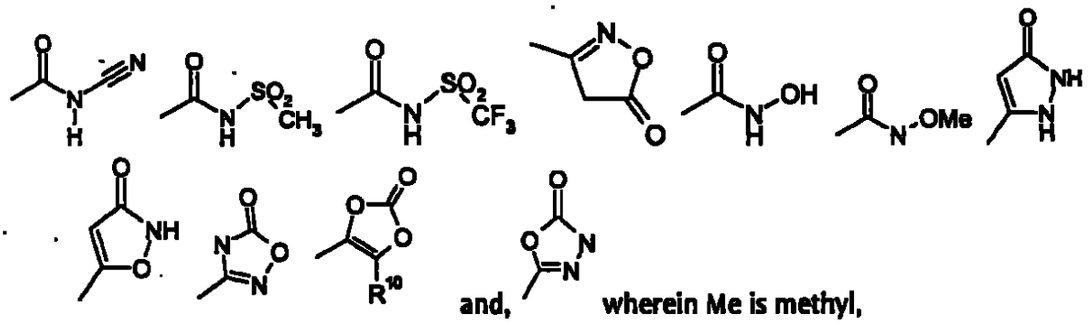
4) -O-R^{17}, or

5) -(C_0-C_6)-alkyl-(C_4-C_{15})-heterocyclyl, wherein alkyl and heterocyclyl independently from one another are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by R13 and wherein heterocyclyl is selected out of the group azetidine, cyclopropyl, cyclobutyl, 4,5-dihydro-oxazole, imidazolidine, morpholine, (1,4)-oxazepane, oxazolidine, piperidine, piperazine, pyrrolidine, tetrahydrothiophene, thiazolidine or thiomorpholine, or

R11 and R12 together with the nitrogen atom to which they are bonded form a heterocyclic ring, which is selected out of the group azetidine, cyclopropyl, cyclobutyl,

4,5-dihydro-oxazole, imidazolidine, morpholine, (1,4)-oxazepane, oxazolidine, piperidine, piperazine, pyrrolidine, tetrahydrothiophene, thiazolidine or thiomorpholine,

R13 is fluorine, -CN, =O, -OH, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, $-(C_3-C_6)$-cycloalkyl, $-(C_0-C_3)$-alkylene-$O-R^{10}$, $-Si-(CH_3)_3$, $-S-R^{10}$, $-SO_2-R^{10}$, $-(C_1-C_3)$-perfluoroalkyl, or a residue from the following list



and, wherein Me is methyl,

R^{10} and R^{20} are independently of one another hydrogen, $-(C_1-C_4)$-alkyl or $-(C_1-C_3)$-perfluoroalkyl,

R^{15} and R^{16} are independently of one another hydrogen, $-(C_1-C_4)$-alkyl, or together form a ring out of the droup cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl, wherein each ring is unsubstituted or substituted one to three times by R^{10}, and

R17 is $-(C_1-C_6)$-alkyl, $-(C_1-C_6)$-alkyl-OH, $-(C_1-C_6)$-alkyl-$O-(C_1-C_6)$-alkyl, $-(C_1-C_6)$-alkyl-$O-(C_1-C_8)$-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl, $-(C_0-C_6)$-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl, wherein said cycloalkyl ring is unsubstituted or substituted one, two or three times by –OH, $-O-(C_1-C_4)$-alkyl or R^{10},

in all its stereoisomeric forms and mixtures thereof in any ratio, and its physiologically tolerable salts.

6) The present invention also relates to the compounds of the formula I, wherein

R0 is 1. phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono- or disubstituted independently of one another by R8,

2. pyridyl or benzothiophenyl, wherein pyridyl and benzothiophenyl are unsubstituted or mono- or disubstituted independently of one another by R8, or

3. a heterocyclyl out of the group thienyl, thiadiazolyl, isoxazolyl and thiazolyl, wherein said heterocyclyl is substituted by a residue selected out of the group thienyl,

2-thienyl and 3-thienyl, wherein said residue is unsubstituted or mono- or disubstituted independently of one another by R8,

R8 is F, Cl, Br, $-OCH_3$ or $-C(O)-NH_2$,

substructure D is a residue selected out of the group pyridyl, pyridyl-N-oxide, pyrrolyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyridazinyl or pyrazinyl and is unsubstituted or substituted 1, 2, 3 or 4 times by R3, or is substituted 1 or 2 times by =O,

Q is a direct bond, -C(O)-; $-SO_2-$, $-CH_2-C(O)-NH-$, methylene or ethylene,

R^1 is hydrogen atom,

R^2 is a direct bond or methylene,

R^1-N-R^2-V can form a 4- to 7-membered cyclic group out of the group azetidine, pyrrolidine, piperidine and piperazine,

R14 is fluorine, chlorine, =O, methyl, ethyl or $-NH_2$,

V is
1. a residue out of the group containing compounds which is derived from azaindolyl (1H-pyrrolopyridyl), azetidine, 1,4-diazepane, isoxazole, isoquinoline, piperazine, piperidine, pyrazine, pyridazine, pyrimidine, pyrrolidine, quinazoline, quinoline or tetrahydropyrane,
wherein said cyclic residue is unsubstituted or mono- or disubstituted independently of one another by R14, or
2. phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono- or disubstituted independently of one another by R14,

G is a direct bond, $-(CH_2)_m-$, or $-(CH_2)_m-NR^{10}-$,

m is the integers zero, 1 or 2,

M is a hydrogen atom, (C_2-C_4)-alkyl, azepanyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, imidazolyl, ketomorpholinyl, morpholinyl, [1,4]Oxazepanyl, piperidinyl, piperidonyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrrolidinyl, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, or tetrahydropyranyl, wherein the residues are unsubstituted or mono- or disubstituted independently of one another by R14

R3 is

1) hydrogen atom,

2) fluorine, chlorine,

3) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

4) -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,

5) phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

6) -(C_0-C_2)-alkylene-O-R19, wherein R19 is

a) hydrogen atom,

b) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

c) $-CF_3$, or

d) $-CHF_2$,

7) -CN,

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

9) $-SO_s-R^{11}$, wherein s is 1 or 2,

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, wherein t is 1 or 2,

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

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

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

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

15) -(C_0-C_2)alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-(C_1-C_4)-alkyl,

16) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

17) –(C_0-C_2)alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-O-(C_1-C_6)-alkyl, or

18) -C(O)-O- C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

R11 and R12 are independently of one another identical or different and are

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

3) -(C_0-C_6)-alkyl-(C_3-C_6)-cycloalkyl,

4) -O-R^{17}, or

5) -(C_0-C_6)-alkyl-heterocyclyl, wherein alkyl and heterocyclyl independently from one another are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by R13 and wherein heterocyclyl is selected out of the group azetidine, imidazolidine, morpholine, (1,4)-oxazepane or pyrrolidine or

R11 and R12 together with the nitrogen atom to which they are bonded can form a ring, which is selected out of the group azetidine, imidazolidine, morpholine, (1,4)-oxazepane piperazine, piperidine, pyrrolidine or thiomorpholine,

R13 is fluorine, -CN, =O, -OH, -CF_3, -C(O)-O-R^{10}, -C(O)-N(R^{10})-R^{20}, -N(R^{10})-R^{20}, -(C_3-C_6)-cycloalkyl, -(C_0-C_3)-alkylene-O-R^{10}, -Si-(CH_3)$_3$, -S-R^{10}, -SO_2-R^{10}, or -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,

R^{10} and R^{20} are independently of one another hydrogen, -(C_1-C_4)-alkyl or -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,

R^{15} and R^{16} are independently of one another hydrogen, -(C_1-C_4)-alkyl, or together form a ring out of the droup cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl, wherein each ring is unsubstituted or substituted one to three times by R^{10}, and

R17 is -(C_1-C_6)-alkyl, -(C_1-C_6)-alkyl-OH, -(C_1-C_6)-alkyl-O-(C_1-C_6)-alkyl, -(C_1-C_6)-alkyl-O-(C_1-C_8)-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl, -(C_0-C_6)-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl, wherein said cycloalkyl ring is unsubstituted or substituted one, two or three times by –OH, -O-(C_1-C_4)-alkyl or R^{10},

in all its stereoisomeric forms and mixtures thereof in any ratio, and its physiologically tolerable salts.

7) The present invention also relates to the compounds of the formula I, wherein

R0 is 1. pyridyl or benzothiophenyl, wherein pyridyl and benzothiophenyl are unsubstituted or mono- or disubstituted independently of one another by R8, or

2. a heterocyclyl out of the group thienyl, thiadiazolyl, isoxazolyl and thiazolyl, wherein said heterocyclyl is substituted by a residue selected out of the group thienyl, 2-thienyl and 3-thienyl, wherein said residue is unsubstituted or mono- or disubstituted independently of one another by R8,

R8 is F, Cl, Br, -OCH_3 or -C(O)-NH_2,

substructure D is pyridyl and is unsubstituted or substituted 1, 2, 3 or 4 times by R3, or is substituted 1 or 2 times by =O,

Q is $-CH_2-C(O)-NH-$ or methylene,

R^1 is hydrogen atom,

R^2 is a direct bond,

R14 is fluorine, chlorine, =O, methyl, ethyl or $-NH_2$,

V is piperidine, wherein piperidine is unsubstituted or mono- or disubstituted independently of one another by R14, or

G is a direct bond,

M is a hydrogen atom, (C_2-C_4)-alkyl, isopropyl, or pyridyl, wherein the residue is unsubstituted or mono- or disubstituted independently of one another by R14

R3 is 1) hydrogen atom,

2) fluorine, chlorine,

3) $-(C_1-C_4)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

4) $-(C_0-C_2)$-alkylene-O-R19, wherein R19 is

a) hydrogen atom or

b) $-(C_1-C_4)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

5) $-(C_0-C_4)$-alkylene-C(O)-O-R^{11} or

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

R11 and R12 are independently of one another identical or different and are

1) hydrogen atom or

2) $-(C_1-C_4)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13, or

R11 and R12 together with the nitrogen atom to which they are bonded can form a ring, which is selected out of the group azetidine, imidazolidine, morpholine, (1,4)-oxazepane piperazine, piperidine, pyrrolidine or thiomorpholine,

R13 is fluorine, =O, -OH, $-CF_3$, -C(O)-O-R^{10}, -C(O)-N(R^{10})-R^{20}, -N(R^{10})-R^{20}, or

$-(C_0-C_3)$-alkylene-O-R^{10},

R^{10} and R^{20} are independently of one another hydrogen, -(C_1-C_4)-alkyl or -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,

in all its stereoisomeric forms and mixtures thereof in any ratio, and its physiologically tolerable salts.

8) The present invention also relates to the compounds of the formula I, which are

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2- carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxylic acid methyl ester,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxylic acid,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2,5- dicarboxylic acid 5-amide 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide],

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2- carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide ,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-5-carboxylic acid ,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide ,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2H- [1,4']bipyridinyl-4-ylcarbamoyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-5-carboxylic acid methyl ester,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2H- [1,4']bipyridinyl-4-ylcarbamoyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-5-carboxylic acid ,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-(2-methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-(2-hydroxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide ,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-5-(2-methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3- c]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-5-(2-hydroxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3- c]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide ,

1-(6-Chloro-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-5-(2-methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3- c]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide or
1-(6-Chloro-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-5-(2-hydroxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3- c]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide .

As used herein, the term alkyl is to be understood in the broadest sense to mean hydrocarbon residues which can be linear, i. e. straight-chain, or branched and which can be acyclic or cyclic residues or comprise any combination of acyclic and cyclic subunits. Further, the term alkyl as used herein expressly includes saturated groups as well as unsaturated groups which latter groups contain one or more, for example one, two or three, double bonds and/or triple bonds, provided that the double bonds are not located within a cyclic alkyl group in such a manner that an aromatic system results. All these statements also apply if an alkyl group occurs as a substituent on another residue, for example in an alkyloxy residue, an alkyloxycarbonyl residue or an arylalkyl residue. Examples of „-(C_1-C_8)-alkyl" or „-(C_1-C_8)-alkylene" are alkyl residues containing 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8 carbon atoms are methyl, methylene, ethyl, ethylene, propyl, propylene, butyl, butylene, pentyl, pentylene, hexyl, heptyl or octyl, the n-isomers of all these residues, isopropyl, isobutyl, 1-methylbutyl, isopentyl, neopentyl, 2,2-dimethylbutyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, isohexyl, sec-butyl, tBu, tert-pentyl, sec-butyl, tert-butyl or tert-pentyl. The term „-(C_0-C_6)-alkyl" or „-(C_0-C_8)-alkylene" is a hydrocarbon residue containing 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8 carbon atoms. The term „-C_0-alkyl" or „-C_0-alkylene" is a covalent bond.

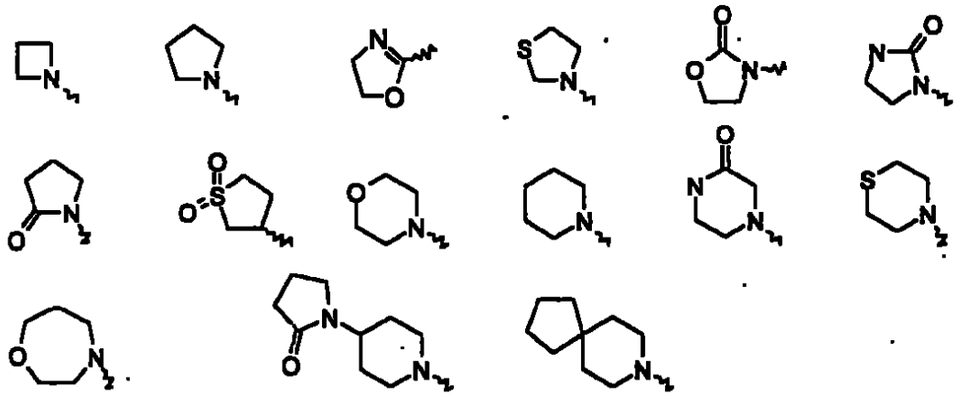
Unsaturated alkyl residues are, for example, alkenyl residues such as vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl (= allyl), 2-butenyl, 3-butenyl, 2-methyl-2-butenyl, 3-methyl-2-butenyl, 5-hexenyl or 1,3-pentadienyl, or alkynyl residues such as ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl (= propargyl) or 2-butynyl. Alkyl residues can also be unsaturated when they are substituted. Examples of -(C_3-C_8)-cycloalkyl cyclic alkyl residues are cycloalkyl residues containing 3, 4, 5, 6, 7 or 8 ring carbon atoms like cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl or cyclooctyl, which can also be substituted and/or unsaturated. Unsaturated cyclic alkyl groups and unsaturated cycloalkyl groups like, for example, cyclopentenyl or cyclohexenyl can be bonded via any carbon atom.

The terms "a monocyclic or bicyclic 6- to 14-membered aryl" or "-(C_6-C_{14})-aryl" are understood as meaning aromatic hydrocarbon radicals containing from 6 to 14 carbon atoms in the ring. Examples of -(C_6-C_{14})-aryl radicals are phenyl, naphthyl, for example 1-naphthyl and 2-naphthyl, biphenylyl, for example 2-biphenylyl, 3-biphenylyl and 4-biphenylyl, anthryl or fluorenyl. Biphenylyl radicals, naphthyl radicals and, in particular, phenyl radicals are preferred aryl radicals.

The terms "mono- or bicyclic 4- to 15-membered heterocyclyl" or "-(C_4-C_{15})-heterocyclyl" refer to heterocycles in which one or more of the 4 to 15 ring carbon atoms are replaced by heteroatoms such as nitrogen, oxygen or sulfur.
Examples are acridinyl, 8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl, azaindole (1H-pyrrolopyridinyl), azabenzimidazolyl, azaspirodecanyl, azepinyl, azetidinyl, aziridinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydrochinolinyl, 4,5-dihydrooxazolinyl, dioxazolyl, dioxazinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dioxolenyl, 6H-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl (benzimidazolyl), isothiazolyl, isothiazolidinyl, isothiazolinyl, isoxazolyl, isoxazolinyl, isoxazolidinyl, 2-isoxazolinyl, ketopiperazinyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2-oxa-thiepanyl, 1,2-oxathiolanyl, 1,4-oxazepanyl, 1,2-oxazinyl, 1,3-oxazinyl, 1,4-oxazinyl, oxazolidinyl, oxazolinyl, oxazolyl, oxetanyl, oxocanyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrazinyl, tetrazolyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, 1,2-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazolyl, thiazolyl, thiazolidinyl,

thiazolinyl, thienyl, thietanyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thietanyl, thiomorpholinyl, 1λ6-thiomorpholinyl, thiophenolyl, thiophenyl, thiopyranyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl.

Preferred are heterocyclyls, such as benzimidazolyl, 1,3-benzodioxolyl, benzofuranyl, benzothiazolyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, chromanyl, cinnolinyl, 2-furyl, 3-furyl; imidazolyl, indolyl, indazolyl, isochromanyl, isoindolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridoimidazolyl, pyridopyridinyl, pyridopyrimidinyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolyl; 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, quinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, tetrazolyl, thiazolyl, 2-thienyl and 3-thienyl.



Also preferred are:

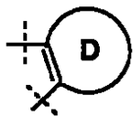
The terms "het" or "a 3- to 7-membered cyclic residue, containing up to 1, 2, 3 or 4 heteroatoms" refer to structures of heterocycles which can be derived from compounds such as azepine, azetidine, aziridine, azirine, 1,4 diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, diaziridine, diazirine, dioxazole, dioxazine, dioxole, 1,3-dioxolene, 1,3-dioxolane, furan, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketomorpholine, ketopiperazine, morpholine, 1,2-oxa-thiepane, 1,2-oxathiolane, 1,4-oxazepane, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, oxazole, oxaziridine, oxetan, oxirane, piperazine, piperidine, pyran, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, tetrahydropyridine, tetrazine,

tetrazole, thiadiazine thiadiazole, 1,2-thiazine, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, 1,3-thiazole, thiazole, thiazolidine, thiazoline, thienyl, thietan, thiomorpholine, thiopyran, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole.

The term " R^1-N-R^2-V can form a 4- to 7-membered cyclic group " or "R^{11} and R^{12} together with the nitrogen atom to which they are bonded can form a 4- to 7-membered monocyclic heterocyclic ring which in addition to the nitrogen atom can contain one or two identical or different ring heteroatoms chosen from oxygen, sulfur and nitrogen" refer to structures of heterocycles which can be derived from compounds such as azepane, azepine, azetidine, dioxazole, dioxazine, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, [1,4]oxazepane, oxazole, piperazine, piperidine, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiazole, thiadiazole, thiazolidine, thiazoline, thiomorpholine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole.

The term "R^{15} and R^{16} together with the carbon atom to which they are bonded can form a 3- to 6 membered carbocyclic ring" refer to structures, which can be derived from compounds such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl.

The term "substructure



in formulae I" or the "substructure D" is a 4-to 8 membered saturated, partially unsaturated or aromatic cyclic group containing zero, 1, 2, 3 or 4 heteroatoms chosen from nitrogen, sulfur or oxygen" refer to structures, which can be derived from compounds such as azepane, azetidine, azetine, azocane, azocane-2-one, cyclobutyl, cyclooctane, cyclooctene, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, 1,2-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, [1,4]diazocane, [1,2]diazocan-3-one, [1,3]diazocan-2-one, dioxazole, dioxazine, dioxole, 1,3-dioxolene, 1,3-dioxolane, furan,

imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, 1,4-oxaazepane, 1,2-oxathiepane, 1,2-oxathiolan, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, oxazole, [1,4]oxazocane, [1,3]oxazocan-2-one, oxetan, oxocane, oxocan-2-one, piperazine, piperidine, phenyl, pyran, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, 5,6,7,8-tetrahydro-1H-azocin-2-one, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, tetrahydropyridine, tetrazine, thiadiazine thiadiazole, 1,2-thiazine, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, 1,3-thiazole, thiazole, thiazolidine, thiazoline, thietan, thiocane, thiocane-1,1-dioxide, thiocane-1-oxide, thiocan-2-one, thiomorpholine, thiopyran, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole.

The term "substructure D" is a 5 to 6 membered saturated, partially unsaturated or aromatic cyclic group containing zero, 1, 2, 3 or 4 heteroatoms chosen from nitrogen, sulfur or oxygen" refer to structures, which can be derived from compounds such as cyclopentyl, cyclohexyl, dioxazole, dioxazine, dioxole, 1,3-dioxolene, 1,3-dioxolane, furan, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketomorpholine, ketopiperazine, morpholine, 1,2-oxathiolan, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, oxazole, piperazine, piperidine, phenyl, pyran, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyrazine, pyrazinone, pyridazine, pyridazone, pyridine, pyridone, pyrimidine, pyrimidone, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiadiazine thiadiazole, 1,2-thiazine, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, 1,3-thiazole, thiazole, thiazolidine, thiazoline, thiomorpholine, thiopyran, tetrazine, tetrazole, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole.

The term "R^1 and R^3 together with the atoms to which they are bonded can form a 6- to 8-membered cyclic group, containing up to 1, 2, 3 or 4 heteroatoms chosen from nitrogen, sulfur or oxygen" refers to structures of heterocycles which can be derived from compounds such as azocane, azocane-2-one, cyloheptyl cyclohexyl, cyclooctane, cyclooctene, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, [1,4]diazocane, [1,2]diazocan-3-one, [1,3]diazocan-2-one, dioxazine, [1,4]dioxocane, dioxole, ketopiperazine, morpholine, 1,2-oxa-thiepane, 1,4-oxazepane, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, [1,4]oxazocane, [1,3]oxazocan-2-one,

oxocane, oxocan-2-one, phenyl, piperazine, piperidine, pyran, pyrazine, pyridazine, pyrimidine, 5,6,7,8-tetrahydro-1H-azocin-2-one or thiomorpholine.

The fact that many of the before-listed names of heterocycles are the chemical names of unsaturated or aromatic ring systems does not imply that the, the 4-15 membered mono- or polycyclic group could only be derived from the respective unsaturated ring system. The names here only serve to describe the ring system with respect to ring size and the number of the heteroatoms and their relative positions. As explained above, the 4-15 membered mono- or polycyclic group can be saturated or partially unsaturated or aromatic, and can thus be derived not only from the before-listed heterocycles themselves but also from all their partially or completely hydrogenated analogues and also from their more highly unsaturated analogues if applicable. As examples of completely or partially hydrogenated analogues of the before-listed heterocycles from which this group may be derived the following may be mentioned: pyrroline, pyrrolidine, tetrahydrofuran, tetrahydrothiophene, dihydropyridine, tetrahydropyridine, piperidine, 1,3-dioxolane, 2-imidazoline, imidazolidine, 4,5-dihydro-1,3-oxazol, 1,3-oxazolidine, 4,5-dihydro-1,3-thiazole, 1,3-thiazolidine, perhydro-1,4-dioxane, piperazine, perhydro-1,4-oxazine (= morpholine), perhydro-1,4-thiazine (= thiomorpholine), perhydroazepine, indoline, isoindoline, 1,2,3,4-tetrahydroquinoline or 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline.

The term "-(C_1-C_3)-perfluoroalkyl" is a partial or totally fluorinated alkyl-residue, which can be derived from residues such as -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -CHF-CF_3, -CHF-CHF_2, -CHF-CH_2F, -CH_2-CF_3,

-CH_2-CHF_2, -CH_2-CH_2F, -CF_2-CF_3, -CF_2-CHF_2, -CF_2-CH_2F, -CH_2-CHF-CF_3, -CH_2-CHF-CHF_2, -CH_2-CHF-CH_2F, -CH_2-CH_2-CF_3, -CH_2-CH_2-CHF_2, -CH_2-CH_2-CH_2F, -CH_2-CF_2-CF_3, -CH_2-CF_2-CHF_2, -CH_2-CF_2-CH_2F, -CHF-CHF-CF_3, -CHF-CHF-CHF_2, -CHF-CHF-CH_2F, -CHF-CH_2-CF_3, -CHF-CH_2-CHF_2, -CHF-CH_2-CH_2F, -CHF-CF_2-CF_3, -CHF-CF_2-CHF_2, -CHF-CF_2-CH_2F, -CF_2-CHF-CF_3,

-CF_2-CHF-CHF_2, -CF_2-CHF-CH_2F, -CF_2-CH_2-CF_3, -CF_2-CH_2-CHF_2, -CF_2-CH_2-CH_2F, -CF_2-CF_2-CF_3, -CF_2-CF_2-CHF_2 or -CF_2-CF_2-CH_2F.

The term "-(C_1-C_3)-perfluoroalkylene" is a partial or totally fluorinated alkylene-residue, which can be derived from residues such as $-CF_2-$, -CHF-, -CHF-CHF_2-, -CHF-CHF-, -CH_2-CF_2-, -CH_2-CHF-, -CF_2-CF_2-, -CF_2-CHF-, -CH_2-CHF-CF_2-, -CH_2-CHF-CHF-, -CH_2-CH_2-CF_2-, -CH_2-CH_2-CHF, -CH_2-CF_2-CF_2-, -CH_2-CF_2-CHF-, -CHF-CHF-CF_2-, -CHF-CHF-CHF-, -CHF-CH_2-CF_2-, -CHF-CH_2-CHF-, -CHF-CF_2-CF_2-, -CHF-CF_2-CHF-, -CF_2-CHF-CF_2-, -CF_2-CHF-CHF-, -CF_2-CH_2-CF_2-, -CF_2-CH_2-CHF-, -CF_2-CF_2-CF_2-, or -CF_2-CF_2-CHF.

The term "oxo-residue" or "=O" refers to residues such as carbonyl (-C(O)-) or nitroso (-N=O).

Halogen is fluorine, chlorine, bromine or iodine, preferably fluorine, chlorine or bromine, particularly preferably chlorine or bromine.

Optically active carbon atoms present in the compounds of the formula I can independently of each other have R configuration or S configuration. The compounds of the formula I can be present in the form of pure enantiomers or pure diastereomers or in the form of mixtures of enantiomers and/or diastereomers, for example in the form of racemates. The present invention relates to pure enantiomers and mixtures of enantiomers as well as to pure diastereomers and mixtures of diastereomers. The invention comprises mixtures of two or of more than two stereoisomers of the formula I, and it comprises all ratios of the stereoisomers in the mixtures. In case the compounds of the formula I can be present as E isomers or Z isomers (or cis isomers or trans isomers) the invention relates both to pure E isomers and pure Z isomers and to E/Z mixtures in all ratios. The invention also comprises all tautomeric forms of the compounds of the formula I.

Diastereomers, including E/Z isomers, can be separated into the individual isomers, for example, by chromatography. Racemates can be separated into the two enantiomers by customary methods, for example by chromatography on chiral phases or by resolution, for example by crystallization of diastereomeric salts obtained with optically active acids or bases. Stereochemically uniform compounds of the formula I can also be obtained by employing stereochemically uniform starting materials or by using stereoselective reactions.

Physiologically tolerable salts of the compounds of formula I are nontoxic salts that are physiologically acceptable, in particular pharmaceutically utilizable salts. Such salts of compounds of the formula I containing acidic groups, for example a carboxyl group COOH, are

for example alkali metal salts or alkaline earth metal salts such as sodium salts, potassium salts, magnesium salts and calcium salts, and also salts with physiologically tolerable quaternary ammonium ions such as tetramethylammonium or tetraethylammonium, and acid addition salts with ammonia and physiologically tolerable organic amines, such as methylamine, dimethylamine, trimethylamine, ethylamine, triethylamine, ethanolamine or tris-(2-hydroxyethyl)amine. Basic groups contained in the compounds of the formula I, for example amino groups or guanidino groups, form acid addition salts, for example with inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid or phosphoric acid, or with organic carboxylic acids and sulfonic acids such as formic acid, acetic acid, oxalic acid, citric acid, lactic acid, malic acid, succinic acid, malonic acid, benzoic acid, maleic acid, fumaric acid, tartaric acid, methanesulfonic acid or p-toluenesulfonic acid. Compounds of the formula I, which simultaneously contain a basic group and an acidic group, for example a guanidino group and a carboxyl group, can also be present as zwitterions (betaines) which are likewise included in the present invention.

Salts of compounds of the formula I can be obtained by customary methods known to those skilled in the art, for example by combining a compound of the formula I with an inorganic or organic acid or base in a solvent or dispersant, or from other salts by cation exchange or anion exchange. The present invention also includes all salts of the compounds of the formula I which, because of low physiologically tolerability, are not directly suitable for use in pharmaceuticals but are suitable, for example, as intermediates for carrying out further chemical modifications of the compounds of the formula I or as starting materials for the preparation of physiologically tolerable salts.

The present invention furthermore includes all solvates of compounds of the formula I, for example hydrates or adducts with alcohols.

The invention also includes derivatives and modifications of the compounds of the formula I, for example prodrugs, protected forms and other physiologically tolerable derivatives, as well as active metabolites of the compounds of the formula I. The invention relates in particular to prodrugs and protected forms of the compounds of the formula I, which can be converted into compounds of the formula I under physiological conditions. Suitable prodrugs for the compounds of the formula I, i. e. chemically modified derivatives of the compounds of the formula I having properties which are improved in a desired manner, for example with respect to solubility, bioavailability or duration of action, are known to those skilled in the art. More

detailed information relating to prodrugs is found in standard literature like, for example, Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Fleisher et al., Advanced Drug Delivery Reviews 19 (1996) 115-130; or H. Bundgaard, Drugs of the Future 16 (1991) 443 which are all incorporated herein by reference. Suitable prodrugs for the compounds of the formula I are especially acyl prodrugs and carbamate prodrugs of acylatable nitrogen-containing groups such as amino groups and the guanidino group and also ester prodrugs and amide prodrugs of carboxylic acid groups which may be present in compounds of the formula I. In the acyl prodrugs and carbamate prodrugs one or more, for example one or two, hydrogen atoms on nitrogen atoms in such groups are replaced with an acyl group or a carbamate, preferably a -(C_1-C_6)-alkyloxycarbonyl group. Suitable acyl groups and carbamate groups for acyl prodrugs and carbamate prodrugs are, for example, the groups R^{p1}-CO- and R^{p2}O-CO-, in which R^{p1} is hydrogen, (C_1-C_{18})-alkyl, (C_3-C_8)-cycloalkyl, (C_3-C_8)-cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-, (C_6-C_{14})-aryl, Het-, (C_6-C_{14})-aryl-(C_1-C_4)-alkyl- or Het-(C_1-C_4)-alkyl- and in which R^{p2} has the meanings indicated for R^{p1} with the exception of hydrogen.

Especially preferred compounds of the formula I are those wherein two or more residues are defined as indicated before for preferred compounds of the formula I, or residues can have one or some of the specific denotations of the residues given in their general definitions or in the definitions of preferred compounds before. All possible combinations of definitions given for preferred definitions and of specific denotations of residues explicitly are a subject of the present invention.

Also with respect to all preferred compounds of the formula I all their stereoisomeric forms and mixtures thereof in any ratio and their physiologically acceptable salts explicitly are a subject of the present invention, as well as are their prodrugs. Similarly, also in all preferred compounds of the formula I, all residues that are present more than one time in the molecule are independent of each other and can be identical or different.

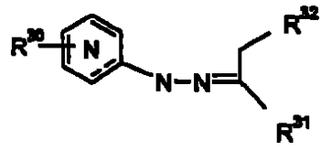
The compounds of the formula I can be prepared by utilising procedures and techniques, which per se are well known and appreciated by one of ordinary skill in the art. Starting materials or building blocks for use in the general synthetic procedures that can be applied in the preparation of the compounds of formula I are readily available to one of ordinary skill in

the art. In many cases they are commercially available or have been described in the literature. Otherwise they can be prepared from readily available precursor compounds analogously to procedures described in the literature, or by procedures or analogously to procedures described in this application.

In general, compounds of the formula I can be prepared, for example in the course of a convergent synthesis, by linking two or more fragments which can be derived retrosynthetically from the formula I. More specifically, suitably substituted starting azaindole derivatives are employed as building blocks in the preparation of the compounds of formula I. Although various synthetic aspects of the azaindole chemistry are considerably different to the indole chemistry many procedures describing the synthesis and functionalisation of indoles can be modified and adopted by those skilled in the art. Therefore literature describing transformations and the synthesis of indoles are highly instructive and applicable to the azaindole chemistry. If not commercially available, such azaindole derivatives can be prepared according to the well-known standard procedures for the formation of the azaindole ring system such as, for example, the Fischer indole synthesis, the Bischler indole synthesis, or the Reissert indole synthesis. By choosing suitable precursor molecules, these azaindole syntheses allow the introduction of a variety of substituents into the various positions of the azaindole system, which can then be chemically modified in order to finally arrive at the molecule of the formula I having the desired substituent pattern. As one of the comprehensive reviews in which numerous details and literature references on the chemistry of indoles and on synthetic procedures for their preparation can be found, W. J. Houlihan (ed.),"Indoles, Part One", volume 25, 1972, out of the series "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", A. Weissberger and E. C. Taylor (ed.), John Wiley & Sons; R.E. Willette, Advances in Heterocyclic Chemistry 9 (1968) 27; J.-Y. Mérour Curr. Org. Chem. 5 (2001) 471; H. Döpp et al. in Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany 1994, Vol E6a,b part 2a Hetarene I, is referred to.

If starting azaindole derivatives are to be synthesized this can be done, for example, according to the well-known azaindole syntheses mentioned above. In the following they are explained briefly, however, they are standard procedures comprehensively discussed in the literature, and are well known to one skilled in the art.

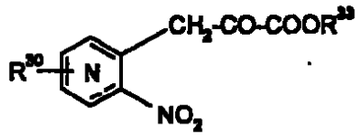
The Fischer indole synthesis comprises the acid cyclization of heteroarylhydrazones, for example of the general formula 2,



2

which can be obtained by various methods and in which R^{30}, R^{31} and R^{32} can have a wide variety of denotations. Besides hydrogen and alkyl, R^{31} and R^{32} can especially denote ester groups or methyl or ethyl groups or 2,2,2- trifluoroethyl groups carrying an ester group as substituent thus allowing the introduction into the azaindole molecule of the $(CH_2)_p$-CO moiety occurring in the groups R^2 and/or R^3 in the compounds of the formula I. As examples of the many literature references describing the synthesis of azaindole derivatives according to the Fischer synthesis, besides the above-mentioned book edited by Houlihan, the following articles are mentioned: F.G. Salituro et al., J. Med. Chem. 33 (1990) 2944; N.M. Gray et al., J. Med. Chem. 34 (1991) 1283; J. Sh. Chikvaidze et al., Khim. Geterotsikl. Soedin. (1991) 1508; S. P. Hiremath et al., Indian J. Chem. 19 (1980) 770; J. Bornstein, J. Amer. Chem. Soc. 79 (1957) 1745; S. Wagaw, B. Yang and S. Buchwald, J. Am. Chem. Soc. 121 (1999) 10251 or by Y. Murakami, Y. Yokoyama, T. Miura, H. Hirasawa Y. Kamimura and M. Izaki, Heterocycles 22 (1984) 1211; D. L. Hughes, Org. Prep. Proc. 25 (1993) 607.

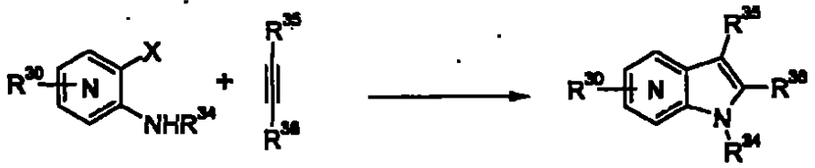
The Reissert indole synthesis comprises the reductive cyclization of o-nitrophenylpyruvic acids or esters thereof, for example of the general formula 3,



3

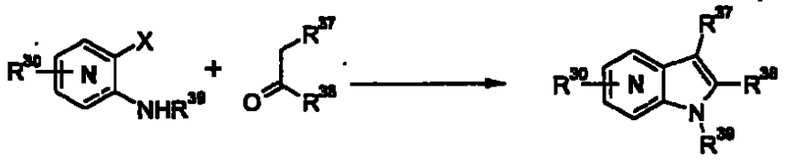
in which the groups R^{30} can have a wide variety of denotations and can be present in all positions of the aromatic ring. The Reissert indole synthesis leads to derivatives of azaindole-2-carboxylic acids. The pyruvic acid derivatives of the formula 3 can be obtained by condensation of oxalic acid esters with substituted o-nitromethylazabenzenes. As literature references, besides the above-mentioned book edited by Houlihan and the literature articles mentioned therein, for example the articles by H. G. Lindwall and G. J. Mantell, J. Org. Chem. 18 (1953) 345 or by H. Burton and J. L. Stoves, J. Chem. Soc. (1937) 1726 or by W. Noland, F. Baude, Org. Synth Coll. Vol. V, J. Wiley, New York, (1973) 567 are mentioned.

Another method to gain regioselective access to the azaindole structure involves palladium catalysis, for example o-haloanilines (X = Cl, Br, I) or o-trifluoromethanesulfonyloxyanilines (X = OTf) of the general formula 4 can be cyclized to azaindoles utilizing several alkynes by adopting procedures described by J. Ezquerra, C. Pedregal. C. Lamas, J. Barluenga, M. Pérez, M. Garcia-Martin, J. Gonzalez, J. Org. Chem. 61 (1996) 5805; or F. Ujjainwalla, D. Warner, Tetrahedron Lett. 39 (1998) 5355 and furthermore A. Rodriguez, C. Koradin, W. Dohle, P. Knochel, Angew. Chem. 112 (2000) 2607; or R. Larock, E. Yum, M. Refvik, J. Org. Chem. 63 (1998) 7653; R. Larock, E. Yum, J. Am. Chem. Soc. 113 (1991) 6689; K. Roesch; R. Larock, J. Org. Chem. 66 (2001) 412



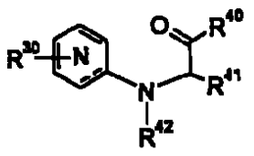
4 5 6

Alternatively the azaindole structure can be built up by employment of a variety of ketones under palladium catalysis by adopting and modifying a procedure described by C. Chen, D. Liebermann, R. Larsen, T. Verhoeven and P. Reider J. Org. Chem. 62 (1997) 2676 as indicated below were X = Cl, Br, I or OTf:



7 8 9

According to the Bischler indole synthesis ∀-aza-anilinoketones, for example of the general formula **10**,



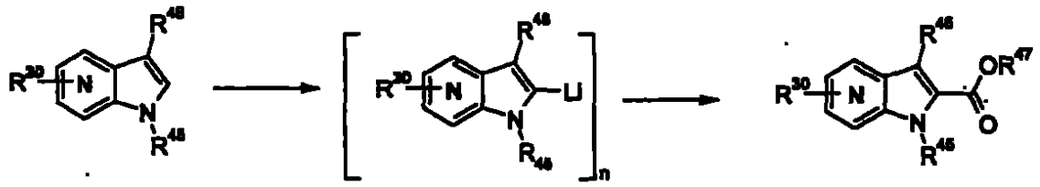
10

can be cyclized to azaindole derivatives.

A further route to specifically substituted azaindole derivatives proceeds via 2,3-dihydroazaindoles (azaindolines) which can be easily obtained by reduction of azaindoles, for

example by hydrogenation, or by cyclization of suitable azaphenylethylamine derivatives. Azaindolines can undergo a variety of electrophilic aromatic substitution reaction allowing the introduction of various substituents into the aromatic nucleus which cannot directly be introduced by such reactions into the aromatic nucleus of the azaindole molecule. The azaindolines can then be dehydrogenated to the corresponding azaindoles, for example with reagents like chloranil, or palladium together with a hydrogen acceptor. Again, details on these syntheses can be found in the above-mentioned book edited by Houlihan.

Moreover 2-H-azaindoles can be converted into the corresponding carboxylic acids or carboxylic esters by lithiation of the 2-position of the azaindoles of the general formula 13 and subsequent reaction with carbon dioxide or alkylchloroformate according to I. Hasan, E. Marinelli, L. Lin, F. Fowler, A. Levy, J. Org. Chem. 46 (1981) 157; T. Kline J. Heterocycl. Chem. 22 (1985) 505; J.-R. Dormoy, A. Heymes, Tetrahedron 49, (1993) 2885; E. Desarbre, S. Coudret, C. Meheust, J.-Y. Mérour, Tetrahedron 53 (1997) 3637 as indicated below:

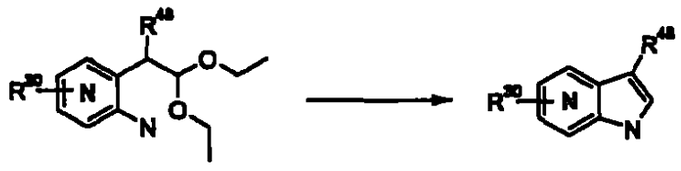


13 16 17

R^{45} denotes hydrogen or a protecting group like for example benzenesulfonyl or tert-butoxycarbonyl.

In the following further procedures of particuluar interest for the embodiment of this invention are listed and referenced briefly, however, they are standard procedures comprehensively discussed in the literature, and are well known to one skilled in the art.

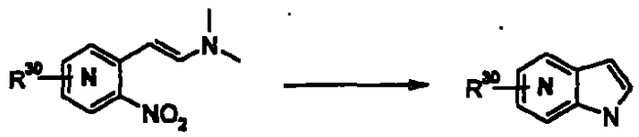
1) T. Sakamoto et al., Chem. Pharm. Bull. 34 (1986) 2362.



18 19

2) a) I. Mahadevan et al., J. Heterocycl. Chem. 29 (1992) 359

b) J.-R. Dormoy et al., Tetrahedron 49 (1993) 2885



20 21

3) a) L. Estel et al., J. Org. Chem. 53 (1988) 2740

b) D. Hands et al., Synthesis (1996) 877

c) T. Kumiko et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 20 (2000) 2347

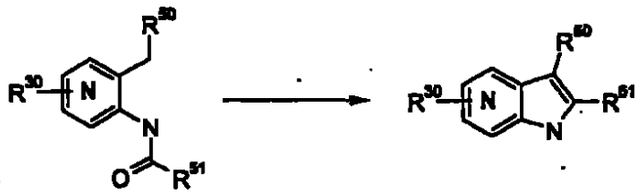


22 23

4) a) S. Clemo et al., J. Chem. Soc. (1945) 603

b) R. Okuda, J. Org. Chem. 24 (1959) 1008

c) J. Turner, J. Org. Chem. 48 (1983) 3401

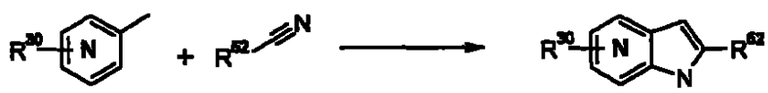


24 25

5) a) M. Davis et al., Tetrahedron 48 (1992) 939

b) C. Martin et al., Tetrahedron Lett. 30 (1989) 935

c) S. Ball et al., J. Organomet. Chem. 550 (1998) 457



26 27 28

Depending on the substituents in the starting materials, in certain azaindole syntheses mixtures of positional isomers may be obtained which, however, can be separated by modern separation techniques like, for example, preparative HPLC.

Further, in order to obtain the desired substituents in the nucleus of the azaindole ring system in the formula I, the functional groups introduced into the ring system during the azaindole

synthesis can be chemically modified. For example, azaindoles carrying a hydrogen atom in the 2-position or the 3-position can also be obtained by saponification and subsequent decarboxylation of azaindoles carrying an ester group in the respective position. Carboxylic acid groups and acetic acid groups in the 2-position and the 3-position can be converted into their homologues by usual reactions for chain elongation of carboxylic acids. Halogen atoms can be introduced into the 2-position or the 3-position, for example by reacting the respective azaindolinone with a halogenating agent such as phosphorus pentachloride analogously to the method described by J. C. Powers, J. Org. Chem. 31 (1966) 2627. The starting azaindolinones for such a synthesis can be obtained from 2-aminoheteroaryl acetic acids. Starting azaindole derivatives for the preparation of compounds of the formula I carrying a halogen substituent in the 3-position can also be obtained according to procedures described in the literature like the following. For the fluorination of 1H-azaindole-2-carboxylic acid ethyl ester derivatives in the 3-position N-fluoro-2,4,6-trimethylpyridinium triflate is the reagent of choice (T. Umemoto, S. Fukami, G. Tomizawa, K. Harasawa, K. Kawada, K. Tomita J. Am. Chem. Soc. 112 (1990) 8563). Chlorination of 1H-azaindole-2-carboxylic acid ethyl ester derivatives in the 3-position by reaction with sulfuryl chloride in benzene yields 3-chloro-1H-azaindole-2-carboxylic acid ethyl ester (Chem. Abstr. 1962, 3441i - 3442b); the same result can obtained by means of NCS (D. Comins, M. Killpack, Tetrahedron Lett. 33 (1989) 4337; M. Brennan, K. Erickson, F. Szmlac, M. Tansey, J. Thornton, Heterocycles 24 (1986) 2879). Bromination of 1H-azaindole-2-carboxylic acid ethyl ester derivatives in the 3-position can be achieved by reaction with NBS (M. Tani, H. Ikegami, M. Tashiro, T. Hiura, H. Tsukioka, Heterocycles 34 (1992) 2349). Analogously to the procedures described above NIS can be used efficiently for the iodination in the of 1H-azaindole-2-carboxylic acid ethyl ester derivatives in the 3-position. Furthermore the iodination of 1H-azaindole-2-carboxylic acid ethyl ester derivatives in the 3-position the use of iodine is efficient (T. Sakamoto, T. Nagano, Y. Kondo, H. Yamanaka Chem. Pharm. Bull. 36 (1988) 2248).

Especially the groups present in the azaindole ring system can be modified by a variety of reactions and thus the desired residues R^{3a} and R^{3b} can be obtained. For example, nitro groups can be reduced to amino group with various reducing agents, such as sulfides, dithionites, complex hydrides or by catalytic hydrogenation. A reduction of a nitro group may also be carried out at a later stage of the synthesis of a compound of the formula I, and a reduction of a nitro group to an amino group may also occur simultaneously with a reaction performed on another functional group, for example when reacting a group like a cyano group with

hydrogen sulfide or when hydrogenating a group. In order to introduce or derive the residues R^{3a} and R^{30}, amino groups can then be modified according to standard procedures for alkylation, for example by reaction with (substituted) alkyl halogenides or by reductive amination of carbonyl compounds, according to standard procedures for acylation, for example by reaction with activated carboxylic acid derivatives such as acid chlorides, anhydrides, activated esters or others or by reaction with carboxylic acids in the presence of an activating agent, or according to standard procedures for sulfonylation, for example by reaction with sulfonyl chlorides. Carboxylic acids, carboxylic acid chlorides or carboxylic acid esters can be introduced by procedures described by F. Santangelo, C. Casagrande, G. Norcini, F. Gerli, Synth. Commun. 23 (1993) 2717; P. Beswick, C. Greenwood, T. Mowlem, G. Nechvatal, D. Widdowson, Tetrahedron 44 (1988) 7325; V. Collot, M. Schmitt, P. Marwah, J. Bourguignon, Heterocylces 51 (1999) 2823. Halogens or hydroxy groups – via the triflate or nonaflate – or primary amines - via its diazonium salt – or after interconversion to the corresponding stannane, or boronic acid - present in the azaindole structure can be converted into a variety of other functional groups like for example –CN, $-CF_3$, ethers, acids, esters, amides, amines, alkyl- or aryl groups mediated by means of transition metals, namely palladium or nickel catalysts or copper salts and reagents for example referred to below (F. Diederich, P. Stang, Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions, Wiley-VCH, 1998; or M. Beller, C. Bolm, Transition Metals for Organic Synthesis, Wiley-VCH, 1998; J. Tsuji, Palladium Reagents and Catalysts, Wiley, 1996; J. Hartwig, Angew. Chem. 110 (1998) 2154; B. Yang, S. Buchwald, J. Organomet. Chem. 576 (1999) 125; T. Sakamoto, K. Ohsawa, J. Chem. Soc. Perkin Trans I, (1999), 2323; D. Nichols, S. Frescas, D. Marona-Lewicka, X. Huang, B. Roth, G. Gudelsky, J. Nash, J. Med. Chem, 37 (1994), 4347; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, Tetrahedron Lett., 39 (1998) 2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, Tetrahedron Lett. 39 (1998) 2933; V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, The Stille Reaction, Wiley, 1994; A. Klaspars, X. Huang, S. Buchwald, J. Am. Chem. Soc. 124 (2002) 7421; F. Kwong, A. Klapars, S. Buchwald, Org. Lett. 4 (2002) 581; M Wolter, G. Nordmann, G. Job, S. Buchwald, 4 (2002) 973)

Ester groups present in the azaindole nucleus can be hydrolyzed to the corresponding carboxylic acids, which after activation can then be reacted with amines or alcohols under standard conditions. Furthermore these ester or acid groups can be reduced to the corresponding alcohols by many standard procedures. Ether groups present at the azaindole nucleus, for example benzyloxy groups or other easily cleavable ether groups, can be cleaved

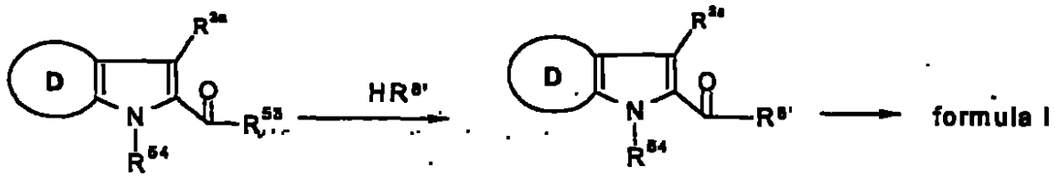
to give hydroxy groups which then can be reacted with a variety of agents, for example etherification agents or activating agents allowing replacement of the hydroxy group by other groups. Sulfur-containing groups can be reacted analogously.

During the course of the synthesis in order to modify the groups R^{54} or $R^{8'}$ attached to the azaindole ring system by application of parallel synthesis methodology, beside a variety of reactions, the palladium or copper salt catalysis can be extremely useful. Such reactions are described for example in F. Diederich, P. Stang, Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions, Wiley-VCH, 1998; or M. Beller, C. Bolm, Transition Metals for Organic Synthesis, Wiley-VCH, 1998; J. Tsuji, Palladium Reagents and Catalysts, Wiley, 1996; J. Hartwig, Angew. Chem. 110 (1998), 2154; B. Yang, S. Buchwald, J. Organomet. Chem. 576 (1999) 125; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, Tetrahedron Lett. 39 (1998) 2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, Tetrahedron Lett. 39 (1998) 2933; J. Wolfe, H. Tomori, J. Sadight, J. Yin, S. Buchwald, J. Org. Chem. 65 (2000) 1158; V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, The Stille Reaction, Wiley, 1994; A. Klaspars, X. Huang, S. Buchwald, J. Am. Chem. Soc. 124 (2002) 7421; F. Kwong, A. Klapars, S. Buchwald, Org. Lett. 4 (2002) 581; M Wolter, G. Nordmann, G. Job, S. Buchwald, 4 (2002) 973).

The previously-mentioned reactions for the conversion of functional groups are furthermore, in general, extensively described in textbooks of organic chemistry like M. Smith, J. March, March's Advanced Organic Chemistry, Wiley-VCH, 2001 and in treatises like Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany, or "Organic Reactions", John Wiley & Sons, New York, or R. C. Larock, " Comprehensive Organic Transformations", Wiley-VCH, 2nd ed (1999), B. Trost, I. Fleming (eds.) Comprehensive Organic Synthesis, Pergamon,1991; A. Katritzky, C. Rees, E. Scriven Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Elsevier Science, 1996) in which details on the reactions and primary source literature can be found. Due to the fact that in the present case the functional groups are attached to an azaindole system it may in certain cases become necessary to specifically adapt reaction conditions or to choose specific reagents from a variety of reagents that can in principle be employed in a conversion reaction, or otherwise to take specific measures for achieving a desired conversion, for example to use protecting group techniques. However, finding out suitable reaction variants and reaction conditions in such cases does not cause any problems for one skilled in the art.

The structural elements present in the residues in the 1-position of the azaindole ring in the compounds of the formula I and in the $COR^{8'}$ group present in the 2-position and/or in the 3-position of the azaindole ring can be introduced into the starting azaindole derivative obtainable as outlined above by consecutive reaction steps using synthesis methodologies like those outlined below using procedures which per se are well known to one skilled in the art.

The residues $R^{8'}$ that can be introduced in formula 29, for example, by condensing a corresponding carboxylic acid of the formula 29 with a compound of the formula $HR^{8'}$, i. e. with an amine of the formula $HN(R^{1'})R^{2'}$–V-G-M to give a compound of the formula 30. The compound of the formula 30 thus obtained can already contain the desired final groups, i. e. the groups $R^{8'}$ and R^{54} can be the groups $-N(R^1)R^2$–V-G-M and R^0-Q- as defined in the formula I, or optionally in the compound of the formula 30 thus obtained subsequently the residue or the residues $R^{8'}$ and the residue R^{54} are converted into the residues $-N(R^1)R^2$–V-G-M and R^0-Q-, respectively, to give the desired compound of the formula I.



29 30

Thus, the residues $R^{8'}$ and the residues $R^{1'}$ and $R^{2'}$–V-G-M contained therein can have the denotations of R^1 and R^2–V-G-M, respectively, given above or in addition in the residues $R^{1'}$ and $R^{2'}$–V-G-M functional groups can also be present in the form of groups that can subsequently be transformed into the final groups R^1 and R^2–V-G-M, i. e. functional groups can be present in the form of precursor groups or of derivatives, for example in protected form. In the course of the preparation of the compounds of the formula I it can generally be advantageous or necessary to introduce functional groups which reduce or prevent undesired reactions or side reactions in the respective synthesis step, in the form of precursor groups which are later converted into the desired functional groups, or to temporarily block functional groups by a protective group strategy suited to the synthesis problem. Such strategies are well known to those skilled in the art (see, for example, Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1991, or P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme 1994). As examples of precursor groups cyano groups and nitro groups may be mentioned. The cyano groups can in a

later step be transformed into carboxylic acid derivatives or by reduction into aminomethyl groups, or the nitro groups which may be transformed by reduction like catalytic hydrogenation into amino groups. Protective groups can also have the meaning of a solid phase, and cleavage from the solid phase stands for the removal of the protective group. The use of such techniques is known to those skilled in the art (Burgess K (Ed.) Solid Phase Organic Synthesis ,New York: Wiley, 2000). For example, a phenolic hydroxy group can be attached to a trityl-polystyrene resin, which serves as a protecting group, and the molecule is cleaved from this resin by treatment with TFA at a later stage of the synthesis.

The residue R^{54} in the compounds of the formulae 29 and 30 can denote the group -Q-R^9 as defined above which finally is to be present in the desired target molecule of the formula I, or it can denote a group which can subsequently be transformed into the group -Q-R^9, for example a precursor group or a derivative of the group -Q-R^9 in which functional groups are present in protected form, or R^{54} can denote a hydrogen atom or a protective group for the nitrogen atom of the azaindole ring. Similarly, the residues R^{3a} and R^{3b} in the formulae 29 and 30 have the corresponding definitions of R^3 in formula I as defined above, however, for the synthesis of the compounds of the formula I these residues, too, can in principle be present at the stage of the condensation of a compound of the formula 29 with a compound of the formula $HR^{8'}$ giving a compound of the formula 30 in the form of precursor groups or in protected form.

The residues R^{53} in the compounds of the formula 29 which can be identical or different, can be, for example, hydroxy or (C_1-C_4)-alkoxy, i. e., the groups COR^{53} present in the compounds of the formula 29 can be, for example, the free carboxylic acids or esters thereof like alkyl esters as can be the groups $COR^{8'}$ in the compounds of the formula I. The groups COR^{53} can also be any other activated derivative of a carboxylic acid which allows amide formation, ester formation or thioester formation with a compound of the formula $HR^{8'}$. The group COR^{53} can be, for example, an acid chloride, an activated ester like a substituted phenyl ester, an azolide like an imidazolide, an azide or a mixed anhydride, for example a mixed anhydride with a carbonic acid ester or with a sulfonic acid, which derivatives can all be prepared from the carboxylic acid by standard procedures and can be reacted with an amine, an alcohol or a mercaptan of the formula $HR^{8'}$ under standard conditions. A carboxylic acid group COOH representing COR^{53} in a compound of the formula 29 can be obtained, for example, from an

ester group introduced into the azaindole system during an azaindole synthesis by standard hydrolysis procedures.

Compounds of the formula I in which a group COR^8 is an ester group can also be prepared from compounds of the formula 29 in which COR^{53} is a carboxylic acid group by common esterification reactions like, for example, reacting the acid with an alcohol under acid catalysis, or alkylation of a salt of the carboxylic acid with an electrophile like an alkyl halogenide, or by transesterification from another ester. Compounds of the formula I in which a group COR^8 is an amide group can be prepared from amines and compounds of the formula 29 in which COR^{53} is a carboxylic acid group or an ester thereof by common amination reactions. Especially for the preparation of amides the compounds of the formula 29 in which COR^{53} is a carboxylic acid group can be condensed under standard conditions with compounds of the formula HR^8 which are amines by means of common coupling reagents used in peptide synthesis. Such coupling reagents are, for example, carbodiimides like dicyclohexylcarbodiimide (DCC) or diisopropylcarbodiimide, carbonyldiazoles like carbonyldiimidazole (CDI) and similar reagents, propylphosphonic anhydride, O-((cyano-(ethoxycarbonyl)-methylene)amino)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TOTU), diethylphosphoryl cyanide (DEPC) or bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphoryl chloride (BOP-Cl) and many others.

If the residue $-Q-R^0$ present in an azaindole of the formula I or the residue R^{54} present in an azaindole of the formula 29, or a residue in which functional groups within the residue $-Q-R^0$ or R^{54} are present in protected form or in the form of a precursor group, have not already been introduced during a preceding step, for example during a synthesis of the azaindole nucleus, these residues can, for example, be introduced into the 1-position of the azaindole system by conventional literature procedures well known to one skilled in the art for N-alkylation, reductive amination, N-arylation, N-acylation or N-sulfonylation of ring nitrogen atoms of heterocycles. The starting azaindole derivative that is to be employed in such a reaction carries a hydrogen atom in the 1-position. N-Alkylation of a ring nitrogen atom can, for example, be performed under standard conditions, preferably in the presence of a base, using an alkylating compound of the formula $LG-Q-R^0$ or of the formula $R^{54}-LG$, wherein the atom in the group Q or in the group R^{54} bonded to the group LG in this case is an aliphatic carbon atom of an alkyl moiety and LG is a leaving group, for example halogen like chlorine, bromine or iodine, or a sulfonyloxy group like tosyloxy, mesyloxy or trifluormethylsulfonyloxy. LG may, for example,

also be a hydroxy group which, in order to achieve the alkylation reaction, is activated by a conventional activating agent. For the preparation of compounds in which A is a direct linkage and an aromatic group is directly bonded to the 1-position of the azaindole system, conventional arylation procedures can be used. For example aryl fluorides like alkyl fluorobonzoates or 4-fluorophenyl methyl sulfones can be employed as arylating agents. Such processes are described, for example, By S. Stabler, Jahangir, Synth. Commun. 24 (1994) 123; I. Khanna, R. Weier, Y. Yu, X. Xu. F. Koszyk, J. Med. Chem. 40 (1997) 1634. Alternatively a wide variety of substituted aryl iodides, aryl bromides or aryl triflates can serve as arylating agents at the 1-position of the azaindole system in a copper salt or palladium mediated reaction according to R. Sarges, H. Howard, K. Koe, A. Weissmann, J. Med. Chem, 32 (1989) 437; P. Unarigst, D. Connor, R. Stabler, R. Weikert, J. Heterocycl. Chem, 24 (1987) 811; G. Tokmakov, I. Grandberg, Tetrahedron 51 (1995) 2091; D. Old, M. Harris, S. Buchwald, Org. Lett. 2 (2000) 1403, G. Mann, J. Hartwig, M. Driver, C. Fernandez-Rivas, J. Am. Chem. Soc. 120 (1998) 827; J. Hartwig, M. Kawatsura, S. Hauk, K. Shaughnessy, L. J. Org. Chem. 64 (1999) 5575. Moreover such arylations can also be accomplished by reaction of a wide range of substituted aryl boronic acids as demonstrated for example by W. Mederski; M. Lefort, M. Germann, D. Kux, Tetrahedron 55 (1999) 12757.

In the course of the synthesis the employment of microwave assistance for speeding-up, facilitating or enabling reactions may be beneficial or even required in many cases. Some reactions are for example described by J. L. Krstenansky, I. Cotteril, Curr: Opin. Drug. Disc. & Development, 4(2000), 454; P. Lidstrom, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman, Tetrahedron, 57(2001), 9225; M. Larhed, A. Hallberg, Drug Discovery Today, 8 (2001) 406; S. Caddick, Tetrahedron, 51 (1995) 10403.

Preferred methods include, but are not limited to those described in the examples.
The compounds of the present invention are serine protease inhibitors, which inhibit the activity of the blood coagulation enzyme factors Xa and/or factor VIIa. In particular, they are highly active inhibitors of factor Xa. They are specific serine protease inhibitors inasmuch as they do not substantially inhibit the activity of other proteases whose inhibition is not desired. The activity of the compounds of the formula I can be determined, for example, in the assays described below or in other assays known to those skilled in the art. With respect to factor Xa inhibition, a preferred embodiment of the invention comprises compounds which have a Ki <

1 mM for factor Xa inhibition as determined in the assay described below, with or without concomitant factor VIIa inhibition, and which preferably do not substantially inhibit the activity of other proteases involved in coagulation and fibrinolysis whose inhibition is not desired (using the same concentration of the inhibitor). The compounds of the invention inhibit factor Xa catalytic activity either directly, within the prothrombinase complex or as a soluble subunit, or indirectly, by inhibiting the assembly of factor Xa into the prothrombinase complex.

As inhibitors of factor Xa and/or factor VIIa the compounds of the formula I and their physiologically tolerable salts and their prodrugs are generally suitable for the therapy and prophylaxis of conditions in which the activity of factor Xa and/or factor VIIa plays a role or has an undesired extent, or which can favorably be influenced by inhibiting factor Xa and/or factor VIIa or decreasing their activities, or for the prevention, alleviation or cure of which an inhibition of factor Xa and/or factor VIIa or a decrease in their activity is desired by the physician. As inhibition of factor Xa and/or factor VIIa influences blood coagulation and fibrinolysis, the compounds of the formula I and their physiologically tolerable salts and their prodrugs are generally suitable for reducing blood clotting, or for the therapy and prophylaxis of conditions in which the activity of the blood coagulation system plays a role or has an undesired extent, or which can favorably be influenced by reducing blood clotting, or for the prevention, alleviation or cure of which a decreased activity of the blood coagulation system is desired by the physician. A specific subject of the present invention thus are the reduction or inhibition of unwanted blood clotting, in particular in an individual, by administering an effective amount of a compound I or a physiologically tolerable salt or a prodrug thereof, as well as pharmaceutical preparations therefor.

The present invention also relates to the compounds of the formula I and/or their physiologically tolerable salts and/or their prodrugs for use as pharmaceuticals (or medicaments), to the use of the compounds of the formula I and/or their physiologically tolerable salts and/or their prodrugs for the production of pharmaceuticals for inhibition of factor Xa and/or factor VIIa or for influencing blood coagulation, inflammatory response or fibrinolysis or for the therapy or prophylaxis of the diseases mentioned above or below, for example for the production of pharmaceuticals for the therapy and prophylaxis of cardiovascular disorders, thromboembolic diseases or restenoses. The invention also relates to

the use of the compounds of the formula I and/or their physiologically tolerable salts and/or their prodrugs for the inhibition of factor Xa and/or factor VIIa or for influencing blood coagulation or fibrinolysis or for the therapy or prophylaxis of the diseases mentioned above or below, for example for use in the therapy and prophylaxis of cardiovascular disorders, thromboembolic diseases or restenoses, and to methods of treatment aiming at such purposes including methods for said therapies and prophylaxis. The present invention also relates to pharmaceutical preparations (or pharmaceutical compositions) which contain an effective amount of at least one compound of the formula I and/or its physiologically tolerable salts and/or its prodrugs in addition to a customary pharmaceutically acceptable carrier, i. e. one or more pharmaceutically acceptable carrier substances or excipients and/or auxiliary substances or additives.

The invention also relates to the treatment of disease states such as abnormal thrombus formation, acute myocardial infarction, unstable angina, thromboembolism, acute vessel closure associated with thrombolytic therapy or percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), transient ischemic attacks, stroke, intermittent claudication or bypass grafting of the coronary or peripheral arteries, vessel luminal narrowing, restenosis post coronary or venous angioplasty, maintenance of vascular access patency in long-term hemodialysis patients, pathologic thrombus formation occurring in the veins of the lower extremities following abdominal, knee or hip surgery, pathologic thrombus formation occurring in the veins of the lower extremities following abdominal, knee and hip surgery, a risk of pulmonary thromboembolism, or disseminated systemic intravascular coagulatopathy occurring in vascular systems during septic shock, certain viral infections or cancer.
The compounds of the present invention can also be used to reduce an inflammatory response. Examples of specific disorders for the treatment or prophylaxis of which the compounds of the formula I can be used are coronary heart disease, myocardial infarction, angina pectoris, vascular restenosis, for example restenosis following angioplasty like PTCA, adult respiratory distress syndrome, multi-organ failure and disseminated intravascular clotting disorder. Examples of related complications associated with surgery are thromboses like deep vein and proximal vein thrombosis, which can occur following surgery.

The compounds of the formula I and their physiologically tolerable salts and their prodrugs can be administered to animals, preferably to mammals, and in particular to humans as

pharmaceuticals for therapy or prophylaxis. They can be administered on their own, or in mixtures with one another or in the form of pharmaceutical preparations, which permit enteral or parenteral administration.

The pharmaceuticals can be administered orally, for example in the form of pills, tablets, lacquered tablets, coated tablets, granules, hard and soft gelatin capsules, solutions, syrups, emulsions, suspensions or aerosol mixtures. Administration, however, can also be carried out rectally, for example in the form of suppositories, or parenterally, for example intravenously, intramuscularly or subcutaneously, in the form of injection solutions or infusion solutions, microcapsules, implants or rods, or percutaneously or topically, for example in the form of ointments, solutions or tinctures, or in other ways, for example in the form of aerosols or nasal sprays.

The pharmaceutical preparations according to the invention are prepared in a manner known per se and familiar to one skilled in the art, pharmaceutically acceptable inert inorganic and/or organic carriers being used in addition to the compound(s) of the formula I and/or its (their) physiologically tolerable salts and/or its (their) prodrugs. For the production of pills, tablets, coated tablets and hard gelatin capsules it is possible to use, for example, lactose, cornstarch or derivatives thereof, talc, stearic acid or its salts, etc. Carriers for soft gelatin capsules and suppositories are, for example, fats, waxes, semisolid and liquid polyols, natural or hardened oils, etc. Suitable carriers for the production of solutions, for example injection solutions, or of emulsions or syrups are, for example, water, saline, alcohols, glycerol, polyols, sucrose, invert sugar, glucose, vegetable oils, etc. Suitable carriers for microcapsules, implants or rods are, for example, copolymers of glycolic acid and lactic acid. The pharmaceutical preparations normally contain about 0.5 % to 90 % by weight of the compounds of the formula I and/or their physiologically tolerable salts and/or their prodrugs. The amount of the active ingredient of the formula I and/or its physiologically tolerable salts and/or its prodrugs in the pharmaceutical preparations normally is from about 0.5 mg to about 1000 mg, preferably from about 1 mg to about 500 mg.

In addition to the active ingredients of the formula I and/or their physiologically acceptable salts and/or prodrugs and to carrier substances, the pharmaceutical preparations can contain additives such as, for example, fillers, disintegrants, binders, lubricants, wetting agents, stabilizers, emulsifiers, preservatives, sweeteners, colorants, flavorings, aromatizers, thickeners, diluents, buffer substances, solvents, solubilizers, agents for achieving a depot effect, salts for altering the osmotic pressure, coating agents or antioxidants. They can also

contain two or more compounds of the formula I, and/or their physiologically tolerable salts and/or their prodrugs. In case a pharmaceutical preparation contains two or more compounds of the formula I, the selection of the individual compounds can aim at a specific overall pharmacological profile of the pharmaceutical preparation. For example, a highly potent compound with a shorter duration of action may be combined with a long-acting compound of lower potency. The flexibility permitted with respect to the choice of substituents in the compounds of the formula I allows a great deal of control over the biological and physico-chemical properties of the compounds and thus allows the selection of such desired compounds. Furthermore, in addition to at least one compound of the formula I and/or a physiologically tolerable salt and/or its prodrug, the pharmaceutical preparations can also contain one or more other therapeutically or prophylactically active ingredients.

When using the compounds of the formula I the dose can vary within wide limits and, as is customary and is known to the physician, is to be suited to the individual conditions in each individual case. It depends, for example, on the specific compound employed, on the nature and severity of the disease to be treated, on the mode and the schedule of administration, or on whether an acute or chronic condition is treated or whether prophylaxis is carried out. An appropriate dosage can be established using clinical approaches well known in the medical art. In general, the daily dose for achieving the desired results in an adult weighing about 75 kg is from 0.01 mg/kg to 100 mg/kg, preferably from 0.1 mg/kg to 50 mg/kg, in particular from 0.1 mg/kg to 10 mg/kg, (in each case in mg per kg of body weight). The daily dose can be divided, in particular in the case of the administration of relatively large amounts, into several, for example 2, 3 or 4, part administrations. As usual, depending on individual behavior it may be necessary to deviate upwards or downwards from the daily dose indicated.

A compound of the formula I can also advantageously be used as an anticoagulant outside an individual. For example, an effective amount of a compound of the invention can be contacted with a freshly drawn blood sample to prevent coagulation of the blood sample. Further, a compound of the formula I or its salts can be used for diagnostic purposes, for example in in vitro diagnoses, and as an auxiliary in biochemical investigations. For example, a compound of the formula I can be used in an assay to identify the presence of factor Xa and/or factor VIIa or to isolate factor Xa and/or factor VIIa in a substantially purified form. A compound of the invention can be labeled with, for example, a radioisotope, and the labeled compound bound to factor Xa and/or factor VIIa is then detected using a routine method useful for detecting the

particular label. Thus, a compound of the formula I or a salt thereof can be used as a probe to detect the location or amount of factor Xa and/or factor VIIa activity in vivo, in vitro or ex vivo.

Furthermore, the compounds of the formula I can be used as synthesis intermediates for the preparation of other compounds, in particular of other pharmaceutical active ingredients, which are obtainable from the compounds of the formula I, for example by introduction of substituents or modification of functional groups.

The general synthetic sequences for preparing the compounds useful in the present invention our outlined in the examples given below. Both an explanation of, and the actual procedure for, the various aspects of the present invention are described where appropriate. The following examples are intended to be merely illustrative of the present invention, and not limiting thereof in either scope or spirit. Those with skill in the art will readily understand that known variations of the conditions and processes described in the examples can be used to synthesize the compounds of the present invention.

It is understood that changes that do not substantially affect the activity of the various embodiments of this invention are included within the invention disclosed herein. Thus, the following examples are intended to illustrate but not limit the present invention.

Examples

When in the final step of the synthesis of a compound an acid such as trifluoroacetic acid or acetic acid was used, for example when trifluoroacetic acid was employed to remove a tBu group or when a compound was purified by chromatography using an eluent which contained such an acid, in some cases, depending on the work-up procedure, for example the details of a freeze-drying process, the compound was obtained partially or completely in the form of a salt of the acid used, for example in the form of the acetic acid salt or trifluoroacetic acid salt or hydrochloric acid salt.

Abbreviations used:

tert-Butyl	tBu
2,2'-bis(diphenylphoshino-1,1'-binaphthyl	Binap
Bis-(oxo-3-oxazolidinyl)-phosphoryl chloride	BOP-Cl
dibenzylidenacetone	dba
Dichloromethane	DCM

Dicyclohexyl-carbodiimide	DCC
Diethylphosphoryl cyanide	DEPC
4-Dimethyaminopyridine	DMAP
N,N-Dimethylformamide	DMF
Dimethylsulfoxide	DMSO
1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene	DPPF
O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphate	HATU
N-Bromosuccinimide	NBS
N-Chlorosuccinimide	NCS
N-Iodosuccinimide	NIS
N-Ethylmorpholine	NEM
Methanol	MeOH
Room temperature 20 °C to 25 °C	RT
Saturated	sat.
Tetrahydrofuran	THF
Trifluoroacetic acid	TFA
O-((Ethoxycarbonyl)cyanomethyleneamino)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate	TOTU

Example 1: 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

(i) 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridine-2-carboxylic acid methyl ester

0.495 g (1.64 mmol) of 1-benzenesulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2-carboxylic acid was dissolved in 5 ml of methanol and 3 ml of 2N aqueous sodium hydroxide. The reaction was stirred at 40°C for 8 h. The solvent was removed under reduced pressure. Residual volatiles were removed by twice codistilling with toluene. The residue was suspended in methanolic hydrochloric acid and stirred for 16h at RT. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate and washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution, and saturated aqueous sodium chloride solution. The organic phase was dried with sodium sulfate, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Yield 0.201 g. MS (Cl+): m/e = 177 ($M+H^+$).

(ii) 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2- carboxylic

acid

0.195 g (1.1 mmol) of 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2-carboxylic acid methyl ester was dissolved in 4 ml of DMF and 48.7mg (1.2 mmol) of sodium hydride (60% in mineral oil) was added. The reaction was stirred at RT for 20 min, cooled to –78°C then 324 mg (1.2 mmol) of 3-bromomethyl-5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazole [prepared by adopting a procedure described by Ewing, William R.; Becker, Michael R.; Choi-Sledeski, Yong Mi; Pauls, Heinz W.; He, Wei; Condon, Stephen M.; Davis, Roderick S.; Hanney, Barbara A.; Spada, Alfred P.; Burns, Christopher J.; Jiang, John Z.; Li, Aiwen; Myers, Michael R.; Lau, Wan F.; Poli, Gregory B; PCT Int. Appl. (2001) 460 pp. WO 0107436 A2] was added. The reaction was allowed to warm to RT overnight. 0.3 ml of 2N aqueous sodium hydroxide was added and the reaction was stirred at RT for 24 h. The product was purified by preparative RP-HPLC eluting with a gradient of 0-100% acetonitrile in water (+0.01% trifluoroacetic acid). After lyophilization the product was obtained as a solid.

Yield 280 mg. MS (TOF MS ES+): m/e = 359 (M^+).

(iii) (1-Isopropyl-piperidin-4-yl)-carbamic acid tert-butyl ester

To a solution of 5.0 g Piperidin-4-yl-carbamic acid tert-butyl ester in 15 ml methanol, 7.34 ml acetone, 3.14 g $Na(CN)BH_3$ and 0.3 ml acetic acid were added. After stirring for 16 h at RT the solvent was removed under reduced pressure and the residue was partitioned between 30 ml of water and 30 ml of ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated Na_2CO_3 solution, water and then dried over Na_2SO_4. Following filtration, the solvent was removed under reduced pressure to yields a white solid. Yield: 4.8g MS (ES^+): m/e= 243.

(iv) 1-Isopropyl-piperidin-4-ylamine

To 4.8 g (1-Isopropyl-piperidin-4-yl)-carbamic acid tert-butyl ester in 15 ml methanol, 20 ml methanolic hydrochloric acid (8M) were added and the mixture was stirred for 16 h. Removal of the solvent under reduced pressure yielded a white solid, which was coevaporated twice with 20 ml toluene. The product was obtained as its hydrochloride. Yield: 5.42 gMS (ES^+): m/e= 143.

(v) 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2- carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

0.135 g (0.4 mmol) of 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2- carboxylic acid, 0.432 g (3.8 mmol) of NEM and 135 mg (0.4 mmol) of TOTU were dissolved in 3 ml of DMF and stirred at RT for 20 min. 89 mg (0.4 mmol) of 1-Isopropyl-piperidin-4-ylamine dihydrochloride salt was added to the reaction solution and stirred at RT

for 4 h. The product was purified by preparative RP-HPLC eluting with a gradient of 0-100% acetonitrile in water (+0.01% trifluoroacetic acid). After lyophilization the product was obtained as a solid.

Yield: 156 mg MS (TOF MS ES+): m/e =484 (M^+).

Example 2: 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxylic acid methyl ester

(i) 6-Amino-nicotinic acid methyl ester

To a solution of 10 g 6-Amino-nicotinic acid in 100 ml MeOH, 0.8 ml concentrated H_2SO_4 were added and the mixture was heated to 60 °C for 12 h. Then the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. After addition of 50 ml ice water the mixture was brought to pH 8 by addition of K_2CO_3. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3x100 ml) and the combined organic layers were dried over $MgSO_4$. Removal of the solvent yielded 5.5 g of the desired product which was subjected to the following reaction without further purification.

Yield: 5.5 g.

(ii) 6-Amino-5-iodo-nicotinic acid methyl ester

To 5 g 6-Amino-nicotinic acid methyl ester and 16.2 g Bis(pyridine)iodonium(I) tetrafluoroborate in 250 ml DCM, 7.6 ml Trifluoromethanesulfonic acid were added dropwise at 0°C. The mixture was stirred for 24 h at RT. Then additional 3.2 g Bis(pyridine)iodonium(I) tetrafluoroborate and 1.5 ml Trifluoromethanesulfonic acid were added. After stirring for 2 h at RT the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and then taken-up with concentrated aqueous Na_2SO_3 solution and brought to pH 8 with concentrated aqueous ammonia. The mixture was extracted with ethyl acetate (2x150 ml). The combined organic layers were washed with brine and then dried over $MgSO_4$. After filtration the solvent was removed under reduced pressure and the residue was codestilled with 100 ml toluene. Yield: 9.6 g.

(iii) 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridine-2,5-dicarboxylic acid 5-methyl ester

A solution of 5.6 g 6-Amino-5-iodo-nicotinic acid methyl ester, 5.3 g 2-Oxo-propionic acid, 11.1 g NEt_3, 4.2 g Triphenylphosphine and 1.1 g $Pd(OAc)_2$ in 100 ml DMF was heated under argon to 100°C. After 10 h the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was strirred with 250 ml water for 1 h. The precipitated product was collected by

filtration and washed with water. The crude product was subjected to the next reaction step without further purification. Yield: 10 g.

(iv) 2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxylic acid methyl ester

To a solution of 9.5 g 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridine-2,5-dicarboxylic acid 5-methyl ester in 120 ml DMF and 23.9 ml NEt_3, 9.2 g 1-Isopropyl-piperidin-4-ylamine hydrochloride and 11 g BOP-Cl were added at RT and the mixture was stirred for 3 h. After addition of 20 ml of water the reaction mixture was extracted with ethyl acetate (3x150 ml). The combined organic layers were washed with brine (1x50 ml) and then dried over $MgSO_4$. After filtration the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by chromatography on silica gel eluting with EtOAc/MeOH 9:7 -> EtOAc/MeOH/NH3(aq.) 6:4:0.04. The fractions containing the product were evaporated and codestilled with toluene. Yield: 7.2 g.

(v) 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxylic acid methyl ester

To a solution of 1.2 g 2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-pyrrolo[2;3-b]pyridine-5-carboxylic acid methyl ester in 20 ml DMF, 91 mg sodium hydride (95%) were added at 0°C. Then the reaction mixture was warmed to RT and stirred for 30 min. After cooling again to 0°C, 967 mg 3-Bromomethyl-5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazole [prepared by adopting a procedure described by Ewing, William R.; Becker, Michael R.; Choi-Sledeski, Yong Mi; Pauls, Heinz W.; He, Wei; Condon, Stephen M.; Davis, Roderick S.; Hanney, Barbara A.; Spada, Alfred P.; Burns, Christopher J.; Jiang, John Z.; Li, Aiwen; Myers, Michael R.; Lau, Wan F.; Poli, Gregory B; PCT Int. Appl. (2001), 460 pp. WO 0107436 A2] were added and the mixture was stirred for 2 h at RT. Then 50 ml of water were added and the precipitate was collected by filtration to yield 630 mg pure product. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue purified by preparative RP-HPLC eluting with a gradient of 0-100% acetonitrile in water (+0.01% trifluoroacetic acid). After lyophilization further 371 mg of product were obtained as a solid.

Yield: 1.0 g MS (ES^+): m/e = 542, chloro pattern.

Example 3: 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxylic acid

To a solution of 630 mg of 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxylic acid methyl ester in 60 ml

MeOH, 8.7 ml of a 1M aqueous NaOH solution were added. The reaction mixture was heated to 60°C for 3 h. After cooling to RT 8.8 ml of a 1M aqueous HCl were added and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was stirred with water/MeCN 2:1 and the precipitated product was collected by filtration.

Yield: 276 mg MS (ES+): m/e= 528, chloro pattern.

Example 4: 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2,5-dicarboxylic acid 5-amide 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide]

To a solution of 100 mg 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxylic acid in 1 ml DMF, 62 mg TOTU, 0.2 ml DIPEA and 10 mg NH_4Cl were added at RT and stirred for 16 h. Then the sovent was removed under reduced pressure and the crude material purified by preparative HPLC (C18 reverse phase column, elution with a H_2O/MeCN gradient with 0.1% TFA). The fractions containing the product were evaporated and lyophilized to yield a white solid. The product was obtained as its trifluoroacetate salt. Yield: 16 mg MS (ES+): m/e= 527, chloro pattern.

Example 5: 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

(i) 1H-Pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxylic acid

1.22 ml 2-oxo-propionic acid, 0.26 g palladium acetate and 3.20 ml triethylamine were added to a solution of 1.00 g 2-bromo-pyridin-3-yl amine and 1.21 g triphenyl-phosphine in 10 ml N,N-dimethylformamide. The reaction mixture was stirred for 4 hours at 100°C. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel with dichloromethane/ methanol as eluent. Yield: 260 mg MS(ES+): m/e=163.

1H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS): δ = 13.30 (s, 1H); 12.00 (s, 1H); 8.45 (d, 1H); 7.82 (d, 1H); 7.25 (dd, 1H); 7.14 (s, 1H).

(ii) 1H-Pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxylic acid methyl ester

A solution of 130 mg 1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxylic acid in 5 ml of a 8 N solution of hydrochloric acid in methanol was stirred at 60°C for 6 hours. Removal of the solvent under reduced pressure yielded a white solid, which was coevaporated twice with 5 ml toluene. The product was obtained as its hydrochloride. Yield: 150 mg MS(ES+): m/e=177.

1H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS): δ = 13.60 (s, 1H); 8.86 (d, 1H); 8.59 (d, 1H); 7.82 (dd, 1H); 7.41 (s, 1H); 3.99.(s, 3H).

(iii) 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2- carboxylic acid methyl ester

To a solution of 150 mg 1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxylic acid methyl ester in 2 ml N,N-dimethylformamide 20.4 mg sodium hydride (95%) were added at 0°C. After stirring at 0°C for 10 minutes 261 mg 3-bromoethyl-5-(5-chloror-thiophen-2-yl)-isoxazole were added. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 2 hours. After removing of the solvent under reduced pressure the residue was purified by chromatography on silica gel eluting with a dichloromethane/ methanol gradient.

Yield: 80 mg MS(ES+): m/e = 374, chloro pattern.

1H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS): δ = 8.54 (d, 1H); 8.13 (d, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.39 (dd, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.73 (s, 1H); 5.98 (s, 2H); 3.90.(s, 3H).

(iv) 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2- carboxylic acid

A solution of 75 mg 1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxylic acid methyl ester and 9.6 mg lithium hydroxide in a mixture of 3 ml tetrahydrofuran and 1 ml water was stirred for 2 hours at room temperature. After acidifying with 6 N hydrochloric acid to pH 2 the solvent of the mixture was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by chromatography on silica gel eluting with a ethyl acetate/ methanol gradient with 0.1% water.

Yield: 50 mg MS(ES+): m/e=360, chloro pattern.

1H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS): δ = 8.45 (d, 1H); 7.84 (d, 1H); 7.53 (d, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.15 (dd, 1H); 6.94 (s, 1H); 6.60 (s, 1H); 6.14 (s, 2H).

(v) 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2- carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

To a suspension of 50 mg 1-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2- carboxylic acid, 36 mg 1-isopropyl-piperidin-4-ylamine hydrochloride and 35 mg bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride in 1 ml dichloromethane, 77 µl triethylamine were added at room temperature and the mixture was stirred for 16 hours. After removing of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by preparative HPLC (C18 reverse phase column, elution with a water/ acetonitrile gradient with 0.1% trifluoroacetic acid). The fractions containing the product were evaporated and lyophilized to yield a white residue

which was partitioned between 5 ml aqueous 0.1 N sodium hydroxide solution and 5 ml ethyl acetate. The organic layer was washed with additional water and then dried over sodium sulphate. After filtration and removal of the solvent under reduced pressure, a white solid was obtained.

Yield: 10 mg MS(ES+): m/e = 484, chloro pattern.

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): δ = 8.53 (d, 1H); 8.46 (d, 1H); 8.03 (d, 1H); 7.57 (d, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.28 (dd, 1H); 7.26 (d, 1H); 6.65 (s, 1H); 5.93 (s, 2H); 3.75 (m, 1H); 2.80 (m, 2H); 2.70 (m, 1H); 2.17 (m, 2H); 1.80 (m, 2H); 1.53 (m, 2H); 0.96 (d. 6H)

Example 6: 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-5-carboxylic acid

(i) 5-Amino-6-bromo-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester

To a solution of 5.00 g 5-amino-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester in 75 ml of a 48% aqueous solution of hydrobromic acid, 3.39 ml of a 32% aqeous solution of hydrogen peroxide were added. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours, then additional 0.80 ml hydrogen peroxide solution were added. After stirring for 1 hour the reaction mixture was cooled down and brought to pH 8 by addition of concentrated aqueous ammonia. The mixture was extracted with 300 ml ethyl acetate. The aqueous layer was washed with additional ethyl acetate and then the combined organic phases were dried over sodium sulfate. After filtration the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by chromatography on silica gel eluting with a n-heptane/ ethyl-acetate gradient. Yield: 2.83 g

MS(ES+): m/e= 231.

1H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS): δ = 7.80 (d, 1H); 7.10 (d, 1H); 6.37 (s, 2H); 3.80 (s, 3H)

(ii) 1H-Pyrrolo[3,2-b]pyridine-2,5-dicarboxylic acid 5-methyl ester

The following compound was prepared in analogy to example 5 by using 5-amino-6-bromo-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester instead of 2-bromo-pyridin-3-ylamine.

MS(ES+): m/e= 221.

1H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS): δ = 11.80 (s, 1H); 7.89 (d, 1H); 7.84 (d, 1H); 6.93 (s, 1H); 3.88 (s, 3H).

(iii) 2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-5-carboxylic acid methyl ester

To a solution of 140 mg 1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2,5-dicarboxylic acid 5-methyl ester in 1.4 ml N,N-dimethylformamide and 0.35 ml triethylamine, 164 mg 1-isopropyl-piperidin-4-ylamine hydrochloride and 161 mg bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phophinic chloride were added at room temperature and the mixture was stirred for 1 hour. After removing of the solvent under reduced pressure the residue was purified by preparative HPLC (C18 reverse phase column, elution with a water/ acetonitrile gradient with 0.1% trifluoroacetic acid). The fractions containing the product were evaporated and lyophilized to yield a white solid. The product was obtained as its trifluoroacetate salt. Yield: 112 mg MS(ES+): m/e = 345.

1H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS): δ = 12.20 (s, 1H); 9.10 (s, 1H); 8.79 (d, 1H); 7.93 (m, 2H); 7.42 (s, 1H); 4.14 (m, 1H); 3.90 (s, 3H); 3.47 (m, 3H); 3.15 (m, 2H); 2.15 (m, 2H); 1.88 (m, 2H); 1.28 (d. 6H).

(iv) 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-5-carboxylic acid methyl ester

To a solution of 60 mg 2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-5-carboxylic acid methyl ester in 2 ml N,N-dimethylformamide, 4 mg sodium hydride (95%) were added at 0°C. After stirring at 0°C for 10 minutes 53 mg 3-bromomethyl-5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazole were added and the mixture was stirred for 2 hours at room temperature. After removing the solvent under reduced pressure the residue was purified by preparative HPLC (C18 reverse phase column, elution with a water/ acetonitrile gradient with 0.1% trifluoroacetic acid). The fractions containing the product were evaporated and lyophilized to yield a white solid. The product was obtained as its trifluoroacetate salt. Yield: 50 mg MS(ES+): m/e= 542, chloro pattern.

1H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS): δ = 8.93 (m, 2H); 8.25 (d, 1H); 8.04 (d, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.28 (d, 1H); 6.69 (s, 1H); 5.97 (s, 2H); 4.07 (m, 1H); 3.91 (s, 3H); 3.45 (m, 2H); 3.10 (m, 2H); 2.10 (m, 3H); 1.83 (m, 2H); 1.25 (d. 6H).

(v) 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-5-carboxylic acid

To a solution of 50 mg 1-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-5-carboxylic acid methyl ester in 2 ml THF and 1 ml water 3.6 mg lithium hydroxide were added and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Then the reaction mixture was acidified with 6 N hydrochloric acid to pH 3 and the solvent was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified

by preparative HPLC (C18 reverse phase column, elution with a water/ acetonitrile gradient with 0.1% trifluoroacetic acid). The fractions containing the product were evaporated and lyophilized to yield a white solid. The product was obtained as its trifluoroacetate salt.
Yield: 25 mg MS(ES+): m/e= 528, chloro pattern.
1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): δ = 13.00 (s, 1H); 8.90 (m, 2H); 8.23 (d, 1H); 8.03 (d, 1H); 7.56 (d, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.28 (d, 1H); 6.69 (s, 1H); 5.98 (s, 2H); 4.07 (m, 1H); 3.45 (m, 2H); 3.10 (m, 2H); 2.10 (m, 3H); 1.83 (m, 2H); 1.25 (d. 6H).

Example 7: 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

(i) 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-4-oxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxylic acid methyl ester

To a solution of 80 mg 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2- carboxylic acid methyl ester in 1 ml dichloromethane a solution of 52.8 mg 3-chloroperoxybenzoic acid (70%, wet with water) in 1 ml dichloromethane were added at 0°C. After stirring at 0°C for 1 hour the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 16 hours. The solution was washed with an aqueous 0.1 N solution of sodium hydroxide. The organic layer was washed with additional water and then dried over anhydrous sodium sulfate. After concentration under reduced pressure the residue was directly subjected to the subsequent reaction without further purification.
Yield: 100 mg MS(ES+): m/e=390, chloro pattern

(ii) 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxylic acid methyl ester

A solution of 100 mg 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-4-oxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxylic acid methyl ester in 5 ml acetic anhydride was heated for 4 hours at 100°C. After cooling to room temperature the solvent of the mixture was removed under reduced pressure. After coevaporating twice with 5 ml toluene the residue was dissolved in 5 ml methanol and 17.6 mg potassium carbonate were added. The suspension was stirred for 16 hours at room temperature. After concentration under reduced pressure the residue was purified by preparative HPLC (C18 reverse phase column, elution with a water/ acetonitrile gradient with 0.1% trifluoroacetic acid). The product was obtained as its trifluoroacetate salt.
Yield: 20 mg MS(ES+): m/e=390, chloro pattern.

1H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS): δ = 11.65 (s, 1H), 7.90 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 6.71 (s, 1H); 6.67 (s, 1H); 6.35.(d, 1H); 5.87 (s, 2H); 3.81 (s, 3H).

(iii) 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxylic acid

A solution of 20 mg) 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxylic acid methyl ester and 1.9 mg lithium hydroxide in a mixture of 2ml tetrahydrofuran and 1 ml water was stirred for 2 hours at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was coevaporated twice with toluene. The residue was directly subjected to the subsequent reaction without further purification.

Yield: 20 mg MS(ES+): m/e=376, chloro pattern.

(iv) 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

To a suspension of 19.9 mg 1-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]- 5-oxo-4,5-dihydro-1H-5-pyrrolo[3,2- b]pyridine-2-carboxylic acid and 13.5 mg bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride in 1 ml dichloromethane 7.4 µl triethylamine were added at room temperature and the mixture was stirred for 2 hours. The reaction mixture was treated with 5 ml of a aqueous 0.1 N sodium hydroxide solution and washed with acetyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate. After filtration and removal of the solvent under reduced pressure the residue was dissolved in a mixture of 2 ml acetonitrile and 1 ml water. Lyophilization of the solution yielded a white solid.

Yield: 8 mg MS(ES+): m/e=500, chloro pattern.

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): δ = 11.70 (s, 1H); 8.36 (d, 1H); 7.83 (d, 1H); 7.59 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 6.76 (s, 1H); 6.63 (s, 1H); 6.22 (d, 1H); 5.85 (s, 2H); 3.68 (s, 1H); 2.78 (m, 2H); 2.68 (m, 1H); 2.14 (m, 2H); 1.75 (m, 2H); 1.51 (m, 2H); 0.98 (d, 6H).

Example 8: 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridyl-4-ylcarbamoyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-5-carboxylic acid methyl ester

(i) 2-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridyl-4-ylcarbamoyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine- 5-carboxylic acid methyl ester

To a solution of 450 mg 1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2,5-dicarboxylic acid 5-methyl ester in 9 ml dichloromethane and 1.13 ml triethylamine, 614 mg 3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridyl-4-ylamine dihydrochloride and 520 mg bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phophinic chloride were added at room temperature and the mixture was stirred for 2 hours. After treatment of the reaction mixture with 5 ml saturated aqueous solution of potassium carbonate the precipitate was collected by filtration and coevaporated twice with toluene. The residue was directly subjected to the subsequent reaction without further purification.

Yield: 300 mg MS(ES+): m/e= 380.

1H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS): δ = 8.30 (m, 1H); 8.15 (d, 2H); 7.68 (m, 2H); 7.04 (s, 1H); 6.85 (d, 2H); 4.10 (m, 1H); 3.95 (m, 2H); 3.84 (s, 3H); 3.00 (m, 2H); 1.91 (m, 2H); 1.53 (m, 2H).

(ii) 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2H- [1,4']bipyridyl-4-ylcarbamoyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-5-carboxylic acid methyl ester

To a solution of 150 mg 2-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridyl-4-ylcarbamoyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine- 5-carboxylic acid methyl ester 2 ml N,N-dimethylformamide, 9.5 mg sodium hydride (96%) were added at 0°C. After stirring at 0°C for 10 minutes 121 mg 3-bromomethyl-5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazole were added and the mixture was stirred for 50 hours at room temperature. 2 ml water were added to the reaction mixture and the resulting precipitate was collected by filtration. The residue was dissolved in 2 ml N,N-dimethylformamide and purified by preparative HPLC (C18 reverse phase column, elution with a water/ acetonitrile gradient with 0.1% trifluoroacetic acid). The fractions containing the product were evaporated and lyophilized to yield a white solid. The product was obtained as its trifluoroacetate salt.

Yield: 27 mg MS(ES+): m/e= 577, chloro pattern.

Example 9: 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridyl-4-ylcarbamoyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-5-carboxylic acid

To a solution of 35 mg 1-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-5-carboxylic acid methyl ester in 0.5 ml tetrahydrofuran and 0.25 ml water 2.4 mg lithium hydroxide were added and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours. After removing of the solvent under reduced pressure the resulting residue was purified by preparative HPLC (C18 reverse phase column, elution with a water/ acetonitrile gradient with 0.1% trifluoroacetic acid). The fractions

containing the product were evaporated and lyophilized to yield a white solid. The product was obtained as its trifluoroacetate salt. Yield: 14.3 mg MS(ES+): m/e= 563, chloro pattern.

1H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): δ = 13.25 (s, 1H); 13.00 (s, 1H); 8.73 (d, 1H); 8.24 (m, 3H); 8.03 (d, 1H); 7.57 (d, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.26 (m, 3H); 6.69 (s, 1H); 5.98 (s, 2H); 4.25 (m, 3H); 2.00 (m, 2H); 1.59 (m, 2H).

Example 10: 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-(2-methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

(i) 2-(2-Methoxy-ethoxy)-4-methyl-5-nitro-pyridine

To 20 ml of 2-Methoxy-ethanol 243 mg of NaH (6.09 mmol, 60% suspension in oil) were added and the mixture was stirred for 15 min. in an argon atmosphere. 1g (5.8 mmol) 2-Chloro-4-methyl-5-nitro-pyridine were added and the reaction mixture was stirred for 3h at room temperature. After addition of 40 ml water and methyl-tert.butyl ether, the phases were separated and the organic phase was washed with saturated $NaHCO_3$ solution and water and was dried over Na_2SO_4. After filtration, the solvent was removed in vacuo and the residue was purified by flash chromatography on silica gel using heptane/ethyl acetate = 8/2. 2-(2-Methoxy-ethoxy)-4-methyl-5-nitro-pyridine was isolated as colourless oil. Yield: 0.73 g.

(ii) 3-[2-(2-Methoxy-ethoxy)-5-nitro-pyridin-4-yl]-2-oxo-propionic acid ethylester potassium salt

To 265 mg (6.78 mmol) potassium in 20 ml absolute diethylether, 2.5 ml ethanol were slowly added . The mixture is cooled to 0 °C and a solution of 720 mg (3.39 mmol) 2-(2-Methoxy-ethoxy)-4-methyl-5-nitro-pyridine in 2.5 ml of absolute diethylether and 0.5 ml ethanol were added. 3.966 g (27.14 mmol) oxalic acid diethylester in 15 ml toluene were added tropwise over 45 min.. The reaction mixture was stirred at room temperature for 4h. The precipitate was filtered, washed with diethyl ether/n-heptane 1/1 and dried in vacuo. 1.4 g of 3-[2-(2-Methoxy-ethoxy)-5-nitro-pyridin-4-yl]-2-oxo-propionic acid ethylester potassium salt were isolated as a red solid and used in the next step without further purification.

(iii) 5-(2-Methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid ethyl ester

0.8 ml of acidic acid was added to a solution of dried 3-[2-(2-Methoxy-ethoxy)-5-nitro-pyridin-4-yl]-2-oxo-propionic acid ethylester potassium salt in 20 ml methanol and the solution was hydrogenated using 199 mg of $Pd(OH)_2$ (20 % on charcoal). After 3h the mixture was concentrated and the residue distributed between saturated $NaHCO_3$ solution and ethyl

acetate. The phases were separated and the organic phase was dried over $MgSO_4$. After filtration, the solvent was removed in vacuo the desired product as a pale yellow solid. Yield: 660 mg.

(iv) 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-(2-methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid ethyl ester

105 mg (4.16 mmol) NaH (96 %) were added to a solution of 5-(2-Methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid ethyl ester in 50 ml absolute DMF and the mixture was stirred for 30 min. at room temperature. 1.05 g (3.78 mmol) 3-Bromomethyl-5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazole were added and the the mixture and stirring was continued for 3h. After addition of 21 mg (0.832 mmol) NaH (96 %) and 210 mg (0.756 mmol)-3-Bromomethyl-5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazole and standing overnight the mixture was concentrated in vacuo. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 and the solution washed with saturated $NaHCO_3$ solution. The solvent was removed in vacuo and the residue purified by flash chromatography over silica gel using n-heptane/ethyl acetate = 3/2 as solvent. The fractions containing the product were concentrated.

Yield 1.3 g.

(v) 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-(2-methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid

To a solution of 1.3 g (2.814 mmol) 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-(2-methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3- c]pyridine-2-carboxylic acid ethyl ester in 30 ml THF and 15 ml MeOH 11.26 ml 1M LiOH solution were added and the mixture was stirred at 50 °C for 3h. The organic solvents were removed in vacuo, 50 ml of water were added and the pH was adjusted to pH 2 with 1N HCl solution. The desired product precipitated and was filtered, washed with water and dried over P_2O_5. Yield 1.11 g.

(vi) 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-(2-methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide hydrochloride

To a solution of 1.11g (2.55 mmol) 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-(2-methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3- c]pyridine-2-carboxylic acid and 0,55g (2.55 mmol) 1-isopropyl-piperidin-4-ylamine dihydrochloride in 20 ml absolute DMF 837 mg (2.55 mmol) TOTU and 1.34 ml (7.67 mmol) DIPEA were added and the mixture was stirred at room temperature for 4h. The solvent was removed in vacuo, the residue dissolved in CH_2Cl_2 and the CH_2Cl_2 phase washed with a saturated $NaHCO_3$ solution. The organic phase was concentrated and the residue purified by chromatography over silica gel using CH_2Cl_2/MeOH/HOAc/H_2O =

90/10/1/1 as eluent. The fractions containing the product were combined and concentrated. The product was isolated as its hydrochloride salt by lyophilization using 2.5 equivalents of 1N HCl in H_2O/AcCN.

Yield 1.2 g MS (LC-MS-ES+): m/e = 558, chloro pattern.

Example 11: 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-(2-hydroxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3- c]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

To a solution of 600 mg (1.01 mmol) of 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-(2-methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3- c]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide hydrochloride (example 10 (vi)) in 50 ml CH_2Cl_2 2 ml (2.02 mmol) of a 1M solution of BBr_3 in CH_2Cl_2 were added. The mixture was stirred at room temperature for 6h. After standing over night the solvent was removed in vacuo and the residue was purified by preparative HPLC (eluent: CH_3CN/H_2O/0.1 % CF_3COOH). The fractions containing the product were combined and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 an washed with 0.1N NaOH solution. The solvent was removed in vacuo and the residue lyophilized with 2.5 equivalents of 1N HCl yielding 464 mg (79 %) of the hydrochloride salt of the desired product.

MS (LC-MS-ES+): m/e = 544, chloro pattern.

Example 12: 1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-5-(2-methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

(i) 5-(2-Methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid

To a solution of 1g (3.784 mmol) 5-(2-Methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid ethyl ester (example 10 (iii)) in 50 ml THF and 25 ml MeOH 15.14 ml of a 1M LiOH solution were added. The mixture was stirred for 2h at room temperature. The organic solvents were removed in vacuo, the solution acidified and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography over silica gel using H_2Cl_2/MeOH/HOAc/H_2O = 90/10/1/1 as eluent. The product fractions were combined, concentrated in vacuo and lyophilized.

Yield: 820 mg.

(ii) 5-(2-Methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl- piperidin-4-yl)-amide

To a solution of 820 mg (3.47 mmol) of 5-(2-Methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid and 745 mg (3.47 mmol) 1-isopropyl-piperidin-4-ylamine dihydrochloride in 30 ml absolute DMF 1.13 g (3.47 mmol) TOTU and 1.81 ml (10.41 mmol) DIPEA were added and

the mixture was stirred for 4h at room temperature. The solvent was removed in vacuo, the residue dissolved in CH_2Cl_2 and the CH_2Cl_2 phase washed with a saturated $NaHCO_3$ solution. The organic phase was concentrated and the residue purified by chromatography over silica gel using CH_2Cl_2/MeOH/HOAc/H_2O = 90/10/1/1 as eluent. The fractions containing the producht were combined and concentrated. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 and the CH_2Cl_2 phase was washed with a saturated $NaHCO_3$ solution. The phases were separated and the organic phase dried over Na_2SO_4. After filtration the solvent was removed in vacuo. Yield: 461 mg.

(iii) 2-Bromo-N-(5-chloro-pyridin-2-yl)-acetamide

To a solution of 5 g 5-Chloro-pyridin-2-ylamine and 1.5 ml pyridine in 30 ml toluene, 8 g bromo-acetyl bromide dissolved in 10 ml toluene was added dropwise under ice cooling. After 2 h the precipitate was isolated by filtration and recrystallized from toluene to yield a white solid.

Yield: 12 g.

(iv) 1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-5-(2-methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

To a solution of 461 mg (1.27 mmol)) 5-(2-Methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide in 20 ml absolute DMF 46 mg (1.91 mmol) NaH (96 %) were added in an argon atmosphere. The mixture was stirred for 15 min. at room temperature. 479 mg (1.91 mmol) 2-Bromo-N-(5-chloro-pyridin-2-yl)-acetamide were added and the mixture stirred for 3h at room temperature. The solvent was removed in vacuo, the residue dissolved in CH_2Cl_2 and the CH_2Cl_2 phase washed with H_2O and dried over Na_2SO_4. After filtration, the organic phase was concentrated and the residue purified by chromatography over silica gel using CH_2Cl_2/MeOH/HOAc/H_2O = 90/10/1/1 as eluent followed by preparative HPLC (eluent: CH_3CN/H_2O/0.1 % CF_3COOH). The fractions containing the product were combined and concentrated in vacuo. The residue was lyophilized with 2 equivalents 1N HCl in a H_2O/CH_3CN mixture yielding the hydrochloride salt of the desired product.

Yield: 545 mg MS (LC-MS-ES$^+$): m/e = 529, chloro pattern.

Example 13: 1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-5-(2-hydroxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

The compound was prepared as described in example 11. From 446 mg (0.789 mmol) of 1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-5-(2-methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3- c]pyridine-2-

carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide hydrochloride 286 mg of the desired product were obtained. MS (LC-MS-ES+): m/e = 515, chloro pattern.

Example 14: 1-(6-Chloro-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-5-(2-methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

(i) 1-(6-Chloro-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-5-(2-methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3- c]pyridine-2-carboxylic acid ethyl ester

To a solution of 660 mg (2.497 mmol) 5-(2-Methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid ethyl ester in 15 ml absolute DMF 24 mg (2.497 mmol) NaH (96 %) were added in an argon atmosphere. The mixture was stirred for 30 min. at room temperature. 623 mg (2.497 mmol) 2-Bromomethyl-6-chloro-benzo[b]thiophene [prepared by adopting a procedure described by Ewing, William R. et al. in ;PCT Int. Appl. (1999), 300 pp. WO 9937304 A1; and Ewing, William R. et al. PCT Int. Appl. (2001), 460 pp. WO 0107436 A2] were added and the mixture stirred for 1h at room temperature. The solvent was removed in vacuo and the residue purified by preparative HPLC (eluent: CH_3CN/H_2O/0.1 % CF_3COOH). The fractions containing the product were combined, concentrated in vacuo and lyophilized. Yield: 900 mg.

(ii) 1-(6-Chloro-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-5-(2-methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3- c]pyridine-2-carboxylic acid

8 ml of a 1M LiOH solution in water were added to solution of 890 mg (2 mmol) 1-(6-Chloro-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-5-(2-methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3- c]pyridine-2-carboxylic acid ethyl ester in 30 ml THF and 15 ml MeOH and the mixture was stirred for 1h at 50 °C. 16 ml of 1N HCl were added, the organic solvent removed in vacuo and the residue extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried over $MgSO_4$. After filtration the solvent was evaporated yielding the desired product. Yield: 810 mg.

(iii) 1-(6-Chloro-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-5-(2-methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3- c]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

To a solution of 800 mg (1.92 mmol) 1-(6-Chloro-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-5-(2-methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3- c]pyridine-2-carboxylic acid and 413 mg (1.92 mmol) 1-isopropyl-piperidin-4-ylamine dihydrochloride in 20 ml absolute DMF 628 mg (1.92 mmol) TOTU and 1.0 ml (5.757 mmol) DIPEA were added and the mixture was stirred at room temperature for 1h. The solvent was removed in vacuo and the residue purified by preparative HPLC (eluent: CH_3CN/H_2O/0.1 % CF_3COOH) and chromatography over silica gel using CH_2Cl_2/MeOH/HOAc/H_2O = 85/15/1.5/1.5 as eluent. The fractions containing the producht were combined and

concentrated. Yield 870 mg (69 %), corresponding trifluoro acetate. 60 mg of the trifluoro acetate were lyophilized using 2.5 equivalents of 1N HCl in H_2O and isolated as its hydrochloride salt.

MS (LC-MS-ES$^+$): m/e = 541, chloro pattern.

Example 15: 1-(6-Chloro-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-5-(2-hydroxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

To a solution of 810 mg (1.236 mmol) of 1-(6-Chloro-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-5-(2-methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3- c]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide hydrochloride in 80 ml CH_2Cl_2 2.472 ml of a 1M solution of BBr_3 in CH_2Cl_2 were added. The mixture was stirred at room temperature for 30 min. The solvent was removed in vacuo and lyophilized. The residue was purified by preparative HPLC (eluent: CH_3CN/H_2O/0.1 % CF_3COOH). The fractions containing the product were combined, concentrated in vacuo and lyophilized with 2.5 equivalents of 1N HCl yielding the hydrochloride salt of the desired product.

Yield: 594 mg MS (LC-MS-ES$^+$): m/e = 527, chloro pattern.

Pharmacological testing

The ability of the compounds of the formula I to inhibit factor Xa or factor VIIa or other enzymes like thrombin, plasmin, or trypsin can be assessed by determining the concentration of the compound of the formula I that inhibits enzyme activity by 50 %, i. e. the IC50 value, which was related to the inhibition constant Ki. Purified enzymes were used in chromogenic assays. The concentration of inhibitor that causes a 50 % decrease in the rate of substrate hydrolysis was determined by linear regression after plotting the relative rates of hydrolysis (compared to the uninhibited control) versus the log of the concentration of the compound of formula I. For calculating the inhibition constant Ki, the IC50 value was corrected for competition with substrate using the formula

$$Ki = IC50 / \{1 + (\text{substrate concentration} / Km)\}$$

wherein Km is the Michaelis-Menten constant (Chen and Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22 (1973), 3099-3108; I. H. Segal, Enzyme Kinetics, 1975, John Wiley & Sons, New York, 100-125; which were incorporated herein by reference).

a) Factor Xa Assay

In the assay for determining the inhibition of factor Xa activity TBS-PEG buffer (50 mM Tris-HCl, pH 7.8, 200 mM NaCl, 0.05 % (w/v) PEG-8000, 0.02 % (w/v) NaN3) was used. The IC50 was determined by combining in appropriate wells of a Costar half-area microtiter plate 25 µl human factor Xa (Enzyme Research Laboratories, Inc.; South Bend, Indiana) in TBS-PEG; 40 µl 10 % (v/v) DMSO in TBS-PEG (uninhibited control) or various concentrations of the compound to be tested diluted in 10 % (v/v) DMSO in TBS-PEG; and substrate S-2765 (N(α)-benzyloxycarbonyl-D-Arg-Gly-L-Arg-p-nitroanilide; Kabi Pharmacia, Inc.; Franklin, Ohio) in TBS-PEG.
The assay was performed by pre-incubating the compound of formula I plus enzyme for 10 min. Then the assay was initiated by adding substrate to obtain a final volume of 100 µl. The initial velocity of chromogenic substrate hydrolysis was measured by the change in absorbance at 405 nm using a Bio-tek Instruments kinetic plate reader (Ceres UV900HDI) at 25 °C during the linear portion of the time course (usually 1.5 min after addition of substrate). The enzyme concentration was 0.5 nM and substrate concentration was 140 µM.

b) Factor VIIa Assay

The inhibitory activity towards factor VIIa/tissue factor activity was determined using a chromogenic assay essentially as described previously (J. A. Östrem et al., Biochemistry 37 (1998) 1053-1059 which was incorporated herein by reference). Kinetic assays were conducted at 25 °C in half-area microtiter plates (Costar Corp., Cambridge, Massachusetts) using a kinetic plate reader (Molecular Devices Spectramax 250). A typical assay consisted of 25 µl human factor VIIa and TF (5 nM and 10 nM, respective final concentration) combined with 40 µl of inhibitor dilutions in 10% DMSO/TBS-PEG buffer (50 mM Tris, 15 mM NaCl, 5 mM CaCl2, 0.05 % PEG 8000, pH 8.15). Following a 15 minutes preincubation period, the assay was initiated by the addition of 35 µl of the chromogenic substrate S-2288 (D-Ile-Pro-Arg-p-nitroanilide, Pharmacia Hepar Inc., 500 µM final concentration). The results (inhibition constants Ki (FXa) for inhibition of factor Xa) are shown in Table 1.

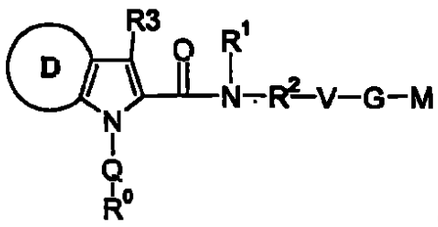
Table 1:

Example	Ki(FXa) [µM]	Example	Ki(FXa) [µM]
1	0.006	7	0.023
2	0.055	9	0.085
3	0.067	11	0.047

4	0.070	13	0.044
5	0.004		
6	0.010		

Patent Claims

1. A compound of the formula I,



(I)

wherein

R^0 is 1) a monocyclic or bicyclic 6- to 14-membered aryl, wherein aryl is mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8,

2) a monocyclic or bicyclic 4- to 15-membered heterocyclyl out of the group benzimidazolyl, 1,3-benzodioxolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothiophenyl, cinnolinyl, chromanyl, indazolyl, indolyl, isochromanyl, isoindolyl, isoquinolinyl, phenylpyridyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyridyl, pyridoimidazolyl, pyridopyridinyl, pyridopyrimidinyl, pyrimidinyl, quinazolinyl, quinolyl, quinoxalinyl or 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8, or

3) a monocyclic or bicyclic 4- to 15-membered heterocyclyl, containing one, two, three or four heteroatoms chosen from nitrogen, sulfur or oxygen, wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8, and which is additionally substituted by a monocyclic or bicyclic 4- to 15-membered heterocyclyl, containing one, two, three or four heteroatoms chosen from nitrogen, sulfur or oxygen, wherein heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8,

R8 is 1) halogen,

2) $-NO_2$,

3) -CN,

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

5) -OH,

6) $-NH_2$,

7) $-O-CF_3$

8) a monocyclic or bicyclic 6- to 14-membered aryl, wherein aryl is mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen or –O-(C_1-C_8)-alkyl,

9) -(C_1-C_8)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen, NH_2, -OH or a methoxy residue,

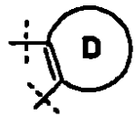
10) –O-(C_1-C_8)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen, NH_2, -OH or a methoxy residue,

11) -SO_2-CH_3 or

12) –SO_2-CF_3,

provided that *R8* is at least one halogen, -C(O)-NH_2 or –O-(C_1-C_8)-alkyl residue, if R^0 is a monocyclic or bicyclic 6- to 14-membered aryl,

the substructure



in formulae I is

a 4-to 8 membered saturated, partially unsaturated or aromatic cyclic group containing zero, 1, 2, 3 or 4 heteroatoms chosen from nitrogen, sulfur or oxygen and is unsubstituted or substituted 1, 2, 3, 4, 5 or 6 times by R3, or substituted 1 or 2 times by=O, provided that said cyclic group is not a phenyl residue,

Q is a direct bond, -(C_0 –C_2)-alkylene-C(O)-NR^{10}-, -NR^{10}-C(O)-NR^{10}-, -NR^{10}-C(O)-, -SO_2-, -(C_1-C_6)-alkylene, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-S-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-C(O)-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-SO_2-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-SO_2-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-CH(OH)-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-O-C(O)-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -(C_2-C_3)-alkylene-O-(C_0-C_3)-alkylene-, -(C_2-C_3)-alkylene-S(O)-, -(C_2-C_3)-alkylene-$S(O)_2$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-O-$(CH_2)_n$-, -(C_2-C_3)-alkylene-$S(O)_2$-NH-

(R^{10})-,

-$(C_2$-$C_3)$-alkylene-N(R^{10})- or -$(C_0$-$C_3)$-alkylene-C(O)-O-$(CH_2)_m$- ,

wherein R^{10} is as defined below, and wherein n and m are independently of one another identical or different and are the integers zero, 1, 2, 3, 4, 5 or 6, wherein the alkylene residues which are formed by -$(CH_2)_m$- or -$(CH_2)_n$- are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen, -NH_2 or –OH; or –$(C_3$-$C_6)$-cycloalkylen, wherein cycloalkylen is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen, -NH_2 or –OH;

R^1 is a hydrogen atom, -$(C_1$-$C_4)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or substituted one to three times by R13; -$(C_1$-$C_3)$-alkylene-C(O)-NH-R^0, -$(C_1$-$C_3)$-alkylene-C(O)-O-R^{10}, a monocyclic or bicyclic 6- to 14-membered aryl, wherein aryl is mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8, wherein R8 is as defined above; a monocyclic or bicyclic 4- to 15-membered heterocyclyl, containing one, two, three or four heteroatoms chosen from nitrogen, sulfur or oxygen; -$(C_1$-$C_3)$-perfluoroalkylene, -$(C_1$-$C_3)$-alkylene-S(O)-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, -$(C_1$-$C_3)$-alkylene-$S(O)_2$-$(C_1$-$C_3)$-alkyl, -$(C_1$-$C_3)$-alkylene-$S(O)_2$-N$(R^{4'})$-$R^{5'}$, -$(C_1$-$C_3)$-alkylene-O-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, -$(C_0$-$C_3)$-alkylene-$(C_3$-$C_8)$-cycloalkyl, or -$(C_0$-$C_3)$-alkylene-het, wherein het is a 3- to 7-membered cyclic residue, containing up to 1, 2, 3 or 4 heteroatoms chosen from nitrogen, sulfur or oxygen, wherein said cyclic residue is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

$R^{4'}$ and $R^{5'}$ are independent of one another are identical or different and are hydrogen atom or -$(C_1$-$C_4)$-alkyl,

R^2 is a direct bond or –$(C_1$-$C_4)$-alkylene, or

R^1 and R^3 together with the atoms to which they are bonded can form a 6- to 8-membered cyclic group, containing 1, 2, 3 or 4 heteroatoms chosen from nitrogen, sulfur or oxygen, wherein said cyclic group is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14, or

R^1-N-R^2-V can form a 4- to 7-membered cyclic group, containing 1, 2, 3 or 4 heteroatoms chosen from nitrogen, sulfur or oxygen, wherein said cyclic group

is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

R14 is halogen, -OH, =O, -(C_1-C_8)-alkyl, -(C_1-C_4)-alkoxy, -NO_2, -C(O)-OH, -CN, -NH_2, -C(O)-O-(C_1-C_4)-alkyl, -(C_0-C_8)-alkyl-SO_2-(C_1-C_4)-alkyl, -(C_0-C_8)-alkyl-SO_2-(C_1-C_3)-perfluoroalkyl, -(C_0-C_8)-alkyl-SO_2-N(R^{18})-R^{21}, -C(O)-NH-(C_1-C_8)-alkyl, -C(O)-N-[(C_1-C_8)-alkyl]$_2$, -NR^{18}-C(O)-NH-(C_1-C_8)-alkyl, -C(O)-NH_2, -S-R^{18}, or -NR^{18}-C(O)-NH-[(C_1-C_8)-alkyl]$_2$,

wherein R^{18} and R^{21} are independently from each other hydrogen atom, -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl or -(C_1-C_6)-alkyl,

V is 1) a 3- to 7-membered cyclic residue, containing 1, 2, 3 or 4 heteroatoms chosen from nitrogen, sulfur or oxygen, wherein said cyclic residue is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

2) a 6- to14-membered aryl, wherein aryl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14, or

3) a monocyclic or bicyclic 4- to 15-membered heterocyclyl, wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

G is a direct bond, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-CH(OH)-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-, -$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-C(O)-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -(CH_2)-SO_2-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-C(O)-$(CH_2)_n$-, -(CH_2)-S-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-SO_2-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-SO_2-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-, -$(CH_2)_m$-O-C(O)-NR^{10}-$(CH_2)_n$- or -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-O-$(CH_2)_n$-,

n and m are independently of one another identical or different and are the integers zero, 1, 2, 3, 4, 5 or 6,

M is 1) a hydrogen atom,

2) -(C_1-C_8)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

3) -C(O)-N(R11)-R12,

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

5) a 6- to14-membered aryl, wherein aryl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

6) a monocyclic or bicyclic 4- to 15-membered heterocyclyl, wherein heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

7) -(C_3-C_8)-cycloalkyl, wherein said cycloalkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14, or

8) a 3- to 7-membered cyclic residue, containing 1, 2, 3 or 4 heteroatoms chosen from nitrogen, sulfur or oxygen, wherein said cyclic residue is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14, wherein R14 is defined above,

R3 is 1) hydrogen atom,

2) halogen,

3) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

4) -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,

5) phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R19, wherein R19 is

a) hydrogen atom,

b) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

c) -CF_3, or

d) -CHF_2,

7) -NO_2,

8) -CN,

9) -SO_s-R^{11}, wherein s is 1 or 2,

10) -SO_t-$N(R^{11})$-R^{12}, wherein t is 1 or 2,

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

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

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

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

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

16) -S-R^{10},

17) -(C_0-C_2)alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-(C_1-C_4)-alkyl,

18) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

19) -(C_0-C_2)alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-O-(C_1-C_6)-alkyl,

20) -C(O)-O- C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

21) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl, wherein aryl is mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

22) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_4-C_{15})-heterocyclyl, wherein heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13

23) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl, wherein cycloalkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

24) -(C_0-C_4)-alkylene-het, wherein het is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

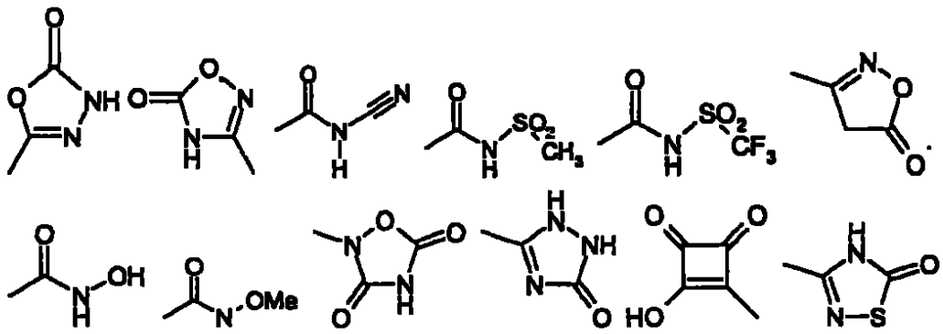
25) -(C_0-C_4)-alkylene-O-CH_2-(C_1-C_3)-perfluoroalkylene-CH_2-O-(C_0-C_4)-alkyl,

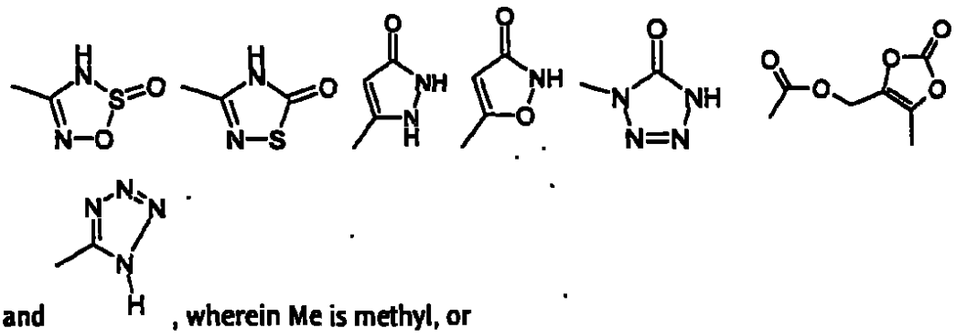
26) -SO_w-N(R^{11})-R^{13}, wherein w is 1 or 2,

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

28) -(C_0-C_4)-alkylene-N(R^{11})-R^{13}, or

29) a residue from the following list





and , wherein Me is methyl, or

if two -OR19 residues are attached to adjacent atoms they can form together with the atoms which they are attached to a 5- or 6- membered ring, which is unsubstituted or substituted one, two, three or four times by R13,

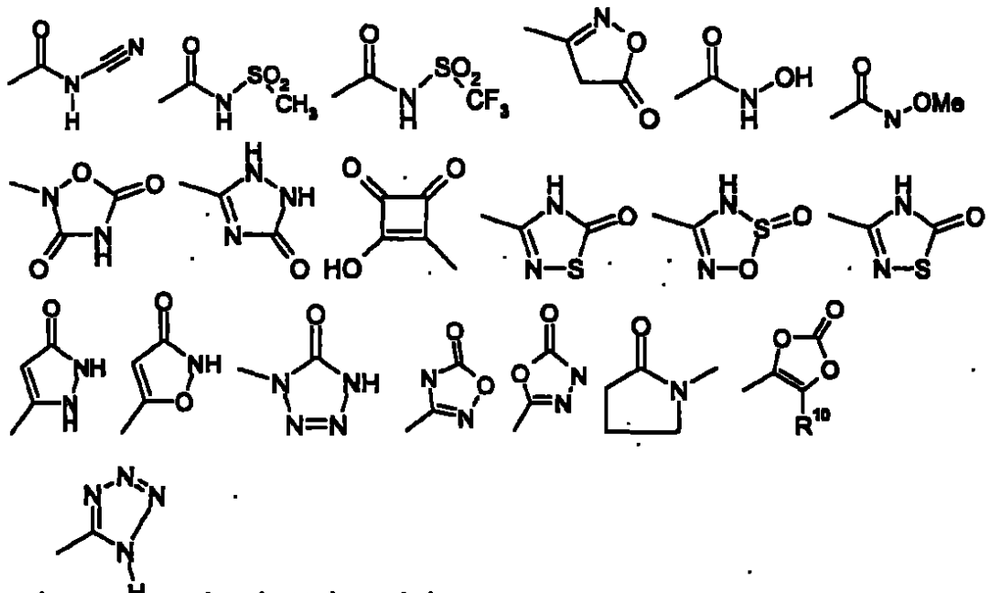
R11 and R12 are independently of one another identical or different and are

1) hydrogen atom,
2) -(C_1-C_6)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,
3) -(C_0-C_6)-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl,
4) -SO_t-R^{10}, wherein t is 1 or 2,
5) -(C_0-C_6)-alkyl-(C_6-C_{14})-aryl, wherein alkyl and aryl independently from one another are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by R13,
6) -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,
7) -O-R^{17}, or
8) -(C_0-C_6)-alkyl-(C_4-C_{15})-heterocyclyl, wherein alkyl and heterocyclyl independently from one another are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by R13, or

R11 and R12 together with the nitrogen atom to which they are bonded can form a 4- to 7-membered monocyclic heterocyclic ring which in addition to the nitrogen atom can contain one or two identical or different ring heteroatoms chosen from oxygen, sulfur and nitrogen; wherein said heterocyclic ring is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

R13 is halogen, -NO_2, -CN, =O, -OH, -CF_3, -C(O)-O-R^{10}, -C(O)-N(R^{10})-R^{20}, -N(R^{10})-R^{20}, -(C_3-C_8)-cycloalkyl, -(C_0-C_3)-alkylene-O-R^{10}, -Si-(CH_3)$_3$,

$-N(R^{10})-S(O)_u-R^{10}$, wherein u is 1 or 2, $-S-R^{10}$, $-SO_r-R^{10}$, wherein r is 1 or 2, $-S(O)_v-N(R^{10})-R^{20}$, wherein v is 1 or 2, $-C(O)-R^{10}$, $-(C_1-C_8)$-alkyl, $-(C_1-C_8)$-alkoxy, phenyl, phenyloxy-, $-O-CF_3$, $-(C_0-C_4)$-alkyl-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17, $-(C_1-C_4)$-alkoxy-phenyl, $-(C_0-C_4)$-alkyl-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17, $-(C_1-C_3)$-perfluoroalkyl, -O-R15, $-NH-C(O)-NH-R^{10}$, $-NH-C(O)-O-R^{10}$ or a residue from the following list



and , wherein Me is methyl,

R^{10} and R^{20} are independently of one another hydrogen, $-(C_1-C_6)$-alkyl, $-(C_0-C_4)$-alkyl-OH, $-(C_0-C_4)$-alkyl-O-(C_1-C_4)-akyl or $-(C_1-C_3)$-perfluoroalkyl,

R15 and R16 are independently of one another hydrogen, $-(C_1-C_6)$-alkyl, or together with the carbon atom to which they are bonded they can form a 3- to 6 membered carbocyclic ring which is unsubstituted or substituted one to three times by R^{10}, and

R17 is $-(C_1-C_6)$-alkyl, $-(C_1-C_6)$-alkyl-OH, $-(C_1-C_6)$-alkyl-O-(C_1-C_6)-alkyl, $-(C_3-C_8)$-cycloalkyl, $-(C_1-C_6)$-alkyl-O-(C_1-C_8)-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl, $-(C_1-C_6)$-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl, wherein said cycloalkyl ring is unsubstituted or substituted one, two or three times by

–OH,

-O-(C_1-C_4)-alkyl or R^{10},

in all its stereoisomeric forms and mixtures thereof in any ratio, and its physiologically tolerable salts.

2. A copound of formula I as claimed in claim 1, wherein

R^0 is 1) a monocyclic or bicyclic 6- to 14-membered aryl out of the group phenyl, naphthyl, biphenylyl, anthryl or fluorenyl, wherein aryl is mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8,

2) a heterocyclyl out of the group benzimidazolyl, 1,3-benzodioxolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothiophenyl, cinnolinyl, chromanyl, indazolyl, indolyl, isochromanyl, isoindolyl, isoquinolinyl, phenylpyridyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyridyl, pyridoimidazolyl, pyridopyridinyl, pyridopyrimidinyl, pyrimidinyl, quinazolinyl, quinolyl, quinoxalinyl or 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8, or

3) a heterocyclyl, wherein heterocyclyl is selected out of the group acridinyl, azabenzimidazolyl, azaspirodecanyl, azepinyl, azetidinyl, aziridinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydrochinolinyl, 4,5-dihydrooxa-zolinyl, dioxazolyl, dioxazinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dioxolenyl, 6H-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, isothiazolidinyl, isothiazolinyl, isoxazolyl, isoxazolinyl, isoxazolidinyl, 2-isoxazolinyl, ketopiperazinyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2-oxa-thiepanyl, 1,2-oxathiolanyl, 1,4-oxazepanyl, 1,2-oxazinyl, 1,3-oxazinyl, 1,4-oxazinyl, oxazolidinyl, oxazolinyl, oxazolyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl,

4H-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrazinyl, tetrazolyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, 1,2-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazolyl, thiazolyl, thiazolidinyl, thiazolinyl, thienyl, thietanyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thietanyl, thiomorpholinyl, thiophenolyl, thiophenyl, thiopyranyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl,

wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8, and

which is additionally substituted by a heterocyclyl selected out of the group acridinyl, azabenzimidazolyl, azaspirodecanyl, azepinyl, azetidinyl, aziridinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydrochinolinyl, 4,5-dihydrooxa-zolinyl, dioxazolyl, dioxazinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dioxolenyl, 6H-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, isothiazolidinyl, isothiazolinyl, isoxazolyl, isoxazolinyl, isoxazolidinyl, 2-isoxazolinyl, ketopiperazinyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2-oxa-thiepanyl, 1,2-oxathiolanyl, 1,4-oxazepanyl, 1,2-oxazinyl, 1,3-oxazinyl, 1,4-oxazinyl, oxazolidinyl, oxazolinyl, oxazolyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrazinyl, tetrazolyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, 1,2-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazolyl, thiazolyl, thiazolidinyl, thiazolinyl, thienyl,

thietanyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thietanyl, thiomorpholinyl, thiophenolyl, thiophenyl, thiopyranyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl, wherein heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8,

R8 is 1) halogen,

2) $-NO_2$,

3) -CN,

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

5) -OH,

6) $-NH_2$,

7) $-O-CF_3$

8) a monocyclic or bicyclic 6- to 14-membered aryl, wherein aryl is as defined above and wherein aryl is mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen or $-O-(C_1-C_8)$-alkyl,

9) $-(C_1-C_8)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen, NH_2, -OH or a methoxy residue,

10) $-O-(C_1-C_8)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen, NH_2, -OH or a methoxy residue,

11) $-SO_2-CH_3$ or

12) $-SO_2-CF_3$,

provided that R8 is at least one halogen, $-C(O)-NH_2$ or $-O-(C_1-C_8)$-alkyl residue, if R^0 is a monocyclic or bicyclic 6- to 14-membered aryl, wherein aryl is as defined above, *substructure D* *is a residue selected out of the group* azetidine, azetine, azocane, azocane-2-one, cyclobutyl, cyclooctane, cyclooctene, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, [1,4]diazocane, [1,2]diazocan-3-one, [1,3]diazocan-2-one, dioxazole, dioxazine, dioxole, 1,3-dioxolene, 1,3-dioxolane, furan, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-

isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, 1,2-oxa-thiepane, 1,2-oxathiolan, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, oxazole, [1,4]oxazocane, [1,3]oxazocan-2-one, oxetan, oxocane, oxocan-2-one, piperazine, piperidine, pyran, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, 5,6,7,8-tetrahydro-1H-azocin-2-one, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, tetrahydropyridine, tetrazine, thiadiazine, thiadiazole, 1,2-thiazine, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, 1,3-thiazole, thiazole, thiazolidine, thiazoline, thietan, thiocane, thiocane-1,1-dioxide, thiocane-1-oxide, thiocan-2-one, thiomorpholine, thiophene, thiopyran, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole and is unsubstituted or substituted 1, 2, 3, 4, 5 or 6 times by R3, or is substituted 1 or 2 times by =O,

Q is a direct bond, -(C_0-C_2)-alkylene-C(O)-NR^{10}-, -NR^{10}-C(O)-NR^{10}-, -NR^{10}-C(O)-, -SO_2-, -(C_1-C_6)-alkylene, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-S-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-C(O)-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-SO_2-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-SO_2-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-CH(OH)-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-O-C(O)-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -(C_2-C_3)-alkylene-O-(C_0-C_3)-alkylene-, -(C_2-C_3)-alkylene-S(O)-, -(C_2-C_3)-alkylene-$S(O)_2$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-O-$(CH_2)_n$-, -(C_2-C_3)-alkylene-$S(O)_2$-NH-(R^{10})-, -(C_2-C_3)-alkylene-N(R^{10})- or -(C_0-C_3)-alkylene-C(O)-O- ,

wherein R^{10} is as defined below, and wherein n and m are independently of one another identical or different and are the integers zero, 1, 2, 3, 4, 5 or 6, wherein the alkylene residues which are formed by -$(CH_2)_m$- or -$(CH_2)_n$- are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen, -NH_2 or –OH; or –(C_3-C_6)-cycloalkylen, wherein cycloalkylen is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen, -NH_2 or –OH;

R^1 is a hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or substituted one to three times by R13; -(C_1-C_3)-alkylene-C(O)-NH-R^0, -(C_1-C_3)-alkylene-C(O)-O-R15,

an aryl out of the group phenyl, naphthyl, biphenylyl, anthryl or fluorenyl, wherein aryl is mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8, wherein R8 is as defined above;

a monocyclic or bicyclic 4- to 15-membered heterocyclyl,which is as defined above;

-(C_1-C_3)-perfluoroalkylene, -(C_1-C_3)-alkylene-S(O)-(C_1-C_4)-alkyl, -(C_1-C_3)-alkylene-$S(O)_2$-(C_1-C_3)-alkyl, -(C_1-C_3)-alkylene-$S(O)_2$-$N(R^{4'})$-$R^{5'}$, -(C_1-C_3)-alkylene-O-(C_1-C_4)-alkyl, -(C_0-C_3)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl, or -(C_0-C_3)-alkylene-het, wherein het is a residue selected out of the group azepine, azetidine, aziridine, azirine, 1,4-diazapane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, diaziridine, diazirine, dioxazole, dioxazine, dioxole, 1,3-dioxolene, 1,3-dioxolane, furan, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, 1,4-oxazepane, 1,2-oxa-thiepane, 1,2-oxathiolane, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, oxazole, oxaziridine, oxirane, piperazine, piperidine, pyran, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiadiazine thiadiazole, 1,2-thiazine, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, 1,3-thiazole, thiazole, thiazolidine, thiazoline, thienyl, thietan, thiomorpholine, thiopyran, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole, wherein het is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

$R^{4'}$ and $R^{5'}$ are independent of one another are identical or different and are hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R^2 is a direct bond or –(C_1-C_4)-alkylene,

R^1 and R3 together with the atoms to which they are bonded can form a 6- to 8-membered cyclic residue selected out of the group azocane, azocane-2-one, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, [1,4]diazocane, [1,2]diazocan-3-one, [1,3]diazocan-2-one, dioxazine, [1,4]dioxocane, dioxole, ketopiperazine, morpholine, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, [oxocane, oxocan-2-one, piperazine, piperidine, pyran, pyrazine, pyridazine, pyrimidine or 5,6,7,8-tetrahydro-1H-azocin-2-one, wherein said cyclic group is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14, or

R^1-N-R^2-V can form a 4- to 7-membered cyclic group selected out of the group azepine, azetidine, dioxazole, dioxazine, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, oxazole, piperazine, piperidine, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiazole, thiadiazole, thiazolidine, thiazoline, thiomorpholine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole, wherein said cyclic group is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

R14 is fluorine, chlorine, bromine, iodine, -OH, =O, -(C_1-C_8)-alkyl, -(C_1-C_4)-alkoxy, -NO_2,

-C(O)-OH, -CN, -NH_2, -C(O)-O-(C_1-C_4)-alkyl, -(C_0-C_8)-alkyl-SO_2-(C_1-C_4)-alkyl,

-(C_0-C_8)-alkyl-SO_2-(C_1-C_3)-perfluoroalkyl, -(C_0-C_8)-alkyl-SO_2-N(R^{18})-R^{21},

-C(O)-NH-(C_1-C_8)-alkyl, -C(O)-N-[(C_1-C_8)-alkyl]$_2$, -NR^{18}-C(O)-NH-(C_1-C_8)-alkyl,

-C(O)-NH_2, –S-R^{18}, or –NR^{18}-C(O)-NH-[(C_1-C_8)-alkyl]$_2$,

wherein R^{18} and R^{21} are independently from each other hydrogen atom,

-(C_1-C_3)-perfluoroalkyl or –(C_1-C_6)-alkyl,

V is 1) a monocyclic or bicyclic 6- to 14-membered aryl out of the group phenyl, naphthyl, biphenylyl, anthryl or fluorenyl, wherein aryl is mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

2) a heterocyclyl out of the group acridinyl, 8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl, azaindole (1H-pyrrolopyridine), azabenzimidazolyl, azaspirodecanyl, azepinyl, azetidinyl, aziridinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydrochinolinyl, 1,4-diazepane, 4,5-dihydrooxa-zolinyl, dioxazolyl, dioxazinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dioxolenyl, 6H-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl,

isothiazolidinyl, isothiazolinyl, isoxazolyl, isoxazolinyl, isoxazolidinyl, 2-isoxazolinyl, ketopiperazinyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2-oxathiepanyl, 1,2-oxathiolanyl, 1,4-oxazepanyl, 1,2-oxazinyl, 1,3-oxazinyl, 1,4-oxazinyl, oxazolidinyl, oxazolinyl, oxazolyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisochinolinyl, tetrahydrochinolinyl, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrazinyl, tetrazolyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, 1,2-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazolyl, thiazolyl, thiazolidinyl, thiazolinyl, thienyl, thietanyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thietanyl, thiomorpholinyl, 1λ6-thiomorpholinyl, thiophenyl, thiopyranyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl,
wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

G is a direct bond, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-$, $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ or $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$,

n and m are independently of one another identical or different and are the integers zero, 1, 2, 3, 4, 5 or 6,

M is
1) a hydrogen atom,
2) $-(C_1-C_8)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,
3) $-C(O)-N(R11)-R12$,
4) $-(CH_2)_m-NR^{10}$,

5) -(C_6-C_{14})-aryl, wherein aryl is as defined above and wherein aryl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14;

6) -(C_4-C_{15})-heterocyclyl, wherein heterocyclyl is as defined above and is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14, or

7) -(C_3-C_8)-cycloalkyl, wherein said cycloalkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

R3 is 1) hydrogen atom,

2) halogen,

3) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

4) -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,

5) phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R19, wherein R19 is

a) hydrogen atom,

b) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

c) -CF_3, or

d) -CHF_2,

7) -NO_2,

8) -CN,

9) -SO_s-R^{11}, wherein s is 1 or 2,

10) -SO_t-$N(R^{11})$-R^{12}, wherein t is 1 or 2,

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

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

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

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

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

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

17) $-(C_0-C_2)$alkylene-C(0)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(0)-(C_1-C_4)-alkyl,

18) -C(0)-O-C(R15, R16)-O-C(0)-R17,

19) $-(C_0-C_2)$alkylene-C(0)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(0)-O-(C_1-C_6)-alkyl,

20) -C(0)-O- C(R15, R16)-O-C(0)-O-R17,

21) $-(C_0-C_4)$-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl, wherein aryl is mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

22) $-(C_0-C_4)$-alkylene-(C_4-C_{15})-heterocyclyl, wherein heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13

23) $-(C_0-C_4)$-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl, wherein cycloalkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

24) $-(C_0-C_4)$-alkylene-het, wherein het is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

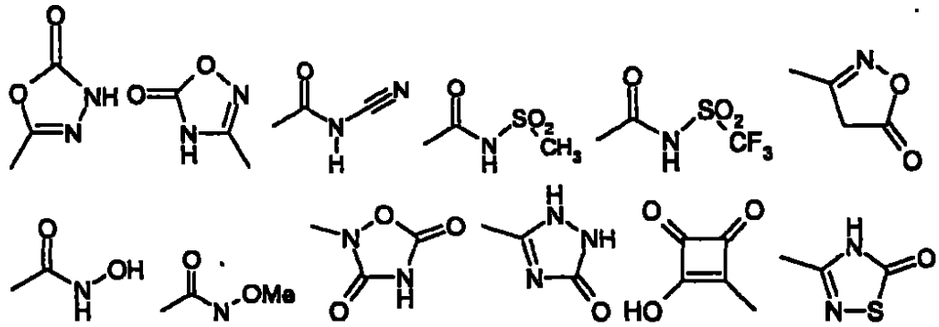
25) $-(C_0-C_3)$-alkylene-O-$CH_2-(C_1-C_3)$-perfluoroalkylene-CH_2-O-(C_0-C_3)-alkyl,

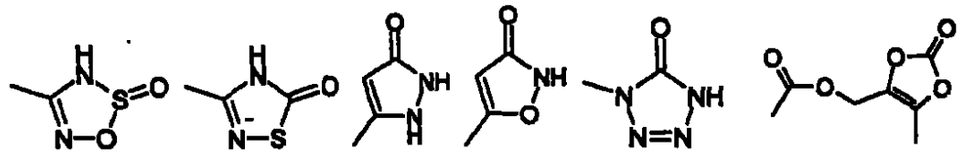
26) $-SO_w-N(R^{11})-R^{13}$, wherein w is 1 or 2,

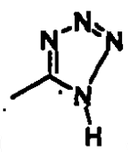
27) $-(C_0-C_4)$-alkylene-C(0)-$N(R^{11})-R^{13}$,

28) $-(C_0-C_4)$-alkylene-$N(R^{11})-R^{13}$, or

29) a residue from the following list







and wherein Me is methyl, or

if two -OR19 residues are attached to adjacent atoms they can form together with the atoms which they are attached to a 1,3-dioxole ring or a 2,3-dihydro-[1,4]dioxine ring, which is substituted one, two, three or four times by R13,

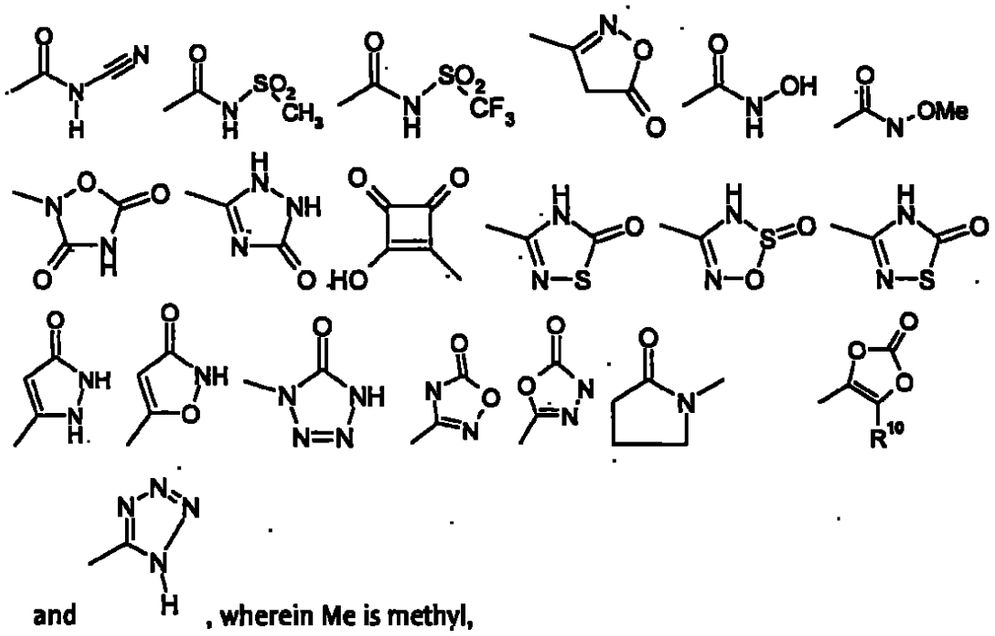
R11 and R12 are independently of one another identical or different and are

1) hydrogen atom,
2) -(C_1-C_6)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,
3) -(C_0-C_6)-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl,
4) -SO_t-R^{10}, wherein t is 1 or 2,
5) -(C_0-C_6)-alkyl-(C_6-C_{14})-aryl, wherein alkyl and aryl independently from one another are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by R13,
6) -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,
7) -O-R^{17}, or
8) -(C_0-C_6)-alkyl-(C_4-C_{15})-heterocyclyl, wherein alkyl and heterocyclyl are as defined above and are independently from one another unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by R13, or

R11 and R12 together with the nitrogen atom to which they are bonded form a heterocyclic ring out of the group azepine, azetidine, dioxazole, dioxazine, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, [1,4]oxazepane, oxazole, piperazine, piperidine, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiazole, thiadiazole, thiazolidine, thiazoline, thiomorpholine,

thiophene, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole, wherein said heterocyclic ring is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

R13 is halogen, $-NO_2$, -CN, =O, -OH, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, $-(C_3-C_8)$-cycloalkyl, $-(C_0-C_3)$-alkylene-$O-R^{10}$, $-Si-(CH_3)_3$, $-N(R^{10})-S(O)_u-R^{10}$, wherein u is 1 or 2, $-S-R^{10}$, $-SO_r-R^{10}$, wherein r is 1 or 2, $-S(O)_v-N(R^{10})-R^{20}$, wherein v is 1 or 2, $-C(O)-R^{10}$, $-(C_1-C_8)$-alkyl, $-(C_1-C_8)$-alkoxy, phenyl, phenyloxy-, $-O-CF_3$, $-(C_0-C_4)$-alkyl-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17, $-(C_1-C_4)$-alkoxy-phenyl, $-(C_0-C_4)$-alkyl-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17, $-(C_1-C_3)$-perfluoroalkyl, -O-R15, $-NH-C(O)-NH-R^{10}$, $-NH-C(O)-O-R^{10}$, or a residue from the following list



and , wherein Me is methyl,

R^{10} and R^{20} are independently of one another hydrogen, $-(C_1-C_6)$-alkyl, $-(C_0-C_4)$-alkyl-OH, $-(C_0-C_4)$-alkyl-$O-(C_1-C_4)$-akyl or $-(C_1-C_3)$-perfluoroalkyl,

R15 and R16 are independently of one another hydrogen, $-(C_1-C_6)$-alkyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl, wherein each ring is unsubstituted or substituted one to three times by R^{10}, and

R17 is $-(C_1-C_6)$-alkyl, $-(C_1-C_6)$-alkyl-OH, $-(C_1-C_6)$-alkyl-$O-(C_1-C_6)$-alkyl, $-(C_1-C_6)$-alkyl-$O-(C_1-C_8)$-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl, $-(C_0-C_6)$-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl, wherein

said cycloalkyl ring is unsubstituted or substituted one, two or three times by –OH, -O-(C_1-C_4)-alkyl or R^{10}.

3. A compound of formula I as claimed in claims 1 or 2, wherein

R^0 is 1) a monocyclic or bicyclic 6- to 14-membered aryl out of the group phenyl, naphthyl, biphenyl, anthryl or fluorenyl, wherein aryl is mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8,

2) a heterocyclyl out of the group benzimidazolyl, 1,3-benzodioxolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothiophenyl, cinnolinyl, chromanyl, indazolyl, indolyl, isochromanyl, isoindolyl, isoquinolinyl, phenylpyridyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyridyl, pyridoimidazolyl, pyridopyridinyl, pyridopyrimidinyl, pyrimidinyl, quinazolinyl, quinolyl, quinoxalinyl or 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8, or

3) a heterocyclyl out of the group azabenzimidazolyl, benzimidazolyl, 1,3-benzodioxolyl, benzofuranyl, benzothiazolyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, chromanyl, cinnolinyl, 2-furyl, 3-furyl; imidazolyl, indolyl, indazolyl, isochromanyl, isoindolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridoimidazolyl, pyridopyridinyl, pyridopyrimidinyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolyl; 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, quinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, tetrazolyl, thiazolyl, 2-thienyl or 3-thienyl,

which is additionally substituted by a heterocyclyl selected out of the group acridinyl, azabenzimidazolyl, azaspirodecanyl, azepinyl, azetidinyl, aziridinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydrochinolinyl, 4,5-dihydrooxa-zolinyl, dioxazolyl, dioxazinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dioxolenyl, 6H-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl (benzimidazolyl), isothiazolyl, isothiazolidinyl, isothiazolinyl, isoxazolyl, isoxazolinyl,

isoxazolidinyl, 2-isoxazolinyl, ketopiperazinyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2-oxa-thiepanyl, 1,2-oxathiolanyl, 1,4-oxazepanyl, 1,2-oxazinyl, 1,3-oxazinyl, 1,4-oxazinyl, oxazolidinyl, oxazolinyl, oxazolyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisochinolinyl, tetrahydrochinolinyl, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrazinyl, tetrazolyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, 1,2-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazolyl, thiazolyl, thiazolidinyl, thiazolinyl, thienyl, thietanyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thietanyl, thiomorpholinyl, thiophenyl, thiopyranyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl,

wherein heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8,

R8 is
1. fluorine, chlorine or bromine,
2. $-NO_2$,
3. -CN,
4. $-C(O)-NH_2$,
5. -OH,
6. $-NH_2$,
7. $-OCF_3$
8. a monocyclic or bicyclic 6- to 14-membered aryl, wherein aryl is as defined above and is mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen or $-O-(C_1-C_8)$-alkyl,
9. $-(C_1-C_8)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen, NH_2, -OH or a methoxy residue, or

10. –O-(C_1-C_8)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen, NH_2, -OH or a methoxy residue,
11. -SO_2CH_3 or
12. –SO_2CF_3,

provided that RB is at least one halogen, -C(O)-NH_2 or –O-(C_1-C_8)-alkyl residue, if R0 is a aryl or a heterocyclyl, which are as defined above,

substructure D is a residue selected out of the group pyridyl, pyridyl-N-oxide pyridyl, pyrrolyl, furyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, triazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl and is unsubstituted or substituted 1, 2, 3 or 4 times by R3, or is substituted 1 or 2 times by =O,

Q is a direct bond, -(C_0 –C_2)-alkylene-C(O)-NR^{10}-, -NR^{10}-C(O)-NR^{10}-, -NR^{10}-C(O)-, -SO_2- or -(C_1-C_6)-alkylene,

R^1 is a hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or substituted one to three times by R13; -(C_1-C_3)-alkylene-C(O)-NH-R^0, -(C_1-C_3)-alkylene-C(O)-O-R15, -(C_1-C_3)-perfluoroalkylene, -(C_1-C_3)-alkylene-S(O)-(C_1-C_4)-alkyl, -(C_1-C_3)-alkylene-$S(O)_2$-(C_1-C_3)-alkyl, -(C_1-C_3)-alkylene-$S(O)_2$-N($R^{4'}$)-$R^{5'}$, -(C_1-C_3)-alkylene-O-(C_1-C_4)-alkyl, -(C_0-C_3)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl, or -(C_0-C_3)-alkylene-het, wherein het is a residue selected out of the group azepine, azetidine, aziridine, azirine, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, diaziridine, diazirine, dioxazole, dioxazine, dioxole, 1,3-dioxolene, 1,3-dioxolane, furan, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, 1,2-oxa-thiepane, 1,2-oxathiolane, 1,4-oxazepane, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, oxazole, oxaziridine, oxirane, piperazine, piperidine, pyran, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiadiazine thiadiazole, 1,2-thiazine, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, 1,3-thiazole, thiazole, thiazolidine, thiazoline, thienyl, thietan, thiomorpholine, thiopyran, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine,

1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole, wherein het is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

$R^{4'}$ and $R^{5'}$ are independent of one another are identical or different and are hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R^2 is a direct bond or –(C_1-C_4)-alkylene, or

R^1-N-R^2-V form a 4- to 7-membered cyclic group selected out of the group azepine, azetidine, 1,4-diazepane, dioxazole, dioxazine, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, 1,4-oxazepane, oxazole, piperazine, piperidine, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiazole, thiadiazole, thiazolidine, thiazoline, thiomorpholine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole, wherein said cyclic group is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

R14 is fluorine, chlorine, bromine, iodine, -OH, =O, -(C_1-C_8)-alkyl, -(C_1-C_4)-alkoxy, -NO_2,

-C(O)-OH, -CN, -NH_2, -C(O)-O-(C_1-C_4)-alkyl, -(C_0-C_8)-alkyl-SO_2-(C_1-C_4)-alkyl,

-(C_0-C_8)-alkyl-SO_2-(C_1-C_3)-perfluoroalkyl, -(C_0-C_8)-alkyl-SO_2-N(R^{18})-R^{21},

-C(O)-NH-(C_1-C_8)-alkyl, -C(O)-N-[(C_1-C_8)-alkyl]$_2$, -NR^{18}-C(O)-NH-(C_1-C_8)-alkyl, -C(O)-NH_2,

–S-R^{18} or –NR^{18}-C(O)-NH-[(C_1-C_8)-alkyl]$_2$,

wherein R^{18} and R^{21} are independently from each other hydrogen atom, -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl or –(C_1-C_6)-alkyl,

V is 1) a het residue out of the group azaindole (1H-pyrrolopyridine), azepine, azetidine, aziridine, azirine, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, diaziridine, diazirine, dioxazole, dioxazine, dioxole, 1,3-dioxolene, 1,3-dioxolane, furan, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, 1,2-oxa-thiepane, 1,2-oxathiolane, 1,4-oxazepane, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, oxazole, oxaziridine, oxirane, piperazine, piperidine, pyran, pyrazine, pyrazole,

pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiadiazine, thiadiazole, 1,2-thiazine, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, 1,3-thiazole, thiazole, thiazolidine, thiazoline, thienyl, thietan, thiomorpholine, thiopyran, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole, which is as defined above and wherein het is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14, or

2) phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

G is a direct bond, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-$, $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ or $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$,

n and m are independently of one another identical or different and are the integers zero, 1, 2, 3, 4, 5 or 6,

M is 1) a hydrogen atom,

2) $-(C_1-C_8)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

3) -C(O)-N(R11)-R12,

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

5) phenyl or naphthyl, wherein phenyl or naphthyl are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

6) heterocyclyl, wherein heterocyclyl is a residue out of the group which can be derived from azepane, azepine, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, imidazole, isothiazole, isoxazole, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketomorpholine, ketopiperazine, morpholine, oxazole, [1,4]-oxazepane, piperazine, piperazinone, piperidine, piperidinone, pyrazine, pyridazine, pyridazinone, pyridine, pyridone, pyrimidine, pyrrolidine, pyrrolidinone, tetrahydropyran, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, tetrazine, tetrazole, thiadiazole, thiazole, thiophene, thiomorpholine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-

triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole, wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14, or

7) -(C_3-C_8)-cycloalkyl, wherein said cycloalkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

R3 is 1)hydrogen atom,.

2) halogen,

3) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

4) -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,

5) phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R19, wherein R19 is

a) hydrogen atom,

b) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

c) $-CF_3$, or

d) CHF_2,

7) -CN,

8) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_4-C_{15})-heterocyclyl, wherein heterocyclyl is as defined above and is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

9) $-SO_s-R^{11}$, wherein s is 1 or 2,

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, wherein t is 1 or 2,

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

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

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

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

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

16) -(C_0-C_4)-alkylene-het, wherein het is as defined above and is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

17) -(C_0-C_2)alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-(C_1-C_4)-alkyl,

18) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

19) -(C_0-C_2)alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-O-(C_1-C_6)-alkyl,

20) -C(O)-O- C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

21) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl, wherein aryl is as defined above and is mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

22) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl, wherein cycloalkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

23) -(C_0-C_3)-alkylene-O-CH_2-CF_2-CH_2-O-(C_0-C_3)-alkyl,

24) -(C_0-C_3)-alkylene-O-CH_2-CF_2-CF_2-CH_2-O-(C_0-C_3)-alkyl,

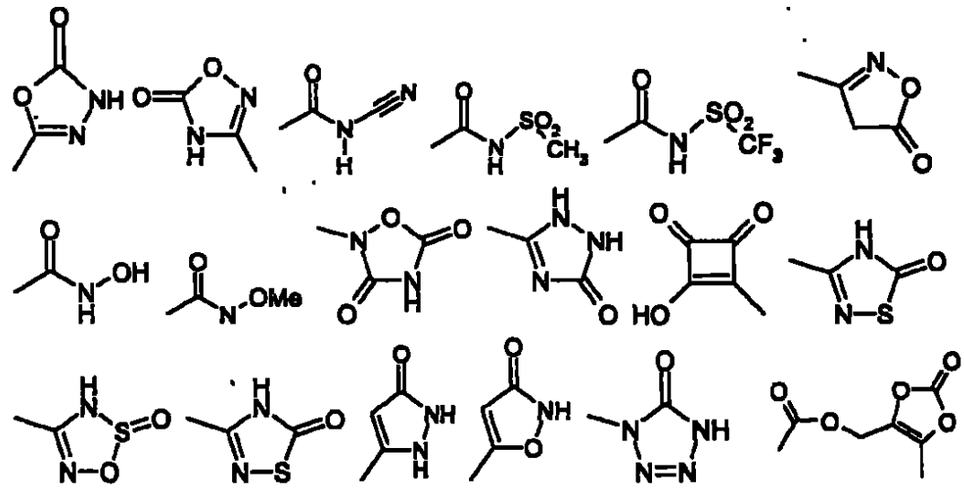
25) -(C_0-C_3)-alkylene-O-CH_2-(C_1-C_3)-perfluoroalkylene-CH_2-OH,

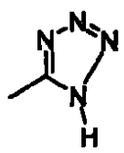
26) -SO_w-N(R^{11})-R^{13}, wherein w is 1 or 2,

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

28) -(C_0-C_4)-alkylene-N(R^{11})-R^{13}, or

29) a residue from the following list



and  , wherein Me is methyl,

if two -OR19 residues are attached to adjacent atoms they can form together with the atoms which they are attached to a 1,3-dioxole ring or a 2,3-dihydro-[1,4]dioxine ring, which is substituted one, two, three or four times by R13,

R11 and R12 are independently of one another identical or different and are

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_6)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

3) -(C_0-C_6)-alkyl-(C_6-C_{14})-aryl, wherein aryl is as defined above and wherein alkyl and aryl are independently from one another unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by R13,

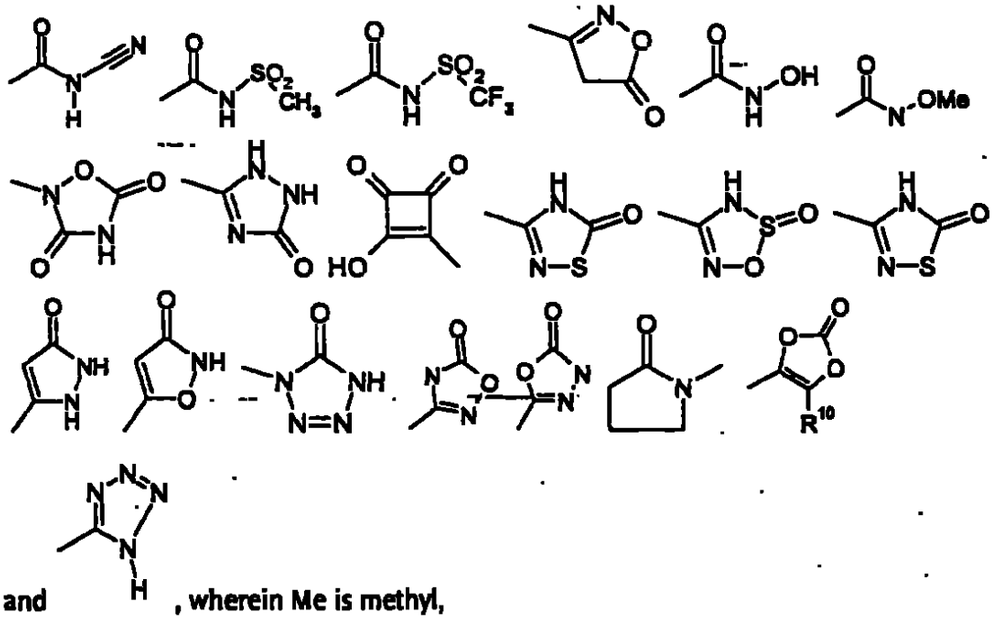
4) -O-R^{17}, or

5) -(C_0-C_6)-alkyl-(C_4-C_{15})-heterocyclyl, wherein alkyl and heterocyclyl is as defined above and independently from one another are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by R13, or

R11 and R12 together with the nitrogen atom to which they are bonded can form a ring selected out of the group azepine, azetidine, 1,4-diazepane, dioxazole, dioxazine, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, [1,4]oxazepane, oxazole, piperazine, piperidine, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiazole, thiadiazole, thiazolidine, thiazoline, thiomorpholine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole, which is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

R13 is fluorine, chlorine, bromine, iodine, -NO_2, -CN, =O, -OH, -CF_3, -C(O)-O-R^{10}, -C(O)-N(R^{10})-R^{20}, -N(R^{10})-R^{20}, -(C_0-C_3)-alkylene-O-R^{10}, -Si-(CH_3)$_3$, -N(R^{10})-S(O)$_2$-R^{10}, -S-R^{10}, -SO_2-R^{10}, -S(O)$_2$-N(R^{10})-R^{20}, -C(O)-R^{10}, -(C_1-C_8)-alkyl, -(C_1-C_8)-alkoxy, phenyl, phenyloxy-, -O-CF_3, -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl, -(C_0-C_4)-alkyl-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17, -(C_1-C_4)-alkoxy-phenyl, -(C_0-C_4)-alkyl-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17, -O-R15, -NH-C(O)-NH-R^{10},

-NH-C(O)-O-R^{10}, or a residue from the following list



and , wherein Me is methyl,

R^{10} and R^{20} are independently of one another hydrogen, -(C_1-C_6)-alkyl, -(C_0-C_4)-alkyl-OH, -(C_0-C_4)-alkyl-O-(C_1-C_4)-akyl or -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,

R15 and R16 are independently of one another hydrogen, -(C_1-C_6)-alkyl, or together form a ring out of the droup cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl, wherein each ring is unsubstituted or substituted one to three times by R^{10}, and

R17 is -(C_1-C_6)-alkyl, -(C_1-C_6)-alkyl-OH, -(C_1-C_6)-alkyl-O-(C_1-C_6)-alkyl, -(C_1-C_6)-alkyl-O-(C_1-C_8)-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl, -(C_1-C_6)-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl, wherein said cycloalkyl ring is unsubstituted or substituted one, two or three times by –OH, -O-(C_1-C_4)-alkyl or R^{10}.

4. A compound of formula I as claimed in claims 1 to 3, wherein

R0 is 1) phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8,

2) a heterocyclyl out of the group benzimidazolyl, 1,3-benzodioxolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothiophenyl, cinnolinyl, chromanyl, indazolyl, indolyl, isochromanyl, isoindolyl, isoquinolinyl, phenylpyridyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyridyl, pyridoimidazolyl, pyridopyridinyl, pyridopyrimidinyl,

pyrimidinyl, quinazolinyl, quinolyl, quinoxalinyl or 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8, or

3) a heterocyclyl out of the group pyridyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, furyl, 2-furyl, 3-furyl; thienyl, 2-thienyl, 3-thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridazinyl and pyrazinyl, wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8,

and in addition is substituted by a residue selected out of the group pyridyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, furyl, 2-furyl, 3-furyl; thienyl, 2-thienyl, 3-thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridazinyl and pyrazinyl, wherein said residue is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8

R8 is 1. F, Cl, Br or J,

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

3. $-(C_1-C_4)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen, -OH or a methoxy residue, or

4. $-O-(C_1-C_4)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen or a methoxy residue,

provided that R8 is at least one halogen, $-C(O)-NH_2$ or $-O-(C_1-C_8)$-alkyl residue, if R0 is a aryl or a heterocyclyl, which are as defined above,

substructure D is a residue selected out of the group pyridyl, pyridyl-N-oxide, pyrrolyl, furyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, triazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl and is unsubstituted or substituted 1, 2, 3 or 4 times by R3, or is substituted 1 or 2 times by =O,

Q is a direct bond, -C(O)-; $-SO_2-$ or $-(C_1-C_6)$-alkylene, $-(C_0-C_2)$-alkylene-$C(O)-NR^{10}-$,

R^1 is hydrogen atom, $-(C_1-C_2)$-alkyl, $-(C_1-C_3)$-alkylene-C(O)-NH-R0,

$-(C_1-C_3)$-perfluoroalkylene, $-(C_1-C_3)$-alkylene-$C(O)-O-R^{15}$,

$-(C_1-C_3)$-alkylene-$S(O)_2-(C_1-C_3)$-alkyl or $-(C_1-C_3)$-alkylene-$S(O)_2-N(R^{4'})-R^{5'}$, wherein $R^{4'}$

and $R^{5'}$ are independent of one another are identical or different and are hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R^2 is a direct bond or -(C_1-C_2)-alkylene,

R^1-N-R^2-V can form a 4- to 7- membered cyclic group out of the group azetidine, azetidinone, piperidine, piperazine, pyridine, pyrimidine, pyrrolidine, pyrrolidinone, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, tetrazine, tetrazole, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, azepine, ketopiperazine, 1,4-oxazepane, oxazole, isoxazole, isoxazolidine, 2-isoxazoline, morpholine, thiazole, isothiazole, thiadiazole or thiomorpholine, wherein said cyclic group is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

R14 is fluorine, chlorine, -OH, =O, -(C_1-C_8)-alkyl, -C(O)-OH, -CN, -NH_2, -C(O)-O-(C_1-C_4)-alkyl,

-C(O)-NH-(C_1-C_8)-alkyl, -C(O)-N-[(C_1-C_8)-alkyl]$_2$, -C(O)-NH_2 or –N(R^{18})-R^{21},

wherein R^{18} and R^{21} are independently from each other hydrogen atom, -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl or –(C_1-C_4)-alkyl,

V is 1. a cyclic residue out of the group containing compounds which are derived from azaindole (1H-pyrrolopyridine), aziridine, azirine, azetidine, azetidinone, 1,4-diazepane, pyrrole, pyrrolidine, pyridonyl, imidazole, pyrazole, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, tetrazole, pyridine, pyrimidine, pyrazine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, tetrazine, tetrazole, azepine, diazirine, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, pyridazine, piperidine, piperazine, pyrrolidinone, ketopiperazine, furan, pyran, dioxole, 1,4-oxazepane, oxazole, isoxazole, 2-isoxazoline, isoxazolidine, morpholine, oxirane, oxaziridine, 1,3-dioxolene, 1,3-dioxolane, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, oxaziridine, thiophene, thiopyran, thietan, thiazole, isothiazole, isothiazoline, isothiazolidine, 1,2-oxathiolan, thiodiazole, thiopyran, 1,2-thiazine, 1,3-thiazole, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, thiadiazine or thiomorpholine,

wherein said cyclic residue is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14, or

2. phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14, or

G is a direct bond, -$(CH_2)_m$-, or -$(CH_2)_m$-NR^{10}-,

m is the integers zero, 1, 2, 3 or 4,

M is 1. a hydrogen atom,

2. heterocyclyl, wherein heterocyclyl is a residue out of the group which can be derived from azepane, azepine, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, imidazole, isothiazole, isoxazole, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketomorpholine, ketopiperazine, morpholine, oxazole, [1,4]-oxazepane, piperazine, piperazinone, piperidine, piperidinone, pyrazine, pyridazine, pyridazinone, pyridine, pyridone, pyrimidine, pyrrolidine, pyrrolidinone, tetrahydropyran, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, tetrazine, tetrazole, thiadiazole, thiazole, thiomorpholine, thiophene, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole, wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

3. -(C_1-C_6)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

4. (C_3-C_6)-cycloalkyl or

5. -C(O)-N(R^{11})-R^{12},

R3 is 1) hydrogen atom,

2) halogen,

3) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

4) -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,

5) phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R19, wherein R19 is

a) hydrogen atom,

b) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

c) $-CF_3$, or

d) CHF_2,

7) -CN,

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

9) $-SO_s-R^{11}$, wherein s is 1 or 2,

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, wherein t is 1 or 2,

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

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

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

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

15) $-(C_0-C_2)$alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-(C_1-C_4)-alkyl,

16) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

17) $-(C_0-C_2)$alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-O-(C_1-C_6)-alkyl,

18) -C(O)-O- C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

19) $-(C_0-C_3)$-alkylene-O-$CH_2-CF_2-CH_2$-O-(C_0-C_3)-alkyl,

20) $-(C_0-C_3)$-alkylene-O-$CH_2-CF_2-CF_2-CH_2$-O-(C_0-C_3)-alkyl,

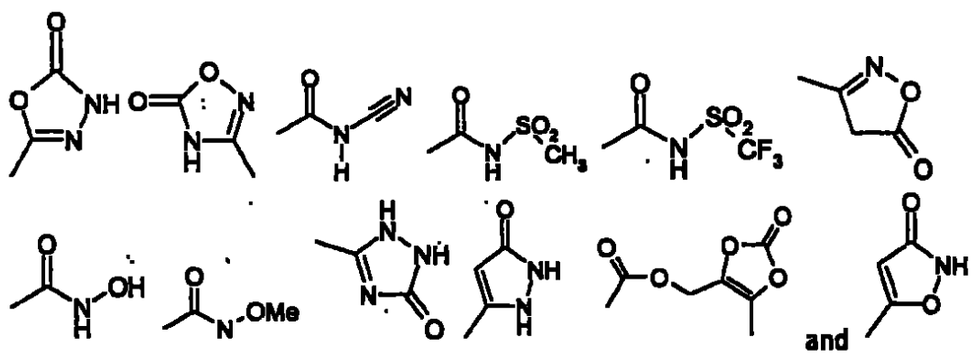
21) $-(C_0-C_3)$-alkylene-O-$CH_2-(C_1-C_3)$-perfluoroalkylene-CH_2-OH,

22) $-SO_w-N(R^{11})-R^{13}$, wherein w is 1 or 2,

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

24) $-(C_0-C_4)$-alkylene-$N(R^{11})-R^{13}$, or

25) a residue from the following list



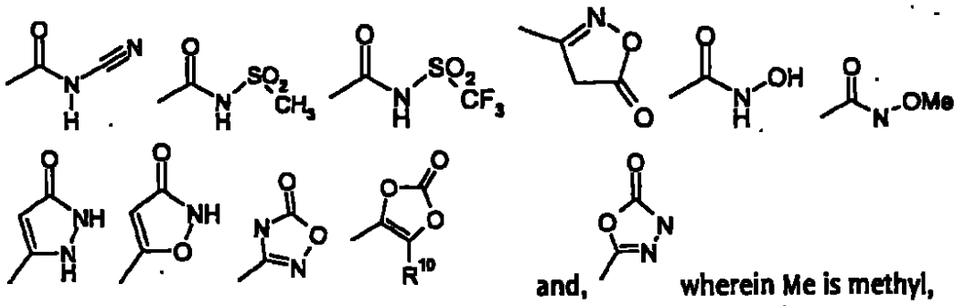
and

, wherein Me is methyl,

if two -OR19 residues are attached to adjacent atoms they can form together with the atoms which they are attached to a 1,3-dioxole ring or a 2,3-dihydro-[1,4]dioxine ring, which is substituted one, two, three or four times by R13,

R^{11} and R^{12} together with the nitrogen atom to which they are bonded can form a ring selected out of the group azepine, azetidine, 1,4-diazepane, dioxazole, dioxazine, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, [1,4]-oxazepane, oxazole, piperazine, piperidine, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiazole, thiadiazole, thiazolidine, thiazoline, thiomorpholine, thiophene, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole, wherein said ring is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

R13 is fluorine, chlorine, $-NO_2$, -CN, =O, -OH, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, $-(C_0-C_3)$-alkylene-$O-R^{10}$, $-Si-(CH_3)_3$, $-N(R^{10})-S(O)_2-R^{10}$, $-S-R^{10}$, $-SO_2-R^{10}$, $-S(O)_2-N(R^{10})-R^{20}$, $-C(O)-R^{10}$, $-(C_1-C_8)$-alkyl, $-(C_1-C_8)$-alkoxy, phenyl, phenyloxy-, $-O-CF_3$, $-(C_1-C_3)$-perfluoroalkyl, $-NH-C(O)-NH-R^{10}$, $-(C_0-C_4)$-alkyl-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17, $-(C_1-C_4)$-alkoxy-phenyl, $-(C_0-C_4)$-alkyl-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17, -O-R15, $-NH-C(O)-O-R^{10}$, or a residue from the following list



and, wherein Me is methyl,

R^{10} and R^{20} are independently of one another hydrogen, $-(C_1-C_6)$-alkyl, $-(C_0-C_4)$-alkyl-OH, $-(C_0-C_4)$-alkyl-$O-(C_1-C_4)$-akyl or $-(C_1-C_3)$-perfluoroalkyl,

R15 and R16 are independently of one another hydrogen, $-(C_1-C_6)$-alkyl, or together form a ring out of the droup cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl, wherein each ring is unsubstituted or substituted one to three times by R^{10}, and

R17 is -(C_1-C_6)-alkyl, -(C_1-C_6)-alkyl-OH, -(C_1-C_6)-alkyl-O-(C_1-C_6)-alkyl, -(C_1-C_6)-alkyl-O-(C_1-C_8)-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl, -(C_0-C_6)-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl, wherein said cycloalkyl ring is unsubstituted or substituted one, two or three times by –OH, -O-(C_1-C_4)-alkyl or R^{10}.

5. A compound of formula I as claimed in claims 1 to 4, wherein

R0 is 1) phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8,

2) a heterocyclyl selected out of the group indolyl, isoindolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, 1,3-benzodioxolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, chromanyl, isochromanyl, cinnolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, pyridoimidazolyl, pyridopyridinyl, pyridopyrimidinyl, pyridyl, purinyl and pteridinyl,

wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8,

3) a heterocyclyl out of the group pyridyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, furyl, 2-furyl, 3-furyl; thienyl, 2-thienyl, 3-thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridazinyl and pyrazinyl, wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8,

and in addition is substituted by a residue selected out of the group pyridyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, furyl, 2-furyl, 3-furyl; thienyl, 2-thienyl, 3-thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridazinyl and pyrazinyl, wherein said residue is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8

R8 is 1. is F, Cl, Br, J,

2. -C(O)-NH_2,

3. -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen, -OH or a methoxy residue, or

4. –O-(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen or a methoxy residue,

provided that R8 is at least one halogen, -C(O)-NH_2 or –O-(C_1-C_8)-alkyl residue, if R0 is a aryl or a heterocyclyl, which are as defined above,

substructure D is a residue selected out of the group pyridyl, pyridyl-N-oxide, pyrrolyl, furyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, triazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl and is unsubstituted or substituted 1, 2, 3 or 4 times by R^3, or is substituted 1 or 2 times by =O,

Q is a direct bond, -C(O)-; -SO_2-, -(C_1-C_6)-alkylen or -(C_0 –C_2)-alkylen-C(O)-NR^{10}-,

R^1 is hydrogen atom or -(C_1-C_2)-alkyl,

R^2 is a direct bond or -(C_1-C_2)-alkylen, or

R^1-N-R^2-V can form a 4- to 7- membered cyclic group out of the group piperidine, piperazine, pyridine, pyrimidine, pyrrolidine, pyrrolidinone, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, tetrazine, tetrazole, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, azepine, ketopiperazine, oxazole, isoxazole, isoxazolidine, 2-isoxazoline, morpholine, thiazole, isothiazole, thiadiazole or thiomorpholine, wherein said cyclic group is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

R14 is fluorine, chlorine, =O, -(C_1-C_4)-alkyl or -NH_2,

V is 1. a cyclic residue out of the group containing compounds, which are derived from azaindolyl (1H-pyrrolopyridyl), azetidine, azepine, aziridine, azirine, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, diazirine, 1,3-dioxolane, dioxazole, furan, imidazole, isoquinoline, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, 2-isoxazoline, isoxazolidine, ketopiperazine, morpholine, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, oxazole, 1,2-oxathiolan, piperidine, pyran, pyrazine, pyrazole, pyridazine, piperazine, pyridine, pyridone, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, quinazoline, quinoline, tetrazine, tetrazole, thiadiazine, 1,2-thiazine, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, 1,3-thiazole, thietan, thiomorpholine, thiophene, thiopyran, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole,

wherein said cyclic residue is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14, or

2. phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

G is a direct bond, -(CH_2)$_m$-, or -(CH_2)$_m$-NR^{10}-,

m is the integers zero, 1, 2, 3 or 4,

M is 1. a hydrogen atom,

2. heterocyclyl, wherein heterocyclyl is a residue out of the group which can be derived from 1,4-diazepane, ketomorpholine, thiophene, pyridazone, piperidine, piperazine, pyridine, pyrimidine, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyridonyl, imidazole, pyridazine, pyrazine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, tetrazine, tetrazole, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, azepine, ketopiperazine, oxazole, isoxazole, isoxazolidine, 2-isoxazoline, morpholine, thiazole, isothiazole, tetrahydropyran, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, thiadiazole or thiomorpholine, wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

3. -(C_1-C_6)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14, or

4. (C_3-C_6)-cycloalkyl,

R3 is 1) hydrogen atom,

2) halogen,

3) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

4) -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,

5) phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R19, wherein R19 is

a) hydrogen atom,

b) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

c) $-CF_3$ or

d) $-CHF_2$,

7) -CN,

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

9) $-SO_s-R^{11}$, wherein s is 1 or 2,

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, wherein t is 1 or 2,

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

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

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

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

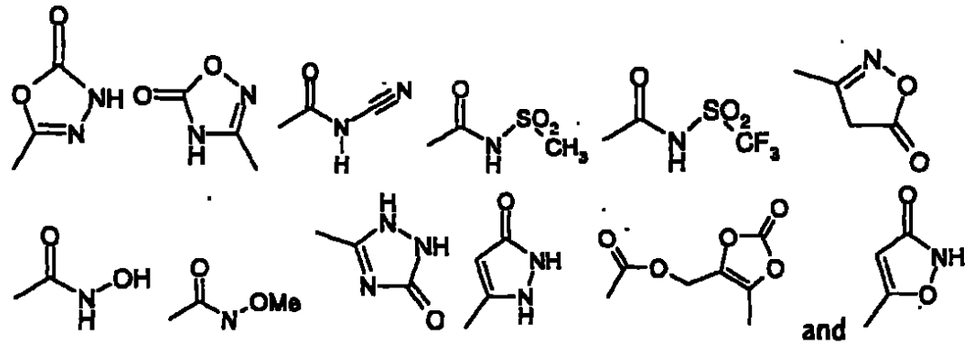
15) -(C_0-C_2)alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-(C_1-C_4)-alkyl,

16) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

17) -(C_0-C_2)alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-O-(C_1-C_6)-alkyl,

18) -C(O)-O- C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17, or

19) a residue from the following list



and

wherein Me is methyl,

R11 and R12 are independently of one another identical or different and are

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

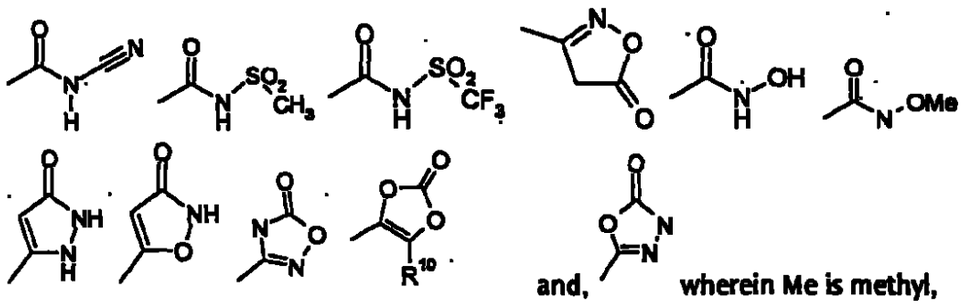
3) -(C_0-C_6)-alkyl-(C_3-C_6)-cycloalkyl,

4) -O-R^{17}, or

5) -(C_0-C_6)-alkyl-(C_4-C_{15})-heterocyclyl, wherein alkyl and heterocyclyl independently from one another are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by R13 and wherein heterocyclyl is selected out of the group azetidine, cyclopropyl, cyclobutyl, 4,5-dihydro-oxazole, imidazolidine, morpholine, (1,4)-oxazepane, oxazolidine, piperidine, piperazine, pyrrolidine, tetrahydrothiophene, thiazolidine or thiomorpholine, or

R11 and R12 together with the nitrogen atom to which they are bonded form a heterocyclic ring, which is selected out of the group azetidine, cyclopropyl, cyclobutyl, 4,5-dihydro-oxazole, imidazolidine, morpholine, (1,4)-oxazepane, oxazolidine, piperidine, piperazine, pyrrolidine, tetrahydrothiophene, thiazolidine or thiomorpholine,

R13 is fluorine, -CN, =O, -OH, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, $-(C_3-C_6)$-cycloalkyl, $-(C_0-C_3)$-alkylene-$O-R^{10}$, $-Si-(CH_3)_3$, $-S-R^{10}$, $-SO_2-R^{10}$, $-(C_1-C_3)$-perfluoroalkyl, or a residue from the following list



and, wherein Me is methyl,

R^{10} and R^{20} are independently of one another hydrogen, $-(C_1-C_4)$-alkyl or $-(C_1-C_3)$-perfluoroalkyl,

R^{15} and R^{16} are independently of one another hydrogen, $-(C_1-C_4)$-alkyl, or together form a ring out of the droup cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl, wherein each ring is unsubstituted or substituted one to three times by R^{10}, and

R17 is $-(C_1-C_6)$-alkyl, $-(C_1-C_6)$-alkyl-OH, $-(C_1-C_6)$-alkyl-$O-(C_1-C_6)$-alkyl, $-(C_1-C_6)$-alkyl-$O-(C_1-C_8)$-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl, $-(C_0-C_6)$-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl, wherein said cycloalkyl ring is unsubstituted or substituted one, two or three times by –OH, $-O-(C_1-C_4)$-alkyl or R^{10}.

6. A compound of formula I as claimed in claims 1 to 5, wherein

R0 is 1. phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono- or disubstituted independently of one another by R8,

2. pyridyl or benzothiophenyl, wherein pyridyl and benzothiophenyl are unsubstituted or mono- or disubstituted independently of one another by R8, or

3. a heterocyclyl out of the group thienyl, thiadiazolyl, isoxazolyl and thiazolyl, wherein said heterocyclyl is substituted by a residue selected out of the group

thienyl, 2-thienyl and 3-thienyl, wherein said residue is unsubstituted or mono- or disubstituted independently of one another by R8,

R8 is F, Cl, Br, $-OCH_3$ or $-C(O)-NH_2$,

substructure D is a residue selected out of the group pyridyl, pyridyl-N-oxide, pyrrolyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyridazinyl or pyrazinyl and is unsubstituted or substituted 1, 2, 3 or 4 times by R3, or is substituted 1 or 2 times by =O,

Q is a direct bond, -C(O)-; $-SO_2-$, $-CH_2-C(O)-NH-$, methylene or ethylene,

R^1 is hydrogen atom,

R^2 is a direct bond or methylene,

R^1-N-R^2-V can form a 4- to 7-membered cyclic group out of the group azetidine, pyrrolidine, piperidine and piperazine,

R14 is fluorine, chlorine, =O, methyl, ethyl or $-NH_2$,

V is 1. a residue out of the group containing compounds which is derived from azaindolyl (1H-pyrrolopyridyl), azetidine, 1,4-diazepane, isoxazole, isoquinoline, piperazine, piperidine, pyrazine, pyridazine, pyrimidine, pyrrolidine, quinazoline, quinoline or tetrahydropyrane,

wherein said cyclic residue is unsubstituted or mono- or disubstituted independently of one another by R14, or

2. phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono- or disubstituted independently of one another by R14,

G is a direct bond, $-(CH_2)_m-$, or $-(CH_2)_m-NR^{10}-$,

m is the integers zero, 1 or 2,

M is a hydrogen atom, (C_2-C_4)-alkyl, azepanyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, imidazolyl, ketomorpholinyl, morpholinyl, [1,4]Oxazepanyl, piperidinyl, piperidonyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrrolidinyl, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, or tetrahydropyranyl, wherein the residues are unsubstituted or mono- or disubstituted independently of one another by R14

R3 is 1) hydrogen atom,

2) fluorine, chlorine,

3) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

4) -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,

5) phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

6) -(C_0-C_2)-alkylene-O-R19, wherein R19 is

a) hydrogen atom,

b) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

c) $-CF_3$, or

d) $-CHF_2$,

7) -CN,

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

9) $-SO_s-R^{11}$, wherein s is 1 or 2,

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, wherein t is 1 or 2,

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

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

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

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

15) -(C_0-C_2)alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-(C_1-C_4)-alkyl,

16) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

17) -(C_0-C_2)alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-O-(C_1-C_6)-alkyl, or

18) -C(O)-O- C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

R11 and R12 are independently of one another identical or different and are

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

3) -(C_0-C_6)-alkyl-(C_3-C_6)-cycloalkyl,

4) -O-R^{17}, or

5) -(C_0-C_6)-alkyl-heterocyclyl, wherein alkyl and heterocyclyl independently from one another are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by R13 and wherein heterocyclyl is selected out of the group azetidine, imidazolidine, morpholine, (1,4)-oxazepane or pyrrolidine or

R11 and R12 together with the nitrogen atom to which they are bonded can form a ring, which is selected out of the group azetidine, imidazolidine, morpholine, (1,4)-oxazepane piperazine, piperidine, pyrrolidine or thiomorpholine,

R13 is fluorine, -CN, =O, -OH, -CF_3, -C(O)-O-R^{10}, -C(O)-N(R^{10})-R^{20}, -N(R^{10})-R^{20}, -(C_3-C_6)-cycloalkyl, -(C_0-C_3)-alkylene-O-R^{10}, -Si-$(CH_3)_3$, -S-R^{10}, -SO_2-R^{10}, or -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,

R^{10} and R^{20} are independently of one another hydrogen, -(C_1-C_4)-alkyl or -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,

R^{15} and R^{16} are independently of one another hydrogen, -(C_1-C_4)-alkyl, or together form a ring out of the droup cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl, wherein each ring is unsubstituted or substituted one to three times by R^{10}, and

R17 is -(C_1-C_6)-alkyl, -(C_1-C_6)-alkyl-OH, -(C_1-C_6)-alkyl-O-(C_1-C_6)-alkyl, -(C_1-C_6)-alkyl-O-(C_1-C_8)-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl, -(C_0-C_6)-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl, wherein said cycloalkyl ring is unsubstituted or substituted one, two or three times by –OH, -O-(C_1-C_4)-alkyl or R^{10}.

7. A compound of formula I as claimed in claims 1 to 6, wherein

R0 is 1. pyridyl or benzothiophenyl, wherein pyridyl and benzothiophenyl are unsubstituted or mono- or disubstituted independently of one another by R8, or

2. a heterocyclyl out of the group thienyl, thiadiazolyl, isoxazolyl and thiazolyl, wherein said heterocyclyl is substituted by a residue selected out of the group thienyl, 2-thienyl and 3-thienyl, wherein said residue is unsubstituted or mono- or disubstituted independently of one another by R8,

R8 is F, Cl, Br, -OCH_3 or -C(O)-NH_2,

substructure D is pyridyl and is unsubstituted or substituted 1, 2, 3 or 4 times by R3, or is substituted 1 or 2 times by =O,

Q is -CH_2-C(O)-NH- or methylene,

R^1 is hydrogen atom,

R^2 is a direct bond,

R14 is fluorine, chlorine, =O, methyl, ethyl or -NH_2,

V is piperidine, wherein piperidine is unsubstituted or mono- or disubstituted independently of one another by R14,

G is a direct bond,

M is a hydrogen atom, (C_2-C_4)-alkyl, isopropyl, or pyridyl, wherein the residue is unsubstituted or mono- or disubstituted independently of one another by R14

R3 is 1) hydrogen atom,

2) fluorine, chlorine,

3) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

4) -(C_0-C_2)-alkylene-O-R19, wherein R19 is

a) hydrogen atom or

b) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-R^{11} or

6) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-N(R^{11})-R^{12},

R11 and R12 are independently of one another identical or different and are

1) hydrogen atom or

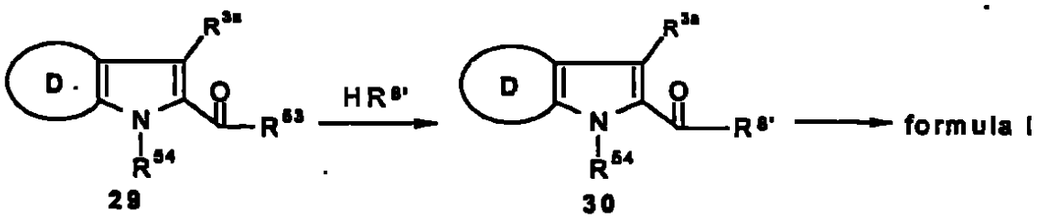
2) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13, or

R11 and R12 together with the nitrogen atom to which they are bonded can form a ring, which is selected out of the group azetidine, imidazolidine, morpholine, (1,4)-oxazepane piperazine, piperidine, pyrrolidine or thiomorpholine,

R13 is fluorine, =O, -OH, -CF_3, -C(O)-O-R^{10}, -C(O)-N(R^{10})-R^{20}, -N(R^{10})-R^{20}, or -(C_0-C_3)-alkylene-O-R^{10}, R^{10} and R^{20} are independently of one another hydrogen, -(C_1-C_4)-alkyl or -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl.

8. A compound of formula I as claimed in one or more of claims 1 to 7, wherein the compound of formula I is 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2- carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide, 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxylic acid methyl ester, 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxylic acid, 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2,5-dicarboxylic acid 5-amide 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide], 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide , 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-5-carboxylic acid , 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide , 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylcarbamoyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-5-carboxylic acid methyl ester, 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylcarbamoyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-5-carboxylic acid , 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-(2-methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide, 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-(2-hydroxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide , 1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-5-(2-methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide, 1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-5-(2-hydroxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide , 1-(6-Chloro-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-5-(2-methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide or 1-(6-Chloro-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-5-(2-hydroxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide .

9. A process for the preparation of a compound of the formula as claimed in one or more of claims 1 to 8, which comprises condensing a compound of the formula 29 with a compound of the formula $HR^{8'}$ to give a compound of the formula 30 and optionally converting the compound of the formula 30 into a compound of the formula I,



29 30

wherein the residue $R^{8'}$ has the donation of $-N(R^1)-R^2-V-G-M$ as indicated in claims 1 to 8, but where in $R^{8'}$ functional groups can also be present in the form of groups that are subsequently transformed into the final functional groups present in $-N(R^1)-R^2-V-G-M$, and where the residue R^{54} denotes the group $-Q-R^0$ or can denote a group which is subsequently transformed into the group $-Q-R^0$, and where the group $-C(O)-R^{53}$ can be a carboxylic acid group or derivatives thereof, and where the groups R^{3a} in the formulae 29 and 30 have the corresponding definitions of R^3 in formula I as defined in claims X to X or functional groups in them can also be present in protected form or in the form of precursor groups.

10. A pharmaceutical preparation, comprising at least one compound of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 8 in all its stereoisomeric forms and mixtures thereof in any ratio and/or its physiologically tolerable salts and a pharmaceutically acceptable carrier.

11. The use of a compound of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 8 in all its stereoisomeric forms and mixtures thereof in any ratio and/or their physiologically tolerable salts for the production of pharmaceuticals for inhibition of factor Xa and/or factor VIIa or for influencing blood coagulation or fibrinolysis.

12. The use as claimed in claim11 for abnormal thrombus formation, acute myocardial infarction, cardiovascular disorders, unstable angina, thromboembolism, acute vessel closure associated with thrombolytic therapy or percutaneous transluminal coronary

angioplasty (PTCA), transient ischemic attacks, stroke, intermittent claudication, bypass grafting of the coronary or peripheral arteries, vessel luminal narrowing, restenosis post coronary or venous angioplasty, maintenance of vascular access patency in long-term hemodialysis patients, pathologic thrombus formation occurring in the veins of the lower extremities following abdominal, knee or hip surgery, pathologic thrombus formation occurring in the veins of the lower extremities following abdominal, knee and hip surgery, a risk of pulmonary thromboembolism, or disseminated systemic intravascular coagulatopathy occurring in vascular systems during septic shock, viral infections or cancer, or reducing an inflammatory response, fibrinolysis, or treatment of coronary heart disease, myocardial infarction, angina pectoris, vascular restenosis, for example restenosis following angioplasty like PTCA, adult respiratory distress syndrome, multi-organ failure and disseminated intravascular clotting disorder, deep vein or proximal vein thrombosis, which can occur following surgery.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/004754

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D471/04 A61K31/437 A61P7/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, INSPEC, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 03/044014 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 30 May 2003 (2003-05-30) the whole document	1-12
P,X	WO 03/053361 A (OSI PHARM INC ; MCKIBBEN BRYAN (US); STEINIG ARNO G (US); CASTELHANO A) 3 July 2003 (2003-07-03) page 136, line 18 - line 21	1-12
X	WO 01/64639 A (MERCK FROSST CANADA INC ; LABELLE MARC (CA); STURINO CLAUDIO (CA); LAC) 7 September 2001 (2001-09-07) abstract examples 59,60,70-72; table I page 23, line 15 - page 24, line 21 claims 1,3-7,9,11-13,15,17,18	1-12

-/—

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 September 2004	11/10/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Papathoma, S

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/004754

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/070523 A (DIDIUK MARY THERESA ; GARIGIPATI RAVI SHANKER (US); LAU WAN FANG (US);) 12 September 2002 (2002-09-12) claims 1,2,6,8; tables 1,2	1-12
X	WO 99/33800 A (DEFOSSA ELISABETH ; HEINELT UWE (DE); MATTER HANS (DE); KLINGLER OTMAR) 8 July 1999 (1999-07-08) abstract claims 1-3,6-16; examples 1-166	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

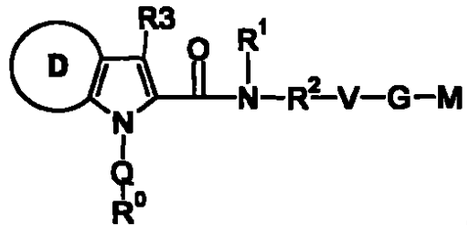
Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/004754

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03044014 A	30-05-2003	EP 1314733 A1	28-05-2003
		CA 2467374 A1	30-05-2003
		WO 03044014 A1	30-05-2003
		EP 1451185 A1	01-09-2004
		US 2003199689 A1	23-10-2003
WO 03053361 A	03-07-2003	CA 2470044 A1	03-07-2003
		WO 03053361 A2	03-07-2003
		US 2003229067 A1	11-12-2003
WO 0164639 A	07-09-2001	AU 3905101 A	12-09-2001
		WO 0164639 A2	07-09-2001
		CA 2401667 A1	07-09-2001
		EP 1263728 A2	11-12-2002
		JP 2003525273 T	26-08-2003
		US 2002068756 A1	06-06-2002
WO 02070523 A	12-09-2002	BR 0207952 A	27-07-2004
		CA 2440803 A1	12-09-2002
		EP 1368354 A1	10-12-2003
		WO 02070523 A1	12-09-2002
		US 2003008893 A1	09-01-2003
WO 9933800 A	08-07-1999	AU 743881 B2	07-02-2002
		AU 2052899 A	19-07-1999
		BR 9814340 A	03-10-2000
		CA 2316172 A1	08-07-1999
		CN 1283186 T	07-02-2001
		WO 9933800 A1	08-07-1999
		EP 1042287 A1	11-10-2000
		HU 0100723 A2	28-08-2001
		ID 27044 A	22-02-2001
		JP 2001527066 T	25-12-2001
		NO 20003057 A	18-08-2000
		NZ 505370 A	28-06-2002
		PL 341400 A1	09-04-2001
		RU 2225397 C2	10-03-2004
		TR 200001954 T2	21-12-2000
		US 6337344 B1	08-01-2002
		ZA 9811759 A	28-07-1999

Patent Claims

1. A compound of the formula I,



(I)

wherein

R^0 is 1) a monocyclic or bicyclic 6- to 14-membered aryl, wherein aryl is mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8,

2) a monocyclic or bicyclic 4- to 15-membered heterocyclyl out of the group benzimidazolyl, 1,3-benzodioxolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothiophenyl, cinnolinyl, chromanyl, indazolyl, indolyl, isochromanyl, isoindolyl, isoquinolinyl, phenylpyridyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyridyl, pyridoimidazolyl, pyridopyridinyl, pyridopyrimidinyl, pyrimidinyl, quinazolinyl, quinolyl, quinoxalinyl or 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8, or

3) a monocyclic or bicyclic 4- to 15-membered heterocyclyl, containing one, two, three or four heteroatoms chosen from nitrogen, sulfur or oxygen,
wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8, and which is additionally substituted by a monocyclic or bicyclic 4- to 15-membered heterocyclyl, containing one, two, three or four heteroatoms chosen from nitrogen, sulfur or oxygen,
wherein heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8,

R8 is 1) halogen,

2) $-NO_2$,

3) -CN,

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

5) -OH,

6) $-NH_2$,

7) $-O-CF_3$

8) a monocyclic or bicyclic 6- to 14-membered aryl, wherein aryl is mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen or –O-(C_1-C_8)-alkyl,

9) -(C_1-C_8)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen, NH_2, -OH or a methoxy residue,

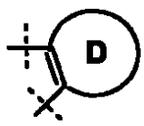
10) –O-(C_1-C_8)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen, NH_2, -OH or a methoxy residue,

11) -SO_2-CH_3 or

12) –SO_2-CF_3,

provided that R8 is at least one halogen, -C(O)-NH_2 or –O-(C_1-C_8)-alkyl residue, if R^0 is a monocyclic or bicyclic 6- to 14-membered aryl,

the substructure



in formulae I is a 4-to 8 membered saturated, partially unsaturated or aromatic cyclic group containing zero, 1, 2, 3 or 4 heteroatoms chosen from nitrogen, sulfur or oxygen and is unsubstituted or substituted 1, 2, 3, 4, 5 or 6 times by R23, or substituted 1 or 2 times by=O,

provided that said substructure is not a phenyl residue,

Q is a direct bond, -(C_0 –C_2)-alkylene-C(O)-NR^{10}-, -NR^{10}-C(O)-NR^{10}-, -NR^{10}-C(O)-, -SO_2-, -(C_1-C_6)-alkylene, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-S-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-C(O)-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-SO_2-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-SO_2-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-CH(OH)-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-O-C(O)-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -(C_2-C_3)-alkylene-O-(C_0-C_3)-alkylene-, -(C_2-C_3)-alkylene-S(O)-, -(C_2-C_3)-alkylene-$S(O)_2$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-O-$(CH_2)_n$-, -(C_2-C_3)-alkylene-$S(O)_2$-NH-(R^{10})-, -(C_2-C_3)-alkylene-N(R^{10})- or -(C_0-C_3)-alkylene-C(O)-O-$(CH_2)_m$- ,

wherein R^{10} is as defined below, and wherein n and m are independently of one another identical or different and are the integers zero, 1, 2, 3, 4, 5 or 6, wherein the alkylene residues which are formed by -$(CH_2)_m$- or -$(CH_2)_n$- are unsubstituted or mono-, di- or

trisubstituted independently of one another by halogen, $-NH_2$ or $-OH$; or $-(C_3-C_6)$-cycloalkylen, wherein cycloalkylen is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen, $-NH_2$ or $-OH$;

R^1 is a hydrogen atom, $-(C_1-C_4)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or substituted one to three times by R13; $-(C_1-C_3)$-alkylene-C(O)-NH-R^0, $-(C_1-C_3)$-alkylene-C(O)-O-R^{10}, a monocyclic or bicyclic 6- to 14-membered aryl, wherein aryl is mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8, wherein R8 is as defined above; a monocyclic or bicyclic 4- to 15-membered heterocyclyl, containing one, two, three or four heteroatoms chosen from nitrogen, sulfur or oxygen; $-(C_1-C_3)$-perfluoroalkylene, $-(C_1-C_3)$-alkylene-S(O)-(C_1-C_4)-alkyl, $-(C_1-C_3)$-alkylene-$S(O)_2$-(C_1-C_3)-alkyl, $-(C_1-C_3)$-alkylene-$S(O)_2$-$N(R^{4'})$-$R^{5'}$, $-(C_1-C_3)$-alkylene-O-(C_1-C_4)-alkyl, $-(C_0-C_3)$-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl, or $-(C_0-C_3)$-alkylene-het, wherein het is a 3- to 7-membered cyclic residue, containing up to 1, 2, 3 or 4 heteroatoms chosen from nitrogen, sulfur or oxygen, wherein said cyclic residue is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

$R^{4'}$ and $R^{5'}$ are independent of one another are identical or different and are hydrogen atom or $-(C_1-C_4)$-alkyl,

R^2 is a direct bond or $-(C_1-C_4)$-alkylene, or

R^1 and R^3 together with the atoms to which they are bonded can form a 6- to 8-membered cyclic group, containing 1, 2, 3 or 4 heteroatoms chosen from nitrogen, sulfur or oxygen, wherein said cyclic group is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14, or

R^1-N-R^2-V can form a 4- to 7-membered cyclic group, containing 1, 2, 3 or 4 heteroatoms chosen from nitrogen, sulfur or oxygen, wherein said cyclic group is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

R14 is halogen, -OH, =O, $-(C_1-C_8)$-alkyl, $-(C_1-C_4)$-alkoxy, $-NO_2$, -C(O)-OH, -CN, $-NH_2$, -C(O)-O-(C_1-C_4)-alkyl, $-(C_0-C_8)$-alkyl-SO_2-(C_1-C_4)-alkyl, $-(C_0-C_8)$-alkyl-SO_2-(C_1-C_3)-perfluoroalkyl, $-(C_0-C_8)$-alkyl-SO_2-$N(R^{18})$-R^{21}, -C(O)-NH-(C_1-C_8)-alkyl, -C(O)-N-$[(C_1-C_8)$-alkyl$]_2$, $-NR^{18}$-C(O)-NH-(C_1-C_8)-alkyl, $-C(O)-NH_2$, $-S-R^{18}$, or $-NR^{18}$-C(O)-NH-$[(C_1-C_8)$-alkyl$]_2$, wherein R^{18} and R^{21} are independently from each other hydrogen atom, $-(C_1-C_3)$-perfluoroalkyl or $-(C_1-C_6)$-alkyl,

V is 1) a 3- to 7-membered cyclic residue, containing 1, 2, 3 or 4 heteroatoms chosen from nitrogen, sulfur or oxygen, wherein said cyclic residue is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

2) a 6- to14-membered aryl, wherein aryl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14, or

3) a monocyclic or bicyclic 4- to 15-membered heterocyclyl, wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

G is a direct bond, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-$, $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ or $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$,

n and m are independently of one another identical or different and are the integers zero, 1, 2, 3, 4, 5 or 6,

M is 1) a hydrogen atom,

2) $-(C_1-C_8)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

3) -C(O)-N(R11)-R12,

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

5) a 6- to14-membered aryl, wherein aryl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

6) a monocyclic or bicyclic 4- to 15-membered heterocyclyl, wherein heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

7) $-(C_3-C_8)$-cycloalkyl, wherein said cycloalkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14, or

8) a 3- to 7-membered cyclic residue, containing 1, 2, 3 or 4 heteroatoms chosen from nitrogen, sulfur or oxygen, wherein said cyclic residue is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14, wherein R14 is defined above,

R3 is 1) hydrogen atom,

2) halogen,

3) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

4) -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,

5) phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R19, wherein R19 is

   a) hydrogen atom,

   b) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R33,

   c) $-CF_3$, or

   d) $-CHF_2$,

7) $-NO_2$,

8) -CN,

9) $-SO_s-R^{11}$, wherein s is 1 or 2,

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, wherein t is 1 or 2,

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

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

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

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

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

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

17) -(C_0-C_2)alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-(C_1-C_4)-alkyl,

18) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

19) -(C_0-C_2)alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-O-(C_1-C_6)-alkyl,

20) -C(O)-O- C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

21) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl, wherein aryl is mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

22) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_4-C_{15})-heterocyclyl, wherein heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13

23) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl, wherein cycloalkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

24) -(C_0-C_4)-alkylene-het, wherein het is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

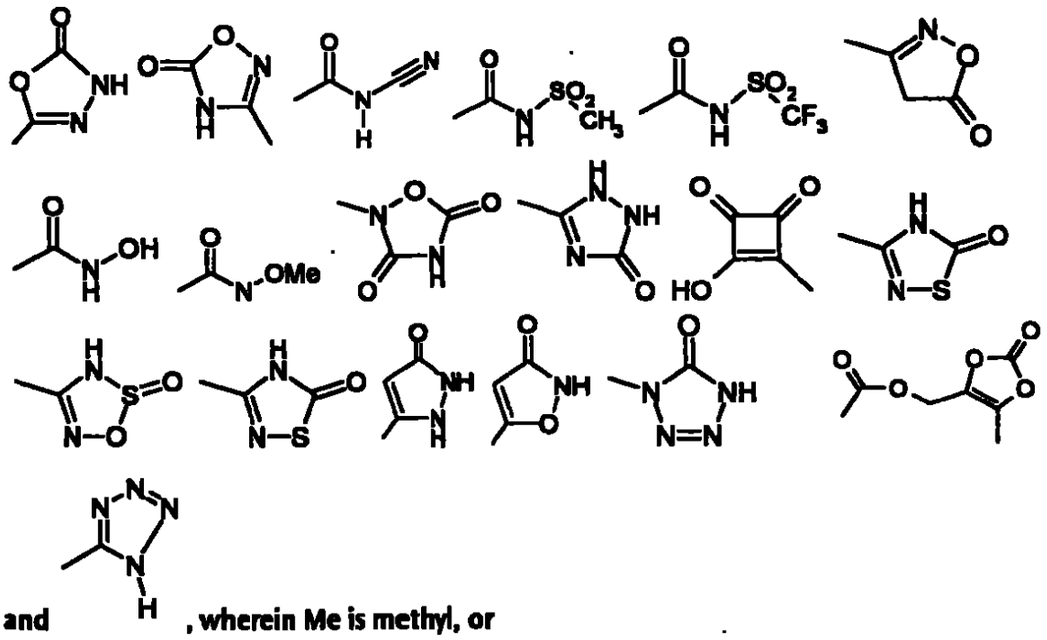
25) -(C_0-C_4)-alkylene-O-CH_2-(C_1-C_3)-perfluoroalkylene-CH_2-O-(C_0-C_4)-alkyl,

26) -SO_w-N(R^{11})-R^{13}, wherein w is 1 or 2,

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

28) -(C_0-C_4)-alkylene-N(R^{11})-R^{13}, or

29) a residue from the following list



and , wherein Me is methyl, or

if two -OR19 residues are attached to adjacent atoms they can form together with the atoms which they are attached to a 5- or 6- membered ring, which is unsubstituted or substituted one, two, three or four times by R13,

R23 is 1) hydrogen atom,

2) halogen,

3) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

4) -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R19, wherein R19 is

a) hydrogen atom,

b) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

c) -CF_3, or

d) -CHF_2,

6) -NO_2,

7) -CN,

8) -SO_s-R^{11}, wherein s is 1 or 2,

9) -SO_t-$N(R^{11})$-R^{12}, wherein t is 1 or 2,

10) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-R^{11},

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

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

13) -(C_0-C_4)-alkylene-$N(R^{11})$-R^{12},

14) -NR^{10}-SO_2-R^{10},

15) -S-R^{10},

16) -(C_0-C_2)alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-(C_1-C_4)-alkyl,

17) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

18) -(C_0-C_2)alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-O-(C_1-C_6)-alkyl,

19) -C(O)-O- C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

20) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl, wherein cycloalkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

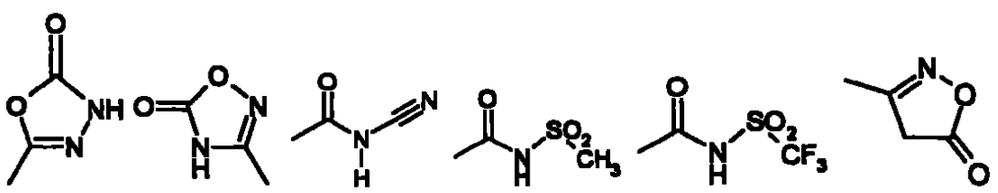
21) -(C_0-C_4)-alkylene-O-CH_2-(C_1-C_3)-perfluoroalkylene-CH_2-O-(C_0-C_4)-alkyl,

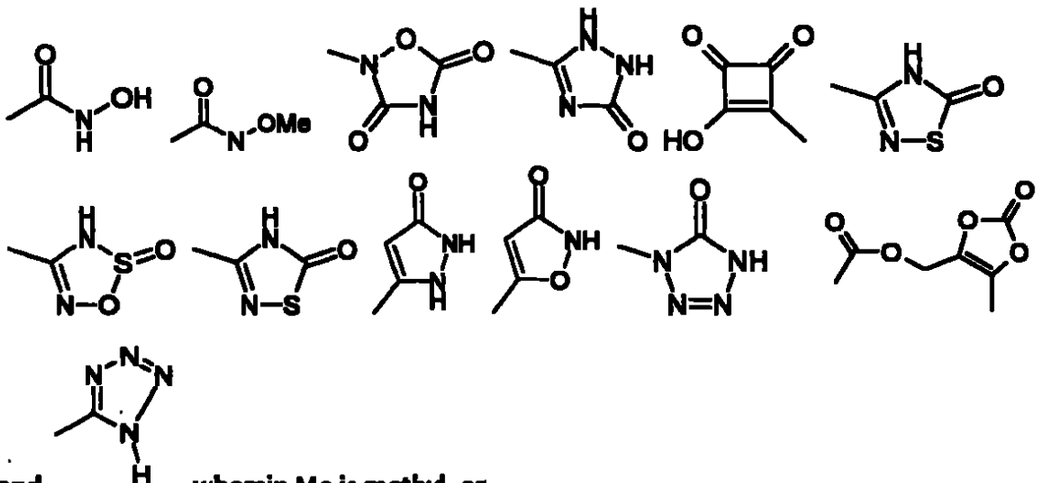
22) -SO_w-$N(R^{11})$-R^{13}, wherein w is 1 or 2,

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

24) -(C_0-C_4)-alkylene-$N(R^{11})$-R^{13}, or

25) a residue from the following list





and , wherein Me is methyl, or

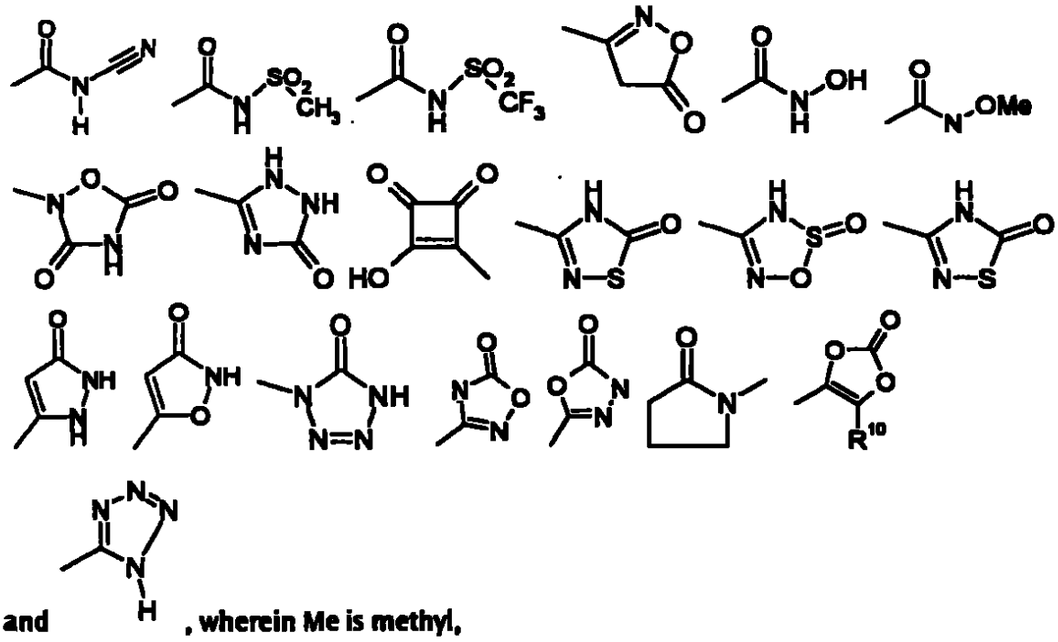
if two -OR19 residues are attached to adjacent atoms they can form together with the atoms which they are attached to a 5- or 6- membered ring, which is unsubstituted or substituted one, two, three or four times by R13,

R11 and R12 are independently of one another identical or different and are

1) hydrogen atom,
2) -(C_1-C_6)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,
3) -(C_0-C_6)-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl,
4) -SO_t-R^{10}, wherein t is 1 or 2,
5) -(C_0-C_6)-alkyl-(C_6-C_{14})-aryl, wherein alkyl and aryl independently from one another are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by R13,
6) -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,
7) -O-R^{17}, or
8) -(C_0-C_6)-alkyl-(C_4-C_{15})-heterocyclyl, wherein alkyl and heterocyclyl independently from one another are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by R13, or

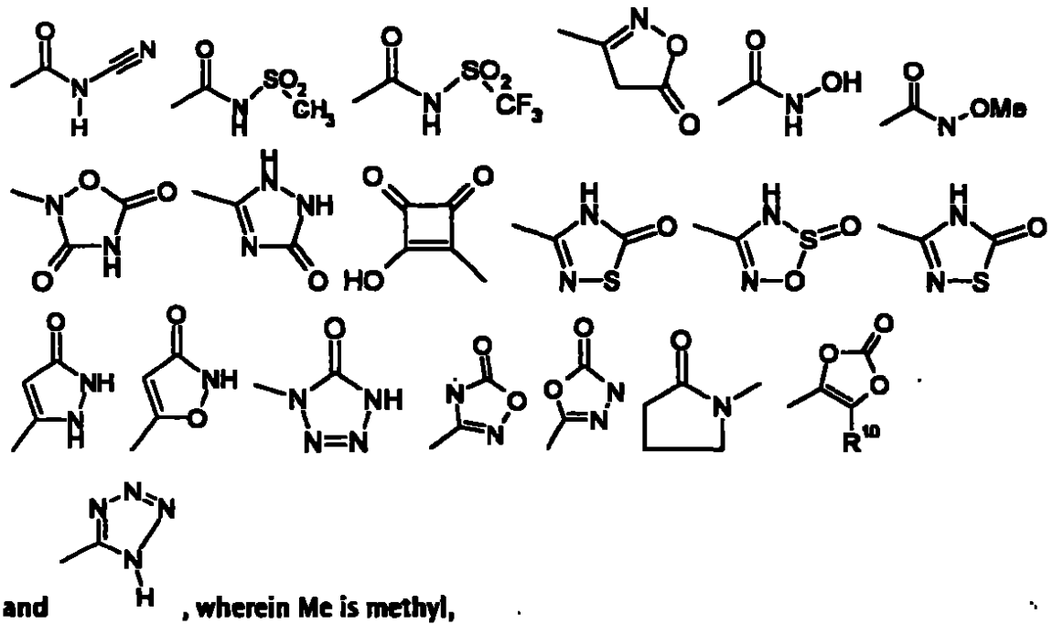
R11 and R12 together with the nitrogen atom to which they are bonded can form a 4- to 7-membered monocyclic heterocyclic ring which in addition to the nitrogen atom can contain one or two identical or different ring heteroatoms chosen from oxygen, sulfur and nitrogen; wherein said heterocyclic ring is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

R13 is halogen, $-NO_2$, -CN, =O, -OH, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, $-(C_3-C_8)$-cycloalkyl, $-(C_0-C_3)$-alkylene-$O-R^{10}$, $-Si-(CH_3)_3$, $-N(R^{10})-S(O)_u-R^{10}$, wherein u is 1 or 2, $-S-R^{10}$, $-SO_r-R^{10}$, wherein r is 1 or 2, $-S(O)_v-N(R^{10})-R^{20}$, wherein v is 1 or 2, $-C(O)-R^{10}$, $-(C_1-C_8)$-alkyl, $-(C_1-C_8)$-alkoxy, phenyl, phenyloxy-, $-O-CF_3$, $-(C_0-C_4)$-alkyl-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17, $-(C_1-C_4)$-alkoxy-phenyl, $-(C_0-C_4)$-alkyl-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17, $-(C_1-C_3)$-perfluoroalkyl, -O-R15, -NH-C(O)-NH-R^{10}, -NH-C(O)-O-R^{10} or a residue from the following list



and , wherein Me is methyl,

R33 is halogen, $-NO_2$, -CN, =O, -OH, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, $-(C_0-C_3)$-alkylene-$O-R^{10}$, $-Si-(CH_3)_3$, $-N(R^{10})-S(O)_u-R^{10}$, wherein u is 1 or 2, $-S-R^{10}$, $-SO_r-R^{10}$, wherein r is 1 or 2, $-S(O)_v-N(R^{10})-R^{20}$, wherein v is 1 or 2, $-C(O)-R^{10}$, $-(C_1-C_8)$-alkyl, $-(C_1-C_8)$-alkoxy, phenyloxy-, $-O-CF_3$, $-(C_0-C_4)$-alkyl-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17, $-(C_1-C_4)$-alkoxy-phenyl, $-(C_0-C_4)$-alkyl-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17, $-(C_1-C_3)$-perfluoro-alkyl, -O-R15, -NH-C(O)-NH-R^{10}, -NH-C(O)-O-R^{10} or a residue from the following list



and , wherein Me is methyl,

R^{10} and R^{20} are independently of one another hydrogen, -(C_1-C_6)-alkyl, -(C_0-C_4)-alkyl-OH, -(C_0-C_4)-alkyl-O-(C_1-C_4)-akyl or -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,

R15 and R16 are independently of one another hydrogen, -(C_1-C_6)-alkyl, or together with the carbon atom to which they are bonded they can form a 3- to 6 membered carbocyclic ring which is unsubstituted or substituted one to three times by R^{10}, and

R17 is -(C_1-C_6)-alkyl, -(C_1-C_6)-alkyl-OH, -(C_1-C_6)-alkyl-O-(C_1-C_6)-alkyl, -(C_3-C_8)-cycloalkyl, -(C_1-C_6)-alkyl-O-(C_1-C_8)-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl, -(C_1-C_6)-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl, wherein said cycloalkyl ring is unsubstituted or substituted one, two or three times by –OH, -O-(C_1-C_4)-alkyl or R^{10},

in all its stereoisomeric forms and mixtures thereof in any ratio, and its physiologically tolerable salts.

2. A compound of formula I as claimed in claim 1, wherein

R^0 is 1) a monocyclic or bicydic 6- to 14-membered aryl out of the group phenyl, naphthyl, biphenylyl, anthryl or fluorenyl, wherein aryl is mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8,

2) a heterocyclyl out of the group benzimidazolyl, 1,3-benzodioxolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothiophenyl, cinnolinyl, chromanyl,

indazolyl, indolyl, isochromanyl, isoindolyl, isoquinolinyl, phenylpyridyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyridyl, pyridoimidazolyl, pyridopyridinyl, pyridopyrimidinyl, pyrimidinyl, quinazolinyl, quinolyl, quinoxalinyl or 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8, or

3) a heterocyclyl, wherein heterocyclyl is selected out of the group acridinyl, azabenzimidazolyl, azaspirodecanyl, azepinyl, azetidinyl, aziridinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydrochinolinyl, 4,5-dihydrooxa-zolinyl, dioxazolyl, dioxazinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dioxolenyl, 6H-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, isothiazolidinyl, isothiazolinyl, isoxazolyl, isoxazolinyl, isoxazolidinyl, 2-isoxazolinyl, ketopiperazinyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2-oxa-thiepanyl, 1,2-oxathiolanyl, 1,4-oxazepanyl, 1,2-oxazinyl, 1,3-oxazinyl, 1,4-oxazinyl, oxazolidinyl, oxazolinyl, oxazolyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrazinyl, tetrazolyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, 1,2-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazolyl, thiazolyl, thiazolidinyl, thiazolinyl, thienyl, thietanyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thietanyl, thiomorpholinyl, thiophenolyl, thiophenyl, thiopyranyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl, wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8, and

which is additionally substituted by a heterocyclyl selected out of the group acridinyl, azabenzimidazolyl, azaspirodecanyl, azepinyl, azetidinyl, aziridinyl, benzimidazolyl,

benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydrochinolinyl, 4,5-dihydrooxa-zolinyl, dioxazolyl, dioxazinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dioxolenyl, 6H-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, isothiazolidinyl, isothiazolinyl, isoxazolyl, isoxazolinyl, isoxazolidinyl, 2-isoxazolinyl, ketopiperazinyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2-oxa-thiepanyl, 1,2-oxathiolanyl, 1,4-oxazepanyl, 1,2-oxazinyl, 1,3-oxazinyl, 1,4-oxazinyl, oxazolidinyl, oxazolinyl, oxazolyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrazinyl, tetrazolyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, 1,2-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazolyl, thiazolyl, thiazolidinyl, thiazolinyl, thienyl, thietanyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thietanyl, thiomorpholinyl, thiophenolyl, thiophenyl, thiopyranyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl, wherein heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8,

R8 is
1) halogen,
2) $-NO_2$,
3) -CN,
4) $-C(O)-NH_2$,
5) -OH,
6) $-NH_2$,
7) $-O-CF_3$

8) a monocyclic or bicyclic 6- to 14-membered aryl, wherein aryl is as defined above and wherein aryl is mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen or –O-(C_1-C_8)-alkyl,

9) -(C_1-C_8)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen, NH_2, -OH or a methoxy residue,

10) –O-(C_1-C_8)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen, NH_2, -OH or a methoxy residue,

11) $-SO_2-CH_3$ or

12) $-SO_2-CF_3$,

provided that RB is at least one halogen, $-C(O)-NH_2$ or –O-(C_1-C_8)-alkyl residue, if R^0 is a monocyclic or bicyclic 6- to 14-membered aryl, wherein aryl is as defined above,

substructure D is a residue selected out of the group azetidine, azetine, azocane, azocane-2-one, cyclobutyl, cyclooctane, cyclooctene, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, [1,4]diazocane, [1,2]diazocan-3-one, [1,3]diazocan-2-one, dioxazole, dioxazine, dioxole, 1,3-dioxolene, 1,3-dioxolane, furan, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, 1,2-oxa-thiepane, 1,2-oxathiolan, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, oxazole, [1,4]oxazocane, [1,3]oxazocan-2-one, oxetan, oxocane, oxocan-2-one, piperazine, piperidine, pyran, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, 5,6,7,8-tetrahydro-1H-azocin-2-one, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, tetrahydropyridine, tetrazine, thiadiazine, thiadiazole, 1,2-thiazine, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, 1,3-thiazole, thiazole, thiazolidine, thiazoline, thietan, thiocane, thiocane-1,1-dioxide, thiocane-1-oxide, thiocan-2-one, thiomorpholine, thiophene, thiopyran, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole and is unsubstituted or substituted 1, 2, 3, 4, 5 or 6 times by R23, or is substituted 1 or 2 times by =O,

Q is a direct bond, -(C_0 –C_2)-alkylene-$C(O)-NR^{10}$-, $-NR^{10}-C(O)-NR^{10}$-, $-NR^{10}-C(O)$-, $-SO_2$-, -(C_1-C_6)-alkylene, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$-, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n$-, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n$-, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n$-, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n$-,

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

wherein R^{10} is as defined below, and wherein n and m are independently of one another identical or different and are the integers zero, 1, 2, 3, 4, 5 or 6, wherein the alkylene residues which are formed by $-(CH_2)_m-$ or $-(CH_2)_n-$ are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen, $-NH_2$ or –OH; or $-(C_3-C_6)$-cycloalkylen, wherein cycloalkylen is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen, $-NH_2$ or –OH;

R^1 is a hydrogen atom, $-(C_1-C_4)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or substituted one to three times by R13; $-(C_1-C_3)$-alkylene-C(O)-NH-R^0, $-(C_1-C_3)$-alkylene-C(O)-O-R15,

an aryl out of the group phenyl, naphthyl, biphenylyl, anthryl or fluorenyl, wherein aryl is mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8, wherein R8 is as defined above;

a monocyclic or bicyclic 4- to 15-membered heterocyclyl,which is as defined above;

$-(C_1-C_3)$-perfluoroalkylene, $-(C_1-C_3)$-alkylene-S(O)-(C_1-C_4)-alkyl,

$-(C_1-C_3)$-alkylene-$S(O)_2-(C_1-C_3)$-alkyl, $-(C_1-C_3)$-alkylene-$S(O)_2-N(R^{4'})-R^{5'}$,

$-(C_1-C_3)$-alkylene-O-(C_1-C_4)-alkyl, $-(C_0-C_3)$-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl, or

$-(C_0-C_3)$-alkylene-het, wherein het is a residue selected out of the group azepine, azetidine, aziridine, azirine, 1,4-diazapane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, diaziridine, diazirine, dioxazole, dioxazine, dioxole, 1,3-dioxolene, 1,3-dioxolane, furan, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, 1,4-oxazepane, 1,2-oxa-thiepane, 1,2-oxathiolane, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, oxazole, oxaziridine, oxirane, piperazine, piperidine, pyran, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiadiazine thiadiazole, 1,2-thiazine, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, 1,3-thiazole, thiazole, thiazolidine, thiazoline, thienyl, thietan, thiomorpholine, thiopyran, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or

1,2,4-triazole, wherein het is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

$R^{4'}$ and $R^{5'}$ are independent of one another are identical or different and are hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R^2 is a direct bond or –(C_1-C_4)-alkylene,

R^1 and R3 together with the atoms to which they are bonded can form a 6- to 8-membered cyclic residue selected out of the group azocane, azocane-2-one, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, [1,4]diazocane, [1,2]diazocan-3-one, [1,3]diazocan-2-one, dioxazine, [1,4]dioxocane, dioxole, ketopiperazine, morpholine, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, [oxocane, oxocan-2-one, piperazine, piperidine, pyran, pyrazine, pyridazine, pyrimidine or 5,6,7,8-tetrahydro-1H-azocin-2-one, wherein said cyclic group is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14, or

R^1-N-R^2-V can form a 4- to 7-membered cyclic group selected out of the group azepine, azetidine, dioxazole, dioxazine, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, oxazole, piperazine, piperidine, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiazole, thiadiazole, thiazolidine, thiazoline, thiomorpholine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole, wherein said cyclic group is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

R14 is fluorine, chlorine, bromine, iodine, -OH, =O, -(C_1-C_8)-alkyl, -(C_1-C_4)-alkoxy, -NO_2, -C(O)-OH, -CN, -NH_2, -C(O)-O-(C_1-C_4)-alkyl, -(C_0-C_8)-alkyl-SO_2-(C_1-C_4)-alkyl, -(C_0-C_8)-alkyl-SO_2-(C_1-C_3)-perfluoroalkyl, -(C_0-C_8)-alkyl-SO_2-N(R^{18})-R^{21}, -C(O)-NH-(C_1-C_8)-alkyl, -C(O)-N-[(C_1-C_8)-alkyl]$_2$, -NR^{18}-C(O)-NH-(C_1-C_8)-alkyl, -C(O)-NH_2, –S-R^{18}, or –NR^{18}-C(O)-NH-[(C_1-C_8)-alkyl]$_2$,

wherein R^{18} and R^{21} are independently from each other hydrogen atom, -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl or –(C_1-C_6)-alkyl,

V is 1) a monocyclic or bicyclic 6- to 14-membered aryl out of the group phenyl, naphthyl, biphenylyl, anthryl or fluorenyl, wherein aryl is mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

2) a heterocyclyl out of the group acridinyl, 8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl, azaindole (1H-pyrrolopyridine), azabenzimidazolyl, azaspirodecanyl, azepinyl, azetidinyl, aziridinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydrochinolinyl, 1,4-diazepane, 4,5-dihydrooxa-zolinyl, dioxazolyl, dioxazinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dioxolenyl, 6H-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, isothiazolidinyl, isothiazolinyl, isoxazolyl, isoxazolinyl, isoxazolidinyl, 2-isoxazolinyl, ketopiperazinyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2-oxa-thiepanyl, 1,2-oxathiolanyl, 1,4-oxazepanyl, 1,2-oxazinyl, 1,3-oxazinyl, 1,4-oxazinyl, oxazolidinyl, oxazolinyl, oxazolyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisochinolinyl, tetrahydrochinolinyl, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrazinyl, tetrazolyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, 1,2-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazolyl, thiazolyl, thiazolidinyl, thiazolinyl, thienyl, thietanyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thietanyl, thiomorpholinyl, thiophenyl, thiopyranyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl,

wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

G is a direct bond, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$,

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

n and m are independently of one another identical or different and are the integers zero, 1, 2, 3, 4, 5 or 6,

M is 1) a hydrogen atom,

2) $-(C_1-C_8)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

3) $-C(O)-N(R11)-R12$,

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

5) $-(C_6-C_{14})$-aryl, wherein aryl is as defined above and wherein aryl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

6) $-(C_4-C_{15})$-heterocyclyl, wherein heterocyclyl is as defined above and is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14, or

7) $-(C_3-C_8)$-cycloalkyl, wherein said cycloalkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

R3 is 1) hydrogen atom,

2) halogen,

3) $-(C_1-C_4)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

4) $-(C_1-C_3)$-perfluoroalkyl,

5) phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

6) $-(C_0-C_4)$-alkylene-O-R19, wherein R19 is

a) hydrogen atom,

b) $-(C_1-C_4)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R33,

c) $-CF_3$, or

d) $-CHF_2$,

7) $-NO_2$,

8) $-CN$,

9) $-SO_s-R^{11}$, wherein s is 1 or 2,

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, wherein t is 1 or 2,

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

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

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

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

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

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

17) $-(C_0-C_2)$alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-(C_1-C_4)-alkyl,

18) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

19) $-(C_0-C_2)$alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-O-(C_1-C_6)-alkyl,

20) -C(O)-O- C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

21) $-(C_0-C_4)$-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl, wherein aryl is mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

22) $-(C_0-C_4)$-alkylene-(C_4-C_{15})-heterocyclyl, wherein heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13

23) $-(C_0-C_4)$-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl, wherein cycloalkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

24) $-(C_0-C_4)$-alkylene-het, wherein het is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

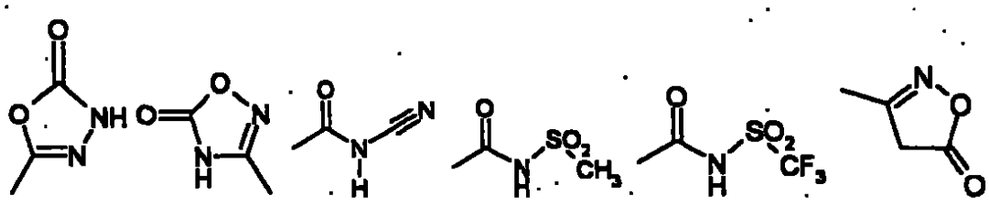
25) $-(C_0-C_3)$-alkylene-O-$CH_2-(C_1-C_3)$-perfluoroalkylene-CH_2-O-(C_0-C_3)-alkyl,

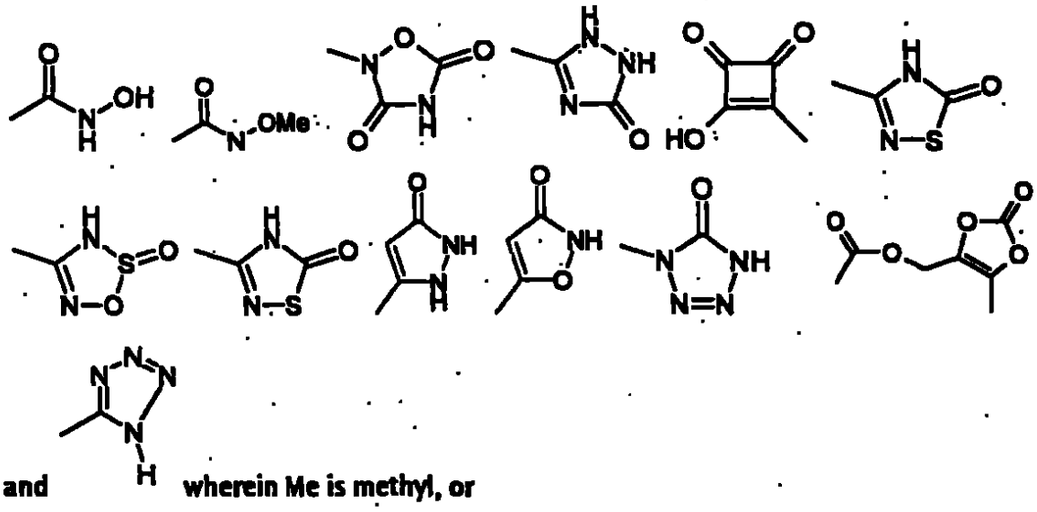
26) $-SO_w-N(R^{11})-R^{13}$, wherein w is 1 or 2,

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

28) $-(C_0-C_4)$-alkylene-N(R^{11})-R^{13}, or

29) a residue from the following list





and wherein Me is methyl, or

if two -OR19 residues are attached to adjacent atoms they can form together with the atoms which they are attached to a 1,3-dioxole ring or a 2,3-dihydro-[1,4]dioxine ring, which is substituted one, two, three or four times by R13,

R23 is 1) hydrogen atom,

2) halogen,

3) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

4) -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R19, wherein R19 is

a) hydrogen atom,

b) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

c) $-CF_3$, or

d) $-CHF_2$,

6) $-NO_2$,

7) -CN,

8) $-SO_s-R^{11}$, wherein s is 1 or 2,

9) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, wherein t is 1 or 2,

10) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-R^{11},

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

12) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-N(R^{11})-R^{12},

13) -(C_0-C_4)-alkylene-N(R^{11})-R^{12},

14) -NR^{10}-SO_2-R^{10},

15) -S-R^{10},

16) -(C_0-C_2)alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-(C_1-C_4)-alkyl,

17) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

18) -(C_0-C_2)alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-O-(C_1-C_6)-alkyl,

19) -C(O)-O- C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

20) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl, wherein cycloalkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

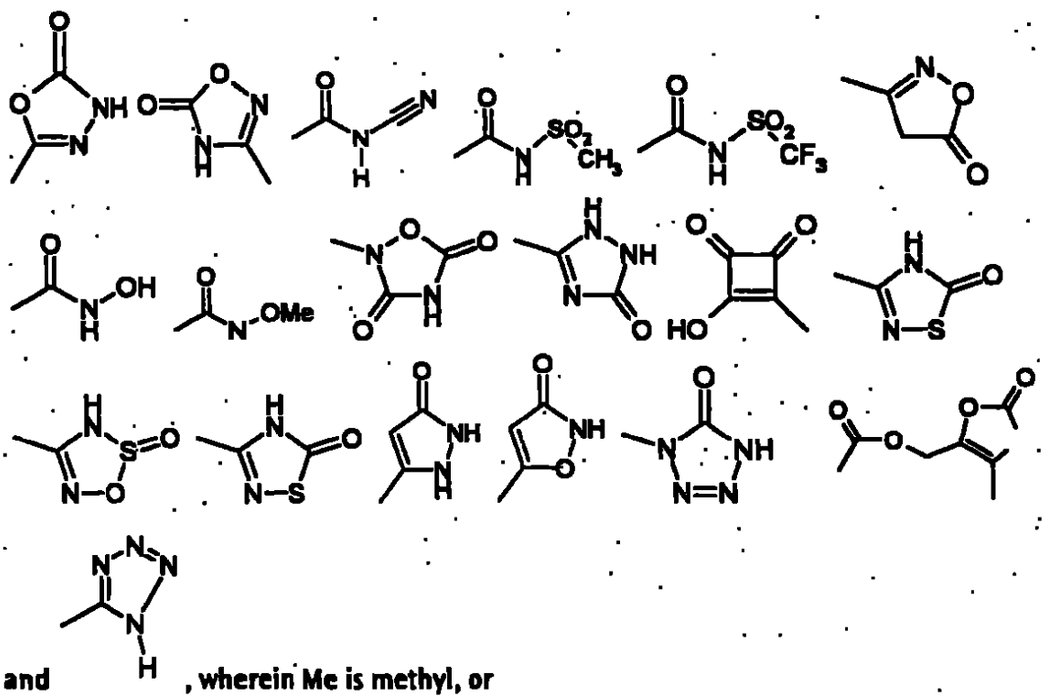
21) -(C_0-C_4)-alkylene-O-CH_2-(C_1-C_3)-perfluoroalkylene-CH_2-O-(C_0-C_4)-alkyl,

22) -SO_w-N(R^{11})-R^{13}, wherein w is 1 or 2,

23) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-N(R^{11})-R^{13},

24) -(C_0-C_4)-alkylene-N(R^{11})-R^{13}, or

25) a residue from the following list



and , wherein Me is methyl, or

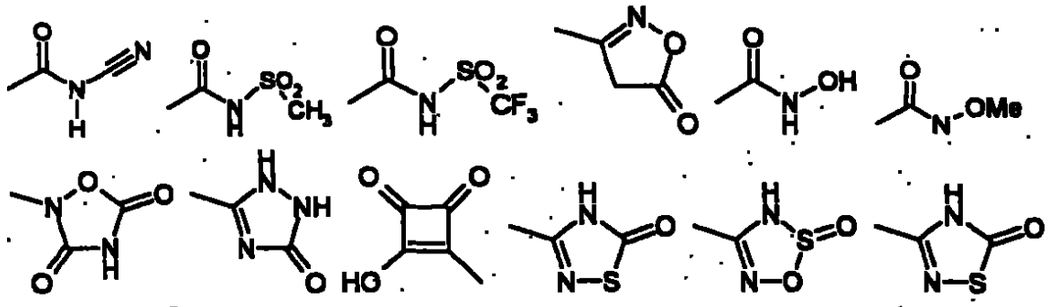
if two -OR19 residues are attached to adjacent atoms they can form together with the atoms which they are attached to a 1,3-dioxole ring or a 2,3-dihydro-[1,4]dioxine ring, which is substituted one, two, three or four times by R13,

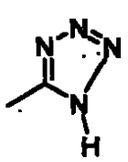
R11 and R12 are independently of one another identical or different and are

1) hydrogen atom,
2) -(C_1-C_6)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,
3) -(C_0-C_6)-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl,
4) -SO_t-R^{10}, wherein t is 1 or 2,
5) -(C_0-C_6)-alkyl-(C_6-C_{14})-aryl, wherein alkyl and aryl independently from one another are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by R13,
6) -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,
7) -O-R^{17}, or
8) -(C_0-C_6)-alkyl-(C_4-C_{15})-heterocyclyl, wherein alkyl and heterocyclyl are as defined above and are independently from one another unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by R13, or

R11 and R12 together with the nitrogen atom to which they are bonded form a heterocyclic ring out of the group azepine, azetidine, dioxazole, dioxazine, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, [1,4]oxazepane, oxazole, piperazine, piperidine, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiazole, thiadiazole, thiazolidine, thiazoline, thiomorpholine, thiophene, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole, wherein said heterocyclic ring is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

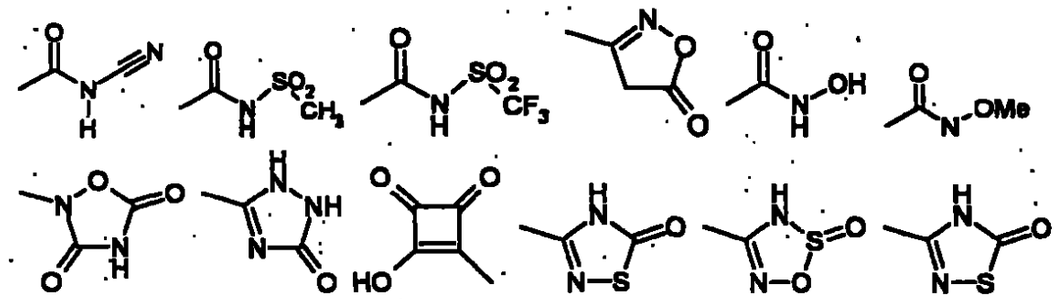
R13 is halogen, -NO_2, -CN, =O, -OH, -CF_3, -C(O)-O-R^{10}, -C(O)-N(R^{10})-R^{20}, -N(R^{10})-R^{20}, -(C_3-C_8)-cycloalkyl, -(C_0-C_3)-alkylene-O-R^{10}, -Si-(CH_3)$_3$, -N(R^{10})-S(O)$_u$-R^{10}, wherein u is 1 or 2, -S-R^{10}, -SO_r-R^{10}, wherein r is 1 or 2, -S(O)$_v$-N(R^{10})-R^{20}, wherein v is 1 or 2, -C(O)-R^{10}, -(C_1-C_8)-alkyl, -(C_1-C_8)-alkoxy, phenyl, phenyloxy-, -O-CF_3, -(C_0-C_4)-alkyl-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17, -(C_1-C_4)-alkoxy-phenyl, -(C_0-C_4)-alkyl-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17, -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl, -O-R15, -NH-C(O)-NH-R^{10}, -NH-C(O)-O-R^{10}, or a residue from the following list

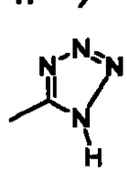




and , wherein Me is methyl,

R33 is halogen, $-NO_2$, -CN, =O, -OH, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, $-(C_0-C_3)$-alkylene-$O-R^{10}$, $-Si-(CH_3)_3$, $-N(R^{10})-S(O)_u-R^{10}$, wherein u is 1 or 2, $-S-R^{10}$, $-SO_r-R^{10}$, wherein r is 1 or 2, $-S(O)_v-N(R^{10})-R^{20}$, wherein v is 1 or 2; $-C(O)-R^{10}$, $-(C_1-C_8)$-alkyl, $-(C_1-C_8)$-alkoxy, phenyloxy-, $-O-CF_3$, $-(C_0-C_4)$-alkyl-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17, $-(C_1-C_4)$-alkoxy-phenyl, $-(C_0-C_4)$-alkyl-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17, $-(C_1-C_3)$-perfluoro-alkyl, -O-R15, -NH-C(O)-NH-R^{10}, -NH-C(O)-$O-R^{10}$ or a residue from the following list





and , wherein Me is methyl,

R^{10} and R^{20} are independently of one another hydrogen, -(C_1-C_6)-alkyl, -(C_0-C_4)-alkyl-OH, -(C_0-C_4)-alkyl-O-(C_1-C_4)-akyl or -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,
R15 and R16 are independently of one another hydrogen, -(C_1-C_6)-alkyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl, wherein each ring is unsubstituted or substituted one to three times by R^{10}, and
R17 is -(C_1-C_6)-alkyl, -(C_1-C_6)-alkyl-OH, -(C_1-C_6)-alkyl-O-(C_1-C_6)-alkyl, -(C_1-C_6)-alkyl-O-(C_1-C_8)-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl, -(C_0-C_6)-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl, wherein said cycloalkyl ring is unsubstituted or substituted one, two or three times by –OH, -O-(C_1-C_4)-alkyl or R^{10}.

3. A compound of formula I as claimed in claims 1 or 2, wherein
R^0 is 1) a monocyclic or bicyclic 6- to 14-membered aryl out of the group phenyl, naphthyl, biphenyl, anthryl or fluorenyl, wherein aryl is mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8,

2) a heterocyclyl out of the group benzimidazolyl, 1,3-benzodioxolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothiophenyl, cinnolinyl, chromanyl, indazolyl, indolyl, isochromanyl, isoindolyl, isoquinolinyl, phenylpyridyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyridyl, pyridoimidazolyl, pyridopyridinyl, pyridopyrimidinyl, pyrimidinyl, quinazolinyl, quinolyl, quinoxalinyl or 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8, or

3) a heterocyclyl out of the group azabenzimidazolyl, benzimidazolyl, 1,3-benzodioxolyl, benzofuranyl, benzothiazolyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, chromanyl, cinnolinyl, 2-furyl, 3-furyl; imidazolyl, indolyl, indazolyl, isochromanyl, isoindolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridoimidazolyl, pyridopyridinyl, pyridopyrimidinyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolyl; 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, quinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, tetrazolyl, thiazolyl, 2-thienyl or 3-thienyl,
which is additionally substituted by a heterocyclyl selected out of the group acridinyl, azabenzimidazolyl, azaspirodecanyl, azepinyl, azetidinyl, aziridinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydrochinolinyl, 4,5-dihydrooxa-zolinyl,

dioxazolyl, dioxazinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dioxolenyl, 6H-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl (benzimidazolyl), isothiazolyl, isothiazolidinyl, isothiazolinyl, isoxazolyl, isoxazolinyl, isoxazolidinyl, 2-isoxazolinyl, ketopiperazinyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2-oxa-thiepanyl, 1,2-oxathiolanyl, 1,4-oxazepanyl, 1,2-oxazinyl, 1,3-oxazinyl, 1,4-oxazinyl, oxazolidinyl, oxazolinyl, oxazolyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisochinolinyl, tetrahydrochinolinyl, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrazinyl, tetrazolyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, 1,2-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazolyl, thiazolyl, thiazolidinyl, thiazolinyl, thienyl, thietanyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thietanyl, thiomorpholinyl, thiophenyl, thiopyranyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl, wherein heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8,

R8 is
1. fluorine, chlorine or bromine,
2. $-NO_2$,
3. -CN,
4. $-C(O)-NH_2$,
5. -OH,
6. $-NH_2$,
7. $-OCF_3$
8. a monocyclic or bicyclic 6- to 14-membered aryl, wherein aryl is as defined above and is mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen or $-O-(C_1-C_8)$-alkyl,

9. -(C_1-C_8)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen, NH_2, -OH or a methoxy residue, or

10. -O-(C_1-C_8)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen, NH_2, -OH or a methoxy residue,

11. $-SO_2CH_3$ or

12. $-SO_2CF_3$,

provided that R8 is at least one halogen, -C(O)-NH_2 or -O-(C_1-C_8)-alkyl residue, if R0 is a aryl or a heterocyclyl, which are as defined above,

substructure D is a residue selected out of the group pyridyl, pyridyl-N-oxide, pyrrolyl, furyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, triazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl and is unsubstituted or substituted 1, 2, 3 or 4 times by R23, or is substituted 1 or 2 times by =O,

Q is a direct bond, -(C_0-C_2)-alkylene-C(O)-NR^{10}-, -NR^{10}-C(O)-NR^{10}-, -NR^{10}-C(O)-, -SO_2- or -(C_1-C_6)-alkylene,

R^1 is a hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or substituted one to three times by R13; -(C_1-C_3)-alkylene-C(O)-NH-R^0, -(C_1-C_3)-alkylene-C(O)-O-R15, -(C_1-C_3)-perfluoroalkylene, -(C_1-C_3)-alkylene-S(O)-(C_1-C_4)-alkyl, -(C_1-C_3)-alkylene-$S(O)_2$-(C_1-C_3)-alkyl, -(C_1-C_3)-alkylene-$S(O)_2$-N($R^{4'}$)-$R^{5'}$, -(C_1-C_3)-alkylene-O-(C_1-C_4)-alkyl, -(C_0-C_3)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl, or -(C_0-C_3)-alkylene-het, wherein het is a residue selected out of the group azepine, azetidine, aziridine, azirine, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, diaziridine, diazirine, dioxazole, dioxazine, dioxole, 1,3-dioxolene, 1,3-dioxolane, furan, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, 1,2-oxa-thiepane, 1,2-oxathiolane, 1,4-oxazepane, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, oxazole, oxaziridine, oxirane, piperazine, piperidine, pyran, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiadiazine thiadiazole, 1,2-thiazine, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, 1,3-thiazole, thiazole, thiazolidine, thiazoline, thienyl, thietan, thiomorpholine, thiopyran, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine,

1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole, wherein het is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

$R^{4'}$ and $R^{5'}$ are independent of one another are identical or different and are hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R^2 is a direct bond or –(C_1-C_4)-alkylene, or

R^1-N-R^2-V form a 4- to 7-membered cyclic group selected out of the group azepine, azetidine, 1,4-diazepane, dioxazole, dioxazine, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, 1,4-oxazepane, oxazole, piperazine, piperidine, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiazole, thiadiazole, thiazolidine, thiazoline, thiomorpholine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine; 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole, wherein said cyclic group is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

R14 is fluorine, chlorine, bromine, iodine, -OH, =O, -(C_1-C_8)-alkyl, -(C_1-C_4)-alkoxy, -NO_2, -C(O)-OH, -CN, -NH_2, -C(O)-O-(C_1-C_4)-alkyl, -(C_0-C_8)-alkyl-SO_2-(C_1-C_4)-alkyl, -(C_0-C_8)-alkyl-SO_2-(C_1-C_3)-perfluoroalkyl, -(C_0-C_8)-alkyl-SO_2-N(R^{18})-R^{21}, -C(O)-NH-(C_1-C_8)-alkyl, -C(O)-N-[(C_1-C_8)-alkyl]$_2$, -NR^{18}-C(O)-NH-(C_1-C_8)-alkyl, -C(O)-NH_2, –S-R^{18} or –NR^{18}-C(O)-NH-[(C_1-C_8)-alkyl]$_2$, wherein R^{18} and R^{21} are independently from each other hydrogen atom, -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl or –(C_1-C_6)-alkyl,

V is 1) a het residue out of the group azaindole (1H-pyrrolopyridine), azepine, azetidine, aziridine, azirine, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, diaziridine, diazirine, dioxazole, dioxazine, dioxole, 1,3-dioxolene, 1,3-dioxolane, furan, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, 1,2-oxa-thiepane, 1,2-oxathiolane, 1,4-oxazepane, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, oxazole, oxaziridine, oxirane, piperazine, piperidine, pyran, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiadiazine, thiadiazole, 1,2-thiazine, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, 1,3-thiazole, thiazole, thiazolidine, thiazoline, thienyl, thietan, thiomorpholine, thiopyran, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or

1,2,4-triazole, which is as defined above and wherein het is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14, or

2) phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

G is a direct bond, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-$, $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ or $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$,

n and m are independently of one another identical or different and are the integers zero, 1, 2, 3, 4, 5 or 6,

M is 1) a hydrogen atom,

2) $-(C_1-C_8)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

3) -C(O)-N(R11)-R12,

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

5) phenyl or naphthyl, wherein phenyl or naphthyl are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

6) heterocyclyl, wherein heterocyclyl is a residue out of the group which can be derived from azepane, azepine, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, imidazole, isothiazole, isoxazole, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketomorpholine, ketopiperazine, morpholine, oxazole, [1,4]-oxazepane, piperazine, piperazinone, piperidine, piperidinone, pyrazine, pyridazine, pyridazinone, pyridine, pyridone, pyrimidine, pyrrolidine, pyrrolidinone, tetrahydropyran, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, tetrazine, tetrazole, thiadiazole, thiazole, thiophene, thiomorpholine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole, wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14, or

7) $-(C_3-C_8)$-cycloalkyl, wherein said cycloalkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

R3 is 1) hydrogen atom,

2) halogen,

3) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

4) -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,

5) phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R19, wherein R19 is

a) hydrogen atom,

b) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R33,

c) $-CF_3$, or

d) $-CHF_2$,

7) -CN,

8) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_4-C_{15})-heterocyclyl, wherein heterocyclyl is as defined above and is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

9) $-SO_s-R^{11}$, wherein s is 1 or 2,

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, wherein t is 1 or 2,

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

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

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

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

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

16) -(C_0-C_4)-alkylene-het, wherein het is as defined above and is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

17) -(C_0-C_2)alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-(C_1-C_4)-alkyl,

18) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

19) -(C_0-C_2)alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-O-(C_1-C_6)-alkyl,

20) -C(O)-O- C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

21) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl, wherein aryl is as defined above and is mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

22) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl, wherein cycloalkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

23) -(C_0-C_3)-alkylene-O-CH_2-CF_2-CH_2-O-(C_0-C_3)-alkyl,

24) -(C_0-C_3)-alkylene-O-CH_2-CF_2-CF_2-CH_2-O-(C_0-C_3)-alkyl,

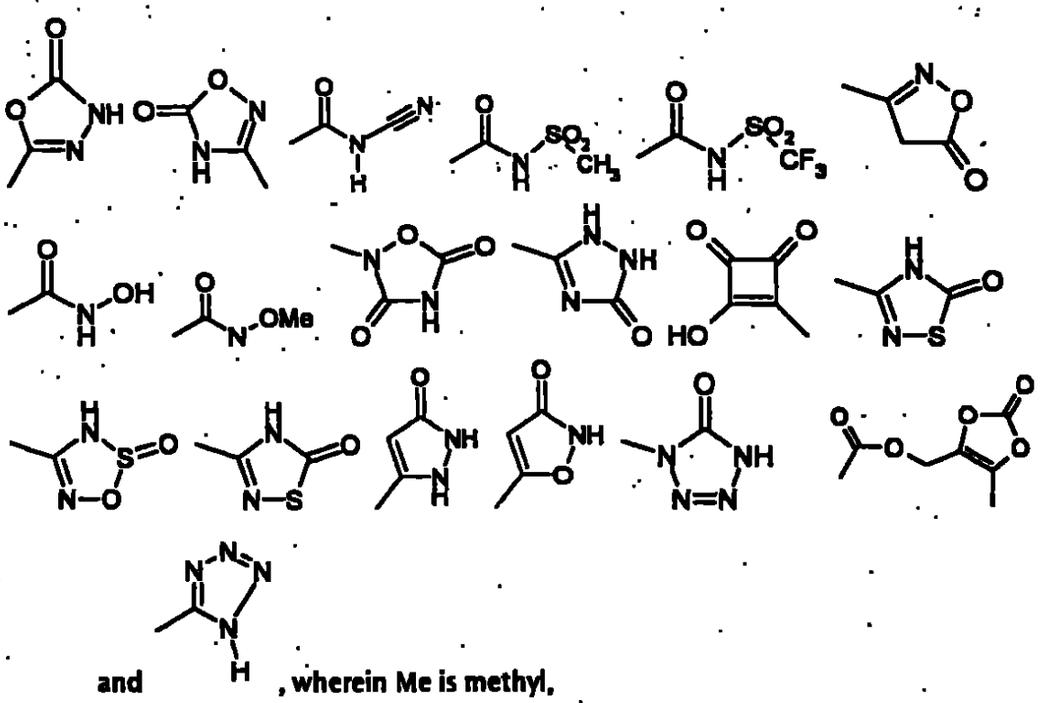
25) -(C_0-C_3)-alkylene-O-CH_2-(C_1-C_3)-perfluoroalkylene-CH_2-OH,

26) -SO_w-N(R^{11})-R^{13}, wherein w is 1 or 2,

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

28) -(C_0-C_4)-alkylene-N(R^{11})-R^{13}, or

29) a residue from the following list



and , wherein Me is methyl,

if two -OR19 residues are attached to adjacent atoms they can form together with the atoms which they are attached to a 1,3-dioxole ring or a 2,3-dihydro-[1,4]dioxine ring, which is substituted one, two, three or four times by R13,

R23 is 1) hydrogen atom,

2) halogen,

3) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

4) -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R19, wherein R19 is

a) hydrogen atom,

b) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

c) -CF_3, or

d) -CHF_2,

6) -CN,

7) -SO_s-R^{11}, wherein s is 1 or 2,

8) -SO_t-$N(R^{11})$-R^{12}, wherein t is 1 or 2,

9) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-R^{11},

10) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-R^{11},

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

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

13) -NR^{10}-SO_2-R^{10},

14) -(C_0-C_2)alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-(C_1-C_4)-alkyl,

15) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

16) -(C_0-C_2)alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-O-(C_1-C_6)-alkyl,

17) -C(O)-O- C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

18) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl, wherein cycloalkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

19) -(C_0-C_3)-alkylene-O-CH_2-CF_2-CH_2-O-(C_0-C_3)-alkyl,

20) -(C_0-C_3)-alkylene-O-CH_2-CF_2-CF_2-CH_2-O-(C_0-C_3)-alkyl,

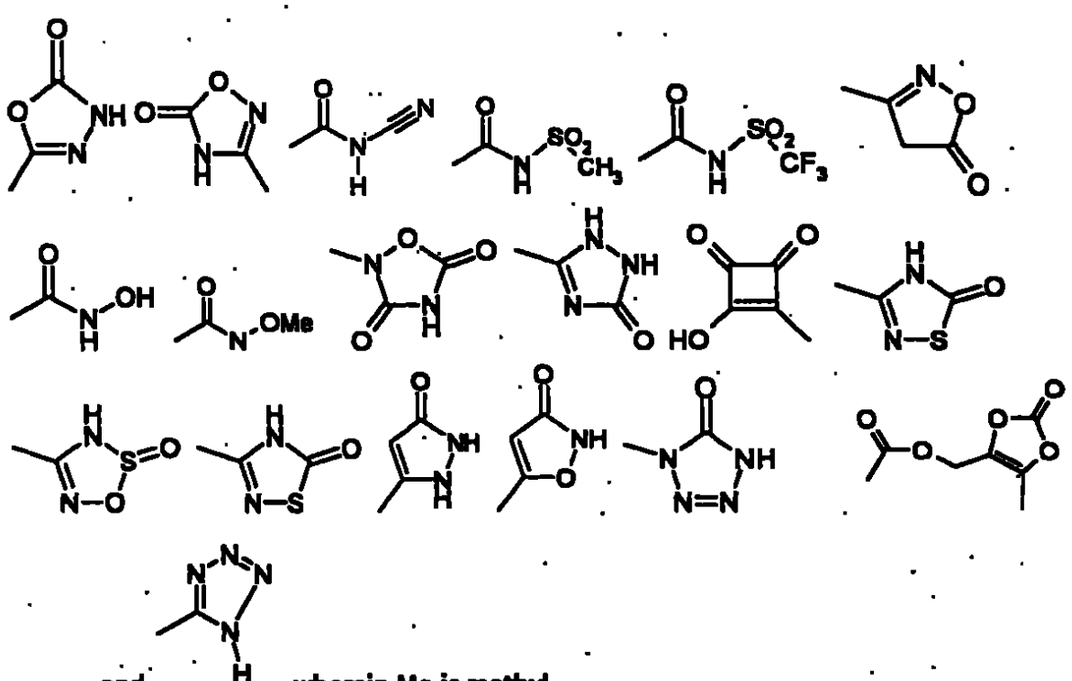
21) -(C_0-C_3)-alkylene-O-CH_2-(C_1-C_3)-perfluoroalkylene-CH_2-OH,

22) -SO_w-$N(R^{11})$-R^{13}, wherein w is 1 or 2,

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

24) -(C_0-C_4)-alkylene-$N(R^{11})$-R^{13}, or

25) a residue from the following list



and ,wherein Me is methyl,

if two -OR19 residues are attached to adjacent atoms they can form together with the atoms which they are attached to a 1,3-dioxole ring or a 2,3-dihydro-[1,4]dioxine ring, which is substituted one, two, three or four times by R13,

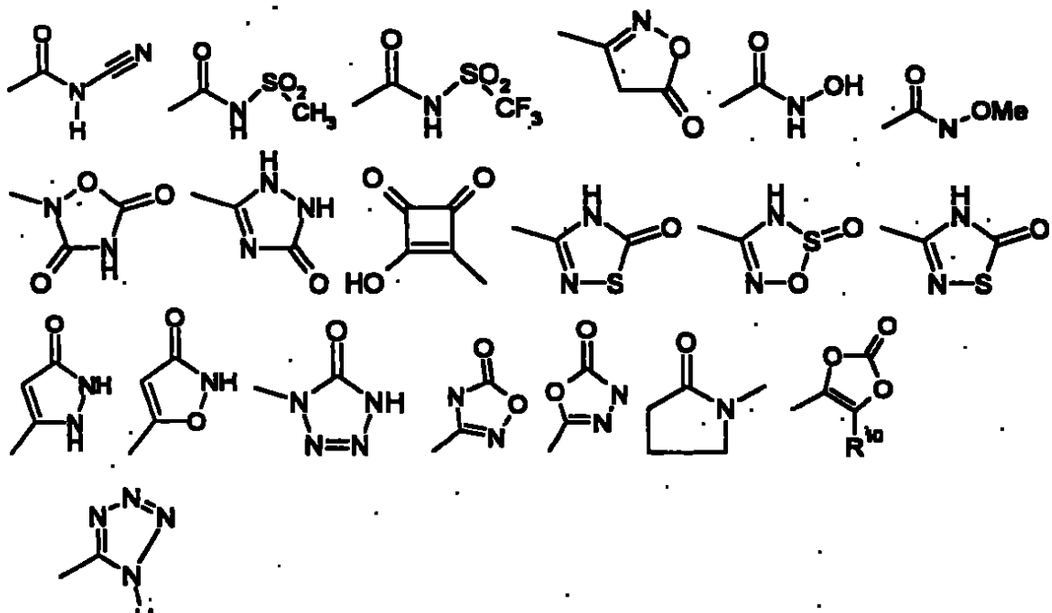
R11 and R12 are independently of one another identical or different and are

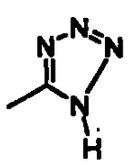
1) hydrogen atom,
2) -(C_1-C_6)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,
3) -(C_0-C_6)-alkyl-(C_6-C_{14})-aryl, wherein aryl is as defined above and wherein alkyl and aryl are independently from one another unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by R13,
4) -O-R^{17}, or
5) -(C_0-C_6)-alkyl-(C_4-C_{15})-heterocyclyl, wherein alkyl and heterocyclyl is as defined above and independently from one another are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by R13, or

R11 and R12 together with the nitrogen atom to which they are bonded can form a ring selected out of the group azepine, azetidine, 1,4-diazepane, dioxazole, dioxazine, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, [1,4]oxazepane, oxazole, piperazine, piperidine, pyrazine,

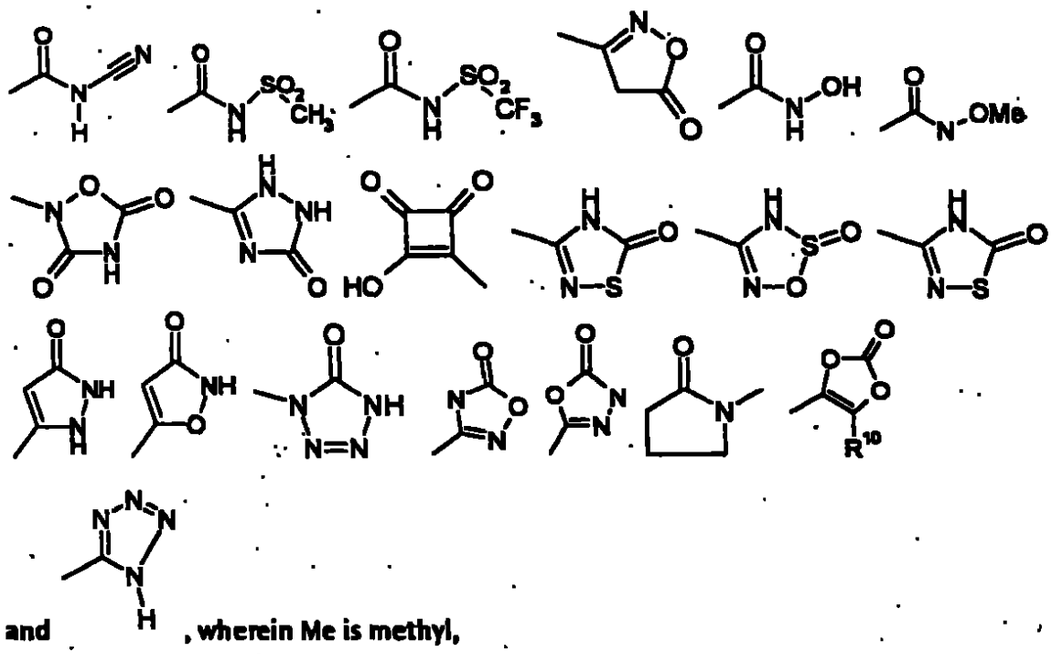
pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiazole, thiadiazole, thiazolidine, thiazoline, thiomorpholine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole, which is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

R13 is fluorine, chlorine, bromine, iodine, $-NO_2$, -CN, =O, -OH, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, $-(C_0-C_3)$-alkylene-$O-R^{10}$, $-Si-(CH_3)_3$, $-N(R^{10})-S(O)_2-R^{10}$, $-S-R^{10}$, $-SO_2-R^{10}$, $-S(O)_2-N(R^{10})-R^{20}$, $-C(O)-R^{10}$, $-(C_1-C_8)$-alkyl, $-(C_1-C_8)$-alkoxy, phenyl, phenyloxy-, $-O-CF_3$, $-(C_1-C_3)$-perfluoroalkyl, $-(C_0-C_4)$-alkyl-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17, $-(C_1-C_4)$-alkoxy-phenyl, $-(C_0-C_4)$-alkyl-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17, -O-R15, $-NH-C(O)-NH-R^{10}$, $-NH-C(O)-O-R^{10}$, or a residue from the following list



and  , wherein Me is methyl,

R33 is fluorine, chlorine, bromine, iodine, $-NO_2$, -CN, =O, -OH, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, $-(C_0-C_3)$-alkylene-$O-R^{10}$, $-Si-(CH_3)_3$, $-N(R^{10})-S(O)_2-R^{10}$, $-S-R^{10}$, $-SO_2-R^{10}$, $-S(O)_2-N(R^{10})-R^{20}$, $-C(O)-R^{10}$, $-(C_1-C_8)$-alkyl, $-(C_1-C_8)$-alkoxy, phenyloxy-, $-O-CF_3$, $-(C_1-C_3)$-perfluoroalkyl, $-(C_0-C_4)$-alkyl-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17, $-(C_1-C_4)$-alkoxy-phenyl, $-(C_0-C_4)$-alkyl-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17, -O-R15, $-NH-C(O)-NH-R^{10}$, $-NH-C(O)-O-R^{10}$, or a residue from the following list



and , wherein Me is methyl,

R^{10} and R^{20} are independently of one another hydrogen, -(C_1-C_6)-alkyl, -(C_0-C_4)-alkyl-OH, -(C_0-C_4)-alkyl-O-(C_1-C_4)-alkyl or -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,

R15 and R16 are independently of one another hydrogen, -(C_1-C_6)-alkyl, or together form a ring out of the droup cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl, wherein each ring is unsubstituted or substituted one to three times by R^{10}, and

R17 is -(C_1-C_6)-alkyl, -(C_1-C_6)-alkyl-OH, -(C_1-C_6)-alkyl-O-(C_1-C_6)-alkyl, -(C_1-C_6)-alkyl-O-(C_1-C_8)-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl, -(C_1-C_6)-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl, wherein said cycloalkyl ring is unsubstituted or substituted one, two or three times by –OH, -O-(C_1-C_4)-alkyl or R^{10}.

4. A compound of formula I as claimed in claims 1 to 3, wherein

R0 is 1) phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8,

2) a heterocyclyl out of the group benzimidazolyl, 1,3-benzodioxolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothiophenyl, cinnolinyl, chromanyl, indazolyl, indolyl, isochromanyl, isoindolyl, isoquinolinyl, phenylpyridyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyridyl, pyridoimidazolyl, pyridopyridinyl, pyridopyrimidinyl, pyrimidinyl, quinazolinyl, quinolyl, quinoxalinyl or 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8, or

3) a heterocyclyl out of the group pyridyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, furyl, 2-furyl, 3-furyl; thienyl, 2-thienyl, 3-thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridazinyl and pyrazinyl, wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8,

and in addition is substituted by a residue selected out of the group pyridyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, furyl, 2-furyl, 3-furyl; thienyl, 2-thienyl, 3-thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridazinyl and pyrazinyl, wherein said residue is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8

R8 is 1. F, Cl, Br or J,

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

3. $-(C_1-C_4)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen, -OH or a methoxy residue, or

4. $-O-(C_1-C_4)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen or a methoxy residue,

provided that R8 is at least one halogen, $-C(O)-NH_2$ or $-O-(C_1-C_8)$-alkyl residue, if R0 is a aryl or a heterocyclyl, which are as defined above,

substructure D is a residue selected out of the group pyridyl, pyridyl-N-oxide, pyrrolyl, furyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, triazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl and is unsubstituted or substituted 1, 2, 3 or 4 times by R23, or is substituted 1 or 2 times by =O,

Q is a direct bond, -C(O)-; $-SO_2-$ or $-(C_1-C_6)$-alkylene, $-(C_0-C_2)$-alkylene-$C(O)-NR^{10}$-,

R^1 is hydrogen atom, $-(C_1-C_2)$-alkyl, $-(C_1-C_3)$-alkylene-C(O)-NH-R0, $-(C_1-C_3)$-perfluoro-alkylene, $-(C_1-C_3)$-alkylene-C(O)-O-R^{15}, $-(C_1-C_3)$-alkylene-$S(O)_2-(C_1-C_3)$-alkyl or $-(C_1-C_3)$-alkylene-$S(O)_2-N(R^{4'})-R^{5'}$, wherein $R^{4'}$ and $R^{5'}$ are independent of one another are identical or different and are hydrogen atom or $-(C_1-C_4)$-alkyl,

R^2 is a direct bond or $-(C_1-C_2)$-alkylene,

R^1-N-R^2-V can form a 4- to 7- membered cyclic group out of the group azetidine, azetidinone, piperidine, piperazine, pyridine, pyrimidine, pyrrolidine, pyrrolidinone, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, tetrazine, tetrazole, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, azepine, ketopiperazine, 1,4-

oxazepane, oxazole, isoxazole, isoxazolidine, 2-isoxazoline, morpholine, thiazole, isothiazole, thiadiazole or thiomorpholine, wherein said cyclic group is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

R14 isfluorine, chlorine, -OH, =O, -(C_1-C_8)-alkyl, -C(O)-OH, -CN, -NH_2, -C(O)-O-(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-NH-(C_1-C_8)-alkyl, -C(O)-N-[(C_1-C_8)-alkyl]$_2$, -C(O)-NH_2 or -$N(R^{18})$-R^{21},

wherein R^{18} and R^{21} are independently from each other hydrogen atom, -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl or -(C_1-C_4)-alkyl,

V is 1. a cyclic residue out of the group containing compounds which are derived from azaindole (1H-pyrrolopyridine), aziridine, azirine, azetidine, azetidinone, 1,4-diazepane, pyrrole, pyrrolidine, pyridonyl, imidazole, pyrazole, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, tetrazole, pyridine, pyrimidine, pyrazine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, tetrazine, tetrazole, azepine, diazirine, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, pyridazine, piperidine, piperazine, pyrrolidinone, ketopiperazine, furan, pyran, dioxole, 1,4-oxazepane, oxazole, isoxazole, 2-isoxazoline, isoxazolidine, morpholine, oxirane, oxaziridine, 1,3-dioxolene, 1,3-dioxolane, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, oxaziridine, thiophene, thiopyran, thietan, thiazole, isothiazole, isothiazoline, isothiazolidine, 1,2-oxathiolan, thiodiazole, thiopyran, 1,2-thiazine, 1,3-thiazole, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, thiadiazine or thiomorpholine,

wherein said cyclic residue is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14, or

2. phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14, or

G is a direct bond, -$(CH_2)_m$-, or -$(CH_2)_m$-NR^{10}-,

m is the integers zero, 1, 2, 3 or 4,

M is 1. a hydrogen atom,

2. heterocyclyl, wherein heterocyclyl is a residue out of the group which can be derived from azepane, azepine, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, imidazole, isothiazole, isoxazole, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketomorpholine, ketopiperazine, morpholine, oxazole, [1,4]-oxazepane, piperazine, piperazinone, piperidine, piperidinone, pyrazine, pyridazine, pyridazinone, pyridine, pyridone, pyrimidine, pyrrolidine, pyrrolidinone, tetrahydropyran, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, tetrazine, tetrazole, thiadiazole, thiazole, thiomorpholine, thiophene, 1,2,3-triazine, 1,2,4-

triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole, wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

3. -(C_1-C_6)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14;

4. (C_3-C_6)-cycloalkyl or

5. -C(O)-N(R^{11})-R^{12},

R3 is 1) hydrogen atom,

2) halogen,

3) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

4) -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,

5) phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R19, wherein R19 is

a) hydrogen atom,

b) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R33,

c) -CF_3, or

d) CHF_2,

7) -CN,

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

9) -SO_s-R^{11}, wherein s is 1 or 2,

10) -SO_t-N(R^{11})-R^{12}, wherein t is 1 or 2,

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

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

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

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

15) -(C_0-C_2)alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-(C_1-C_4)-alkyl,

16) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

17) -(C_0-C_2)alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-O-(C_1-C_6)-alkyl,

18) -C(O)-O- C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

19) -(C_0-C_3)-alkylene-O-CH_2-CF_2-CH_2-O-(C_0-C_3)-alkyl,

20) -(C_0-C_3)-alkylene-O-CH_2-CF_2-CF_2-CH_2-O-(C_0-C_3)-alkyl,

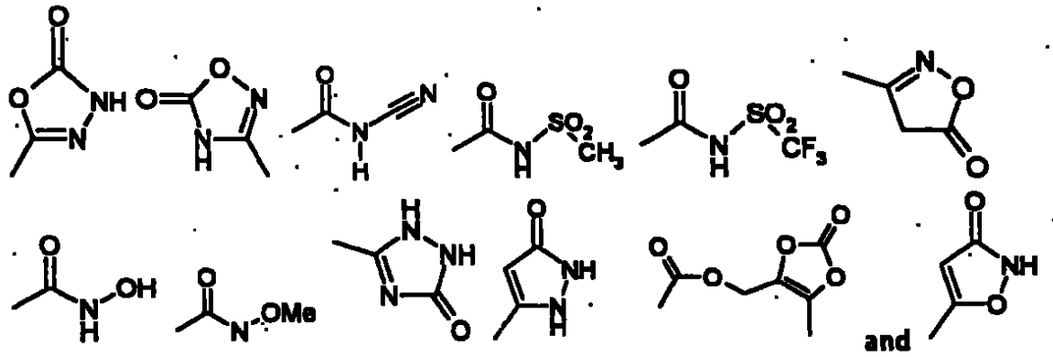
21) -(C_0-C_3)-alkylene-O-CH_2-(C_1-C_3)-perfluoroalkylene-CH_2-OH,

22) -SO_w-N(R^{11})-R^{13}, wherein w is 1 or 2,

23) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-N(R^{11})-R^{13} ,

24) -(C_0-C_4)-alkylene-N(R^{11})-R^{13}, or

25) a residue from the following list



and

, wherein Me is methyl,

if two -OR19 residues are attached to adjacent atoms they can form together with the atoms which they are attached to a 1,3-dioxole ring or a 2,3-dihydro-[1,4]dioxine ring, which is substituted one, two, three or four times by R13,

R23 is 1) hydrogen atom,

2) halogen,

3) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

4) -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,

5) phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R19, wherein R19 is

a) hydrogen atom,

b) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

c) -CF_3, or

d) CHF_2,

7) -CN,

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

9) $-SO_s-R^{11}$, wherein s is 1 or 2,

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, wherein t is 1 or 2,

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

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

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

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

15) $-(C_0-C_2)$alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-(C_1-C_4)-alkyl,

16) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

17) $-(C_0-C_2)$alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-O-(C_1-C_6)-alkyl,

18) -C(O)-O- C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

19) $-(C_0-C_3)$-alkylene-O-$CH_2-CF_2-CH_2$-O-(C_0-C_3)-alkyl,

20) $-(C_0-C_3)$-alkylene-O-$CH_2-CF_2-CF_2-CH_2$-O-(C_0-C_3)-alkyl,

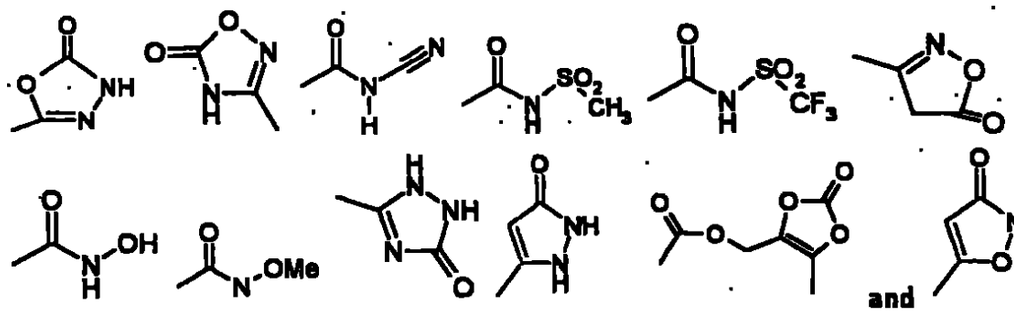
21) $-(C_0-C_3)$-alkylene-O-$CH_2-(C_1-C_3)$-perfluoroalkylene-CH_2-OH,

22) $-SO_w-N(R^{11})-R^{13}$, wherein w is 1 or 2,

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

24) $-(C_0-C_4)$-alkylene-$N(R^{11})-R^{13}$, or

25) a residue from the following list



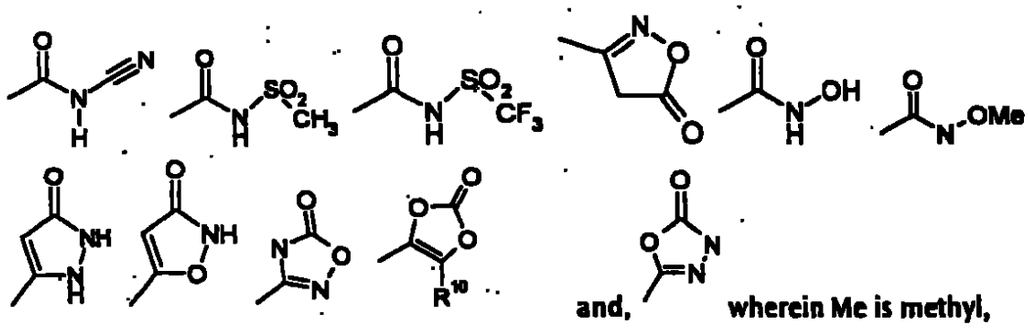
and

, wherein Me is methyl,

if two -OR19 residues are attached to adjacent atoms they can form together with the atoms which they are attached to a 1,3-dioxole ring or a 2,3-dihydro-[1,4]dioxine ring, which is substituted one, two, three or four times by R13,

R^{11} and R^{12} together with the nitrogen atom to which they are bonded can form a ring selected out of the group azepine, azetidine, 1,4-diazepane, dioxazole, dioxazine, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, [1,4]-oxazepane, oxazole, piperazine, piperidine, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiazole, thiadiazole, thiazolidine, thiazoline, thiomorpholine, thiophene, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole, wherein said ring is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

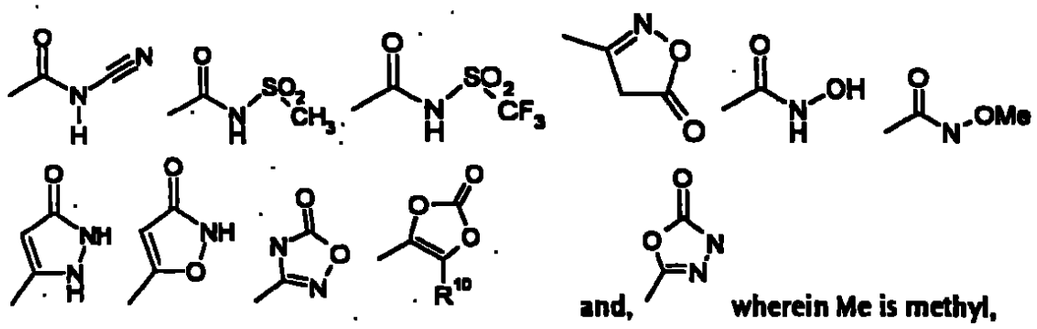
R13 is fluorine, chlorine, $-NO_2$, -CN, =O, -OH, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, $-(C_0-C_3)$-alkylene-$O-R^{10}$, $-Si-(CH_3)_3$, $-N(R^{10})-S(O)_2-R^{10}$, $-S-R^{10}$, $-SO_2-R^{10}$, $-S(O)_2-N(R^{10})-R^{20}$, $-C(O)-R^{10}$, $-(C_1-C_8)$-alkyl, $-(C_1-C_8)$-alkoxy, phenyl, phenyloxy-, $-O-CF_3$, $-(C_1-C_3)$-perfluoroalkyl, $-NH-C(O)-NH-R^{10}$, $-(C_0-C_4)$-alkyl-$C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17$, $-(C_1-C_4)$-alkoxy-phenyl, $-(C_0-C_4)$-alkyl-$C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17$, $-O-R15$, $-NH-C(O)-O-R^{10}$, or a residue from the following list



and, wherein Me is methyl,

R33 is fluorine, chlorine, $-NO_2$, -CN, =O, -OH, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, $-(C_0-C_3)$-alkylene-$O-R^{10}$, $-Si-(CH_3)_3$, $-N(R^{10})-S(O)_2-R^{10}$, $-S-R^{10}$, $-SO_2-R^{10}$, $-S(O)_2-N(R^{10})-R^{20}$, $-C(O)-R^{10}$, $-(C_1-C_8)$-alkyl, $-(C_1-C_8)$-alkoxy, phenyloxy-, $-O-CF_3$, $-(C_1-C_3)$-perfluoroalkyl, $-NH-C(O)-NH-R^{10}$, $-(C_0-C_4)$-alkyl-$C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17$, $-(C_1-C_4)$-alkoxy-phenyl, $-(C_0-C_4)$-alkyl-$C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17$, $-O-R15$, $-NH-C(O)-O-R^{10}$, or a

residue from the following list



and, wherein Me is methyl,

R^{10} and R^{20} are independently of one another hydrogen, -(C_1-C_6)-alkyl, -(C_0-C_4)-alkyl-OH, -(C_0-C_4)-alkyl-O-(C_1-C_4)-akyl or -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,

R15 and R16 are independently of one another hydrogen, -(C_1-C_6)-alkyl, or together form a ring out of the droup cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl, wherein each ring is unsubstituted or substituted one to three times by R^{10}, and

R17 is -(C_1-C_6)-alkyl, -(C_1-C_6)-alkyl-OH, -(C_1-C_6)-alkyl-O-(C_1-C_6)-alkyl, -(C_1-C_6)-alkyl-O-(C_1-C_8)-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl, -(C_0-C_6)-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl, wherein said cycloalkyl ring is unsubstituted or substituted one, two or three times by –OH, -O-(C_1-C_4)-alkyl or R^{10}.

5. A compound of formula I as claimed in claims 1 to 4, wherein

R0 is 1) phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8,

2) a heterocyclyl selected out of the group indolyl, isoindolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, 1,3-benzodioxolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, chromanyl, isochromanyl, cinnolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, pyridoimidazolyl, pyridopyridinyl, pyridopyrimidinyl, pyridyl, purinyl and pteridinyl,

wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8,

3) a heterocyclyl out of the group pyridyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, furyl, 2-furyl, 3-furyl; thienyl, 2-thienyl, 3-thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridazinyl and pyrazinyl, wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8,

and in addition is substituted by a residue selected out of the group pyridyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, furyl, 2-furyl, 3-furyl; thienyl, 2-thienyl, 3-thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridazinyl and pyrazinyl, wherein said residue is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R8

R8 is 1. is F, Cl, Br, J,

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

3. $-(C_1-C_4)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen, -OH or a methoxy residue, or

4. $-O-(C_1-C_4)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by halogen or a methoxy residue,

provided that R8 is at least one halogen, $-C(O)-NH_2$ or $-O-(C_1-C_8)$-alkyl residue, if R0 is a aryl or a heterocyclyl, which are as defined above,

substructure D is a residue selected out of the group pyridyl, pyridyl-N-oxide, pyrrolyl, furyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, triazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl and is unsubstituted or substituted 1, 2, 3 or 4 times by R33, or is substituted 1 or 2 times by =O,

Q is a direct bond, -C(O)-; $-SO_2-$, $-(C_1-C_6)$-alkylen or $-(C_0-C_2)$-alkylen-$C(O)-NR^{10}-$,

R^1 is hydrogen atom or $-(C_1-C_2)$-alkyl,

R^2 is a direct bond or $-(C_1-C_2)$-alkylen, or

R^1-N-R^2-V can form a 4- to 7- membered cyclic group out of the group piperidine, piperazine, pyridine, pyrimidine, pyrrolidine, pyrrolidinone, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, tetrazine, tetrazole, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, azepine, ketopiperazine, oxazole, isoxazole, isoxazolidine, 2-isoxazoline, morpholine, thiazole, isothiazole, thiadiazole or thiomorpholine, wherein said cyclic group is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

R14 is fluorine, chlorine, =O, $-(C_1-C_4)$-alkyl or $-NH_2$,

V is 1. a cyclic residue out of the group containing compounds, which are derived from azaindolyl (1H-pyrrolopyridyl), azetidine, azepine, aziridine, azirine, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, diazirine, 1,3-dioxolane, dioxazole, furan, imidazole, isoquinoline, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, 2-isoxazoline, isoxazolidine, ketopiperazine, morpholine, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, oxazole,

1,2-oxathiolan, piperidine, pyran, pyrazine, pyrazole, pyridazine, piperazine, pyridine, pyridone, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, quinazoline, quinoline, tetrazine, tetrazole, thiadiazine, 1,2-thiazine, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, 1,3-thiazole, thietan, thiomorpholine, thiophene, thiopyran, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole,

wherein said cyclic residue is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14, or

2. phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

G is a direct bond, $-(CH_2)_m-$, or $-(CH_2)_m-NR^{10}-$,

m is the integers zero, 1, 2, 3 or 4,

M is 1. a hydrogen atom,

2. heterocyclyl, wherein heterocyclyl is a residue out of the group which can be derived from 1,4-diazepane, ketomorpholine, thiophene, pyridazone, piperidine, piperazine, pyridine, pyrimidine, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyridonyl, imidazole, pyridazine, pyrazine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, tetrazine, tetrazole, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, azepine, ketopiperazine, oxazole, isoxazole, isoxazolidine, 2-isoxazoline, morpholine, thiazole, isothiazole, tetrahydropyran, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, thiadiazole or thiomorpholine, wherein said heterocyclyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14,

3. $-(C_1-C_6)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R14, or

4. $-(C_3-C_6)$-cycloalkyl,

R13 is 1) hydrogen atom,

2) halogen,

3) $-(C_1-C_4)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

4) $-(C_1-C_3)$-perfluoroalkyl,

5) phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

6) $-(C_0-C_4)$-alkylene-O-R19, wherein R19 is

a) hydrogen atom,

b) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R33,

c) $-CF_3$ or

d) $-CHF_2$,

7) -CN,

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

9) $-SO_s-R^{11}$, wherein s is 1 or 2,

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, wherein t is 1 or 2,

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

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

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

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

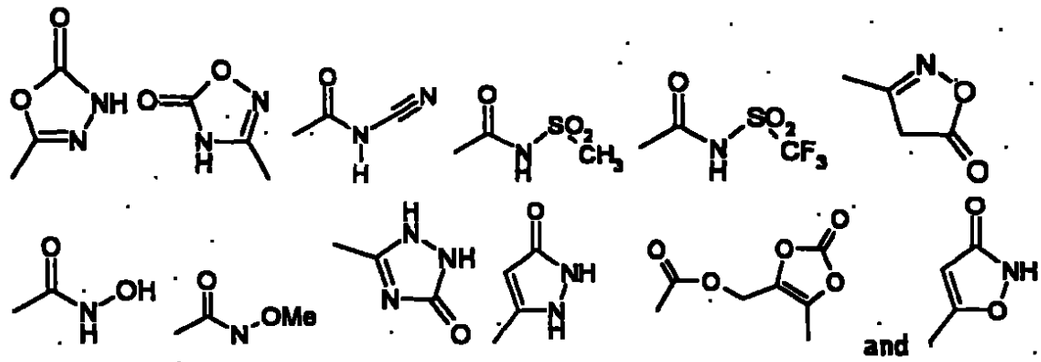
15) -(C_0-C_2)alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-(C_1-C_4)-alkyl,

16) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

17) -(C_0-C_2)alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-O-(C_1-C_6)-alkyl,

18) -C(O)-O- C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17, or

19) a residue from the following list



and

wherein Me is methyl,

R23 is 1) hydrogen atom,

2) halogen,

3) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

4) -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R19, wherein R19 is

a) hydrogen atom,

b) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

c) $-CF_3$ or

d) $-CHF_2$,

6) -CN,

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

8) $-SO_s-R^{11}$, wherein s is 1 or 2,

9) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, wherein t is 1 or 2,

10) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-R^{11},

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

12) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-N(R^{11})-R^{12},

13) -(C_0-C_4)-alkylene-N(R^{11})-R^{12},

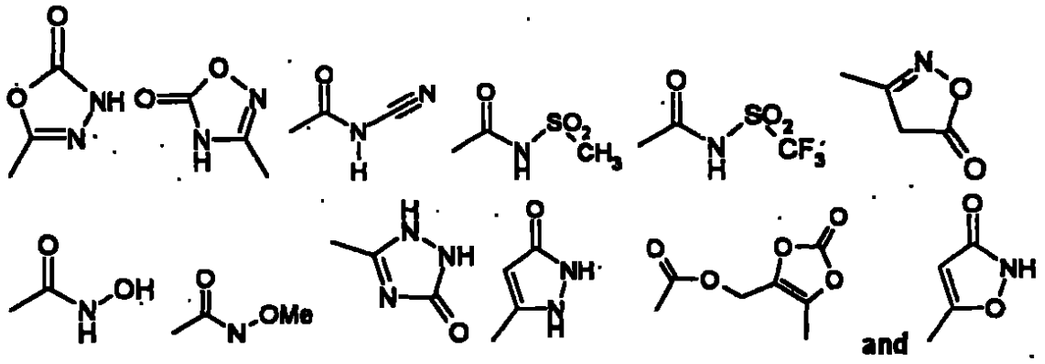
14) -(C_0-C_2)alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-(C_1-C_4)-alkyl,

15) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

16) -(C_0-C_2)alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-O-(C_1-C_6)-alkyl,

17) -C(O)-O- C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17, or

18) a residue from the following list



and

wherein Me is methyl,

R11 and R12 are independently of one another identical or different and are

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

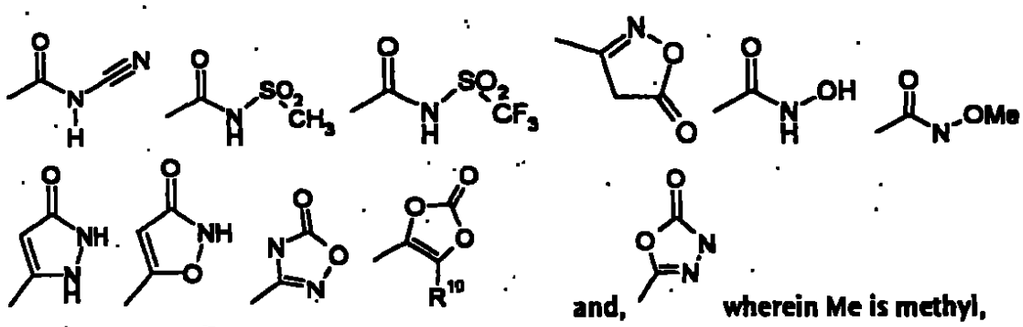
3) -(C_0-C_6)-alkyl-(C_3-C_6)-cycloalkyl,

4) -O-R^{17}, or

5) -(C_0-C_6)-alkyl-(C_4-C_{15})-heterocyclyl, wherein alkyl and heterocyclyl independently from one another are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by R13 and wherein heterocyclyl is selected out of the group azetidine, cyclopropyl, cyclobutyl, 4,5-dihydro-oxazole, imidazolidine, morpholine, (1,4)-oxazepane, oxazolidine, piperidine, piperazine, pyrrolidine, tetrahydrothiophene, thiazolidine or thiomorpholine, or

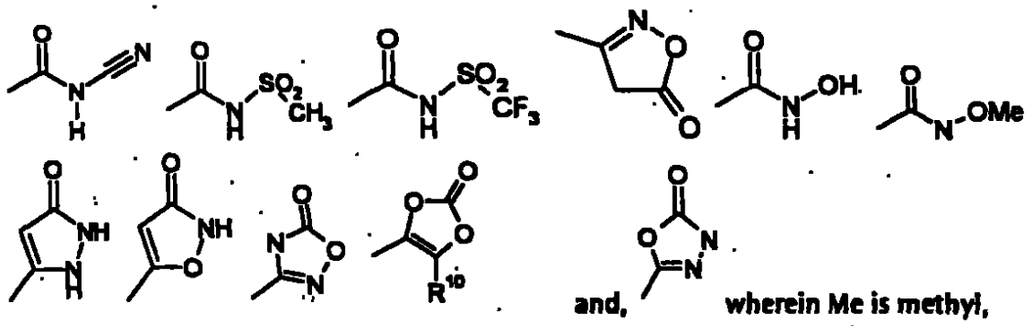
R11 and R12 together with the nitrogen atom to which they are bonded form a heterocyclic ring, which is selected out of the group azetidine, cyclopropyl, cyclobutyl, 4,5-dihydro-oxazole, imidazolidine, morpholine, (1,4)-oxazepane, oxazolidine, piperidine, piperazine, pyrrolidine, tetrahydrothiophene, thiazolidine or thiomorpholine,

R13 is fluorine, -CN, =O, -OH, -CF_3, -C(O)-O-R^{10}, -C(O)-N(R^{10})-R^{20}, -N(R^{10})-R^{20}, -(C_3-C_6)-cycloalkyl, -(C_0-C_3)-alkylene-O-R^{10}, -Si-(CH_3)$_3$, -S-R^{10}, -SO_2-R^{10}, -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl, or a residue from the following list



and, wherein Me is methyl,

R33 is fluorine, -CN, =O, -OH, -CF_3, -C(O)-O-R^{10}, -C(O)-N(R^{10})-R^{20}, -N(R^{10})-R^{20}, -(C_0-C_3)-alkylene-O-R^{10}, -Si-(CH_3)$_3$, -S-R^{10}, -SO_2-R^{10}, -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl, or a residue from the following list



and, wherein Me is methyl,

R^{10} and R^{20} are independently of one another hydrogen, -(C_1-C_4)-alkyl or -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,

R^{15} and R^{16} are independently of one another hydrogen, -(C_1-C_4)-alkyl, or together form a ring out of the droup cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl, wherein each ring is unsubstituted or substituted one to three times by R^{10}, and

R17 is -(C_1-C_6)-alkyl, -(C_1-C_6)-alkyl-OH, -(C_1-C_6)-alkyl-O-(C_1-C_6)-alkyl, -(C_1-C_6)-alkyl-O-(C_1-C_8)-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl, -(C_0-C_6)-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl, wherein said cycloalkyl ring is unsubstituted or substituted one, two or three times by –OH, -O-(C_1-C_4)-alkyl or R^{10}.

6. A compound of formula I as claimed in claims 1 to 5, wherein

R0 is 1. phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono- or disubstituted independently of one another by R8,

2. pyridyl or benzothiophenyl, wherein pyridyl and benzothiophenyl are unsubstituted or mono- or disubstituted independently of one another by R8, or

3. a heterocyclyl out of the group thienyl, thiadiazolyl, isoxazolyl and thiazolyl, wherein said heterocyclyl is substituted by a residue selected out of the group thienyl, 2-thienyl and 3-thienyl, wherein said residue is unsubstituted or mono- or disubstituted independently of one another by R8,

R8 is F, Cl, Br, -OCH_3 or -C(O)-NH_2,

substructure D is a residue selected out of the group pyridyl, pyridyl-N-oxide, pyrrolyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyridazinyl or pyrazinyl and is unsubstituted or substituted 1, 2, 3 or 4 times by R23, or is substituted 1 or 2 times by =O,

Q is a direct bond, -C(O)-; -SO_2-, -CH_2-C(O)-NH-, methylene or ethylene,

R^1 is hydrogen atom,

R^2 is a direct bond or methylene,

R^1-N-R^2-V can form a 4- to 7-membered cyclic group out of the group azetidine, pyrrolidine, piperidine and piperazine,

R14 is fluorine, chlorine, =O, methyl, ethyl or $-NH_2$,

V is 1. a residue out of the group containing compounds which is derived from azaindolyl (1H-pyrrolopyridyl), azetidine, 1,4-diazepane, isoxazole, isoquinoline, piperazine, piperidine, pyrazine, pyridazine, pyrimidine, pyrrolidine, quinazoline, quinoline or tetrahydropyrane,

wherein said cyclic residue is unsubstituted or mono- or disubstituted independently of one another by R14, or

2. phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono- or disubstituted independently of one another by R14,

G is a direct bond, $-(CH_2)_m-$, or $-(CH_2)_m-NR^{10}-$,

m is the integers zero, 1 or 2,

M is a hydrogen atom, (C_2-C_4)-alkyl, azepanyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, imidazolyl, ketomorpholinyl, morpholinyl, [1,4]Oxazepanyl, piperidinyl, piperidonyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrrolidinyl, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, or tetrahydropyranyl, wherein the residues are unsubstituted or mono- or disubstituted independently of one another by R14

R3 is 1) hydrogen atom,

2) fluorine, chlorine,

3) $-(C_1-C_4)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

4) $-(C_1-C_3)$-perfluoroalkyl,

5) phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

6) $-(C_0-C_2)$-alkylene-O-R19, wherein R19 is

a) hydrogen atom,

b) $-(C_1-C_4)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R33,

c) $-CF_3$, or

d) $-CHF_2$,

7) -CN,

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

9) $-SO_s-R^{11}$, wherein s is 1 or 2,

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, wherein t is 1 or 2,

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

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

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

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

15) $-(C_0-C_2)$alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-(C_1-C_4)-alkyl,

16) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

17) $-(C_0-C_2)$alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-O-(C_1-C_6)-alkyl, or

18) -C(O)-O- C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

R23 is 1) hydrogen atom,

2) fluorine, chlorine,

3) $-(C_1-C_4)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

4) $-(C_1-C_3)$-perfluoroalkyl,

5) $-(C_0-C_2)$-alkylene-O-R19, wherein R19 is

a) hydrogen atom,

b) $-(C_1-C_4)$-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

c) $-CF_3$, or

d) $-CHF_2$,

6) -CN,

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

8) $-SO_s-R^{11}$, wherein s is 1 or 2,

9) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, wherein t is 1 or 2,

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

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

12) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-N(R^{11})-R^{12},

13) -(C_0-C_4)-alkylene-N(R^{11})-R^{12},

14) -(C_0-C_2)alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-(C_1-C_4)-alkyl,

15) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

16) -(C_0-C_2)alkylene-C(O)-O-(C_2-C_4)-alkylene-O-C(O)-O-(C_1-C_6)-alkyl, or

17) -C(O)-O- C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

R11 and R12 are independently of one another identical or different and are

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

3) -(C_0-C_6)-alkyl-(C_3-C_6)-cycloalkyl,

4) -O-R^{17}, or

5) -(C_0-C_6)-alkyl-heterocyclyl, wherein alkyl and heterocyclyl independently from one another are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by R13 and wherein heterocyclyl is selected out of the group azetidine, imidazolidine, morpholine, (1,4)-oxazepane or pyrrolidine or

R11 and R12 together with the nitrogen atom to which they are bonded can form a ring, which is selected out of the group azetidine, imidazolidine, morpholine, (1,4)-oxazepane piperazine, piperidine, pyrrolidine or thiomorpholine,

R13 is fluorine, -CN, =O, -OH, -CF_3, -C(O)-O-R^{10}, -C(O)-N(R^{10})-R^{20}, -N(R^{10})-R^{20}, -(C_3-C_6)-cycloalkyl, -(C_0-C_3)-alkylene-O-R^{10}, -Si-(CH_3)$_3$, -S-R^{10}, -SO_2-R^{10}, or -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,

R33 is fluorine, -CN, =O, -OH, -CF_3, -C(O)-O-R^{10}, -C(O)-N(R^{10})-R^{20}, -N(R^{10})-R^{20}, -(C_0-C_3)-alkylene-O-R^{10}, -Si-(CH_3)$_3$, -S-R^{10}, -SO_2-R^{10}, or -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,

R^{10} and R^{20} are independently of one another hydrogen, -(C_1-C_4)-alkyl or -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl,

R^{15} and R^{16} are independently of one another hydrogen, -(C_1-C_4)-alkyl, or together form a ring out of the droup cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl, wherein each ring is unsubstituted or substituted one to three times by R^{10}, and

R17 is -(C_1-C_6)-alkyl, -(C_1-C_6)-alkyl-OH, -(C_1-C_6)-alkyl-O-(C_1-C_6)-alkyl, -(C_1-C_6)-alkyl-O-(C_1-C_8)-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl, -(C_0-C_6)-alkyl-(C_3-C_8)-cycloalkyl, wherein said cycloalkyl ring is unsubstituted or substituted one, two or three times by –OH, -O-(C_1-C_4)-alkyl or R^{10}.

7. A compound of formula I as claimed in claims 1 to 6, wherein

R0 is 1. pyridyl or benzothiophenyl, wherein pyridyl and benzothiophenyl are unsubstituted or mono- or disubstituted independently of one another by R8, or

2. a heterocyclyl out of the group thienyl, thiadiazolyl, isoxazolyl and thiazolyl, wherein said heterocyclyl is substituted by a residue selected out of the group thienyl, 2-thienyl and 3-thienyl, wherein said residue is unsubstituted or mono- or disubstituted independently of one another by R8,

R8 is F, Cl, Br, $-OCH_3$ or $-C(O)-NH_2$,

substructure D is pyridyl and is unsubstituted or substituted 1, 2, 3 or 4 times by R3, or is substituted 1 or 2 times by =O,

Q is $-CH_2-C(O)-NH-$ or methylene,

R^1 is hydrogen atom,

R^2 is a direct bond,

R14 is fluorine, chlorine, =O, methyl, ethyl or $-NH_2$,

V is piperidine, wherein piperidine is unsubstituted or mono- or disubstituted independently of one another by R14,

G is a direct bond,

M is a hydrogen atom; (C_2-C_4)-alkyl, isopropyl, or pyridyl, wherein the residue is unsubstituted or mono- or disubstituted independently of one another by R14

R3 is 1) hydrogen atom,

2) fluorine, chlorine,

3) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

4) -(C_0-C_2)-alkylene-O-R19, wherein R19 is

a) hydrogen atom or

b) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-R^{11} or

6) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-N(R^{11})-R^{12},

R11 and R12 are independently of one another identical or different and are

1) hydrogen atom or

2) -(C_1-C_4)-alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted independently of one another by R13, or

R11 and R12 together with the nitrogen atom to which they are bonded can form a ring, which is selected out of the group azetidine, imidazolidine, morpholine, (1,4)-oxazepane piperazine, piperidine, pyrrolidine or thiomorpholine,

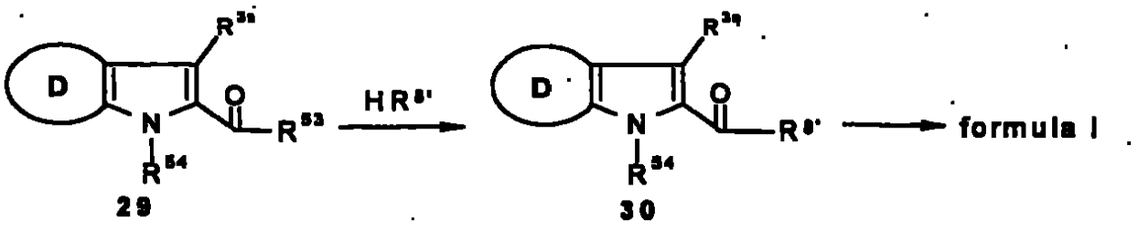
R13 is fluorine, =O, -OH, -CF_3, -C(O)-O-R^{10}, -C(O)-N(R^{10})-R^{20}, -N(R^{10})-R^{20}, or -(C_0-C_3)-alkylene-O-R^{10},

R^{10} and R^{20} are independently of one another hydrogen, -(C_1-C_4)-alkyl or -(C_1-C_3)-perfluoroalkyl.

8. A compound of formula I as claimed in one or more of claims 1 to 7, wherein the compound of formula I is 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2- carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide,
1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxylic acid methyl ester,
1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxylic acid,
1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2,5-dicarboxylic acid 5-amide 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide],
1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2- carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide ,
1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-5-carboxylic acid ,
1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide ,
1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2H- [1,4']bipyridinyl-4-ylcarbamoyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-5-carboxylic acid methyl ester,
1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2H- [1,4']bipyridinyl-4-ylcarbamoyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-5-carboxylic acid ,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-(2-methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide,
1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-(2-hydroxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide ,
1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-5-(2-methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide,
1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-5-(2-hydroxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3- c]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide ,
1-(6-Chloro-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-5-(2-methoxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3- c]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide or
1-(6-Chloro-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-5-(2-hydroxy-ethoxy)-1H-pyrrolo[2,3- c]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide .

9. A process for the preparation of a compound of the formula as claimed in one or more of claims 1 to 8, which comprises condensing a compound of the formula 29 with a compound of the formula $HR^{8'}$ to give a compound of the formula 30 and optionally converting the compound of the formula 30 into a compound of the formula I,



29 30

wherein the residue $R^{8'}$ has the donation of $-N(R^1)-R^2-V-G-M$ as indicated in claims 1 to 8, but where in $R^{8'}$ functional groups can also be present in the form of groups that are subsequently transformed into the final functional groups present in $-N(R^1)-R^2-V-G-M$, and where the residue R^{54} denotes the group $-Q-R^0$ or can denote a group which is subsequently transformed into the group $-Q-R^0$, and where the group $-C(O)-R^{53}$ can be a carboxylic acid group or derivatives thereof, and where the groups R^{3a} in the formulae 29 and 30 have the corresponding definitions of R^3 in formula I as defined in claims X to X or functional groups in them can also be present in protected form or in the form of precursor groups.

10. A pharmaceutical preparation, comprising at least one compound of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 8 in all its stereoisomeric forms and mixtures thereof in any ratio and/or its physiologically tolerable salts and a pharmaceutically acceptable carrier.

11. The use of a compound of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 8 in all its stereoisomeric forms and mixtures thereof in any ratio and/or their physiologically tolerable salts for the production of pharmaceuticals for the treatment of abnormal thrombus formation, acute myocardial infarction, cardiovascular disorders, unstable angina, thromboembolism, acute vessel closure associated with thrombolytic therapy or percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), transient ischemic attacks, stroke, intermittent claudication, bypass grafting of the coronary or peripheral arteries, vessel luminal narrowing, restenosis post coronary or venous angioplasty, maintenance of vascular access patency in long-term hemodialysis patients, pathologic thrombus formation occurring in the veins of the lower extremities following abdominal, knee or hip surgery, pathologic thrombus formation occurring in the veins of the lower extremities following abdominal, knee and hip surgery, a risk of pulmonary thromboembolism, or disseminated systemic intravascular coagulatopathy occurring in vascular systems during septic shock, viral infections or cancer, or reducing an inflammatory response, fibrinolysis, or treatment of coronary heart disease, myocardial infarction, angina pectoris, vascular restenosis, for example restenosis following angioplasty like PTCA, adult respiratory distress syndrome, multi-organ failure and disseminated intravascular clotting disorder, deep vein or proximal vein thrombosis, which can occur following surgery.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI
(43) Fecha de Publicación Internacional
25 Noviembre 2004 (25.11.2004)
PCT
(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/101563 A1

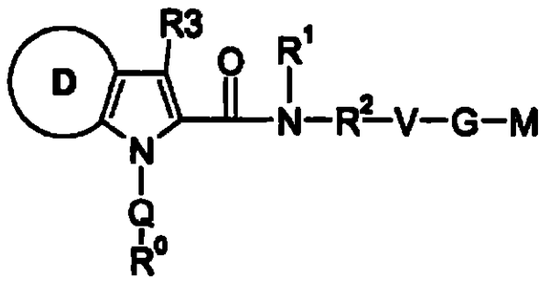
---

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: C07D 471/04; A61K 31/437, A61P 7/02
(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2004/004754
(22) Fecha de Presentación Internacional: 5 Mayo 2004 (05.05.2004)
(25) Idioma de Presentación: Inglés
(26) Idioma de Publicación: Inglés
(30) Datos de Prioridad:
03011305.4 19 Mayo 2003 (19.05.2003) EP
(71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto US): AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH (DE/DE); Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE)
(72) Inventores; y
(75) Inventores/Solicitantes (solo para US): NAZARE, Marc (DE/DE); Felix-Lahnstein-Str. 4b, 65510 Idstein (DE). WEHNER, Volkmar (DE/DE); Lindenstrasse 1, 97657 Sandberg (DE). WILL, David, William (GB/DE); Kirch-strasse 21, 65830 Kriftel (DE). RITTER, Kurt (DE/DE); Gutzkowstrasse 2, 60594 Frankfurt Am Main (DE); URMANN, Matthias (DE/DE); Im Sylvaner 4b, 65760 Eschborn (DE). MATTER, Hans (DE/DE); Feldbergring 37, 63505 Langenselbold(DE).
(81) Estados Designados (a menos que se indique de otra manera, para cada clase de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW
(84) Estados Designados (a menos que se indique de otra manera, para cada clase de protección regional disponible): ARIPO patente (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicada:
- con reporte de búsqueda internacional
- antes de expirar el tiempo límite para corregir las reivindicaciones y para volverse a publicar en el evento de recibo de correcciones

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a la "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada número regular de la Gaceta del PCT.

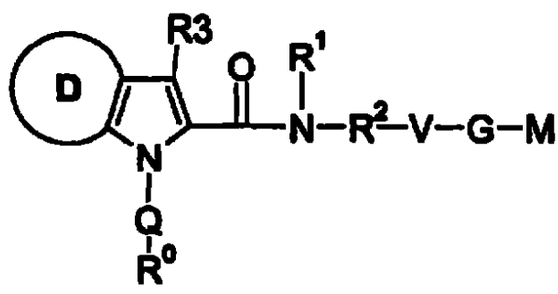
(54) Título: Derivados de azaindol como inhibidores del factor Xa

(I) 

(57) Extracto: Derivados de azaindol como inhibidores del factor Xa. La presente invención se relaciona con compuestos de la fórmula (I) donde R^0, R^1, R^2, Q, V, G y M tienen los significados indicados a continuación. Los compuestos de la fórmula I son compuestos farmacológicamente activos valiosos. Muestran un fuerte efecto antitrombótico y son adecuados, por ejemplo, para la terapia y profilaxis de trastornos cardiovasculares tales como enfermedades tromboembólicas o reestenosis. Son inhibidores reversibles de las enzimas de la coagulación sanguínea factor Xa (FXa) y/o factor VIIa (FVIIa) y, en general, pueden aplicarse en situaciones en las que está presente una actividad indeseada del factor Xa y/o del factor VIIa o en situaciones para cuya curación o prevención se desea la inhibición del factor Xa y/o del factor VIIa. Además, la invención se refiere a procesos para la preparación de compuestos de la fórmula I, a su uso, en particular como ingredientes activos en productos farmacéuticos, y a preparaciones farmacéuticas que los contienen.

Derivados de azaindol como inhibidores del factor Xa

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I,



(I)

en la que R^0; R^1; R^2; R^2; Q; V, G y M tienen los significados indicados a continuación. Los compuestos de la fórmula I son compuestos farmacológicamente activos valiosos. Muestran un fuerte efecto antitrombótico y son adecuados, por ejemplo, para la terapia y profilaxis de trastornos cardiovasculares tales como enfermedades tromboembólicas o reestenosis. Son inhibidores reversibles de las enzimas de la coagulación sanguínea factor Xa (FXa) y/o factor VIIa (FVIIa) y, en general, pueden aplicarse en situaciones en las que está presente una actividad indeseada del factor Xa y/o del factor VIIa o en situaciones para cuya curación o prevención se desea la inhibición del factor Xa y/o del factor VIIa. Además, la invención se refiere a procesos para la preparación de compuestos de la fórmula I, a su uso, en particular como ingredientes activos en productos farmacéuticos, y a preparaciones farmacéuticas que los contienen.

La homeostasis normal es el resultado de un equilibrio complejo entre los procesos de inicio del coágulo, formación del coágulo y disolución del coágulo. Las interacciones complejas entre células sanguíneas, proteínas plasmáticas específicas y la superficie vascular mantienen la fluidez de la sangre a menos que exista una lesión y se produzca una pérdida de sangre (documento EP-A-987274). Muchos estados de enfermedad significativos están relacionados con una homeostasis anormal. Por ejemplo, la formación de trombos locales debida a la ruptura de una placa aterosclerótica es una causa importante de infarto de miocardio agudo y de angina inestable. El tratamiento de un trombo coronario oclusivo mediante terapia trombolítica o angioplastia percutánea puede ir acompañado de una reoclusión trombolítica del vaso afectado.

Sigue existiendo la necesidad de anticoagulantes terapéuticos seguros y

eficaces para limitar o prevenir la formación de trombos. Lo más deseable es crear agentes que inhiban la coagulación sin inhibir directamente la trombina pero inhibiendo otras etapas de la cascada de la coagulación tales como la actividad del factor Xa y/o del factor VIIa. Actualmente se cree que los inhibidores del factor Xa llevan asociado un menor riesgo de hemorragia que los inhibidores de trombina (A. E. P. Adang y J. B. M. Rewinkel, Drugs of the Future 2000, 25, 369-383).

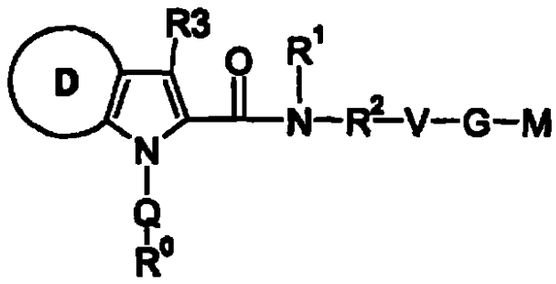
En el documento WO-A-95/29189, por ejemplo, se han descrito inhibidores de la coagulación sanguínea específicos del factor Xa, de bajo peso molecular, que son eficaces pero no producen efectos secundarios indeseados. Sin embargo, además de ser inhibidores eficaces de la coagulación sanguínea específicos del factor Xa, es deseable que tales inhibidores también tengan otras propiedades ventajosas, por ejemplo estabilidad en plasma e hígado y selectividad frente a otras proteasas de serina cuya inhibición no se desea, tales como la trombina. Actualmente existe la necesidad de otros inhibidores de la coagulación sanguínea específicos del factor Xa de bajo peso molecular que sean eficaces y que también tengan las ventajas anteriores.

La inhibición específica del complejo catalítico factor VIIa/factor tisular usando anticuerpos monoclonales (documento WO-A-92/06711) o una proteína tal como el factor VIIa inactivado por clorometil cetona (documentos WO-A-96/12800 y WO-A-97/47651) es un medio extremadamente eficaz para controlar la formación de trombos debida a una lesión arterial aguda o de las complicaciones trombóticas relacionadas con la septicemia bacteriana. También existen indicios experimentales que sugieren que la inhibición de la actividad del factor VIIa/factor tisular inhibe la reestenosis que sigue a una angioplastia de balón. Se han realizado estudios de hemorragia en babuinos e indican que la inhibición del complejo factor VIIa/factor tisular tiene la mayor ventana de seguridad con respecto a la eficacia terapéutica y al riesgo de hemorragia de cualquier estrategia con anticoagulantes que se haya ensayado, incluyendo la inhibición de la trombina, de las plaquetas y del factor Xa. Ya se han descrito ciertos inhibidores del factor VIIa. Por ejemplo, el documento EP-A-987274 describe compuestos que contienen una unidad tripeptídica que inhiben el factor VIIa. Sin embargo, el perfil de propiedades de estos compuestos aún no es ideal, y sigue existiendo la necesidad de más inhibidores de la coagulación sanguínea de bajo peso molecular que inhiban el factor VIIa.

La presente invención satisface las necesidades anteriores proporcionando nuevos compuestos de la fórmula I que muestran una mejor actividad inhibidora del

factor Xa y/o del factor VIIa y que son agentes favorables con una alta biodisponibilidad.

1) De esta manera, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I,



(I)

, en la que

R^0 es 1) un arilo de 6 a 14 miembros monocíclico o bicíclico, donde el arilo está *mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con* R8,

2) un heterociclilo de 4 a 15 miembros monocíclico o bicíclico del grupo de bencimidazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, cinolinilo, cromanilo, indazolilo, indolilo, isocromanilo, isoindolilo, isoquinolinilo, fenilpiridilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridilo, piridoimidazolilo, piridopiridinilo, piridopirimidinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo o 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8, o

3) un heterociclilo de 4 a 15 miembros monocíclico o bicíclico, que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre u oxígeno, donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8, y

que está adicionalmente sustituido con un heterociclilo de 4 a 15 miembros monocíclico o bicíclico, que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre u oxígeno,

donde el heterociclilo está *sin sustituir, mono-, di- o trisustituido* independientemente entre sí con R8,

R8 es 1) halógeno,

2) $-NO_2$,

3) -CN,

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

5) -OH,

6) $-NH_2$,

7) -O-CF_3

8) un arilo de 6 a 14 miembros monocíclico o bicíclico, donde el arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno o -O-alquilo (C_1-C_6),

9) -alquilo (C_1-C_6), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH_2, -OH o un resto metoxi,

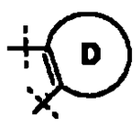
10) -O-alquilo (C_1-C_6), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH_2, -OH o un resto metoxi,

11) -SO_2CH_3 o

12) -SO_2-CF_3,

con la condición de que R8 sea al menos un halógeno, -C(O)-NH_2 o un resto -O-alquilo (C_1-C_6), si R^0 es un arilo de 6 a 14 miembros monocíclico o bicíclico,

la subestructura



en la fórmula I es un grupo cíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático de 4 a 8 miembros que contiene cero, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre u oxígeno y está sin sustituir o sustituido 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 veces con R3 o sustituido 1 ó 2 veces con =O, con la condición de que dicho grupo cíclico no sea un resto fenilo,

Q es un enlace directo, -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-NR^{10}-, -NR^{10}-C(O)-NR^{10}-, -NR^{10}-C(O)-, -SO_2-, alquileno (C_1-C_6), -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-S-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-C(O)-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-SO_2-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-S $_2$-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-CH(OH)-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-O-C(O)-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -alquileno (C_2-C_3)-O-alquileno (C_0-C_3), -alquileno (C_2-C_3)-S(O)-, -alquileno (C_2-C_3)-$S(O)_2$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-O-$(CH_2)_n$-, -alquileno (C_2-C_3)-$S(O)_2$-NH-(R^{10})-, -alquileno (C_2-C_3)-N(R^{10})- o -alquileno (C_0-C_3)-C(O)-O-$(CH_2)_m$-,

donde R^{10} es como se define a continuación, y donde n y m son independientemente entre sí, iguales o diferentes y son los números enteros cero, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 donde los restos alquileno que se forman por -$(CH_2)_m$- o -$(CH_2)_n$- están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos independientemente entre sí con halógeno, -NH_2 o -OH; o -cicloalquileno (C_3-C_6), donde el cicloalquileno está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente

entre sí con halógeno, $-NH_2$ o -OH;

R^1 es un átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces con R13; -alquileno (C_1-C_3)-C(O)-NH-R^0, -alquileno (C_1-C_3)-C(O)-O-R^{10}, un arilo de 6 a 14 miembros monocíclico o bicíclico, donde el arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8, donde R8 es como se ha definido anteriormente; un heterociclilo de 4 a 15 miembros monocíclico o biciclico que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre u oxígeno; -perfluoroalquileno (C_1-C_3), -alquileno (C_1-C_3)-S(O)-alquilo (C_1-C_4), -alquileno (C_1-C_3)-$S(O)_2$-alquilo (C_1-C_3), -alquileno (C_1-C_3)-$S(O)_2$-N($R^{4'}$)-$R^{5'}$, -alquileno (C_1-C_3)-O-alquilo (C_1-C_4), -alquileno (C_0-C_3)-cicloalquilo (C_3-C_6) o alquileno (C_0-C_3)-het, donde het es un resto cíclico de 3 a 7 miembros que contiene hasta 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre u oxígeno, donde dicho resto cíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

$R^{4'}$ y $R^{5'}$ son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son un átomo de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_4),

R^2 es un enlace directo o -alquileno (C_1-C_4), o

R^1 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un grupo cíclico de 6 a 8 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre u oxígeno, donde dicho grupo cíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

R^1-N-R^2-V puede formar un grupo cíclico de 4 a 7 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre u oxígeno, donde dicho grupo cíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

R^{14} es halógeno, -OH, =O, -alquilo (C_1-C_6), -alcoxi (C_1-C_4), $-NO_2$, -C(O)-OH, -CN, $-NH_2$, -C(O)-O-alquilo (C_1-C_4), -alquil (C_0-C_6)-SO_2-alquilo (C_1-C_4), -alquil (C_0-C_6)-SO_2-perfluoroalquilo (C_1-C_3), -alquil (C_0-C_6)-SO_2-N(R^{18})-R^{21}, -C(O)-NH-alquilo (C_1-C_6), -C(O)-N[alquilo (C_1-C_6)]$_2$, -NR^{18}-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_6), -C(O)-NH_2, -S-R^{18} o -NR^{18}-C(O)-NH-[alquilo (C_1-C_6)]$_2$, donde R^{18} y R^{21} son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, -perfluoroalquilo (C_1-C_3) o alquilo (C_1-C_6),

V es 1) un resto cíclico de 3 a 7 miembros, que contiene 1, 2, 3 ó 4

heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre u oxígeno, donde dicho resto cíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

2) un arilo de 6 a 14 miembros, donde el arilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R14, o

3) un heterociclilo de 4 a 15 miembros, monocíclico o bicíclico, donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R14,

G es un enlace directo, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}$, $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ o $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$,

n y m son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son los números enteros cero, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6,

M es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_8), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R14,

3) -C(O)-N(R11)-R12,

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

5) un arilo de 6 a 14 miembros, donde el arilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R14,

6) un heterociclilo de 4 a 15 miembros monocíclico o bicíclico, donde el heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R14,

7) -cicloalquilo (C_3-C_8), donde dicho cicloalquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R14, o

8) un resto cíclico de 3 a 7 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre u oxígeno, donde dicho resto cíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R14, donde R14 es como se ha definido anteriormente,

R3 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) halógeno,

3) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o

trisustituido, independientemente entre sí, con R13,

4) -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

5) fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R13,

6) -alquileno (C_0-C_4)-O-R19, donde R19 es

a) un átomo de hidrógeno

b) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R13,

c) $-CF_3$, o

d) $-CHF_2$,

7) $-NO_2$,

8) -CN,

9) $-SO_s-R^{11}$, donde s es 1 ó 2,

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, donde t es 1 ó 2,

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

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

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

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

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

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

17) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-alquilo (C_1-C_4),

18) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

19) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-O-alquilo (C_1-C_8),

20) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

21) -alquileno (C_0-C_4)-arilo (C_6-C_{14}), donde el arilo está mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R13,

22) -alquileno (C_0-C_4)-heterociclilo (C_4-C_{15}), donde el heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R13,

23) -alquileno (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8), donde el cicloalquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R13,

24) -alquileno (C_0-C_4)het, donde het está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R13,

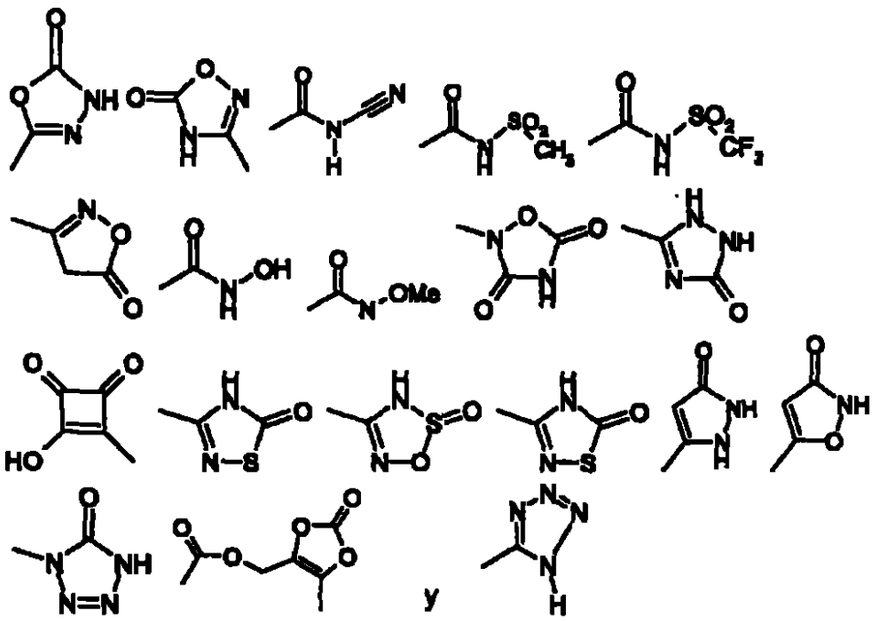
25) -alquileno (C_0-C_4)-O-CH_2-perfluoroalquileno (C_1-C_3)-CH_2-O-alquilo (C_0-C_4),

26) -SO_w-N(R^{11})-R^{13}, donde w es 1 ó 2,

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

28) -alquileno (C_0-C_4)-N(R^{11})-R^{13}, o

29) un resto de la siguiente lista



donde Me es metilo o,

si dos restos -OR19 están unidos a átomos adyacentes, pueden formar junto con los átomos a los que están unidos un anillo de 5 ó 6 miembros que está sin sustituir o sustituido una, dos, tres o cuatro veces con R^{13},

R^{11} y R^{12} son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_8), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

3) -alquil (C_0-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_8),

4) -SO_t-R^{10}, donde t es 1 ó 2,

5) -alquil (C_0-C_8)-arilo (C_6-C_{14}), donde el alquilo y el arilo, independientemente entre sí, están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con R13,

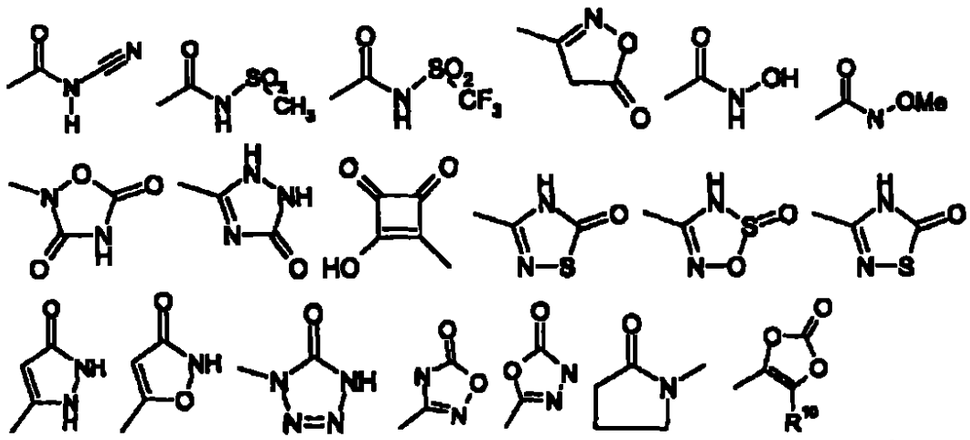
6) -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

7) -O-R^{17}, o

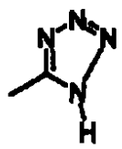
8) -alquil (C_0-C_8)-heterociclilo (C_4-C_{14}), donde el alquilo y el heterociclilo, independientemente entre sí, están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con R13, o

R11 y R12 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico monocíclico de 4 a 7 miembros que además del átomo de nitrógeno puede contener uno o dos heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno; donde dicho anillo heterocíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

R13 es halógeno, -NO_2, -CN, =O, -OH, -CF_3, -C(O)-O-R^{10}, -C(O)-N(R^{10})-R^{20}, -N(R^{10})-R^{20}, - cicloalquilo (C_3-C_8), -alquileno (C_0-C_3)-O-R^{10}, -Si-(CH_3)$_3$, -N(R^{10})-S(O)$_u$-R^{10}, donde u es 1 ó 2, -S-R^{10}, -SO_r-R^{10}, donde r es 1 ó 2, -S(O)$_v$-N(R^{10})-R^{20}, donde v es 1 ó 2, -C(O)-R^{10}, -alquilo (C_1-C_8), -alcoxi (C_1-C_8), fenilo, fenil-oxi-, -O-CF_3, -alquil (C_0-C_4)-C(O)-O-C(R15,R16)-O-C(O)-R17, -alcoxi (C_1-C_4)-fenilo, -alquil (C_0-C_4)-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17, -perfluoroalquilo (C_1-C_3), -O-R15, -NH-C(O)-NH-R^{10}, -NH-C(O)-O-R^{10}, o un resto de la siguiente lista



y



donde Me es metilo,

R^{10} y R^{20} son, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_8), -alquil (C_0-C_4)-OH, -alquil (C_0-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4) o -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

R15 y R16 son, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_8), o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo carbocíclico

de 3 a 6 miembros que está sin sustituir o sustituido de una a tres veces con R^{10}, y

R17 es -alquilo (C_1-C_8), -alquil (C_1-C_8)-OH, -alquil (C_1-C_8)-O-alquilo (C_1-C_8), -cicloalquilo (C_3-C_8), -alquil (C_1-C_8)-O-alquil (C_1-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_8), -alquil (C_1-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_8), donde dicho anillo cicloalquilo está sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces con -OH, -O-alquil (C_1-C_4) o R^{10},

en todas sus formas estereoisoméricas y mezclas de las mismas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente tolerables.

2) De esta manera, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en la que

R^0 es 1) un arilo de 6 a 14 miembros monocíclico o bicíclico del grupo de fenilo, naftilo, bifenililo, antrilo o fluorenilo, donde el arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8,

2) un heterociclilo del grupo de bencimidazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, cinolinilo, cromanilo, indazolilo, indolilo, isocromanilo, isoindolilo, isoquinolinilo, fenilpiridilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridilo, piridoimidazolilo, piridopiridinilo, piridopirimidinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo o 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8, o

3) un heterociclilo, donde el heterociclilo se selecciona entre el grupo de acridinilo, azabencimidazolilo, azaespirodecanilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 4,5-dihidrooxazolinilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxolenilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, isotiazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, cetopiperazinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2-oxa-tiepanilo, 1,2-oxatiolanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolilo, fenantridinilo,

fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrazinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, 1,2-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 1,4-tiazinilo, 1,3-tiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tienilo, tietanilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tietanilo, tiomorfolinilo, tiofenolilo, tiofenilo, tiopiranilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo,

donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8, y

que además está sustituido con un heterociclilo seleccionado entre el grupo de acridinilo, azabencimidazolilo, azaespirodecanilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 4,5-dihidrooxazolinilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxolenilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, isotiazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, cetopiperazinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2-oxa-tiepanilo, 1,2-oxatiolanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo,

quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrazinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, 1,2-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 1,4-tiazinilo, 1,3-tiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tienilo, tietanilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tietanilo, tiomorfolinilo, tienofenolilo, tiofenilo, tiopiranilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo,

donde heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8,

R8 es 1) halógeno,

2) $-NO_2$,

3) -CN,

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

5) -OH,

6) $-NH_2$,

7) $-O-CF_3$,

8) un arilo de 6 a 14 miembros monocíclico o bicíclico, donde el arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno o -O-alquilo (C_1-C_8),

9) -alquilo (C_1-C_8), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH_2, -OH o un resto metoxi, o

10) -O-alquilo (C_1-C_8), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH_2, -OH o un resto metoxi,

11) $-SO_2CH_3$ o

12) $-SO_2-CF_3$,

con la condición de que R8 sea al menos un halógeno, $-C(O)-NH_2$ o un resto -O-alquilo (C_1-C_8), si R^9 es un arilo de 6 a 14 miembros monocíclico o bicíclico, donde el arilo es como se ha definido anteriormente,

la subestructura D es un resto seleccionado entre el grupo azetidina, azetina, azocano, azocano-2-ona, ciclobutilo, ciclooctano, ciclooctano, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, [1,4]diazocano, [1,2]diazocan-3-ona, [1,3]diazocan-

2-ona, dioxazol, dioxazina, dioxol, 1,3-dioxoleno, 1,3-dioxolano, furano, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetopiperazina, morfolina, 1,2-oxa-tiepano, 1,2-oxatiolano, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, oxazol, [1,4]oxazocano, [1,3]oxazocan-2-ona, oxetano, oxocano, oxocan-2-ona, piperazina, piperidina, fenilo, pirano, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, 5,6,7,8-tetrahidro-1H-azocin-2-ona, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidropiridina, tetrazina, tiadiazina, tiadiazol, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, 1,3-tiazol, tiazol, tiazolidina, tiazolina, tietano, tiocano, tiocano-1,1-dióxido, tiocano-1-óxido, tiocan-2-ona, tiomorfolina, tiofeno, tiopirano, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol y está sin sustituir o sustituido 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 veces con R3 o está sustituido 1 ó 2 veces con =O,

Q es un enlace directo, -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-NR^{10}-, -NR^{10}-C(O)-NR^{10}-, -NR^{10}-C(O)-, -SO_2-, -alquileno (C_1-C_6), -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-S-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-C(O)-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-SO_2-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-SO_2-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-$(CH_2)_n$, -$(CH_2)_m$-CH(OH)-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-O-C(O)-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -alquileno (C_2-C_3)-O-alquileno (C_0-C_3), -alquileno (C_2-C_3)-S(O)-, -alquileno (C_2-C_3)-$S(O)_2$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-O-$(CH_2)_n$-, -alquileno (C_2-C_3)-$S(O)_2$-NH-(R^{10})-, -alquileno (C_2-C_3)-N(R^{10})- o -alquileno (C_0-C_3)-C(O)-O-,

donde R^{10} es como se define más adelante, y donde n y m son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son los números enteros cero, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, donde los restos alquileno que se forman con -$(CH_2)_m$- o -$(CH_2)_n$- están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos independientemente entre sí con halógeno, -NH_2 o -OH; o

-cicloalquileno (C_3-C_6), donde el cicloalquileno está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, -NH_2 o -OH;

R^1 es un átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces con R13; -alquileno (C_1-C_3)-C(O)-NH-R^0, -alquileno (C_1-C_3)-C(O)-O-R15, un arilo del grupo de fenilo, naftilo, bifenililo, antrilo o fluorenilo, donde el arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8, donde R8 es como se ha definido anteriormente;

un heterociclilo de 4 a 15 miembros monocíclico o bicíclico, que es como se ha definido anteriormente;

-perfluoroalquileno (C_1-C_3), -alquileno (C_1-C_3)-S(O)-alquilo (C_1-C_4), -alquileno

(C_1-C_3)-$S(O)_2$-alquilo (C_1-C_3), -alquileno (C_1-C_3)-$S(O)_2$-$N(R^{4'})$-$R^{5'}$, -alquileno (C_1-C_3)-O-alquilo (C_1-C_4), -alquileno (C_0-C_3)-cicloalquilo (C_3-C_6) o alquileno (C_0-C_3)-het, donde het es un resto seleccionado entre el grupo de azepina, azetidina, aziridina, azirina, 1,4-diazapano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, diaziridina, diaziridina, dioxazol, dioxazina, dioxol, 1,3-dioxoleno, 1,3-dioxolano, furano, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetopiperazina, morfolina, 1,4-oxazepano, 1,2-oxa-tiepano, 1,2-oxatiolano, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, oxazol, oxaziridina, oxirano, piperazina, piperidina, pirano, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrazina, tetrazol, tiadiazina, tiadiazol, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, 1,3-tiazol, tiazol, tiazolidina, tiazolina, tienilo, tietano, tiomorfolina, tiopirano, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, donde het está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

$R^{4'}$ y $R^{5'}$ son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son un átomo de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_4),

R^2 es un enlace directo o -alquileno (C_1-C_4),

R^1 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un resto cíclico de 6 a 8 miembros seleccionado del grupo de azocano, azocan-2-ona, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, [1,4]diazocano, [1,2]diazocan-3-ona, [1,3]diazocan-3-ona, dioxazina, [1,4]dioxocano, dioxol, cetopiperazina, morfolina, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, oxocano, oxocan-2-ona, piperazina, piperidina, pirano, pirazina, piridazina, pirimidina o 5,6,7,8-tetrahidro-1H-azocin-2-ona, donde dicho grupo cíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

R^1-N-R^2-V puede formar un grupo cíclico de 4 a 7 miembros seleccionado entre el grupo de azepina, azetidina, dioxazol, dioxazina, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetopiperazina, morfolina, oxazol, piperazina, piperidina, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrazina, tetrazol, tiazol, tiadiazol, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o

1,2,4-triazol, donde dicho grupo cíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

R14 es flúor, cloro, bromo, yodo, -OH, =O, -alquilo (C_1-C_8), -alcoxi (C_1-C_4), -NO_2, -C(O)-OH, -CN, -NH_2, -C(O)-O-alquilo (C_1-C_4), -alquil (C_0-C_8)-SO_2-alquilo (C_1-C_4), -alquil (C_0-C_8)-SO_2-perfluoroalquilo (C_1-C_3), -alquil (C_0-C_8)-SO_2-$N(R^{18})$-R^{21}, -C(O)-NH-alquilo (C_1-C_8), -C(O)-N-[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, -NR^{18}-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_8), -C(O)-NH_2-, -S-R^{18} o -NR^{18}-C(O)-NH-[alquilo (C_1-C_8)]$_2$,

donde R^{18} y R^{21} son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, -perfluoroalquilo (C_1-C_3) o -alquilo (C_1-C_8),

V es 1) un arilo de 6 a 14 miembros monocíclico o bicíclico del grupo de fenilo, naftilo, bifenililo, antrilo o fluorenilo, donde el arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

2) un heterociclilo del grupo de acridinilo, 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, azaindol (1H-pirrolopiridina), azabencimidazolilo, azaespirodecanilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 1,4-diazepano, 4,5-dihidrooxazolinilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxolenilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, isotiazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, cetopirazinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2-oxa-tiepanilo, 1,2-oxatiolanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrazinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-

tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, 1,2-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 1,4-tiazinilo, 1,3-tiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tienilo, tietanilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tietanilo, tiomorfolinilo, 1λ6-tiomorfolinilo, tiofenilo, tiopiranilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo,

donde dicho heterocicilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

G es un enlace directo, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(\ )-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}$, $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$ o $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$,

n y m son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son los números enteros cero, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6,

M es
1) un átomo de hidrógeno,
2) -alquilo (C_1-C_8), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,
3) $-C(O)-N(R11)-R12$,
4) $-(CH_2)_m-NR^{10}$,
5) -arilo (C_6-C_{14}), donde el arilo es como se ha definido anteriormente y donde el arilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,
6) -heterocicilo (C_4-C_{15}), donde el heterocicilo es como se ha definido anteriormente y está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14, o
7) -cicloalquilo (C_3-C_8), donde dicho cicloalquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

R3 es
1) un átomo de hidrógeno,
2) halógeno,
3) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,
4) -perfluoroalquilo (C_1-C_3),
5) fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido

independientemente entre sí con R13,

6) -alquileno (C_0-C_4)-O-R19, donde R19 es

a) un átomo de hidrógeno

b) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

c) $-CF_3$, o

d) $-CHF_2$,

7) $-NO_2$,

8) -CN,

9) $-SO_s-R^{11}$, donde s es 1 ó 2,

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, donde t es 1 ó 2,

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

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

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

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

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

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

17) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-alquilo (C_1-C_4),

18) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

19) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-O-alquilo (C_1-C_8),

20) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

21) -alquileno (C_0-C_4)-arilo (C_6-C_{14}), donde el arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

22) -alquileno (C_0-C_4)-heterociclilo (C_4-C_{15}), donde el heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

23) -alquileno (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8), donde el cicloalquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

24) alquileno (C_0-C_4)-het, donde het está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

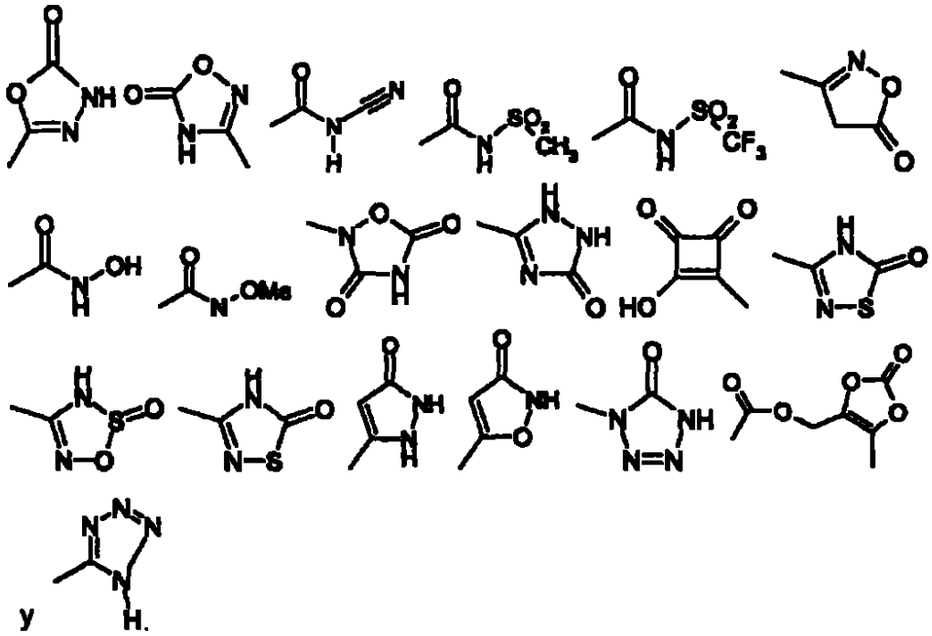
25) -alquileno (C_0-C_4)-O-CH_2-perfluoroalquileno (C_1-C_3)-CH_2-O-alquilo (C_0-C_4),

26) $-SO_w-N(R^{11})-R^{13}$, donde w es 1 ó 2,

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

28) -alquileno (C_0-C_4)-N(R^{11})-R^{13}, o

29) un resto de la siguiente lista



y

donde Me es metilo o,

si dos restos -OR19 están unidos a átomos adyacentes, pueden formar junto con los átomos a los que están unidos un anillo 1,3-dioxol o un anillo 2,3-dihidro-[1,4]dioxina, que está sustituido una, dos, tres o cuatro veces con R13,

R11 y R12 son, *independientemente entre sí, iguales o diferentes y son*

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_8), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

3) -alquil (C_0-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_8),

4) -SO_t-R^{10}, donde t es 1 ó 2,

5) -alquil (C_0-C_8)-arilo (C_6-C_{14}), donde el alquilo y el arilo, independientemente entre sí, están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con R13,

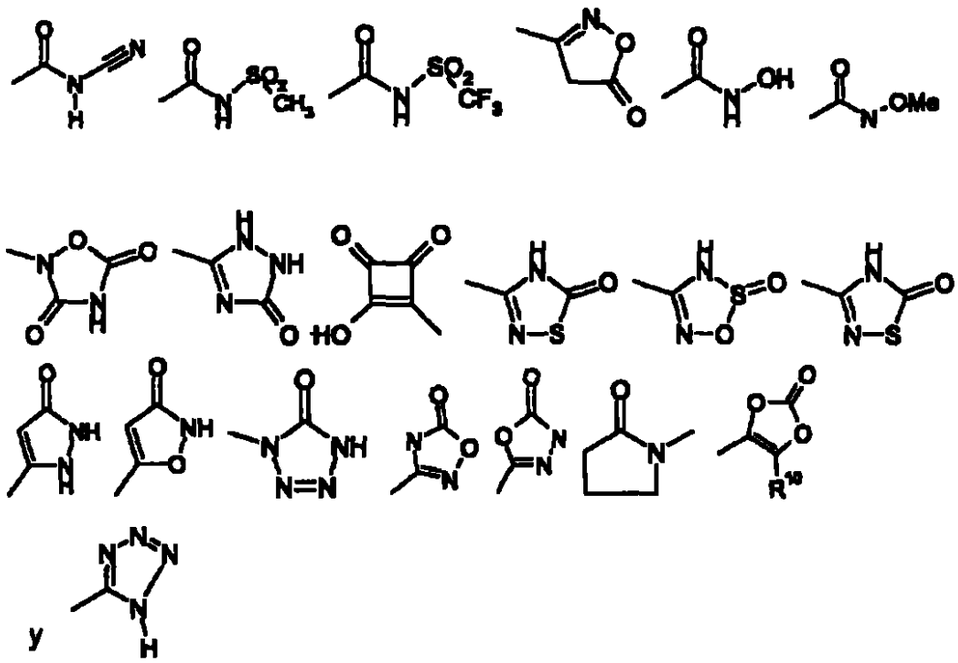
6) -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

7) -O-R^{17}, o

8) -alquil (C_0-C_8)-heterociclilo (C_4-C_{14}), donde el alquilo y el heterociclilo, independientemente entre sí, están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con R13, o

R11 y R12 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico del grupo de azepina, azetidina, dioxazol, dioxazina, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetopiperazina, morfolina, [1,4]oxazepano, oxazol, piperazina, piperidina, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrazina, tetrazol, tiazol, tiadiazol, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, tiofeno, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, donde dicho anillo heterocíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

R13 es halógeno, $-NO_2$, -CN, =O, -OH, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})R^{20}$, -cicloalquilo (C_3-C_8), -alquileno (C_0-C_3)-$O-R^{10}$, $-Si-(CH_3)_3$, $-N(R^{10})-S(O)_u-R^{10}$, donde u es 1 ó 2, $-S-R^{10}$, $-SO_r-R^{10}$, donde r es 1 ó 2, $-S(O)_v-N(R^{10})-R^{20}$, donde v es 1 ó 2, $-C(O)-R^{10}$, -alquilo (C_1-C_8), -alcoxi (C_1-C_8), fenilo, fenil-oxi-, $-O-CF_3$, -alquil (C_0-C_4)-C(O)-O-C(R15,R16)-O-C(O)-R17, -alcoxi (C_1-C_4)-fenilo, -alquil (C_0-C_4)-C(O)-O-C(R15,R16)-O-C(O)-R17, -perfluoroalquilo (C_1-C_3), -O-R15, $-NH-C(O)-NH-R^{10}$, $-NH-C(O)-O-R^{10}$, o un resto de la siguiente lista



donde Me es metilo,

R^{10} y R^{20} son, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_8), -alquil (C_0-C_4)-

OH, -alquil (C_0-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4) o -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

R15 y R16 son, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_6), ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, donde cada anillo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces con R^{10}, y

R17 es -alquilo (C_1-C_8), -alquil (C_1-C_8)-OH, -alquil (C_1-C_8)-O-alquilo (C_1-C_8), -cicloalquilo (C_3-C_8), -alquil (C_1-C_8)-O-alquil (C_1-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_8), -alquil (C_1-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_8), donde dicho anillo cicloalquilo está sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces con -OH, -O-alquilo (C_1-C_4) o R^{10},

en todas sus formas estereoisoméricas y mezclas de las mismas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente tolerables.

3) La presente invención también se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que

R^0 es 1) un arilo de 6 a 14 miembros monocíclico o bicíclico del grupo de fenilo, naftilo, bifenilo, antrilo o fluorenilo, donde el arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8,

2) un heterociclilo del grupo de bencimidazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, cinolinilo, cromanilo, indazolilo, indolilo, isocromanilo, isoindolilo, isoquinolinilo, fenilpiridilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridilo, piridoimidazolilo, piridopiridinilo, piridopirimidinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo o 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8, o

3) un heterociclilo del grupo de azabencimidazolilo, bencimidazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, cromanilo, cinolinilo, 2-furilo, 3-furilo; imidazolilo, indolilo, indazolilo, isocromanilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridoimidazolilo, piridopiridinilo, piridopirimidinilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidinilo, pirrolilo; 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiazolilo, 2-tienilo o 3-tienilo, que además está sustituido con un heterociclilo seleccionado entre el grupo acridinilo, azabencimidazolilo, azaespirodecanilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo,

4,5-dihidrooxazolinilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxolenilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolilo, isotiazolidinilo, isotiazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, cetopiperazinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2-oxa-tiepanilo, 1,2-oxatiolanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrazinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, 1,2-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 1,4-tiazinilo, 1,3-tiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tienilo, tietanilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tietanilo, tiomorfolinilo, tiofenilo, tiopiranilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo,

donde el heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8,

R8 es
1. flúor, cloro o bromo,
2. $-NO_2$,
3. -CN,
4. $-C(O)-NH_2$,
5. -OH,
6. $-NH_2$,
7. $-OCF_3$
8. un arilo de 6 a 14 miembros monocíclico o bicíclico, donde el arilo es como se ha definido anteriormente y está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno o -O-alquilo (C_1-C_8),

9. -alquilo (C_1-C_8), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH_2, -OH o un resto metoxi, o

10. -O-alquilo (C_1-C_8), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH_2, -OH o un resto metoxi,

11. $-SO_2CH_3$ o

12. $-SO_2CF_3$,

con la condición de que R8 sea al menos un halógeno, $-C(O)-NH_2$ o un resto -O-alquilo (C_1-C_8), si R0 es un arilo o un heterociclilo, que son como se han definido anteriormente,

la subestructura D es un resto seleccionado entre el grupo de piridilo, piridil-N-óxido piridilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y está sin sustituir o sustituido 1, 2, 3 ó 4 veces con R3 o está sustituido 1 ó 2 veces con =O,

Q es un enlace directo, -alquileno (C_0-C_2)-$C(O)-NR^{10}$, $-NR^{10}-C(O)-NR^{10}$-, $-NR^{10}$-C(O)-, $-SO_2$-, -alquileno (C_1-C_8),

R^1 es un átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces con R13; -alquileno (C_1-C_3)-C(O)-NH-R^0, -alquileno (C_1-C_3)-C(O)-O-R15, -perfluoroalquileno (C_1-C_3), -alquileno (C_1-C_3)-S(O)-alquilo (C_1-C_4), -alquileno (C_1-C_3)-$S(O)_2$-alquilo (C_1-C_3), -alquileno (C_1-C_3)-$S(O)_2$-$N(R^{4'})$-$R^{5'}$, -alquileno (C_1-C_2)-O-alquilo (C_1-C_4), -alquileno (C_0-C_3)-cicloalquilo (C_3-C_6), o -alquileno (C_0-C_3)-het, donde het es un resto seleccionado entre el grupo de azepina, azetidina, aziridina, azirina, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, diaziridina, diazirina, dioxazol, dioxazina, dioxol, 1,3-dioxoleno, 1,3-dioxolano, furano, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetopiperazina, morfolina, 1,2-oxatiepano, 1,2-oxatiolano, 1,4-oxazepano, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, oxazol, oxaziridina, oxirano, piperazina, piperidina, pirano, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrazina, tetrazol, tiadiazina, tiadiazol, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, 1,3-tiazol, tiazol, tiazolidina, tiazolina, tienilo, tietano, tiomorfolina, tiopirano, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-

triazol o 1,2,4-triazol, donde het está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

$R^{4'}$ y $R^{5'}$ son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son un átomo de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_4),

R^2 es un enlace directo o -alquileno (C_1-C_4), o

R^1-N-R^2-V forma un grupo cíclico de 4 a 7 miembros seleccionado entre el grupo de azepina, azetidina, 1,4-diazepano, dioxazol, dioxazina, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetopiperazina, morfolina, 1,4-oxazepano, oxazol, piperazina, piperidina, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrazina, tetrazol, tiazol, tiadiazol, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, donde dicho grupo cíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

R14 es flúor, cloro, bromo, yodo, -OH, =O, -alquilo (C_1-C_8), -alcoxi (C_1-C_4), -NO_2, -C(O)-OH, -CN, -NH_2, -C(O)-O-alquilo (C_1-C_4), -alquil (C_0-C_8)-SO_2-alquilo (C_1-C_4), -alquil (C_0-C_8)-SO_2-perfluoroalquilo (C_1-C_8), -alquil (C_0-C_8)-SO_2-N(R^{18})-R^{21}, -C(O)-NH-alquilo (C_1-C_8), -C(O)-N-[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, -NR^{18}-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_8), -C(O)-NH_2, -S-R^{18} o -NR^{18}-C(O)-NH-[alquilo (C_1-C_8)]$_2$,

donde R^{18} y R^{21} son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, -perfluoroalquilo (C_1-C_3) o -alquilo (C_1-C_8).

V es 1) un resto het del grupo de azaindol (1H-pirrolopiridina), azepina, azetidina, aziridina, azirina, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, diaziridina, diazirina, dioxazol, dioxazina, dioxol, 1,3-dioxoleno, 1,3-dioxolano, furano, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetopiperazina, morfolina, 1,2-oxa-tiepano, 1,2-oxatiolano, 1,4-oxazepano, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, oxazol, oxaziridina, oxirano, piperazina, piperidina, pirano, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrazina, tetrazol, tiadiazina, tiadiazol, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, 1,3-tiazol, tiazol, tiazolidina, tiazolina, tienilo, tietano, tiomorfolina, tiopirano, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, que es como se ha definido anteriormente y donde het está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido

independientemente entre sí con R14, o

2) fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

G es un enlace directo, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}$, $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$ o $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$,

n y m son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son los números enteros cero, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6,

M es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_8), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

3) $-C(O)-N(R11)-R12$,

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

5) fenilo o naftilo, donde el fenilo o el naftilo están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos, independientemente entre sí, con R14,

6) heterociclilo, donde el heterociclilo es un resto del grupo que puede derivarse de azepano, azepina, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, imidazol, isotiazol, isoxazol, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetomorfolina, cetopiperazina, morfolina, oxazol, [1,4]-oxazepano, piperazina, piperazinona, piperidina, piperidinona, pirazina, piridazina, piridazinona, piridina, piridona, pirimidina, pirrolidina, pirrolidinona, tetrahidropirano, 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, tetrazina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, tiomorfolina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14, o

7) -cicloalquilo (C_3-C_8), donde dicho cicloalquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

R3 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) halógeno,

3) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

4) -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

5) fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

6) -alquileno (C_0-C_4)-O-R19, donde R19 es

a) un átomo de hidrógeno

b) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

c) $-CF_3$, o

d) $-CHF_2$,

7) -CN,

8) -alquileno (C_0-C_4)-heterociclilo (C_4-C_{15}), donde el heterociclilo es como se ha definido anteriormente y está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

9) $-SO_s-R^{11}$, donde s es 1 ó 2,

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, donde t es 1 ó 2,

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

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

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

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

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

16) -alquileno (C_0-C_4)-het, donde het es como se ha definido anteriormente y está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

17) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-alquilo (C_1-C_4),

18) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

19) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-O-alquilo (C_1-C_6),

20) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

21) -alquileno (C_0-C_4)-arilo (C_6-C_{14}), donde el arilo es como se ha definido anteriormente y está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

22) -alquileno (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8), donde el cicloalquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

23) -alquileno (C_0-C_3)-O-CH_2-CF_2-CH_2-O-alquilo (C_0-C_3),

24) -alquileno (C_0-C_3)-O-CH_2-CF_2-CF_2-CH_2-O-alquilo (C_0-C_3),

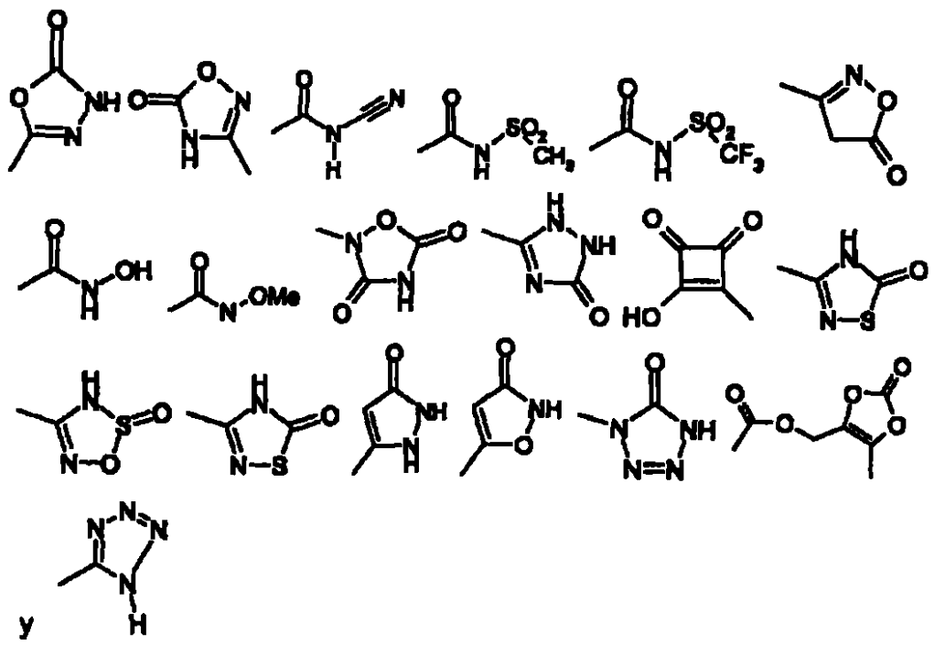
25) -alquileno (C_0-C_3)-O-CH_2-perfluoroalquileno (C_1-C_3)-CH_2-OH,

26) -SO_w-N(R^{11})-R^{13}, donde w es 1 ó 2,

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

28) -alquileno (C_0-C_4)-N(R^{11})-R^{13}, o

29) un resto de la siguiente lista



y

donde Me es metilo,

si dos restos -OR19 están unidos a átomos adyacentes pueden formar junto con los átomos a los que están unidos un anillo 1,3-dioxol o un anillo 2,3-dihidro-[1,4]dioxina que está sustituido una, dos, tres o cuatro veces con R13,

R11 y R12 son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_8), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

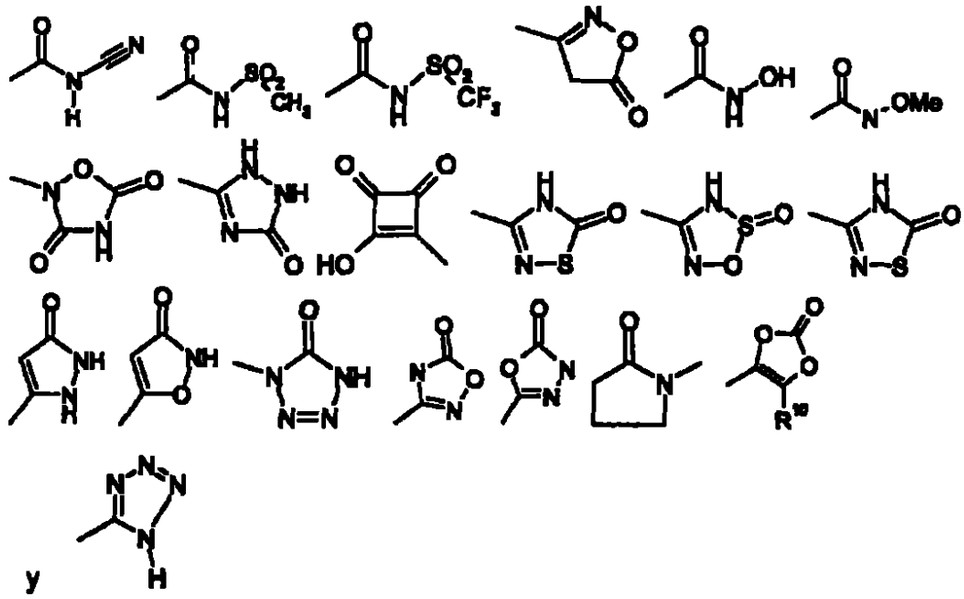
3) -alquil (C_0-C_8)-arilo (C_6-C_{14}), donde el arilo es como se ha definido anteriormente y donde el alquilo y el arilo están, independientemente entre sí, sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con R13,

4) -O-R^{17}, o

5) -alquilo (C_0-C_8)-heterociclilo (C_4-C_{15}), donde el alquilo y el heterociclilo son como se han definido anteriormente y están, independientemente entre sí, sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con R13, o

R11 y R12 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo seleccionado entre el grupo de azepina, azetidina, 1,4-diazepano, dioxazol, dioxazina, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetopiperazina, morfolina, [1,4]-oxazepano, oxazol, piperazina, piperidina, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrazina, tetrazol, tiazol, tiadiazol, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, que está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

R13 es flúor, cloro, bromo, yodo, $-NO_2$, -CN, =O, -OH, $-CF_3$, $C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, -alquileno $(C_0-C_3)-O-R^{10}$, $-Si-(CH_3)_3$, $-N(R^{10})-S(O)_2-R^{10}$, $-S-R^{10}$, $-SO_2-R^{10}$, $-S(O)_2-N(R^{10})-R^{20}$, $-C(O)-R^{10}$, -alquilo (C_1-C_8), -alcoxi (C_1-C_8), fenilo, feniloxi-, $-O-CF_3$, -perfluoroalquilo (C_1-C_3), -alquil $(C_0-C_4)-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17$, -alcoxi (C_1-C_4)-fenilo, -alquil $(C_0-C_4)-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17$, $-O-R15$, $-NH-C(O)-NH-R^{10}$, $-NH-C(O)-O-R^{10}$, o un resto de la siguiente lista



y

donde Me es metilo,

R^{10} y R^{20} son, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_8), -alquil $(C_0-C_4)-$

OH, -alquil (C_0-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4) o -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

R15 y R16 son, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_8), o juntos forman un anillo del grupo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, donde cada anillo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces con R10, y

R17 es -alquilo (C_1-C_8), -alquil (C_1-C_8)-OH, -alquil (C_1-C_8)-O-alquilo (C_1-C_8), -cicloalquilo (C_3-C_8), -alquil (C_1-C_8)-O-alquil (C_1-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_8), -alquil (C_1-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_8), donde dicho anillo cicloalquilo está sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces con -OH, -O-alquilo (C_1-C_4) o R^{10},

en todas sus formas estereoisoméricas y mezclas de las mismas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente tolerables.

4) La presente invención también se refiere a los compuestos de la fórmula I, en la que

R0 es 1) fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8,

2) un heterociclilo del grupo de bencimidazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, cinolinilo, cromanilo, indazolilo, indolilo, isocromanilo, isoindolilo, isoquinolinilo, fenilpiridilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridilo, piridoimidazolilo, piridopiridinilo, piridopirimidinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo o 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8, o

3) un heterociclilo del grupo de piridilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, furilo, 2-furilo, 3-furilo; tienilo, 2-tienilo, 3-tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridazinilo y pirazinilo, donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8,

y además está sustituido con un resto seleccionado entre el grupo de piridilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, furilo, 2-furilo, 3-furilo; tienilo, 2-tienilo, 3-tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridazinilo y pirazinilo, donde dicho resto está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8

R8 es 1. F, Cl Br o I,

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

3. -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, -OH o un resto metoxi, o

4. -O-alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno o un resto metoxi, con la condición de que R8 sea al menos un halógeno, $-C(O)-NH_2$ o un resto -O-alquilo (C_1-C_8), si R0 es un arilo o un heterociclilo, que son como se han definido anteriormente,

la subestructura D es un resto seleccionado entre el grupo de piridilo, piridil-N-óxido, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y está sin sustituir o sustituido 1, 2, 3 ó 4 veces con R3 o está sustituido 1 ó 2 veces con =O,

Q es un enlace directo, -C(O)-; $-SO_2-$ o -alquileno (C_1-C_8), -alquileno (C_0-C_2)-$C(O)-NR^{10}$-,

R^1 es un átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_2), -alquileno (C_1-C_3)-C(O)-NH-R0, -perfluoroalquileno (C_1-C_3), -alquileno (C_1-C_3)-C(O)-O-R^{15}, -alquileno (C_1-C_3)-$S(O)_2$-alquilo (C_1-C_3) o -alquileno (C_1-C_3)-$S(O)_2-N(R^{4'})-R^{5'}$, donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son un átomo de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_4),

R^2 es un enlace directo o -alquileno (C_1-C_2),

R^1-N-R^2-V puede formar un grupo cíclico de 4 a 7 miembros del grupo de azetidina, azetidinona, piperidina, piperazina, piridina, pirimidina, pirrolidina, pirrolidinona, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazina, tetrazol, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, azepina, cetopiperazina, 1,4-oxazepano, oxazol, isoxazol, isoxazolidina, 2-isoxazolina, morfolina, tiazol, isotiazol, tiadiazol o tiomorfolina, donde dicho grupo cíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

R14 es flúor, cloro, -OH, =O, -alquilo (C_1-C_8), -C(O)-OH, -CN, $-NH_2$, -C(O)-O-alquilo (C_1-C_4), -C(O)-NH-alquilo (C_1-C_8), -C(O)-N-[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, $-C(O)-NH_2$ o $-N(R^{18})-R^{21}$,

donde R^{18} y R^{21} son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, -perfluoroalquilo (C_1-C_8) o -alquilo (C_1-C_4),

V es 1. un resto cíclico del grupo que contiene compuestos que se derivan de

azaindol (1H-pirrolopiridina), aziridina, azirina, azetidina, azetidinona, 1,4-diazepano, pirrol, pirrolidina, piridonilo, imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, piridina, pirimidina, pirazina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, tetrazina, tetrazol, azepina, diazirina, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, piridazina, piperidina, piperazina, pirrolidinona, cetopiperazina, furano, pirano, dioxol, 1,4-oxazepano, oxazol, isoxazol, 2-isoxazolina, isoxazolidina, morfolina, oxirano, oxaziridina, 1,3-dioxoleno, 1,3-dioxolano, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, oxaziridina, tiofeno, tiopirano, tietano, tiazol, isotiazol, isotiazolina, isotiazolidina, 1,2-oxatiolano, tiodiazol, tiopirano, 1,2-tiazina, 1,3-tiazol, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, tiadiazina o tiomorfolina,

donde dicho resto cíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14, o

2. fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14, o

G es un enlace directo, $-(CH_2)_m-$ o $-(CH_2)_m-NR^{10}-$,

m son los números enteros cero, 1, 2, 3 ó 4,

M es 1. un átomo de hidrógeno,

2. heterociclilo, donde el heterociclilo es un resto del grupo que puede derivarse de azepano, azepina, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, imidazol, isotiazol, isoxazol, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetomorfolina, cetopiperazina, morfolina, oxazol, [1,4]-oxazepano, piperazina, piperazinona, piperidina, piperidinona, pirazina, piridazina, piridazinona, piridina, piridona, pirimidina, pirrolidina, pirrolidinona, tetrahidropirano, 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, tetrazina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiomorfolina, tiofeno, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14, o

3. -alquilo (C_1-C_6), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

4. -cicloalquilo (C_3-C_6) o

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

R3 es

1) un átomo de hidrógeno,

2) halógeno,

3) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o

trisustituido independientemente entre sí con R13,

4) -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

5) fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

6) -alquileno (C_0-C_4)-O-R19, donde R19 es

a) un átomo de hidrógeno,

b) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

c) $-CF_3$, o

d) CHF_2,

7) -CN,

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

9) $-SO_s-R^{11}$, donde s es 1 ó 2,

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, donde t es 1 ó 2,

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

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

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

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

15) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-alquilo (C_1-C_4),

16) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

17) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-O-alquilo (C_1-C_6),

18) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

19) -alquileno (C_0-C_3)-O-CH_2-CF_2-CH_2-O-alquilo (C_0-C_3),

20) -alquileno (C_0-C_3)-O-CH_2-CF_2-CF_2-CH_2-O-alquilo (C_0-C_3),

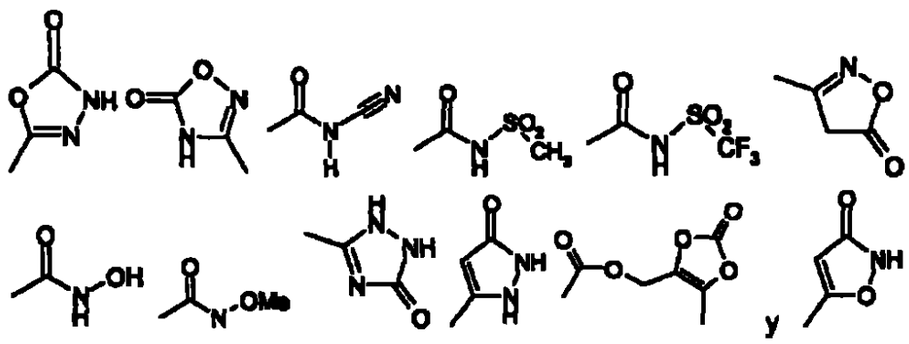
21) -alquileno (C_0-C_3)-O-CH_2-perfluoroalquilo (C_1-C_3)-CH_2-OH,

22) $-SO_w-N(R^{11})-R^{13}$, donde w es 1 ó 2,

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

24) -alquileno (C_0-C_4)-$N(R^{11})-R^{13}$, o

25) un resto de la siguiente lista

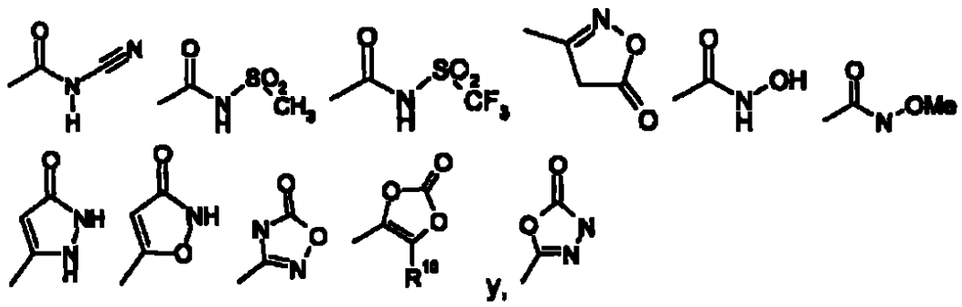


donde Me es metilo,

si dos restos -OR19 están unidos a átomos adyacentes pueden formar junto con los átomos a los que están unidos un anillo 1,3-dioxol o un anillo 2,3-dihidro-[1,4]dioxina, que está sustituido una, dos, tres o cuatro veces con R13,

R^{11} y R^{12} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo seleccionado entre el grupo de azepina, azetidina, 1,4-diazepano, dioxazol, dioxazina, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetopiperazina, morfolina, [1,4]-oxazepano, oxazol, piperazina, piperidina, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrazina, tetrazol, tiazol, tiadiazol, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, tiofeno, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, donde dicho anillo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

R13 es flúor, cloro, $-NO_2$, -CN, =O, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, -alquileno (C_0-C_3)-$O-R^{10}$, $-Si(CH_3)_3$, $-N(R^{10})-S(O)_2-R^{10}$, $-S-R^{10}$, $-SO_2-R^{10}$, $-S(O)_2-N(R^{10})-R^{20}$, $-C(O)-R^{10}$, -alquilo (C_1-C_8), -alcoxi (C_1-C_8), fenilo, feniloxi, $-O-CF_3$, -perfluoroalquilo (C_1-C_3), $-NH-C(O)-NH-R^{10}$, -alquil (C_0-C_4)-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17, -alcoxi (C_1-C_4)-fenilo, -alquil (C_0-C_4)-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17, -O-R15, $-NH-C(O)-O-R^{10}$, o un resto de la siguiente lista



y,

donde Me es metilo,

R^{10} y R^{20} son, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_0-C_4)-OH, -alquil (C_0-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4) o -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

R15 y R16 son, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_6) o juntos forman un anillo del grupo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, donde cada anillo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces con R^{10} y

R17 es -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OH, -alquil (C_1-C_6)-O-alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_6), -alquil (C_1-C_6)-O-alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_6), -alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_6), donde dicho anillo cicloalquilo está sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces con -OH, -O-alquil (C_1-C_4) o R^{10},

en todas sus formas estereoisoméricas y mezclas de las mismas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente tolerables.

5) La presente invención también se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que

R0 es 1) fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8,

2) un heterociclilo seleccionado entre el grupo de indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, 1,3-benzodioxolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cromanilo, isocromanilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, piridoimidazolilo, piridopiridinilo, piridopirimidinilo, piridilo, purinilo y pteridinilo,

donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8,

3) un heterociclilo del grupo de piridilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, furilo, 2-furilo, 3-furilo; tienilo, 2-tienilo, 3-tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridazinilo y pirazinilo, donde dicho heterociclilo está sin

sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8,

y además está sustituido con un resto seleccionado entre el grupo de piridilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, furilo, 2-furilo, 3-furilo; tienilo, 2-tienilo, 3-tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridazinilo y pirazinilo, donde dicho resto está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8

R8 es 1. F, Cl, Br o I,

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

3. -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, -OH o un resto metoxi, o

4. -O-alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno o un resto metoxi,

con la condición de que R8 sea al menos un halógeno, $-C(O)-NH_2$ o un resto -O-alquilo (C_1-C_6), si R0 es un arilo o un heterociclilo, que son como se han definido anteriormente,

la subestructura D es un resto seleccionado entre el grupo de piridilo, piridil-N-óxido, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y está sin sustituir o sustituido 1, 2, 3 ó 4 veces con R^9 o está sustituido 1 ó 2 veces con =O,

Q es un enlace directo, -C(O)-; $-SO_2-$, -alquileno (C_1-C_6) o -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-NR^{10},

R^1 es un átomo de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_2),

R^2 es un enlace directo o -alquileno (C_1-C_2), o

R^1-N-R^2-V puede formar un grupo cíclico de 4 a 7 miembros del grupo de piperidina, piperazina, piridina, pirimidina, pirrolidina, pirrolidinona, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazina, tetrazol, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, azepina, cetopiperazina, oxazol, isoxazol, isoxazolidina, 2-isoxazolina, morfolina, tiazol, isotiazol, tiadiazol o tiomorfolina, donde dicho grupo cíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

R14 es flúor, cloro, =O, -alquilo (C_1-C_4) o $-NH_2$,

V es 1. un resto cíclico del grupo que contiene compuestos que se derivan de

azaindolilo (1H-pirrolopiridilo), azetidina, azepina, aziridina, azirina, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, diazirina, 1,3-dioxolano, dioxazol, furano, imidazol, isoquinolina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, 2-isoxazolina, isoxazolidina, cetopiperazina, morfolina, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, oxazol, 1,2-oxatiolano, piperidina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piperazina, piridina, piridona, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, quinazolina, quinolina, tetrazina, tetrazol, tiadiazina, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, 1,3-tiazol, tietano, tiomorfolina, tiofeno, tiopirano, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol,

donde dicho resto cíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14, o

2. fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

G es un enlace directo, $-(CH_2)_m-$ o $-(CH_2)_m-NR^{10}-$,

m son los números enteros cero, 1, 2, 3 ó 4,

M es 1. un átomo de hidrógeno,

2. heterociclilo, donde el heterociclilo es un resto del grupo que puede derivarse de 1,4-diazepano, cetomorfolina, tiofeno, piridazona, piperidina, piperazina, piridina, pirimidina, pirrolidina, pirrolidinona, piridonilo, imidazol, piridazina, pirazina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazina, tetrazol, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, azepina, cetopiperazina, oxazol, isoxazol, isoxazolidina, 2-isoxazolina, morfolina, tiazol, isotiazol, tetrahidropirano, 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, tiadiazol o tiomorfolina, donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

3. -alquilo (C_1-C_6), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14, o

4. -cicloalquilo (C_3-C_6),

R3 es

1) un átomo de hidrógeno,

2) halógeno,

3) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

4) -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

5) fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido

independientemente entre sí con R13,

6) -alquileno (C_0-C_4)-O-R19, donde R19 es

a) un átomo de hidrógeno,

b) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

c) $-CF_3$, o

d) CHF_2,

7) -CN,

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

9) $-SO_s-R^{11}$, donde s es 1 ó 2,

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, donde t es 1 ó 2,

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

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

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

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

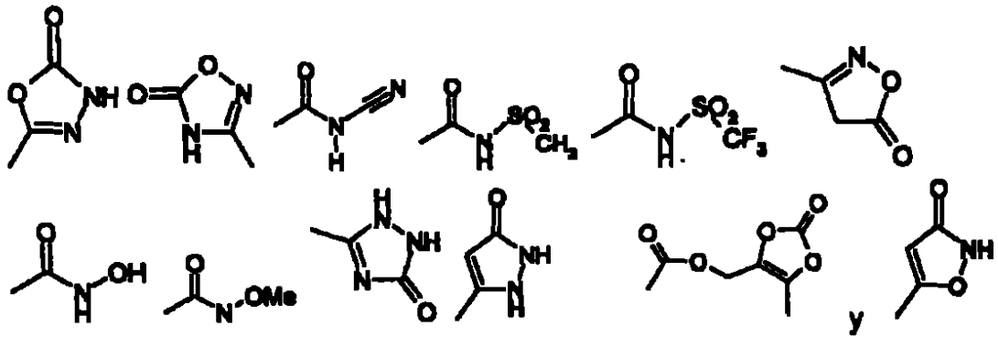
15) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-alquilo (C_1-C_4),

16) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

17) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-O-alquilo (C_1-C_6),

18) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17, o

19) un resto de la siguiente lista



y

donde Me es metilo,

R11 y R12 son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

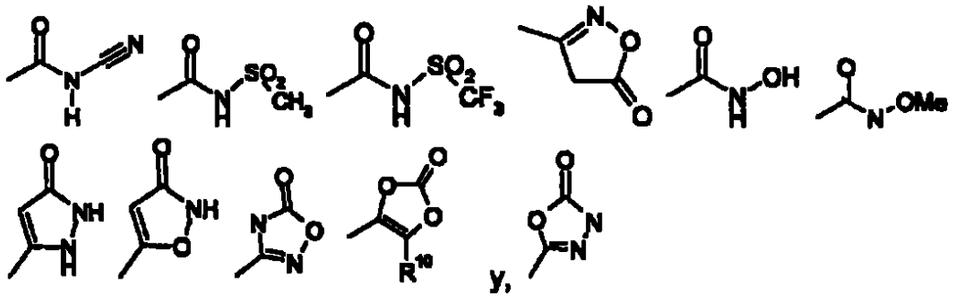
3) -alquil (C_0-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_6),

4) $-O-R^{17}$, o

5) -alquil (C_0-C_6)-heterociclilo (C_4-C_{15}), donde el alquilo y el heterociclilo, independientemente entre sí, están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con R13 y donde el heterociclilo se selecciona entre el grupo de azetidina, ciclopropilo, ciclobutilo, 4,5-dihidro-oxazol, imidazolidina, morfolina, (1,4)-oxazepano, oxazolidina, piperidina, piperazina, pirrolidina, tetrahidrotiofeno, tiazolidina o tiomorfolina, o

R11 y R12 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que se selecciona entre el grupo de azetidina, ciclopropilo, ciclobutilo, 4,5-dihidrooxazol, imidazolidina, morfolina, (1,4)-oxazepano, oxazolidina, piperidina, piperazina, pirrolidina, tetrahidrotiofeno, tiazolidina o tiomorfolina,

R13 es flúor, -CN, =O, -OH, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, -cicloalquilo (C_3-C_6), -alquileno (C_0-C_3)-$O-R^{10}$, $-Si-(CH_3)_3$, $-S-R^{10}$, $-SO_2-R^{10}$, -perfluoroalquilo (C_1-C_3) o un resto de la siguiente lista



y,

donde Me es metilo,

R^{10} y R^{20} son, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4) o -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

R^{15} y R^{16} son, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4) o juntos forman un anillo del grupo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, donde cada anillo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces con R^{10}, y

R17 es -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OH, -alquil (C_1-C_6)-O-alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-O-alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_6), -alquil (C_0-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_6), donde dicho anillo cicloalquilo está sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces con -OH, -O-alquilo (C_1-C_4) o R^{10},

en todas sus formas estereoisoméricas y mezclas de las mismas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente tolerables.

6) La presente invención también se refiere a los compuestos de la fórmula I, en

la que

R0 es 1. fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono- o disustituido independientemente entre sí con R8,

2. piridilo o benzotiofenilo, donde el piridilo y el benzotiofenilo están sin sustituir o mono- o disustituidos independientemente entre sí con R8, o

3. un heterociclilo del grupo de tienilo, tiadiazolilo, isoxazolilo y tiazolilo, donde dicho heterociclilo está sustituido con un resto seleccionado entre el grupo de tienilo, 2-tienilo y 3-tienilo, donde dicho resto está sin sustituir o mono- o disustituido independientemente entre sí con R8,

R8 es F, Cl, Br, $-O-CH_3$ o $-C(O)-NH_2$,

la subestructura D es un resto seleccionado entre el grupo de piridilo, piridil-N-óxido, pirrolilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo y está sin sustituir o sustituido 1, 2, 3 ó 4 veces con R3 o está sustituido 1 ó 2 veces con =O,

Q es un enlace directo, -C(O)-; $-SO_2-$, $-CH_2-C(O)-NH-$, metileno o etileno,

R^1 es un átomo de hidrógeno,

R^2 es un enlace directo o metileno,

R^1-N-R^2-V puede formar un grupo cíclico de 4 a 7 miembros del grupo de azetidina, pirrolidina, piperidina y piperazina,

R14 es flúor, cloro, =O, metilo, etilo o $-NH_2$,

V es 1. un resto del grupo que contiene los compuestos que se derivan de azaindolilo (1H-pirrolopiridilo), azetidina, 1,4-diazepano, isoxazol, isoquinolina, piperazina, piperidina, pirazina, piridazina, pirimidina, pirrolidina, quinazolina, quinolina o tetrahidropirano,

donde dicho resto cíclico está sin sustituir o mono- o disustituido independientemente entre sí con R14, o

2. fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono- o disustituido independientemente entre sí con R14,

G es un enlace directo, $-(CH_2)_m-$, -C(O)- o $-(CH_2)_m-NR^{10}-$,

m son los números enteros cero, 1 ó 2,

M es un átomo de hidrógeno, alquilo (C_2-C_4), azepanilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, imidazolilo, cetomorfolinilo, morfolinilo, [1,4]oxazepanilo, piperidinilo, piperidonilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolidinilo, 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo o tetrahidropiranilo,

donde los restos están sin sustituir o mono- o disustituidos independientemente

entre sí con R14

R3 es

1) un átomo de hidrógeno,

2) flúor, cloro,

3) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

4) -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

5) fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

6) -alquileno (C_0-C_2)-O-R19, donde R19 es

   a) un átomo de hidrógeno,

   b) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

   c) $-CF_3$, o

   d) $-CHF_2$,

7) -CN,

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

9) $-SO_s-R^{11}$, donde s es 1 ó 2,

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, donde t es 1 ó 2,

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

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

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

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

15) -alquileno (C_0-C_4)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-C(O)-alquilo (C_1-C_4),

16) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

17) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-O-alquilo (C_1-C_8) o

18) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

R11 y R12 son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

3) -alquil (C_0-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_8),

4) $-O-R^{17}$, o

5) -alquil (C_0-C_6)-heterocicilo, donde el alquilo y el heterocicilo,

independientemente entre sí, están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos independientemente entre sí con R13 y donde el heterociclilo se selecciona entre el grupo de azetidina, imidazolidina, morfolina, (1,4)-oxazepano o pirrolidina o

R11 y R12 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo que se selecciona entre el grupo de azetidina, imidazolidina, morfolina, (1,4)-oxazepano, piperazina, piperidina, pirrolidina o tiomorfolina,

R13 es flúor, -CN, =O, -OH, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, -cicloalquilo (C_3-C_8), -alquileno (C_0-C_3)-$O-R^{10}$, $-Si-(CH_3)_3$, $-S-R^{10}$, $-SO_2-R^{10}$, $-SO_2-NH$ o -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

R^{10} y R^{20} son, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4) o -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

R^{15} y R^{16} son, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4) o juntos forman un anillo del grupo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, donde cada anillo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces con R^{10}, y

R17 es -alquilo (C_1-C_8), -alquil (C_1-C_8)-OH, -alquil (C_1-C_8)-O-alquilo (C_1-C_8), -alquil (C_1-C_8)-O-alquil (C_1-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_8), -alquil (C_0-C_8)-O-cicloalquilo (C_3-C_8), donde dicho anillo cicloalquilo está sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces con -OH, -O-alquilo (C_1-C_4) o R^{10},

en todas sus formas estereoisoméricas y mezclas de las mismas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente tolerables.

7) La presente invención también se refiere a los compuestos de la fórmula I, en la que

R0 es 1. piridilo o benzotiofenilo, donde el piridilo y el benzotiofenilo están sin sustituir o mono- o disustituidos independientemente entre sí con R8, o

2. un heterociclilo del grupo tienilo, tiadiazolilo, isoxazolilo y tiazolilo, donde dicho heterociclilo está sustituido con un resto seleccionado entre el grupo de tienilo, 2-tienilo y 3-tienilo, donde dicho resto está sin sustituir o mono- o disustituido independientemente entre sí con R8,

R8 es F, Cl, Br, $-O-CH_3$ o $-C(O)-NH_2$,

la subestructura D es piridilo y está sin sustituir o sustituido 1, 2, 3 ó 4 veces con R3 o está sustituido 1 ó 2 veces con =O,

Q es $-CH_2-C(O)-NH-$ o metileno,

R^1 es un átomo de hidrógeno,

R^2 es un enlace directo,

R14 es flúor, cloro, =O, metilo, etilo o $-NH_2$,

V es piperidina, donde piperidina está sin sustituir o mono- o disustituida independientemente entre sí con R14, o

G es un enlace directo,

M es un átomo de hidrógeno, -alquilo (C_2-C_4), isopropilo o piridilo, donde los restos están sin sustituir o mono- o disustituidos independientemente entre sí con R14,

R3 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) flúor, cloro,

3) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

4) -alquileno (C_0-C_2)-O-R19, donde R19 es

a) un átomo de hidrógeno,

b) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

5) -alquileno (C_0-C_4)-C(O)-O-R^{11}, o

6) -alquileno (C_0-C_4)-C(O)-N(R^{11})-R^{12},

R11 y R12 son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13, o

R11 y R12 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo que se selecciona entre el grupo de azetidina, imidazolidina, morfolina, (1,4)-oxazepano, piperazina, piperidina, pirrolidina o tiomorfolina,

R13 es flúor, =O, -OH, $-CF_3$, -C(O)-O-R^{10}, -C(O)-N(R^{10})-R^{20} o -alquileno (C_0-C_3)-O-R^{10},

R^{10} y R^{20} son independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4) o -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

en todas sus formas estereoisoméricas y mezclas de las mismas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente tolerables.

8) La presente invención también se refiere a los compuestos de la fórmula I, que son

(1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico,

Éster metílico del ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-2-(1-isopropil-piperidin-4-ilcarbamoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxílico,

Ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-2-(1-isopropil-piperidin-4-ilcarbamoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxílico,

5-amida 2-[(1-isopropil-piperidin-4-il)-amida] del ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2,5-dicarboxílico,

(1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxílico,

Ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-2-(1-isopropil-piperidin-4-ilcarbamoil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-5-carboxílico,

(1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxílico,

Éster metílico del ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-ilcarbamoil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-5-carboxílico,

Ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-ilcarbamoil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-5-carboxílico,

(1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico,

(1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-5-(2-hidroxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico,

(1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 1-[(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-metil]-5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico,

(1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 1-[(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-metil]-5-(2-hidroxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico,

(1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 1-(6-cloro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico, o

(1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 1-(6-cloro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-5-(2-hidroxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico.

Como se usa en este documento, el término alquilo se entiende en su sentido más amplio y hace referencia a restos de hidrocarburo que pueden ser lineales, por ejemplo, de cadena lineal o ramificada, y que pueden ser restos acíclicos o cíclicos o comprender cualquier combinación de subunidades acíclicas y cíclicas. Además, el término alquilo como se usa en este documento incluye expresamente grupos saturados así como grupos insaturados, conteniendo estos últimos grupos uno o más, por ejemplo uno, dos o tres dobles enlaces y/o triples enlaces, siempre que los dobles

enlaces no estén localizados dentro de un grupo alquilo cíclico, de tal manera que se obtenga un sistema aromático. Todas estas afirmaciones también se aplican si un grupo alquilo aparece como un sustituyente sobre otro resto, por ejemplo en un resto alquiloxi, un resto alquiloxicarbonilo o un resto arilalquilo. Son ejemplos de "-alquilo (C_1-C_8)" o "-alquileno (C_1-C_8)" restos alquilo que contienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono que son metilo, metileno, etilo, etileno, propilo, propileno, butilo, butileno, pentilo, pentileno, hexilo, heptilo u octilo, los n-isómeros de todos estos restos, isopropilo, isobutilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, isohexilo, sec-butilo, tBu, terc-pentilo, sec-butilo, terc-butilo o terc-pentilo. La expresión "-alquilo (C_0-C_8)" o "-alquileno (C_0-C_8)" se refiere a restos de hidrocarburo que contienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono. La expresión "-alquilo C_0" o "-alquileno C_0" es un enlace covalente. Son restos alquilo insaturados, por ejemplo, restos alquenilo tales como vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo (= alilo), 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 5-hexenilo o 1,3-pentadienilo, o restos alquinilo tales como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo (= propargilo) o 2-butinilo. Los restos alquilo también pueden ser insaturados cuando están sustituidos. Son ejemplos de restos alquilo cíclicos -cicloalquilo (C_3-C_8) restos cicloalquilo que contienen 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono en el anillo, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, que también pueden estar sustituidos y/o insaturados. Los grupos alquilo cíclicos insaturados y los grupos cicloalquilo insaturados tales como, por ejemplo, ciclopentenilo o ciclohexenilo pueden unirse a través de cualquier átomo de carbono.

Se entiende que las expresiones "un arilo de 6 a 14 miembros monocíclico o bicíclico" o "-arilo (C_6-C_{14})" hacen referencia a radicales hidrocarburo aromáticos que contienen de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo. Son ejemplos de radicales -arilo (C_6-C_{14}) fenilo, naftilo, por ejemplo 1-naftilo y 2-naftilo, bifenililo, por ejemplo 2-bifenililo, 3-bifenililo y 4-bifenililo, antrilo o fluorenilo. Son radicales arilo preferidos los radicales bifenililo, los radicales naftilo y, en particular, los radicales fenilo.

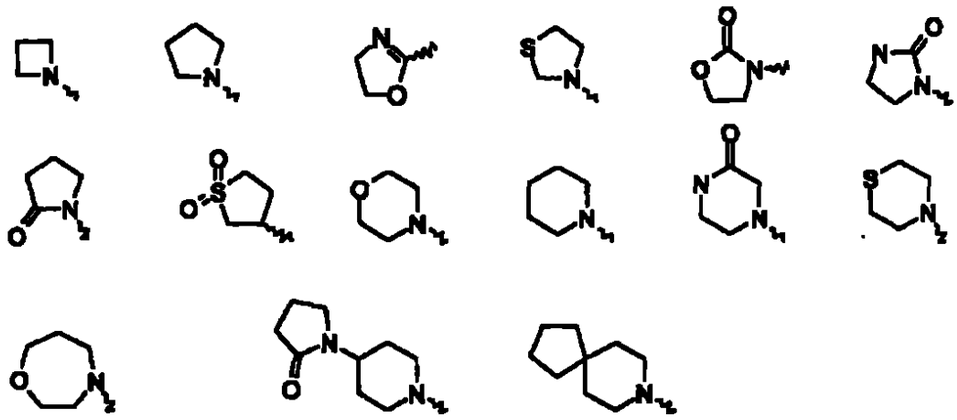
Las expresiones "heterociclilo de 4 a 15 miembros mono- o bicíclico" o "-heterociclilo (C_4-C_{15})" se refieren a heterociclos en los que uno o más de los de 4 a 15 átomos de carbono del anillo se han reemplazado por heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre.

Son ejemplos acridinilo, 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, azaindol (1H-pirrolopiridinilo), azabencimidazolilo, azaespirodecanilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo,

benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 4,5-dihidrooxazolinilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxolenilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolilo, isotiazolidinilo, isotiazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, cetopiperazinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2-oxa-tiepanilo, 1,2-oxatiolanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolilo, oxetanilo, oxocanilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrazinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, 1,2-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 1,4-tiazinilo, 1,3-tiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tienilo, tietanilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tietanilo, tiomorfolinilo, 1λ6-tiomorfolinilo, tiofenolilo, tiofenilo, tiopiranilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

Se prefieren heterociclilos tales como bencimidazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, cromanilo, cinolinilo, 2-furilo, 3-furilo; imidazolilo, indolilo, indazolilo, isocromanilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridoimidazolilo, piridopiridinilo, piridopirimidinilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidinilo, pirrolilo; 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiazolilo, 2-tienilo y 3-tienilo.

También se prefieren:



Las expresiones "het" o "un resto cíclico de 3 a 7 miembros, que contiene hasta 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos" se refieren a estructuras de heterociclos que pueden derivar de compuestos tales como azepina, azetidina, aziridina, azirina, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, diaziridina, diazirina, dioxazol, dioxazina, dioxol, 1,3-dioxoleno, 1,3-dioxolano, furano, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetomorfolina, cetopiperazina, morfolina, 1,2-oxatiepano, 1,2-oxatiolano, 1,4-oxazepano, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, oxazol, oxaziridina, oxetano, oxirano, piperazina, piperidina, pirano, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidropiridina, tetrazina, tetrazol, tiadiazina, tiadiazol, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, 1,3-tiazol, tiazol, tiazolidina, tiazolina, tienilo, tietano, tiomorfolina, tiopirano, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol.

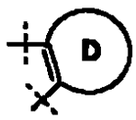
La expresión "R^1-N-R^2-V puede formar un grupo cíclico de 4 a 7 miembros" o "R^{11} y R^{12} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico monocíclico de 4 a 7 miembros que además del átomo de nitrógeno puede contener uno o dos heteroátomos en el anillo idénticos o diferentes seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno" se refiere a estructuras de heterociclos que pueden derivar de compuestos tales como

azepano, azepina, azetidina, dioxazol, dioxazina, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetopiperazina, morfolina, [1,4]oxazepano, oxazol, piperazina, piperidina, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina,

tetrahidropiridina, tetrazina, tetrazol, tiazol, tiadiazol, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol.

La expresión "R^{15} y R^{16} junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo carbocíclico de 3 a 8 miembros" se refiere a estructuras que pueden derivar de compuestos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

La expresión "subestructura



en la fórmula I" o "la subestructura D es un grupo cíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático de 4 a 8 miembros que contiene cero, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre u oxígeno" se refiere a estructuras que pueden derivar de compuestos tales como azepano, azetidina, azetina, azocano, azocan-2-ona, ciclobutilo, ciclooctano, ciclooctено, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1,2-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, [1,4]diazocano, [1,2]diazocan-3-ona, [1,3]diazocan-2-ona, dioxazol, dioxazina, dioxol, 1,3-dioxoleno, 1,3-dioxolano, furano, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetopiperazina, morfolina, 1,4-oxazepano, 1,2-oxatiepano, 1,2-oxatiolano, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, oxazol, [1,4]oxazocano, [1,3]oxazocan-2-ona, oxetano, oxocano, oxocan-2-ona, piperazina, piperidina, fenilo, pirano, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, 5,6,7,8-tetrahidro-1H-azocin-2-ona, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidropiridina, tetrazina, tiadiazina, tiadiazol, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, 1,3-tiazol, tiazol, tiazolidina, tiazolina, tietano, tiocano, tiocano-1,1-dióxido, tiocano-1-óxido, tiocan-2-ona, tiomorfolina, tiofeno, tiopirano, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol.

La expresión "la subestructura D es un grupo cíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5 a 6 miembros que contiene cero, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre u oxígeno" se refiere a estructuras que pueden derivar de compuestos tales como ciclopentilo, ciclohexilo, dioxazol, dioxazina, dioxol, 1,3-dioxoleno, 1,3-dioxolano, furano, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetomorfolina, cetopiperazina, morfolina, 1,2-oxatiolano, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-

oxazina, oxazol, piperazina, piperidina, fenilo, pirano, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, pirazina, pirazinona, piridazina, piridazona, piridina, piridona, pirimidina, pirimidona, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidropiridina, tetrazina, tetrazol, tiadiazina, tiadiazol, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, 1,3-tiazol, tiazol, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, tiopirano, tetrazina, tetrazol, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol.

La expresión "R^1 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un grupo cíclico de 6 a 8 miembros que contiene hasta 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre u oxígeno" se refiere a estructuras de heterociclos que pueden derivar de compuestos tales como azocano, azocan-2-ona, cicloheptilo, ciclohexilo, ciclooctano, ciclooctano, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, [1,4]diazocano, [1,2]diazocan-3-ona, [1,3]diazocan-2-ona, dioxazina, [1,4]dioxocano, dioxol, cetopiperazina, morfolina, 1,2-oxa-tiepano, 1,4-oxazepano, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, [1,4]oxazocano, [1,3]oxazocan-2-ona, oxocano, oxocan-2-ona, fenilo, piperazina, piperidina, pirano, pirazina, piridazina, pirimidina, 5,6,7,8-tetrahidro-1H-azocin-2-ona o tiomorfolina.

El hecho de que muchos de los nombres de heterociclos indicados anteriormente sean los nombres químicos de sistemas de anillos insaturados o aromáticos no implica que el grupo mono- o policíclico de 4-15 miembros pueda derivar *únicamente del sistema de anillos insaturados respectivo*. Los nombres indicados en este documento sólo sirven para describir el sistema de anillos con respecto al tamaño del anillo y el número de los heteroátomos y sus posiciones relativas. Como se ha explicado anteriormente, el grupo mono- o policíclico de 4-15 miembros puede estar saturado o parcialmente insaturado o aromático y, de esta manera, puede derivar no sólo de los propios heterociclos indicados anteriormente, sino también de todos sus análogos parcial o completamente hidrogenados y también de sus análogos más insaturados si esto es aplicable. Como ejemplos de análogos completa o parcialmente hidrogenados de los heterociclos indicados anteriormente de los que puede derivar este grupo pueden mencionarse los siguientes: pirrolina, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, 1,3-dioxolano, 2-imidazolina, imidazolidina, 4,5-dihidro-1,3-oxazol, 1,3-oxazolidina, 4,5-dihidro-1,3-tiazol, 1,3-tiazolidina, perhidro-1,4-dioxano, piperazina, perhidro-1,4-oxazina (= morfolina), perhidro-1,4-tiazina (= tiomorfolina), perhidroazepina, indolina, isoindolina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 1,2,4-tetrahidroisoquinolina, etc.

La expresión "-perfluoroalquilo (C_1-C_3)" es un resto alquilo parcial o totalmente fluorado que puede derivar de restos tales como $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CHF-CF_3$, $-CHF-CHF_2$, $-CHF-CH_2F$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CH_2F$, $-CF_2-CF_3$, $-CF_2-CHF_2$, $-CF_2-CH_2F$, $-CH_2-CHF-CF_3$, $-CH_2-CHF-CHF_2$, $-CH_2-CHF-CH_2F$, $-CH_2-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CH_2-CH_2-F$, $-CH_2-CF_2-CF_3$, $-CH_2-CF_2-CHF_2$, $-CH_2-CF_2-CH_2F$, $-CHF-CHF-CF_3$, $-CHF-CHF-CHF_2$, $-CHF-CHF-CH_2F$, $-CHF-CH_2-CF_3$, $-CHF-CH_2-CHF_2$, $-CHF-CH_2-CH_2F$, $-CHF-CF_2-CF_3$, $-CHF-CF_2-CHF_2$, $-CHF-CF_2-CH_2F$, $-CF_2-CHF-CF_3$, $-CF_2-CHF-CHF_2$, $-CF_2-CHF-CH_2F$, $-CF_2-CH_2-CF_3$, $-CF_2-CH_2-CHF_2$, $-CF_2-CH_2-CH_2F$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-CF_2-CF_2-CHF_2$ o $-CF_2-CF_2-CH_2F$.

La expresión "-perfluoroalquileno (C_1-C_3)" es un resto alquileno parcial o totalmente fluorado que puede derivar de restos tales como $-CF_2-$, $-CHF-$, $-CHF-CHF_2-$, $-CHF-CHF-$, $-CH_2-CF_2-$, $-CH_2-CHF-$, $-CF_2-CF_2-$, $-CF_2-CHF-$, $-CH_2-CHF-CF_2-$, $-CH_2-CHF-CHF-$, $-CH_2-CH_2-CF_2-$, $-CH_2-CH_2-CHF$, $-CH_2-CF_2-CF_2-$, CH_2-CF_2-CHF-, $-CHF-CHF-CF_2-$, $-CHF-CHF-CHF-$, $-CHF-CH_2-CF_2$, $-CHF-CH_2-CHF-$, $-CHF-CF_2-CF_2-$, $-CHF-CF_2-CHF-$, $-CF_2-CHF-CF_2-$, $-CF_2-CHF-CHF-$, $-CF_2-CH_2-CF_2$, $-CF_2-CH_2-CHF-$, $-CF_2-CF_2-CF_2-$ o $-CF_2-CF_2-CHF$.

La expresión "resto oxo" o "=O" se refiere a restos tales como carbonilo (-C(O)-) o nitroso (-N=O).

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor, cloro o bromo, de una forma particularmente preferida cloro o bromo.

Los átomos de carbono ópticamente activos presentes en los compuestos de la fórmula I pueden tener, independientemente entre sí, la configuración R o la configuración S. Los compuestos de la fórmula I pueden estar presentes en forma de enantiómeros puros o diastereómeros puros o en forma de mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, por ejemplo en forma de racematos. La presente invención se refiere a enantiómeros puros y a mezclas de enantiómeros así como a diastereómeros puros y a mezclas de diastereómeros. La invención comprende mezclas de dos o más de dos estereoisómeros de la fórmula I y comprende todas las relaciones de los estereoisómeros en las mezclas. En caso de que los compuestos de la fórmula I puedan estar presentes como isómeros E o isómeros Z (o isómeros cis o isómeros trans), la invención se refiere a los isómeros E puros, a los isómeros Z puros y a las mezclas E/Z en cualquier relación. La invención también comprende todas las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula I.

Los diastereómeros, incluyendo los isómeros E/Z, pueden separarse en los isómeros individuales, por ejemplo, por cromatografía. Los racematos pueden

separarse en los dos enantiómeros por métodos habituales, por ejemplo por cromatografía en fases quirales o por resolución, por ejemplo, por cristalización de sales diastereoméricas obtenidas con ácidos o bases ópticamente activos. Los compuestos estereoquímicamente uniformes de la fórmula I también pueden obtenerse empleando materiales de partida estereoquímicamente uniformes o usando reacciones estereoselectivas.

Las sales fisiológicamente tolerables de los compuestos de fórmula I son sales no tóxicas que son fisiológicamente aceptables, en particular sales farmacéuticamente utilizables. Tales sales de compuestos de la fórmula I que contienen grupos ácidos, por ejemplo un grupo carboxilo COOH, son, por ejemplo, sales de metales alcalinos o sales de metales alcalinotérreos tales como sales de sodio, sales de potasio, sales de magnesio y sales de calcio, y también sales con iones amonio cuaternario fisiológicamente tolerables tales como tetrametilamonio o tetraetilamonio, y sales de adición de ácidos con amoniaco y aminas orgánicas fisiológicamente tolerables, tales como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, trietilamina, etanolamina o tris-(2-hidroxietil)amina. Los grupos básicos contenidos en los compuestos de la fórmula I, por ejemplo grupos amino o grupos guanidino, forman sales de adición de ácidos, por ejemplo con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico, o con ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico. Los compuestos de la fórmula I que contienen simultáneamente un grupo básico y un grupo ácido, por ejemplo un grupo guanidino y un grupo carboxilo, también pueden estar presentes como zwitteriones (betaínas) que de igual forma se incluyen en la presente invención.

Las sales de los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por métodos habituales conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo combinando un compuesto de la fórmula I con un ácido o base inorgánica u orgánica en un disolvente o dispersante, o a partir de otras sales por intercambio catiónico o intercambio aniónico. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de la fórmula I que, debido a su baja tolerancia fisiológica, no son directamente adecuadas para uso en productos farmacéuticos pero son adecuadas, por ejemplo, como intermedios para realizar modificaciones químicas adicionales de los compuestos de la fórmula I o como materiales de partida para la preparación de sales

fisiológicamente tolerables.

La presente invención también incluye todos los solvatos de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo hidratos o aductos con alcoholes.

La invención también incluye derivados y modificaciones de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo profármacos, formas protegidas y otros derivados fisiológicamente tolerables, así como metabolitos activos de los compuestos de la fórmula I. La invención se refiere en particular a profármacos y a formas protegidas de los compuestos de la fórmula I, que pueden convertirse en compuestos de la fórmula I en condiciones fisiológicas. Los especialistas en la técnica conocerán profármacos adecuados para los compuestos de la fórmula I, es decir, derivados modificados químicamente de los compuestos de la fórmula I que tienen propiedades que están mejoradas de una manera deseada, por ejemplo con respecto a la solubilidad, biodisponibilidad o duración de la acción. Puede encontrarse una información más detallada en relación con los profármacos en la bibliografía convencional tal como, por ejemplo, Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Fleisher et al., Advanced Drug Delivery Reviews 19 (1996) 115-130; o H. Bundgaard, Drugs of the Future 16 (1991) 443 que se incorporan en este documento en su totalidad como referencia. Los profármacos adecuados para los compuestos de la fórmula I son especialmente *profármacos de acilo* y *profármacos de carbamato de grupos* que contienen nitrógeno aciables tales como grupos amino y el grupo guanidino y también profármacos de éster y profármacos de amida de grupos de ácido carboxílico que pueden estar presentes en los compuestos de la fórmula I. En los profármacos de acilo y los profármacos de carbamato, uno o más, por ejemplo uno o dos, átomos de hidrógeno en átomos de nitrógeno de tales grupos se han reemplazado por un grupo acilo o un carbamato, preferiblemente un grupo -alquiloxicarbonilo (C_1-C_8). Son grupos acilo y grupos carbamato adecuados para los profármacos de acilo y profármacos de carbamato, por ejemplo, los grupos R^{p1}-CO- y R^{p2}O-CO-, en los que R^{p1} es hidrógeno, -alquilo (C_1-C_{18}), -cicloalquilo (C_3-C_8), -cicloalquil (C_3-C_8)-alquilo (C_1-C_4), arilo (C_6-C_{14})-, Het-, aril (C_6-C_{14})-alquilo (C_1-C_4)- o Het-alquilo (C_1-C_4)-, y en los que R^{p2} tiene los significados indicados para R^{p1} con la excepción de hidrógeno.

Son compuestos especialmente preferidos de la fórmula I aquellos en los que dos o más restos se definen como se ha indicado anteriormente para los compuestos preferidos de la fórmula I, o restos que pueden tener una o más de las denotaciones específicas de los restos dadas en sus definiciones generales o en las definiciones de compuestos preferidos proporcionadas anteriormente. Todas las combinaciones

posibles de definiciones dadas para definiciones preferidas y de denotaciones específicas de restos son explícitamente un objeto de la presente invención.

También con respecto a todos los compuestos preferidos de la fórmula I, todas sus formas estereoisoméricas y mezclas de los mismos en cualquier relación y sus sales fisiológicamente aceptables son explícitamente un objeto de la presente invención, así como sus profármacos. De forma similar, también en todos los compuestos preferidos de la fórmula I, todos los restos que están presentes más de una vez en la molécula son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes.

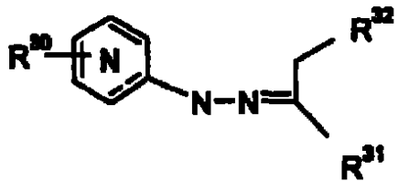
Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse utilizando procedimientos y técnicas que per se son bien conocidas y apreciadas por un especialista habitual en la técnica. Los materiales de partida o los bloques de construcción para uso en los procedimientos de síntesis generales que pueden aplicarse en la preparación de los compuestos de fórmula I se pueden adquirir fácilmente por un especialista habitual en la técnica. En muchos casos, están disponibles en el mercado o se han descrito en la bibliografía. En caso contrario, pueden prepararse a partir de compuestos precursores que se pueden adquirir fácilmente de forma análoga a los procedimientos descritos en la bibliografía, o mediante procedimientos o de forma análoga a los procedimientos descritos en esta solicitud.

En general, los compuestos de la fórmula I pueden prepararse, por ejemplo, en el transcurso de una síntesis convergente, uniendo dos o más fragmentos que pueden derivar retrosintéticamente de la fórmula I. Más específicamente, en la preparación de los compuestos de fórmula I se emplean derivados de azaindol de partida convenientemente sustituidos como bloques de construcción. A pesar de que diversos aspectos de síntesis de la química de los azaindoles son considerablemente diferentes de la química de los indoles, se pueden modificar y adoptar por los expertos en la técnica muchos procesos que describen la síntesis y funcionalización de indoles. Por lo tanto, la bibliografía que describe las transformaciones y la síntesis de indoles es muy instructiva y aplicable a la química de los azaindoles. Si no están disponibles en el mercado, tales derivados de azaindol pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos convencionales bien conocidos para la formación del sistema de anillos de azaindol, por ejemplo la síntesis de indoles según Fischer, la síntesis de indoles según Bischler o la síntesis de indoles según Reissert. Por medio de la selección de las moléculas precursoras adecuadas, estas síntesis de azaindoles permiten la introducción de una diversidad de sustituyentes en las diversas posiciones

del sistema de azaindol, que pueden modificarse luego químicamente para llegar finalmente a la molécula de la fórmula I que tiene el modelo de sustituyentes deseado. Como una de las revisiones exhaustivas en la que pueden encontrarse numerosos detalles y referencias bibliográficas sobre la química de indoles y sobre los procedimientos sintéticos para su preparación, véase W.J. Houlihan (ed.), "Indoles, Part One", volumen 25, 1972, de la serie "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", A. Weissberger y E.C. Taylor (ed.), John Wiley & Sons; R.E. Gillette, Advances in Heterocyclic Chemistry 9 (1968) 27; J.-Y. Mérour Curr. Org. Chem. 5 (2001) 471; H. Döpp et al. en Houben-Weyl, "Methoden de Organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemania 1994, Vol. E6a,b parte 2a Hetarene I.

Si los derivados de azaindol de partida tienen que sintetizarse, esto puede hacerse, por ejemplo, de acuerdo con las síntesis de azaindol bien conocidas mencionadas anteriormente. A continuación se explican brevemente, sin embargo, son procedimientos convencionales discutidos de forma exhaustiva en la bibliografía, y son bien conocidos para un especialista en la técnica.

La síntesis de indoles según Fischer comprende la ciclación ácida de heteroarilhidrazonas, por ejemplo de la fórmula general 2,

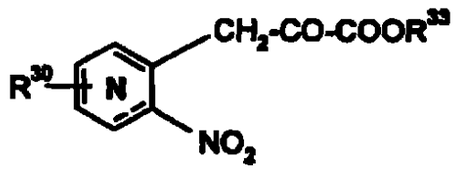


2

que se puede obtener por diversos métodos, y en la que R^{30}, R^{31} y R^{32} pueden tener una amplia diversidad de significados. Además de hidrógeno y alquilo, R^{30} y R^{31} pueden significar, especialmente, grupos éster o grupos metilo o etilo o grupos 2,2,2-trifluoroetilo que portan un grupo éster como sustituyente, permitiendo así la introducción en la molécula de azaindol del resto $(CH_2)_p$-CO que aparece en los grupos R^2 y/o R^3 en los compuestos de la fórmula I. Como ejemplos de las muchas referencias de la bibliografía que describen la síntesis de derivados de azaindol de acuerdo con la síntesis según Fischer, además del libro editado por Houlihan antes mencionado, se mencionan los siguientes artículos: F.G. Salituro et al., J. Med. Chem. 33 (1990) 2944; N.M. Gray et al., J. Med. Chem. 34 (1991) 1283; J. Sh. Chikvaidze et al., Khim. Geterotsikl. Soedin. (1991) 1508; S.P. Hiremath et al., Indian J. Chem. 19

(1980) 770; J. Bornstein, J. Amer. Chem. Soc. 79 (1957) 1745; S. Wagaw, B. Yang y S. Buchwald, J. Am. Chem. Soc. 121 (1999) 10251 o por Y. Murakami, Y. Yokoyama, T. Miura, H. Hirasawa, Y. Kamimura y M. Izaki, Heterocycles 22 (1984) 1211; D.L. Hughes, Org. Prep. Proc. 25 (1993) 607.

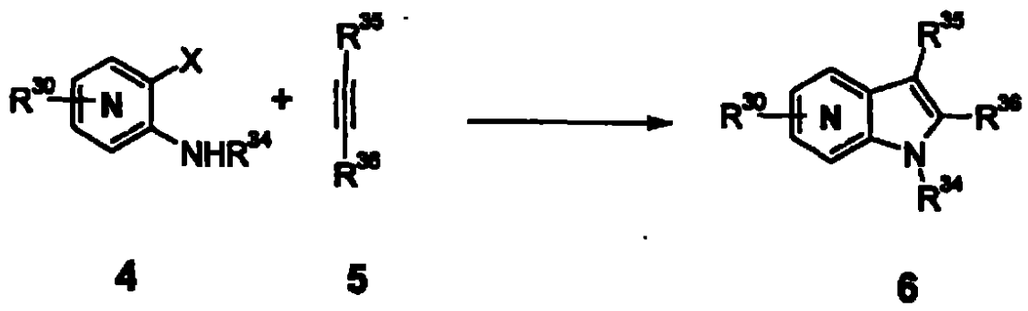
La síntesis de indoles según Reissert comprende la ciclación reductiva de ácidos o-nitrofenilpirúvicos o sus ésteres, por ejemplo de la fórmula 3,



3

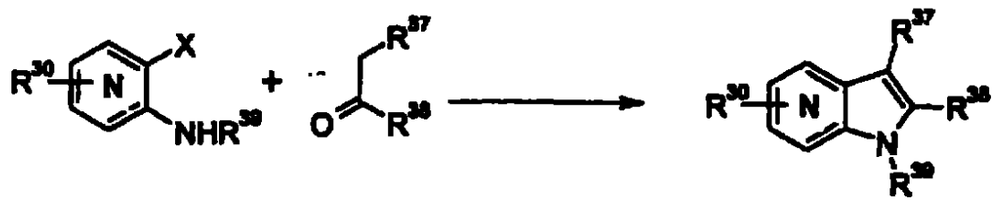
en la que los grupos R^{30} puede tener una amplia diversidad de significados y puede estar presente en todas las posiciones del anillo aromático. La síntesis de indoles según Reissert conduce a derivados de ácidos azaindol-2-carboxílicos. Los derivados de ácido pirúvico de la fórmula 3 se pueden obtener por condensación de ésteres de ácidos oxálicos con o-nitrometilazabencenos sustituidos. Como referencias de la bibliografía, además del libro editado por Houlihan y los artículos de la bibliografía antes mencionados, se mencionan, por ejemplo, los artículos por H.G. Lindwall y G.J. Mantell, J. Org. Chem. 18 (1953) 345 o por H. Burton y J.L. Stoves , J. Chem. Soc. (1937) 1726 o por W. Noland, F. Baide, Org. Synth Coll. Vol. V, J. Wiley, Nueva Cork, (1973) 567.

Otro método para adquirir acceso regioselectivo a la estructura de azaindol implica la catálisis por paladio, por ejemplo o-haloanilinas (X = Cl, Br, I) u o-trifluorometanosulfoniloxianilinas (X = OTf) de la fórmula general 4 se pueden ciclar para dar azaindoles utilizando varias alquinas adoptando procesos descritos por J. Ezquerra, C. Pedregal, C. Lamas, J. Barluenga, M. Pérez, M. García-Martín, J. González, J. Org. Chem. 61 (1996) 5805; o F. Ujjainwalla, D. Warner, Tetrahedron Lett. 39 (1998) 5355 y, además, A. Rodríguez, C. Koradin, W. Dohle, P. Knochel, Angew. Chem. 112 (2000) 2607; o R. Larock, E. Yum, M. Refvik, J. Org. Chem. 63 (1998) 7653; R. Larock, E. Yum, J. Am. Chem. Soc. 113 (1991) 6689; K. Roesch; R. Larock, J. Org. Chem. 66 (2001) 412



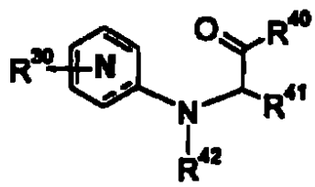
4 5 6

Alternativamente, la estructura de azaindol se puede constituir empleando una diversidad de cetonas bajo catálisis por paladio, adoptando y modificando un proceso descrito por C. Chen, D. Liebermann, R. Larsen, T. Verhoeven y P. Reidor J. Org. Chem. 62 (1997) 2676, según se indica más abajo, en que X = Cl, Br, I u OTf:



7 8 9

De acuerdo con la síntesis de indoles según Bischler, ∀-aza-anilinocetonas, por ejemplo de la fórmula general 10,



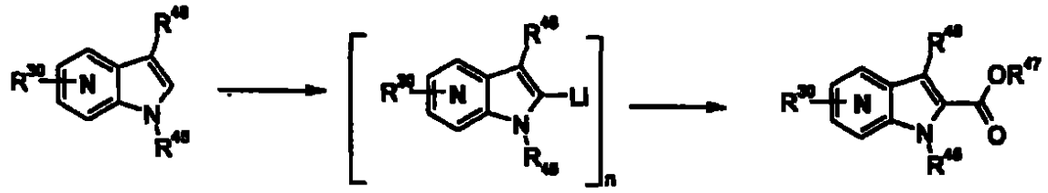
10

se puede ciclar en derivados de azaindol.

Una vía adicional hacia derivados de azaindol específicamente sustituidos prosigue a través de 2,3-dihidroazaindoles (azaindolinas) que se pueden obtener fácilmente mediante reducción de azaindoles, por ejemplo mediante hidrogenación, o mediante ciclación de derivados de azafeniletilamina adecuados. Las azaindolinas pueden sufrir una diversidad de reacciones de sustitución aromática electrófilas que permiten la introducción de diversos sustituyentes en el núcleo aromático que no pueden introducirse directamente mediante reacciones de este tipo en el núcleo aromático de la molécula de azaindol. Las azaindolinas pueden luego

deshidrogenarse en los correspondientes azaindoles, por ejemplo con reactivos tales como cloranilo o paladio junto con un aceptor de hidrógeno. De nuevo, detalles de estas síntesis pueden encontrarse en el libro editado por Houlihan antes mencionado.

Además, 2-H-azaindoles pueden convertirse en los correspondientes ácidos carboxílicos o ésteres carboxílicos mediante litiación de la posición 2 de los azaindoles de la fórmula general 13 y subsiguiente reacción con dióxido de carbono o cloroformiato de alquilo, de acuerdo con I. Hasan, E. Marinelli, L. Lin, F. Fowler, A. Levy, J. Org. Chem. 46 (1981) 157; T. Kline J. Heterocycl. Chem. 22 (1985) 505; J.-R. Dormoy, A. Hermes, Tetrahdron 49, (1993) 2885; E. Desarbre, S. Coudret, C. Meheust, J.-Y. Mérour, Tetrahedron 53 (1997) 3637 según se indica abajo :

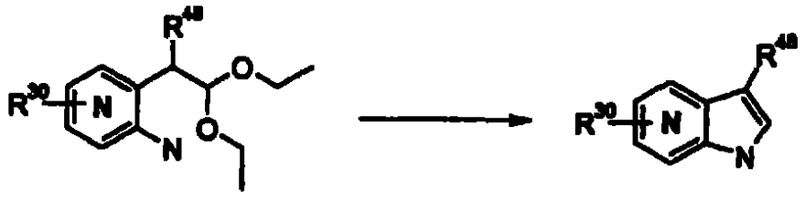


13 16 17

R^{45} significa hidrógeno o un grupo protector tal como, por ejemplo, bencenosulfonilo o terc.-butoxicarbonilo.

En lo que sigue se listan y referencian brevemente procesos adicionales de particular interés para la realización de esta invención, pero son procesos convencionales discutidos exhaustivamente en la bibliografía y son bien conocidos por un experto en la técnica.

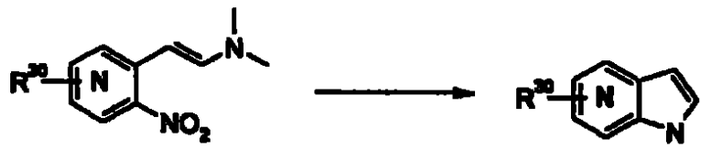
1) T. Sakamoto et al., Chem. Pharm. Bull. 34 (1986) 2362.



18 19

2) a) I. Mahadevan et al., J. Heterocycl. Chem. 29 (1992) 359

b) J.-R. Dormoy et al., Tetrahedron 49 (1993) 2885



20 21

3) a) L. Estel et al., J. Org. Chem. 53 (1988) 2740

b) D. Hands et al., Synthesis (1996) 877

c) T. Kumiko et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 20 (2000) 2347

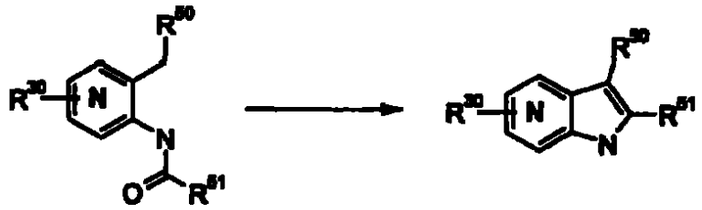


22 23

4) a) S. Clemo et al., J. Chem. Soc. (1945) 603

b) R. Okuda, J. Org. Chem. 24 (1959) 1008

c) J. Turner, J. Org. Chem. 48 (1983) 3401



24 25

5) a) M. Davis et al., Tetrahedron 48 (1992) 939

b) C. Martin et al., Tetrahedron Lett. 30 (1989) 935

c) S. Ball et al., J. Organomet. Chem. 550 (1998) 457



26 27 28

Dependiendo de los sustituyentes en los materiales de partida, en ciertas síntesis de azaindol pueden obtenerse mezclas de isómeros posicionales que, sin embargo, pueden separarse por técnicas de separación modernas tales como, por

ejemplo, HPLC preparativa.

Además, para obtener los sustituyentes deseados en el núcleo del sistema de anillos de azaindol en la fórmula I, los grupos funcionales introducidos en el sistema de anillos durante la síntesis de azaindol pueden modificarse químicamente. Por ejemplo, azaindoles que llevan un átomo de hidrógeno en la posición 2 o la posición 3 también puede obtenerse por saponificación y posterior descarboxilación de azaindoles que llevan un grupo éster en la posición respectiva. Los grupos de ácido carboxílico y los grupos de ácido acético en la posición 2 y la posición 3 pueden convertirse en sus homólogos por reacciones habituales para alargar la cadena de los ácidos carboxílicos. Pueden introducirse átomos de halógeno en la posición 2 o la posición 3, por ejemplo haciendo reaccionar la respectiva azaindolinona con un agente halogenante tal como pentacloruro de fósforo, análogamente al método descrito por J.C. Powers, J. Org. Chem. 31 (1966) 2627. Las azaindolinonas de partida para una síntesis de este tipo se pueden obtener a partir de ácidos 2-aminoheteroaril-acéticos. Los derivados de azaindol de partida para la preparación de compuestos de la fórmula I que portan un sustituyente halógeno en la posición 3 se pueden obtener de acuerdo con procedimientos descritos en la bibliografía tales como el siguiente. Para la fluoración de derivados de éster etílico de ácido 1H-azaindol-2-carboxílico en la posición 3, el reactivo elegido es triflato de N-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (T. Umemoto, S. Fukami, G. Tomizawa, K. Harasawa, K. Kawada, K. Tomita, J. Am. Chem. Soc. 112 (1990) 8563). La cloración de derivados de éster etílico de ácido 1H-azaindol-2-carboxílico en la posición 3 mediante reacción con cloruro de sulfurilo en benceno proporciona éster etílico de ácido 3-cloro-1H-azaindol-2-carboxílico (Chem. Abstr. 1962, 3441l – 3442b); el mismo resultado puede obtenerse mediante NCS (D. Comins, M. Killpack, Tetrahedron Lett. 33 (1989) 4337; M. Brennan, K. Erickson, F. Szmiac, M. Tansey, J. Thornton, Heterocycles 24 (1986) 2879). La bromación de derivados de éster etílico de ácido 1H-azaindol-2-carboxílico en la posición 3 puede conseguirse mediante reacción con NBS (M. Tani, H. Ikegami, M. Tashiro, T. Hiura, H. Tsukioka, Heterocycles 34 (1992) 2349). Análogamente a los procesos descritos antes, NIS puede utilizarse eficazmente para la yodación de derivados de éster etílico de ácido 1H-azaindol-2-carboxílico en la posición 3. Además, para la yodación de derivados de éster etílico de ácido 1H-azaindol-2-carboxílico en la posición 3 es eficaz el uso de yodo (T. Sakamoto, T. Pagano, Y. Kondo, H. yamanaka Chem. Pharm. Bull. 36 (1988) 2248). Especialmente, los grupos presentes en el sistema de anillo de azaindol pueden modificarse mediante una diversidad de reacciones y, así, pueden

obtenerse los restos R^{3a} y R^{3c} deseados.

Por ejemplo, los grupos nitro pueden reducirse a grupos amino con diversos agentes reductores tales como sulfuros, ditionitas, hidruros complejos o por hidrogenación catalítica. Una reducción de un grupo nitro también puede realizarse en una etapa posterior de la síntesis de un compuesto de la fórmula I y una reducción de un grupo nitro a un grupo amino también puede realizarse simultáneamente con una reacción realizada sobre otro grupo funcional, por ejemplo cuando se hace reaccionar un grupo tal como un grupo ciano con sulfuro de hidrógeno o cuando se hidrogena un grupo. Para introducir o derivar los restos R^{3a} y R^{3c}, los grupos amino después pueden modificarse de acuerdo con procedimientos convencionales para alquilación, por ejemplo por reducción con halogenuros de alquilo (sustituidos) o por aminación reductora de compuestos carbonílicos, de acuerdo con procedimientos de acilación convencionales, por ejemplo por reacción con derivados activados de ácido carboxílico tales como cloruros de ácido, anhídridos, ésteres activados u otros o por reacción con ácidos carboxílicos en presencia de un agente de activación, o de acuerdo con procedimientos convencionales para sulfonilación, por ejemplo por reacción con cloruros de sulfonilo. Ácidos carboxílicos, cloruros de ácidos carboxílicos o ésteres de ácidos carboxílicos pueden introducirse mediante procedimientos descritos por F. Santangelo, C. Casagrande, G. Norcini, F. Gerli, Synth. Común. 23 (1993) 2717; P. Beswick, C. Greenwood, T. Mowlem, G. Nechvatal, D. Widdowson, Tetrahedron 44 (1988) 7325; V. Collot, M. Schmitt, P. Marwah, J. Bourguignon, Heterocycles 51 (1999) 2823. Halógenos o grupos hidroxi – vía el triflato o nonaflato – o aminas primarias – vía su sal diazonio – o después de la interconversión en el correspondiente estannano o ácido bórico – presente en la estructura azaindol, se pueden convertir en una diversidad de otros grupos funcionales tales como, por ejemplo –CN, $-CF_3$, éteres, ácidos, ésteres, amidas, aminas, grupos alquilo o arilo mediado por metales de transición, a saber catalizadores de paladio o níquel o sales de cobre y reactivos, por ejemplo a los que se alude más abajo (F. Diederich, P. Stang, Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions, Wiley-VCH, 1998; o M. Beller, C. Bolm, Transition Metals for Organic Síntesis, Wiley-VCH, 1998; J. Tsuji, Palladium Reagents and Catalysts, Wiley, 1996; J. Hartwig, Angew. Chem. 110 (1998) 2154; B. Yang, S. Buchwald, J. Organomet. Chem. 576 (1999) 125; T. Sakamoto, K. Ohsawa, J. Chem. Soc. Perkin Trans I, (1999), 2323; D. Nichols, S. Frescas, D. Marona-Lewicka, X. Huang, B. Roth, G. Gudelsky, J. Nash, J. Med. Chem, 37 (1994), 4347; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, Tetrahedron Lett., 39 (1998) 2941; D.

Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, Tetrahedron Lett. 39 (1988) 2933; V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, The Stille Reaction, Wiley, 1994; A. Klaspars, X. Huang, S. Buchwald, J. Am. Chem. Soc. 124 (2002) 7421; F. Kwong, A. Klapars, S. Buchwald, Org. Lett. 4 (2002) 581; M Wolter, G. Nordmann, G. Job, S. Buchwald, 4 (2002) 973).

Los grupos éster presentes en el núcleo de azaindol pueden hidrolizarse a los ácidos carboxílicos correspondientes, que tras la activación pueden hacerse reaccionar con aminas o alcoholes en condiciones convencionales. Además, estos grupos éster o ácido pueden reducirse para dar los correspondientes alcoholes por muchos procedimientos convencionales. Los grupos éter presentes en el núcleo de benzoimidazol, por ejemplo grupos benciloxi u otros grupos éter fácilmente escindibles, pueden escindirse para dar grupos hidroxi que después pueden hacerse reaccionar con una diversidad de agentes, por ejemplo agentes de eterificación o agentes de activación que permiten reemplazar el grupo hidroxi por otros grupos. Los grupos que contienen azufre pueden hacerse reaccionar de forma análoga.

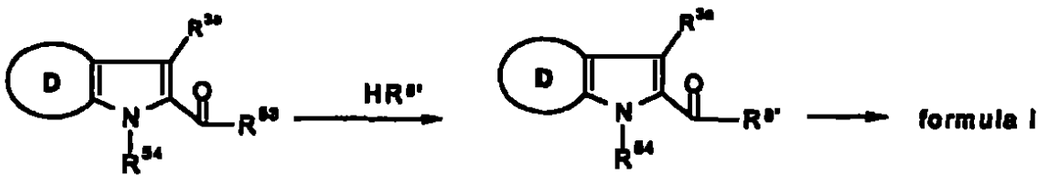
Durante el transcurso de la síntesis y con el fin de modificar los grupos R^{54} o $R^{8'}$ unidos al sistema de anillos de azaindol mediante la aplicación de la metodología de síntesis paralela, también pueden ser extremadamente útiles una diversidad de reacciones, la catálisis por sales de paladio o cobre. Tales reacciones se describen, por ejemplo, en F. Diedrich, P. Stang, Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions, Wiley-VCH, 1998; o M. Beller, C. Bolm, Transition Metals for Organic Synthesis, Wiley-VCH, 1998; J. Tsuji, Palladium Reagents and Catalysis, Wiley, 1996; J. Hartwig, Angew. Chem. 1998, 110, 2154; B. Yang, S. Buchwald, J. Organomet. Chem. 576 (1999) 125; P. Lam. C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan. A. Combs, Tetrahedron Lett. 39 (1998) 2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, Tetrahedron Lett. 39 (1998) 2933; J. Wolfe, H. Tomori, J. Sadight, J. Yin, S. Buchwald, J. Org. Chem. 65 (2000) 1158; V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, The Stille Reaction, Wiley, 1994; A. Klaspars, X.- Huang, S. Buchwald, J. Am. Chem Soc. 124 (2002) 7421; F. Kwong, A, Klaspars, S. Buchwald, Org. Lett. 4 (2002) 581; M. Wolter, G. Nordmann, G. Job, S. Buchwald, 4 (2002) 973).

Las reacciones mencionadas anteriormente para la conversión de grupos funcionales se describen además, en general, ampliamente en libros de texto de química orgánica tales como M. Smith, J. March, March's Advanced Organic Chemistry, Wiley-VCH, 2001 y en tratados tales como Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemania, u "Organic Reactions", John Wiley & Sons, Nueva York, o R. C.

Larock, "Comprehensive Organic Transformations", Wiley-VCH, 2ª ed (1999), B. Trost, I. Fleming (eds.) Comprehensive Organic Synthesis, Pergamon, 1991; A. Katritzky, C. Rees, E. Scriven, Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Elsevier Science, 1996), donde pueden encontrarse detalles sobre las reacciones y bibliografías de fuentes primarias. Debido al hecho de que en el presente caso los grupos funcionales están unidos a un anillo de azaindol, en ciertos casos puede ser necesario adaptar de forma específica las condiciones de reacción o seleccionar reactivos específicos entre una diversidad de reactivos que pueden emplearse en principio en una reacción de conversión, o tomar medidas específicas de otra forma para conseguir una conversión deseada, por ejemplo usar técnicas de grupos de protección. Sin embargo, el descubrimiento de las variantes de reacción y de las condiciones de reacción adecuadas en tales casos no supone ningún problema para un especialista en la técnica.

Los elementos estructurales presentes en los restos en la posición 1 del anillo de azaindol en los compuestos de la fórmula I y en el grupo $COR^{6'}$ presente en la posición 2 y/o en la posición 3 del anillo de azaindol pueden introducirse en el derivado de benzoimidazol de partida que se puede obtener como se ha indicado anteriormente mediante etapas de reacción consecutivas usando metodologías de síntesis paralela como las descritas más adelante usando procedimientos que per se son bien conocidos para un especialista en la técnica.

Los restos $R^{6'}$ que pueden introducirse en la fórmula **29**, por ejemplo, condensando un ácido carboxílico correspondiente de la fórmula **29** con un compuesto de la fórmula $HR^{6'}$, es decir, con una amina de la fórmula $HN(R^{1'})R^{2'}$-V-G-M para dar un compuesto de la fórmula **30**. El compuesto de la fórmula **30** obtenido de esta manera puede contener ya los grupos finales deseados, es decir, los grupos $R^{6'}$ y R^{54} pueden ser los grupos $-N(R^1)-R^2$-V-G-M y R^0-Q- como se han definido en la fórmula I, u opcionalmente, en el compuesto de la fórmula **30** obtenido de esta manera posteriormente el resto o los restos $R^{6'}$ y el resto R^{54} se convierten en los restos $-N(R^1)-R^2$-V-G-M y R^0-Q-, respectivamente, para dar el compuesto deseado de la fórmula I.



29 **30**

De esta manera, los restos $R^{8'}$ y los restos $R^{1'}$ y $R^{2'}$-V-G-M contenidos en este documento pueden tener las denotaciones de R^1 y R^2-V-G-M, respectivamente, proporcionadas anteriormente o, además, en los restos los grupos funcionales $R^{1'}$ y $R^{2'}$-V-G-M también pueden estar presentes en forma de grupos que posteriormente pueden transformarse en los grupos finales R^1 y R^2-V-G-M, es decir, pueden estar presentes grupos funcionales en forma de grupos precursores o de derivados, por ejemplo en forma protegida. En el transcurso de la preparación de los compuestos de la fórmula I, generalmente puede ser ventajoso o necesario introducir grupos funcionales que reduzcan o prevengan reacciones indeseadas o reacciones secundarias en la etapa de síntesis respectiva, en forma de grupos precursores que posteriormente se convierten en los grupos funcionales deseados, o bloquear temporalmente grupos funcionales por una estrategia de grupos protectores adecuada para el problema de la síntesis. Tales estrategias se conocen bien por los especialistas en la técnica (véase, por ejemplo, Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1991, o P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme 1994). Como ejemplos de grupos precursores se pueden mencionar grupos ciano y grupos nitro. Los grupos ciano pueden transformarse en una etapa posterior en derivados de ácido carboxílico o por reducción en grupos aminometilo, o los grupos nitro pueden transformarse por reducción, tal como hidrogenación catalítica, en grupos amino. Los grupos protectores también pueden tener el significado de una fase sólida, y la escisión de la fase sólida significa la retirada del grupo protector. El uso de tales técnicas se conoce por los especialistas en la técnica (Burgess K (Ed.) Solid Phase Organic Synthesis, Nueva York, Wiley, 2000). Por ejemplo, un grupo hidroxi fenólico puede unirse a una resina de trityl-poliestireno, que sirve como grupo protector, y la molécula se escinde de esta resina por tratamiento con TFA en una etapa posterior de la síntesis.

El resto R^{54} en los compuestos de las fórmulas **29** y **30** puede denotar el grupo -Q-R^0 como se ha definido anteriormente, que finalmente estará presente en la molécula diana deseada de la fórmula I, o puede denotar un grupo que posteriormente puede transformarse en el grupo -Q-R^0, por ejemplo un grupo precursor o un derivado del grupo -Q-R^0 en el que los grupos funcionales están presentes en forma protegida, o R^{54} puede denotar un átomo de hidrógeno o un grupo protector para el átomo de nitrógeno del anillo de azaindol. De forma similar, los restos R^{3a} y R^{30} en las fórmulas **29** y **30** tienen las correspondientes definiciones de R^3 en la fórmula I como se ha definido anteriormente, sin embargo, para la síntesis de los compuestos de la fórmula

I, estos restos, además, pueden estar presentes en principio en la etapa de la condensación de un compuesto de la fórmula **29** con un compuesto de la fórmula $HR^{6'}$ dando un compuesto de la fórmula **30** en forma de grupos precursores o en forma protegida.

Los restos R^{53} en los compuestos de la fórmula **29**, que pueden ser idénticos o diferentes, pueden ser, por ejemplo, hidroxi o alcoxi (C_1-C_4), es decir, los grupos COR^{53} presentes en los compuestos de la fórmula **29** pueden ser, por ejemplo, los ácidos carboxílicos libres o ésteres de los mismos tales como alquil ésteres que pueden ser los grupos $COR^{6'}$ en los compuestos de la fórmula I. Los grupos COR^{53} también pueden ser cualquier otro derivado activado de un ácido carboxílico que permita la formación de amida, formación de éster o formación de tioéster con un compuesto de la fórmula $HR^{6'}$. El grupo COR^{53} puede ser, por ejemplo, un cloruro de ácido, un éster activado tal como un fenil éster sustituido, una azolida tal como una imidazolida, una azida o un anhídrido mixto, por ejemplo un anhídrido mixto con un éster de ácido carbónico o con un ácido sulfónico, pudiendo prepararse todos estos derivados a partir del ácido carboxílico por procedimientos convencionales y pudiendo hacerse reaccionar con una amina, un alcohol o un mercaptano de la fórmula $HR^{6'}$ en condiciones convencionales. Un grupo de ácido carboxílico COOH que representa COR^{53} en un compuesto de la fórmula **29** puede obtenerse, por ejemplo, a partir de un grupo éster introducido en el sistema de azaindol durante una síntesis de azaindol por procedimientos de hidrólisis convencionales.

También pueden prepararse compuestos de la fórmula I en la que un grupo COR^6 es un grupo éster a partir de compuestos de la fórmula **29** en la que COR^{53} es un grupo de ácido carboxílico por reacciones de esterificación comunes tales como, por ejemplo, la reacción del ácido con un alcohol en catálisis ácida, o alquilación de una sal del ácido carboxílico con un electrófilo tal como un halogenuro de alquilo, o por transesterificación a partir de otro éster. Los compuestos de la fórmula I en la que un grupo COR^6 es un grupo amida pueden prepararse a partir de aminas y compuestos de la fórmula **29** en la que COR^{53} es un grupo de ácido carboxílico o un éster del mismo por reacciones de aminación comunes. Especialmente para la preparación de amidas, los compuestos de la fórmula **29** en la que COR^{53} es un grupo de ácido carboxílico pueden condensarse en condiciones convencionales con compuestos de la fórmula $HR^{6'}$ que son aminas por medio de reactivos de acoplamiento comunes usados en la síntesis de péptidos. Tales reactivos de acoplamiento son, por ejemplo, carbodiimidas tales como diciclohexilcarbodiimida (DCC) o diisopropilcarbodiimida,

carbonildiazoles tales como carbonildiimidazol (CDI) y reactivos similares, anhídrido propilfosfónico, tetrafluoroborato de O-((ciano-(etoxdcarbonil)-metileno)amino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU), cianuro de dietilfosforilo (DEPC) o cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo (BOP-Cl) y muchos otros.

Si el resto -Q-R^0 presente en un azaindol de la fórmula I o el resto R^{53} presente en un azaindol de la fórmula 29, o un resto en el que los grupos funcionales dentro del resto -Q-R^0 o R^{54} están presentes en forma protegida o en forma de un grupo precursor, aún no se ha introducido durante una etapa precedente, por ejemplo durante una síntesis del núcleo de azaindol, estos restos pueden introducirse, por ejemplo, en la posición 1 del sistema de azaindol mediante procedimientos bibliográficos convencionales bien conocidos para un especialista en la técnica para N-alquilación, aminación reductora, N-arilación, N-acilación o N-sulfonilación de átomos de nitrógeno del anillo de heterocicios. El derivado de azaindol de partida a emplear en tal reacción lleva un átomo de hidrógeno en la posición 1. La N-alquilación de un átomo de nitrógeno del anillo puede realizarse, por ejemplo, en condiciones convencionales, preferiblemente en presencia de una base, usando un compuesto de alquilación de la fórmula LG-Q-R^0 o de la fórmula R^{54}-LG, donde el átomo en el grupo Q o en el grupo R^{54} unido al grupo LG en este caso es un átomo de carbono alifático de un resto alquilo y LG es un grupo saliente, por ejemplo halógeno, tal como cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfoniloxi tal como tosiloxi, mesiloxi o trifluorometil-sulfoniloxi. LG también puede ser, por ejemplo, un grupo hidroxi que, para conseguir la reacción de alquilación, se activa por un reactivo de activación convencional. Para la preparación de compuestos en los que A es un enlace directo y un grupo aromático está unido directamente a la posición 1 del sistema de azaindol, pueden usarse procedimientos de arilación convencionales. Por ejemplo, como agentes de arilación pueden emplearse fluoruros de arilo tales como fluorobenzoatos de alquilo o 4-fluorofenil-metil-sulfonas. Tales procesos se describen, por ejemplo, por S. Stabler, Jahangir, Synth. Común. 24 (1994) 123; I. Khanna, R. Weier, Y. Yu, X. Xu, F. Koszyk, J. Med. Chem. 40 (1997) 1634. Como alternativa, una gran diversidad de yoduros de arilo sustituidos, bromuros de arilo o triflatos de arilo pueden servir como agentes de arilación en la posición 1 del sistema de azaindol en una reacción mediada por sal de cobre o por paladio de acuerdo con R. Sarges, H. Howard, K. Koe, A. Weissmann, J. Med. Chem, 32 (1989) 437; P. Unangst, D. CONNOR, R, Stabler, R. Weikert, J. Heterocycl. Chem., 24 (1987) 811; G. Tokmakov, I. Grandberg, Tetraherdom 51 (1995) 2091; D. Old, M. Harris, S. Buchwald, Org. Lett. 2 (2000) 1403, G. Mann, J.

Hartwig, M. Driver. C. Fernández-Rivas, J. Am. Chem. Soc. 120 (1998) 827; J. Hartwig, M. Kawatsura, S. Hauk, K. Shaughnessy, L. J. Org. Chem. 64 (1999) 5575. Además, tales arilaciones también pueden realizarse por reacción de una amplia serie de ácidos aril borónicos sustituidos como se demuestra, por ejemplo, por W. Mederski, M. Lefort, M. Germann, D. Kux, Tetrahedron 55 (1999) 12757.

En el curso de la síntesis de empleo de la ayuda de microondas para acelerar, facilitar o permitir que las reacciones sean beneficiosas o incluso se requieran en muchos casos. Algunas reacciones se describen, por ejemplo, por J.L. Krstenansky, I. Cotteril, Curr. Opin. Drug. Disc. & Development, 4(2000), 454; P. Lindstrom, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman, Tetrahedron, 57 (2001), 9225; M. Larhed, A. Hallberg, Drug Discovery Today, 8 (2001) 406; S. Caddick, Tetrahedron, 51 (1995) 10403.

Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos en los ejemplos.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de proteasas de serina que inhiben la actividad de las enzimas de la coagulación sanguínea factor Xa y/o factor VIIa. En particular, son inhibidores muy selectivos del factor Xa. Son inhibidores de proteasas de serina específicos puesto que no inhiben sustancialmente la actividad de otras proteasas cuya inhibición no se desea. La actividad de los compuestos de la fórmula I puede determinarse, por ejemplo, en los ensayos descritos más adelante o en otros ensayos conocidos por los especialistas en la técnica. Con respecto a la inhibición del factor Xa, una realización preferida de la invención comprende compuestos que tienen una Ki < 1 mM para la inhibición del factor Xa, determinada en el ensayo descrito más adelante, con o sin la inhibición conjunta del factor VIIa, y que preferiblemente no inhiben sustancialmente la actividad de otras proteasas implicadas en la coagulación y en la fibrinolisis cuya inhibición no se desea (usando la misma concentración del inhibidor). Los compuestos de la invención inhiben la actividad catalítica del factor Xa directamente, dentro del complejo protrombinasa o como una subunidad soluble, o indirectamente, inhibiendo la unión del factor Xa al complejo protrombinasa.

Como inhibidores del factor Xa y/o del factor VIIa, los compuestos de la fórmula I, sus sales fisiológicamente tolerables y sus profármacos generalmente son adecuados para la terapia y profilaxis de afecciones en las que la actividad del factor Xa y/o del factor VIIa juega un papel o tiene una medida indeseada, o que pueden verse influenciadas favorablemente por la inhibición del factor Xa y/o del factor VIIa o

por la reducción de sus actividades, o para cuya prevención, alivio o curación el médico desea una inhibición del factor Xa y/o del factor VIIa o una reducción de sus actividades. Como la inhibición del factor Xa y/o del factor VIIa influye sobre la coagulación sanguínea y la fibrinolisis, los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente tolerables y sus profármacos generalmente son adecuados para reducir la coagulación sanguínea, o para la terapia y profilaxis de afecciones en las que la actividad del sistema de coagulación sanguínea juega un papel o tiene una medida indeseada, o que pueden verse influenciadas favorablemente por la reducción de la coagulación sanguínea, o para cuya prevención, alivio o curación el médico desea una actividad reducida del sistema de coagulación sanguínea. De esta manera, un objeto específico de la presente invención es la reducción o inhibición de la coagulación sanguínea indeseada, en particular en un individuo, por medio de la administración de una cantidad eficaz de un compuesto I, una sal fisiológicamente tolerable o un profármaco del mismo, así como preparaciones farmacéuticas de los mismos.

La presente invención también se refiere a los compuestos de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente tolerables y/o sus profármacos para uso como productos farmacéuticos (o medicamentos), al uso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente tolerables y/o sus profármacos para la producción de productos farmacéuticos para la inhibición del factor Xa y/o del factor VIIa o para influir sobre la coagulación sanguínea, la respuesta inflamatoria o la fibrinolisis o para la terapia o profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente o más adelante, por ejemplo para la producción de productos farmacéuticos para la terapia y profilaxis de trastornos cardiovasculares, enfermedades tromboembólicas o reestenosis. La invención también se refiere al uso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente tolerables y/o sus profármacos para la inhibición del factor Xa y/o del factor VIIa o para influir sobre la coagulación sanguínea o la fibrinólisis o para la terapia o profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente o más adelante, por ejemplo para uso en la terapia y profilaxis de trastornos cardiovasculares, enfermedades tromboembólicas o reestenosis, y a métodos de tratamiento dirigidos a tales propósitos, incluyendo métodos para dichas terapias y profilaxis. La presente invención también se refiere a preparaciones farmacéuticas (o composiciones farmacéuticas) que contienen una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente tolerables y/o sus profármacos además de un vehículo farmacéuticamente aceptable habitual, es decir, una o más sustancias de

vehículo o excipientes farmacéuticamente aceptables y/o sustancias auxiliares o aditivos.

La invención también se refiere al tratamiento de estados de enfermedad tales como una formación anormal de trombos, infarto de miocardio agudo, angina inestable, tromboembolia, cierre de vasos agudo asociado con una terapia trombolítica o angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), ataques isquémicos transitorios, apoplejía, claudicación intermitente o injerto de bypass de las arterias coronarias o periféricas, estrechamiento del lumen de vasos, reestenosis después de una angioplastia coronaria o venosa, mantenimiento de la patencia de acceso vascular en pacientes con hemodiálisis a largo plazo, formación patológica de trombos que tiene lugar en las venas de las extremidades inferiores después de una cirugía abdominal, de rodilla o de cadera, riesgo de tromboembolia pulmonar o coagulopatía intravascular sistémica diseminada que se produce en sistemas vasculares durante el choque séptico, ciertas infecciones víricas o cáncer.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse para reducir una respuesta inflamatoria. Son ejemplos de trastornos específicos para cuyo tratamiento o profilaxis pueden usarse los compuestos de la fórmula I enfermedad cardiaca coronaria, infarto de miocardio, angina de pecho, reestenosis vascular, por ejemplo reestenosis posterior a una angioplastia tal como PTCA, síndrome de distrés respiratorio en adultos, insuficiencia de múltiples órganos y trastorno de coagulación intravascular diseminada. Son ejemplos de complicaciones relacionadas asociadas con la cirugía trombosis tales como trombosis de venas profundas y de venas proximales, que pueden producirse después de una cirugía.

Los compuestos de la fórmula I, sus sales fisiológicamente tolerables y sus profármacos pueden administrarse a animales, preferiblemente a mamíferos, y en particular a seres humanos como productos farmacéuticos para terapia o profilaxis. Pueden administrarse solos, en mezclas con otros compuestos o en forma de preparaciones farmacéuticas que permitan la administración entérica o parenteral.

Los productos farmacéuticos pueden administrarse por vía oral, por ejemplo en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos laqueados, comprimidos recubiertos, gránulos, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, jarabes, emulsiones, suspensiones o mezclas de aerosoles. Sin embargo, la administración también puede realizarse por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea, en forma de soluciones de inyección o soluciones de infusión, microcápsulas, implantes o varillas, o por vía

percutánea o tópica, por ejemplo en forma de pomadas, soluciones o tinturas, o en otras formas, por ejemplo en forma de aerosoles o pulverizaciones nasales.

Las preparaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se preparan de una manera conocida per se y con la que están familiarizados los especialistas en la técnica, usándose vehículos inorgánicos y/u orgánicos inertes farmacéuticamente aceptables además del compuesto o los compuestos de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente tolerables y/o sus profármacos. Para la producción de píldoras, comprimidos, comprimidos recubiertos y cápsulas de gelatina duras es posible usar, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales, etc. Son vehículos para las cápsulas de gelatina blandas y los supositorios, por ejemplo, grasas, ceras, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o hidrogenados, etc. Son vehículos adecuados para la producción de soluciones, por ejemplo soluciones de inyección, o de emulsiones o jarabes, por ejemplo, agua, solución salina, alcoholes, glicerol, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, aceites vegetales, etc. Son vehículos adecuados para las microcápsulas, implantes o varillas, por ejemplo, copolímeros de ácido glicólico y de ácido láctico. Las preparaciones farmacéuticas normalmente contienen de aproximadamente 0,5% a 90% en peso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente tolerables y/o sus profármacos. La cantidad del ingrediente activo de la fórmula I y/o de sus sales fisiológicamente tolerables y/o de sus profármacos en las preparaciones farmacéuticas normalmente es de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg.

Además de los ingredientes activos de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables y/o profármacos y de las sustancias de vehículo, las preparaciones farmacéuticas pueden contener aditivos tales como, por ejemplo, cargas, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, agentes humectantes, estabilizantes, emulsionantes, conservantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, aromatizantes, espesantes, diluyentes, sustancias tamponantes, disolventes, solubilizantes, agentes para conseguir un efecto de depósito, sales para alterar la presión osmótica, agentes de recubrimiento o antioxidantes. También pueden contener dos o más compuestos de la fórmula I, y/o sus sales fisiológicamente tolerables y/o sus profármacos. En caso de que una preparación farmacéutica contenga dos o más compuestos de la fórmula I, la selección de los compuestos individuales puede tener como objetivo un perfil farmacológico global específico de la preparación farmacéutica. Por ejemplo, un compuesto muy potente con una duración de acción corta puede combinarse con un

compuesto de actuación prolongada de menor potencia. La flexibilidad permitida con respecto a la selección de los sustituyentes en los compuestos de la fórmula I permite un elevado grado de control sobre las propiedades biológicas y físico-químicas de los compuestos y de esta manera permite la selección de tales compuestos deseados. Además, a parte de al menos un compuesto de la fórmula I y/o una sal fisiológicamente tolerable y/o su profármaco, las preparaciones farmacéuticas también pueden contener uno o más ingredientes terapéutica o profilácticamente activos.

Cuando se usan los compuestos de la fórmula I, la dosis puede variar dentro de amplios límites y, como es habitual y conocido por el médico, debe ser adecuada para las condiciones individuales en cada caso individual. La dosis depende, por ejemplo, del compuesto específico empleado, de la naturaleza y gravedad de la enfermedad a tratar, del modo y programa de administración o de si se trata una afección aguda o crónica o de si se realiza profilaxis. Una dosificación apropiada puede establecerse usando estrategias clínicas bien conocidas en la técnica médica. En general, la dosis diaria para conseguir los resultados deseados en un adulto que pesa aproximadamente 75 kg es de 0,01 mg/kg a 100 mg/kg, preferiblemente de 0,1 mg/kg a 50 mg/kg, en particular de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg, (en cada caso en mg por kg de peso corporal). La dosis diaria puede dividirse, en particular en el caso de la administración de cantidades relativamente grandes, en varias, por ejemplo 2, 3 ó 4, administraciones separadas. Como es habitual, dependiendo del comportamiento individual puede ser necesario variar hacia arriba o hacia abajo la dosis diaria indicada.

Un compuesto de la fórmula I también puede usarse ventajosamente como un anticoagulante fuera de un individuo. Por ejemplo, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención puede ponerse en contacto con una muestra de sangre recién extraída para prevenir la coagulación de la muestra de sangre. Además, un compuesto de la fórmula I o sus sales pueden usarse para fines de diagnóstico, por ejemplo en diagnósticos in vitro, y como auxiliares en investigaciones bioquímicas. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula I puede usarse en un ensayo para identificar la presencia del factor Xa y/o del factor VIIa o para aislar el factor Xa y/o el factor VIIa en una forma sustancialmente purificada. Un compuesto de la invención puede marcarse, por ejemplo, con un radioisótopo, y entonces el compuesto marcado unido al factor Xa y/o al factor VIIa se detecta usando un método rutinario útil para detectar el marcador particular. De esta manera, un compuesto de la fórmula I o una sal del mismo pueden usarse como sonda para detectar la localización o la cantidad de actividad del factor

Xa y/o del factor VIIa in vivo, in vitro o ex vivo.

Además, los compuestos de la fórmula I también pueden usarse como intermedios de síntesis para la preparación de otros compuestos, en particular de otros ingredientes farmacéuticos activos, que pueden obtenerse a partir de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo, mediante la introducción de sustituyentes o mediante la modificación de grupos funcionales.

Las secuencias de síntesis generales para preparar los compuestos útiles en la presente invención se resumen en los ejemplos proporcionados a continuación. En los sitios apropiados se describe tanto una explicación como el procedimiento real para los diversos aspectos de la presente invención. Los siguientes ejemplos pretenden ser simplemente ilustrativos de la presente invención y no limitantes de la misma en su alcance o espíritu. Los especialistas en la técnica entenderán fácilmente que pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y procesos descritos en los ejemplos para sintetizar los compuestos de la presente invención.

Se entenderá que dentro de la invención descrita en este documento se incluyen cambios que no afectan sustancialmente a la actividad de las diversas realizaciones de esta invención. De esta manera, los siguientes ejemplos pretenden ilustrar pero no limitar la presente invención.

Ejemplos

Cuando en la etapa final de la síntesis de un compuesto se usó un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido acético, por ejemplo cuando se empleó ácido trifluoroacético para retirar un grupo tBu o cuando se purificó un compuesto por cromatografía usando un eluyente que contenía tal ácido, en algunos casos, dependiendo del procedimiento de tratamiento, por ejemplo los detalles de un proceso de liofilización, el compuesto se obtuvo parcial o completamente en forma de una sal del ácido usado, por ejemplo en forma de la sal de ácido acético, de la sal de ácido trifluoroacético o de la sal de ácido clorhídrico.

Abreviaturas usadas:

terc-Butilo	*tBu*
2,2'-bis(difenilfosfino-1,1'-binaftilo	Binap
Cloruro de bis-(oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo	BOP-Cl
dibencilidenoacetona	dba
Diclorometano	DCM

Diciclohexil-carbodiimida	DCC
Cianuro de dietilfosforilo	DEPC
4-Dimetilaminopiridina	DMAP
N,N-Dimetilformamida	DMF
Dimetilsulfóxido	DMSO
1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno	DPPF
Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio	HATU
N-Bromosuccinimida	NBS
N-Clorosuccinimida	NCS
N-Yodosuccinimida	NIS
N-Etilmorfolina	NEM
Metanol	MeOH
Temperatura ambiente, de 20°C a 25°C	TA
Saturado	sat.
Tetrahidrofurano	THF
Ácido trifluoroacético	TFA
Tetrafluoroborato de O-((etoxicarbonil)cianometilenoamino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio	TOTU

Ejemplo 1: (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida de ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico

(I) Éster metílico de ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico

0,495 g (1,64 mmol) de ácido 1-bencenosulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico se disolvieron en 5 ml de metanol y 3 ml de hidróxido de sodio 2N acuoso. La reacción se agitó a 40°C durante 8 h. El disolvente se separó a presión reducida. Los componentes volátiles residuales se separaron co-destilando dos veces con tolueno. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico metanólico y se agitó durante 16 h a TA. El disolvente se separó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se separó a presión reducida. Rendimiento 0,201 g. MS (Cl+): m/e = 177 ($M+H^+$).

(II) Ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico

201

0,195 g (1,1 mmol) de éster metílico de ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico se disolvieron en 4 ml de DMF y se añadieron 48,7 mg (1,2 mmol) de hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral). La reacción se agitó a TA durante 20 min, se enfrió hasta -78ºC y luego se añadieron 324 mg (1,2 mmol) de 3-bromometil-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol [preparado al adoptar un proceso descrito por Ewing, William R.; Becker, Michael R.; Choi-Sledeski, Yong Mi; Pauls, Heinz W.; He, Wei; Condon, Stephen M.; Davis, Roderick S.; Hanney, Barbara A.; Spada, Alfred P.; Burns, Christopher J.; Jiang, John Z.; Li, Aiwen; Myers, Michael R.; Lau, Wan F.; Poli, Gregory B; solicitud internacional PCT (2001) pág. 460 documento WO 0107436 A2]. Se dejó que la reacción se calentara hasta TA durante una noche. Se añadieron 0,3 ml de hidróxido de sodio acuoso 2 N, y la reacción se agitó a TA durante 24 h. El producto se purificó mediante RP-HPLC preparativa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 0-100% en agua (+ ácido trifluoroacético al 0,01%). Después de la liofilización, el producto se obtuvo en forma de un sólido.

Rendimiento: 280 mg. MS (TOF MS ES+): m/e = 359 (M^+).

(iii) Éster terc.-butílico de ácido (1-isopropil-piperidin-4-il)-carbámico

A una solución de 5,0 g de éster terc.-butílico de ácido piperidin-4-il-carbámico en 15 ml de metanol se añadieron 7,34 ml de acetona, 3,14 g de $Na(CN)BH_3$ y 0,3 ml de ácido acético. Después de agitar durante 16 h a TA, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se repartió entre 30 ml de agua y 30 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de Na_2CO_3, agua y luego se secó sobre Na_2SO_4. Después de la filtración, el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar un sólido blanco. Rendimiento: 4,8 g MS (ES^+): m/e = 243.

(iv) 1-Isopropil-piperidin-4-ilamina

A 4,8 g de éster terc.-butílico de ácido (1-isopropil-piperidin-4-il)-carbámico en 15 ml de metanol se añadieron 20 ml de ácido clorhídrico metanólico (8 M) y la mezcla se agitó durante 16 h. La separación del disolvente a presión reducida proporcionó un sólido blanco que se co-evaporó dos veces con 20 ml de tolueno. El producto se obtuvo en forma de su hidrocloruro. Rendimiento: 5,42 g MS (ES^+): m/e = 143.

(v) (1-Isopropil-piperidin-4-il)-amida de ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico

0,135 g (0,4 mmol) de ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico, 0,432 g (3,8 mmol) de NEM y 135 mg (0,4 mmol) de TOTU se disolvieron en 3 ml de DMF y se agitaron a TA durante 20 min. Se añadieron 89 mg (0,4 mmol) de sal dihidrocloruro de 1-isopropil-piperidin-4-ilamina a la

solución de reacción y se agitaron a TA durante 4 h. El producto se purificó mediante RP-HPLC preparativa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 0-100% en agua (+ ácido trifluoroacético al 0,01%). Después de la liofilización, el producto se obtuvo en forma de un sólido.

Rendimiento: 156 mg. MS (TOF MS ES+): m/e = 484 (M^+).

Ejemplo 2: Éster metílico de ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-2-(1-isopropil-piperidin-4-ilcarbamoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxílico

(i) Éster metílico de ácido 6-amino-nicotínico

A una solución de 10 g de ácido 6-amino-nicotínico en 100 ml de MeOH se añadieron 0,8 ml de H_2SO_4 concentrado, y la mezcla se calentó hasta 60°C durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Después de la adición de 50 ml de agua helada, la mezcla se llevó a pH 8 mediante la adición de K_2CO_3. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y las capas orgánicas reunidas se secaron sobre $MgSO_4$. La separación del disolvente proporcionó 5,5 g del producto deseado, que se sometió a la siguiente reacción sin purificación adicional. Rendimiento: 5,5 g.

(ii) Éster metílico de ácido 6-amino-5-yodo-nicotínico

A 5 g de éster metílico de ácido 6-amino-nicotínico y 16,2 g de tetrafluoroborato de bis(piridina)yodonio(I) en 250 ml de DCM se añadieron gota a gota, a 0°C, 7,6 ml de ácido trifluorometanosulfónico. La mezcla se agitó durante 24 h a TA. Después se añadieron 3,2 g adicionales de tetrafluoroborato de bis(piridina)yodonio(I) y 1,5 ml de ácido trifluorometanosulfónico. Después de agitar durante 2 h a TA, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se recogió con solución acuosa concentrada de Na_2SO_3 y se llevó a pH 8 con amoníaco acuoso concentrado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y luego se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se co-destiló con 100 ml de tolueno. Rendimiento: 9,6 g.

(iii) Éster 5-metílico de ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2,5-dicarboxílico

Una solución de 5,6 g de éster metílico de ácido 6-amino-5-yodo-nicotínico, 5,3 g de ácido 2-oxo-propiónico, 11,1 g de NEt_3, 4,2 g de trifenilfosfina y 1,1 g de $Pd(OAc)_2$ en 100 ml de DMF se calentó bajo argón hasta 100°C. Después de 10 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se agitó con 250 ml de agua durante 1 h. El producto precipitado se recogió por filtración y se lavó con

agua. El producto bruto se sometió a la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. Rendimiento: 10 g.

(iv) Éster metílico de ácido 2-(1-isopropil-piperidin-4-ilcarbamoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxílico

A una solución de 9,5 g de éster 5-metílico de ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2,5-dicarboxílico en 120 ml de DMF y 23,9 ml de NEt_3 se añadieron a TA 9,2 g de hidrocloruro de 1-isopropil-piperidin-4-ilamina y 11 g de BOP-Cl, y la mezcla se agitó durante 3 h. Después de la adición de 20 ml de agua, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (1 x 50 ml) y luego se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la filtración, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/MeOH 9:7 → EtOAc/MeOH/NH_3(ac.) 6:4:0,04. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron y co-destilaron con tolueno. Rendimiento: 7,2 g.

(v) Éster metílico de ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-2-(1-isopropil-piperidin-4-ilcarbamoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxílico

A una solución de 1,2 g de éster metílico de ácido 2-(1-isopropil-piperidin-4-ilcarbamoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxílico en 20 ml de DMF se añadieron a 0ºC 91 mg de hidruro de sodio (al 95%). Después, la mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 30 min. Después de enfriar de nuevo hasta 0ºC, se añadieron 967 mg de 3-bromometil-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol [preparado al adoptar un proceso descrito por Ewing, William R.; Becker, Michael R.; Choi-Sledeski, Yong Mi; Pauls, Heinz W.; He, Wei; Condon, Stephen M.; Davis, Roderick S.; Hanney, Barbara A.; Spada, Alfred P.; Burns, Christopher J.; Jiang, John Z.; Li, Aiwen; Myers, Michael R.; Lau, Wan F.; Poli, Gregory B; solicitud internacional PCT (2001) pág. 460 documento WO 0107436 A2]. Y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. Después se añadieron 50 ml de agua, y el precipitado se recogió por filtración para proporcionar 630 mg del producto puro. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante RP-HPLC preparativa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 0-100% en agua (+ ácido trifluoroacético al 0,01%). Después de la liofilización, se obtuvieron 371 mg adicionales de producto en forma de un sólido.
Rendimiento: 1,0 g. MS (ES+): m/e = 542, patrón de cloro.

Ejemplo 3: Ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-2-(1-isopropil-piperidin-4-ilcarbamoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxílico

A una solución de 630 mg de éster metílico de ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-2-(1-isopropil-piperidin-4-ilcarbamoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxílico en 60 ml de MeOH se añadieron 8,7 ml de una solución acuosa de NaOH 1 M. La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C durante 3 h. Después de enfriar hasta TA, se añadieron 8,8 ml de un HCl acuoso 1 M, y los disolventes se separaron a presión reducida. El residuo se agitó con agua/MeCN 2:1, y el producto precipitado se recogió por filtración.

Rendimiento: 276 mg. MS (ES+): m/e = 528, patrón de cloro.

Ejemplo 4: 5-amida-2-[1-isopropil-piperidin-4-il)-amida] de ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxílico

A una solución de 100 mg de ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-2-(1-isopropil-piperidin-4-ilcarbamoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxílico en 1 ml de DMF se añadieron a TA 62 mg de TOTU, 0,2 ml de DIPEA y 10 mg de NH_4Cl, y se agitaron durante 16 h. Después, el disolvente se separó a presión reducida y el material bruto se purificó mediante RP-HPLC preparativa (columna de fase inversa 18, elución con un gradiente de H_2O/MeCN con TFA al 0,01%). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron y liofilizaron para proporcionar un sólido blanco. El producto se obtuvo en forma de su sal trifluoroacetato.

Rendimiento: 16 mg. MS (ES+): m/e = 527, patrón de cloro.

Ejemplo 5: (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida de ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxílico

(i) Ácido 1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxílico

1,22 ml de ácido 2-oxo-propiónico, 0,26 g de acetato de paladio y 3,20 ml de trietilamina se añadieron a una solución de 1,00 g de 2-bromo-piridin-3-il-amina y 1,21 g de trifenil-fosfina en 10 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 100°C. Después de la separación del disolvente a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente. Rendimiento: 260 mg MS(ES^+): m/e = 163. 1H-RMN (400 MHz, DMSO/TMS): d = 13,30 (s, 1H); 12,00 (s, 1H); 8,45 (d, 1H); 7,82 (d, 1H); 7,25 (dd, 1H); 7,14 (s, 1H).

(ii) Éster metílico de ácido 1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxílico

Una solución de 130 mg de ácido 1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxílico en 5 ml de una solución 8 N de ácido clorhídrico en metanol se agitó a 60°C durante 6 horas.

La separación del disolvente a presión reducida proporcionó un sólido blanco que se co-evaporó dos veces con 5 ml de tolueno. El producto se obtuvo en forma de su hidrocloruro. Rendimiento: 150 mg MS(ES$^+$): m/e = 177.
1H-RMN (400 MHz, DMSO/TMS): d = 13,60 (s, 1H); 8,86 (d, 1H); 8,59 (d, 1H); 7,82 (dd, 1H); 7,41 (s, 1H); 3,99 (s, 3H).

(iii) Éster metílico de ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxílico

A una solución de 150 mg de éster metílico de ácido 1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxílico en 2 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron, a 0°C, 20,4 mg de hidruro de sodio (al 95%). Después de agitar a 0°C durante 10 minutos, se añadieron 261 mg de 3-bromoetil-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Después de separar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol.
Rendimiento: 80 mg MS(ES$^+$): m/e = 374, patrón de cloro.
1H-RMN (400 MHz, DMSO/TMS): d = 8,54 (d, 1H); 8,13 (d, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,39 (dd, 1H); 7,26 (d, 1H); 7,73 (s, 1H); 5,98 (s, 2H); 3,90 (s, 3H).

(iv) Ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxílico

Una solución de 75 mg de éster metílico de ácido 1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxílico y 9,6 mg de hidróxido de litio en una mezcla de 3 ml de tetrahidrofurano y 1 ml de agua se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente. Después de acidificar con ácido clorhídrico 6 N hasta pH 2, el disolvente de la mezcla se separó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/metanol con agua al 0,1%.
Rendimiento: 50 mg MS(ES$^+$): m/e = 360, patrón de cloro.
1H-RMN (400 MHz, DMSO/TMS): d = 8,45 (d, 1H); 7,84 (d, 1H); 7,53 (d, 1H); 7,22 (d, 1H); 7,15 (dd, 1H); 6,94 (s, 1H); 6,60 (s, 1H); 6,14 (s, 2H).

(v) (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida de ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxílico

A una suspensión de 50 mg de ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxílico, 36 mg de hidrocloruro de 1-isopropil-piperidin-4-ilamina y 35 mg de cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico en 1 ml de diclorometano, se añadieron a temperatura ambiente 77 µl de trietilamina, y la mezcla se agitó durante 16 horas. Después de separar el disolvente a presión reducida, el

residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de agua/acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron y liofilizaron para proporcionar un residuo blanco que se repartió entre 5 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 0,1 N y 5 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua adicional y luego se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y la separación del disolvente a presión reducida, se obtuvo un sólido blanco.

Rendimiento: 10 mg MS(ES$^+$): m/e = 484, patrón de cloro.

1H-RMN (500 MHz, DMSO/TMS): d = 8,53 (d, 1H); 8,46 (d, 1H); 8,03 (d, 1H); 7,57 (d, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,28 (dd, 1H); 7,26 (d, 1H); 6,65 (s, 1H); 5,93 (s, 2H); 3,75 (m, 1H); 2,80 (m, 2H); 2,70 (m, 1H); 2,17 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,53 (m, 2H); 0,96 (d, 6H).

Ejemplo 6: Ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-2-(1-isopropil-piperidin-4-ilcarbamoil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-5-carboxílico

(i) Éster metílico de ácido 5-amino-6-bromo-piridina-2-carboxílico

A una solución de 5,00 g de éster metílico de ácido 5-amino-piridina-2-carboxílico en 75 ml de una solución acuosa al 48% de ácido bromhídrico se añadieron 3,39 ml de una solución acuosa al 32% de peróxido de hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se añadieron 0,80 ml adicionales de solución de peróxido de hidrógeno. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió y se llevó a pH 8 mediante la adición de amoníaco acuoso concentrado. La mezcla se extrajo con 300 ml de acetato de etilo. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo adicional y luego las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de n-heptano/acetato de etilo.

Rendimiento: 2,83 g MS(ES$^+$): m/e = 231.

1H-RMN (400 MHz, DMSO/TMS): d = 7,80 (d, 1H); 7,10 (d, 1H); 6,37 (s, 2H); 3,80 (s, 3H).

(ii) Éster 5-metílico de ácido 1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2,5-dicarboxílico

El siguiente compuesto se preparó en analogía al Ejemplo 5, utilizando éster metílico de ácido 5-amino-6-bromo-piridina-2-carboxílico en lugar de 2-bromo-piridin-3-ilamina.

MS (ES$^+$): m/e = 221.

1H-RMN (400 MHz, DMSO/TMS): d = 11,80 (s, 1H); 7,89 (d, 1H); 7,84 (d, 1H); 6,93 (s,

1H); 3,88 (s, 3H).

(iii) Éster metílico de ácido 2-(1-isopropil-piperidin-4-ilcarbamoil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-5-carboxílico

A una solución de 140 mg de éster 5-metílico de ácido 1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2,5-dicarboxílico en 1,4 ml de N,N-dimetilformamida y 0,35 ml de trietilamina se añadieron a la temperatura ambiente 164 mg de hidrocloruro de 1-isopropil-piperidin-4-ilamina y 161 mg de cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después de separar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de agua/acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron y liofilizaron para proporcionar un sólido blanco. El producto se obtuvo en forma de su sal trifluoroacetato Rendimiento: 112 mg MS(ES$^+$): m/e = 345.

1H-RMN (400 MHz, DMSO/TMS): d = 12,20 (s, 1H); 9,10 (s, 1H); 8,79 (d, 1H); 7,93 (m, 2H); 7,42 (s, 1H); 4,14 (m, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,47 (m, 3H); 3,15 (m, 2H); 2,15 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 1,28 (d, 6H).

(iv) Éster metílico de ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-2-(1-isopropil-piperidin-4-ilcarbamoil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-5-carboxílico

A una solución de 60 mg de éster metílico de ácido 2-(1-isopropil-piperidin-4-ilcarbamoil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-5-carboxílico en 2 ml de N,N-dimetilformadida se añadieron, a 0°C, 4 mg de hidruro de sodio (al 95%). Después de agitar a 0°C durante 10 minutos, se añadieron 53 mg de 3-bromometil-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol, y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de separar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de agua/acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron y liofilizaron para proporcionar un sólido blanco. El producto se obtuvo en forma de su sal trifluoroacetato.

Rendimiento: 50 mg MS(ES$^+$): m/e = 542, patrón de cloro.

1H-RMN (400 MHz, DMSO/TMS): d = 8,93 (m, 2H); 8,25 (d, 1H); 8,04 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,28 (d, 1H); 6,69 (s, 1H); 5,97 (s, 2H); 4,07 (m, 1H); 3,91 (s, 3H); 3,45 (m, 2H); 3,10 (m, 2H); 2,10 (m, 3H); 1,83 (m, 2H); 1,25 (d, 6H).

(v) Ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-2-(1-isopropil-piperidin-4-ilcarbamoil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-5-carboxílico

A una solución de 50 mg de éster metílico de ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-

isoxazol-3-ilmetil]-2-(1-isopropil-piperidin-4-ilcarbamoil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-5-carboxílico en 2 ml de THF y 1 ml de agua se añadieron 3,6 mg de hidróxido de litio, y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 6 N hasta pH 3, y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de agua/acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron y liofilizaron para proporcionar un sólido blanco. El producto se obtuvo en forma de su sal trifluoroacetato.

Rendimiento: 25 mg MS(ES^+): m/e = 528, patrón de cloro.

1H-RMN (500 MHz, DMSO/TMS): d = 13,00 (s, 1H); 8,90 (m, 2H); 8,23 (d, 1H); 8,03 (d, 1H); 7,56 (d, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,28 (d, 1H); 6,69 (s, 1H); 5,98 (s, 2H); 4,07 (m, 1H); 3,45 (m, 2H); 3,10 (m, 2H); 2,10 (m, 3H); 1,83 (m, 2H); 1,25 (d, 6H).

Ejemplo 7: (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida de ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxílico

(I) Éster metílico de ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-4-oxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxílico

A una solución de 80 mg de éster metílico de ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxílico en 1 ml de diclorometano se añadió, a 0°C, una solución de 52,6 mg de ácido 3-cloroperoxibenzoico (al 70%, humedecido con agua) en 1 ml de diclorometano. Después de agitar a 0°C durante 1 hora, se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La solución se lavó con una solución acuosa 0,1 N de hidróxido de sodio. La capa orgánica se lavó con agua adicional y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se sometió directamente a la subsiguiente reacción sin purificación adicional.

Rendimiento: 100 mg MS(ES^+): m/e = 390, patrón de cloro.

(II) Éster metílico de ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxílico

Una solución de 100 mg de éster metílico de ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-4-oxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxílico en 5 ml de anhídrido acético se calentó durante 4 horas a 100°C. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el disolvente de la mezcla se separó a presión reducida. Después de co-evaporar dos veces con 5 ml de tolueno, el residuo se disolvió en 5 ml de metanol y se

añadieron 17,6 mg de carbonato de potasio. La suspensión se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de agua/acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de su sal trifluoroacetato. Rendimiento: 20 mg MS(ES$^+$): m/e = 390, patrón de cloro.

1H-RMN (400 MHz, DMSO/TMS): d = 11,65 (s, 1H), 7,90 (d, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,28 (d, 1H); 6,71 (s, 1H); 6,67 (s, 1H); 6,35 (d, 1H); 5,87 (s, 2H); 3,81 (s, 3H).

(iii) Ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxílico

Una solución de 20 mg de éster metílico de ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxílico y 1,9 mg de hidróxido de litio en una mezcla de 2 ml de tetrahidrofurano y 1 ml de agua se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo se co-evaporó dos veces con tolueno. El residuo se sometió directamente a la subsiguiente reacción sin purificación adicional.

Rendimiento: 20 mg MS(ES$^+$): m/e = 376, patrón de cloro.

(iv) (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida de ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxílico

A una suspensión de 19,9 mg de ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-5-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxílico y 13,5 mg de cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico en 1 ml de diclorometano, se añadieron 7,4 µl de trietilamina a la temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se trató con 5 ml de una solución acuosa 0,1 N de hidróxido de sodio y se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración y separación del disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió en una mezcla de 2 ml de acetonitrilo y 1 ml de agua. La liofilización de la solución proporcionó un sólido blanco.

Rendimiento: 8 mg MS(ES$^+$): m/e = 500, patrón de cloro.

1H-RMN (500 MHz, DMSO/TMS): d = 11,70 (s, 1H); 8,36 (d, 1H); 7,83 (d, 1H); 7,59 (d, 1H); 7,28 (d, 1H); 6,76 (s, 1H); 6,63 (s, 1H); 6,22 (d, 1H); 5,85 (s, 2H); 3,68 (s, 1H); 2,78 (m, 2H); 2,68 (m, 1H); 2,14 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,51 (m, 2H); 0,98 (d, 6H).

Ejemplo 8: Éster metílico de ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridil-4-ilcarbamoil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-5-carboxílico

(i) Éster metílico de ácido 2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridil-4-ilcarbamoil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-5-carboxílico

A una solución de 450 mg de éster 5-metílico de ácido 1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2,5-dicarboxílico en 9 ml de diclorometano y 1,13 ml de trietilamina se añadieron a la temperatura ambiente 614 mg de dihidrocloruro de 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridil-4-ilamina y 520 mg de cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Después del tratamiento de la mezcla de reacción con 5 ml de solución acuosa saturada de carbonato de potasio, el precipitado se recogió por filtración y se co-evaporó dos veces con tolueno. El residuo se sometió directamente a la subsiguiente reacción sin purificación adicional.

Rendimiento: 300 mg MS(ES$^+$): m/e = 380.

1H-RMN (400 MHz, DMSO/TMS): d = 8,30 (m, 1H); 8,15 (d, 2H); 7,68 (m, 2H); 7,04 (s, 1H); 6,85 (d, 2H); 4,10 (m, 1H); 3,95 (m, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,00 (m, 2H); 1,91 (m, 2H); 1,53 (m, 2H).

(ii) Éster metílico de ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridil-4-ilcarbamoil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-5-carboxílico

A una solución de 150 mg de éster metílico de ácido 2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridil-4-ilcarbamoil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-5-carboxílico y 2 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 9,5 mg de hidruro de sodio (al 96%) a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 10 minutos, se añadieron 121 mg de 3-bromometil-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol, y la mezcla se agitó durante 50 horas a la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron 2 ml de agua, y el precipitado resultante se recogió por filtración. El residuo se disolvió en 2 ml de N,N-dimetilformamida y se purificó mediante HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de agua/acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron y liofilizaron para proporcionar un sólido blanco. El producto se obtuvo en forma de su sal trifluoroacetato. Rendimiento: 27 mg MS(ES$^+$): m/e = 577, patrón de cloro.

Ejemplo 9: Ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridil-4-ilcarbamoil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-5-carboxílico

A una solución de 35 mg de éster metílico de ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-2-(1-isopropil-piperidin-4-ilcarbamoil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-5-carboxílico en 0,5 ml de tetrahidrofurano y 0,25 ml de agua se añadieron 2,4 mg de hidróxido de litio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas.

Después de separar el disolvente a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de agua/acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron y liofilizaron para proporcionar un sólido blanco. El producto se obtuvo en forma de su sal trifluoroacetato. Rendimiento: 14,3 mg MS(ES^+): m/e = 563, patrón de cloro.

1H-RMN (500 MHz, DMSO/TMS): d = 13,25 (s, 1H); 13,00 (s, 1H); 8,73 (d, 1H); 8,24 (m, 3H); 8,03 (d, 1H); 7,57 (d, 1H); 7,39 (s, 1H); 7,26 (m, 3H); 6,69 (s, 1H); 5,98 (s, 2H); 4,25 (m, 3H); 2,00 (m, 2H); 1,59 (m, 2H).

Ejemplo 10: (1-Isopropil-piperidin-4-il)-amida de ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico

(i) 2-(2-metoxi-etoxi)-4-metil-5-nitro-piridina

A 20 ml de 2-metoxi-etanol se añadieron 243 mg de NaH (6,09 mmol, suspensión al 60% en aceite), y la mezcla se agitó durante 15 min en una atmósfera de argón. Se añadió 1 g (5,8 mmol) de 2-cloro-4-metil-5-nitro-piridina, y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a la temperatura ambiente. Después de la adición de 40 ml de agua y metil-terc.-butil-éter, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ y agua y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la filtración, el disolvente se separó en vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo = 8/2. 2-(2-metoxi-etoxi)-4-metil-5-nitro-piridina se aisló en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 0,73 g.

(ii) Sal potásica de éster etílico de ácido 3-[2-(2-metoxi-etoxi)-5-nitro-piridin-4-il]-2-oxo-propiónico

A 265 mg (6,78 mmol) de potasio en 20 ml de dietiléter absoluto se añadieron lentamente 2,5 ml de etanol. La mezcla se enfría hasta 0°C y se añadieron una solución de 720 mg (3,39 mmol) de 2-(2-metoxi-etoxi)-4-metil-5-nitro-piridina en 2,5 ml de dietiléter absoluto y 0,5 ml de etanol. Se añadieron gota a gota a lo largo de 45 min 3,966 g (27,14 mmol) de éster dietílico de ácido oxálico en 15 ml de tolueno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El precipitado se filtró, se lavó con dietiléter/n-heptano 1/1 y se secó en vacío. 1,4 g de sal potásica de éster etílico de ácido 3-[2-(2-metoxi-etoxi)-5-nitro-piridin-4-il]-2-oxo-propiónico se aislaron en forma de un sólido rojo y se utilizaron en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(iii) Éster etílico de ácido 5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico

0,8 ml de ácido acético se añadieron a una solución de éster etílico de ácido 3-[2-(2-metoxi-etoxi)-5-nitro-piridin-4il]-2-oxo-propiónico seco en 20 ml de metanol y la solución se hidrogenó utilizando 199 mg de $Pd(OH)_2$ (al 20% sobre carbón vegetal). Después de 3 h, la mezcla se concentró y el residuo se distribuyó entre solución saturada de $NaHCO_3$ y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$. Después de la filtración, el disolvente se separó en vacío y el producto deseado se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 660 mg.

(iv) Éster etílico de ácido 1-[5-[5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico

105 mg (4,16 mmol) de NaH (al 96%) se añadieron a una solución de éster etílico de ácido 5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico en 50 ml de DMF absoluta y la mezcla se agitó durante 30 min a la temperatura ambiente. Se añadieron 1,05 g (3,78 mmol) de 3-bromometil-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol, y la mezcla se continuó agitando durante 3 h. Después de la adición de 21 mg (0,832 mmol) de NaH (al 96%) y 210 mg (0,756 mmol) de 3-bromometil-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol y de dejar reposar durante una noche, la mezcla se concentró en vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y la solución se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$. El disolvente se separó en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice utilizando n-heptano/acetato de etilo = 3/2 como disolvente. Las fracciones que contenían el producto se concentraron. Rendimiento 1,3 g.

(iv) Ácido 1-[5-[5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico

A una solución de 1,3 g (2,814 mmol) de éster metílico de ácido 1-[5-[5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico en 30 ml de THF y 15 ml de MeOH, se añadieron 11,26 ml de solución de LiOH 1 M, y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 h. Los disolventes orgánicos se separaron en vacío, se añadieron 50 ml de agua y el pH se ajustó a pH 2 con solución de HCl 1 N. El producto deseado precipitó y se filtró, se lavó con agua y se secó sobre P_2O_5. Rendimiento: 1,11 g.

(vi) Hidrocloruro de (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida de ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico

A una solución de 1,11 g (2,55 mmol) de ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-

isoxazol-3-ilmetil]-5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico y 0,55 g (2,55 mmol) de dihidrocloruro de 1-isopropil-piperidin-4-ilamina en 20 ml de DMF absoluta se añadieron 837 mg (2,55 mmol) de TOTU y 1,34 ml (7,67 mmol) de DIPEA y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se separó en vacío, el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y la fase en CH_2Cl_2 se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando CH_2Cl_2/MeOH/HOAc/H_2O = 90/10/1/1 como eluyente. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y concentraron. El producto se aisló en forma de su sal hidrocloruro mediante liofilización utilizando 2,5 equivalentes de HCl 1 N en H_2O/AcCN.

Rendimiento: 1,2 g MS (LC-MS-ES$^+$): m/e = 558, patrón de cloro.

Ejemplo 11: (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida de ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-5-(2-hidroxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico

A una solución de 600 mg (1,01 mmol) de hidrocloruro de (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida de ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Ejemplo 10 (vi)) en 50 ml de CH_2Cl_2 se añadieron 2 ml (2,02 mmol) de una solución 1 M de BBr_3 en CH_2Cl_2. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 6 h. Después de reposar durante una noche, el disolvente se separó en vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: $CH_3CN/H_2O/CF_3COOH$ al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se reunieron y concentraron en vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con solución de NaOH 0,1 N. El disolvente se separó en vacío y el residuo se liofilizó con 2,5 equivalentes HCl 1N proporcionando 464 mg (79%) de la sal hidrocloruro del producto deseado.

MS (LC-MS-ES$^+$): m/e = 544, patrón de cloro.

Ejemplo 12: (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida de ácido 1-[(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-metil]-5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico

(i) Ácido 5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico

A una solución de 1 g (3,784 mmol) de éster etílico de ácido 5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Ejemplo 10 (iii)) en 50 ml de THF y 25 ml de MeOH se añadieron 15,14 ml de una solución de LiOH 1 M. La mezcla se agitó durante 2 h a la temperatura ambiente. Los disolventes orgánicos se separaron en vacío y la solución se acidificó y concentró en vacío. El residuo se purificó mediante

cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice utilizando CH_2Cl_2/MeOH/HOAc/H_2O = 90/10/1/1 como eluyente. Las fracciones de producto se reunieron, concentraron en vacío y liofilizaron.

Rendimiento: 820 mg

(il) (1-sopropil-piperidin-4-il)-amida de ácido 5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico

A una solución de 820 mg (3,47 mmol) de ácido 5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico y 745 mg (3,47 mmol) de dihidrocloruro de 1-isopropil-piperidin-4-ilamina en 30 ml de DMF absoluta se añadieron 1,13 g (3,47 mmol) de TOTU y 1,81 ml (10,41 mmol) de DIPEA y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se separó en vacío, el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y la fase en CH_2Cl_2 se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se concentró y residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando CH_2Cl_2/MeOH/HOAc/H_2O = 90/10/1/1 como eluyente. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y concentraron. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y la fase en CH_2Cl_2 se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4. Después de la filtración, el disolvente se separó en vacío. Rendimiento: 461 mg.

(iii) 2-bromo-N-(5-cloro-piridin-2-il)-acetamida

A una solución de 5 g de 5-cloro-piridin-2-ilamina y 1,5 ml de piridina en 30 ml de tolueno se añadieron gota a gota, bajo enfriamiento con hielo, 8 g de bromuro de bromo-acetilo disueltos en 10 ml de tolueno. Después de 2 h, el precipitado se aisló mediante filtración y se recristalizó en tolueno para proporcionar un sólido blanco. Rendimiento: 12 g.

(iv) (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida de ácido 1-[(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-metil]-5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico

A una solución de 461 mg (1,27 mmol) de (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida de ácido 5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico en 20 ml de DMF absoluta se añadieron 46 mg (1,91 mmol) de NaH (al 96%) en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 15 minutos a la temperatura ambiente. Se añadieron 479 mg (1,91 mmol) de 2-bromo-N-(5-cloro-piridin-2-il)-acetamida, y la mezcla se agitó durante 3 h a la temperatura ambiente. El disolvente se separó en vacío, el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y la fase en CH_2Cl_2 se lavó con H_2O y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la filtración la fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando CH_2Cl_2/MeOH/HOAc/H_2O

= 90/10/1/1 como eluyente, seguido de HPLC preparativa (eluyente: $CH_3CN/H_2O/CF_3COOH$ al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se reunieron y concentraron en vacío. El residuo se liofilizó con 2 equivalentes de HCl 1 N en una mezcla de H_2O/CH_3CN proporcionando la sal hidrocloruro del producto deseado.

Rendimiento: 545 mg MS (LC-MS-ES$^+$): m/e = 529, patrón de cloro.

Ejemplo 13: (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida de ácido 1-[(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-metil]-5-(2-hidroxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico

El compuesto se preparó según se describe en el Ejemplo 11. A partir de 446 mg (0,789 mmol) de hidrocloruro de (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida de ácido 1-[(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-metil]-5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico se obtuvieron 286 mg del producto deseado. MS (LC-MS-ES$^+$): m/e = 515, patrón de cloro.

Ejemplo 14: (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida de ácido 1-(6-cloro-benzo[b]tiofen-2-il-metil)-5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico

(i) Éster etílico de ácido 1-(6-cloro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico

A una solución de 660 mg (2,497 mol) de éster etílico de ácido 5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico en 15 ml de DMF absoluta se añadieron 24 mg (2,497 mmol) de NaH (al 96%) en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 30 min a la temperatura ambiente. Se añadieron 623 mg (2,497 mmol) de 2-bromometil-6-cloro-benzo[b]tiofeno [preparado al adoptar un proceso descrito por Ewing, William R. et al. en; solicitud internacional PCT (1999), pág. 300 documento WO 9937304 A1; y Ewing, William R. et al. solicitud internacional PCT (2001), pág. 460 documento WO 0107436 A2], y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se separó en vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: $CH_3CN/H_2O/CF_3COOH$ al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se reunieron, concentraron en vacío y liofilizaron. Rendimiento: 900 mg.

(ii) Ácido 1-(6-cloro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico

8 ml de una solución de LiOH 1 M en agua se añadieron a una solución de 890 mg (2 mmol) de éster etílico de ácido 1-(6-cloro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico en 30 ml de THF y 15 ml de MeOH,

y la mezcla se agitó durante 1 h a 50°C. Se añadieron 16 ml de HCl 1 N, el disolvente orgánico se separó en vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$. Después de la filtración, el disolvente se evaporó proporcionando el producto deseado. Rendimiento: 810 mg.

(iii) (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida de ácido 1-(6-cloro-benzo[b]tiofen-2-il-metil)-5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico

A una solución de 800 mg (1,92 mmol) de ácido 1-(6-cloro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico y 413 mg (1,92 mmol) de dihidrocloruro de 1-isopropil-piperidin-4-ilamina en 20 ml de DMF absoluta se añadieron 628 mg (1,92 mmol) de TOTU y 1,0 ml (5,757 mmol) de DIPEA y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se separó en vacío, y el residuo se purificó por HPLC preparativa (eluyente: $CH_3CN/H_2O/CF_3COOH$ al 0,1%) y se cromatografió sobre gel de sílice utilizando CH_2Cl_2/MeOH/HOAc/H_2O = 85/15/1,5/1,5 como eluyente. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y concentraron. Rendimiento de 870 mg (69%), correspondiente a trifluoroacetato. 60 mg del trifluoroacetato se liofilizaron utilizando 2,5 equivalentes de HCl 1 N en H_2O y se aislaron en forma de su sal hidrocloruro. MS(LC-MS-ES$^+$): m/e = 541, patrón de cloro.

Ejemplo 15: (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida de ácido 1-(6-cloro-benzo[b]tiofen-2-il-metil)-5-(2-hidroxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico

A una solución de 810 mg (1,236 mmol) de (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida de ácido 1-(6-cloro-benzo[b]tiofen-2-il-metil)-5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico en 80 ml de CH_2Cl_2 se añadieron 2,472 ml de una solución 1 M de BBr_3 en CH_2Cl_2. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se separó en vacío y se liofilizó. El residuo se purificó por HPLC preparativa (eluyente: $CH_3CN/H_2O/CF_3COOH$ al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se reunieron y concentraron en vacío y se liofilizaron con 2,5 equivalentes de HCl 1 N, proporcionando la sal hidrocloruro del producto deseado.

Rendimiento: 594 mg. MS(LC-MS-ES$^+$): m/e = 527, patrón de cloro.

Ensayo farmacológico

La capacidad de los compuestos de la fórmula I para inhibir el factor Xa o el factor VIIa u otras enzimas tales como la trombina, plasmina o tripsina puede evaluarse determinando la concentración del compuesto de la fórmula I que inhibe la

actividad enzimática en un 50%, es decir, el valor de CI50, que está relacionado con la constante de inhibición Ki. En los ensayos cromogénicos se usaron enzimas purificadas. La concentración de inhibidor que produce una reducción de 50% en la velocidad de hidrólisis del sustrato se determinó por regresión lineal después de representar las velocidades de hidrólisis relativas (comparadas con el control no inhibido) frente al logaritmo de la concentración del compuesto de fórmula I. Para calcular la constante de inhibición Ki, el valor de CI50 se corrigió con respecto a la competición con el sustrato usando la fórmula

$$Ki = CI50 / \{1 + (\text{concentración de sustrato}/Km)\}$$

donde Km es la constante de Michaelis-Menten (Chen y Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22 (1973) 3099-3108; I. H. Segal, Enzyme Kinetics, 1975, John Wiley & Sons, Nueva York, 100-125; que se incorporaron en este documento como referencia).

a) Ensayo del Factor Xa

En el ensayo para determinar la inhibición de la actividad del factor Xa, se usó tampón TBS-PEG (Tris-HCl 50 mM, pH 7,8, NaCl 200 mM, PEG-8000 al 0,05% (p/v), NaN3 al 0,02% (p/v)). El valor de CI50 se determinó combinando en pocillos apropiados de una placa de microtitulación de semiárea Costar de 25 µl el factor Xa humano (Enzyme Research Laboratories, Inc.; South Bend, Indiana) en TBS-PEG; 40 µl de DMSO al 10% (v/v) en TBS-PEG (control no inhibido) o diversas concentraciones del compuesto a ensayar diluido en DMSO al 10% (v/v) en TBS-PEG; y sustrato S-2765 (N(α)-benciloxicarbonil-D-Arg-Gly-L-Arg-p-nitroanilida; Kabi Pharmacia, Inc.; Franklin, Ohio) en TBS-PEG.

El ensayo se realizó preincubando el compuesto de fórmula I más la enzima durante 10 min. Después, el ensayo se inició añadiendo sustrato para obtener un volumen final de 100 µl. La velocidad inicial de la hidrólisis del sustrato cromogénico se midió por el cambio de absorbancia a 405 nm usando un lector de placas cinético de Bio-tek Instruments (Ceres UV900HDI) a 25°C durante la porción lineal del transcurso de tiempo (normalmente 1,5 min después de la adición del sustrato). La concentración enzimática fue de 0,5 nM y la concentración de sustrato fue de 140 µM.

b) Ensayo del Factor VIIa

La actividad inhibidora hacia la actividad del factor VIIa/factor tisular se determinó usando un ensayo cromogénico esencialmente como se ha descrito previamente (J. A. Ostrem et al., Biochemistry 37 (1998) 1053-1059 que se incorporó en este documento como referencia). Los ensayos cinéticos se realizaron a 25°C en

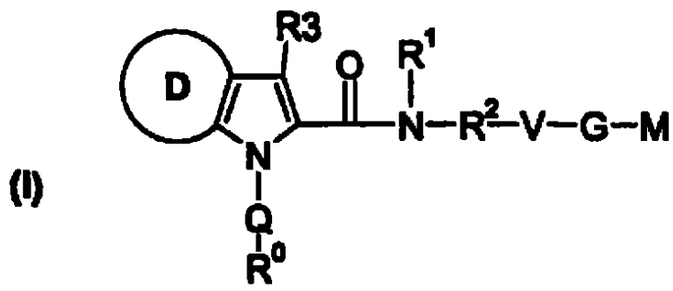
placas de microtitulación de semiárea (Costar Corp., Cambridge, Massachusetts) usando un lector de placas cinético (Molecular Devices Spectramax 250). Un ensayo típico constaba de 25 µl de factor VIIa humano y TF (5 nM y 10 nM, concentración final respectiva) combinados con 40 µl de diluciones de inhibidor en DMSO al 10%/tampón TBS-PEG (Tris 50 mM, NaCl 15 mM, $CaCl_2$ 5 mM, PEG 8000 al 0,05%, pH 8,15). Después de un periodo de incubación de 15 minutos, el ensayo se inició mediante la adición de 35 µl del sustrato cromogénico S-2288 (D-Ile-Pro-Arg-p-nitroanilida, Pharmacia Hepar Inc., concentración final 500 µM). Los resultados (constantes de inhibición Ki (FXa) para la inhibición del factor Xa) se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1:

Ejemplo	Ki (FXa) [µM]	Ejemplo	Ki (FXa) [µM]
1	0,006	7	0,023
2	0,055	9	0,085
3	0,067	11	0,047
4	0,070	13	0,044
5	0,004		
6	0,010		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I,



(I)

, en la que

R^0 es 1) un arilo de 6 a 14 miembros monocíclico o bicíclico, donde el arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8,

2) un heterociclilo de 4 a 15 miembros monocíclico o bicíclico del grupo de bencimidazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, cinolinilo, cromanilo, indazolilo, indolilo, isocromanilo, isoindolilo, isoquinolinilo, fenilpiridilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridilo, piridoimidazolilo, piridopiridinilo, piridopirimidinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo o 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8, o

3) un heterociclilo de 4 a 15 miembros monocíclico o bicíclico, que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre u oxígeno,

donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8, y que está adicionalmente sustituido con un heterociclilo de 4 a 15 miembros monocíclico o bicíclico, que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre u oxígeno,

donde el heterociclilo está sin sustituir, mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8,

R8 es 1) halógeno,

2) $-NO_2$,

3) -CN,

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

5) -OH,

6) $-NH_2$,

7) $-O-CF_3$,

8) un arilo de 6 a 14 miembros monocíclico o bicíclico, donde el arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno o -O-alquilo (C_1-C_8),

9) alquilo (C_1-C_8), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH_2, -OH o un resto metoxi,

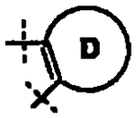
10) -O-alquilo (C_1-C_8), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH_2, -OH o un resto metoxi,

11) $-SO_2CH_3$ o

12) $-SO_2-CF_3$,

con la condición de que R8 sea al menos un halógeno, $-C(O)-NH_2$ o un resto -O-alquilo (C_1-C_8), si R^0 es un arilo de 6 a 14 miembros monocíclico o bicíclico,

la subestructura



en la fórmula I es

un grupo cíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático de 4 a 8 miembros que contiene cero, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre u oxígeno y está sin sustituir o sustituido 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 veces con R3 o sustituido 1 ó 2 veces con =O, con la condición de que dicho grupo cíclico no sea un resto fenilo,

Q es un enlace directo, -alquileno (C_0-C_2)-$C(O)-NR^{10}$-, $-NR^{10}-C(O)-NR^{10}$-, $-NR^{10}-C(O)$-, $-SO_2$-, alquileno (C_1-C_8), $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$-, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n$-, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n$-, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n$-, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n$-, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n$-, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n$-, $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n$-, $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$-, -alquileno ($C_2$-$C_3$)-O-alquileno ($C_0$-$C_3$), -alquileno ($C_2$-$C_3$)-S(O)-, -alquileno ($C_2$-$C_3$)-$S(O)_2$-, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n$-, -alquileno ($C_2$-$C_3$)-$S(O)_2$-NH-($R^{10}$)-, -alquileno ($C_2$-$C_3$)-N($R^{10}$)- o -alquileno ($C_0$-$C_3$)-C(O)-O-$(CH_2)_m$-,

donde R^{10} es como se define a continuación, y donde n y m son independientemente entre sí, iguales o diferentes y son los números enteros cero, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, donde los restos alquileno que se forman por $-(CH_2)_m$- o $-(CH_2)_n$- están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos independientemente entre sí con halógeno, $-NH_2$ o -OH; o -cicloalquileno (C_3-C_8), donde el cicloalquileno está sin sustituir o mono-, di- o

trisustituido independientemente entre sí con halógeno, $-NH_2$ o -OH;

R^1 es un átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces con R13; -alquileno (C_1-C_3)-C(O)-NH-R^0, -alquileno (C_1-C_3)-C(O)-O-R^{10}, un arilo de 6 a 14 miembros monocíclico o bicíclico, donde el arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8, donde R8 es como se ha definido anteriormente; un heterociclilo de 4 a 15 miembros monocíclico o bicíclico que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre u oxígeno; -perfluoroalquileno (C_1-C_3), -alquileno (C_1-C_3)-S(O)-alquilo (C_1-C_4), -alquileno (C_1-C_3)-$S(O)_2$-alquilo (C_1-C_3), -alquileno (C_1-C_3)-$S(O)_2$-$N(R^{4'})$-$R^{5'}$, -alquileno (C_1-C_3)-O-alquilo (C_1-C_4), -alquileno (C_0-C_3)-cicloalquilo (C_3-C_8) o alquileno (C_0-C_3)-het, donde het es un resto cíclico de 3 a 7 miembros que contiene hasta 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre u oxígeno, donde dicho resto cíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

$R^{4'}$ y $R^{5'}$ son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son un átomo de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_4),

R^2 es un enlace directo o -alquileno (C_1-C_4), o

R^1 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un grupo cíclico de 6 a 8 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre u oxígeno, donde dicho grupo cíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

R^1-N-R^2-V puede formar un grupo cíclico de 4 a 7 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre u oxígeno, donde dicho grupo cíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

R^{14} es halógeno, -OH, =O, -alquilo (C_1-C_6), -alcoxi (C_1-C_4), $-NO_2$, -C(O)-OH, -CN, $-NH_2$, -C(O)-O-alquilo (C_1-C_4), -alquil (C_0-C_6)-SO_2-alquilo (C_1-C_4), -alquil (C_0-C_6)-SO_2-perfluoroalquilo (C_1-C_3), -alquil (C_0-C_6)-SO_2-$N(R^{18})$-R^{21}, -C(O)-NH-alquilo (C_1-C_6), -C(O)-N[alquilo (C_1-C_6)]$_2$, -NR^{18}-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_6), -C(O)-NH_2, -S-R^{18} o -NR^{18}-C(O)-NH-[alquilo (C_1-C_6)]$_2$,

donde R^{18} y R^{21} son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, -perfluoroalquilo (C_1-C_3) o alquilo (C_1-C_6),

V es 1) un resto cíclico de 3 a 7 miembros, que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre u oxígeno, donde dicho resto

ciclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

2) un arilo de 6 a 14 miembros, donde el arilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R14, o

3) un heterociclilo de 4 a 15 miembros, monocíclico o bicíclico, donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R14,

G es un enlace directo, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_mNR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}$, $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ o $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$,

n y m son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son los números enteros cero, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6,

M es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_8), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R14,

3) $-C(O)-N(R11)-R12$,

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

5) un arilo de 6 a 14 miembros, donde el arilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R14,

6) un heterociclilo de 4 a 15 miembros monocíclico o bicíclico, donde el heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R14,

7) -cicloalquilo (C_3-C_8), donde dicho cicloalquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R14, o

8) un resto cíclico de 3 a 7 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre u oxígeno, donde dicho resto cíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R14, donde R14 es como se ha definido anteriormente,

R3 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) halógeno,

3) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R13,

4) -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

5) fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R13,

6) -alquileno (C_0-C_4)-O-R19, donde R19 es

a) un átomo de hidrógeno

b) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R13,

c) $-CF_3$, o

d) $-CHF_2$,

7) $-NO_2$,

8) -CN,

9) $-SO_s-R^{11}$, donde s es 1 ó 2,

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, donde t es 1 ó 2,

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

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

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

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

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

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

17) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-alquilo (C_1-C_4),

18) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

19) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-O-alquilo (C_1-C_6),

20) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

21) -alquileno (C_0-C_4)-arilo (C_6-C_{14}), donde el arilo está mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R13,

22) -alquileno (C_0-C_4)-heterociclilo (C_4-C_{15}), donde el heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R13,

23) -alquileno (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8), donde el cicloalquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R13,

24) -alquileno (C_0-C_4)het, donde het está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R13,

25) -alquileno (C_0-C_4)-O-CH_2-perfluoroalquileno (C_1-C_3)-CH_2-O-alquilo (C_0-

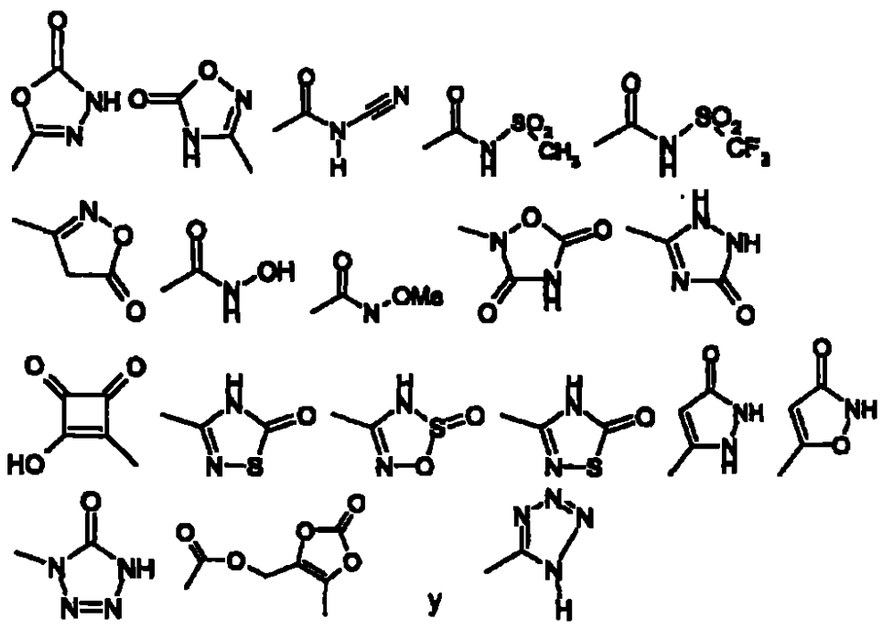
C_4),

26) $-SO_w-N(R^{11})-R^{13}$, donde w es 1 ó 2,

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

28) -alquileno (C_0-C_4)-$N(R^{11})-R^{13}$, o

29) un resto de la siguiente lista



donde Me es metilo o,

si dos restos -OR19 están unidos a átomos adyacentes, pueden formar junto con los átomos a los que están unidos un anillo de 5 ó 6 miembros que está sin sustituir o sustituido una, dos, tres o cuatro veces con R^{13},

R^{11} y R^{12} son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_8), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

3) -alquil (C_0-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_8),

4) $-SO_t-R^{10}$, donde t es 1 ó 2,

5) -alquil (C_0-C_8)-arilo (C_6-C_{14}), donde el alquilo y el arilo, independientemente entre sí, están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con R13,

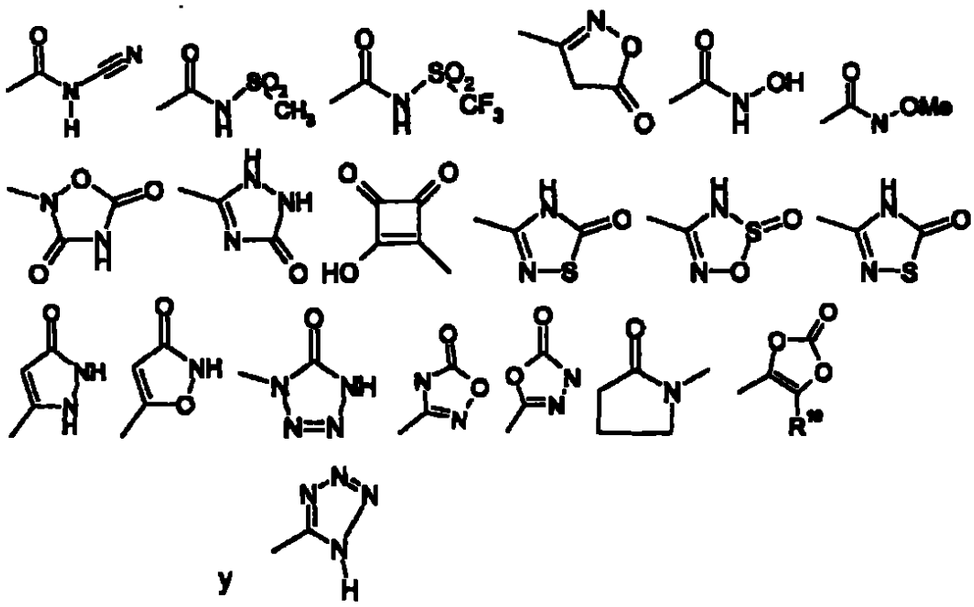
6) -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

7) $-O-R^{17}$, o

8) -alquil (C_0-C_8)-heterociclilo (C_4-C_{14}), donde el alquilo y el heterociclilo, independientemente entre sí, están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con R13, o

R11 y R12 *junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un* anillo heterocíclico monocíclico de 4 a 7 miembros que además del átomo de nitrógeno puede contener uno o dos heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno; donde dicho anillo heterocíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

R13 es halógeno, $-NO_2$, -CN, =O, -OH, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, - cicloalquilo (C_3-C_8), -alquileno (C_0-C_3)-$O-R^{10}$, $-Si-(CH_3)_3$, $-N(R^{10})-S(O)_u-R^{10}$, donde u es 1 ó 2, $-S-R^{10}$, $-SO_r-R^{10}$, donde r es 1 ó 2, $-S(O)_v-N(R^{10})-R^{20}$, donde v es 1 ó 2, $-C(O)-R^{10}$, -alquilo (C_1-C_8), -alcoxi (C_1-C_8), fenilo, fenil-oxi-, $-O-CF_3$, -alquil (C_0-C_4)-C(O)-O-C(R15,R16)-O-C(O)-R17, -alcoxi (C_1-C_4)-fenilo, -alquil (C_0-C_4)-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17, -perfluoroalquilo (C_1-C_3), -O-R15, $-NH-C(O)-NH-R^{10}$, $-NH-C(O)-O-R^{10}$, o un resto de la siguiente lista



donde Me es metilo,

R^{10} y R^{20} son, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_8), -alquil (C_0-C_4)-OH, -alquil (C_0-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4) o -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

R15 y R16 son, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_8), o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros que está sin sustituir o sustituido de una a tres veces con

R^{10}, y

R17 es -alquilo (C_1-C_8), -alquil (C_1-C_8)-OH, -alquil (C_1-C_8)-O-alquilo (C_1-C_8), -cicloalquilo (C_3-C_8), -alquil (C_1-C_8)-O-alquil (C_1-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_8), -alquil (C_0-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_8), donde dicho anillo cicloalquilo está sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces con -OH, -O-alquilo (C_1-C_4) o R^{10},

en todas sus formas estereoisoméricas y mezclas de las mismas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente tolerables.

2. Un compuesto de fórmula de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R^0 es 1) un arilo de 6 a 14 miembros monocíclico o bicíclico del grupo de fenilo, naftilo, bifenililo, antrilo o fluorenilo, donde el arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8,

2) un heterociclilo del grupo de bencimidazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, cinolinilo, cromanilo, indazolilo, indolilo, isocromanilo, isoindolilo, isoquinolinilo, fenilpiridilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridilo, piridoimidazolilo, piridopiridinilo, piridopirimidinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo o 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8, o

3) un heterociclilo, donde el heterociclilo se selecciona entre el grupo de acridinilo, azabencimidazolilo, azaespirodecanilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 4,5-dihidrooxazolinilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxolenilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, isotiazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, cetopiperazinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2-oxa-tiepanilo, 1,2-oxatiolanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo,

piridotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 1,4,5,6-tetrahidropiridazinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrazinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, 1,2-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 1,4-tiazinilo, 1,3-tiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tienilo, tietanilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tietanilo, tiomorfolinilo, tiofenolilo, tiofenilo, tiopiranilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo,

donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8, y

que además está sustituido con un heterociclilo seleccionado entre el grupo de acridinilo, azabencimidazolilo, azaespirodecanilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 4,5-dihidrooxazolinilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxolenilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, isotiazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, cetopiperazinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2-oxa-tiepanilo, 1,2-oxatiolanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 1,4,5,6-tetrahidropiridazinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrazinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, 1,2-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 1,4-tiazinilo, 1,3-tiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tienilo, tietanilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tietanilo,

tiomorfolinilo, tiofenolilo, tiofenilo, tiopiranilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo, donde heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8,

R8 es 1) halógeno,

2) $-NO_2$,

3) -CN,

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

5) -OH,

6) $-NH_2$,

7) $-O-CF_3$,

8) un arilo de 6 a 14 miembros monocíclico o bicíclico, donde el arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno o -O-alquilo (C_1-C_8),

9) -alquilo (C_1-C_8), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH_2, -OH o un resto metoxi,

10) -O-alquilo (C_1-C_8), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH_2, -OH o un resto metoxi,

11) $-SO_2CH_3$ o

12) $-SO_2-CF_3$,

con la condición de que R8 sea al menos un halógeno, $-C(O)-NH_2$ o un resto –O-alquilo (C_1-C_8), si R^0 es un arilo de 6 a 14 miembros monocíclico o bicíclico, donde el arilo es como se ha definido anteriormente,

la subestructura D es un resto seleccionado entre el grupo azetidina, azetina, azocano, azocano-2-ona, ciclobutilo, ciclooctano, ciclooctano, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, [1,4]diazocano, [1,2]diazocan-3-ona, [1,3]diazocan-2-ona, dioxazol, dioxazina, dioxol, 1,3-dioxoleno, 1,3-dioxolano, furano, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetopiperazina, morfolina, 1,2-oxa-tiepano, 1,2-oxatiolano, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, oxazol, [1,4]oxazocano, [1,3]oxazocan-2-ona, oxetano, oxocano, oxocan-2-ona, piperazina, piperidina, pirano, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona,

pirrolina, 5,6,7,8-tetrahidro-1H-azocin-2-ona, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidropiridina, tetrazina, tiadiazina, tiadiazol, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, 1,3-tiazol, tiazol, tiazolidina, tiazolina, tietano, tiocano, tiocano-1,1-dióxido, tiocano-1-óxido, tiocan-2-ona, tiomorfolina, tiofeno, tiopirano, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol y está sin sustituir o sustituido 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 veces con R3 o está sustituido 1 ó 2 veces con =O,

Q es un enlace directo, -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-NR^{10}-, -NR^{10}-C(O)-NR^{10}-, -NR^{10}-C(O)-, -SO_2-, -alquileno (C_1-C_8), -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-S-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-C(O)-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-SO_2-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-SO_2-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-CH(OH)-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-O-C(O)-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -alquileno (C_2-C_3)-O-alquileno (C_0-C_3), -alquileno (C_2-C_3)-S(O)-, -alquileno (C_2-C_3)-$S(O)_2$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-O-$(CH_2)_n$-, -alquileno (C_2-C_3)-$S(O)_2$-NH-(R^{10})-, -alquileno (C_2-C_3)-N(R^{10})- o -alquileno (C_0-C_3)-C(O)-O-,

donde R^{10} es como se define más adelante, y donde n y m son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son los números enteros cero, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, donde los restos alquileno que se forman con -$(CH_2)_m$- o -$(CH_2)_n$- están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos independientemente entre sí con halógeno, -NH_2 o -OH; o -cicloalquileno (C_3-C_8), donde el cicloalquileno está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, -NH_2 o -OH;

R^1 es un átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces con R13; -alquileno (C_1-C_3)-C(O)-NH-R^0, -alquileno (C_1-C_3)-C(O)-O-R15, un arilo del grupo de fenilo, naftilo, bifenililo, antrilo o fluorenilo, donde el arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8, donde R8 es como se ha definido anteriormente;

un heterociclilo de 4 a 15 miembros monocíclico o bicíclico, que es como se ha definido anteriormente;

-perfluoroalquileno (C_1-C_3), -alquileno (C_1-C_3)-S(O)-alquilo (C_1-C_4), -alquileno (C_1-C_3)-$S(O)_2$-alquilo (C_1-C_3), -alquileno (C_1-C_3)-$S(O)_2$-N($R^{4'}$)-$R^{5'}$, -alquileno (C_1-C_3)-O-alquilo (C_1-C_4), -alquileno (C_0-C_3)-cicloalquilo (C_3-C_8) o alquileno (C_0-C_3)-het, donde het es un resto seleccionado entre el grupo de azepina, azetidina, aziridina, azirina, 1,4-diazapano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, diaziridina, diaziridina, dioxazol, dioxazina, dioxol, 1,3-dioxoleno, 1,3-dioxolano, furano, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetopiperazina, morfolina, 1,4-oxazepano, 1,2-oxatiepano, 1,2-oxatiolano, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, oxazol, oxaziridina,

oxirano, piperazina, piperidina, pirano, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrazina, tetrazol, tiadiazina, tiadiazol, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, 1,3-tiazol, tiazol, tiazolidina, tiazolina, tienilo, tietano, tiomorfolina, tiopirano, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, donde het está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

$R^{4'}$ y $R^{5'}$ son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son un átomo de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_4),

R^2 es un enlace directo o -alquileno (C_1-C_4),

R^1 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un resto cíclico de 6 a 8 miembros seleccionado del grupo de azocano, azocan-2-ona, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, [1,4]diazocano, [1,2]diazocan-3-ona, [1,3]diazocan-3-ona, dioxazina, [1,4]dioxocano, dioxol, cetopiperazina, morfolina, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, oxocano, oxocan-2-ona, piperazina, piperidina, pirano, pirazina, piridazina, pirimidina o 5,6,7,8-tetrahidro-1H-azocin-2-ona, donde dicho grupo cíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

R^1-N-R^2-V puede formar un grupo cíclico de 4 a 7 miembros seleccionado entre el grupo de azepina, azetidina, dioxazol, dioxazina, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetopiperazina, morfolina, oxazol, piperazina, piperidina, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrazina, tetrazol, tiazol, tiadiazol, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, donde dicho grupo cíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

R14 es flúor, cloro, bromo, yodo, -OH, =O, -alquilo (C_1-C_8), -alcoxi (C_1-C_4), -NO_2, -C(O)-OH, -CN, -NH_2, -C(O)-O-alquilo (C_1-C_4), -alquil (C_0-C_8)-SO_2-alquilo (C_1-C_4), -alquil (C_0-C_8)-SO_2-perfluoroalquilo (C_1-C_3), -alquil (C_0-C_8)-SO_2-N(R^{18})-R^{21}, -C(O)-NH-alquilo (C_1-C_8), -C(O)-N-[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, -NR^{18}-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_8), -C(O)-NH_2, -S-R^{18} o -NR^{18}-C(O)-NH-[alquilo (C_1-C_8)]$_2$,

donde R^{18} y R^{21} son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, -perfluoroalquilo (C_1-C_3) o -alquilo (C_1-C_8),

V es 1) un arilo de 6 a 14 miembros monocíclico o bicíclico del grupo de fenilo, naftilo, bifenililo, antrilo o fluorenilo, donde el arilo está mono-, di- o trisustituido

independientemente entre sí con R14,

2) un heterociclilo del grupo de acridinilo, 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, azaindol (1H-pirrolopiridina), azabencimidazolilo, azaespirodecanilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 1,4-diazepano, 4,5-dihidrooxazolinilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxolenilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, isotiazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, cetopirazinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2-oxa-tiepanilo, 1,2-oxatiolanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrazinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, 1,2-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 1,4-tiazinilo, 1,3-tiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tienilo, tietanilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tietanilo, tiomorfolinilo, 1λ6-tiomorfolinilo, tiofenilo, tiopiranilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo,

donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

G es un enlace directo, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}$, $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$ o $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$,

n y m son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son los números

enteros cero, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6,

M es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_8), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

3) -C(O)-N(R11)-R12,

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

5) -arilo (C_6-C_{14}), donde el arilo es como se ha definido anteriormente y donde el arilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

6) -heterociclilo (C_4-C_{15}), donde el heterociclilo es como se ha definido anteriormente y está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14, o

7) -cicloalquilo (C_3-C_8), donde dicho cicloalquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

R3 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) halógeno,

3) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

4) -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

5) fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

6) -alquileno (C_0-C_4)-O-R19, donde R19 es

a) un átomo de hidrógeno

b) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

c) $-CF_3$, o

d) $-CHF_2$,

7) $-NO_2$,

8) -CN,

9) -SO_s-R^{11}, donde s es 1 ó 2,

10) -SO_t-$N(R^{11})$-R^{12}, donde t es 1 ó 2,

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

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

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

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

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

16) -S-R^{10},

17) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-alquilo (C_1-C_4),

18) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

19) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-O-alquilo (C_1-C_6),

20) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

21) -alquileno (C_0-C_4)-arilo (C_6-C_{14}), donde el arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

22) -alquileno (C_0-C_4)-heterociclilo (C_4-C_{15}), donde el heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

23) -alquileno (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8), donde el cicloalquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

24) alquileno (C_0-C_4)-het, donde het está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

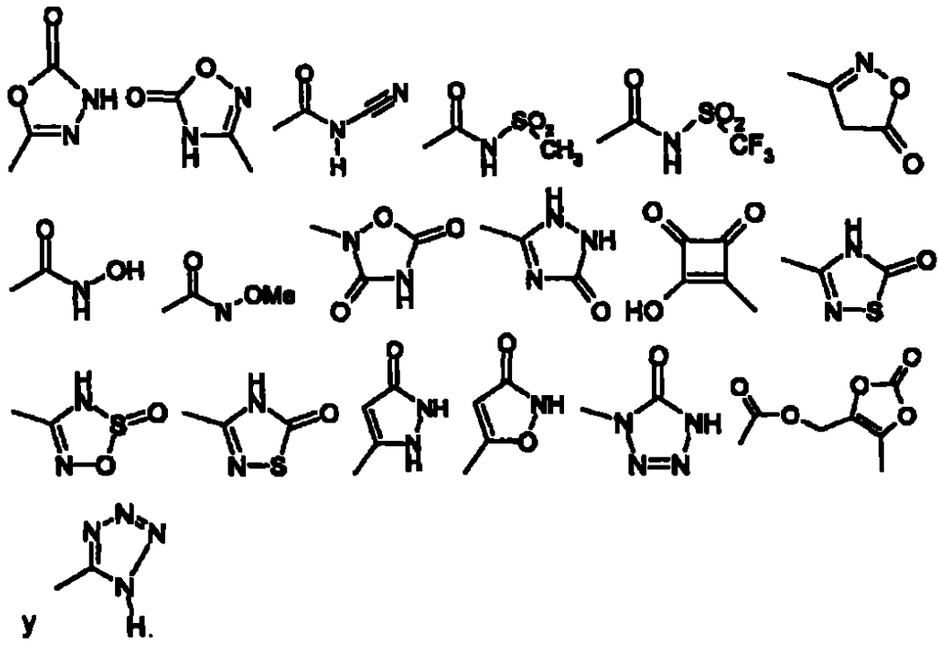
25) -alquileno (C_0-C_4)-O-CH_2-perfluoroalquileno (C_1-C_3)-CH_2-O-alquilo (C_0-C_4),

26) -SO_w-N(R^{11})-R^{13}, donde w es 1 ó 2,

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

28) -alquileno (C_0-C_4)-N(R^{11})-R^{13}, o

29) un resto de la siguiente lista



y

donde Me es metilo o,

si dos restos -OR19 están unidos a átomos adyacentes, pueden formar junto con los átomos a los que están unidos un anillo 1,3-dioxol o un anillo 2,3-dihidro-[1,4]dioxina, que está sustituido una, dos, tres o cuatro veces con R13,

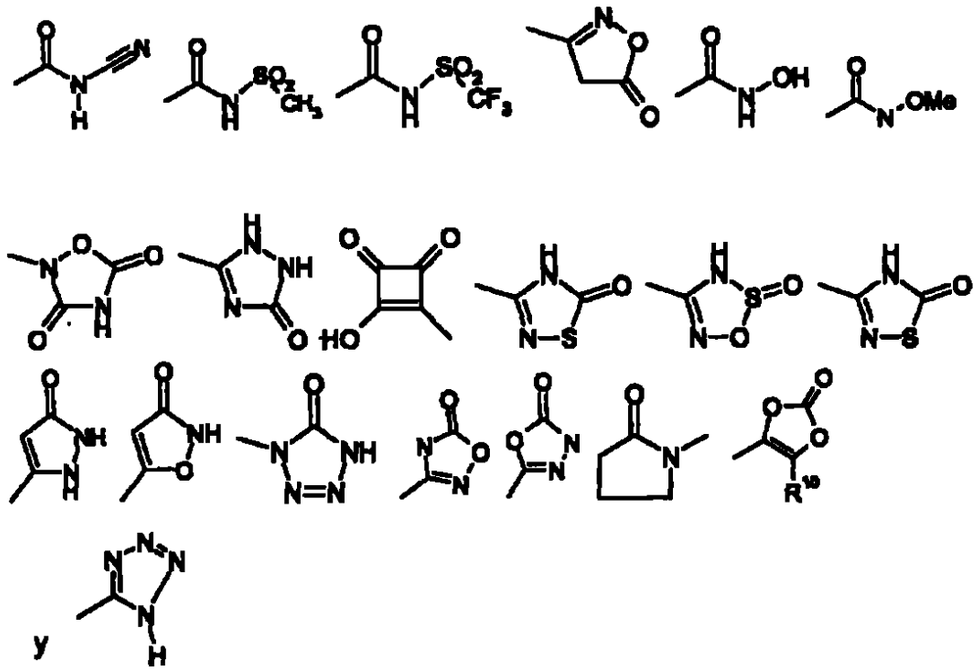
R11 y R12 son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son

1) un átomo de hidrógeno,
2) -alquilo (C_1-C_8), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,
3) -alquil (C_0-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_8),
4) -SO_t-R^{10}, donde t es 1 ó 2,
5) -alquil (C_0-C_8)-arilo (C_6-C_{14}), donde el alquilo y el arilo, independientemente entre sí, están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con R13,
6) -perfluoroalquilo (C_1-C_3),
7) -O-R^{17}, o
8) -alquil (C_0-C_8)-heterociclilo (C_4-C_{14}), donde el alquilo y el heterociclilo, independientemente entre sí, están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con R13, o

R11 y R12 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico del grupo de azepina, azetidina, dioxazol, dioxazina, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, imidazol, imidazolina,

imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetopiperazina, morfolina, [1,4]oxazepano, oxazol, piperazina, piperidina, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrazina, tetrazol, tiazol, tiadiazol, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, tiofeno, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, donde dicho anillo heterocíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

R13 es halógeno, $-NO_2$, -CN, =O, -OH, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})R^{20}$, -cicloalquilo (C_3-C_8), -alquileno (C_0-C_3)-$O-R^{10}$, $-Si-(CH_3)_3$, $-N(R^{10})-S(O)_u-R^{10}$, donde u es 1 ó 2, $-S-R^{10}$, $-SO_r-R^{10}$, donde r es 1 ó 2, $-S(O)_v-N(R^{10})-R^{20}$, donde v es 1 ó 2, $-C(O)-R^{10}$, -alquilo (C_1-C_8), -alcoxi (C_1-C_8), fenilo, fenil-oxi-, $-O-CF_3$, -alquil (C_0-C_4)-C(O)-O-C(R15,R16)-O-C(O)-R17, -alcoxi (C_1-C_4)-fenilo, -alquil (C_0-C_4)-C(O)-O-C(R15,R16)-O-C(O)-R17, -perfluoroalquilo (C_1-C_3), -O-R15, $-NH-C(O)-NH-R^{10}$, $-NH-C(O)-O-R^{10}$, o un resto de la siguiente lista



donde Me es metilo,

R^{10} y R^{20} son, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_8), -alquil (C_0-C_4)-OH, -alquil (C_0-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4) o -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

R15 y R16 son, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_8), ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, donde cada anillo está sin sustituir o sustituido de

una a tres veces con R^{10}, y

R17 es -alquilo (C_1-C_8), -alquil (C_1-C_8)-OH, -alquil (C_1-C_8)-O-alquilo (C_1-C_8), -alquil (C_1-C_8)-O-alquil (C_1-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_8), -alquil (C_0-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_8), donde dicho anillo cicloalquilo está sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces con -OH, -O-alquilo (C_1-C_4) o R^{10}.

3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, donde

R^0 es 1) un arilo de 6 a 14 miembros monocíclico o bicíclico del grupo de fenilo, naftilo, bifenilo, antrilo o fluorenilo, donde el arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8,

2) un heterocicilo del grupo de bencimidazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, cinolinilo, cromanilo, indazolilo, indolilo, isocromanilo, isoindolilo, isoquinolinilo, fenilpiridilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridilo, piridoimidazolilo, piridopiridinilo, piridopirimidinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo o 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, donde dicho heterocicilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8, o

3) un heterocicilo del grupo de azabencimidazolilo, bencimidazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, cromanilo, cinolinilo, 2-furilo, 3-furilo; imidazolilo, indolilo, indazolilo, isocromanilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridoimidazolilo, piridopiridinilo, piridopirimidinilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidinilo, pirrolilo; 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiazolilo, 2-tienilo o 3-tienilo, que además está sustituido con un heterocicilo seleccionado entre el grupo acridinilo, azabencimidazolilo, azaespirodecanilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 4,5-dihidrooxazolinilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxolenilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolilo, isotiazolidinilo, isotiazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo,

cetopiperazinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2-oxa-tiepanilo, 1,2-oxatiolanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrazinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, 1,2-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 1,4-tiazinilo, 1,3-tiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tienilo, tietanilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tietanilo, tiomorfolinilo, tiofenilo, tiopiranilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo,

donde el heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8,

R8 es
1. flúor, cloro o bromo,
2. $-NO_2$,
3. -CN,
4. $-C(O)-NH_2$,
5. -OH,
6. $-NH_2$,
7. $-OCF_3$,
8. un arilo de 6 a 14 miembros monocíclico o bicíclico, donde el arilo es como se ha definido anteriormente y está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno o -O-alquilo (C_1-C_6),
9. -alquilo (C_1-C_6), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH_2, -OH o un resto metoxi, o
10. -O-alquilo (C_1-C_6), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH_2, -OH o un resto metoxi,

11. $-SO_2CH_3$ o

12. $-SO_2CF_3$,

con la condición de que R8 sea al menos un halógeno, $-C(O)-NH_2$ o un resto -O-alquilo (C_1-C_6), si R0 es un arilo o un heterociclilo, que son como se han definido anteriormente,

la subestructura D es un resto seleccionado entre el grupo de piridilo, piridil-N-óxido, piridilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y está sin sustituir o sustituido 1, 2, 3 ó 4 veces con R3 o está sustituido 1 ó 2 veces con =O,

Q es un enlace directo, -alquileno (C_0-C_2)-$C(O)-NR^{10}$, $-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-$, $-NR^{10}-C(O)-$, $-SO_2-$, -alquileno (C_1-C_6),

R^1 es un átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces con R13; -alquileno (C_1-C_3)-$C(O)-NH-R^0$, -alquileno (C_1-C_3)-C(O)-O-R15, -perfluoroalquileno (C_1-C_3), -alquileno (C_1-C_3)-S(O)-alquilo (C_1-C_4), -alquileno (C_1-C_3)-$S(O)_2$-alquilo (C_1-C_3), -alquileno (C_1-C_3)-$S(O)_2-N(R^{4'})-R^{5'}$, -alquileno (C_1-C_3)-O-alquilo (C_1-C_4), -alquileno (C_0-C_3)-cicloalquilo (C_3-C_8), o -alquileno (C_0-C_3)-het, donde het es un resto seleccionado entre el grupo de azepina, azetidina, aziridina, azirina, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, diaziridina, diazirina, dioxazol, dioxazina, dioxol, 1,3-dioxoleno, 1,3-dioxolano, furano, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetopiperazina, morfolina, 1,2-oxatiepano, 1,2-oxatiolano, 1,4-oxazepano, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, oxazol, oxaziridina, oxirano, piperazina, piperidina, pirano, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrazina, tetrazol, tiadiazina, tiadiazol, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, 1,3-tiazol, tiazol, tiazolidina, tiazolina, tienilo, tietano, tiomorfolina, tiopirano, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, donde het está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

$R^{4'}$ y $R^{5'}$ son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son un átomo de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_4),

R^2 es un enlace directo o -alquileno (C_1-C_4), o

R^1-N-R^2-V forma un grupo cíclico de 4 a 7 miembros seleccionado entre el grupo de

azepina, azetidina, 1,4-diazepano, dioxazol, dioxazina, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetopiperazina, morfolina, 1,4-oxazepano, oxazol, piperazina, piperidina, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrazina, tetrazol, tiazol, tiadiazol, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, donde dicho grupo cíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

R14 es flúor, cloro, bromo, yodo, -OH, =O, -alquilo (C_1-C_8), -alcoxi (C_1-C_4), -NO_2, -C(O)-OH, -CN, -NH_2, -C(O)-O-alquilo (C_1-C_4), -alquil (C_0-C_8)-SO_2-alquilo (C_1-C_4), -alquil (C_0-C_8)-SO_2-perfluoroalquilo (C_1-C_3), -alquil (C_0-C_8)-SO_2-$N(R^{18})$-R^{21}, -C(O)-NH-alquilo (C_1-C_8), -C(O)-N-[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, -NR^{18}-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_8), -C(O)-NH_2, -S-R^{18} o -NR^{18}-C(O)-NH-[alquilo (C_1-C_8)]$_2$,

donde R^{18} y R^{21} son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, -perfluoroalquilo (C_1-C_3) o -alquilo (C_1-C_8).

V es 1) un resto het del grupo de azaindol (1H-pirrolopiridina), azepina, azetidina, aziridina, azirina, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, diaziridina, diazirina, dioxazol, dioxazina, dioxol, 1,3-dioxoleno, 1,3-dioxolano, furano, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetopiperazina, morfolina, 1,2-oxa-tiepano, 1,2-oxatiolano, 1,4-oxazepano, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, oxazol, oxaziridina, oxirano, piperazina, piperidina, pirano, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrazina, tetrazol, tiadiazina, tiadiazol, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, 1,3-tiazol, tiazol, tiazolidina, tiazolina, tienilo, tietano, tiomorfolina, tiopirano, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, que es como se ha definido anteriormente y donde het está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14, o

2) fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

G es un enlace directo, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-CH(OH)-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-, -$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-C(O)-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -(CH_2)-SO_2-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-$(CH_2)_n$, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-C(O)-

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

n y m son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son los números enteros cero, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6,

M es
1) un átomo de hidrógeno,
2) -alquilo (C_1-C_8), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,
3) -C(O)-N(R11)-R12,
4) -$(CH_2)_m$-NR^{10},
5) fenilo o naftilo, donde el fenilo o el naftilo están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos, independientemente entre sí, con R14,
6) heterociclilo, donde el heterociclilo es un resto del grupo que puede derivarse de azepano, azepina, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, imidazol, isotiazol, isoxazol, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetomorfolina, cetopiperazina, morfolina, oxazol, [1,4]-oxazepano, piperazina, piperazinona, piperidina, piperidinona, pirazina, piridazina, piridazinona, piridina, piridona, pirimidina, pirrolidina, pirrolidinona, tetrahidropirano, 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, tetrazina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, tiomorfolina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14, o
7) -cicloalquilo (C_3-C_8), donde dicho cicloalquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

R3 es
1) un átomo de hidrógeno,
2) halógeno,
3) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,
4) -perfluoroalquilo (C_1-C_3),
5) fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,
6) -alquileno (C_0-C_4)-O-R19, donde R19 es
   a) un átomo de hidrógeno
   b) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con

R13,

c) $-CF_3$, o

d) $-CHF_2$,

7) -CN,

8) -alquileno (C_0-C_4)-heterociclilo (C_4-C_{15}), donde el heterociclilo es como se ha definido anteriormente y está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

9) $-SO_s-R^{11}$, donde s es 1 ó 2,

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, donde t es 1 ó 2,

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

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

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

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

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

16) -alquileno (C_0-C_4)-het, donde het es como se ha definido anteriormente y está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

17) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-alquilo (C_1-C_4),

18) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

19) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-O-alquilo (C_1-C_6),

20) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

21) -alquileno (C_0-C_4)-arilo (C_6-C_{14}), donde el arilo es como se ha definido anteriormente y está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

22) -alquileno (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8), donde el cicloalquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

23) -alquileno (C_0-C_3)-O-CH_2-CF_2-CH_2-O-alquilo (C_0-C_3),

24) -alquileno (C_0-C_3)-O-CH_2-CF_2-CF_2-CH_2-O-alquilo (C_0-C_3),

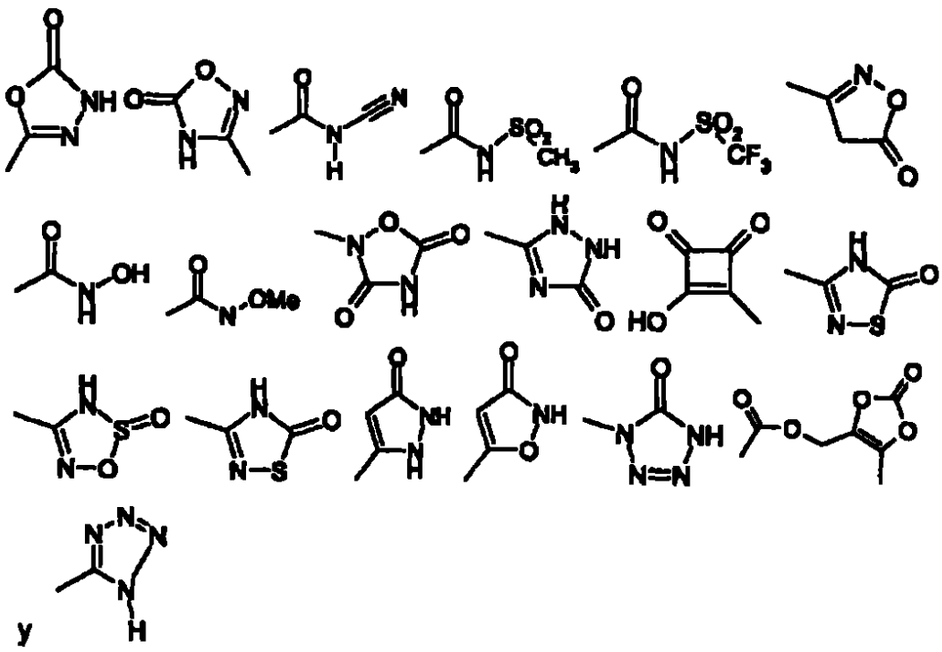
25) -alquileno (C_0-C_3)-O-CH_2-perfluoroalquileno (C_1-C_2)-CH_2-OH,

26) $-SO_w-N(R^{11})-R^{13}$, donde w es 1 ó 2,

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

28) -alquileno (C_0-C_4)-$N(R^{11})-R^{13}$, o

29) un resto de la siguiente lista



y

donde Me es metilo,

si dos restos -OR19 están unidos a átomos adyacentes pueden formar junto con los átomos a los que están unidos un anillo 1,3-dioxol o un anillo 2,3-dihidro-[1,4]dioxina que está sustituido una, dos, tres o cuatro veces con R13,

R11 y R12 son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_8), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

3) -alquil (C_0-C_8)-arilo (C_6-C_{14}), donde el arilo es como se ha definido anteriormente y donde el alquilo y el arilo están, independientemente entre sí, sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con R13,

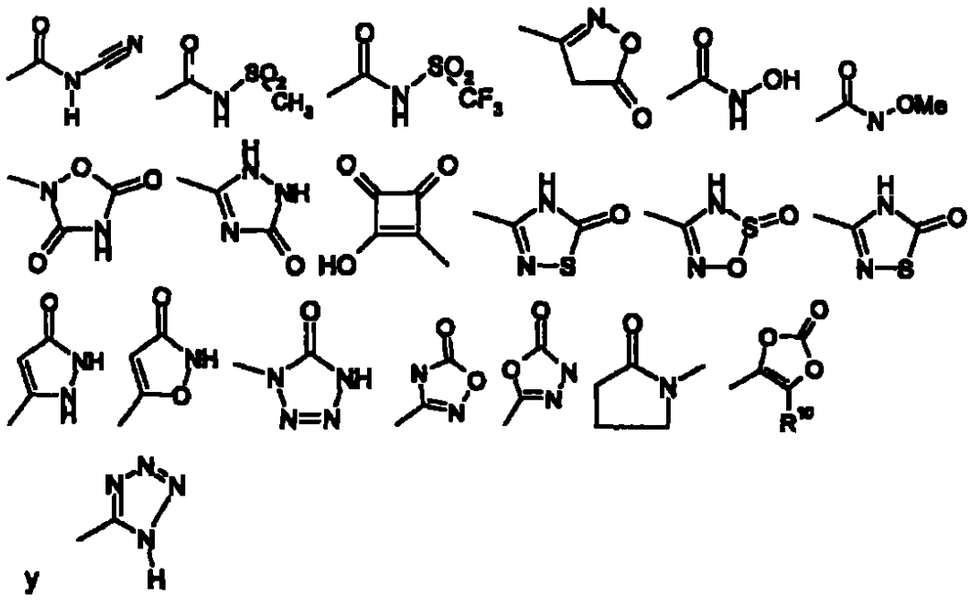
4) -O-R^{17}, o

5) -alquilo (C_0-C_8)-heterociclilo (C_4-C_{15}), donde el alquilo y el heterociclilo son como se han definido anteriormente y están, independientemente entre sí, sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con R13, o

R11 y R12 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo seleccionado entre el grupo de azepina, azetidina, 1,4-diazepano, dioxazol, dioxazina, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina,

cetopiperazina, morfolina, [1,4]-oxazepano, oxazol, piperazina, piperidina, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrazina, tetrazol, tiazol, tiadiazol, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, que está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

R13 es flúor, cloro, bromo, yodo, $-NO_2$, -CN, =O, -OH, $-CF_3$, $C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, -alquileno $(C_0-C_3)-O-R^{10}$, $-Si-(CH_3)_3$, $-N(R^{10})-S(O)_2-R^{10}$, $-S-R^{10}$, $-SO_2-R^{10}$, $-S(O)_2-N(R^{10})-R^{20}$, $-C(O)-R^{10}$, -alquilo (C_1-C_6), -alcoxi (C_1-C_6), fenilo, feniloxi-, $-O-CF_3$, -perfluoroalquilo (C_1-C_3), -alquil $(C_0-C_4)-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17$, -alcoxi (C_1-C_4)-fenilo, -alquil $(C_0-C_4)-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17$, $-O-R15$, $-NH-C(O)-NH-R^{10}$, $-NH-C(O)-O-R^{10}$, o un resto de la siguiente lista



donde Me es metilo,

R^{10} y R^{20} son, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_0-C_4)-OH, -alquil (C_0-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4) o -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

R15 y R16 son, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_6), o juntos forman un anillo del grupo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, donde cada anillo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces con R10, y

R17 es -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OH, -alquil (C_1-C_6)-O-alquilo (C_1-C_6),

-alquil (C_1-C_8)-O-alquil (C_1-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_8), -alquil (C_0-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_8), donde dicho anillo cicloalquilo está sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces con -OH, -O-alquilo (C_1-C_4) o R^{10}.

4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, donde

R0 es 1) fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8,

2) un heterociclilo del grupo de bencimidazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, cinolinilo, cromanilo, indazolilo, indolilo, isocromanilo, isoindolilo, isoquinolinilo, fenilpiridilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridilo, piridoimidazolilo, piridopiridinilo, piridopirimidinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo o 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8, o

3) un heterociclilo del grupo de piridilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, furilo, 2-furilo, 3-furilo; tienilo, 2-tienilo, 3-tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridazinilo y pirazinilo, donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8,

y además está sustituido con un resto seleccionado entre el grupo de piridilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, furilo, 2-furilo, 3-furilo; tienilo, 2-tienilo, 3-tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridazinilo y pirazinilo, donde dicho resto está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8

R8 es 1. F, Cl Br o I,

2. -C(O)-NH_2,

3. -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, -OH o un resto metoxi, o

4. -O-alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno o un resto metoxi,

con la condición de que R8 sea al menos un halógeno, -C(O)-NH_2 o un resto –O-

alquilo (C_1-C_6), si R0 es un arilo o un heterociclilo, que son como se han definido anteriormente,

la subestructura D es un resto seleccionado entre el grupo de piridilo, piridil-N-óxido, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y está sin sustituir o sustituido 1, 2, 3 ó 4 veces con R3 o está sustituido 1 ó 2 veces con =O,

Q es un enlace directo, -C(O)-; -SO_2- o -alquileno (C_1-C_6), -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-NR^{10}-,

R^1 es un átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_2), -alquileno (C_1-C_3)-C(O)-NH-R0, -perfluoroalquileno (C_1-C_3), -alquileno (C_1-C_3)-C(O)-O-R^{16}, -alquileno (C_1-C_3)-$S(O)_2$-alquilo (C_1-C_3) o -alquileno (C_1-C_3)-$S(O)_2$-$N(R^{4'})$-$R^{5'}$, donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son un átomo de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_4),

R^2 es un enlace directo o -alquileno (C_1-C_2),

R^1-N-R^2-V puede formar un grupo cíclico de 4 a 7 miembros del grupo de azetidina, azetidinona, piperidina, piperazina, piridina, pirimidina, pirrolidina, pirrolidinona, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazina, tetrazol, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, azepina, cetopiperazina, 1,4-oxazepano, oxazol, isoxazol, isoxazolidina, 2-isoxazolina, morfolina, tiazol, isotiazol, tiadiazol o tiomorfolina, donde dicho grupo cíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

R14 es flúor, cloro, -OH, =O, -alquilo (C_1-C_6), -C(O)-OH, -CN, -NH_2, -C(O)-O-alquilo (C_1-C_4), -C(O)-NH-alquilo (C_1-C_6), -C(O)-N-[alquilo (C_1-C_6)]$_2$, -C(O)-NH_2 o -$N(R^{15})$-R^{21},

donde R^{15} y R^{21} son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, -perfluoroalquilo (C_1-C_3) o -alquilo (C_1-C_4),

V es 1. un resto cíclico del grupo que contiene compuestos que se derivan de azaindol (1H-pirrolopiridina), aziridina, azirina, azetidina, azetidinona, 1,4-diazepano, pirrol, pirrolidina, piridonilo, imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, piridina, pirimidina, pirazina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, tetrazina, tetrazol, azepina, diazirina, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, piridazina, piperidina, piperazina, pirrolidinona, cetopiperazina, furano, pirano, dioxol, 1,4-oxazepano, oxazol, isoxazol, 2-isoxazolina, isoxazolidina, morfolina, oxirano, oxaziridina, 1,3-dioxoleno, 1,3-dioxolano, 1,2-

oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, oxaziridina, tiofeno, tiopirano, tietano, tiazol, isotiazol, isotiazolina, isotiazolidina, 1,2-oxatiolano, tiodiazol, tiopirano, 1,2-tiazina, 1,3-tiazol, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, tiadiazina o tiomorfolina,

donde dicho resto cíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14, o

2. fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14, o

G es un enlace directo, $-(CH_2)_m-$ o $-(CH_2)_m-NR^{10}-$,

m son los números enteros cero, 1, 2, 3 ó 4,

M es 1. un átomo de hidrógeno,

2. heterociclilo, donde el heterociclilo es un resto del grupo que puede derivarse de azepano, azepina, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, imidazol, isotiazol, isoxazol, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetomorfolina, cetopiperazina, morfolina, oxazol, [1,4]-oxazepano, piperazina, piperazinona, piperidina, piperidinona, pirazina, piridazina, piridazinona, piridina, piridona, pirimidina, pirrolidina, pirrolidinona, tetrahidropirano, 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, tetrazina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiomorfolina, tiofeno, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14, o

3. -alquilo (C_1-C_8), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

4. -cicloalquilo (C_3-C_8) o

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

R3 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) halógeno,

3) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

4) -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

5) fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

6) -alquileno (C_0-C_4)-O-R19, donde R19 es

a) un átomo de hidrógeno,

b) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

c) $-CF_3$, o

d) CHF_2,

7) -CN,

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

9) $-SO_s-R^{11}$, donde s es 1 ó 2,

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, donde t es 1 ó 2,

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

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

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

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

15) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-alquilo (C_1-C_4),

16) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

17) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-O-alquilo (C_1-C_6),

18) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

19) -alquileno (C_0-C_3)-O-CH_2-CF_2-CH_2-O-alquilo (C_0-C_3),

20) -alquileno (C_0-C_3)-O-CH_2-CF_2-CF_2-CH_2-O-alquilo (C_0-C_3),

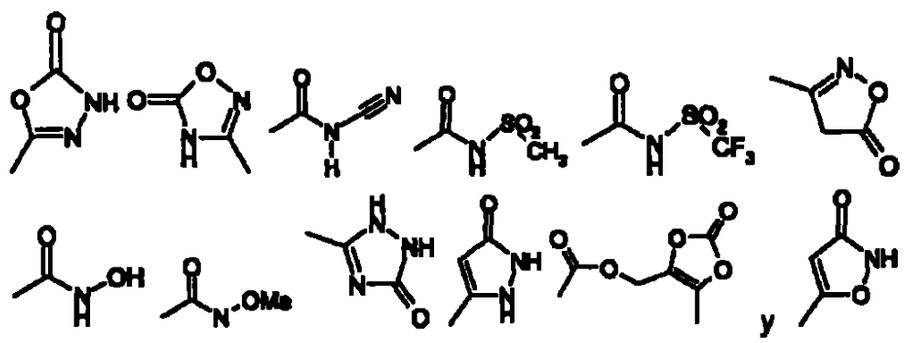
21) -alquileno (C_0-C_3)-O-CH_2-perfluoroalquilo (C_1-C_3)-CH_2-OH,

22) $-SO_w-N(R^{11})-R^{13}$, donde w es 1 ó 2,

23) -alquileno (C_0-C_4)-C(O)-N(R^{11})-R^{13},

24) -alquileno (C_0-C_4)-N(R^{11})-R^{13}, o

25) un resto de la siguiente lista



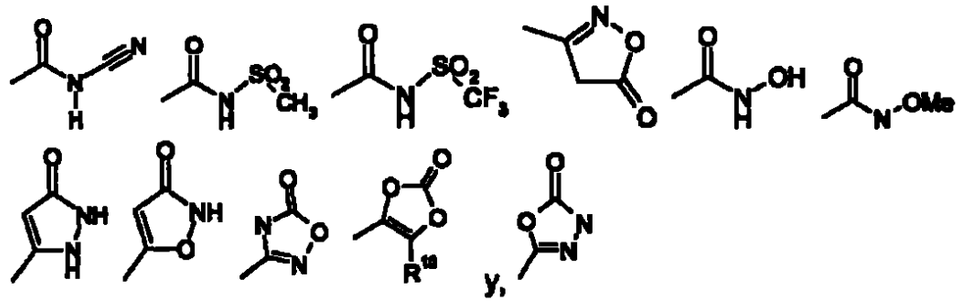
donde Me es metilo,

si dos restos -OR19 están unidos a átomos adyacentes pueden formar junto con los átomos a los que están unidos un anillo 1,3-dioxol o un anillo 2,3-dihidro-[1,4]dioxina, que está sustituido una, dos, tres o cuatro veces con R13,

R^{11} y R^{12} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo seleccionado entre el grupo de azepina, azetidina, 1,4-diazepano, dioxazol,

dioxazina, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetopiperazina, morfolina, [1,4]-oxazepano, oxazol, piperazina, piperidina, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrazina, tetrazol, tiazol, tiadiazol, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, tiofeno, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, donde dicho anillo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

R13 es flúor, cloro, $-NO_2$, -CN, =O, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, -alquileno (C_0-C_3)-$O-R^{10}$, $-Si-(CH_3)_3$, $-N(R^{10})-S(O)_2-R^{10}$, $-S-R^{10}$, $-SO_2-R^{10}$, $-S(O)_2-N(R^{10})-R^{20}$, $-C(O)-R^{10}$, -alquilo (C_1-C_8), -alcoxi (C_1-C_8), fenilo, feniloxi, $-O-CF_3$, -perfluoroalquilo (C_1-C_3), $-NH-C(O)-NH-R^{10}$, -alquil (C_0-C_4)-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17, -alcoxi (C_1-C_4)-fenilo, -alquil (C_0-C_4)-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17, -O-R15, $-NH-C(O)-O-R^{10}$, o un resto de la siguiente lista



y,

donde Me es metilo,

R^{10} y R^{20} son, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_8), -alquil (C_0-C_4)-OH, -alquil (C_0-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4) o -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

R15 y R16 son, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_8) o juntos forman un anillo del grupo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, donde cada anillo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces con R^{10} y

R17 es -alquilo (C_1-C_8), -alquil (C_1-C_8)-OH, -alquil (C_1-C_8)-O-alquilo (C_1-C_8), -alquil (C_1-C_8)-O-alquil (C_1-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_8), -alquil (C_0-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_8), donde dicho anillo cicloalquilo está sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces con -OH, -O-alquil (C_1-C_4) o R^{10}.

5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, donde

R0 es 1) fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido

independientemente entre sí con R8,

2) un heterociclilo seleccionado entre el grupo de indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, 1,3-benzodioxolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cromanilo, isocromanilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, piridoimidazolilo, piridopiridinilo, piridopirimidinilo, piridilo, purinilo y pteridinilo,

donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8,

3) un heterociclilo del grupo de piridilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, furilo, 2-furilo, 3-furilo; tienilo, 2-tienilo, 3-tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridazinilo y pirazinilo, donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8,

y además está sustituido con un resto seleccionado entre el grupo de piridilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, furilo, 2-furilo, 3-furilo; tienilo, 2-tienilo, 3-tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridazinilo y pirazinilo, donde dicho resto está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8

R8 es 1. F, Cl, Br, I,

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

3. -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, -OH o un resto metoxi, o

4. -O-alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno o un resto metoxi,

con la condición de que R8 sea al menos un halógeno, $-C(O)-NH_2$ o un resto -O-alquilo (C_1-C_8), si R0 es un arilo o un heterociclilo, que son como se han definido anteriormente,

la subestructura D es un resto seleccionado entre el grupo de piridilo, piridil-N-óxido, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y está sin sustituir o sustituido 1, 2, 3 ó 4 veces con R^3 o está sustituido 1 ó 2 veces con =O,

Q es un enlace directo, -C(O)-; $-SO_2-$, -alquileno (C_1-C_6) o -alquileno (C_0-C_2)-

C(O)-NR^{10},

R^1 es un átomo de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_2),

R^2 es un enlace directo o -alquileno (C_1-C_2), o

R^1-N-R^2-V puede formar un grupo cíclico de 4 a 7 miembros del grupo de piperidina, piperazina, piridina, pirimidina, pirrolidina, pirrolidinona, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazina, tetrazol, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, azepina, cetopiperazina, oxazol, isoxazol, isoxazolidina, 2-isoxazolina, morfolina, tiazol, isotiazol, tiadiazol o tiomorfolina, donde dicho grupo cíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

R14 es flúor, cloro, =O, -alquilo (C_1-C_4) o -NH_2,

V es 1. un resto cíclico del grupo que contiene compuestos que se derivan de azaindolilo (1H-pirrolopiridilo), azetidina, azepina, aziridina, azirina, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, diazirina, 1,3-dioxolano, dioxazol, furano, imidazol, isoquinolina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, 2-isoxazolina, isoxazolidina, cetopiperazina, morfolina, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, oxazol, 1,2-oxatiolano, piperidina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piperazina, piridina, piridona, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, quinazolina, quinolina, tetrazina, tetrazol, tiadiazina, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, 1,3-tiazol, tietano, tiomorfolina, tiofeno, tiopirano, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol,

donde dicho resto cíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14, o

2. fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

G es un enlace directo, -$(CH_2)_m$- o -$(CH_2)_m$-NR^{10}-,

m son los números enteros cero, 1, 2, 3 ó 4,

M es 1. un átomo de hidrógeno,

2. heterociclilo, donde el heterociclilo es un resto del grupo que puede derivarse de 1,4-diazepano, cetomorfolina, tiofeno, piridazona, piperidina, piperazina, piridina, pirimidina, pirrolidina, pirrolidinona, piridonilo, imidazol, piridazina, pirazina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazina, tetrazol, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, azepina, cetopiperazina, oxazol, isoxazol, isoxazolidina, 2-isoxazolina, morfolina, tiazol, isotiazol, tetrahidropirano, 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo,

tiadiazol o tiomorfolina, donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

3. -alquilo (C_1-C_6), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14, o

4. -cicloalquilo (C_3-C_8),

R3 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) halógeno,

3) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

4) -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

5) fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

6) -alquileno (C_0-C_4)-O-R19, donde R19 es

a) un átomo de hidrógeno,

b) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

c) $-CF_3$, o

d) CHF_2,

7) -CN,

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

9) $-SO_s-R^{11}$, donde s es 1 ó 2,

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, donde t es 1 ó 2,

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

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

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

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

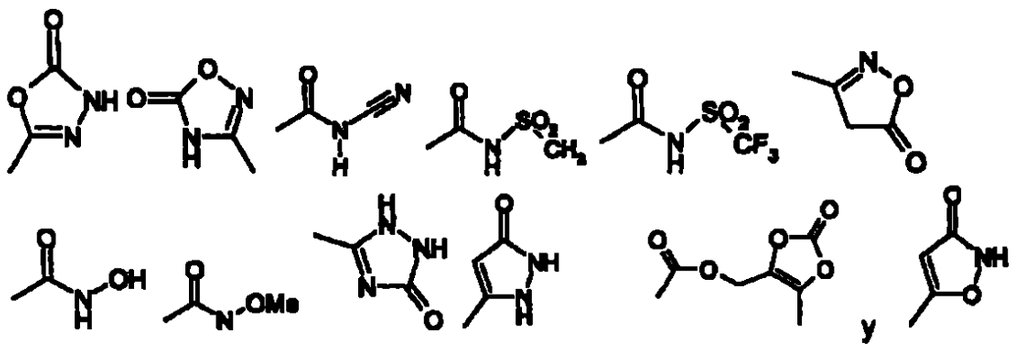
15) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-alquilo (C_1-C_4),

16) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

17) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-O-alquilo (C_1-C_6),

18) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17, o

19) un resto de la siguiente lista



y

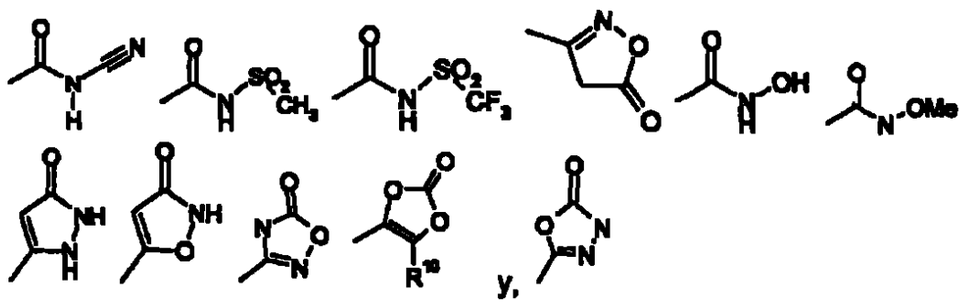
donde Me es metilo,

R11 y R12 son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son

1) un átomo de hidrógeno,
2) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,
3) -alquil (C_0-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_6),
4) -O-R^{17}, o
5) -alquil (C_0-C_6)-heterociclilo (C_4-C_{15}), donde el alquilo y el heterociclilo, independientemente entre sí, están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con R13 y donde el heterociclilo se selecciona entre el grupo de azetidina, ciclopropilo, ciclobutilo, 4,5-dihidro-oxazol, imidazolidina, morfolina, (1,4)-oxazepano, oxazolidina, piperidina, piperazina, pirrolidina, tetrahidrotiofeno, tiazolidina o tiomorfolina, o

R11 y R12 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que se selecciona entre el grupo de azetidina, ciclopropilo, ciclobutilo, 4,5-dihidrooxazol, imidazolidina, morfolina, (1,4)-oxazepano, oxazolidina, piperidina, piperazina, pirrolidina, tetrahidrotiofeno, tiazolidina o tiomorfolina,

R13 es flúor, -CN, =O, -OH, -CF_3, -C(O)-O-R^{10}, -C(O)-N(R^{10})-R^{20}, -N(R^{10})-R^{20}, -cicloalquilo (C_3-C_6), -alquileno (C_0-C_3)-O-R^{10}, -Si-(CH_3)$_3$, -S-R^{10}, -SO_2-R^{10}, -perfluoroalquilo (C_1-C_3) o un resto de la siguiente lista



y,

donde Me es metilo,

R^{10} y R^{20} son, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4) o -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

R^{15} y R^{16} son, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4) o juntos forman un anillo del grupo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, donde cada anillo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces con R^{10}, y

R17 es -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OH, -alquil (C_1-C_6)-O-alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-O-alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_6), -alquil (C_0-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_6), donde dicho anillo cicloalquilo está sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces con -OH, -O-alquilo (C_1-C_4) o R^{10}.

6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, donde

R0 es 1. fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono- o disustituido independientemente entre sí con R8,

2. piridilo o benzotiofenilo, donde el piridilo y el benzotiofenilo están sin sustituir o mono- o disustituidos independientemente entre sí con R8, o

3. un heterociclilo del grupo de tienilo, tiadiazolilo, isoxazolilo y tiazolilo, donde dicho heterociclilo está sustituido con un resto seleccionado entre el grupo de tienilo, 2-tienilo y 3-tienilo, donde dicho resto está sin sustituir o mono- o disustituido independientemente entre sí con R8,

R8 es F, Cl, Br, -O-CH_3 o -C(O)-NH_2,

la subestructura D es un resto seleccionado entre el grupo de piridilo, piridil-N-óxido, pirrolilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo y está sin sustituir o sustituido 1, 2, 3 ó 4 veces con R3 o está sustituido 1 ó 2 veces con =O,

Q es un enlace directo, -C(O)-; -SO_2-, -CH_2-C(O)-NH-, metileno o etileno,

R^1 es un átomo de hidrógeno,

R^2 es un enlace directo o metileno,

R^1-N-R^2-V puede formar un grupo cíclico de 4 a 7 miembros del grupo de azetidina,

pirrolidina, piperidina y piperazina,

R14 es flúor, cloro, =O, metilo, etilo o $-NH_2$,

V es 1. un resto del grupo que contiene los compuestos que se derivan de azaindolilo (1H-pirrolopiridilo), azetidina, 1,4-diazepano, isoxazol, isoquinolina, piperazina, piperidina, pirazina, piridazina, pirimidina, pirrolidina, quinazolina, quinolina o tetrahidropirano,

donde dicho resto cíclico está sin sustituir o mono- o disustituido independientemente entre sí con R14, o

2. fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono- o disustituido independientemente entre sí con R14,

G es un enlace directo, $-(CH_2)_m-$, $-C(O)-$ o $-(CH_2)_m-NR^{10}-$,

m son los números enteros cero, 1 ó 2,

M es un átomo de hidrógeno, alquilo (C_2-C_4), azepanilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, imidazolilo, cetomorfolinilo, morfolinilo, [1,4]oxazepanilo, piperidinilo, piperidonilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolidinilo, 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo o tetrahidropiranilo, donde los restos están sin sustituir o mono- o disustituidos independientemente entre sí con R14

R3 es 1) *un átomo de hidrógeno,*

2) flúor, cloro,

3) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

4) -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

5) fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

6) -alquileno (C_0-C_2)-O-R19, donde R19 es

a) un átomo de hidrógeno,

b) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

c) $-CF_3$, o

d) $-CHF_2$,

7) -CN,

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

9) $-SO_s-R^{11}$, donde s es 1 ó 2,

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, donde t es 1 ó 2,

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

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

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

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

15) -alquileno (C_0-C_4)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-C(O)-alquilo (C_1-C_4),

16) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

17) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-O-alquilo (C_1-C_6) o

18) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

R11 y R12 son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

3) -alquil (C_0-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_6),

4) -O-R^{17}, o

5) -alquil (C_0-C_6)-heterociclilo, donde el alquilo y el heterociclilo, independientemente entre sí, están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos independientemente entre sí con R13 y donde el heterociclilo se selecciona entre el grupo de azetidina, imidazolidina, morfolina, (1,4)-oxazepano o pirrolidina o

R11 y R12 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo que se selecciona entre el grupo de azetidina, imidazolidina, morfolina, (1,4)-oxazepano, piperazina, piperidina, pirrolidina o tiomorfolina,

R13 es flúor, -CN, =O, -OH, -CF_3, -C(O)-O-R^{10}, -C(O)-N(R^{10})-R^{20}, -N(R^{10})-R^{20}, -cicloalquilo (C_3-C_6), -alquileno (C_0-C_3)-O-R^{10}, -Si-(CH_3)$_3$, -S-R^{10}, -SO_2-R^{10}, -SO_2-NH o -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

R^{10} y R^{20} son, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4) o -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

R^{15} y R^{16} son, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4) o juntos forman un anillo del grupo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, donde cada anillo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces con R^{10}, y

R17 es -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OH, -alquil (C_1-C_6)-O-alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-O-alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_6), -alquil (C_0-C_6)-O-cicloalquilo (C_3-C_6), donde dicho anillo cicloalquilo está sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces con -OH, -O-alquilo (C_1-C_4) o R^{10}.

7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, donde

R0 es 1. piridilo o benzotiofenilo, donde el piridilo y el benzotiofenilo están sin sustituir o mono- o disustituidos independientemente entre sí con R8, o

2. un heterociclilo del grupo tienilo, tiadiazolilo, isoxazolilo y tiazolilo, donde dicho heterociclilo está sustituido con un resto seleccionado entre el grupo de tienilo, 2-tienilo y 3-tienilo, donde dicho resto está sin sustituir o mono- o disustituido independientemente entre sí con R8,

R8 es F, Cl, Br, -O-CH_3 o –C(O)-NH_2,

la subestructura D es piridilo y está sin sustituir o sustituido 1, 2, 3 ó 4 veces con R3 o está sustituido 1 ó 2 veces con =O,

Q es -CH_2-C(O)-NH- o metileno,

R^1 es un átomo de hidrógeno,

R^2 es un enlace directo,

R14 es flúor, cloro, =O, metilo, etilo o –NH_2,

V es piperidina, donde piperidina está sin sustituir o mono- o disustituida independientemente entre sí con R14, o

G es un enlace directo,

M es un átomo de hidrógeno, -alquilo (C_2-C_4), isopropilo o piridilo, donde los restos están sin sustituir o mono- o disustituidos independientemente entre sí con R14,

R3 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) flúor, cloro,

3) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

4) -alquileno (C_0-C_2)-O-R19, donde R19 es

a) un átomo de hidrógeno,

b) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

5) -alquileno (C_0-C_4)-C(O)-O-R^{11}, o

6) -alquileno (C_0-C_4)-C(O)-N(R^{11})-R^{12},

R11 y R12 son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13, o

R11 y R12 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo que se selecciona entre el grupo de azetidina, imidazolidina, morfolina,

(1,4)-oxazepano, piperazina, piperidina, pirrolidina o tiomorfolina,

R13 es flúor, =O, -OH, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$ o -alquileno (C_0-C_3)-O-R^{10},

R^{10} y R^{20} son *independientemente entre sí*, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4) o -perfluoroalquilo (C_1-C_3).

8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 7, donde el compuesto de fórmula I es

(1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico,

Éster metílico del ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-2-(1-isopropil-piperidin-4-ilcarbamoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxílico,

Ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-2-(1-isopropil-piperidin-4-ilcarbamoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxílico,

5-amida 2-[(1-isopropil-piperidin-4-il)-amida] del ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2,5-dicarboxílico,

(1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxílico,

Ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-2-(1-isopropil-piperidin-4-ilcarbamoil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-5-carboxílico,

(1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxílico,

Éster metílico del ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-ilcarbamoil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-5-carboxílico,

Ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-ilcarbamoil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-5-carboxílico,

(1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico,

(1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-5-(2-hidroxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico,

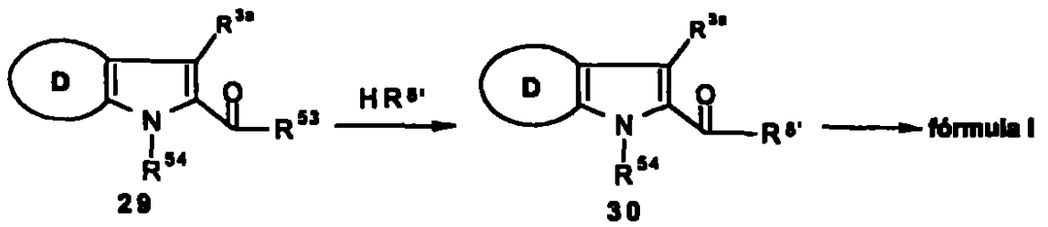
(1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 1-[(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-metil]-5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico,

(1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 1-[(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-metil]-5-(2-hidroxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico,

(1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 1-(6-cloro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico, o

(1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 1-(6-cloro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-5-(2-hidroxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico.

9. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende condensar un compuesto de la fórmula **29** con un compuesto de la fórmula $HR^{6'}$ para dar un compuesto de la fórmula **30** y, opcionalmente, convertir el compuesto de la fórmula **30** en un compuesto de la fórmula I,



29 30

en donde el resto $R^{6'}$ tiene el significado de $-N(R^1)-R^2-V-G-M$ según se indica en las reivindicaciones 1 a 8, pero en que en los grupos funcionales $R^{6'}$ también puede estar presente en forma de grupos que se transforman subsiguientemente en los grupos funcionales finales presentes en $-N(R^1)-R^2-V-G-M$, y en que el resto R^{54} significa el grupo $-Q-R^0$ o puede significar un grupo que se transforma subsiguientemente en el grupo $-Q-R^0$, y en que el grupo $-C(O)-R^{53}$ puede ser un grupo ácido carboxílico o sus derivados, y en que los grupos R^{3a} en las fórmulas **29** y **30** tienen las definiciones correspondientes de R^3 en la fórmula I según se define en las reivindicaciones 1 a 8 o grupos funcionales en ellas también pueden estar presentes en forma protegida o en forma de grupos precursores.

10. Una preparación farmacéutica, que comprende al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 8 en todas sus formas estereoisoméricas y mezclas de las mismas en cualquier relación y/o sus sales fisiológicamente tolerables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. El uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 8 en todas sus formas estereoisoméricas y mezclas de las mismas en cualquier relación y/o sus sales fisiológicamente tolerables para la producción de productos farmacéuticos para la inhibición del factor Xa y/o el factor VIIa o para influir sobre la coagulación sanguínea o la fibrinolisis.

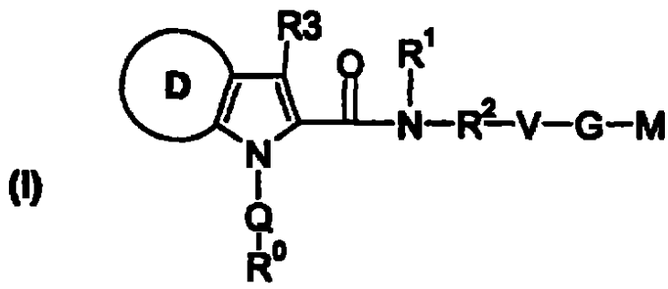
12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11 para una formación anormal de trombos, infarto de miocardio agudo, trastornos cardiovasculares, angina inestable, tromboembolia, cierre de vasos agudo asociado con una terapia trombolítica o angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), ataques isquémicos

transitorios, apoplejía, claudicación intermitente, injerto de bypass de las arterias coronarias o periféricas, estrechamiento del lumen de vasos, reestenosis después de una angioplastia coronaria o venosa, mantenimiento de la patencia de acceso vascular en pacientes con hemodiálisis a largo plazo, formación patológica de trombos que tiene lugar en las venas de las extremidades inferiores después de una cirugía abdominal, de rodilla o de cadera, riesgo de tromboembolia pulmonar, coagulopatía intravascular sistémica diseminada que se produce en sistemas vasculares durante el choque séptico, ciertas infecciones víricas o cáncer, o para reducir una respuesta inflamatoria, fibrinolisis, o tratamiento de la enfermedad cardiaca coronaria, infarto de miocardio, angina de pecho, reestenosis vascular, por ejemplo reestenosis posterior a una angioplastia tal como PTCA, síndrome de distrés respiratorio en adultos, insuficiencia de múltiples órganos, trastorno de coagulación intravascular diseminada, y trombosis de venas profundas y de venas proximales, que pueden producirse después de una cirugía.

Resumen

DERIVADOS DE AZAINDOL COMO INHIBIDORES DEL FACTOR Xa

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I),

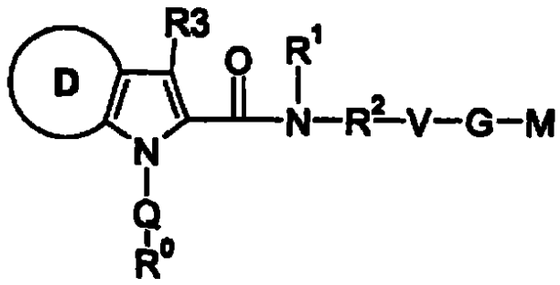


(I)

en la que R^0, R^1, R^2, R^3, Q, V, G y M tienen los significados indicados en las reivindicaciones. Los compuestos de la fórmula (I) son compuestos farmacológicamente activos valiosos. Muestran un fuerte efecto antitrombótico y son adecuados, por ejemplo, para la terapia y profilaxis de trastornos cardiovasculares tales como enfermedades tromboembólicas o reestenosis. Son inhibidores reversibles de las enzimas de la coagulación sanguínea factor Xa (FXa) y/o factor VIIa (FVIIa) y, en general, pueden aplicarse en situaciones en las que está presente una actividad indeseada del factor Xa y/o del factor VIIa o en situaciones para cuya curación o prevención se desea la inhibición del factor Xa y/o del factor VIIa. Además, la invención se refiere a procesos para la preparación de compuestos de la fórmula (I), a su uso, en particular como ingredientes activos en productos farmacéuticos, y a preparaciones farmacéuticas que los contienen.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I,

(I) 

, en la que

R^0 es 1)un arilo de 6 a 14 miembros monocíclico o bicíclico, donde el arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8,

2)un heterocicilo de 4 a 15 miembros monocíclico o bicíclico del grupo de bencimidazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, cinolinilo, cromanilo, indazolilo, indolilo, isocromanilo, isoindolilo, isoquinolinilo, fenilpiridilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridilo, piridoimidazolilo, piridopiridinilo, piridopirimidinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo o 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, donde dicho heterocicilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8, o

3)un heterocicilo de 4 a 15 miembros monocíclico o bicíclico, que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre u oxígeno,

donde dicho heterocicilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8, y que está adicionalmente sustituido con un heterocicilo de 4 a 15 miembros monocíclico o bicíclico, que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre u oxígeno,

donde el heterocicilo está sin sustituir, mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8,

R8 es
1) halógeno,
2) $-NO_2$,
3) -CN,
4) $-C(O)-NH_2$,
5) -OH,
6) $-NH_2$,

7) -O-CF_3,

8)un arilo de 6 a 14 miembros monocíclico o bicíclico, donde el arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno o -O-alquilo (C_1-C_8),

9)alquilo (C_1-C_8), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH_2, -OH o un resto metoxi,

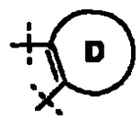
10) -O-alquilo (C_1-C_8), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH_2, -OH o un resto metoxi,

11) -SO_2CH_3 o

12) -SO_2-CF_3,

con la condición de que R8 sea al menos un halógeno, -C(O)-NH_2 o un resto -O-alquilo (C_1-C_8), si R^0 es un arilo de 6 a 14 miembros monocíclico o bicíclico,

la subestructura



en la fórmula I es

un grupo cíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático de 4 a 8 miembros que contiene cero, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre u oxígeno y está sin sustituir o sustituido 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 veces con R3 o sustituido 1 ó 2 veces con =O, con la condición de que dicho grupo cíclico no sea un resto fenilo,

Q es un enlace directo, -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-NR^{10}-, -NR^{10}-C(O)-NR^{10}-, -NR^{10}-C(O)-, -SO_2-, alquileno (C_1-C_8), -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-S-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-C(O)-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-SO_2-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-SO_2-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-CH(OH)-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-O-C(O)-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -alquileno (C_2-C_3)-O-alquileno (C_0-C_3), -alquileno (C_2-C_3)-S(O)-, -alquileno (C_2-C_3)-$S(O)_2$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-O-$(CH_2)_n$-, -alquileno (C_2-C_3)-$S(O)_2$-NH-(R^{10})-, -alquileno (C_2-C_3)-N(R^{10})- o -alquileno (C_0-C_3)-C(O)-O-$(CH_2)_m$-,

donde R^{10} es como se define a continuación, y donde n y m son independientemente entre sí, iguales o diferentes y son los números enteros cero, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, donde los restos alquileno que se forman por -$(CH_2)_m$- o -$(CH_2)_n$- están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos independientemente entre sí con halógeno, -NH_2 o -OH; o -cicloalquileno (C_3-C_8), donde el cicloalquileno está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, -NH_2 o -OH;

R^1 es un átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o

sustituido de una a tres veces con R13; -alquileno (C_1-C_3)-C(O)-NH-R^0, -alquileno (C_1-C_3)-C(O)-O-R^{10}, un arilo de 6 a 14 miembros monocíclico o bicíclico, donde el arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8, donde R8 es como se ha definido anteriormente; un heterociclilo de 4 a 15 miembros monocíclico o bicíclico que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre u oxígeno; -perfluoroalquileno (C_1-C_3), -alquileno (C_1-C_3)-S(O)-alquilo (C_1-C_4), -alquileno (C_1-C_3)-$S(O)_2$-alquilo (C_1-C_3), -alquileno (C_1-C_3)-$S(O)_2$-N($R^{4'}$)-$R^{5'}$, -alquileno (C_1-C_3)-O-alquilo (C_1-C_4), -alquileno (C_0-C_3)-cicloalquilo (C_3-C_8) o alquileno (C_0-C_3)-het, donde het es un resto cíclico de 3 a 7 miembros que contiene hasta 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre u oxígeno, donde dicho resto cíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

$R^{4'}$ y $R^{5'}$ son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son un átomo de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_4),

R^2 es un enlace directo o -alquileno (C_1-C_4), o

R^1 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un grupo cíclico de 6 a 8 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre u oxígeno, donde dicho grupo cíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

R^1-N-R^2-V puede formar un grupo cíclico de 4 a 7 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre u oxígeno, donde dicho grupo cíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

R^{14} es halógeno, -OH, =O, -alquilo (C_1-C_8), -alcoxi (C_1-C_4), $-NO_2$, -C(O)-OH, -CN, $-NH_2$, -C(O)-O-alquilo (C_1-C_4), -alquil (C_0-C_8)-SO_2-alquilo (C_1-C_4), -alquil (C_0-C_8)-SO_2-perfluoroalquilo (C_1-C_3), -alquil (C_0-C_8)-SO_2-N(R^{18})-R^{21}, -C(O)-NH-alquilo (C_1-C_8), -C(O)-N[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, -NR^{18}-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_8), -C(O)-NH_2, -S-R^{18} o -NR^{18}-C(O)-NH-[alquilo (C_1-C_8)]$_2$,

donde R^{18} y R^{21} son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, -perfluoroalquilo (C_1-C_3) o alquilo (C_1-C_8),

V es 1) un resto cíclico de 3 a 7 miembros, que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre u oxígeno, donde dicho resto cíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

2) un arilo de 6 a 14 miembros, donde el arilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R14, o

3) un heterociclilo de 4 a 15 miembros, monocíclico o bicíclico, donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R14,

G es un enlace directo, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_mNR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}$, $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ o $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$,

n y m son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son los números enteros cero, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6,

M es
1) un átomo de hidrógeno,
2) -alquilo (C_1-C_8), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R14,
3) $-C(O)-N(R11)-R12$,
4) $-(CH_2)_m-NR^{10}$,
5) un arilo de 6 a 14 miembros, donde el arilo está sin sustituir o mono- di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R14,
6) un heterociclilo de 4 a 15 miembros monocíclico o bicíclico, donde el heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R14,
7) -cicloalquilo (C_3-C_8), donde dicho cicloalquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R14, o
8) un resto cíclico de 3 a 7 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre u oxígeno, donde dicho resto cíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R14, donde R14 es como se ha definido anteriormente,

R3 es
1) un átomo de hidrógeno,
2) halógeno,
3) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R13,
4) -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

5) fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R13,

6) -alquileno (C_0-C_4)-O-R19, donde R19 es

a) un átomo de hidrógeno

b) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R33,

c) $-CF_3$, o

d) $-CHF_2$,

7) $-NO_2$,

8) -CN,

9) $-SO_s-R^{11}$, donde s es 1 ó 2,

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, donde t es 1 ó 2,

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

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

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

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

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

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

17) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-alquilo (C_1-C_4),

18) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

19) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-O-alquilo (C_1-C_6),

20) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

21) -alquileno (C_0-C_4)-arilo (C_6-C_{14}), donde el arilo está mono-, di- o tri-sustituido, independientemente entre sí, con R13,

22) -alquileno (C_0-C_4)-heterociclilo (C_4-C_{15}), donde el heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R13,

23) -alquileno (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8), donde el cicloalquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R13,

24) -alquileno (C_0-C_4)het, donde het está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R13,

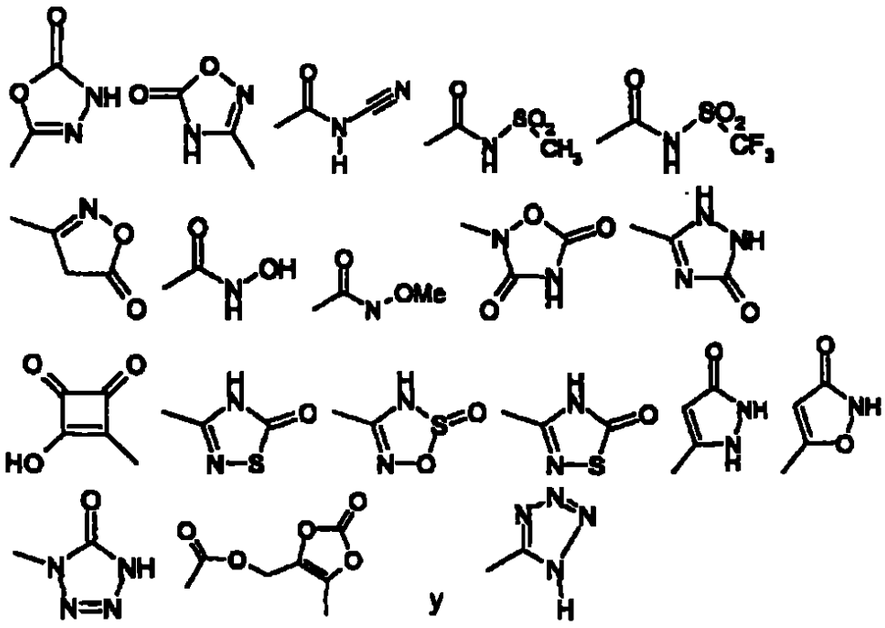
25) -alquileno (C_0-C_4)-O-CH_2-perfluoroalquileno (C_1-C_3)-CH_2-O-alquilo (C_0-C_4),

26) -SO_w-N(R^{11})-R^{13}, donde w es 1 ó 2,

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

28) -alquileno (C_0-C_4)-N(R^{11})-R^{13}, o

29) un resto de la siguiente lista



y

donde Me es metilo o,

si dos restos -OR19 están unidos a átomos adyacentes, pueden formar junto con los átomos a los que están unidos un anillo de 5 ó 6 miembros que está sin sustituir o sustituido una, dos, tres o cuatro veces con R^{13},

R23 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) halógeno,

3) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R13,

4) -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

5) -alquileno (C_0-C_4)-O-R19, donde R19 es

a) un átomo de hidrógeno

b) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R13,

c) $-CF_3$, o

d) $-CHF_2$,

6) $-NO_2$,

7) -CN,

8) $-SO_s-R^{11}$, donde s es 1 ó 2,

9) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, donde t es 1 ó 2,

10) -alquileno (C_0-C_4)-C(O)-R^{11},

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

12) -alquileno (C_0-C_4)-C(O)-N(R^{11})-R^{12},

13) -alquileno (C_0-C_4)-N(R^{11})-R^{12},

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

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

16) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-alquilo (C_1-C_4),

17) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

18) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-O-alquilo (C_1-C_8),

19) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

20) -alquileno (C_0-C_4)-arilo (C_6-C_{14}), donde el arilo está mono-, di- o tri-sustituido, independientemente entre sí, con R13,

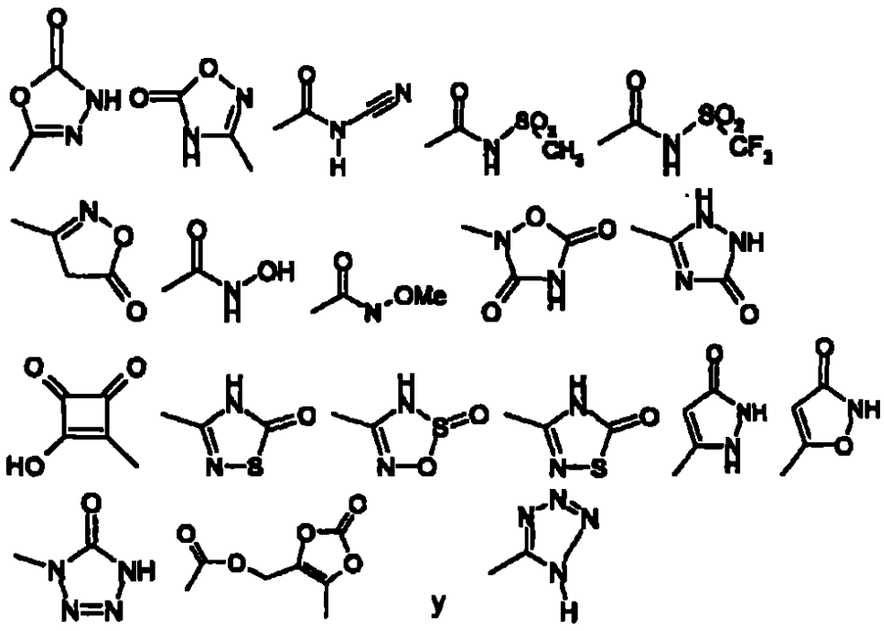
21) -alquileno (C_0-C_4)-O-CH_2-perfluoroalquileno (C_1-C_3)-CH_2-O-alquilo (C_0-C_4),

22) $-SO_w-N(R^{11})-R^{13}$, donde w es 1 ó 2,

23) -alquileno (C_0-C_4)-C(O)-N(R^{11})-R^{13},

24) -alquileno (C_0-C_4)-N(R^{11})-R^{13}, o

25) un resto de la siguiente lista



y

donde Me es metilo o,

si dos restos -OR19 están unidos a átomos adyacentes, pueden formar junto con los átomos a los que están unidos un anillo de 5 ó 6 miembros que está sin sustituir o sustituido una, dos, tres o cuatro veces con R^{13},

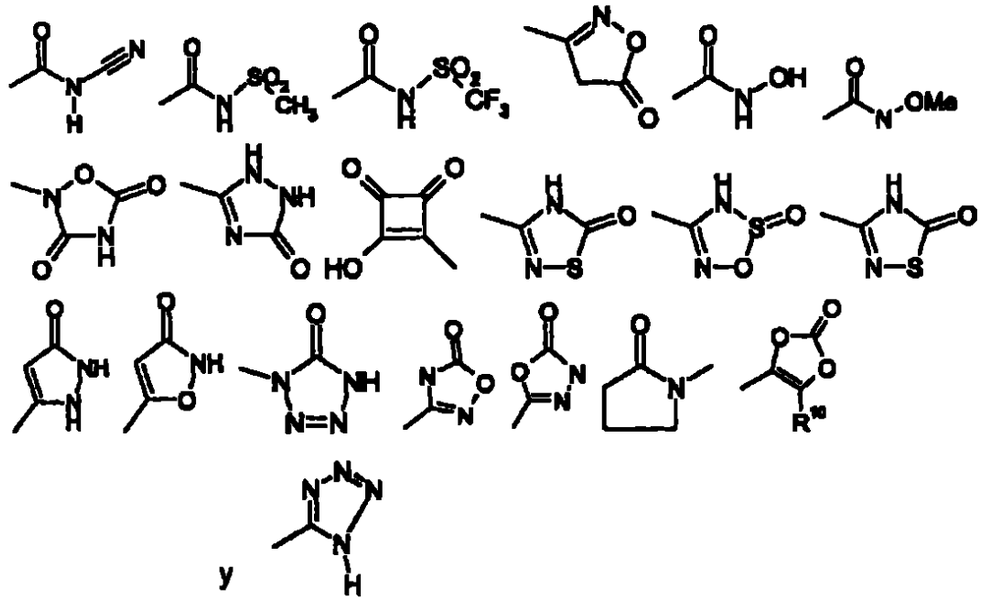
R^{11} y R^{12} son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son

1) un átomo de hidrógeno,
2) -alquilo (C_1-C_8), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,
3) -alquil (C_0-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_8),
4) -SO_t-R^{10}, donde t es 1 ó 2,
5) -alquil (C_0-C_8)-arilo (C_6-C_{14}), donde el alquilo y el arilo, independientemente entre sí, están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con R13,
6) -perfluoroalquilo (C_1-C_3),
7) -O-R^{17}, o
8) -alquil (C_0-C_8)-heterociclilo (C_4-C_{14}), donde el alquilo y el heterociclilo, independientemente entre sí, están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con R13, o

R11 y R12 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico monocíclico de 4 a 7 miembros que además del átomo de ni-

trógeno puede contener uno o dos heteroátomos en el anillo iguales o diferentes seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno; donde dicho anillo heterocíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

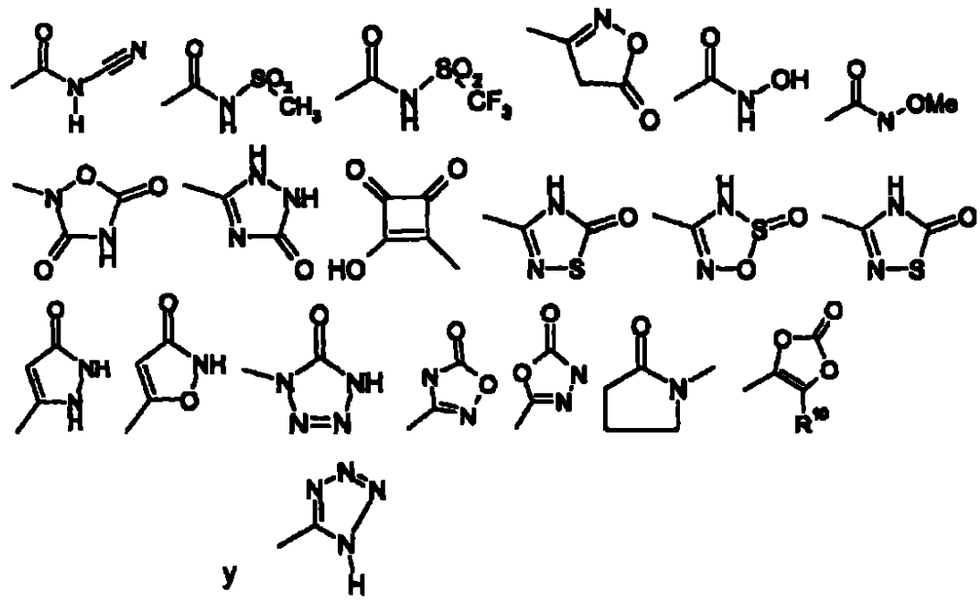
R13 es halógeno, $-NO_2$, -CN, =O, -OH, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, - cicloalquilo (C_3-C_8), -alquileno (C_0-C_3)-$O-R^{10}$, $-Si-(CH_3)_3$, $-N(R^{10})-S(O)_u-R^{10}$, donde u es 1 ó 2, $-S-R^{10}$, $-SO_r-R^{10}$, donde r es 1 ó 2, $-S(O)_v-N(R^{10})-R^{20}$, donde v es 1 ó 2, $-C(O)-R^{10}$, -alquilo (C_1-C_8), -alcoxi (C_1-C_8), fenilo, fenil-oxi-, $-O-CF_3$, -alquil (C_0-C_4)-C(O)-O-C(R15,R16)-O-C(O)-R17, -alcoxi (C_1-C_4)-fenilo, -alquil (C_0-C_4)-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17, -perfluoroalquilo (C_1-C_3), -O-R15, $-NH-C(O)-NH-R^{10}$, $-NH-C(O)-O-R^{10}$, o un resto de la siguiente lista



y

donde Me es metilo,

R33 es halógeno, $-NO_2$, -CN, =O, -OH, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, -alquileno (C_0-C_3)-$O-R^{10}$, $-Si-(CH_3)_3$, $-N(R^{10})-S(O)_u-R^{10}$, donde u es 1 ó 2, $-S-R^{10}$, $-SO_r-R^{10}$, donde r es 1 ó 2, $-S(O)_v-N(R^{10})-R^{20}$, donde v es 1 ó 2, $-C(O)-R^{10}$, -alquilo (C_1-C_8), -alcoxi (C_1-C_8), fenil-oxi-, $-O-CF_3$, -alquil (C_0-C_4)-C(O)-O-C(R15,R16)-O-C(O)-R17, -alcoxi (C_1-C_4)-fenilo, -alquil (C_0-C_4)-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17, -perfluoroalquilo (C_1-C_3), -O-R15, $-NH-C(O)-NH-R^{10}$, $-NH-C(O)-O-R^{10}$, o un resto de la siguiente lista



y

donde Me es metilo,

R^{10} y R^{20} son, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_8), -alquil (C_0-C_4)-OH, -alquil (C_0-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4) o -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

R15 y R16 son, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_8), o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros que está sin sustituir o sustituido de una a tres veces con R^{10}, y

R17 es -alquilo (C_1-C_8), -alquil (C_1-C_8)-OH, -alquil (C_1-C_8)-O-alquilo (C_1-C_8), -cicloalquilo (C_3-C_8), -alquil (C_1-C_8)-O-alquil (C_1-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_8), -alquil (C_0-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_8), donde dicho anillo cicloalquilo está sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces con -OH, -O-alquilo (C_1-C_4) o R^{10},

en todas sus formas estereoisoméricas y mezclas de las mismas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente tolerables.

2. Un compuesto de fórmula de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R^0 es 1) un arilo de 6 a 14 miembros monocíclico o bicíclico del grupo de fenilo, naftilo, bifenililo, antrilo o fluorenilo, donde el arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8,

2) un heterociclilo del grupo de bencimidazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, cinolinilo, cromanilo, indazolilo, indolilo, isocromanilo, isoindolilo, isoquinolinilo, fenilpiridilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridilo, piridoimidazolilo, piridopiridinilo, piridopirimidinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo o 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, donde

dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8, o

3) un heterociclilo, donde el heterociclilo se selecciona entre el grupo de acridinilo, azabencimidazolilo, azaespirodecanilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 4,5-dihidrooxazolinilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxolenilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, isotiazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, cetopiperazinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2-oxa-tiepanilo, 1,2-oxatiolanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrazinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, 1,2-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 1,4-tiazinilo, 1,3-tiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tienilo, tietanilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tietanilo, tiomorfolinilo, tiofenolilo, tiofenilo, tiopiranilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo, donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8, y

que además está sustituido con un heterociclilo seleccionado entre el grupo de acridinilo, azabencimidazolilo, azaespirodecanilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo,

decahidroquinolinilo, 4,5-dihidrooxazolinilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxolenilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, isotiazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, cetopiperazinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2-oxa-tiepanilo, 1,2-oxatiolanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrazinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, 1,2-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 1,4-tiazinilo, 1,3-tiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tienilo, tietanilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tietanilo, tiomorfolinilo, tiofenolilo, tiofenilo, tiopiranilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo, donde heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8,

R8 es

1) halógeno,
2) $-NO_2$,
3) -CN,
4) $-C(O)-NH_2$,
5) -OH,
6) $-NH_2$,
7) $-O-CF_3$,
8) un arilo de 6 a 14 miembros monocíclico o bicíclico, donde el arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno o -O-alquilo (C_1-C_8),
9) -alquilo (C_1-C_8), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o

trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH_2, -OH o un resto metoxi,

10) -O-alquilo (C_1-C_8), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH_2, -OH o un resto metoxi,

11) $-SO_2CH_3$ o

12) $-SO_2-CF_3$,

con la condición de que R8 sea al menos un halógeno, $-C(O)-NH_2$ o un resto –O-alquilo (C_1-C_8), si R^0 es un arilo de 6 a 14 miembros monocíclico o bicíclico, donde el arilo es como se ha definido anteriormente,

la subestructura D es un resto seleccionado entre el grupo azetidina, azetina, azocano, azocano-2-ona, ciclobutilo, ciclooctano, ciclooctano, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, [1,4]diazocano, [1,2]diazocan-3-ona, [1,3]diazocan-2-ona, dioxazol, dioxazina, dioxol, 1,3-dioxoleno, 1,3-dioxolano, furano, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetopiperazina, morfolina, 1,2-oxa-tiepano, 1,2-oxatiolano, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, oxazol, [1,4]oxazocano, [1,3]oxazocan-2-ona, oxetano, oxocano, oxocan-2-ona, piperazina, piperidina, pirano, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, 5,6,7,8-tetrahidro-1H-azocin-2-ona, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidropiridina, tetrazina, tiadiazina, tiadiazol, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, 1,3-tiazol, tiazol, tiazolidina, tiazolina, tietano, tiocano, tiocano-1,1-dióxido, tiocano-1-óxido, tiocan-2-ona, tiomorfolina, tiofeno, tiopirano, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol y está sin sustituir o sustituido 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 veces con R23 o está sustituido 1 ó 2 veces con =O,

Q es un enlace directo, -alquileno (C_0-C_2)-$C(O)-NR^{10}$-, $-NR^{10}-C(O)-NR^{10}$-, $-NR^{10}-C(O)$-, $-SO_2$-, -alquileno (C_1-C_8), $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$-, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n$-, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n$-, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n$-, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n$-, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n$-, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n$-, $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n$-, $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$-, -alquileno ($C_2$-$C_3$)-O-alquileno ($C_0$-$C_3$), -alquileno ($C_2$-$C_3$)-S(O)-, -alquileno ($C_2$-$C_3$)-$S(O)_2$-, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n$-, -alquileno ($C_2$-$C_3$)-$S(O)_2$-NH-($R^{10}$)-, -alquileno ($C_2$-$C_3$)-N($R^{10}$)- o -alquileno ($C_0$-$C_3$)-C(O)-O-,

donde R^{10} es como se define más adelante, y donde n y m son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son los números enteros cero, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, donde

los restos alquileno que se forman con $-(CH_2)_m-$ o $-(CH_2)_n-$ están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos independientemente entre sí con halógeno, $-NH_2$ o -OH; o -cicloalquileno (C_3-C_8), donde el cicloalquileno está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, $-NH_2$ o -OH;

R^1 es un átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces con R13; -alquileno (C_1-C_3)-C(O)-NH-R^0, -alquileno (C_1-C_3)-C(O)-O-R15, un arilo del grupo de fenilo, naftilo, bifenililo, antrilo o fluorenilo, donde el arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8, donde R8 es como se ha definido anteriormente;

un heterociclilo de 4 a 15 miembros monocíclico o bicíclico, que es como se ha definido anteriormente;

-perfluoroalquileno (C_1-C_3), -alquileno (C_1-C_3)-S(O)-alquilo (C_1-C_4), -alquileno (C_1-C_3)-$S(O)_2$-alquilo (C_1-C_3), -alquileno (C_1-C_3)-$S(O)_2$-N($R^{4'}$)-$R^{5'}$, -alquileno (C_1-C_3)-O-alquilo (C_1-C_4), -alquileno (C_0-C_3)-cicloalquilo (C_3-C_8) o alquileno (C_0-C_3)-het, donde het es un resto seleccionado entre el grupo de azepina, azetidina, aziridina, azirina, 1,4-diazapano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, diaziridina, diaziridina, dioxazol, dioxazina, dioxol, 1,3-dioxoleno, 1,3-dioxolano, furano, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetopiperazina, morfolina, 1,4-oxazepano, 1,2-oxatiepano, 1,2-oxatiolano, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, oxazol, oxaziridina, oxirano, piperazina, piperidina, pirano, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrazina, tetrazol, tiadiazina, tiadiazol, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, 1,3-tiazol, tiazol, tiazolidina, tiazolina, tienilo, tietano, tiomorfolina, tiopirano, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, donde het está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

$R^{4'}$ y $R^{5'}$ son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son un átomo de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_4),

R^2 es un enlace directo o -alquileno (C_1-C_4),

R^1 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un resto cíclico de 6 a 8 miembros seleccionado del grupo de azocano, azocan-2-ona, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, [1,4]diazocano, [1,2]diazocan-3-ona, [1,3]diazocan-3-ona, dioxazina, [1,4]dioxocano, dioxol, cetopiperazina, morfolina, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, oxocano, oxocan-2-ona, piperazina, piperidina, pirano, pirazina, piridazina, pirimidina o 5,6,7,8-tetrahidro-1H-azocin-2-ona, donde

dicho grupo cíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

R^1-N-R^2-V puede formar un grupo cíclico de 4 a 7 miembros seleccionado entre el grupo de azepina, azetidina, dioxazol, dioxazina, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetopiperazina, morfolina, oxazol, piperazina, piperidina, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrazina, tetrazol, tiazol, tiadiazol, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, donde dicho grupo cíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

R14 es flúor, cloro, bromo, yodo, -OH, =O, -alquilo (C_1-C_8), -alcoxi (C_1-C_4), -NO_2, -C(O)-OH, -CN, -NH_2, -C(O)-O-alquilo (C_1-C_4), -alquil (C_0-C_8)-SO_2-alquilo (C_1-C_4), -alquil (C_0-C_8)-SO_2-perfluoroalquilo (C_1-C_3), -alquil (C_0-C_8)-SO_2-N(R^{18})-R^{21}, -C(O)-NH-alquilo (C_1-C_8), -C(O)-N-[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, -NR^{18}-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_8), -C(O)-NH_2, -S-R^{18} o -NR^{18}-C(O)-NH-[alquilo (C_1-C_8)]$_2$,

donde R^{18} y R^{21} son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, -perfluoroalquilo (C_1-C_3) o -alquilo (C_1-C_8),

V es 1) un arilo de 6 a 14 miembros monocíclico o bicíclico del grupo de fenilo, naftilo, bifenililo, antrilo o fluorenilo, donde el arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

2) un heterociclilo del grupo de acridinilo, 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, azaindol (1H-pirrolopiridina), azabencimidazolilo, azaespirodecanilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 1,4-diazepano, 4,5-dihidrooxazolinilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxolenilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, isotiazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, cetopirazinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2-oxa-tiepanilo, 1,2-oxatiolanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo,

oxazolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 1,4,5,6-tetrahidropiridazinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrazinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, 1,2-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 1,4-tiazinilo, 1,3-tiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tienilo, tietanilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tietanilo, tiomorfolinilo, 1λ6-tiomorfolinilo, tiofenilo, tiopiranilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo,

donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

G es un enlace directo, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR^{10}$, $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n$ o $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$,

n y m son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son los números enteros cero, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6,

M es
1) un átomo de hidrógeno,
2) -alquilo (C_1-C_8), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,
3) -C(O)-N(R11)-R12,
4) $-(CH_2)_m-NR^{10}$,
5) -arilo (C_6-C_{14}), donde el arilo es como se ha definido anteriormente y donde el arilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,
6) -heterociclilo (C_4-C_{15}), donde el heterociclilo es como se ha definido anteriormente y está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14, o
7) -cicloalquilo (C_3-C_8), donde dicho cicloalquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

R3 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) halógeno,

3) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

4) -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

5) fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

6) -alquileno (C_0-C_4)-O-R19, donde R19 es

a) un átomo de hidrógeno

b) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

c) $-CF_3$, o

d) $-CHF_2$,

7) $-NO_2$,

8) -CN,

9) $-SO_s-R^{11}$, donde s es 1 ó 2,

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, donde t es 1 ó 2,

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

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

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

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

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

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

17) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-alquilo (C_1-C_4),

18) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

19) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-O-alquilo (C_1-C_6),

20) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

21) -alquileno (C_0-C_4)-arilo (C_6-C_{14}), donde el arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

22) -alquileno (C_0-C_4)-heterociclilo (C_4-C_{15}), donde el heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

23) -alquileno (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8), donde el cicloalquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

24) alquileno (C_0-C_4)-het, donde het está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

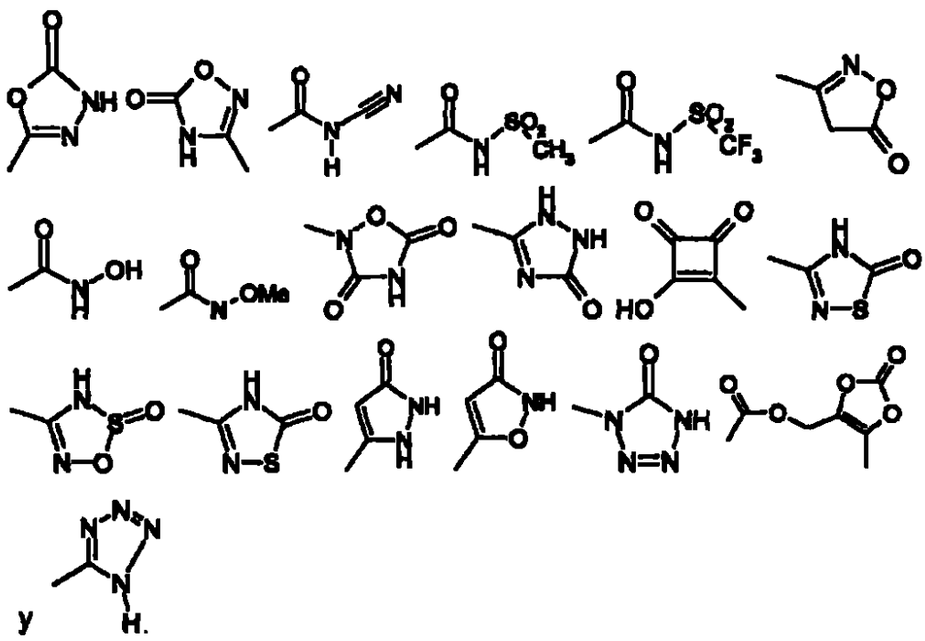
25) -alquileno (C_0-C_4)-O-CH_2-perfluoroalquileno (C_1-C_3)-CH_2-O-alquilo (C_0-C_4),

26) -SO_w-N(R^{11})-R^{13}, donde w es 1 ó 2,

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

28) -alquileno (C_0-C_4)-N(R^{11})-R^{13}, o

29) un resto de la siguiente lista



y

donde Me es metilo o,

si dos restos -OR19 están unidos a átomos adyacentes, pueden formar junto con los átomos a los que están unidos un anillo 1,3-dioxol o un anillo 2,3-dihidro-[1,4]dioxina, que está sustituido una, dos, tres o cuatro veces con R13,

R23 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) halógeno,

3) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R13,

4) -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

5) -alquileno (C_0-C_4)-O-R19, donde R19 es

a) un átomo de hidrógeno

b) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R13,

c) $-CF_3$, o

d) $-CHF_2$,

6) $-NO_2$,

7) -CN,

8) $-SO_s-R^{11}$, donde s es 1 ó 2,

9) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, donde t es 1 ó 2,

10) -alquileno (C_0-C_4)-C(O)-R^{11},

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

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

13) -alquileno (C_0-C_4)-$N(R^{11})-R^{12}$,

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

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

16) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-alquilo (C_1-C_4),

17) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

18) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-O-alquilo (C_1-C_3),

19) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

20) -alquileno (C_0-C_4)-arilo (C_6-C_{14}), donde el arilo está mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R13,

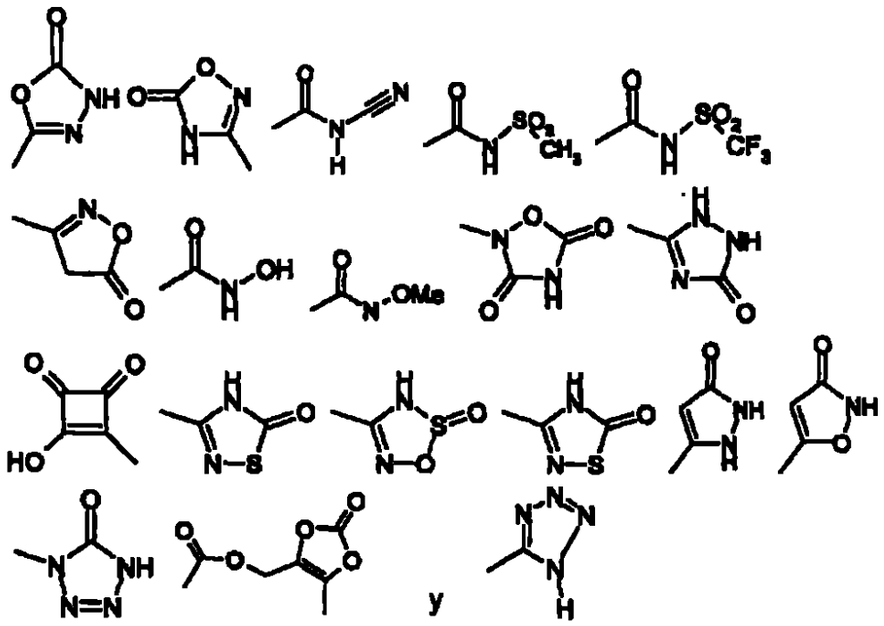
21) -alquileno (C_0-C_4)-O-CH_2-perfluoroalquileno (C_1-C_3)-CH_2-O-alquilo (C_0-C_4),

22) $-SO_w-N(R^{11})-R^{13}$, donde w es 1 ó 2,

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

24) -alquileno (C_0-C_4)-$N(R^{11})-R^{13}$, o

25) un resto de la siguiente lista



y

donde Me es metilo,

si dos restos -OR19 están unidos a átomos adyacentes, pueden formar junto con los átomos a los que están unidos un anillo 1,3-dioxol o un anillo 2,3-dihidro-[1,4]dioxina, que está sustituido una, dos, tres o cuatro veces con R13,

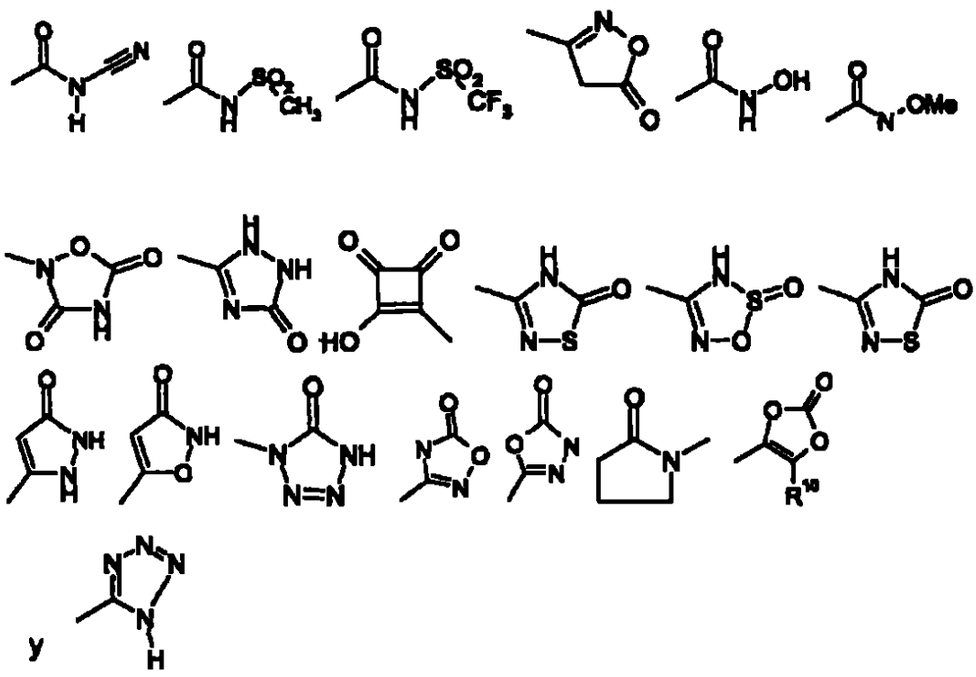
R11 y R12 son, *independientemente entre sí*, *iguales o diferentes* y son

1) un átomo de hidrógeno,
2) -alquilo (C_1-C_8), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,
3) -alquil (C_0-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_8),
4) -SO_t-R^{10}, donde t es 1 ó 2,
5) alquil (C_0-C_8)-arilo (C_6-C_{14}), donde el alquilo y el arilo, independientemente entre sí, están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con R13,
6) -perfluoroalquilo (C_1-C_3),
7) -O-R^{17}, o
8) -alquil (C_0-C_8)-heterociclilo (C_4-C_{14}), donde el alquilo y el heterociclilo, independientemente entre sí, están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con R13, o

R11 y R12 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico del grupo de azepina, azetidina, dioxazol, dioxazina, 1,4-

diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetopiperazina, morfolina, [1,4]oxazepano, oxazol, piperazina, piperidina, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrazina, tetrazol, tiazol, tiadiazol, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, tiofeno, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, donde dicho anillo heterocíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

R13 es halógeno, $-NO_2$, -CN, =O, -OH, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})R^{20}$, -cicloalquilo (C_3-C_8), -alquileno (C_0-C_3)-$O-R^{10}$, $-Si-(CH_3)_3$, $-N(R^{10})-S(O)_u-R^{10}$, donde u es 1 ó 2, $-S-R^{10}$, $-SO_r-R^{10}$, donde r es 1 ó 2, $-S(O)_v-N(R^{10})-R^{20}$, donde v es 1 ó 2, $-C(O)-R^{10}$, -alquilo (C_1-C_8), -alcoxi (C_1-C_8), fenilo, fenil-oxi-, $-O-CF_3$, -alquil (C_0-C_4)-C(O)-O-C(R15,R16)-O-C(O)-R17, -alcoxi (C_1-C_4)-fenilo, -alquil (C_0-C_4)-C(O)-O-C(R15,R16)-O-C(O)-R17, -perfluoroalquilo (C_1-C_3), -O-R15, $-NH-C(O)-NH-R^{10}$, $-NH-C(O)-O-R^{10}$, o un resto de la siguiente lista

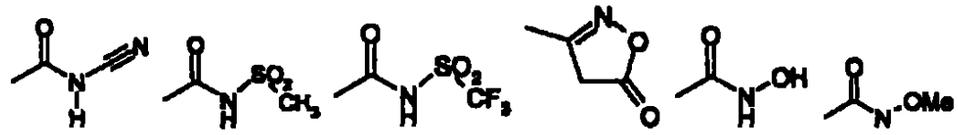


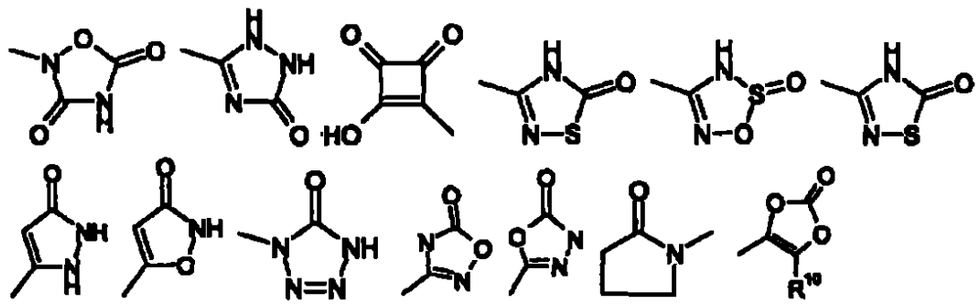
y

donde Me es metilo,

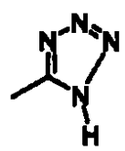
R33 es halógeno, $-NO_2$, -CN, =O, -OH, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})R^{20}$, -alquileno (C_0-C_3)-$O-R^{10}$, $-Si-(CH_3)_3$, $-N(R^{10})-S(O)_u-R^{10}$, donde u es 1 ó 2, $-S-R^{10}$, $-SO_r-R^{10}$, donde r es 1 ó 2, $-S(O)_v-N(R^{10})-R^{20}$, donde v es 1 ó 2, $-C(O)-R^{10}$,

-alquilo (C_1-C_8), -alcoxi (C_1-C_8), fenil-oxi-, -O-CF_3, -alquil (C_0-C_4)-C(O)-O-C(R15,R16)-O-C(O)-R17, -alcoxi (C_1-C_4)-fenilo, -alquil (C_0-C_4)-C(O)-O-C(R15,R16)-O-C(O)-R17, -perfluoro-alquilo (C_1-C_3), -O-R15, -NH-C(O)-NH-R^{10}, -NH-C(O)-O-R^{10}, o un resto de la siguiente lista





y



donde Me es metilo,

R^{10} y R^{20} son, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_8), -alquil (C_0-C_4)-OH, -alquil (C_0-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4) o -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

R15 y R16 son, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_8), ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, donde cada anillo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces con R^{10}, y

R17 es -alquilo (C_1-C_8), -alquil (C_1-C_8)-OH, -alquil (C_1-C_8)-O-alquilo (C_1-C_8), -alquil (C_1-C_8)-O-alquil (C_1-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_8), -alquil (C_0-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_8), donde dicho anillo cicloalquilo está sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces con -OH, -O-alquilo (C_1-C_4) o R^{10}.

3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, donde R^0 es 1) un arilo de 6 a 14 miembros monocíclico o bicíclico del grupo de fenilo, naftilo, bifenilo, antrilo o fluorenilo, donde el arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8,

2) un heterociclilo del grupo de bencimidazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, cinolinilo, cromanilo, indazoli-

lo, indolilo, isocromanilo, isoindolilo, isoquinolinilo, fenilpiridilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridilo, piridoimidazolilo, piridopiridinilo, piridopirimidinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo o 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8, o

3) un heterociclilo del grupo de azabencimidazolilo, bencimidazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, cromanilo, cinolinilo, 2-furilo, 3-furilo; imidazolilo, indolilo, indazolilo, isocromanilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridoimidazolilo, piridopiridinilo, piridopirimidinilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidinilo, pirrolilo; 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiazolilo, 2-tienilo o 3-tienilo, que además está sustituido con un heterociclilo seleccionado entre el grupo acridinilo, azabencimidazolilo, azaespirodecanilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 4,5-dihidrooxazolinilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxolenilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolilo, isotiazolidinilo, isotiazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, cetopiperazinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2-oxa-tiepanilo, 1,2-oxatiolanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrazinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-

tiadiazolilo, tiantrenilo, 1,2-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 1,4-tiazinilo, 1,3-tiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tienilo, tietanilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tietanilo, tiomorfolinilo, tiofenilo, tiopiranilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo,

donde el heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8,

R8 es
1. flúor, cloro o bromo,
2. $-NO_2$,
3. -CN,
4. $-C(O)-NH_2$,
5. -OH,
6. $-NH_2$,
7. $-OCF_3$,
8. un arilo de 6 a 14 miembros monocíclico o bicíclico, donde el arilo es como se ha definido anteriormente y está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno o -O-alquilo (C_1-C_6),
9. -alquilo (C_1-C_6), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH_2, -OH o un resto metoxi, o
10. -O-alquilo (C_1-C_6), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH_2, -OH o un resto metoxi,
11. $-SO_2CH_3$ o
12. $-SO_2CF_3$,

con la condición de que R8 sea al menos un halógeno, $-C(O)-NH_2$ o un resto -O-alquilo (C_1-C_6), si R0 es un arilo o un heterociclilo, que son como se han definido anteriormente,

la subestructura D es un resto seleccionado entre el grupo de piridilo, piridil-N-óxido, piridilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y está sin sustituir o sustituido 1, 2, 3 ó 4 veces con R3 o está sustituido 1 ó 2 veces con =O,

Q es un enlace directo, -alquileno (C_0-C_2)-$C(O)-NR^{10}$, $-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-$, $-NR^{10}-C(O)-$, $-SO_2-$, -alquileno (C_1-C_6),

R^1 es un átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces con R13; -alquileno (C_1-C_3)-C(O)-NH-R^0, -alquileno (C_1-C_3)-C(O)-O-R15, -perfluoroalquileno (C_1-C_3), -alquileno (C_1-C_3)-S(O)-alquilo (C_1-C_4), -alquileno (C_1-C_3)-$S(O)_2$-alquilo (C_1-C_3), -alquileno (C_1-C_3)-$S(O)_2$-N($R^{4'}$)-R^5, -alquileno (C_1-C_3)-O-alquilo (C_1-C_4), -alquileno (C_0-C_3)-cicloalquilo (C_3-C_8), o -alquileno (C_0-C_3)-het, donde het es un resto seleccionado entre el grupo de azepina, azetidina, aziridina, azirina, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, diaziridina, diazirina, dioxazol, dioxazina, dioxol, 1,3-dioxoleno, 1,3-dioxolano, furano, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetopiperazina, morfolina, 1,2-oxatiepano, 1,2-oxatiolano, 1,4-oxazepano, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, oxazol, oxaziridina, oxirano, piperazina, piperidina, pirano, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrazina, tetrazol, tiadiazina, tiadiazol, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, 1,3-tiazol, tiazol, tiazolidina, tiazolina, tienilo, tietano, tiomorfolina, tiopirano, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, donde het está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

$R^{4'}$ y R^5 son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son un átomo de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_4),

R^2 es un enlace directo o -alquileno (C_1-C_4), o

R^1-N-R^2-V forma un grupo cíclico de 4 a 7 miembros seleccionado entre el grupo de azepina, azetidina, 1,4-diazepano, dioxazol, dioxazina, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetopiperazina, morfolina, 1,4-oxazepano, oxazol, piperazina, piperidina, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrazina, tetrazol, tiazol, tiadiazol, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, donde dicho grupo cíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

R14 es flúor, cloro, bromo, yodo, -OH, =O, -alquilo (C_1-C_8), -alcoxi (C_1-C_4), -NO_2, -C(O)-OH, -CN, -NH_2, -C(O)-O-alquilo (C_1-C_4), -alquil (C_0-C_8)-SO_2-alquilo (C_1-C_4), -alquil (C_0-C_8)-SO_2-perfluoroalquilo (C_1-C_3), -alquil (C_0-C_8)-SO_2-N(R^{18})-R^{21},

-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_8), -C(O)-N-[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, -NR^{18}-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_8), -C(O)-NH_2, -S-R^{18} o -NR^{18}-C(O)-NH-[alquilo (C_1-C_8)]$_2$,

donde R^{18} y R^{21} son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, -perfluoroalquilo (C_1-C_3) o -alquilo (C_1-C_8).

V es 1) un resto het del grupo de azaindol (1H-pirrolopiridina), azepina, azetidina, aziridina, azirina, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, diaziridina, diazirina, dioxazol, dioxazina, dioxol, 1,3-dioxoleno, 1,3-dioxolano, furano, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetopiperazina, morfolina, 1,2-oxa-tiepano, 1,2-oxatiolano, 1,4-oxazepano, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, oxazol, oxaziridina, oxirano, piperazina, piperidina, pirano, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrazina, tetrazol, tiadiazina, tiadiazol, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, 1,3-tiazol, tiazol, tiazolidina, tiazolina, tienilo, tietano, tiomorfolina, tiopirano, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, que es como se ha definido anteriormente y donde het está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14, o

2) fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

G es un enlace directo, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-CH(OH)-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-, -$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-C(O)-NR^{10}-$(CH_2)_n$-, -(CH_2)-SO_2-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-$(CH_2)_n$, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-C(O)-$(CH_2)_n$-, -(CH_2)-S-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-SO_2-NR^{10}-$(CH_2)_n$, -$(CH_2)_m$-NR^{10}-SO_2-$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_m$-NR^{10}, -$(CH_2)_m$-O-C(O)-NR^{10}-$(CH_2)_n$- o -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-O-$(CH_2)_n$-,

n y m son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son los números enteros cero, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6,

M es
1) un átomo de hidrógeno,
2) -alquilo (C_1-C_8), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,
3) -C(O)-N(R11)-R12,
4) -$(CH_2)_m$-NR^{10},
5) fenilo o naftilo, donde el fenilo o el naftilo están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos, independientemente entre sí, con R14,

6) heterociclilo, donde el heterociclilo es un resto del grupo que puede derivarse de azepano, azepina, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, imidazol, isotiazol, isoxazol, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetomorfolina, cetopiperazina, morfolina, oxazol, [1,4]-oxazepano, piperazina, piperazinona, piperidina, piperidinona, pirazina, piridazina, piridazinona, piridina, piridona, pirimidina, pirrolidina, pirrolidinona, tetrahidropirano, 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, tetrazina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, tiomorfolina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14, o

7) -cicloalquilo (C_3-C_8), donde dicho cicloalquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

R3 es

1) un átomo de hidrógeno,

2) halógeno,

3) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

4) -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

5) fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

6) -alquileno (C_0-C_4)-O-R19, donde R19 es

   a) un átomo de hidrógeno

   b) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

   c) $-CF_3$, o

   d) $-CHF_2$,

7) -CN,

8) -alquileno (C_0-C_4)-heterociclilo (C_4-C_{15}), donde el heterociclilo es como se ha definido anteriormente y está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

9) $-SO_s-R^{11}$, donde s es 1 ó 2,

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, donde t es 1 ó 2,

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

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

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

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

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

16) -alquileno (C_0-C_4)-het, donde het es como se ha definido anteriormente y está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

17) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-alquilo (C_1-C_4),

18) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

19) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-O-alquilo (C_1-C_6),

20) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

21) -alquileno (C_0-C_4)-arilo (C_6-C_{14}), donde el arilo es como se ha definido anteriormente y está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

22) -alquileno (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8), donde el cicloalquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

23) -alquileno (C_0-C_3)-O-CH_2-CF_2-CH_2-O-alquilo (C_0-C_3),

24) -alquileno (C_0-C_3)-O-CH_2-CF_2-CF_2-CH_2-O-alquilo (C_0-C_3),

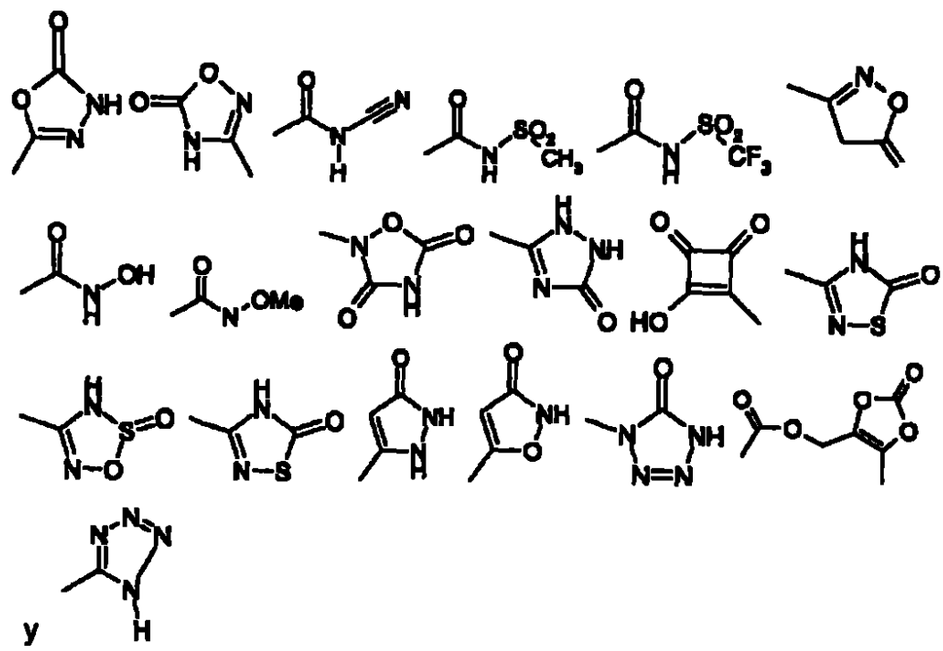
25) -alquileno (C_0-C_3)-O-CH_2-perfluoroalquileno (C_1-C_3)-CH_2-OH,

26) -SO_w-N(R^{11})-R^{13}, donde w es 1 ó 2,

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

28) -alquileno (C_0-C_4)-N(R^{11})-R^{13}, o

29) un resto de la siguiente lista



y

donde Me es metilo,

si dos restos -OR19 están unidos a átomos adyacentes pueden formar junto con los átomos a los que están unidos un anillo 1,3-dioxol o un anillo 2,3-dihidro-[1,4]dioxina que está sustituido una, dos, tres o cuatro veces con R13,

R23 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) halógeno,

3) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o tri-sustituido, independientemente entre sí, con R13,

4) -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

5) -alquileno (C_0-C_4)-O-R19, donde R19 es

a) un átomo de hidrógeno

b) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R13,

c) $-CF_3$, o

d) $-CHF_2$,

6) -CN,

7) $-SO_s-R^{11}$, donde s es 1 ó 2,

8) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, donde t es 1 ó 2,

9) -alquileno (C_0-C_4)-C(O)-R^{11},

10) -alquileno (C_0-C_4)-C(O)-O-R^{11},

11) -alquileno (C_0-C_4)-C(O)-N(R^{11})-R^{12},

12) -alquileno (C_0-C_4)-N(R^{11})-R^{12},

13) -NR^{10}-SO_2-R^{10},

14) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-alquilo (C_1-C_4),

15) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

16) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-O-alquilo (C_1-C_6),

17) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

18) -alquileno (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6), donde el cicloalquilo está mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R13,

19) -alquileno (C_0-C_3)-O-CH_2-CF_2-CH_2-O-alquilo (C_0-C_3),

20) -alquileno (C_0-C_3)-O-CH_2-CF_2-CF_2-CH_2-O-alquilo (C_0-C_3),

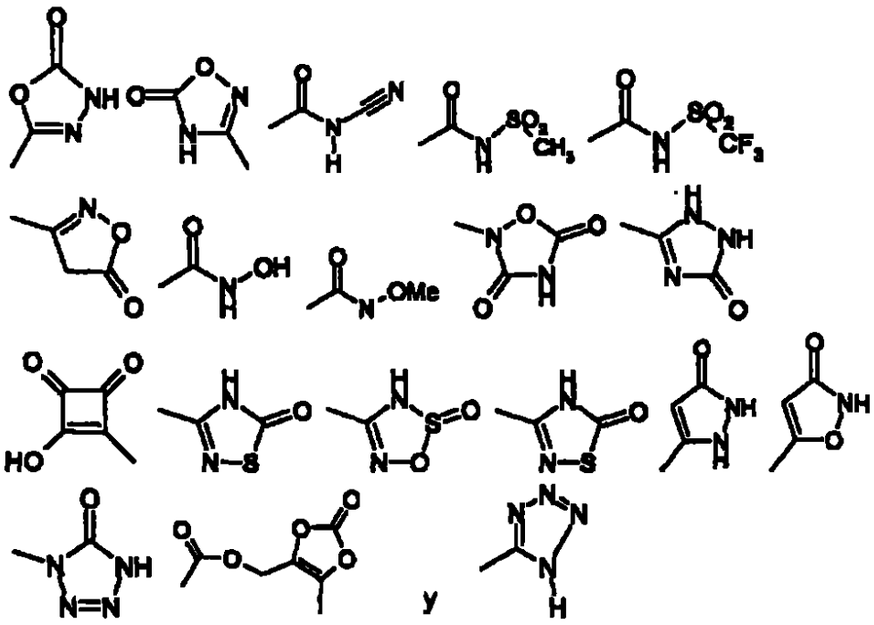
21) -alquileno (C_0-C_3)-O-CH_2-perfluoroalquileno (C_1-C_3)-CH_2-OH,

22) -SO_w-N(R^{11})-R^{13}, donde w es 1 ó 2,

23) -alquileno (C_0-C_4)-C(O)-N(R^{11})-R^{13},

24) -alquileno (C_0-C_4)-N(R^{11})-R^{13}, o

25) un resto de la siguiente lista



y

donde Me es metilo,

si dos restos -OR19 están unidos a átomos adyacentes pueden formar junto con los átomos a los que están unidos un anillo 1,3-dioxol o un anillo 2,3-dihidro-[1,4]dioxina que está sustituido una, dos, tres o cuatro veces con R13,

R11 y R12 son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_8), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

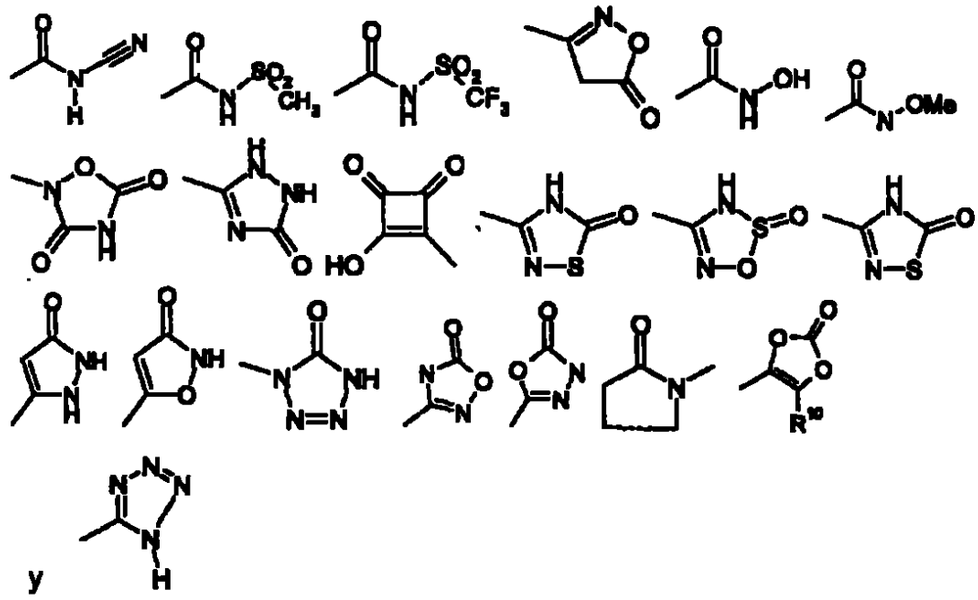
3) -alquil (C_0-C_8)-arilo (C_6-C_{14}), donde el arilo es como se ha definido anteriormente y donde el alquilo y el arilo están, independientemente entre sí, sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con R13,

4) -O-R^{17}, o

5) -alquilo (C_0-C_8)-heterociclilo (C_4-C_{15}), donde el alquilo y el heterociclilo son como se han definido anteriormente y están, independientemente entre sí, sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con R13, o

R11 y R12 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo seleccionado entre el grupo de azepina, azetidina, 1,4-diazepano, dioxazol, dioxazina, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetopiperazina, morfolina, [1,4]-oxazepano, oxazol, piperazina, piperidina, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrazina, tetrazol, tiazol, tiadiazol, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, que está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

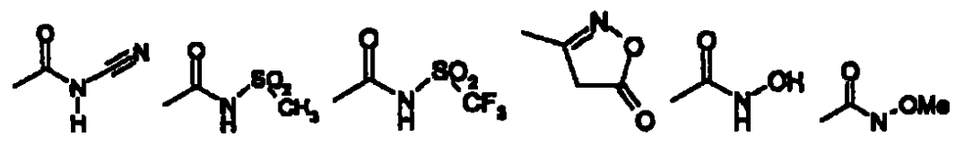
R13 es flúor, cloro, bromo, yodo, -NO_2, -CN, =O, -OH, -CF_3, C(O)-O-R^{10}, -C(O)-N(R^{10})-R^{20}, -N(R^{10})-R^{20}, -alquileno (C_0-C_3)-O-R^{10}, -Si-(CH_3)$_3$, -N(R^{10})-S(O)$_2$-R^{10}, -S-R^{10}, -SO_2-R^{10}, -S(O)$_2$-N(R^{10})-R^{20}, -C(O)-R^{10}, -alquilo (C_1-C_8), -alcoxi (C_1-C_8), fenilo, feniloxi-, -O-CF_3, -perfluoroalquilo (C_1-C_3), -alquil (C_0-C_4)-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17, -alcoxi (C_1-C_4)-fenilo, -alquil (C_0-C_4)-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17, -O-R15, -NH-C(O)-NH-R^{10}, -NH-C(O)-O-R^{10}, o un resto de la siguiente lista

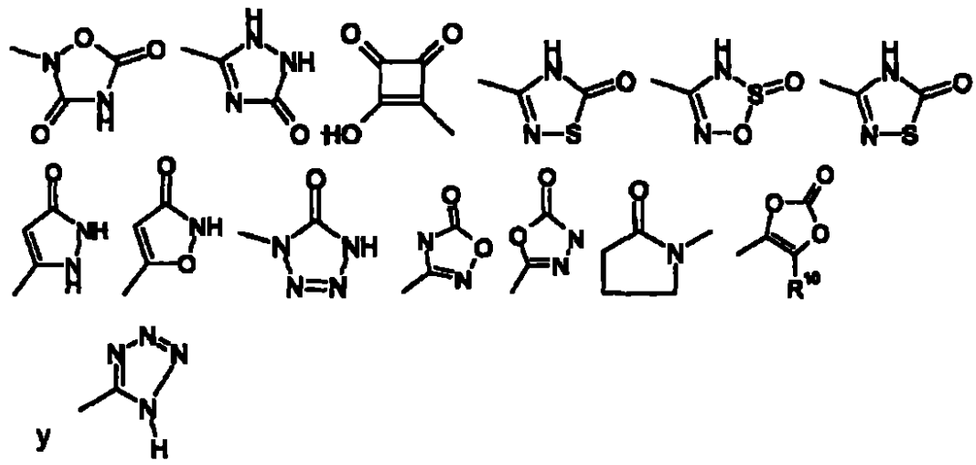


y

donde Me es metilo,

R33 es flúor, cloro, bromo, yodo, $-NO_2$, -CN, =O, -OH, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})R^{20}$, -alquileno (C_0-C_3)-$O-R^{10}$, $-Si-(CH_3)_3$, $-N(R^{10})-S(O)_2-R^{10}$, $-S-R^{10}$, $-SO_2-R10$, $-S(O)_2-N(R^{10})-R^{20}$, $-C(O)-R^{10}$, -alquilo (C_1-C_8), -alcoxi (C_1-C_8), fenil-oxi-, $-O-CF_3$, -perfluoroalquilo (C_1-C_3), -alquil (C_0-C_4)-C(O)-O-C(R15,R16)-O-C(O)-R17, -alcoxi (C_1-C_4)-fenilo, -alquil (C_0-C_4)-C(O)-O-C(R15,R16)-O-C(O)-R17, -O-R15, $-NH-C(O)-NH-R^{10}$, $-NH-C(O)-O-R^{10}$, o un resto de la siguiente lista





y

donde Me es metilo,

R^{10} y R^{20} son, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_8), -alquil (C_0-C_4)-OH, -alquil (C_0-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4) o -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

R15 y R16 son, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_8), o juntos forman un anillo del grupo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, donde cada anillo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces con R10, y

R17 es -alquilo (C_1-C_8), -alquil (C_1-C_8)-OH, -alquil (C_1-C_8)-O-alquilo (C_1-C_8), -alquil (C_1-C_8)-O-alquil (C_1-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_8), -alquil (C_0-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_8), donde dicho anillo cicloalquilo está sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces con -OH, -O-alquilo (C_1-C_4) o R^{10}.

4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, donde

R0 es

1) fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8,

2) un heterociclilo del grupo de bencimidazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, cinolinilo, cromanilo, indazolilo, indolilo, isocromanilo, isoindolilo, isoquinolinilo, fenilpiridilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridilo, piridoimidazolilo, piridopiridinilo, piridopirimidinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo o 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8, o

3) un heterociclilo del grupo de piridilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, furilo, 2-furilo, 3-furilo; tienilo, 2-tienilo, 3-tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo,

isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridazinilo y pirazinilo, donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8,

y además está sustituido con un resto seleccionado entre el grupo de piridilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, furilo, 2-furilo, 3-furilo; tienilo, 2-tienilo, 3-tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridazinilo y pirazinilo, donde dicho resto está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8

R8 es
1. F, Cl Br o I,
2. $-C(O)-NH_2$,
3. -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, -OH o un resto metoxi, o
4. -O-alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno o un resto metoxi,

con la condición de que R8 sea al menos un halógeno, $-C(O)-NH_2$ o un resto –O-alquilo (C_1-C_6), si R0 es un arilo o un heterociclilo, que son como se han definido anteriormente,

la subestructura D es un resto seleccionado entre el grupo de piridilo, piridil-N-óxido, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y está sin sustituir o sustituido 1, 2, 3 ó 4 veces con R3 o está sustituido 1 ó 2 veces con =O,

Q es un enlace directo, -C(O)-; $-SO_2-$ o -alquileno (C_1-C_6), -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-NR^{10}-,

R^1 es un átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_2), -alquileno (C_1-C_3)-C(O)-NH-R0, -perfluoroalquileno (C_1-C_3), -alquileno (C_1-C_3)-C(O)-O-R^{15}, -alquileno (C_1-C_3)-$S(O)_2$-alquilo (C_1-C_3) o -alquileno (C_1-C_3)-$S(O)_2$-$N(R^{4'})$-$R^{5'}$, donde $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son un átomo de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_4),

R^2 es un enlace directo o -alquileno (C_1-C_2),

R^1-N-R^2-V puede formar un grupo cíclico de 4 a 7 miembros del grupo de azetidina, azetidinona, piperidina, piperazina, piridina, pirimidina, pirrolidina, pirrolidinona, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazina,

tetrazol, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, azepina, cetopiperazina, 1,4-oxazepano, oxazol, isoxazol, isoxazolidina, 2-isoxazolina, morfolina, tiazol, isotiazol, tiadiazol o tiomorfolina, donde dicho grupo cíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

R14 es flúor, cloro, -OH, =O, -alquilo (C_1-C_8), -C(O)-OH, -CN, -NH_2, -C(O)-O-alquilo (C_1-C_4), -C(O)-NH-alquilo (C_1-C_8), -C(O)-N-[alquilo (C_1-C_8)]$_2$, -C(O)-NH_2 o -N(R^{18})-R^{21},

donde R^{18} y R^{21} son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, -perfluoroalquilo (C_1-C_8) o -alquilo (C_1-C_4),

V es 1.un resto cíclico del grupo que contiene compuestos que se derivan de azaindol (1H-pirrolopiridina), aziridina, azirina, azetidina, azetidinona, 1,4-diazepano, pirrol, pirrolidina, piridonilo, imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, piridina, pirimidina, pirazina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, tetrazina, tetrazol, azepina, diazirina, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, piridazina, piperidina, piperazina, pirrolidinona, cetopiperazina, furano, pirano, dioxol, 1,4-oxazepano, oxazol, isoxazol, 2-isoxazolina, isoxazolidina, morfolina, oxirano, oxaziridina, 1,3-dioxoleno, 1,3-dioxolano, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, oxaziridina, tiofeno, tiopirano, tietano, tiazol, isotiazol, isotiazolina, isotiazolidina, 1,2-oxatiolano, tiodiazol, tiopirano, 1,2-tiazina, 1,3-tiazol, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, tiadiazina o tiomorfolina,

donde dicho resto cíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14, o

2. fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14, o

G es un enlace directo, -(CH_2)$_m$- o -(CH_2)$_m$-NR^{10}-,

m son los números enteros cero, 1, 2, 3 ó 4,

M es 1. un átomo de hidrógeno,

2. heterociclilo, donde el heterociclilo es un resto del grupo que puede derivarse de azepano, azepina, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, imidazol, isotiazol, isoxazol, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetomorfolina, cetopiperazina, morfolina, oxazol, [1,4]-oxazepano, piperazina, piperazinona, piperidina, piperidinona, pirazina, piridazina, piridazinona, piridina, piridona, pirimidina, pirrolidina, pirrolidinona, tetrahidropirano, 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, tetrazina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiomorfolina, tiofeno, 1,2,3-triazina,

1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14, o

3. -alquilo (C_1-C_6), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

4. -cicloalquilo (C_3-C_6) o

5. -C(O)-N(R^{11})-R^{12},

R3 es

1) un átomo de hidrógeno,

2) halógeno,

3) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

4) -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

5) fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

6) -alquileno (C_0-C_4)-O-R19, donde R19 es

   a) un átomo de hidrógeno,

   b) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R33,

   c) -CF_3, o

   d) CHF_2,

7) -CN,

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

9) -SO_s-R^{11}, donde s es 1 ó 2,

10) -SO_t-N(R^{11})-R^{12}, donde t es 1 ó 2,

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

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

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

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

15) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-alquilo (C_1-C_4),

16) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

17) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-O-alquilo (C_1-C_6),

18) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

19) -alquileno (C_0-C_3)-O-CH_2-CF_2-CH_2-O-alquilo (C_0-C_3),

20) -alquileno (C_0-C_3)-O-CH_2-CF_2-CF_2-CH_2-O-alquilo (C_0-C_3),

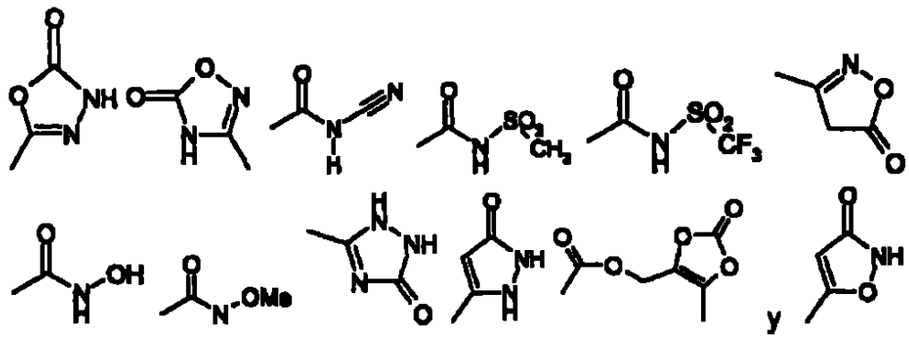
21) -alquileno (C_0-C_3)-O-CH_2-perfluoroalquilo (C_1-C_3)-CH_2-OH,

22) -SO_w-N(R^{11})-R^{13}, donde w es 1 ó 2,

23) -alquileno (C_0-C_4)-C(O)-N(R^{11})-R^{13},

24) -alquileno (C_0-C_4)-N(R^{11})-R^{13}, o

25) un resto de la siguiente lista



y

donde Me es metilo,

R23 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) halógeno,

3) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R13,

4) -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

5) fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R13,

6) -alquileno (C_0-C_4)-O-R19, donde R19 es

a) un átomo de hidrógeno

b) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R13,

c) -CF_3, o

d) -CHF_2,

7) -CN,

8) -NR^{10}-SO_s-R^{10},

9) -SO_s-R^{11}, donde s es 1 ó 2,

10) -SO_t-N(R^{11})-R^{12}, donde t es 1 ó 2,

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

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

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

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

15) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-alquilo (C_1-C_4),

16) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

17) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-O-alquilo (C_1-C_6),

18) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

19) -alquileno (C_0-C_3)-O-CH_2-CF_2-CH_2-O-alquilo (C_0-C_3),

20) -alquileno (C_0-C_3)-O-CH_2-CF_2-CF_2-CH_2-O-alquilo (C_0-C_3),

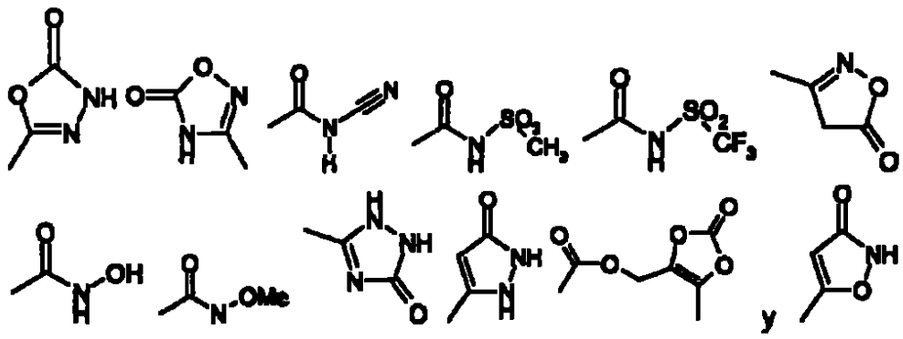
21) -alquileno (C_0-C_3)-O-CH_2-perfluoroalquileno (C_1-C_3)-CH_2-OH,

22) -SO_w-N(R^{11})-R^{13}, donde w es 1 ó 2,

23) -alquileno (C_0-C_4)-C(O)-N(R^{11})-R^{13},

24) -alquileno (C_0-C_4)-N(R^{11})-R^{13}, o

25) un resto de la siguiente lista



y

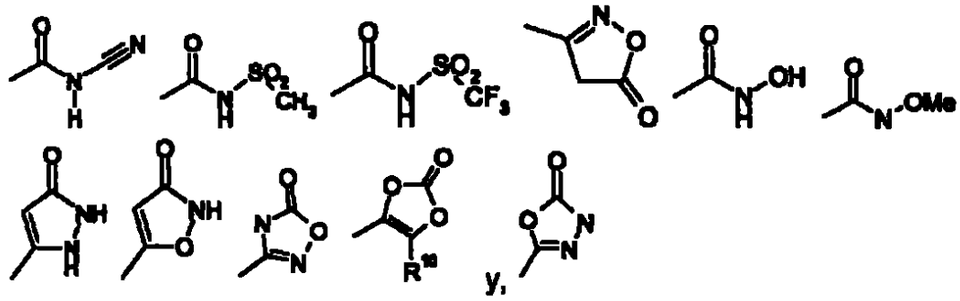
donde Me es metilo,

si dos restos -OR19 están unidos a átomos adyacentes pueden formar junto con los átomos a los que están unidos un anillo 1,3-dioxol o un anillo 2,3-dihidro-[1,4]dioxina que está sustituido una, dos, tres o cuatro veces con R13,

R^{11} y R^{12} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo seleccionado entre el grupo de azepina, azetidina, 1,4-diazepano, dioxazol, dioxazina, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetopiperazina, morfolina, [1,4]-oxazepano, oxazol, piperazina, piperidina, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrazina, tetrazol, tiazol, tiadiazol, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, tiofeno, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, donde dicho

anillo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

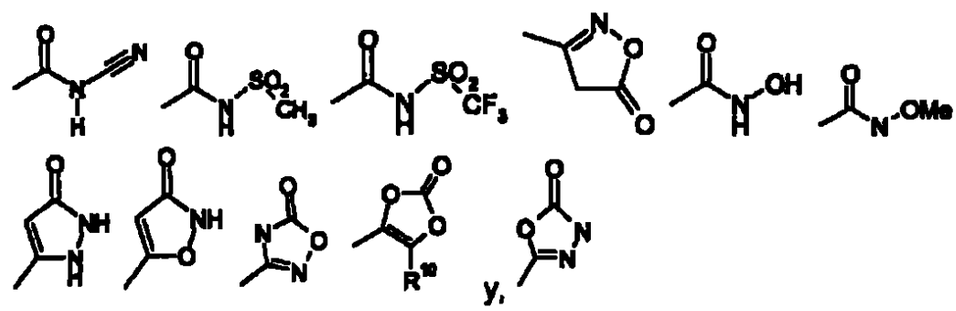
R13 es flúor, cloro, $-NO_2$, -CN, =O, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, -alquileno (C_0-C_3)-$O-R^{10}$, $-Si-(CH_3)_3$, $-N(R^{10})-S(O)_2-R^{10}$, $-S-R^{10}$, $-SO_2-R^{10}$, $-S(O)_2-N(R^{10})-R^{20}$, $-C(O)-R^{10}$, -alquilo (C_1-C_8), -alcoxi (C_1-C_8), fenilo, feniloxi, $-O-CF_3$, -perfluoroalquilo (C_1-C_3), $-NH-C(O)-NH-R^{10}$, -alquil (C_0-C_4)-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17, -alcoxi (C_1-C_4)-fenilo, -alquil (C_0-C_4)-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17, -O-R15, $-NH-C(O)-O-R^{10}$, o un resto de la siguiente lista



y,

donde Me es metilo,

R33 es flúor, cloro, $-NO_2$, -CN, =O, -OH, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})R^{20}$, -alquileno (C_0-C_3)-$O-R^{10}$, $-Si-(CH_3)_3$, $-N(R^{10})-S(O)_2-R^{10}$, $-S-R^{10}$, $-SO_2-R10$, $-S(O)_2-N(R^{10})-R^{20}$, $-C(O)-R^{10}$, -alquilo (C_1-C_8), -alcoxi (C_1-C_8), fenil-oxi-, $-O-CF_3$, -perfluoroalquilo (C_1-C_3), $-NH-C(O)-NH-R^{10}$, -alquil (C_0-C_4)-C(O)-OC(R15,R16)-O-C(O)-R17, -alcoxi (C_1-C_4)-fenilo, -alquil (C_0-C_4)-C(O)-O-C(R15,R16)-O-C(O)-R17, -O-R15, $-NH-C(O)-O-R^{10}$, o un resto de la siguiente lista



y,

donde Me es metilo,

R^{10} y R^{20} son, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_8), -alquil (C_0-C_4)-OH, -alquil (C_0-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4) o -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

R15 y R16 son, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_8) o juntos for-

man un anillo del grupo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, donde cada anillo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces con R^{10} y

R17 es -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OH, -alquil (C_1-C_6)-O-alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-O-alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_6), -alquil (C_0-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_6), donde dicho anillo cicloalquilo está sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces con -OH, -O-alquil (C_1-C_4) o R^{10}.

5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, donde

R0 es 1) fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8,

2) un heterociclilo seleccionado entre el grupo de indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, 1,3-benzodioxolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cromanilo, isocromanilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, piridoimidazolilo, piridopiridinilo, piridopirimidinilo, piridilo, purinilo y pteridinilo,

donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8,

3) un heterociclilo del grupo de piridilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, furilo, 2-furilo, 3-furilo; tienilo, 2-tienilo, 3-tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridazinilo y pirazinilo, donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8,

y además está sustituido con un resto seleccionado entre el grupo de piridilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, furilo, 2-furilo, 3-furilo; tienilo, 2-tienilo, 3-tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridazinilo y pirazinilo, donde dicho resto está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8

R8 es
1. F, Cl, Br, I,
2. -C(O)-NH_2,
3. -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, -OH o un resto metoxi, o
4. -O-alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno o un resto metoxi,

con la condición de que R8 sea al menos un halógeno, -C(O)-NH_2 o un resto -O-alquilo (C_1-C_6), si R0 es un arilo o un heterociclilo, que son como se han definido anteriormente,

la subestructura D es un resto seleccionado entre el grupo de piridilo, piridil-N-óxido, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y está sin sustituir o sustituido 1, 2, 3 ó 4 veces con R33 o está sustituido 1 ó 2 veces con =O,

Q es un enlace directo, -C(O)-; -SO_2-, -alquileno (C_1-C_6) o -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-NR^{10},

R^1 es un átomo de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_2),

R^2 es un enlace directo o -alquileno (C_1-C_2), o

R^1-N-R^2-V puede formar un grupo cíclico de 4 a 7 miembros del grupo de piperidina, piperazina, piridina, pirimidina, pirrolidina, pirrolidinona, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazina, tetrazol, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, azepina, cetopiperazina, oxazol, isoxazol, isoxazolidina, 2-isoxazolina, morfolina, tiazol, isotiazol, tiadiazol o tiomorfolina, donde dicho grupo cíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

R14 es flúor, cloro, =O, -alquilo (C_1-C_4) o -NH_2,

V es 1.un resto cíclico del grupo que contiene compuestos que se derivan de azaindolilo (1H-pirrolopiridilo), azetidina, azepina, aziridina, azirina, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, diazirina, 1,3-dioxolano, dioxazol, furano, imidazol, isoquinolina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, 2-isoxazolina, isoxazolidina, cetopiperazina, morfolina, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, oxazol, 1,2-oxatiolano, piperidina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piperazina, piridina, piridona, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, quinazolina, quinolina, tetrazina, tetrazol, tiadiazina, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, 1,3-tiazol, tietano, tiomorfolina, tiofeno, tiopirano, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol,

donde dicho resto cíclico está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14, o

2.fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

G es un enlace directo, -$(CH_2)_m$- o -$(CH_2)_m$-NR^{10}-,

m son los números enteros cero, 1, 2, 3 ó 4,

M es 1. un átomo de hidrógeno,

2. heterociclilo, donde el heterociclilo es un resto del grupo que puede derivarse de 1,4-diazepano, cetomorfolina, tiofeno, piridazona, piperidina, piperazina, piridina, pirimidina, pirrolidina, pirrolidinona, piridonilo, imidazol, piridazina, pirazina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazina, tetrazol, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, azepina, cetopiperazina, oxazol, isoxazol, isoxazolidina, 2-isoxazolina, morfolina, tiazol, isotiazol, tetrahidropirano, 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, tiadiazol o tiomorfolina, donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14,

3. -alquilo (C_1-C_6), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R14, o

4. -cicloalquilo (C_3-C_8),

R13 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) halógeno,

3) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

4) -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

5) fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

6) -alquileno (C_0-C_4)-O-R19, donde R19 es

a) un átomo de hidrógeno,

b) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

c) $-CF_3$, o

d) CHF_2,

7) -CN,

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

9) $-SO_s-R^{11}$, donde s es 1 ó 2,

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, donde t es 1 ó 2,

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

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

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

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

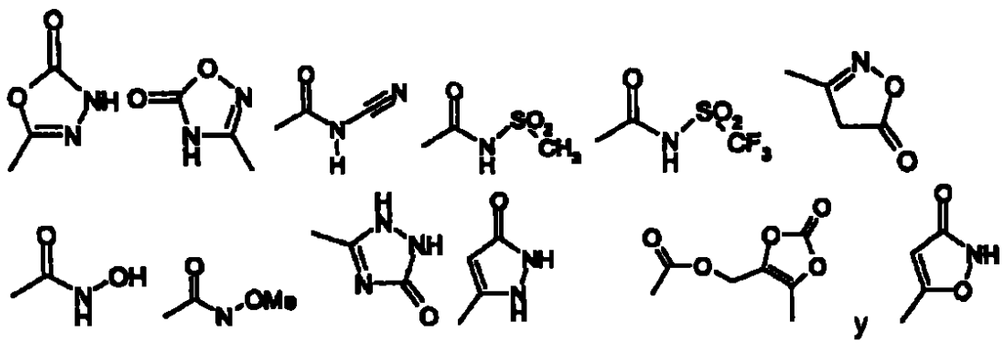
15) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-alquilo (C_1-C_4),

16) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

17) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-O-alquilo (C_1-C_6),

18) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17, o

19) un resto de la siguiente lista



y

donde Me es metilo,

R23 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) halógeno,

3) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R13,

4) -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

5) - alquileno (C_1-C_3)-O-R^{19}, donde R19 es

a) un átomo de hidrógeno

b) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R13,

c) $-CF_3$, o

d) $-CHF_2$,

6) -CN,

7) -NR^{10}-SO_s-R^{10},

8) -SO_s-R^{11}, donde s es 1 ó 2,

9) -SO_t-N(R^{11})-R^{12}, donde t es 1 ó 2,

10) -alquileno (C_0-C_4)-C(O)-R^{11},

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

12) -alquileno (C_0-C_4)-C(O)-N(R^{11})-R^{12},

13) -alquileno (C_0-C_4)-N(R^{11})-R^{12},

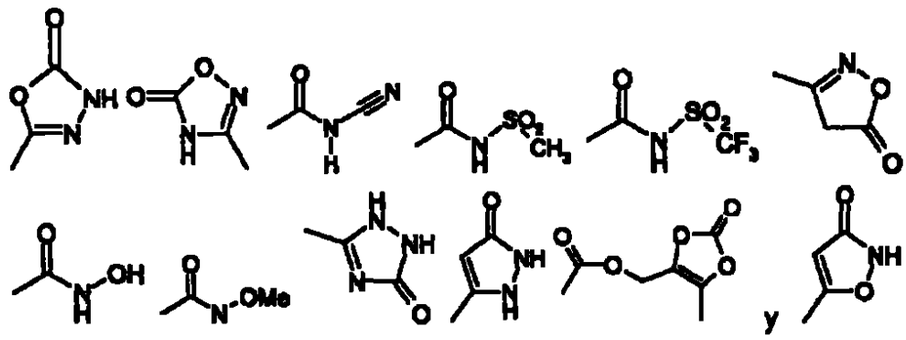
14) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-alquilo (C_1-C_4),

15) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

16) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-O-alquilo (C_1-C_6),

17) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

18) un resto de la siguiente lista



donde Me es metilo,

R11 y R12 son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

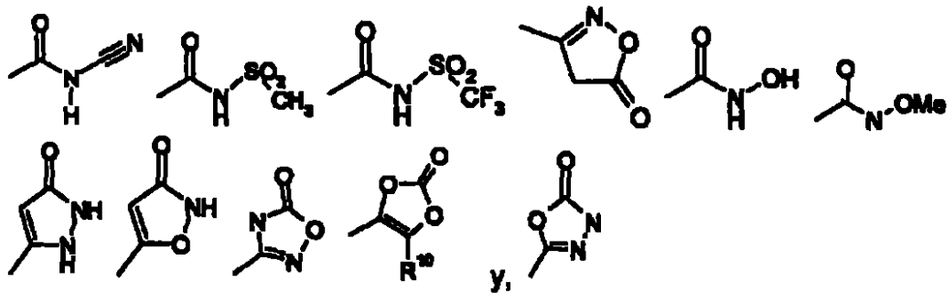
3) -alquil (C_0-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_6),

4) -O-R^{17}, o

5) -alquil (C_0-C_6)-heterociclilo (C_4-C_{15}), donde el alquilo y el heterociclilo, independientemente entre sí, están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con R13 y donde el heterociclilo se selecciona entre el grupo de azetidina, ciclopropilo, ciclobutilo, 4,5-dihidro-oxazol, imidazolidina, morfolina, (1,4)-oxazepano, oxazolidina, piperidina, piperazina, pirrolidina, tetrahidrotiofeno, tiazolidina o tiomorfolina, o

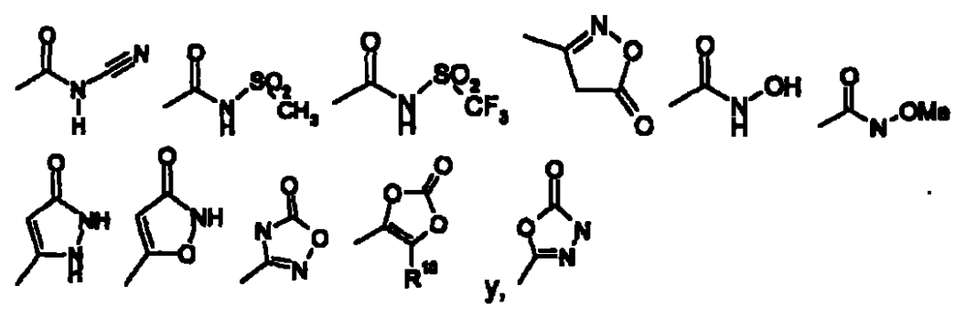
R11 y R12 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que se selecciona entre el grupo de azetidina, ciclopropilo, ciclobutilo, 4,5-dihidrooxazol, imidazolidina, morfolina, (1,4)-oxazepano, oxazolidina, piperidina, piperazina, pirrolidina, tetrahidrotiofeno, tiazolidina o tiomorfolina,

R13 es flúor, -CN, =O, -OH, -CF_3, -C(O)-O-R^{10}, -C(O)-N(R^{10})-R^{20}, -N(R^{10})-R^{20}, -cicloalquilo (C_3-C_6), -alquileno (C_0-C_3)-O-R^{10}, -Si-(CH_3)$_3$, -S-R^{10}, -SO_2-R^{10}, -perfluoroalquilo (C_1-C_3) o un resto de la siguiente lista



donde Me es metilo,

R33 es flúor, -CN, =O, -OH, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})R^{20}$, -alquileno (C_0-C_3)-$O-R^{10}$, $-Si-(CH_3)_3$, $-S-R^{10}$, $-SO_2-R10$, -perfluoroalquilo (C_1-C_3), o un resto de la siguiente lista



donde Me es metilo,

R^{10} y R^{20} son, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4) o -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

R^{15} y R^{18} son, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4) o juntos forman un anillo del grupo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, donde cada anillo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces con R^{10}, y

R17 es -alquilo (C_1-C_8), -alquil (C_1-C_8)-OH, -alquil (C_1-C_8)-O-alquilo (C_1-C_8), -alquil (C_1-C_8)-O-alquil (C_1-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_8), -alquil (C_0-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_8), donde dicho anillo cicloalquilo está sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces con -OH, -O-alquilo (C_1-C_4) o R^{10}.

6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, donde

R0 es 1. fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono- o disustituido independientemente entre sí con R8,

2. piridilo o benzotiofenilo, donde el piridilo y el benzotiofenilo están sin sustituir o mono- o disustituidos independientemente entre sí con R8, o

3. un heterociclilo del grupo de tienilo, tiadiazolilo, isoxazolilo y tiazolilo, donde dicho heterociclilo está sustituido con un resto seleccionado entre el grupo de tienilo, 2-tienilo y 3-tienilo, donde dicho resto está sin sustituir o mono- o disustituido independientemente entre sí con R8,

R8 es F, Cl, Br, $-O-CH_3$ o $-C(O)-NH_2$,

la subestructura D es un resto seleccionado entre el grupo de piridilo, piridil-N-óxido, pirrolilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo y está sin sustituir o sustituido 1, 2, 3 ó 4 veces con R3 o está sustituido 1 ó 2 veces con =O,

Q es un enlace directo, $-C(O)-$; $-SO_2-$, $-CH_2-C(O)-NH-$, metileno o etileno,

R^1 es un átomo de hidrógeno,

R^2 es un enlace directo o metileno,

R^1-N-R^2-V puede formar un grupo cíclico de 4 a 7 miembros del grupo de azetidina, pirrolidina, piperidina y piperazina,

R14 es flúor, cloro, =O, metilo, etilo o $-NH_2$,

V es 1. un resto del grupo que contiene los compuestos que se derivan de azaindolilo (1H-pirrolopiridilo), azetidina, 1,4-diazepano, isoxazol, isoquinolina, piperazina, piperidina, pirazina, piridazina, pirimidina, pirrolidina, quinazolina, quinolina o tetrahidropirano,

donde dicho resto cíclico está sin sustituir o mono- o disustituido independientemente entre sí con R14, o

2. fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono- o disustituido independientemente entre sí con R14,

G es un enlace directo, $-(CH_2)_m-$, $-C(O)-$ o $-(CH_2)_m-NR^{10}-$,

m son los números enteros cero, 1 ó 2,

M es un átomo de hidrógeno, alquilo (C_2-C_4), azepanilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, imidazolilo, cetomorfolinilo, morfolinilo, [1,4]oxazepanilo, piperidinilo, piperidonilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolidinilo, 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo o tetrahidropiranilo, donde los restos están sin sustituir o mono- o disustituidos independientemente entre sí con R14

R3 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) flúor, cloro,

3) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

4) -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

5) fenilo, donde el fenilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

6) -alquileno (C_0-C_2)-O-R19, donde R19 es

a) un átomo de hidrógeno,

b) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R33,

c) $-CF_3$, o

d) $-CHF_2$,

7) -CN,

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

9) $-SO_s-R^{11}$, donde s es 1 ó 2,

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, donde t es 1 ó 2,

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

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

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

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

15) -alquileno (C_0-C_4)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-C(O)-alquilo (C_1-C_4),

16) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

17) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-O-alquilo (C_1-C_6) o

18) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

R23 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) fluoro, cloro,

3) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R13,

4) -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

5) - alquileno (C_0-C_2)-O-R^{19}, donde R19 es

a) un átomo de hidrógeno

b) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente entre sí, con R13,

c) $-CF_3$, o

d) $-CHF_2$,

6) -CN,

7) $-NR^{10}-SO_s-R^{10}$,

8) $-SO_s-R^{11}$, donde s es 1 ó 2,

9) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$, donde t es 1 ó 2,

10) -alquileno (C_0-C_4)-C(O)-R^{11},

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

12) -alquileno (C_0-C_4)-C(O)-N(R^{11})-R^{12},

13) -alquileno (C_0-C_4)-N(R^{11})-R^{12},

14) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-alquilo (C_1-C_4),

15) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

16) -alquileno (C_0-C_2)-C(O)-O-alquileno (C_2-C_4)-O-C(O)-O-alquilo (C_1-C_8),

17) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

R11 y R12 son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

3) -alquil (C_0-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_8),

4) $-O-R^{17}$, o

5) -alquil (C_0-C_8)-heterociclilo, donde el alquilo y el heterociclilo, independientemente entre sí, están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos independientemente entre sí con R13 y donde el heterociclilo se selecciona entre el grupo de azetidina, imidazolidina, morfolina, (1,4)-oxazepano o pirrolidina o

R11 y R12 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo que se selecciona entre el grupo de azetidina, imidazolidina, morfolina, (1,4)-oxazepano, piperazina, piperidina, pirrolidina o tiomorfolina,

R13 es flúor, -CN, =O, -OH, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})-R^{20}$, -cicloalquilo (C_3-C_8), -alquileno (C_0-C_3)-O-R^{10}, $-Si-(CH_3)_3$, $-S-R^{10}$, $-SO_2-R^{10}$ o -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

R33 es flúor, -CN, =O, -OH, $-CF_3$, $-C(O)-O-R^{10}$, $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$, $-N(R^{10})R^{20}$, -alquileno (C_0-C_3)-O-R^{10}, $-Si-(CH_3)_3$, $-S-R^{10}$, $-SO_2$-R10, -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

R^{10} y R^{20} son, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4) o -perfluoroalquilo (C_1-C_3),

R^{15} y R^{16} son, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4) o juntos forman un anillo del grupo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, donde cada anillo está sin sustituir o sustituido de una a tres veces con R^{10}, y

R17 es -alquilo (C_1-C_8), -alquil (C_1-C_8)-OH, -alquil (C_1-C_8)-O-alquilo (C_1-C_8), -alquil (C_1-C_8)-O-alquil (C_1-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_8), -alquil (C_0-C_8)-O-cicloalquilo (C_3-C_8), donde dicho anillo cicloalquilo está sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces con -OH, -O-alquilo (C_1-C_4) o R^{10}.

7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, donde

R0 es 1. piridilo o benzotiofenilo, donde el piridilo y el benzotiofenilo están sin sustituir o mono- o disustituidos independientemente entre sí con R8, o

2. un heterociclilo del grupo tienilo, tiadiazolilo, isoxazolilo y tiazolilo, donde dicho heterociclilo está sustituido con un resto seleccionado entre el grupo de tienilo, 2-tienilo y 3-tienilo, donde dicho resto está sin sustituir o mono- o disustituido independientemente entre sí con R8,

R8 es F, Cl, Br, -O-CH_3 o –C(O)-NH_2,

la subestructura D es piridilo y está sin sustituir o sustituido 1, 2, 3 ó 4 veces con R3 o está sustituido 1 ó 2 veces con =O,

Q es -CH_2-C(O)-NH- o metileno,

R^1 es un átomo de hidrógeno,

R^2 es un enlace directo,

R14 es flúor, cloro, =O, metilo, etilo o –NH_2,

V es piperidina, donde piperidina está sin sustituir o mono- o disustituida independientemente entre sí con R14, o

G es un enlace directo,

M es un átomo de hidrógeno, -alquilo (C_2-C_4), isopropilo o piridilo, donde los restos están sin sustituir o mono- o disustituidos independientemente entre sí con R14,

R3 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) flúor, cloro,

3) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

4) -alquileno (C_0-C_2)-O-R19, donde R19 es

a) un átomo de hidrógeno,

b) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13,

5) -alquileno (C_0-C_4)-C(O)-O-R^{11}, o

6) -alquileno (C_0-C_4)-C(O)-N(R^{11})-R^{12},

R11 y R12 son, independientemente entre sí, iguales o diferentes y son

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R13, o

R11 y R12 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo que se selecciona entre el grupo de azetidina, imidazolidina, morfolina, (1,4)-oxazepano, piperazina, piperidina, pirrolidina o tiomorfolina,

R13 es flúor, =O, -OH, -CF_3, -C(O)-O-R^{10}, -C(O)-N(R^{10})-R^{20} o -alquileno (C_0-C_3)-O-R^{10},

R^{10} y R^{20} son independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4) o -perfluoroalquilo (C_1-C_3).

8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 7, donde el compuesto de fórmula I es

(1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico,

éster metílico del ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-2-(1-isopropil-piperidin-4-ilcarbamoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxílico,

ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-2-(1-isopropil-piperidin-4-ilcarbamoil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxílico,

5-amida 2-[(1-isopropil-piperidin-4-il)-amida] del ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2,5-dicarboxílico,

(1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxílico,

ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-2-(1-isopropil-piperidin-4-ilcarbamoil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-5-carboxílico,

(1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxílico,

éster metílico del ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-ilcarbamoil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-5-carboxílico,

ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-ilcarbamoil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-5-carboxílico,

(1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico,

(1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-5-(2-hidroxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico,

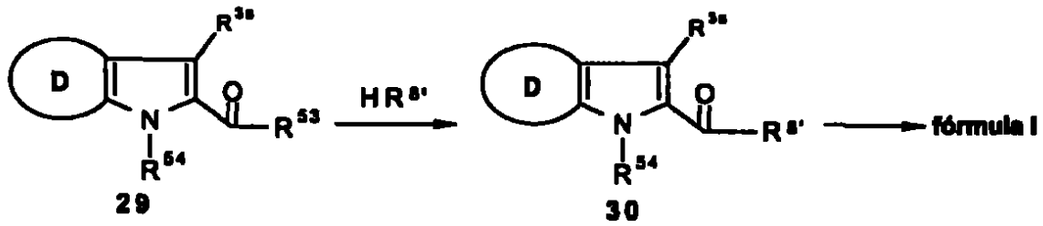
(1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 1-[(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-metil]-5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico,

(1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 1-[(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-metil]-5-(2-hidroxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico,

(1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 1-(6-cloro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico, o

(1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 1-(6-cloro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-5-(2-hidroxi-etoxi)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxílico.

9. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende condensar un compuesto de la fórmula 29 con un compuesto de la fórmula $HR^{6'}$ para dar un compuesto de la fórmula 30 y, opcionalmente, convertir el compuesto de la fórmula 30 en un compuesto de la fórmula I,



29 30

en donde el resto $R^{6'}$ tiene el significado de $-N(R^1)-R^2-V-G-M$ según se indica en las reivindicaciones 1 a 8, pero en que en los grupos funcionales $R^{6'}$ también puede estar presente en forma de grupos que se transforman subsiguientemente en los grupos funcionales finales presentes en $-N(R^1)-R^2-V-G-M$, y en que el resto R^{54} significa el grupo $-Q-R^0$ o puede significar un grupo que se transforma subsiguientemente en el grupo $-Q-R^0$, y en que el grupo $-C(O)-R^{53}$ puede ser un grupo ácido carboxílico o sus derivados, y en que los grupos R^{3a} en las fórmulas 29 y 30 tienen las definiciones correspondientes de R^3 en la fórmula I según se define en las reivindicaciones 1 a 8 o grupos funcionales en ellas también pueden estar presentes en forma protegida o en forma de grupos precursores.

10. Una preparación farmacéutica, que comprende al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 8 en todas sus formas estereoisoméricas y mezclas de las mismas en cualquier relación y/o sus sales fisiológicamente tolerables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. El uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 8 en todas sus formas estereoisoméricas y mezclas de las mismas en cualquier relación y/o sus sales fisiológicamente tolerables para la producción de productos farmacéuticos para el tratamiento de una formación anormal de trombos, infarto de miocardio agudo, trastornos cardiovasculares, angina inestable, tromboembolia, cierre de vasos agudo asociado con una terapia trombolítica o angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), ataques isquémicos transitorios, apoplejía, claudicación intermitente, injerto de bypass de las arterias coronarias o periféricas, estrechamiento del lumen de vasos, reestenosis después de una angioplastia coronaria o venosa, mantenimiento de la patencia de acceso vascular en pacientes con hemodiálisis a largo plazo, formación patológica de trombos que tiene lugar en las venas de las extremidades inferiores después de una cirugía abdominal, de rodilla o de cadera, riesgo de tromboembolia pulmonar, coagulopatía intravascular sistémica diseminada que se produce en sistemas vasculares durante el choque séptico, ciertas infecciones víricas o cáncer, o para reducir una respuesta inflamatoria, fibrinolisis, o tratamiento de la enfermedad cardiaca coronaria, infarto de miocardio, angina de pecho, reestenosis vascular, por ejemplo reestenosis posterior a una angioplastia tal como PTCA, síndrome de distrés respiratorio en adultos, insuficiencia de múltiples órganos, trastorno de coagulación intravascular diseminada, y trombosis de venas profundas y de venas proximales, que pueden producirse después de una cirugía.

V2074 33

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present International application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

PCT/EP 2004 / 004754
International Application No.

05 MAY 2004 (05.05.04)
International Filing Date

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION
Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference *(if desired) (12 characters maximum)* 2003/0033

Box No. I TITLE OF INVENTION
Azaindole-derivatives as factor Xa inhibitors

Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Brüningstraße 50
65929 Frankfurt
Germany

Telephone No. (069) 305-6047
Facsimile No. (069) 357175
Teleprinter No.
Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: DE
State *(that is, country)* of residence: DE

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated states ☒ all designated states except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the states indicated in the Supplement Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

NAZARÉ, Marc
Felix-Lahnstein-Str. 4b
65510 Idstein
Germany

This person is:
☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*
Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: DE
State *(that is, country)* of residence: DE

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated states ☐ all designated states except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the states indicated in the Supplement Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☐ agent ☐ common representative

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Patent- und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt
Germany

Telephone No. (069) 305-6047
Facsimile No. (069) 357175
Teleprinter No.
Agent's registration No. with the Office

☒ **Address for correspondence:** Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

WEHNER, Volkmar
Lindenstraße 1
97657 Sandberg
Germany

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office:

State (*that is, country*) of nationality: DE

State (*that is, country*) of residence: DE

This person is applicant for the purposes of: ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

WILL, David William
Kirchstrasse 21
65830 Kriftel
Germany

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office:

State (*that is, country*) of nationality: GB

State (*that is, country*) of residence: DE

This person is applicant for the purposes of: ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

RITTER, Kurt
Gutzkowstr. 2
60594 Frankfurt am Main
Germany

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office:

State (*that is, country*) of nationality: DE

State (*that is, country*) of residence: DE

This person is applicant for the purposes of: ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

URMANN, Matthias
Im Sylvaner 4b
65760 Eschborn
Germany

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office:

State (*that is, country*) of nationality: DE

State (*that is, country*) of residence: DE

This person is applicant for the purposes of: ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

MATTER, Hans
Feldbergring 37
63505 Langenselbold
Germany

This person is:

- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State (*that is, country*) of nationality: DE

State (*that is, country*) of residence: DE

This person is applicant for the purposes of: ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

This person is:

- ☐ applicant only
- ☐ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State (*that is, country*) of nationality:

State (*that is, country*) of residence:

This person is applicant for the purposes of: ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

This person is:

- ☐ applicant only
- ☐ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State (*that is, country*) of nationality:

State (*that is, country*) of residence:

This person is applicant for the purposes of: ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

This person is:

- ☐ applicant only
- ☐ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State (*that is, country*) of nationality:

State (*that is, country*) of residence:

This person is applicant for the purposes of: ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

PCT/EP2004/004754 31.10

Box No. V DESIGNATIONS

The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.

However,

☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection

☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection

☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection

(The check-boxes above may be used to exclude (irrevocably) the designations concerned in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of an earlier national application from which priority is claimed. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these and certain other States.).

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing Date of earlier application *(day/month/year)*	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		National application: country	Regional application:* regional office	International application: receiving office
Item(1) 19. May 2003 (19.05.2003)	03011304.7	EP		
Item(2)				
Item(3)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) *(only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office)* identified above as:

☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ other, see Supplemental box

** Where the earlier application is an ARIPO application, it is mandatory to indicate in the Supplemental Box at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)).....*

.....

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) *(If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):*

ISA / .....

Request to use results of earlier search; reference to that search *(If an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):*

Date *(day/month/year):*	Number:	Country (or regional Office):
15/10/2003	EP 03 01 1304	EP

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

			Number of declarations
☐	Box No. VIII (i)	Declaration as to identify of the inventor :	
☐	Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and to be granted a patent :	
☐	Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application :	
☐	Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) :	
☐	Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty :	

PCT/EP2004/004754

Box No. VIII CHECK LIST; LANGUAGE F FILING

This international application contains:

(a) In paper form, the following number of sheets:

request (including declaration sheets):	: 5
description (excluding sequence listings and/or tables related thereto)	: 90
claims	: 45
abstract	: 1
drawings	:
Sub-total number of sheets:	: 141
sequence listings	:
tables related thereto	:
of description description *(actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)*	
Total number of sheets:	:

(b) ☐ Only in computer readable form (Section 801 (a)(i))
- (i) ☐ sequence listings
- (ii) ☐ tables related hereto

(c) ☐ also in computer readable form (Section 801 (a)(i))
- (i) ☐ sequence listings
- (ii) ☐ tables related hereto

Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the
- ☐ sequence listings: .....
- ☐ tables related hereto: .....

(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)

This international application is accompanied by the following item(s) *(mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item)*: | Number of items

1.☒ fee calculation sheet	: 1
2.☐ separate signed power of attorney	:
3.☐ original general power of attorney	:
4.☐ copy of general power of attorney reference number, if any:	:
5.☐ statement explaining lack of signature	:
6.☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):	: 1
7.☐ translation of international application into (language):	:
8.☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	:
9.☐ Sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers)	:
(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13*ter* only (and not as part of the international application)	
(ii) ☐ *(only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column)* additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13*ter*	:
(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequences listing part mentioned in left column	:
10.☐ tables in computer readable form related to sequence listings (indicate type and number of carriers)	
(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)	:
(ii) ☐ *(only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the* purposes of international search under Section 802(b-quarter)	:
(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column	:
11.☐ other *(specify)*:	

Figure of the drawings which should accompany the abstract:

Language of filing of the International application: english

Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request)

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

Dr. Jacobi i.V. Dr. Then

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application: 05 MAY 2004 (05.05.04)
2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA/
6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

J-7-7-7-
318

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del tratado de Cooperación en materia de Patentes)

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o del agente	PARA ACCIÓN	Véase formulario PCT/IPEA/416
DEAV2003/0033		
Solicitud internacional nº	Fecha de presentación internacional *(día/mes/año)*	Fecha de prioridad *(día/mes/año)*
PCT/EP2004/004754	05.05.2004	19.05.2003
Clasificación internacional de patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional y CIP		
C07D471/04, A61K31/437, A61P7/02		
Solicitante		
AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH		

1. El presente informe preliminar internacional es el informe de examen, establecido por la Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme al Artículo 36.

2. Este INFORME comprende un total de 9 hojas, incluida la presente hoja de portada.

3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden:

   a. ☒ *(remitido al solicitante y a la Oficina Internacional)* un total de 53 hojas (páginas 91-143), descritas a continuación:

      ☒ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).

      ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que *contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada*, según se indica en el punto 4 del Recuadro I y en el Recuadro Suplementario.

   b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de soporte(s) electrónico(s)), que contiene una lista de secuencias y/o tabla(s) relativas(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (véase Instrucción Administrativa 802).

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes:

☒	Recuadro I	Base de la opinión
☒	Recuadro II	Prioridad
☐	Recuadro III	No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial
☐	Recuadro IV	Falta de unidad de invención
☒	Recuadro V	Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración
☒	Recuadro VI	Ciertos documentos citados
☐	Recuadro VII	Defectos en la solicitud internacional
☒	Recuadro VIII	Observaciones relativas a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición de examen preliminar internacional	Fecha de terminación del presente informe
09.12.2004	14.09.2005
Nombre y dirección postal de la administración encargada del examen preliminar internacional Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 -0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Papathoma, S Teléfono Nº +49 89 2399-7536

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada sobre este punto.

   ☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma, que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
   - ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1.b))
   - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
   - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los **elementos*** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe):*

   Descripción, páginas:
   1-90 como se depositaron inicialmente
   Reivindicaciones, Nº.:
   1-11 recibidas el 09.06.2005 con carta de 07.06.2005

   ☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) - ver recuadro suplementario relativo a listas de secuencias

3. ☒ Las modificaciones ha ocasionado la anulación de:

   - ☐ la descripción, páginas
   - ☒ las reivindicaciones, nos. 1-12
   - ☐ los dibujos, hojas/fig.
   - ☐ la lista de secuencias *(precisar)*
   - ☐ tabla(s) relativa(s)a la lista de secuencias *(precisar)*

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2.c)).

   - ☐ la descripción, páginas
   - ☐ las reivindicaciones, Nºs
   - ☐ los dibujos, hojas/fig.
   - ☐ la lista de secuencias *(precisar)*
   - ☐ tabla(s) relativa(s)a la lista de secuencias *(precisar)*

** Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida"*

Recuadro II. Prioridad

1. ☐ El presente informe se ha formulado como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad, debido a que no se han entregado en el plazo prescrito los documentos siguientes:
   - ☐ copia de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 66.7a))
   - ☐ traducción de solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 66.7b))

2. ☐ El presente informe se ha formulado como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad, debido a que no se ha considerado válida la reivindicación de prioridad (Regla 64.1). En consecuencia, a los efectos del presente informe, se considera como pertinente la fecha de presentación internacional indicada más arriba.

3. ☐ Observaciones adicionales, si procede:
   Véase hoja separada

Recuadro V. Declaración motivada según el artículo 35.2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. Declaración

Novedad	Sí:	Reivindicaciones	1-11
	No:	Reivindicaciones	
Actividad inventiva	Sí:	Reivindicaciones	1-11
	No:	Reivindicaciones	
Aplicabilidad industrial	Sí:	Reivindicaciones	1-11
	No:	Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

   véase hoja separada

Recuadro VI. Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)
   y / o

2. Divulgaciones no escritas (Regla 70.9)

   véase hoja separada

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud internacional nº PCT/EP2004/004754

Recuadro VIII. Observaciones relativas a la solicitud internacional

Las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, de la descripción y de los dibujos y sobre si las reivindicaciones que se fundan totalmente en la descripción están realizadas:

véase hoja separada

Re Párrafo II

Prioridad

La presente solicitud introduce materia que se extiende más allá del contenido de la solicitud de patente europea 03011304.7 madre, presentada el 19.05.2003. Por lo tanto, la prioridad no se reivindica válidamente para todo el intervalo de la materia actualmente reivindicada.

Re Párrafo V

Declaración razonada con respecto a novedad, actividad inventiva aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha declaración.

Se hace referencia a los siguientes documentos (D):

D3: WO 01/64639 A (MERCK FROSST CANADA INC; LABELLE MARC (CA); STURINO CLAUDIO (CA); LAC) 7 Septiembre 2001 (2001-09-07)

D4: WO 02/070523 A (DIDIUK MARY THERESA; GARIGIPATI RAVI SHANKER (US); LAU WAN FANG (US)); 12 Septiembre 2002 (2022-09-12)

D5: WO 99/33800 A (DEFOSSA ELISABETH; HEINELT UWE (DE); MATTER HANS (DE); KLINGLER OTMAR) 8 Julio 1999 (1999-07-08)

La solicitud se refiere a derivados de azaindol de la fórmula (I) en calidad de inhibidores de factor Xa.

1) Artículo 33(2) PCT

a) El documento D3 encontrado en la búsqueda del Estado de la Técnica es relevante bajo el Artículo 33(2) PCT. Este documento describe en los ejemplos 59, 60, 70, 71 y 72 compuestos estructuralmente similares que son adecuados para la fabricación de medicamentos para el tratamiento, por ejemplo, de restenosis, un estado relevante también para la materia reivindicada (véase la página 68, líneas 13-30 y la reivindicación 12 de la presente solicitud). Sin embargo, debido a la definición de R33, que no incluye las definiciones "-cicloalquilo (C_3-C_8) y fenilo", estos compuestos no destruyen la novedad para la materia reivindicada.

b) Compuestos descritos en el documento D4:
I) 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida, N-(4-clorofenil)-1-(fenilsulfonil)- (RN: 477872-25-6)
II) 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida, N-(4-cloro-2-metilfenil)-1-(fenilsulfonil)- (RN: 477872-23-4)
III) 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida, N-(4-metoxifenil)-1-(fenilsulfonil)- (RN: 477872-22-3)
difieren de las entidades reivindicadas, debido a que Q-R0 no puede ser un grupo fenilsulfonilo no sustituido de acuerdo con las condiciones de R8.
Además, el compuesto 1H-indol-2-carboxamida, 1-[3,4-diclorofenil)metil]metil-N-[2-(5-[(2,4-dimetilfenil)metil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-2-oxoetil]4,5,6,7-tetrahidro-3-metil-4-oxo- (RN: 455912-78-4) (el séptimo compuesto en la página 111) difiere de las entidades reivindicadas debido a que en el residuo $CON(R^1)$-R^2 definido en la fórmula I, el R^2 no puede convertirse en "-CH_2-CO-" según se define en este compuesto.
Así, estos compuestos no destruyen la novedad para la materia reivindicada.

c) El documento D5 se refiere a inhibidores del factor Xa de la fórmula (I) que tienen un indol en calidad del núcleo cíclico de las moléculas reivindicadas. Dado que el resto D de las entidades reivindicadas se define por no ser un residuo fenilo, el documento D5 no es relevante bajo el Artículo 33(2) PCT.

2) Artículo 33(3) PCT
El problema técnico en el que se basa la presente solicitud es la provisión de compuestos adicionales útiles en la inhibición de factor Xa o VIIa y, por lo tanto, adecuados para la terapia y profilaxis de trastornos cardiovasculares, tales como enfermedades tromboembólicas o restenosis; inflamación; choque séptico; síndrome de esfuerzo respiratorio en adultos, etc.
Se supone que el problema técnico queda resuelto por los compuestos de la fórmula (I), tal como se muestra por los ensayos mencionados en las páginas 89-90 de la presente solicitud, las cuales, sin embargo, se refieren a ejemplos estructuralmente muy limitados de la fórmula reivindicada (únicamente a aquéllos

con un radical (5-clorotiofen-2-il)-isoxazol-3-ilo; véanse también los comentarios relacionados con el alcance de las reivindicaciones).

Para la evaluación del mérito inventivo como técnica anterior más relacionada se considera al documento que se refiere a compuestos con las mayores similitudes estructurales que tienen la misma actividad. El documento D5 se refiere a derivados de indol en calidad de inhibidores del factor Xa. A pesar de que en D5 se describen compuestos que tienen principalmente una sustitución amidinobencilo, el ejemplo 73 muestra una sustitución pirimidilmetilo en la misma posición. Además, la definición de la sustitución de la estructura del núcleo de indol en la reivindicación 1 se solapa con la de los correspondientes sustituyentes del sistema de anillo heterocíclico condensado.

Dado que es una práctica común en la investigación intercambiar al menos uno de los átomos de carbono del resto carbocíclico del indol por un nitrógeno cuando se buscan compuestos alternativos, el diseño estructural de las entidades reivindicadas no se considera basado en una ingenuidad del invento. Además, también debería hacerse referencia a los documentos D3 y D4 que describen compuestos que son útiles en calidad de inhibidores de PDE IV o moduladores del receptor de quimioquina, respectivamente. A primera vista, estos compuestos parecen tener una actividad diferente.
Sin embargo, el enfoque mecánico de la definición de la actividad de un grupo de compuestos no se considera ni industrialmente aplicable ni claro. Únicamente los estados a tratar mediante el uso de estos compuestos pueden servir como base para la definición de su actividad. Así, cuando se buscan los estados a tratar en los documentos D3 y D4, se llega a la restenosis (D3 y D4), choque séptico (D3), respuesta inflamatoria (D3) y síndrome del esfuerzo respiratorio en adultos (D3), que son comunes con los de la presente solicitud.
Con respecto a lo anterior, el documento, D3 que describe compuestos con la misma actividad, y las mayores similitudes estructurales con las entidades reivindicadas, podría también considerarse como técnica anterior más relacionada. Cuando se considera D3 como la técnica anterior más relacionada, la contribución técnica de la presente solicitud sobre D3 reside únicamente en la definición de R33 que no cubre las opciones de ser cicloalquilo o fenilo. Sin embargo, se considera

que este punto de diferenciación es uno secundario basado en la ingenuidad del invento y, por lo tanto, la presente solicitud no se considera que cumpla con los requisitos del Artículo 33(3) PCT.

Re Párrafo VI

Determinados documentos citados

Documentos:

D1: WO 03/044014 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 30 mayo 2003 (2003-05-30)

D2: WO 03/053361 A (OSI PHARM INC ; MCKIBBEN BRYAN (US); STEINIG ARNO G (US); CASTELHANO A) 3 Julio 2003 (2003-07-03)

no pueden considerarse como documentos de la técnica anterior de acuerdo con el Artículo 33(2) PCT, ya que se han publicado después de la fecha prioritaria y antes de la fecha de presentación de la solicitud. Sin embargo, considerando que para parte de la materia reivindicada la prioridad no está válidamente reivindicada, debería tenerse cuidado por parte del solicitante al entrar en la fase regional, ya que estos documentos – y, en particular D1, que se refiere a entidades químicas definidas casi idénticas con un indol como núcleo cíclico de las moléculas – son relevantes para el examen.

Re Párrafo VIII

Determinadas observaciones sobre la solicitud internacional

a) El párrafo en la página 51, líneas 21-30, y en la página 52, líneas 1-9, es el mismo.

b) El término "**profármaco**" mencionado en la página 53, línea 26-página 54, línea 27, y página 70, línea 15, conduce a un alcance poco claro, ya que no resulta claro qué estructuras se pretenden.

La expresión "profármaco" incluye compuestos obtenidos a partir de otro compuesto mediante una reacción química (estructuras que están estructuralmente alejadas del material de partida), derivados funcionales (compuestos en donde los heteroátomos están intercambiados por átomos alternativos), compuestos con numerosos tipos diferentes de grupos secundarios, etc. Además, es un intento

definir la materia en términos del resultado a conseguir. Por lo tanto, no es permisible una formulación de este tipo.
Además, los profármacos de los compuestos actualmente reivindicados pueden representar una invención completamente separada de la descrita en la presente solicitud y, como tales, están insuficientemente descritos de acuerdo con el Artículo 5 PCT, ya que la persona experta no sería capaz de producir todos estos compuestos sin ejercitar una actividad inventiva de acuerdo con el Artículo 33(3) PCT.

c) Con respecto a la referencia a los **métodos de tratamiento**, página 68, líneas 13-30, no existen criterios unificados en los Estados contratantes de la PCT. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia de reivindicaciones dirigidas al uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones dirigidas a un compuesto conocido para el primer uso en el tratamiento médico y el uso de un compuesto de este tipo para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

d) Además, se ha de recordar a la solicitante que las **variaciones limitadas** en la sustitución del anillo de piridina con un grupo carboxi, metilcarboxi, amido, metoxietoxi o hidroxietoxi, al tiempo que

i) D es sólo piridina
ii) R^3 es sólo hidrógeno
iii) Q es sólo metileno o carbamoilmetilo
iv) R^0 es sólo (5-clorotiofen-2-il)-isoxazol-3-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo ó 6-cloro-benzo[b]tiofen-2-il
v) R^2 es sólo un enlace directo
vi) V es sólo una piperidina
vii) G es sólo un enlace directo y
viii) M es sólo isopropilo o piridilo,
no justifican el alcance de las reivindicaciones 1-7 (**Artículo 6 PCT: totalmente sustentado por la parte descriptiva**).

La solicitante está autorizada para reivindicar únicamente modificaciones obvias de lo que se describió (variaciones estrechamente relacionadas), ya que las

reivindicaciones deberían representar una generalización razonable de los ejemplos dados en la parte descriptiva: las características técnicas establecidas en la descripción/ejemplos como características esenciales de la invención descrita deben ser las mismas que las utilizadas para definir la invención en las reivindicaciones. El motivo de ello es que el problema a resolver **debería ser resuelto por todo el alcance de la materia reivindicada** (cada compuesto que cae dentro de su alcance) y no sólo por los compuestos individuales sometidos a ensayo – **especialmente dado que el problema puede considerarse en la provisión de compuestos que actúan sobre un sistema biológico** (es decir, sobre un sistema que depende de parámetros muy diferentes). Si éste no fuera el caso, una invención podría ser arbitrariamente ampliada en cualquier medida sin ninguna consideración de si los compuestos realmente resuelven el problema en el que se basa la invención.

5705-25

328

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference DEAV2003/0033	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/EP2004/004754	International filing date (day/month/year) 05.05.2004	Priority date (day/month/year) 19.05.2003

International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC
C07D471/04, A61K31/437, A61P7/02

Applicant
AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 9 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
   a. ☒ *sent to the applicant and to the International Bureau)* a total of 53 (pages 91-143) sheets, as follows:
      ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
      ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
   b. ☐ *(sent to the International Bureau only)* a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:
   - ☒ Box No. I Basis of the opinion
   - ☒ Box No. II Priority
   - ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
   - ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
   - ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
   - ☒ Box No. VI Certain documents cited
   - ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
   - ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
09.12.2004	14.09.2005

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:
European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer
Papathoma, S
Telephone No. +49 89 2399-7536

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No. PCT/EP2004/004754

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   ☐ This report is based on translations from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of:

   ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
   ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
   ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

   Description, Pages

   1-90 as originally filed

   Claims, Numbers

   1-11 received on 09.06.2005 with letter of 07.06.2005

   ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:

   ☐ the description, pages
   ☒ the claims, Nos. 1-12
   ☐ the drawings, sheets/figs
   ☐ the sequence listing *(specify)*:
   ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

   ☐ the description, pages
   ☐ the claims, Nos.
   ☐ the drawings, sheets/figs
   ☐ the sequence listing *(specify)*:
   ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* *If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."*

INTERNATI NAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2004/004754

Box No. II Priority

1. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the failure to furnish within the prescribed time limit the requested:
   - ☐ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(a)).
   - ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(b)).

2. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rule 64.1). Thus for the purposes of this report, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

   see separate sheet

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-11
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-11
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-11
	No:	Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

   see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

   and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

   see separate sheet

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT N PATENTABILITY

International application No. PCT/EP2004/004754

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item II

Priority

The present application introduces subject matter which extends beyond the content of the parent European Patent Application 03011304.7 filed on the 19.05.2003. The priority is therefore not validly claimed for the whole range of the presently claimed subject matter.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents (D):

D3: WO 01/64639 A (MERCK FROSST CANADA INC ; LABELLE MARC (CA); STURINO CLAUDIO (CA); LAC) 7 September 2001 (2001-09-07)

D4: WO 02/070523 A (DIDIUK MARY THERESA ; GARIGIPATI RAVI SHANKER (US); LAU WAN FANG (US);) 12 September 2002 (2002-09-12)

D5: WO 99/33800 A (DEFOSSA ELISABETH ; HEINELT UWE (DE); MATTER HANS (DE); KLINGLER OTMAR) 8 July 1999 (1999-07-08)

The application refers to azaindole derivatives of the formula (I) as Factor Xa inhibitors.

1) Article 33(2) PCT

a) Document D3 found in the search of the state of the art is relevant under Article 33(2) PCT. This document discloses in the examples 59, 60, 70, 71 and 72 structurally similar compounds, which are suitable for the manufacture of medicaments for the treatment of e.g. restenosis, a relevant condition also for the claimed subject matter (see page 68, lines 13-30 and claim 12 of the present application). However, due the definition of R33, which does not include the definitions "-(C_3-C_8)-cycloalkyl and phenyl", these compounds are not novelty destroying for the claimed subject matter.

b) Document's D4 disclosed compounds:

I) 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridine-2-carboxamide, .N-(4-chlorophenyl)-1-(phenylsulfonyl)- (RN: 477872-25-6)

ii) 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridine-2-carboxamide, N-(4-chloro-2-methylphenyl)-1-(phenylsulfonyl)- (RN: 477872-23-4)

iii) 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridine-2-carboxamide, N-(4-methoxyphenyl)-1-(phenylsulfonyl)- (RN: 477872-22-3)
differ from the claimed entities in that the Q-R0 can not be an unsubstituted phenylsulfonyl group according to the proviso of R8.
Furthermore, compound 1H-Indole-2-carboxamide, 1-[(3,4-dichlorophenyl)methyl]-N-[2-(5-[(2,4-dimethylphenyl)methyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]-2-oxoethyl]-4,5,6,7-tetrahydro-3-methyl-4-oxo- (RN: 455912-78-4) (7th compound in page 111) differs from the claimed entities in that in the residue $CON(R^1)-R^2$ defined in formula I the R^2 can not become "$-CH_2-CO-$" as defined in this compound.
Thus, these compounds are not novelty destroying for the claimed subject matter.

c) Document D5 refers to Factor Xa inhibitors of the formula (I) having an indol as the cyclic core of the claimed molecules. Since the D moiety of the claimed entities is defined as not being a phenyl residue, document D5 is not relevant under Article 33(2) PCT.

2) Article 33(3) PCT

The Technical Problem underlying the present application is the provision of further compounds useful in the inhibition of Factor Xa or VIIa and therefore being suitable for the therapy and prophylaxis of cardiovascular disorders like thromboembolic diseases or restenosis; inflammation; septic shock; adult respiratory distress syndrome etc..
The technical problem is supposed to be solved by the compounds of the formula (I), as shown by the tests mentioned in pages 89-90 of the present application, which however refer to structurally very restricted examples of the claimed formula (only those with a (5-chlorothiophen-2-yl)-isoxazol-3-yl rest; see also comments regarding the breadth of the claims).

For the evaluation of inventive merit as closest prior art is considered that document that refers to compounds with the most structural similarities having the same activity.
Document D5 refers to indol derivatives as inhibitors of the Factor Xa. Although in D5 are disclosed compounds having mainly an amidinobenzyl substitution, example 73 shows a pyridinylmethyl substitution at the same position. Furthermore, the definition of the substitution of the indole core structure in claim 1 overlaps with that of the corresponding substituents of the claimed fused heterocyclic ring system.

Since it is common practice in the Research to exchange at least one of the carbon atoms of the carbocyclic moiety of the indol with a nitrogen when looking for alternative compounds, the structural design of the claimed entities is not considered to be based on inventive ingenuity. Furthermore, reference should be also made to documents D3 and D4 disclosing compounds, which are useful as PDE IV inhibitors or chemokine receptor modulators respectively. At first sight these compounds seem to have a different activity.

However, the mechanistic approach of definition of the activity of a group of compounds is not considered neither as industrial applicable nor as clear. Only the conditions to be treated by the use of these compounds can serve as a basis for the definition of their activity. Thus, when looking for the conditions to be treated in documents D3 and D4 one comes up to restenosis (D3 and D4), septic shock (D3), inflammatory response (D3) and adult respiratory distress syndrome (D3), which are common with those of the present application.

With respect to the above, document D3 disclosing compounds having the same activity and the m st structural similarities with the claimed entities could be also considered as the closest prior art. When regarding D3 as the closest prior art, the technical contribution of the present application over D3 resides only in the definition of R33 which does not cover the options of it being cycloalkyl or phenyl. However, such a point of differentiation is regarded as a minor one to be based on inventive ingenuity and therefore the present application is not considered to fulfill the requirements of Article 33(3) PCT.

Re Item VI

Certain documents cited

Documents:

D1: WO 03/044014 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 30 May 2003 (2003-05-30)

D2: WO 03/053361 A (OSI PHARM INC ; MCKIBBEN BRYAN (US); STEINIG ARNO G (US); CASTELHANO A) 3 July 2003 (2003-07-03)

can not be considered as prior art documents according to the Article 33(2) PCT, because they are published after the priority day and before the filing day of the application. However, considering that for part of the claimed subject the priority is not validly claimed, care should be taken by the applicant while entering the regional phase, because these documents -and in particular D1 referring to almost identical defined chemical entities with an indol as the cyclic core of the molecules- are relevant for the examination.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

a) The **paragraph** in page 51, lines 21-30 and page 52, lines 1-9 is the same.

b) The term "**prodrug**" mentioned in page 53, line 26- page 54, line 27 and page 70, line 15 leads to an unclear scope, since it is unclear which structures are intended.
The expression "prodrug" includes compounds obtained from another compound by a chemical reaction (structures which are structurally remote from the starting material), functional derivatives (compounds wherein the heteroatoms are exchanged by alternative atoms), compounds with numerous different types of side groups etc. Further it is an attempt to define the subject-matter in terms of the result to be achieved. Therefore, such a formulation is not allowable.
Furthermore, prodrugs of the presently claimed compounds may well represent a completely separate invention from that disclosed in the present application and as such they are insufficiently disclosed according to Article 5 PCT, since the skilled person would not be able to produce all of these compounds without exercising an inventive step in accordance with Article 33(3) PCT.

c) With respect to the reference to the **methods of treatment**, page 68, lines 13-30, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

d) Furthermore, the applicant has to be reminded that the **limited variations** in the substitution of the pyridine ring with a carboxy, methylcarboxy, amido, methoxyethoxy or hydroxyethoxy group, while
I) D is only pyridine
ii) R^3 is only hydrogen

iii) Q is only methylene or carbamoylmethyl
iv) R^0 is only (5-chlorothiophen-2-yl)-isoxazol-3-yl, 5-chloropyridin-2-yl or 6-chloro-benzo[b]thiophen-2-yl
v) R^2 is only a direct bond
vi) V is only a piperidine
vii) G is only a direct bond and
viii) M is only isopropyl or pyridyl,
do not justify the breadth of claims 1-7 **(Article 6 PCT: fully supported by the description).**

The applicant is entitled to claim only obvious modifications of what was described (close related variations), since the claims should represent a reasonable generalisation of the examples given in the description: the technical features stated in the description/examples as being essential features of the invention described must be the same as those used to define the invention in the claims. The reason for that is that the problem to be solved **should be solved by the whole scope of the claimed subject matter** (every compound falling within its scope) and not just by individual compounds tested - **especially since the problem may be seen in the provision of compounds acting on a biological system** (i.e. on a system depending upon very different parameters). If this were not the case, an invention could arbitrarily be broadened to any limit without consideration, whether the compounds are actually solving the problem underlying the invention.

V-2-V-2-5 337 337

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH
Patent- und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K801
65926 Frankfurt
Germany

Date of mailing (day/month/year) 08 July 2004 (06.07.2004)	
Applicant's or agent's file reference 2003/0033	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/EP2004/004754	International filing date (day/month/year) 05 May 2004 (05.05.2004)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 19 May 2003 (19.05.2003)
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. (If applicable) An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
19 May 2003 (19.05.2003)	03011304.7	EP	22 June 2004 (22.06.2004)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.70

Authorized officer
Hélène CAMPIN (Fax 338 8970)

Telephone No. (41-22) 338 9716

338

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05116705 00000000 Folios: 337
Fecha (AMD): 2005-11-17 16:15:23
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION PCT MODELO DE UTILIDAD	( )	( )
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	(X)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	(X)
- Descripción de la invención.	( )	(X)
- Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	(X)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA (X)	INCOMPLETA ( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta	( )	( )
- la solicitud.		
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( )	INCOMPLETA ( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	( )	( )
- Datos de identificación del solcitante o de la persona que presenta La solicitud.	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( )	INCOMPLETA ( )	( )

Firma Responsable:

Fecha: