



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3099687 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/08 (2006.01)
A61K 31/529 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.11.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.07.04
(86)	European Application Nr.	15705860.3
(86)	European Filing Date	2015.01.30
(87)	The European Application's Publication Date	2016.12.07
(30)	Priority	2014.01.31, US, 201461933942 P 2014.10.01, US, 201462058293 P
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543, USA
(72)	Inventor	CORTE, James R., c/o Bristol-Myers Squibb Company311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, New Jersey 08534, USA DE LUCCA, Indawati, c/o Bristol-Myers Squibb Company311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, New Jersey 08534, USA FANG, Tianan, c/o Bristol-Myers Squibb Company311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, New Jersey 08534, USA YANG, Wu, c/o Bristol-Myers Squibb Company311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, New Jersey 08534, USA WANG, Yufeng, c/o Bristol-Myers Squibb Company311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, New Jersey 08534, USA DILGER, Andrew K., c/o Bristol-Myers Squibb Company311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, New Jersey 08534, USA PABBISSETTY, Kumar Balashanmuga, c/o Bristol-Myers Squibb Company311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, New Jersey 08534, USA EWING, William R., c/o Bristol-Myers Squibb Company311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, New Jersey 08534, USA ZHU, Yeheng, c/o Bristol-Myers Squibb Company311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, New Jersey 08534, USA WEXLER, Ruth R., c/o Bristol-Myers Squibb Company311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, New Jersey 08534, USA PINTO, Donald J. P., c/o Bristol-Myers Squibb Company311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, New Jersey 08534, USA

ORWAT, Michael J., c/o Bristol-Myers Squibb Company 311 Pennington-Rocky Hill
Road, Pennington, New Jersey 08534, USA
SMITH, Leon M. II, c/o Bristol-Myers Squibb Company 311 Pennington-Rocky Hill
Road, Pennington, New Jersey 08534, USA

(74) Agent or Attorney TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

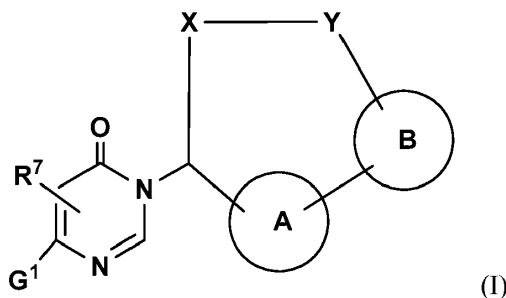
(54) Title **MACROCYCLES WITH HETEROCYCLIC P2' GROUPS AS FACTOR XIA INHIBITORS**

(56) References
Cited: WO-A1-2013/022814, WO-A1-2013/093484, WO-A1-2014/022766

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

5

1. Forbindelse med formel (I):

eller en stereoisomer, en tautomer, et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

ring A er uavhengig valgt fra 6-leddet aryl og 5- til 6-leddet heterosyklyl, hvori arylet og heterosyklylet eventuelt substitueres med, hvor valensen tillater det, ett eller flere R^4 ;

ring B er 5- til 10-leddet heterosyklyl eventuelt substituert med, hvor valensen tillater det, ett eller flere R^3 eller 5- til 10-leddet heterosyklyl som omfatter karbonatomer og 1-4 heteroatomer valgt fra N, NR^{3c} , O og $S(O)_p$ og som eventuelt er substituert med, hvor valensen tillater det, ett eller flere R^3 ;

G^1 er uavhengig valgt fra C_{3-10} -karbosyklyl og 5- til 10-leddet heterosyklyl, hvori karbosyklylet og heterosyklylet eventuelt substitueres med, hvor valensen tillater det, ett eller flere R^8 ;

X er uavhengig valgt fra C_{4-8} -alkylen og C_{4-8} -alkenylen, hvori alkylene og alkenylene substitueres med R^1 og R^2 ; alternativt kan ett eller flere av karbonatomene til alkylene og alkenylene erstattes med O, $C=O$, $S(=O)_p$, $S(=O)_pNH$, og NR^{15} ;

Y er uavhengig valgt

fra $-CR^{13}NH-$, $-NHC(=O)-$, $-C(=O)NH-$, $-S(=O)_pNH-$, $-NHS(=O)_p-$, og C_{1-2} -alkylen;

R^1 og R^2 er uavhengig valgt fra H, D, halogen, halogenalkyl, C_{1-6} -alkyl (eventuelt substituert med R^6), hydroksyl og alkosyl eventuelt er substituert med R^6 , og C_{3-6} -

sykloalkyl eventuelt substituert med R^6 ; eventuelt, når R^1 og R^2 festes til samme karbonatom, danner de en oksogruppe sammen eller C_{3-6} -sykloalkyl; eventuelt, når R^1 og R^2 festes til karbonatomer tilstøtende hverandre, danner de sammen en binding eller karbosyklyl; eventuelt danner R^1 og R^{15} eller R^2 og R^{15} tatt sammen en ring;

R^3 er uavhengig valgt fra H, NO_2 , $=O$, halogen, halogenalkyl, C_{1-4} -alkyl (eventuelt

substituert med R^6), C_{2-4} -alkenyl (eventuelt substituert med R^6), C_{2-4} -alkynyl (eventuelt substituert med R^6),

CN, $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$,

$-(CH_2)_n-NR^9C(=O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(N-CN)NHR^5$,

$-(CH_2)_n-NR^9C(NH)NHR^5$, $-(CH_2)_n-N=CR^9NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)NR^5R^5$,
 $-(CH_2)_n-C(=O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(=S)NR^9C(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pR^5$,
 $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9S(=O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9S(=O)_pR^5$, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ -
karboyklyl og $-(CH_2)_n-4$ - til 10-leddet heterosyklyl, hvori karbosyklylet og heterosyklylet
5 eventuelt substitueres med R^6 ; eventuelt kan to tilstøtende R^3 -grupper på heterosyklylet
danne en ring eventuelt substituert med R^6 ;

R^{3c} er uavhengig valgt fra H, halogenalkyl, C_{1-4} -alkyl (eventuelt substituert med R^6),
 $-(CH_2)_{1-2}-OH$, $C(=O)C_{1-4}$ -alkyl, $-(CH_2)_{0-2}-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ -alkyl, $S(=O)_pC_{1-6}$ -alkyl,
 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ -karbosyklyl og $-(CH_2)_n-4$ - til 10-leddet heterosyklyl, hvori karbosyklylet og
10 heterosyklylet eventuelt substitueres med R^6 ;

R^4 er uavhengig valgt fra H, OH, NH_2 , halogen, CN, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -halogenalkyl,
 C_{1-4} -alkoksy, $-CH_2OH$, $-C(=O)OH$, $-CH_2C(=O)OH$, $-CO_2(C_{1-4}$ -alkyl), $-C(=O)NH_2$,
 $-C(=O)NH(C_{1-4}$ -alkyl), $-C(=O)N(C_{1-4}$ -alkyl) $_2$, $-S(=O)_2C_{1-4}$ -alkyl, $-S(=O)_2NH_2$, C_{3-6} -
sykloalkyl, aryl, og 5- til 6-leddet heterosyklyl, hvori sykloalkylet, arylet og heterosyklylet
15 eventuelt substitueres med R^6 ;

R^5 er uavhengig valgt fra H, C_{1-4} -alkyl (eventuelt substituert med halogen, hydroksyl,
alkoksy, karboksy, hydroksykarbonyl, alkoksykarbonyl, amino, substituert amino),
 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ -karbosyklyl og $-(CH_2)_n-4$ - til 10-leddet heterosyklyl, hvori karbosyklylet og
heterosyklylet eventuelt substitueres med R^6 ; alternativt danner R^5 og R^5 sammen med
20 nitrogenatomet som de begge er festet til en heterosyklisk ring eventuelt substituert med
 R^6 ;

R^6 er uavhengig valgt fra H, $-(CH_2)_n-OH$, $=O$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nCN$, halogen, C_{1-6} -alkyl,
 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ -alkyl, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ -alkyl,
 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ -karbosyklyl, $-(CH_2)_n-4$ - til 10-leddet heterosyklyl, og $-O-4$ - til 10-leddet
25 heterosyklyl, hvori karbosyklylet og heterosyklylet eventuelt substitueres med R^{10} ;

R^7 er uavhengig valgt fra H, hydroksyl, alkoksy, halogen, amino, C_{1-3} -halogenalkyl, og
 C_{1-3} -alkyl;

R^8 er uavhengig valgt fra H, halogen, $-(CH_2)_nCN$, C_{1-6} -alkyl, amino, aminoalkyl,
halogenalkyl, hydroksyl, alkoksy, halogenalkoksy, alkylkarbonyl, karboksy,
30 karboksylester, amid, halogenalkylaminokarbonyl, arylalkylaminokarbonyl,
halogenalkylaminokarbonyl, alkoksykarbonylamino, halogenalkylkarbonylamino,
arylamino, heteroarylamino, arylalkylkarbonyl, aryloksy, heteroaryloksy, alkyltio,
alkylsulfonyl, arylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, sulfonamid, $-(CH_2)_n$ -aryl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ -
sykloalkyl, og $-(CH_2)_n-4$ - til 12-leddet heterosyklyl, hvori arylet, sykloalkylet og
35 heterosyklylet eventuelt substitueres med R^{10} ;

alternativt danner to tilstøtende R^8 -grupper tatt sammen en heterosyklisk ring eventuelt
substituert med R^{10} ;

R^9 er H eller C_{1-6} -alkyl;

R^{10} er uavhengig valgt fra H, C_{1-6} -alkyl (eventuelt substituert med R^{11}), C_{2-6} -alkenyl, C_{2-6} -alkynyl, aryl (eventuelt substituert med R^{11}), $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ -sykloalkyl (eventuelt substituert med R^{11}), $-(CH_2)_n-O-4-$ til 10-leddet heterosykl (eventuelt substituert med R^{11}), halogen, $-(CH_2)_nCN$, NO_2 , $=O$, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}\text{-alkyl})_3$,
 5 $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_pC_{1-6}\text{-alkyl}$, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}\text{-alkyl}$, $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$, og $C(=NOH)NH_2$;

R^{11} , ved hver forekomst, er uavhengig valgt fra H, halogen, C_{1-5} -alkyl, $-(CH_2)_n-OH$, C_{3-6} -sykloalkyl, fenyl og heterosykl;

10 R^{12} , ved hver forekomst, er uavhengig valgt fra H, C_{1-5} -alkyl eventuelt substituert med R^{11} , C_{3-6} -sykloalkyl, fenyl, og heterosykl, eller R^{12} og R^{12} sammen med nitrogenatomet som de er festet til danner en heterosyklisk ring eventuelt substituert med C_{1-4} -alkyl;

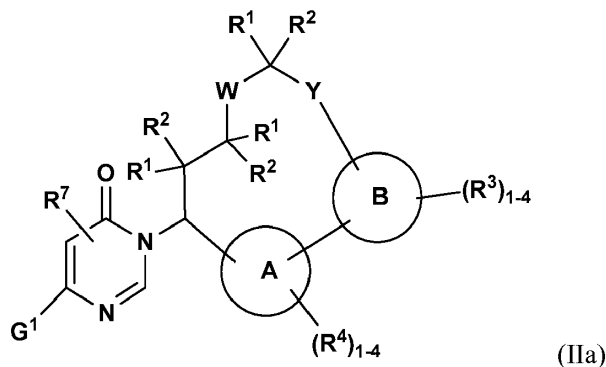
R^{13} er, uavhengig ved hver forekomst, valgt fra H, C_{1-4} -halogenalkyl, C_{1-4} -alkyl, $C(=O)OH$, $C(=O)O(C_{1-4}\text{-alkyl})$, $C(=O)O(CH_2)_2O(C_{1-4}\text{-alkyl})$, $C(=O)O(C_{1-4}\text{-halogenalkyl})$, $CH_2C(=O)OH$, $CH_2C(=O)O(C_{1-4}\text{-alkyl})$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)NH(C_{1-4}\text{-alkyl})$, $C(=O)N(C_{1-4}\text{-alkyl})_2$, og $-C(=O)NH(C_{1-4}\text{-alkoxy})$;

15 R^{15} er H eller C_{1-6} -alkyl;

n , ved hver forekomst, er et heltall uavhengig valgt fra 0, 1, 2, 3 og 4; og

p , ved hver forekomst, er et heltall uavhengig valgt fra 0, 1 og 2.

20 **2.** Forbindelsen ifølge krav 1, som har formel (IIa):



eller en stereoisomer, en tautomer, et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

ring A er uavhengig valgt fra 6-leddet aryl og 5- til 6-leddet heterosykl;

25 ring B er 5- til 10-leddet heterosykl eller 5- til 10-leddet heterosykl som omfatter karbonatomer og 1-4 heteroatomer valgt fra N, NR^{3c} , O og $S(O)_p$;

G^1 er uavhengig valgt fra C_{3-6} -karbosykl og 5- til 10-leddet heterosykl, hvori karbosyklylet og heterosyklylet substitueres med 1-4 R^8 ;

W er uavhengig valgt fra $(CR^1R^2)_{1-2}$, O, NH, og $N(C_{1-4}\text{-alkyl})$;

Y er uavhengig valgt fra $-CR^{13}NH-$, $-NHC(=O)-$ og $-C(=O)NH-$;

R^1 og R^2 er uavhengig valgt fra H, halogen, halogenalkyl, C_{1-4} -alkyl (eventuelt substituert med R^6), hydroksyl, og alkoksy (eventuelt substituert med R^6), og C_{3-5} -sykloalkyl eventuelt substituert med R^6 ;

R^3 er uavhengig valgt fra H, halogen, C_{1-4} -alkyl (eventuelt substituert med R^6), CN,
 5 $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$, og $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$;

R^{3c} er uavhengig valgt fra H, halogenalkyl, C_{1-4} -alkyl (eventuelt substituert med R^6),
 $-(CH_2)_{0-2}-OH$, $C(=O)C_{1-4}$ -alkyl, $-(CH_2)_{0-2}-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ -alkyl, $S(=O)_pC_{1-6}$ -alkyl,
 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ -karbosyklil og $-(CH_2)_n-4-$ til 10-leddet heterosyklil, hvori karbosyklilet og heterosyklilet eventuelt substitueres med R^6 ;

10 R^4 er uavhengig valgt fra H, OH, halogen, CN, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -halogenalkyl, C_{1-4} -alkoksy,
 $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_{1-4}-alkyl)$, $-C(=O)N(C_{1-4}-alkyl)_2$, C_{3-6} -sykloalkyl, aryl, og 5- til 6-
 leddet heterosyklil, hvori sykloalkylet, arylet og heterosyklilet eventuelt substitueres med R^6 ;

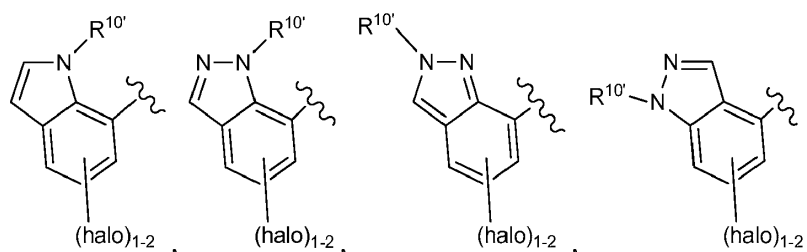
R^5 er uavhengig valgt fra H, C_{1-4} -alkyl (eventuelt substituert med halogen, hydroksyl,
 15 alkoksy, karboksy, alkoksykarbonyl, amino, substituert amino), C_{3-10} -karbosyklil og 4- to
 10-leddet heterosyklil, hvori karbosyklilet og heterosyklilet eventuelt substitueres med R^6 ;

R^6 er uavhengig valgt fra H, OH, $=O$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nCN$, halogen, C_{1-6} -alkyl,
 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ -alkyl, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ -alkyl, $-(CH_2)_n-C(=O)NH_2$,
 20 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ -karbosyklil, $-(CH_2)_n-4-$ til 10-leddet heterosyklil, og $-(CH_2)_n-4-$ til 10-leddet
 heterosyklil, hvori karbosyklilet og heterosyklilet eventuelt substitueres med R^{10} ;

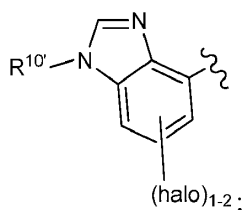
R^7 er uavhengig valgt fra H, hydroksyl, halogen, C_{1-2} -halogenalkyl, og C_{1-2} -alkyl;

R^8 er uavhengig valgt fra H, halogen, CN, NH_2 , C_{1-6} -alkyl, halogenalkylkarbonylamino,
 arylamino, heteroarylamino, hydroksykarbonyl, halogenalkylaminokarbonyl,
 25 arylalkylkarbonyl, alkylkarbonyl, alkoksy, halogenalkoksy, $-(CH_2)_n$ -aryl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ -
 sykloalkyl, og $-(CH_2)_n-4-$ til 12-leddet heterosyklil, hvori arylet, sykloalkylet og
 heterosyklilet eventuelt substitueres med R^{10} ;

alternativt danner to tilstøtende R^8 -grupper og G_1 en fusert heterosyklisk gruppe valgt fra



og



R^9 er H eller C_{1-6} -alkyl;

R^{10} er uavhengig valgt fra H, C_{1-6} -alkyl (eventuelt substituert med R^{11}), C_{2-6} -alkenyl,

- 5 C_{2-6} -alkynyl, aryl (eventuelt substituert med R^{11}), $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} -sykloalkyl (eventuelt substituert med R^{11}), $-(CH_2)_n$ -O-4- til 10-leddet heterosykl (eventuelt substituert med R^{11}), F, Cl, Br, $-(CH_2)_n$ CN, NO_2 , =O,

$C(=O)NR^{12}R^{12}$, $-(CH_2)_n$ $C(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}$ -alkyl) $_3$, $-(CH_2)_n$ -OR 12 , $-(CH_2)_n$ -NR $^{12}R^{12}$, og $-S(=O)_p$ C_{1-6} -alkyl, NR $^{12}S(=O)_p$ C_{1-6} -alkyl og $S(=O)_p$ NR $^{12}R^{12}$;

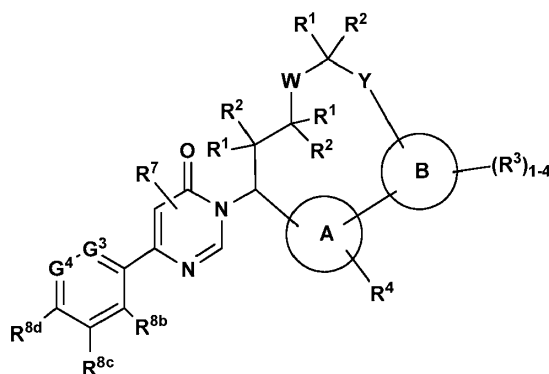
- 10 R^{10} er uavhengig valgt fra H, C_{1-6} -alkyl (eventuelt substituert med R^{11}), aryl, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} -sykloalkyl (eventuelt substituert med R^{11}), og $-(CH_2)_n$ -O-4- til 10-leddet heterosykl (eventuelt substituert med R^{11});

R^{11} , ved hver forekomst, er uavhengig valgt fra H, halogen, C_{1-5} -alkyl, $-(CH_2)_n$ -OH, C_{3-6} -sykloalkyl og fenyl;

- 15 R^{12} , ved hver forekomst, er uavhengig valgt fra H, C_{1-5} -alkyl eventuelt substituert med R^{11} , C_{3-6} -sykloalkyl, fenyl, og heterosykl, eller R^{12} og R^{12} sammen med nitrogenatomet som begge er festet til danner en heterosyklisk ring eventuelt substituert med C_{1-4} -alkyl; R^{13} er, uavhengig ved hver forekomst, valgt fra H, CF_3 , $C(=O)OH$, $C(=O)O(C_{1-4}$ -alkyl), og $-C(=O)NH_2(C_{1-4}$ -alkoxy);

- 20 n, ved hver forekomst, er et heltall uavhengig valgt fra 0, 1, 2, 3 og 4; og p, ved hver forekomst, er et heltall uavhengig valgt fra 0, 1 og 2.

3. Forbindelsen ifølge krav 2 som har formel (IIb):



(IIb)

- 25 eller en stereoisomer, en tautomer, et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori: ring A er uavhengig valgt fra fenyl og 5- til 6-leddet heterosykl;

- ring B er 5- til 10-leddet heterosyklyl eller 5- til 6-leddet heterosyklyl som omfatter karbonatomer og 1-4 heteroatomer valgt fra N, NR^{3c} , O og $\text{S}(\text{O})_p$;
- W er uavhengig valgt fra $(\text{CR}^1\text{R}^2)_{1-2}$, O, NH, og $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-alkyl})$;
- Y er uavhengig valgt fra $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{NHC}(=\text{O})-$ og $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$;
- 5 G^3 er uavhengig valgt fra N og CR^{8a} ;
- G^4 er uavhengig valgt fra N og CR^{8e} ;
- R^1 og R^2 er uavhengig valgt fra H, D, halogen, CF_3 , $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$ og hydroksyl;
- R^3 er uavhengig valgt fra H, halogen, $\text{C}_{1-4}\text{-alkyl}$ (eventuelt substituert med R^6), CN, $-(\text{CH}_2)_n\text{-OR}^5$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^5\text{R}^5$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}(=\text{O})\text{R}^5$, og $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}(=\text{O})\text{OR}^5$;
- 10 R^{3c} er uavhengig valgt fra H, halogenalkyl, $\text{C}_{1-4}\text{-alkyl}$ (eventuelt substituert med R^6), $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{-OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}\text{-alkyl}$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{-C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}\text{-alkyl}$, $\text{S}(=\text{O})_p\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-10}\text{-karbosyklyl}$ og $-(\text{CH}_2)_n\text{-4- til 10-leddet heterosyklyl}$, hvori karbosyklylet og heterosyklylet eventuelt substitueres med R^6 ;
- R^4 er uavhengig valgt fra H, OH, F, Cl, Br, $\text{C}_{1-4}\text{-alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{-alkoksy}$, CF_3 , CN, $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$,
- 15 $\text{C}_{3-6}\text{-sykloalkyl}$, aryl, og 5- til 6-leddet heterosyklyl, hvori sykloalkylet, arylet og heterosyklylet eventuelt substitueres med R^6 ;
- R^5 er uavhengig valgt fra H og $\text{C}_{1-4}\text{-alkyl}$ eventuelt substituert med halogen og hydroksyl;
- R^6 er uavhengig valgt fra H, $-(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$, $=\text{O}$, NH_2 , $-(\text{CH}_2)_n\text{-CN}$, halogen, $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}(=\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}\text{-alkyl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-OC}_{1-4}\text{-alkyl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}\text{-sykloalkyl}$,
- 20 $-(\text{CH}_2)_n\text{-4- til 10-leddet heterosyklyl}$, og $-(\text{CH}_2)_n\text{-4- til 10-leddet heterosyklyl}$, hvori sykloalkylet og heterosyklylet eventuelt substitueres med R^{10} ;
- R^7 er uavhengig valgt fra H, F, Cl, Br, CF_3 og CH_3 ;
- R^{8a} er uavhengig valgt fra H, F, Cl, Br, I, $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $\text{C}_{1-2}\text{-alkyl}$,
- 25 $\text{C}_{1-2}\text{-halogenalkyl}$, OH, $\text{OC}_{1-2}\text{-alkyl}$, $\text{OC}_{1-2}\text{-halogenalkyl}$, $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-3}\text{-alkyl}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-2}\text{-halogenalkyl}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NHarylalkyl}$, $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$, $\text{NHC}(=\text{O})\text{OC}_{1-2}\text{-alkyl}$, $\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-2}\text{-halogenalkyl}$, NH-aryl, NH-heteroaryl, aryl, $\text{C}_{3-6}\text{-sykloalkyl}$, og 4- til 12-leddet heterosyklyl, hvori arylet, sykloalkylet og heterosyklylet eventuelt substitueres med R^{10} ;
- 30 R^{8b} er uavhengig valgt fra H og F;
- R^{8c} er uavhengig valgt fra H, F, Cl, metyl, etyl, isopropyl, OCHF_2 og OCH_3 ;
- R^{8d} er uavhengig valgt fra H, F og Cl;
- R^{8e} er uavhengig valgt fra H, F og Cl;
- R^{10} er uavhengig valgt fra H, $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$ (eventuelt substituert med R^{11}), $\text{C}_{2-6}\text{-alkenyl}$,
- 35 $\text{C}_{2-6}\text{-alkynyl}$, aryl (eventuelt substituert med R^{11}), $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}\text{-sykloalkyl}$ (eventuelt substituert med R^{11}), $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-4- til 10-leddet heterosyklyl}$ (eventuelt substituert med R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=\text{O}$, $\text{CONR}^{12}\text{R}^{12}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{12}$, $\text{Si}(\text{C}_{1-4}\text{-alkyl})_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-OR}^{12}$, og $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^{12}\text{R}^{12}$, $-\text{S}(=\text{O})_p\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{NR}^{12}\text{S}(=\text{O})_p\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$ og $\text{S}(=\text{O})_p\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$;

R^{11} , ved hver forekomst, er uavhengig valgt fra H, halogen, C_{1-5} -alkyl, $-(CH_2)_n-OH$, C_{3-6} -sykloalkyl og fenyl;

R^{12} , ved hver forekomst, er uavhengig valgt fra H, C_{1-5} -alkyl eventuelt substituert med R^{11} , C_{3-6} -sykloalkyl, fenyl, og heterosyklyl, eller R^{12} og R^{12} sammen med nitrogenatomet

- 5 som begge er festet til danner en heterosyklisk ring eventuelt substituert med C_{1-4} -alkyl;
 n , ved hver forekomst, er et heltall uavhengig valgt fra 0, 1 og 2; og
 p , ved hver forekomst, er et heltall uavhengig valgt fra 0, 1 og 2.

4. Forbindelsen ifølge krav 3 eller en stereoisomer, en tautomer, et farmasøytisk

- 10 akseptabelt salt derav, hvori:

ring A er uavhengig valgt fra fenyl og 5- til 6-leddet heterosyklyl;

ring B er 5- til 6-leddet heteroaryl som omfatter karbonatomer og 1-4 heteroatomer valgt fra N og NR^{3c} ;

W er uavhengig valgt fra $(CR^1R^2)_{1-2}$, O, NH, og $N(C_{1-4}\text{-alkyl})$;

- 15 Y er uavhengig valgt fra $-CH_2NH-$, $-NHC(=O)-$ og $-C(=O)NH-$;

G^3 er CR^{8a} ;

G^4 er CR^{8e} ;

R^1 og R^2 er uavhengig valgt fra H, D, halogen, CF_3 , C_{1-6} -alkyl og hydroksyl;

R^3 er uavhengig valgt fra H, halogen, C_{1-4} -alkyl (eventuelt substituert med R^6), CN,

- 20 $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$, og $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$;

R^{3c} er uavhengig valgt fra H, halogenalkyl, C_{1-4} -alkyl (eventuelt substituert med R^6), $-(CH_2)_{1-2}-OH$, $C(=O)C_{1-4}\text{-alkyl}$, $-(CH_2)_{1-2}-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}\text{-alkyl}$, $S(=O)_pC_{1-6}\text{-alkyl}$, $-(CH_2)_n-C_{3-10}\text{-karbosyklyl}$ og $-(CH_2)_n-4\text{- til }10\text{-leddet heterosyklyl}$, hvori karbosyklylet og heterosyklylet eventuelt substitueres med R^6 ;

- 25 R^4 er uavhengig valgt fra H, OH, F, Cl, Br, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoksy, CF_3 , CN, $C(=O)NH_2$, C_{3-6} -sykloalkyl, aryl, og 5- til 6-leddet heterosyklyl, hvori sykloalkylet, arylet og heterosyklylet eventuelt substitueres med R^6 ;

R^5 er uavhengig valgt fra H og C_{1-4} -alkyl;

R^6 er uavhengig valgt fra H, $-(CH_2)_n-OH$, $=O$, NH_2 , $-(CH_2)_n-CN$, halogen, C_{1-6} -alkyl,

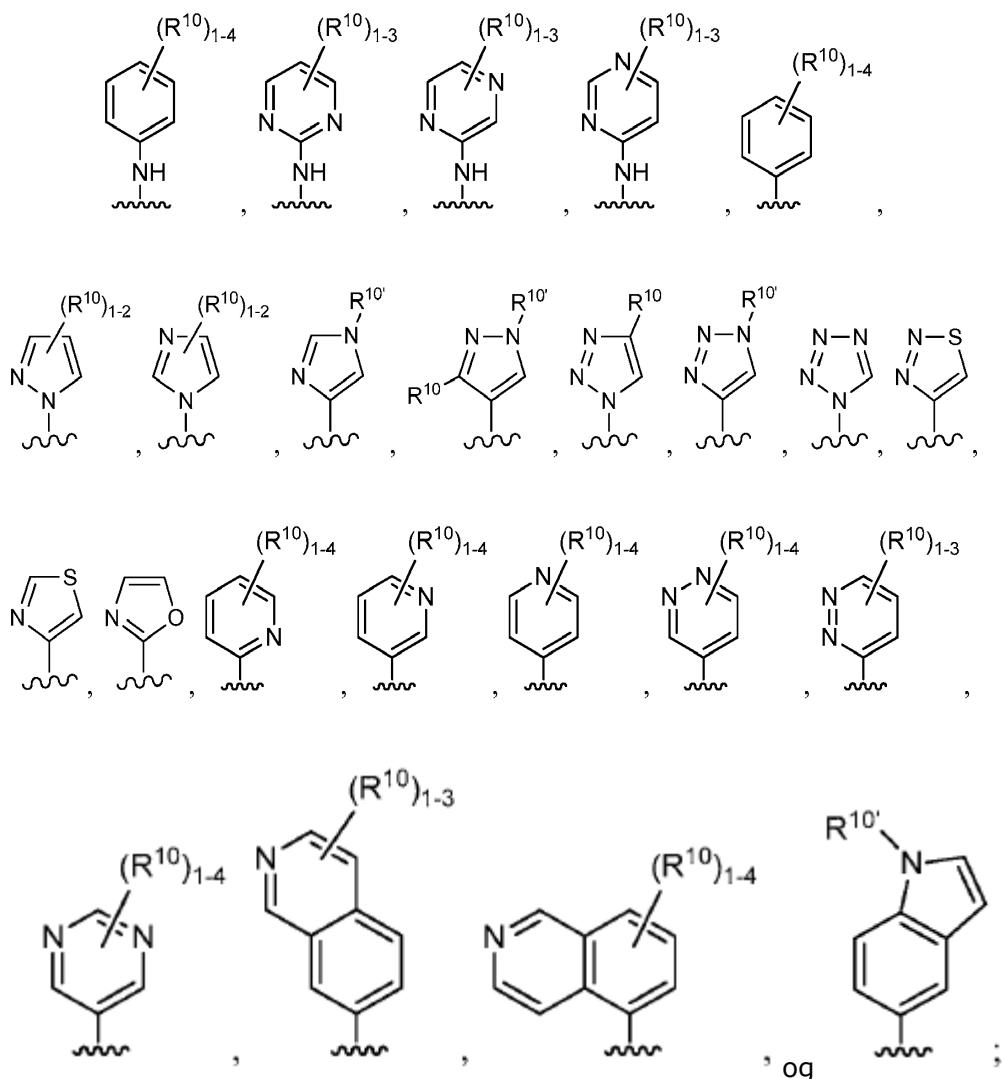
- 30 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}\text{-alkyl}$, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}\text{-alkyl}$, $-(CH_2)_n-C_{3-6}\text{-sykloalkyl}$, $-(CH_2)_n-4\text{- til }10\text{-leddet heterosyklyl}$,

og $-(CH_2)_n-4\text{- til }10\text{-leddet heterosyklyl}$, hvori sykloalkylet og heterosyklylet eventuelt substitueres med R^{10} ;

R^7 er uavhengig valgt fra H, F, Cl, Br og metyl;

- 35 R^{8a} er uavhengig valgt fra H, F, Cl, Br, I, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nNH_2$, CH_3CHF_2 , CCH_3F_2 , CF_3 , OH, OCH_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, $C(=O)CH_3$, $C(=O)OH$, $C(=O)OCH_3$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)NHCH_2CF_3$, $C(=O)NHCH_2Ph$, $NHC(=O)OCH_3$, $NHC(=O)CF_3$,

5



R^{8b} er uavhengig valgt fra H og F;

10 R^{8c} er uavhengig valgt fra H, F, Cl, metyl, etyl, isopropyl og OCH_3 ;

R^{8d} er uavhengig valgt fra H, F og Cl;

R^{8e} er uavhengig valgt fra H, F og Cl;

15 R^{10} er uavhengig valgt fra H, C_{1-6} -alkyl (eventuelt substituert med R^{11}), C_{2-6} -alkenyl, C_{2-6} -alkynyl, aryl (eventuelt substituert med R^{11}), $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ -sykloalkyl (eventuelt substituert med R^{11}), $-(CH_2)_n-O-4-$ til 10-leddet heterosyklyl (eventuelt substituert med R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, $CONR^{12}R^{12}$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}-alkyl)_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_pC_{1-6}-alkyl$, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}-alkyl$, og $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

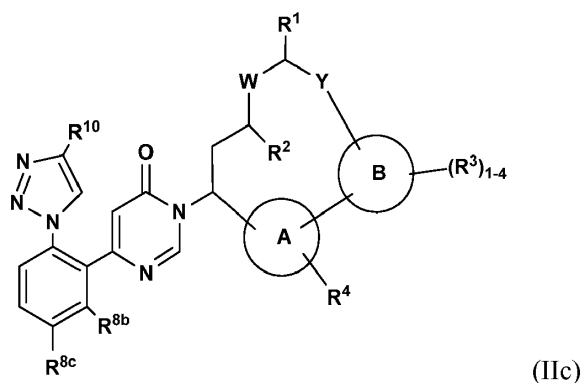
20 R^{10} er uavhengig valgt fra H, C_{1-6} -alkyl (eventuelt substituert med R^{11}), aryl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ -sykloalkyl (eventuelt substituert med R^{11}), og $-(CH_2)_n-O-4-$ til 10-leddet heterosyklyl (eventuelt substituert med R^{11});

R^{11} , ved hver forekomst, er uavhengig valgt fra H, halogen, C_{1-5} -alkyl, $-(CH_2)_n-OH$, C_{3-6} -sykloalkyl og fenyl;

R^{12} , ved hver forekomst, er uavhengig valgt fra H, C_{1-5} -alkyl eventuelt substituert med R^{11} , C_{3-6} -sykloalkyl, fenyl, og heterosyklyl, eller R^{12} og R^{12} sammen med nitrogenatomet som begge er festet til danner en heterosyklisk ring eventuelt substituert med C_{1-4} -alkyl; n , ved hver forekomst, er et heltall uavhengig valgt fra 0, 1 og 2; og

5 p , ved hver forekomst, er et heltall uavhengig valgt fra 0, 1 og 2.

5. Forbindelsen ifølge krav 4 som har formel (IIc):



eller en stereoisomer, en tautomer, et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

- 10 ring A er uavhengig valgt fra fenyl og 5- til 6-leddet heterosyklyl;
ring B er 5- til 6-leddet heteroaryl som omfatter karbonatomer og 1-3 heteroatomer valgt fra N og NR^{3c} ;
W er uavhengig valgt fra $(CR^1R^2)_{1-2}$, O, NH, og $N(C_{1-4}\text{-alkyl})$;
Y er uavhengig valgt fra $-CH_2NH-$, $-NHC(=O)-$ og $-C(=O)NH-$;
- 15 R^1 og R^2 er uavhengig valgt fra H, D, F, C_{1-4} -alkyl og hydroksyl;
 R^3 er uavhengig valgt fra H, halogen, halogenalkyl, C_{1-4} -alkyl (eventuelt substituert med R^6), og CN;
 R^{3c} er uavhengig valgt fra H, halogenalkyl, C_{1-4} -alkyl (eventuelt substituert med R^6), $-(CH_2)_{1-2}-OH$, $C(=O)C_{1-4}\text{-alkyl}$, $-(CH_2)_{1-2}-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}\text{-alkyl}$, $S(=O)_pC_{1-6}\text{-alkyl}$, $-(CH_2)_n-C_{3-10}\text{-karbosyklyl}$ og $-(CH_2)_n-4\text{- til }10\text{-leddet heterosyklyl}$, hvori karbosyklylet og heterosyklylet eventuelt substitueres med R^6 ;
- 20 R^4 er uavhengig valgt fra H, OH, F, Cl, Br, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoksy, CF_3 , CN; $C(=O)NH_2$, C_{3-6} -sykloalkyl, aryl, og 5- til 6-leddet heterosyklyl;
 R^6 er uavhengig valgt fra H, $-(CH_2)_n-OH$, $=O$, NH_2 , $-(CH_2)_n-CN$, halogen, C_{1-6} -alkyl, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}\text{-alkyl}$, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}\text{-alkyl}$, $-(CH_2)_n-C_{3-6}\text{-sykloalkyl}$, $-(CH_2)_n-4\text{- til }10\text{-leddet heterosyklyl}$, og $-(CH_2)_n-4\text{- til }10\text{-leddet heterosyklyl}$, hvori sykloalkylet og heterosyklylet eventuelt substitueres med R^{10} ;
- 25 R^{8b} er uavhengig valgt fra H og F;
30 R^{8c} er uavhengig valgt fra H, F, Cl, CH_3 , og OCH_3 ;

R^{10} er uavhengig valgt fra H, C_{1-6} -alkyl (eventuelt substituert med R^{11}), C_{2-6} -alkenyl, C_{2-6} -alkynyl, aryl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ -sykloalkyl (eventuelt substituert med R^{11}), $-(CH_2)_n-O-4-$ til 10-leddet heterosyklyl (eventuelt substituert med R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $C(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}\text{-alkyl})_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$,

5 $-S(=O)_pC_{1-6}\text{-alkyl}$, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}\text{-alkyl}$ og $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

R^{11} , ved hver forekomst, er uavhengig valgt fra H, halogen, C_{1-5} -alkyl, $-(CH_2)_n-OH$, C_{3-6} -sykloalkyl og fenyl;

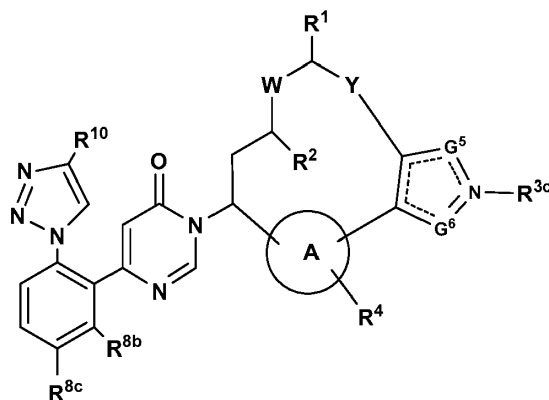
R^{12} , ved hver forekomst, er uavhengig valgt fra H, C_{1-5} -alkyl, C_{3-6} -sykloalkyl, fenyl, og heterosyklyl, eller R^{12} og R^{12} sammen med nitrogenatomet som de er festet til danner en

10 heterosyklisk ring eventuelt substituert med C_{1-4} -alkyl;

n , ved hver forekomst, er et heltall uavhengig valgt fra 0, 1 og 2; og

p , ved hver forekomst, er et heltall uavhengig valgt fra 0, 1 og 2.

6. Forbindelsen ifølge krav 5 som har formel (IIId):



(IIId)

eller en stereoisomer, en tautomer, et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

---- er en valgfri binding;

ring A er uavhengig valgt fra fenyl og 5- til 6-leddet heterosyklyl;

W er uavhengig valgt fra CHR^{1a} , O, NH, og $N(C_{1-4}\text{-alkyl})$;

20 G^5 er uavhengig valgt fra CH_2 og NR^{3c} ;

G^6 er uavhengig valgt fra CH_2 og NR^{3c} ;

forutsatt at når G^5 er CH_2 , er G^6 NR^{3c} ; når G^5 er NR^{3c} , er G^6 CH_2 og kun ett R^{3c} er til stede på ringen;

Y er uavhengig valgt fra $-NHC(=O)-$ og $-C(=O)NH-$;

25 R^1 er uavhengig valgt fra H og C_{1-4} -alkyl;

R^{1a} er uavhengig valgt fra H, D, F, CH_3 og OH;

R^2 er uavhengig valgt fra H, D og OH;

R^{3c} er uavhengig valgt fra H, halogenalkyl, C_{1-4} -alkyl (eventuelt substituert med R^6),

$-(CH_2)_{0-2}-OH$, $C(=O)C_{1-4}\text{-alkyl}$, $-(CH_2)_{0-2}-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}\text{-alkyl}$, $S(=O)_pC_{1-6}\text{-alkyl}$,

30 fenyl eventuelt substituert med R^6 , 5- til 6-leddet heterosyklyl eventuelt substituent med R^6 , og 5- til 6-leddet heteroaryl eventuelt substituert med R^6 ;

R^4 er uavhengig valgt fra H, OH, F, Cl, Br, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoksy, CF_3 , CN, og $C(=O)NH_2$;
 R^6 er uavhengig valgt fra H, $-(CH_2)_n-OH$, $=O$, NH_2 , $-(CH_2)_n-CN$, halogen, C_{1-6} -alkyl,
 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ -alkyl, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ -alkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ -sykloalkyl,
 $-(CH_2)_n-4-$ til 10-leddet heterosyklyl,

5 og $-(CH_2)_n-4-$ til 10-leddet heterosyklyl, hvori sykloalkylet og heterosyklylet eventuelt substitueres med R^{10} ;

R^{8b} er uavhengig valgt fra H og F;

R^{8c} er uavhengig valgt fra H, F, Cl, CH_3 , og OCH_3 ;

R^{10} er uavhengig valgt fra H, C_{1-6} -alkyl (eventuelt substituert med R^{11}), aryl,

10 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ -sykloalkyl (eventuelt substituert med R^{11}), $-(CH_2)_n-O-4-$ til 10-leddet heterosyklyl (eventuelt substituert med R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $C(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}\text{-alkyl})_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_pC_{1-6}$ -alkyl, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ -alkyl, og $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

R^{11} , ved hver forekomst, er uavhengig valgt fra H, halogen, C_{1-5} -alkyl, $-(CH_2)_n-OH$,

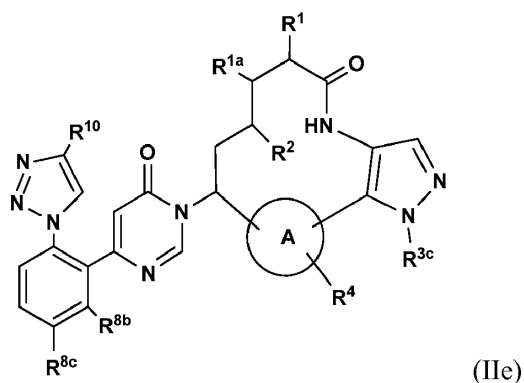
15 C_{3-6} -sykloalkyl og fenyl;

R^{12} , ved hver forekomst, er uavhengig valgt fra H, C_{1-5} -alkyl, C_{3-6} -sykloalkyl, fenyl, og heterosyklyl, eller R^{12} og R^{12} sammen med nitrogenatomet som de er festet til danner en heterosyklisk ring eventuelt substituert med C_{1-4} -alkyl;

n, ved hver forekomst, er et heltall uavhengig valgt fra 0, 1 og 2; og

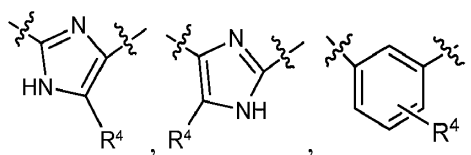
20 p, ved hver forekomst, er et heltall uavhengig valgt fra 0, 1 og 2.

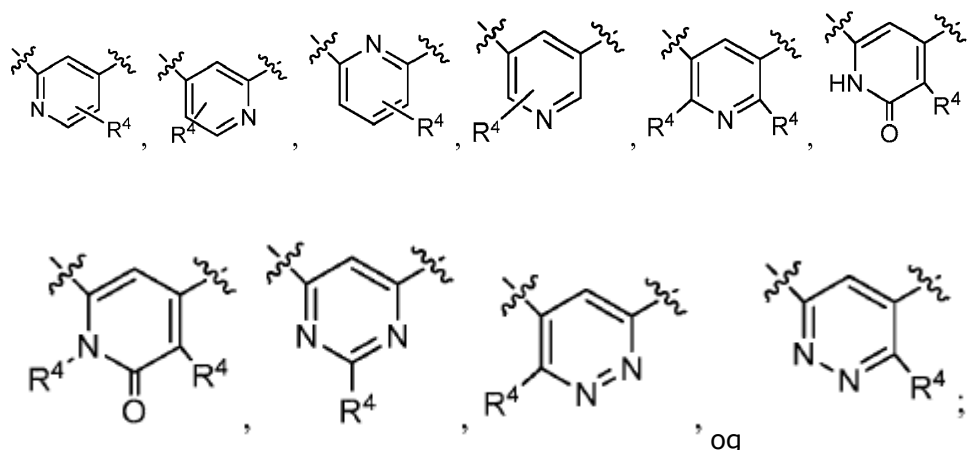
7. Forbindelsen ifølge krav 6 som har formel (IIe):



eller en stereoisomer, en tautomer, et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

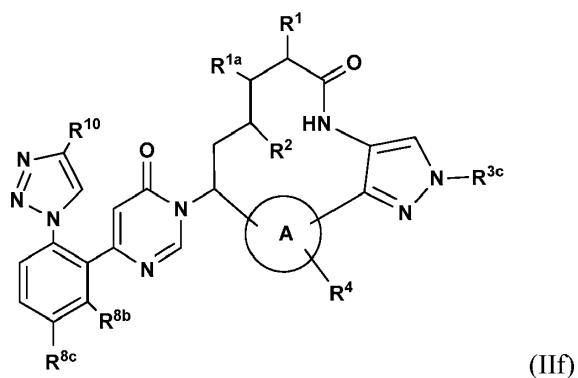
25 ring A er uavhengig valgt fra



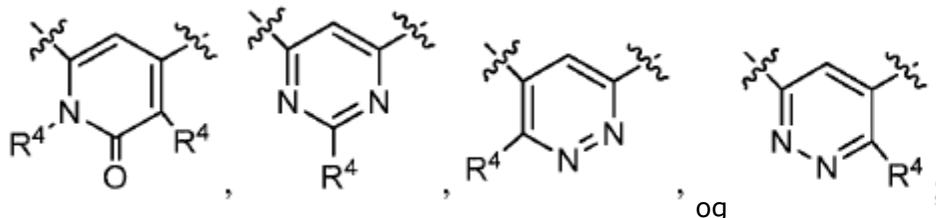
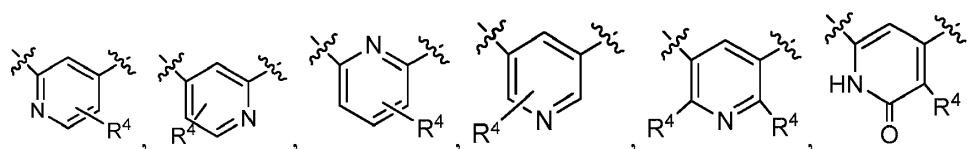
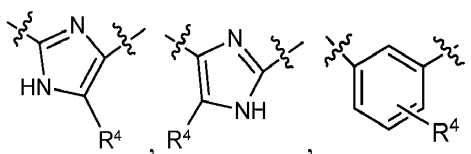


- 5 R^1 er uavhengig valgt fra H og C_{1-4} -alkyl;
 R^{1a} er uavhengig valgt fra H, D, F, CH_3 og OH;
 R^2 er uavhengig valgt fra H, D og OH;
 R^{3c} er uavhengig valgt fra H, CHF_2 , CD_3 , CH_3 , CH_2CH_2OH , $CH_2C(=O)OH$, SO_2CH_3 , fenyl
eventuelt substituert med R^6 , og 5- til 6-leddet heteroaryl eventuelt substituert med R^6 ;
10 R^4 er uavhengig valgt fra H, F, og $C(=O)NH_2$;
 R^6 er uavhengig valgt fra H, $-(CH_2)_n-OH$, $=O$, NH_2 , $-(CH_2)_n-CN$, halogen, C_{1-6} -alkyl,
 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ -alkyl, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ -alkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ -sykloalkyl,
 $-(CH_2)_n$ -4- til 10-leddet heterosyklyl,
og $-(CH_2)_n$ -4- til 10-leddet heterosyklyl, hvori sykloalkylet og heterosyklylet eventuelt
15 substitueres med R^{10} ;
 R^{8b} er uavhengig valgt fra H og F;
 R^{8c} er uavhengig valgt fra H, F, Cl, CH_3 , og OCH_3 ;
 R^{10} er uavhengig valgt fra H, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , aryl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ -sykloalkyl (eventuelt
substituert med R^{11}), heteroaryl (eventuelt substituert med R^{11}), $-(CH_2)_n-O$ -4- til
20 10-leddet heterosyklyl (eventuelt substituert med R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$,
 $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}\text{-alkyl})_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$,
 $-S(=O)_pC_{1-6}$ -alkyl, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ -alkyl og $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;
 R^{11} , ved hver forekomst, er uavhengig valgt fra H, halogen, C_{1-5} -alkyl, $-(CH_2)_n-OH$,
 C_{3-6} -sykloalkyl og fenyl;
25 R^{12} , ved hver forekomst, er uavhengig valgt fra H, C_{1-5} -alkyl, C_{3-6} -sykloalkyl, fenyl, og
heterosyklyl, eller R^{12} og R^{12} sammen med nitrogenatomet som de begge er festet til
danner en heterosyklisk ring eventuelt substituert med C_{1-4} -alkyl; og
n, ved hver forekomst, er et heltall uavhengig valgt fra 0, 1 og 2.

8. Forbindelsen ifølge krav 6 som har formel (IIf):



eller en stereoisomer, en tautomer, et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:
ring A er uavhengig valgt fra



R^1 er uavhengig valgt fra H og C_{1-4} -alkyl;

R^{1a} er uavhengig valgt fra H, D, F, CH_3 og OH;

R^2 er uavhengig valgt fra H, D og OH;

R^{3c} er uavhengig valgt fra H, CHF_2 , CD_3 , CH_3 , SO_2CH_3 , fenyl eventuelt substituert med R^6 ,
og 5- til 6-leddet heterosyklyl eventuelt substituert med R^6 ;

R^4 er uavhengig valgt fra H og F;

R^6 er uavhengig valgt fra OH, =O, NH_2 , CN, halogen, C_{1-6} -alkyl, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} -sykloalkyl,
 $-(CH_2)_n$ -4- til 10-leddet heterosyklyl,

og $-(CH_2)_n$ -4- til 10-leddet heterosyklyl, hvori sykloalkylet og heterosyklylet eventuelt
substitueres med R^{10} ;

R^{8b} er uavhengig valgt fra H og F;

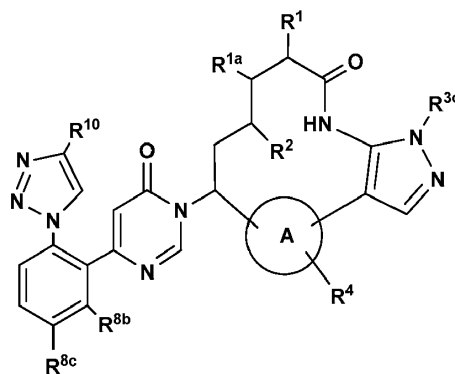
R^{8c} er uavhengig valgt fra H, F, Cl, CH_3 , og OCH_3 ;

R^{10} er uavhengig valgt fra H, CF_3 , CHF_2 , $C(CH_3)_2OH$, aryl, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} -sykloalkyl (eventuelt substituert med R^{11}), $-(CH_2)_n$ -O-4- til 10-leddet heterosyklyl (eventuelt substituert med R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $C(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}\text{-alkyl})_3$,
 5 $-(CH_2)_n$ - OR^{12} , $-(CH_2)_n$ - $NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_p$ - C_{1-6} -alkyl, $NR^{12}S(=O)_p$ - C_{1-6} -alkyl, og $S(=O)_p$ - $NR^{12}R^{12}$;

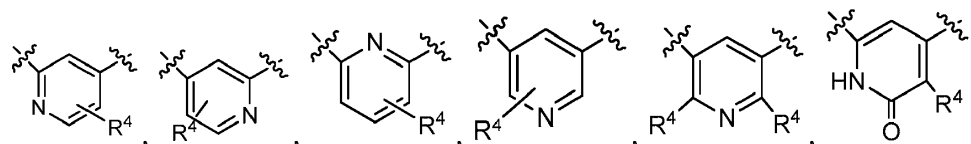
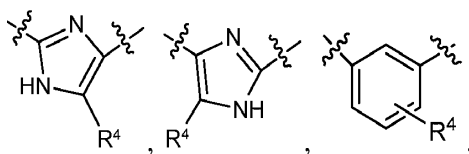
R^{11} , ved hver forekomst, er uavhengig valgt fra H, halogen, C_{1-5} -alkyl, $-(CH_2)_n$ -OH, C_{3-6} -sykloalkyl og fenyl;

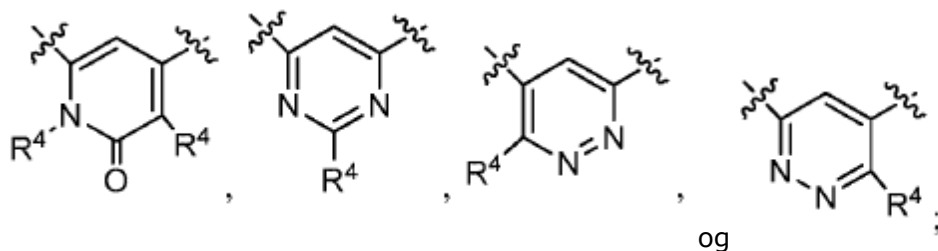
R^{12} , ved hver forekomst, er uavhengig valgt fra H, C_{1-5} -alkyl, C_{3-6} -sykloalkyl, fenyl, og
 10 heterosyklyl, eller R^{12} og R^{12} sammen med nitrogenatomet som de begge er festet til danner en heterosyklisk ring eventuelt substituert med C_{1-4} -alkyl; og
 n, ved hver forekomst, er et heltall uavhengig valgt fra 0, 1 og 2.

9. Forbindelsen ifølge krav 6 som har formel (IIg):



eller en stereoisomer, en tautomer, et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:
 ring A er uavhengig valgt fra





R^1 er uavhengig valgt fra H og C_{1-4} -alkyl;

R^{1a} er uavhengig valgt fra H, F, CH_3 og OH;

5 R^2 er uavhengig valgt fra H og OH;

R^{3c} er uavhengig valgt fra H, CHF_2 , CD_3 , og CH_3 ;

R^4 er uavhengig valgt fra H og F;

R^{8b} er uavhengig valgt fra H og F;

R^{8c} er uavhengig valgt fra H, F, Cl, CH_3 , og OCH_3 ;

10 R^{10} er uavhengig valgt fra H, CF_3 , CHF_2 , aryl, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} -sykloalkyl (eventuelt substituert med R^{11}), $-(CH_2)_n$ -O-4- til 10-leddet heterosyklyl (eventuelt substituert R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $C(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}\text{-alkyl})_3$, $-(CH_2)_n$ - OR^{12} , $-(CH_2)_n$ - $NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_p$ C_{1-6} alkyl, $NR^{12}S(=O)_p$ C_{1-6} -alkyl, og $S(=O)_p$ $NR^{12}R^{12}$;

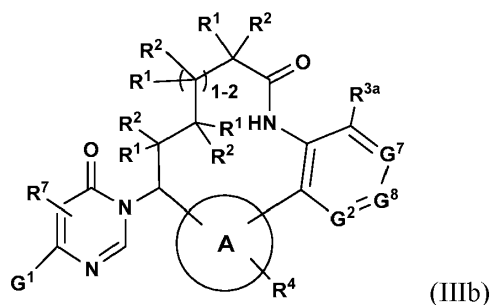
R^{11} , ved hver forekomst, er uavhengig valgt fra H, halogen, C_{1-5} -alkyl, $-(CH_2)_n$ -OH,

15 C_{3-6} -sykloalkyl og fenyl;

R^{12} , ved hver forekomst, er uavhengig valgt fra H, C_{1-5} -alkyl, C_{3-6} -sykloalkyl, fenyl, og heterosyklyl, eller R^{12} og R^{12} sammen med nitrogenatomet som de begge er festet til danner en heterosyklisk ring eventuelt substituert med C_{1-4} -alkyl; og
n, ved hver forekomst, er et heltall uavhengig valgt fra 0, 1 og 2.

20

10. Forbindelsen ifølge krav 2 som har formel (IIIb):



eller en stereoisomer, en tautomer, et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:
ring A er uavhengig valgt fra fenyl og 5- til 6-leddet heterosyklyl;

25 G^1 er uavhengig valgt fra aryl, C_{3-6} -sykloalkyl og 5- til 6-leddet heterosyklyl, hvori arylet, sykloalkylet og heterosyklylet substitueres med 1-4 R^8 ;

G^2 er uavhengig valgt fra N og CR^{3b} ;

G^7 er uavhengig valgt fra N og CR^3 ;

G^8 er uavhengig valgt fra N og CR^3 ;

forutsatt at minst én av G^2 , G^6 , og G^7 er N;

R^1 og R^2 er uavhengig valgt fra H, halogen, CF_3 , C_{1-6} -alkyl og hydroksyl;

R^7 er uavhengig valgt fra H, halogen, halogenalkyl, C_{1-4} -alkyl (eventuelt substituert med

5 R^6), C_{2-4} -alkenyl (eventuelt substituert med R^6), CN, NO_2 , $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NHC(=O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NHC(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-NHC(N-CN)NHR^5$, $-(CH_2)_n-NHC(NH)NHR^5$, $-(CH_2)_n-N=CHNR^5$, $-(CH_2)_n-NHC(=O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NHC(S)NR^9C(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pC_{1-6}$ -alkyl eventuelt substituert med

10 R^{11} , $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NHS(=O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NHS(=O)_pC_{1-6}$ -alkyl eventuelt substituert med R^{11} , $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ -karbosyklil og $-(CH_2)_n-4-$ til 10-leddet heterosyklil, hvori karbosyklilet og heterosyklilet eventuelt substitueres med R^6 ; eventuelt kan to tilstøtende R^3 -grupper på karbosyklilet og heterosyklilet danne en ring eventuelt substituert med R^6 ;

15 R^{3a} er uavhengig valgt fra H og halogen;

R^3 er uavhengig valgt fra H, halogen, metyl og CN;

R^4 er uavhengig valgt fra H, OH, F, Cl, Br, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoksy, CF_3 , CN,

C_{3-6} -sykloalkyl, aryl, og 5- til 6-leddet heterosyklil, hvori sykloalkylet, arylet og heterosyklilet eventuelt substitueres med R^6 ;

20 R^5 er uavhengig valgt fra H, C_{1-4} -alkyl (eventuelt substituert med halogen, hydroksyl, alkoksy, karboksy, alkoksykarbonyl, amino, substituert amino), $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ -karbosyklil og $-(CH_2)_n-4-$ til 10-leddet heterosyklil, hvori karbosyklilet og heterosyklilet eventuelt substitueres med R^6 ;

R^6 er uavhengig valgt fra $-(CH_2)_n-OH$, $=O$, NH_2 , $-(CH_2)_n-CN$, halogen, C_{1-6} -alkyl, $-(CH_2)_n-$

25 $C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ -alkyl, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ -

alkyl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ -sykloalkyl, $-(CH_2)_n-4-$ til 10-leddet heterosyklil,

og $-(CH_2)_n-4-$ til 10-leddet heterosyklil, hvori sykloalkylet og heterosyklilet eventuelt substitueres med R^{10} ;

R^7 er uavhengig valgt fra H, F, Cl og metyl;

30 R^8 er uavhengig valgt fra H, halogen, CN, NH_2 , C_{1-6} -alkyl, halogenalkyl, alkylkarbonyl, alkoksy, halogenalkoksy, aryl, C_{3-6} -sykloalkyl, og 4- til 12-leddet heterosyklil, hvori arylet, sykloalkylet, og heterosyklilet eventuelt substitueres med R^{10} ;

R^{10} er uavhengig valgt fra H, C_{1-6} -alkyl (eventuelt substituert med R^{11}), C_{2-6} -alkenyl,

C_{2-6} -alkynyl, aryl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ -sykloalkyl (eventuelt substituert med R^{11}), $-(CH_2)_n-O-4-$ til

35 10-leddet heterosyklil (eventuelt substituert med R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$,

$C(=O)NR^{12}R^{12}$, $C(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}\text{-alkyl})_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_pC_{1-6}$ -alkyl, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ -alkyl og $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

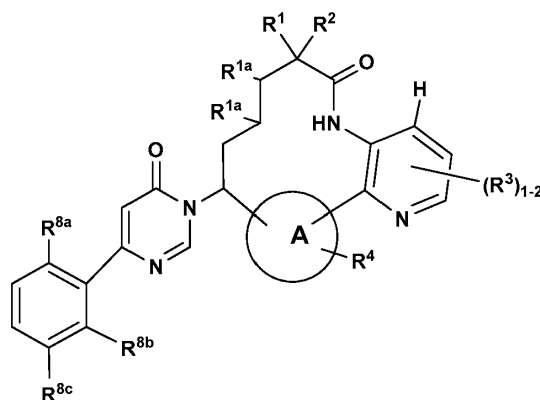
R^{11} , ved hver forekomst, er uavhengig valgt fra H, halogen, C_{1-5} -alkyl, $-(CH_2)_n-OH$, C_{3-6} -sykloalkyl og fenyl;

R^{12} , ved hver forekomst, er uavhengig valgt fra H, C_{1-5} -alkyl, C_{3-6} -sykloalkyl, fenyl, og heterosyklyl, eller R^{12} og R^{12} sammen med nitrogenatomet som begge er festet til danner en heterosyklisk ring eventuelt substituert med C_{1-4} -alkyl;

n , ved hver forekomst, er et heltall uavhengig valgt fra 0, 1 og 2; og

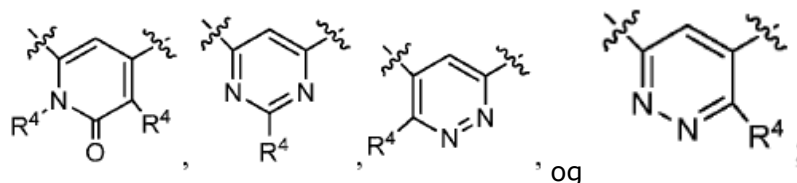
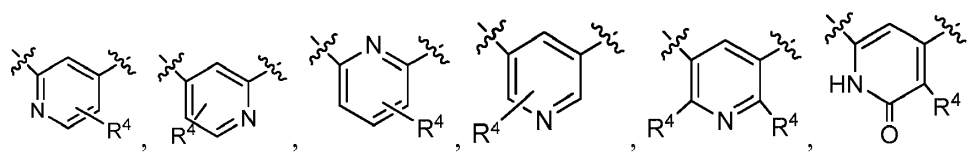
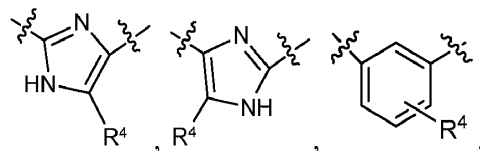
p , ved hver forekomst, er et heltall uavhengig valgt fra 0, 1 og 2.

11. Forbindelsen ifølge krav 10, som har formel (IVa):



(IVa)

eller en stereoisomer, en tautomer, et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori: ring A er uavhengig valgt fra



R^1 og R^2 er uavhengig valgt fra H, F, C_{1-4} -alkyl og OH;

R^{1a} , ved hver forekomst, er uavhengig valgt fra H, F, CH_3 og OH;

R^3 er uavhengig valgt fra H, F, Cl, Br, I, C_{2-4} -alkenyl (eventuelt substituert $C(=O)OH$), CN, og $-(CH_2)_n-OH$;

R^4 er uavhengig valgt fra H, OH, F, OC_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkyl, CN, C_{3-6} -sykloalkyl, aryl, og

5- til 6-leddet heterosyklyl, hvori sykloalkylet, arylet og heterosyklylet eventuelt substitueres med R^6 ;

R^6 er uavhengig valgt fra OH, NH_2 , halogen, C_{1-6} -alkyl, C_{3-6} -sykloalkyl, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ -alkyl, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ -alkyl, $=O$, C_{3-6} -sykloalkyl, 4- til 10-leddet

5 heterosyklyl, og -O-4- til 10-leddet heterosyklyl, hvori sykloalkylet og heterosyklylet eventuelt substitueres med R^{10} ;

R^8 er uavhengig valgt fra H, F, Cl, Br, CN, OCH_3 , OCF_3 , CH_3 , $C(=O)CH_3$, CF_3 , $OCHF_2$, $NHC(=O)C_{1-4}$ -alkyl, aryl, C_{3-6} -sykloalkyl, og 4- til 12-leddet heterosyklyl, hvori arylet, sykloalkylet, og heterosyklylet eventuelt substitueres med R^{10} ;

10 R^{8b} er uavhengig valgt fra H og F;

R^{8c} er uavhengig valgt fra H, F, Cl, CH_3 , og OCH_3 ;

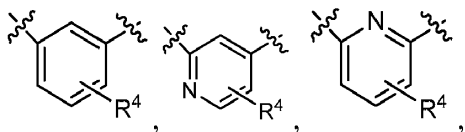
R^{10} er uavhengig valgt fra C_{1-6} -alkyl, $-C_{3-6}$ -sykloalkyl, F, Cl, Br, CF_3 , CHF_2 , CN, og OC_{1-5} -alkyl; og

n, ved hver forekomst, er et heltall uavhengig valgt fra 0, 1 og 2.

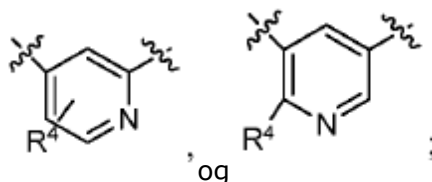
15

12. Forbindelsen ifølge krav 3 eller en stereoisomer, en tautomer, et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

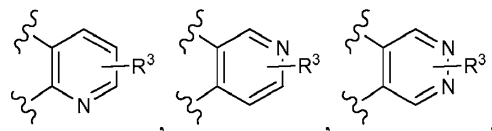
ring A er uavhengig valgt fra



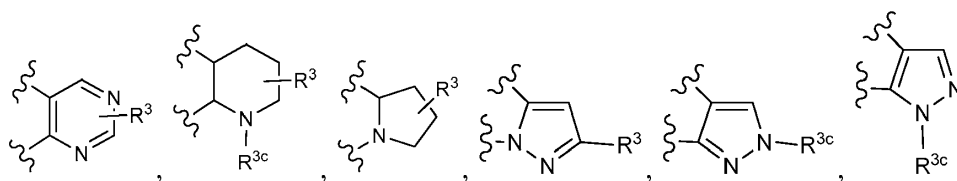
20



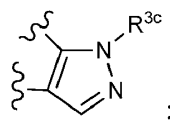
ring B er uavhengig valgt fra



25



og



W er uavhengig valgt fra CHR^{1a}, O, NH, og N(C₁₋₄-alkyl);

R¹ er uavhengig valgt fra H og C₁₋₄-alkyl;

5 R^{1a} er uavhengig valgt fra H, F, CH₃ og hydroksyl;

R² er uavhengig valgt fra H og hydroksyl;

R³ er uavhengig valgt fra H, =O, F, CHF₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, CH₃, CN, -(CH₂)₀₋₂-OH, OC₁₋₄-alkyl, C(=O)C₁₋₄-alkyl, -(CH₂)₀₋₁-C(=O)OH, -C(=O)OC₁₋₄-alkyl, -S(=O)₂C₁₋₄-alkyl, og -NHC(=O)OC₁₋₄-alkyl;

10 R^{3c} er uavhengig valgt fra H, CF₂H, CF₃, C₁₋₄-alkyl, og CD₃;

R⁴ er uavhengig valgt fra H og F;

R^{8b} er uavhengig valgt fra H og F;

R^{8c} er uavhengig valgt fra H og Cl;

R¹⁰ er uavhengig valgt fra H, C₁₋₆-alkyl (eventuelt substituert med R¹¹), aryl, -(CH₂)_n-C₃₋₆-

15 sykloalkyl (eventuelt substituert med R¹¹), -(CH₂)_n-O-4- til 10-leddet heterosyklyl, F, Cl, Br, CN, C(=O)NR¹²R¹², Si(C₁₋₄-alkyl)₃, og -(CH₂)_n-OR¹²;

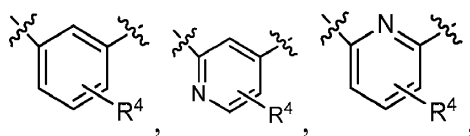
R¹¹, ved hver forekomst, er uavhengig valgt fra H, halogen, og C₁₋₅-alkyl; og

n, ved hver forekomst, er et heltall uavhengig valgt fra 0, 1, 2, 3 og 4.

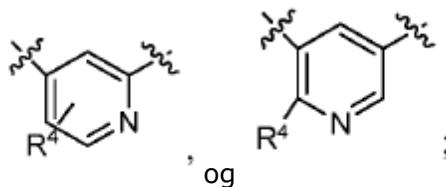
20

13. Forbindelsen ifølge krav 2 eller en stereoisomer, en tautomer, et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

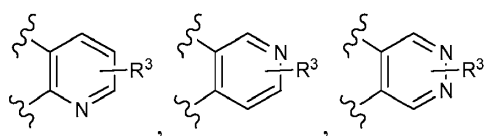
ring A er uavhengig valgt fra

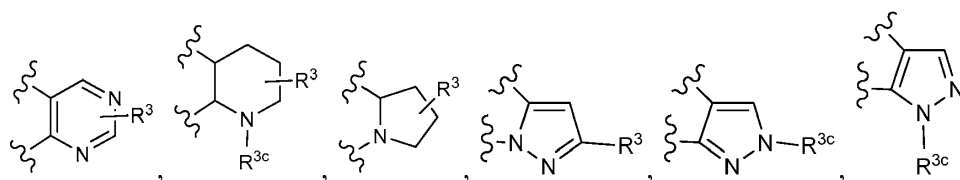


25

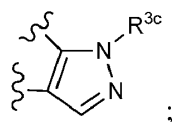
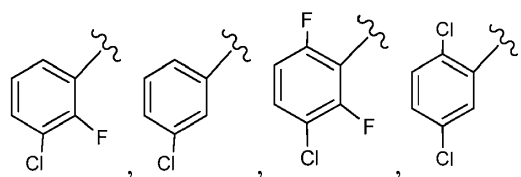


ring B er uavhengig valgt fra

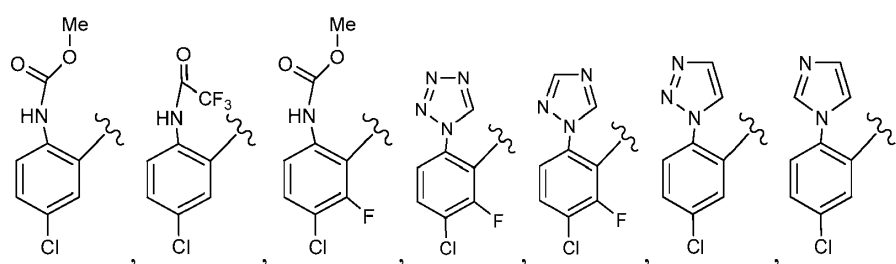
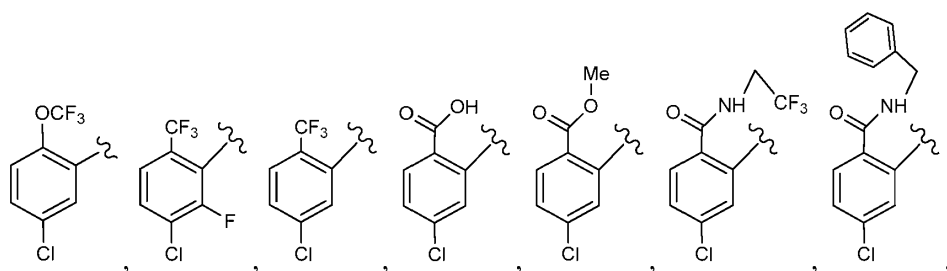
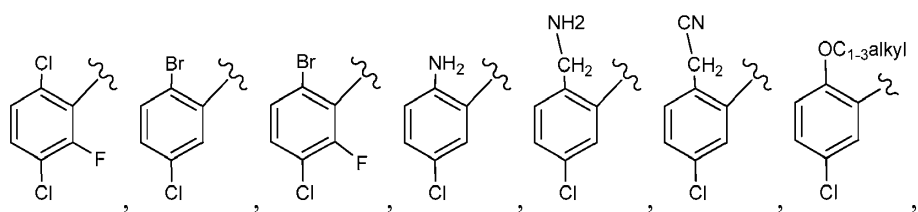




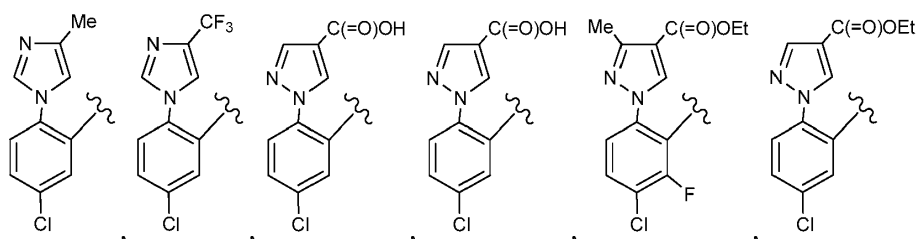
og

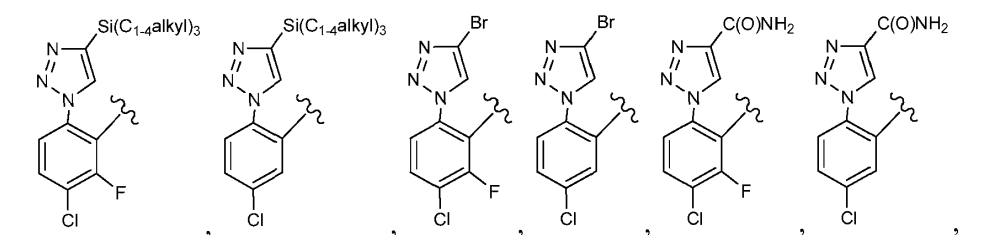
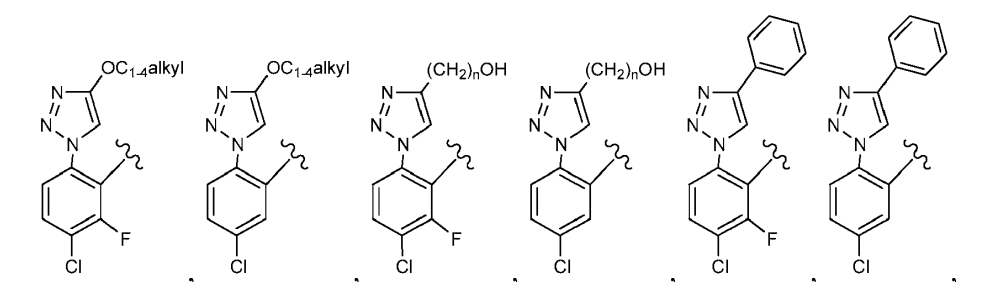
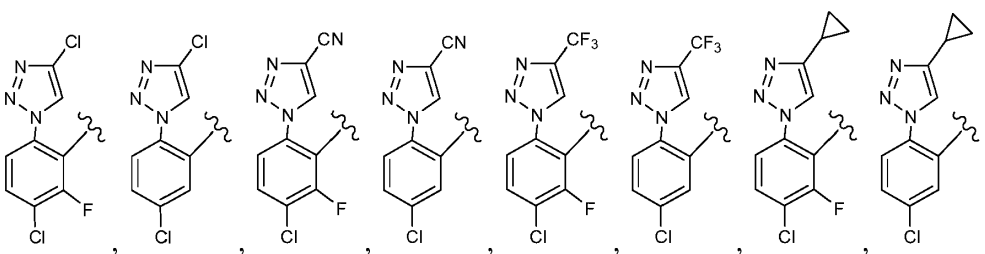
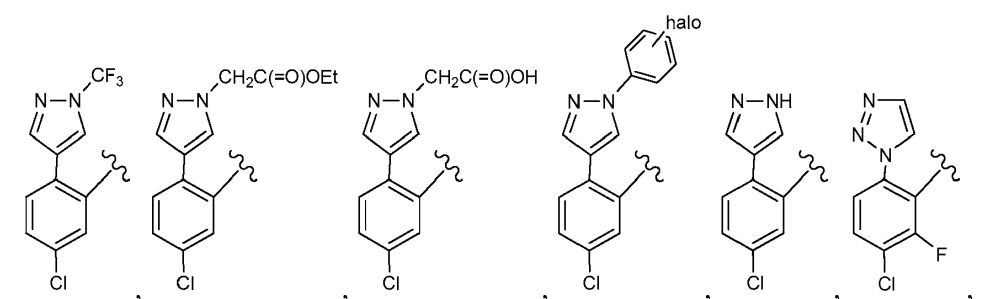
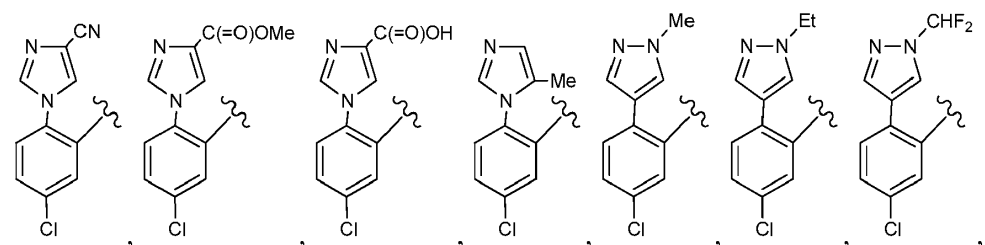
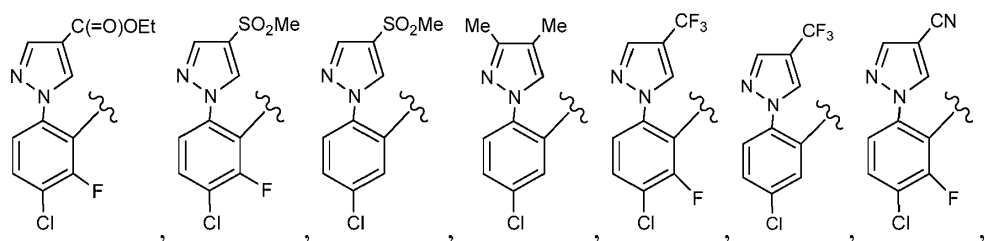
G¹ er uafhængig valgt fra

5



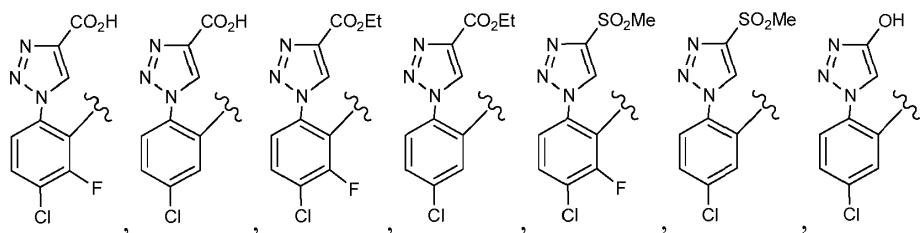
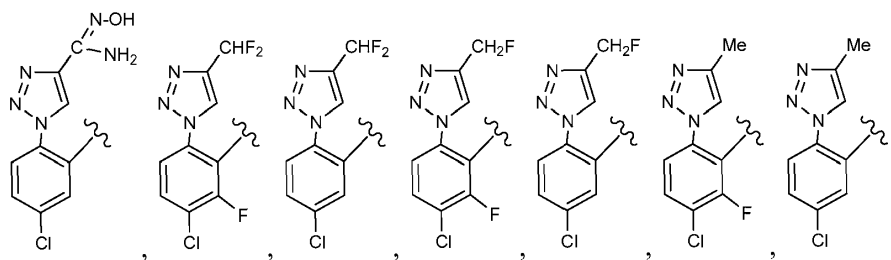
10



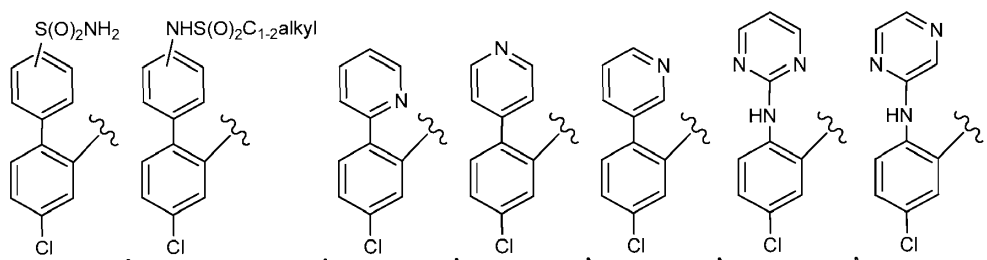
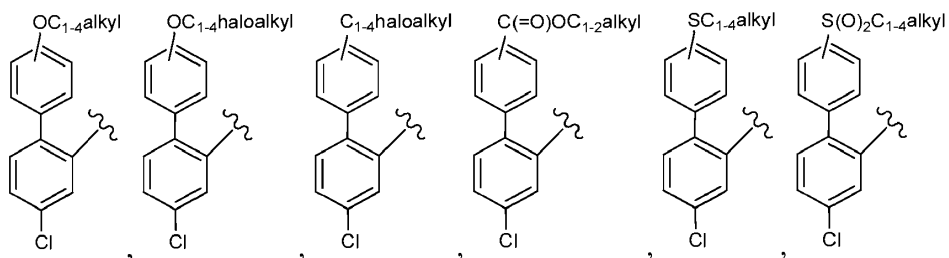
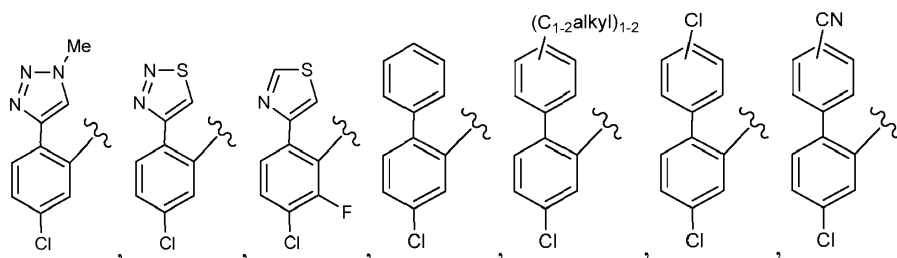


5

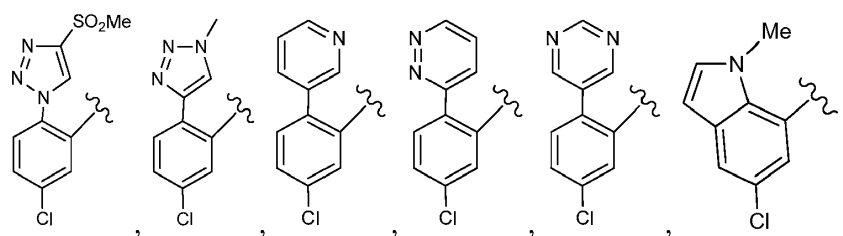
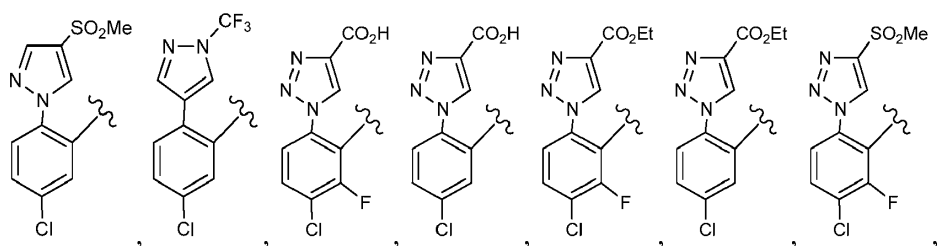
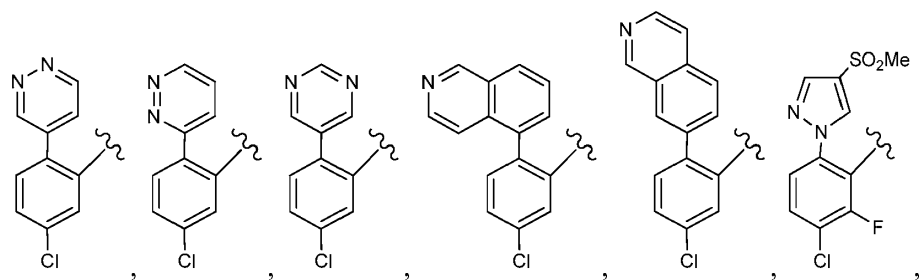
10



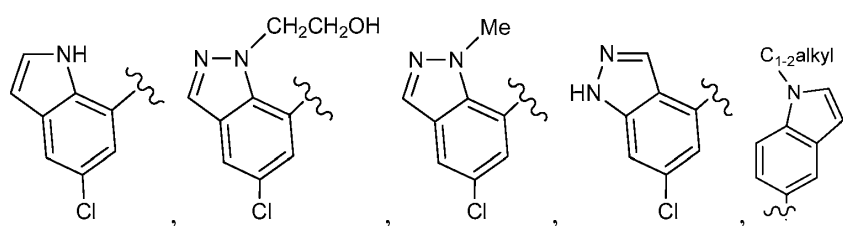
5



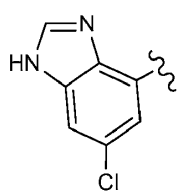
10



5



og

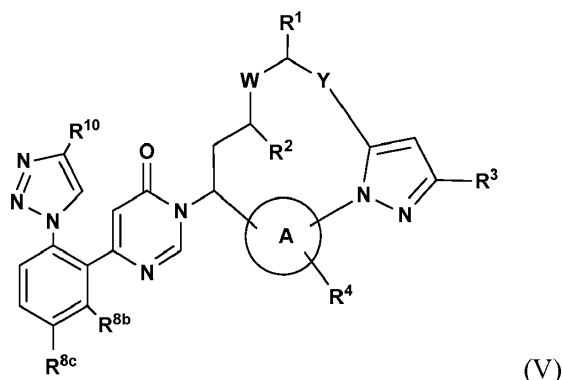


;

- 10 W er uafhængig valgt fra CHR¹, O, NH, og N(C₁₋₄-alkyl);
 Y er uafhængig valgt fra -NH-, -NHC(=O)- og -C(=O)NH-;
 R¹ og R² er uafhængig valgt fra H, F, C₁₋₄-alkyl, og hydroksyl;
 R³ er uafhængig valgt fra H, =O, F, CHF₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, CH₃, CN, -(CH₂)₀₋₂-OH,
 OC₁₋₄-alkyl, C(=O)C₁₋₄-alkyl, -(CH₂)₀₋₁-C(=O)OH, -C(=O)OC₁₋₄-alkyl, -S(=O)₂C₁₋₄-alkyl, og
 15 -NHC(=O)OC₁₋₄-alkyl;
 R^{3c} er uafhængig valgt fra H, CF₂H, CF₃, C₁₋₄-alkyl og CD₃;
 R⁴ er uafhængig valgt fra H, F og C₁₋₄-alkyl; og

R⁷ er H.

14. Forbindelsen ifølge krav 4 som har formel (V):



(V)

- 5 eller en stereoisomer, en tautomer, et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:
 ring A er uafhængig valgt fra fenyl og 5- til 6-leddet heterosyklyl;
 W er uafhængig valgt fra CHR^{1a}, O, NH, og N(C₁₋₄-alkyl);
 R¹ er uafhængig valgt fra H og C₁₋₄-alkyl;
 R^{1a} er uafhængig valgt fra H, F, CH₃ og hydroksyl;
 10 R² er uafhængig valgt fra H og hydroksyl;
 R³ er uafhængig valgt fra H, halogenalkyl, C₁₋₄-alkyl eventuelt substitueret med R⁶), F, CN,
 C(=O)C₁₋₄-alkyl, C(=O)OH, C(=O)OC₁₋₄-alkyl, -S(=O)₂C₁₋₄-alkyl og -NHC(=O)OC₁₋₄-alkyl;
 R⁴ er uafhængig valgt fra H, OH, F, Cl, Br, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, CF₃ og CN;
 R⁵ er uafhængig valgt fra H, C₁₋₄-alkyl (eventuelt substitueret med halogen, hydroksyl,
 15 alkoksy, karboksy, alkosykarbonyl, amino, substitueret amino), -(CH₂)_n-C₃₋₁₀-karbosyklyl
 og -(CH₂)_n-4- til 10-leddet heterosyklyl, hvori karbosyklylet og heterosyklylet eventuelt
 substitueres med R⁶;
 R⁶ er uafhængig valgt fra -(CH₂)_n-OH, =O, NH₂, -(CH₂)_n-CN, halogen, C₁₋₆-alkyl,
 -(CH₂)_n-C(=O)OH, -(CH₂)_n-C(=O)OC₁₋₄-alkyl, -(CH₂)_n-OC₁₋₄-alkyl, -(CH₂)_n-C₃₋₆-sykloalkyl,
 20 -(CH₂)_n-4- til 10-leddet heterosyklyl,
 og -(CH₂)_n-4- til 10-leddet heterosyklyl, hvori sykloalkylet og heterosyklylet eventuelt
 substitueres med R¹⁰;
 R⁷ er uafhængig valgt fra H, F, Cl og metyl;
 R^{8b} er uafhængig valgt fra H og F;
 25 R^{8c} er uafhængig valgt fra H, F, Cl, CH₃, og OCH₃;
 R¹⁰ er uafhængig valgt fra H, C₁₋₆-alkyl (eventuelt substitueret med R¹¹), C₂₋₆-alkenyl,
 C₂₋₆-alkynyl, aryl, -(CH₂)_n-C₃₋₆-sykloalkyl (eventuelt substitueret med R¹¹), -(CH₂)_n-O-4- til
 10-leddet heterosyklyl (eventuelt substitueret med R¹¹), F, Cl, Br, CN, NO₂, =O,
 C(=O)NR¹²R¹², C(=O)OR¹², Si(C₁₋₄-alkyl)₃, -(CH₂)_n-OR¹²,
 30 og -(CH₂)_n-NR¹²R¹²;

R^{11} , ved hver forekomst, er uavhengig valgt fra H, halogen, C_{1-5} -alkyl, $-(CH_2)_n-OH$, C_{3-6} -sykloalkyl og fenyl;

R^{12} , ved hver forekomst, er uavhengig valgt fra H, C_{1-5} -alkyl, C_{3-6} -sykloalkyl, fenyl, og heterosyklyl, eller R^{12} og R^{12} sammen med nitrogenatomet som begge er festet til danner

5 en heterosyklisk ring eventuelt substituert med C_{1-4} -alkyl;

n, ved hver forekomst, er et heltall uavhengig valgt fra 0, 1 og 2; og

p, ved hver forekomst, er et heltall uavhengig valgt fra 0, 1 og 2.

10 **15.** Farmasøytisk sammensetning som omfatter en eller flere forbindelser ifølge et hvilket som helst av kravene 1-14 og en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel.

15 **16.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-14, eller en stereoisomer, en tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller sammensetning ifølge krav 15 for anvendelse som et medikament.

20 **17.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-14, eller en stereoisomer, en tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller sammensetning ifølge krav 15 for anvendelse i behandling og/eller profylakse av en tromboembolisk forstyrrelse, hvori den tromboemboliske forstyrrelsen er valgt fra arterielle kardiovaskulære tromboemboliske forstyrrelser, venøse kardiovaskulære tromboemboliske forstyrrelser og tromboemboliske forstyrrelser i hjertets kamre eller i perifer sirkulasjon.

25 **18.** Forbindelse, en stereoisomer, en tautomer, et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 17, hvori den tromboemboliske forstyrrelsen er valgt fra ustabil angina, et akutt koronarsyndrom, atrieflimmer, myokardinfarkt, forbigående iskemisk angrep, slag, aterosklerose, perifer okklusiv arteriell sykdom, venøs trombose, dyp venetrombose, tromboflebitt, arteriell emboli, koronar arteriell trombose, cerebral arteriell trombose, cerebral emboli, nyreemboli, 30 lungeemboli og trombose som følge av medisinske implantater, anordninger eller prosedyrer der blod utsettes for en kunstig overflate som fremmer trombose.