

Даний винахід належить до нових похідних 6-азаурацилу, що пригнічують IL-5, корисних для лікування еозинофіл-залежних запальних захворювань, до способів їх виготовлення та композицій, що містять їх. Винахід також належить до їх використання як лікувального засобу.

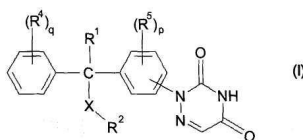
Приплив еозинофілів, що призводить до наступного руйнування тканини, є важливим патогенним випадком при бронхіальній астмі та алергічних захворюваннях. Цитокін інтерлейкін-5 (IL-5), що виробляється, головним чином, Т лімфоцитами як глікопротеїн, викликає диференціацію еозинофілів у кістковому мозку та впливає на еозинофіли для активації у периферійній крові і підтримує їх життєздатність у тканині. По суті IL-5 відіграє критичну роль у процесі еозинофільного запалення. Таким чином, можливість того, що інгібітори вироблення IL-5 можуть зменшити вироблення, активацію та/або життєздатність еозинофілів запроваджує терапевтичний підхід до лікування бронхіальної астми та алергічних захворювань, таких як atopічний дерматит, алергічний риніт, алергічний кон'юнктивіт і також інших еозинофіл-залежних запальних захворювань.

Стероїди, що інтенсивно пригнічують виробництво IL-5 in vitro, вже давно використовувалися тільки як ліки, що мають надзвичайну ефективність при бронхіальній астмі та atopічному дерматиті, але вони викликають різноманітні серйозні несприятливі реакції, такі як діабет, підвищений кров'яний тиск та катаракти. Таким чином, було б бажано знайти нестероїдні сполуки, що мають здатність пригнічувати виробництво IL-5 у людських Т-клітинах та які мають малі або не мають ніяких несприятливих реакцій.

Патент США 4,631,278 описує α -арил-4-(4,5-дигідро-3,5-діоксо-1,2,4-триазин-2(3H)-іл)-бензолацетонітрили та патент США 4,767,760 описує 2-(заміщений феніл)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-діони, які усі мають анти-протозойну активність, а саме, антикоксидійну активність. Європейський патент 831,088 описує 1,2,4-триазин-3,5-диони як антикоксидійні агенти.

Даний винахід забезпечує сполуки, що ніколи ще не були описані до теперішнього часу та які мають надзвичайну фармакологічну активність як інгібітори виробництва IL-5.

Даний винахід належить до сполук формули



їх N-оксидних форм, фармацевтично прийнятних адитивних солей, четвертинних амінів та стереохімічно ізомерних форм, де:

p є цілим числом - 0, 1, 2, 3 або 4;

q є цілим числом - 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

X є O, S, NR³ або прямим зв'язком; або

-X-R² взяті разом можуть бути ціано;

R¹ є воднем, гідрокси, гало, аміно, моно- або ді(C₁₋₄алкіл)аміно, C₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкілокси, C₃₋₇циклоалкілом, арилом, арилC₁₋₆алкілом, аміноC₁₋₄алкілом, моно- або ді(C₁₋₄алкіл)аміноC₁₋₄алкілом або моно- або ді(C₁₋₄алкіл)аміноC₁₋₄алкіламіно;

R² є арилом, Het¹, C₃₋₇циклоалкілом, що заміщений, при потребі, -C(=O)-Z-R¹⁴, C₁₋₆алкілом або C₁₋₆алкілом, що заміщений одним або двома замісниками, які вибираються з гідрокси, ціано, аміно, моно- або ді(C₁₋₄алкіл)аміно, -C(=O)-Z-R¹⁴, C₁₋₆алкілокси, що заміщений, при потребі, -C(=O)-Z-R¹⁴, C₁₋₆алкілсульфонілокси, C₃₋₇циклоалкілом, що заміщений, при потребі, -C(=O)-Z-R¹⁴, арилом, арилокси, арилтіо, Het¹, Het¹окси та Het¹тіо; та якщо X є O, S або NR³, тоді R² може бути -C(=O)-Z-R¹⁴, амінотіокарбонілом, C₁₋₄алкілкарбонілом, що заміщений, при потребі, -C(=O)-Z-R¹⁴, C₁₋₄алкілтіокарбонілом, що заміщений, при потребі, -C(=O)-Z-R¹⁴, арилкарбонілом, арилтіокарбонілом, Het¹карбонілом або Het¹тіокарбонілом;

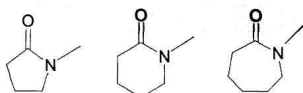
R³ є воднем або C₁₋₄алкілом;

кожний R⁴, незалежно, є -C(=O)-Z-R¹⁴, C₁₋₆алкілом, гало, полігалоC₁₋₆алкілом, гідрокси, меркапто, C₁₋₆алкілокси, C₁₋₆алкілтіо, C₁₋₆алкілкарбонілокси, арилом, ціано, нітро, Het³, R⁶, NR⁷R⁸ або C₁₋₄алкілом, що заміщений -C(=O)-Z-R¹⁴, Het³, R⁶ або NR⁷R⁸;

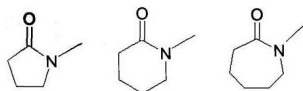
кожний R⁵ незалежно є -C(=O)-Z-R¹⁴, C₁₋₆алкілом, гало, полігалоC₁₋₆алкілом, гідрокси, меркапто, C₁₋₆алкілокси, C₁₋₆алкілтіо, C₁₋₆алкілкарбонілокси, арилом, ціано, нітро, Het³, R⁶, NR⁷R⁸ або C₁₋₄алкілом, що заміщений -C(=O)-Z-R¹⁴, Het³, R⁶ або NR⁷R⁸;

кожний R⁶ незалежно є C₁₋₆алкілсульфонілом, аміноссульфонілом, моно- або ді(C₁₋₄алкіл)аміноссульфонілом, моно- або ді(бензил)аміноссульфонілом, полігалоC₁₋₆алкілсульфонілом, C₁₋₆алкілсульфонілом, фенілC₁₋₄алкілсульфонілом, піперазинілсульфонілом, піперидинілсульфонілом, амінопіперидинілсульфонілом, піперидинілсульфонілом, N-C₁₋₄алкіл-N-піперидиніламіноссульфонілом або моно- або ді(C₁₋₄алкіл)аміноC₁₋₄алкілсульфонілом;

кожний R⁷ та R⁸ незалежно вибирається з водню, C₁₋₄алкілу, гідроксиC₁₋₄алкілу, дігідроксиC₁₋₄алкілу, арилу, арилC₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкілоксиC₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкілкарбонілу, арилкарбонілу, Het³карбонілу, -C(=O)-Z-R¹⁴, моно- або ді(C₁₋₄алкіл)аміноC₁₋₄алкілу, ариламінокарбонілу, ариламінотіокарбонілу, Het³амінокарбонілу, Het³амінотіокарбонілу, C₃₋₇циклоалкілу, піридинілC₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкандиіл-C(=O)-Z-R¹⁴, -Y-C₁₋₄алкандиіл-C(=O)-Z-R¹⁴, Het³ та R⁶; або R⁷ та R⁸ взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднуються, утворюють радикал формули

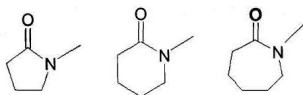


R^9 та R^{10} кожний незалежно вибирається з водню, C_{1-4} алкілу, гідрокси C_{1-4} алкілу, дігідрокси C_{1-4} алкілу, фенілу, феніл C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілкарбонілу, фенілкарбонілу, Het^3 карбонілу, $-C(=O)-Z-R^{14}$ моно- або ді(C_{1-4} алкіл)аміно C_{1-4} алкілу, феніламінокарбонілу, феніламініотіокарбонілу, Het^3 амінокарбонілу, Het^3 амініотіокарбонілу, C_{3-7} циклоалкілу, піридиніл C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкандиіл- $C(=O)-Z-R^{14}$, $-Y-C_{1-4}$ алкандиіл- $C(=O)-Z-R^{14}$, Het^3 та R^6 ; або R^9 та R^{10} взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднуються, утворюють радикал формули



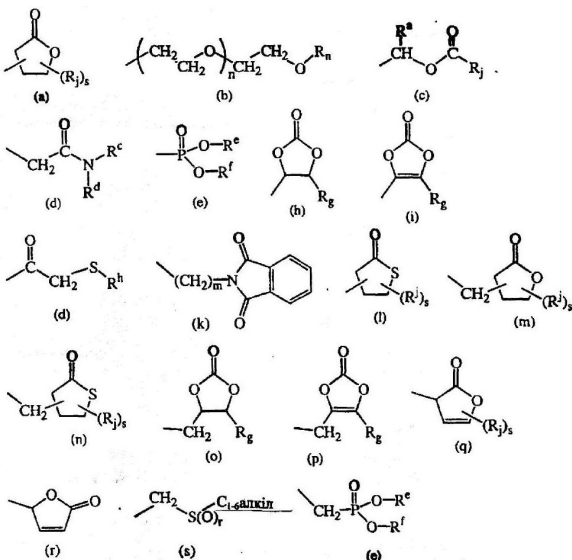
кожний R^{11} незалежно вибирається з гідрокси, меркапто, ціано, нітро, гало, $C(=O)-Z-R$, $-Y-C_{1-4}$ алкандиіл- $C(=O)-2-R^{14}$, тригалометилу, C_{1-4} алкілокси, що заміщений, при потребі, $-C(=O)-Z-R^{14}$, формілом, тригало C_{1-4} алкілсульфонілокси, R^6 , NR^7R^8 , $C(=O)NR^{15}R^{16}$, арилом, арилокси, арилкарбонілом, C_{3-7} дикоалкілу, що заміщений, при потребі, $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{3-7} циклоалкілокси, що заміщений, при потребі, $-C(=O)-Z-R^{14}$, фталамід-2-ілом, Het^3 , Het^4 та $C(=O)Het^3$;

R^{12} та R^{13} кожний незалежно вибирається з водню, C_{1-4} алкілу, гідрокси C_{1-4} алкілу, дігідрокси C_{1-4} алкілу, фенілу, феніл C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілкарбонілу, фенілкарбонілу, $-C(=O)-Z-R^{14}$ моно- або ді(C_{1-4} алкіл)аміно C_{1-4} алкілу, феніламінокарбонілу, феніламініотіокарбонілу, C_{3-7} циклоалкілу, піридиніл C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкандиіл- $C(=O)-Z-R^{14}$, $-Y-C_{1-4}$ алкандиіл- $C(=O)-Z-R^{14}$ та R^6 ; або R^9 та R^{10} взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднуються, утворюють радикал формули



кожний Z , незалежно, є O , S , NH , $-CH_2-O-$ або $-CH_2-S-$ завдяки чому $-CH_2-$ приєднаний до карбонільної групи;

кожний R^{14} незалежно є воднем, C_{1-20} ацилом (який має прямий або розгалужений, насичений або ненасичений вуглеводневий ланцюг, що має від 1 до 20 атомів вуглецю), C_{1-20} алкілом, C_{3-20} алкенілом, що заміщений, при потребі, фенілом, C_{3-20} алкінілом, C_{3-7} циклоалкілом, полігало C_{1-20} алкілом, Het^5 , фенілом або C_{1-20} алкілом, що заміщений одним або більше замісниками, що вибираються з гідрокси, NR^{17} , R^{18} , фенілу, моно- або ді(C_{1-4} алкіл)аміно, ціано, Het^5 , C_{1-4} алкілоксикарбонілу, феніл C_{1-4} алкілоксикарбонілу, феніл C_{1-4} алкілоксикарбонілу та C_{3-7} циклоалкілу; або R^{14} є радикалом формули



де n є числом від 0 до 5; m є числом від 1 до 4; s є числом від 0 до 4; r є числом від 0 до 2;

R^a , R^b , R^c , R^d , R^e та R^f кожний незалежно є воднем, C_{1-6} алкілфенілом або C_{3-7} циклоалкілом; або R^e та R^f , взяті разом, можуть утворювати $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ або $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$;

R^g , R^h та R^k кожний незалежно є воднем або C_{1-4} алкілом;

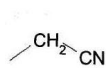
кожний R^l незалежно є C_{1-4} алкілом;

R^i є $-O-R^b$, C_{1-6} алкілом, фенілом або C_{3-7} циклоалкілом, що заміщений, при потребі, C_{1-4} алкілокси;

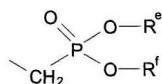
R^n є воднем, C_{1-4} алкілом, фенілом, феніл C_{1-4} алкілом або C_{3-7} дикоалкілом;

R^m є воднем або C_{1-4} алкілокси; або

$-Z-R^{14}$, взяті разом, утворюють радикал формули

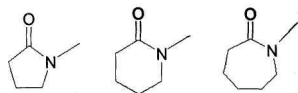


(f)



(g)

R^{15} та R^{16} кожний незалежно вибирається з водню, C_{1-4} алкілу, гідрокси C_{1-4} алкілу, дігідрокси C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси C_{1-4} алкілу, $-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}-\text{R}^{14}$, арилкарбонілу, моно- або ді(C_{1-4} алкіл)аміно C_{1-4} алкілу, ариламінкарбонілу, ариламінотіокарбонілу, амінокарбонілметилєну, моно- або ді(C_{1-4} алкіл)амінокарбонілметилєну, Het^3 амінокарбонілу, Het^3 амінотіокарбонілу, піридиніл C_{1-4} алкілу, Het^3 або R^6 , або R^{15} та R^{16} взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднуються, утворюють радикал формули



R^{17} та R^{18} кожний незалежно вибирається з водню, C_{1-4} алкілу, гідрокси C_{1-4} алкілу, дігідрокси C_{1-4} алкілу, фенілу, феніл C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілкарбонілу, фенілкарбонілу, моно- або ді(C_{1-4} алкіл)аміно C_{1-4} алкілу, феніламінкарбонілу, феніламінотіокарбонілу, C_{3-7} циклоалкілу, піридиніл C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкандиіл- $\text{C}(=\text{O})-\text{Z}-\text{C}_{1-6}$ алкілу, $-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}-\text{C}_{1-6}$ алкілу, $-\text{Y}-\text{C}_{1-4}$ алкандиіл- $\text{C}(=\text{O})-\text{Z}-\text{C}_{1-6}$ алкілу та R^6 ;

арил є фенілом або фенілом, що заміщений, при потребі, одним, двома або трьома замісниками, що вибираються незалежно з нітро, ціано, гало, гідрокси, C_{1-4} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{1-4} алкілокси, формілу, полігало C_{1-4} алкілу, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}-\text{R}^{14}$, R^6 , $-\text{O}-\text{R}^6$, феніл, Het^3 , $\text{C}(=\text{O})\text{Het}^3$, та C_{1-4} алкілом, що заміщений одним або більше замісниками, що вибираються з гало, гідрокси, C_{1-4} алкілокси, $-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}-\text{R}^{14}$, $-\text{Y}-\text{C}_{1-4}$ алкандиіл- $\text{C}(=\text{O})-\text{Z}-\text{R}^{14}$, Het^3 або NR^9R^{10} ;

Het^1 є гетероциклом, що вибирається з піролілу, піролінілу, імідазолілу, імідазолінілу, піразолілу, піразолінілу, триазолілу, тетразолілу, фуранілу, тетрагідрофуранілу, тієнілу, тіоланілу, діоксоланілу, оксазолілу, оксазолінілу, ізоксазолілу, тіазолілу, тіазолінілу, ізотіазолілу, тіадіазолілу, оксадіазолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу, піранілу, піридазинілу, піролідінілу, піперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, тіоморфолінілу, діоксанілу, дітіанілу, тритіанілу, триазинілу, бензотієнілу, ізобензотієнілу, бензофуранілу, ізобензофуранілу, бензотіазолілу, безоксазолілу, бензодіоксанілу, індолілу, ізоіндолілу, індолілу, пуринілу, 1H-піразоло[3,4-d]піримідинілу, бензімідазоілу, хіноліну, ізохінолілу, цинолінілу, фталазинілу, хіназолінілу, хіноксалінілу, тіазолопіридинілу, оксазолопіридинілу, імідазо[2,1-b]тіазолілу; де кожен з зазначених гетероциклів, незалежно, може бути, при потребі, заміщений одним, або, де можливо, двома або трьома замісниками, що незалежно вибираються з Het^2 , R^1 та C_{1-4} алкілу, що заміщений, при потребі, одним або двома замісниками, незалежно вибираються з Het^2 та R^{11} ;

Het^2 є гетероциклом, що вибирається з піролілу, піролінілу, імідазолілу, імідазолінілу, піразолілу, піразолінілу, триазолілу, тетразолілу, фуранілу, тетрагідрофуранілу, тієнілу, тіоланілу, діоксоланілу, оксазолілу, оксазолінілу, ізоксазолілу, тіазолілу, тіазолінілу, ізотіазолілу, тіадіазолілу, оксадіазолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу, піранілу, піридазинілу, діоксанілу, дітіанілу, тритіанілу, триазинілу, бензотієнілу, ізобензотієнілу, бензофуранілу, ізобензофуранілу, бензотіазолілу, безоксазолілу, індолілу, ізоіндолілу, індолілу, пуринілу, 1H-піразоло[3,4-d]піримідинілу, бензімідазолілу, хіноліну, ізохінолілу, цинолінілу, фталазинілу, хіназолінілу, хіноксалінілу, тіазолопіридинілу, оксазолопіридинілу та імідазо[2,1-b]тіазолілу; де кожен з зазначених гетероциклів, незалежно, може бути заміщений, при потребі, одним, або, де можливо, двома або трьома замісниками, що незалежно вибираються з R^{11} та C_{1-4} алкілом, що заміщений, при потребі, одним або двома замісниками, що незалежно вибираються з R^{11} ;

Het^3 є моноциклічним гетероциклом, що вибирається з азетидінілу, піролідінілу, піперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, тіоморфолінілу та тетрагідропіранілу; де кожен з зазначених гетероциклів, незалежно, при потребі, може бути заміщений, де можливо, одним, двома, трьома або чотирма замісниками, що незалежно вибираються з гідрокси, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, $-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}-\text{R}^{14}$, C_{1-4} алкілкарбонілу, феніл C_{1-4} алкілу, піперидинілу, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, R^6 та C_{1-4} алкілом, що заміщений одним або двома замісниками, кожний незалежно вибирається з гідрокси, C_{1-4} алкілокси, фенілу, $-\text{Y}-\text{C}_{1-4}$ алкандиіл- $\text{C}(=\text{O})-\text{Z}-\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}-\text{R}^{14}$, R^6 або $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$;

Het^4 є моноциклічним гетероциклом, що вибирається з піролілу, імідазолілу, піразолілу, триазолілу, тетразолілу, фуранілу, тієнілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, тіадіазолілу, оксадіазолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу, піранілу, піридазинілу та триазинілу;

Het^5 є гетероциклом, що вибирається з піролілу, піролінілу, імідазолілу, імідазолінілу, піразолілу, піразолінілу, триазолілу, тетразолілу, фуранілу, тетрагідрофуранілу, тієнілу, тіоланілу, діоксоланілу, оксазолілу, оксазолінілу, ізоксазолілу, тіазолілу, тіазолінілу, ізотіазолілу, тіадіазолілу, оксадіазолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу, піранілу, піридазинілу, піролідінілу, піперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, тіоморфолінілу, тетрагідропіранілу, діоксанілу, дітіанілу, тритіанілу, бензотієнілу, ізобензотієнілу, бензофуранілу, ізобензофуранілу, бензотіазолілу, безоксазолілу, бензодіоксанілу, індолілу, ізоіндолілу, індолілу, пуринілу, 1H-піразоло[3,4-d]піримідинілу, бензімідазоілу, хіноліну, ізохінолілу, цинолінілу, фталазинілу, хіназолінілу, хіноксалінілу, тіазолопіридинілу, оксазолопіридинілу та імідазо[2,1-b]тіазолілу; де кожен з зазначених гетероциклів кожний, незалежно, може бути заміщений, при потребі, одним, або, де можливо, двома, трьома або чотирма замісниками, що незалежно вибираються з гідрокси, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, C_{1-4} алкілкарбонілу, піперидинілу, $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}-\text{C}_{1-6}$ алкілу, R^6 , сульфонамідо та C_{1-4} алкілом, що заміщений одним або двома замісниками що, незалежно, вибираються з гідрокси, C_{1-4} алкілокси, фенілу, $\text{C}(=\text{O})-\text{Z}-\text{C}_{1-6}$ алкілу, $-\text{Y}-\text{C}_{1-6}$ алкандиіл- $\text{C}(=\text{O})-\text{Z}-\text{C}_{1-6}$ алкілу, R^6 та $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$;

але при умові, що

* R^2 є іншим, ніж амінокарбоніл, C_{1-6} алкілоксикарбоніл, C_{1-6} алкіл; та
 * R^{11} є іншим, ніж карбоксил, C_{1-4} алкілоксикарбоніл, амінокарбоніл, C_{1-4} алкіламінокарбоніл, гідрокси- C_{1-4} алкіламінокарбоніл, C_{1-4} алкілкарбоніламінокарбоніл, C_{3-7} циклоалкіламінокарбоніл; та
 * R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{12} , R^{13} , R^{15} та R^{16} є іншими, ніж C_{1-4} алкілкарбонілокси- C_{1-4} алкілкарбоніл, гідрокси- C_{1-4} алкілкарбоніл; та
 * Het^3 є іншим, ніж моноциклічний гетероцикл, що заміщений карбоксилем або C_{1-6} алкілоксикарбонілом; та
 * сполуки формули (I) містять принаймні одну $C(=O)-Z-R^{14}$ складову.

Особливою групою сполук є ті сполуки формули (I), де

R^2 є арилом, Het^1 , C_{3-7} циклоалкілом, що заміщений, при потребі, $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} алкілом або C_{1-6} алкілом, що заміщений одним або двома замісниками, що вибираються з гідрокси, ціано, аміно, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміно, $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} алкілокси, що заміщений, при потребі, $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} алкілсульфонілокси, C_{3-7} циклоалкілом, що заміщений, при потребі, $-C(=O)-Z-R^{14}$, арилом, арилокси, арилтіо, Het^1 , Het^1 окси та Het^1 тіо; та якщо X є O , S або NR^3 , тоді R^2 може також бути $-C(=O)-Z-R^{14}$, амініотіокарбонілом, C_{1-4} алкілкарбонілом, що заміщений, при потребі, $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-4} алкілтіокарбонілом, що заміщений, при потребі, $-C(=O)-Z-R^{14}$, арилкарбонілом, арилтіокарбонілом;

кожний R^6 незалежно є C_{1-6} алкілсульфонілом, аміносульфонілом, моно- або ді(C_{1-4} алкіл)аміносульфонілом, моно- або ді(бензил)аміносульфонілом, полігало- C_{1-6} алкілсульфонілом, C_{1-6} алкілсульфонілом, феніл- C_{1-4} алкілсульфонілом, піперазинілсульфонілом, амінопіперазинілсульфонілом, піперадиніламіносульфонілом, $N-C_{1-4}$ алкіл- N -піперадиніламіносульфонілом;

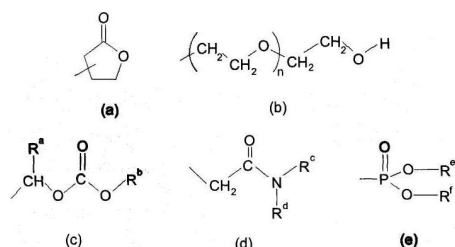
кожний R^7 та R^8 незалежно вибирається з водню, C_{1-4} алкілу, гідрокси- C_{1-4} алкілу, дігідрокси- C_{1-4} алкілу, арилу, арил- C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси- C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкіл карбонілу, арилкарбонілу, $-C(=O)-Z-R^{14}$, моно- або ді(C_{1-4} алкіл)аміно- C_{1-4} алкілу, ариламінокарбонілу, ариламініотіокарбонілу, Het^3 амінокарбонілу, Het^3 амініотіокарбонілу, C_{3-7} циклоалкілу, піридиніл- C_{1-4} алкілу, Het^3 та R^{16} ;

R^9 та R^{10} кожний незалежно вибирається з водню, C_{1-4} алкілу, гідрокси- C_{1-4} алкілу, дігідрокси- C_{1-4} алкілу, фенілу, феніл- C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси- C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілкарбонілу, фенілкарбонілу, $-C(=O)-Z-R^{14}$, моно- або ді(C_{1-4} алкіл)аміно- C_{1-4} алкілу, феніламінокарбонілу, феніламініотіокарбонілу, Het^3 амінокарбонілу, Het^3 амініотіокарбонілу, C_{3-7} циклоалкілу, піридиніл- C_{1-4} алкілу, Het^3 та R^6 ;

кожний R^{11} незалежно вибирається з гідрокси, меркапто, ціано, нітро, гало, $-C(=O)-Z-R^{14}$, тригалометилу, C_{1-4} алкілокси, що заміщений, при потребі, $-C(=O)-Z-R^{14}$, формілом, тригало- C_{1-4} алкілсульфонілокси, R^6 , NR^7R^8 , $C(=O)NR^{15}R^{16}$, арилом, арилокси, арилкарбонілом, C_{3-7} циклоалкілу, що заміщений, при потребі, $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{3-7} циклоалкілокси, що заміщений, при потребі, $-C(=O)-Z-R^{14}$, фталамід-2-ілом, Het^3 та $C(=O)Het^3$;

R^{12} та R^{13} кожний незалежно вибирається з водню, C_{1-4} алкілу, гідрокси- C_{1-4} алкілу, дігідрокси- C_{1-4} алкілу, фенілу, феніл- C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси- C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілкарбонілу, фенілкарбонілу, $-C(=O)-Z-R^{14}$, моно- або ді(C_{1-4} алкіл)аміно- C_{1-4} алкілу, феніламінокарбонілу, феніламініотіокарбонілу, C_{3-7} циклоалкілу, піридиніл- C_{1-4} алкілу та R^6 ;

кожний R^{14} незалежно є воднем, C_{1-20} ацилом (що має прямий або розгалужений, насичений або ненасичений вуглеводневий ланцюг, що має від 1 до 20 атомів вуглецю), C_{1-20} алкілом, C_{3-7} циклоалкілом, полігало- C_{1-20} алкілом; або R^{14} є радикалом формули



R^a , R^b , R^c , R^d , R^e та R^f кожний незалежно є воднем, C_{1-6} алкілом або C_{3-7} циклоалкілом; або

R^e та R^f , взяті разом, можуть утворювати $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ або $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$;

R^{15} та R^{16} кожний незалежно вибирається з дігідрокси- C_{1-4} алкілу, арилу, арил- C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси- C_{1-4} алкілу, $-C(=O)-Z-R^{14}$, арилкарбонілу, моно- або ді(C_{1-4} алкіл)аміно- C_{1-4} алкілу, ариламінокарбонілу, ариламініотіокарбонілу, Het^3 амінокарбонілу, Het^3 амініотіокарбонілу, піридиніл- C_{1-4} алкілу, Het^3 або R^{16} ;

арил є фенілом, що заміщений, при потребі, одним, двома або трьома замісниками, що вибираються незалежно з нітро, азідо, гало, гідрокси, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, полігало- C_{1-4} алкілу, NR^9R^{10} , $-C(=O)-Z-R^{14}$, R^6 , фенілу, Het^3 , та C_{1-4} алкілом, що заміщений $-C(=O)-Z-R^{14}$ або NR^9R^{10} ;

Het^1 є гетероциклом, що вибирається з піролілу, піролінілу, імідазолілу, імідазолінілу, піразолілу, піразолінілу, триазолілу, тетразолілу, фуранілу, тетрагідрофуранілу, тієнілу, тіоланілу, діоксоланілу, оксазолілу, оксазолінілу, ізоксазолілу, тіазолілу, тіазолінілу, ізотіазолілу, тіадіазолілу, оксадіазолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу, піранілу, піридазинілу, піролідинілу, піперадинілу, піперазинілу, морфолінілу, тіоморфолінілу, діоксанілу, дітіанілу, тритіанілу, триазинілу, бензотієнілу, ізобензотієнілу, бензофуранілу, ізобензофуранілу, бензотіазолілу, безоксазолілу, бензодіоксанілу, індолілу, ізоіндолілу, індолілу, пуринілу, 1H-піразоло[3,4-d]піримідинілу, бензімідазолілу, хіноліну, ізохіноліну, цинолінілу, фталазинілу, хіназолінілу, хіноксалінілу, тіазолопіридинілу, оксазолопіридинілу, імідазо[2,1-b]тіазолілу; де кожен з зазначених гетероциклів, незалежно, може бути заміщений, при потребі, одним, або, де можливо, двома або трьома замісниками, що незалежно вибираються з Het^2 , R^{11} та C_{1-4} алкілом, що заміщений, при потребі, Het^2 та R^{11} ;

Het^2 є гетероциклом, що вибирається з піролілу, піролінілу, імідазолілу, імідазолінілу, піразолілу, піразолінілу, триазолілу, тетразолілу, фуранілу, тетрагідрофуранілу, тієнілу, тіоланілу, діоксоланілу,

оксазолілу, оксазолінілу, ізоксазолілу, тіазолілу, тіазолінілу, ізотіазолілу, тіадіазолілу, оксадіазолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу, піранілу, піридазинілу, діоксанілу, дітіанілу, тритіанілу, триазинілу; де кожен з зазначених гетероциклів, незалежно, може бути заміщений, при потребі, одним, або, де можливо, двома або трьома замісниками, що незалежно вибираються з R^{11} та C_{1-4} алкілом, що заміщений, при потребі, R^{11} ;

Het^3 є моноциклічним гетероциклом, що вибирається з піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, тіоморфолінілу; де кожен з зазначених гетероциклів, незалежно, при потребі, може бути заміщений, де можливо, одним, двома замісниками, що незалежно вибираються з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-4} алкілкарбонілу, феніл C_{1-4} алкілу, піперидинілу, $NR^{12}R^{13}$, R^6 та C_{1-4} алкілом, що заміщений $-C(=O)-Z-R^{14}$, R^6 або $NR^{12}R^{13}$;

При використанні у попередніх визначеннях та далі по тексту гало є загальним для фторо, хлоро, бромо та йодо; C_{3-7} циклоалкіл є загальним для циклопропилу, циклобутилу, цикlopентилу, циклогексила та циклогептилу; C_{1-4} алкіл означає прямий розгалужений ланцюг насичених вуглеводневих радикалів, що мають від 1 до 4 атомів вуглецю, таких як наприклад, метил етил, пропил, бутіл, 1-метилетил, 2-метилпропил, 2,2-діметилетил та їм подібні; C_{1-6} алкіл вказує на наявність C_{1-4} алкілу та його вищих гомологів, що мають від 5 до 6 атомів вуглецю, таких як, наприклад, пентил, 2-метилбутил, гексил, 2-метилпентил та подібні; C_{1-20} алкіл вказує на наявність C_{1-6} алкілу та його вищих гомологів, що має від 7 до 20 атомів вуглецю, таких як, наприклад, гептил, октил, децил, ундецил, додецил, тридецил, тетрадецил, пентадецил, октадецил, нонадецил, ейкозил та подібні; C_{5-20} алкіл вказує на наявність C_{1-20} алкілу за виключенням C_{1-4} алкілу; полігало C_{1-4} алкіл визначається як полігалозаміщений C_{1-4} алкіл, зокрема C_{1-4} алкіл, що заміщений 1 або 6 атомами водню, більш особливо діфтор- або трифторметил; полігало C_{1-6} алкіл визначається як полігалозаміщений C_{1-6} алкіл; полігало C_{1-20} алкіл визначається як полігалозаміщений C_{1-20} алкіл. Термін " C_{1-4} алкандиіл" означає бівалентні алкандилові радикали прямого чи розгалуженого ланцюгу, що мають від 1 до 4 атомів вуглецю, таких як, наприклад, метилен, 1,2-етандиіл, 1,3-пропандиіл, 1,4-бутандиіл та їм подібні; C_{2-6} алкандиіл означає алкандилові радикали прямого чи розгалуженого ланцюгу, що мають від 2 до 6 атомів вуглецю, таких як, наприклад, 1,2-етандиіл, 1,3-пропандиіл, 1,4-бутандиіл, 1,5-пентандиіл, 1,6-гександиіл та їм подібні. Термін " C_{3-20} алкандиіл" означає бівалентні вуглеводневі радикали прямого чи розгалуженого ланцюгу, що містять один подвійний зв'язок та мають від 3 до 20 атомів вуглецю, таких як, наприклад, 2-пропеніл, 3-бутеніл, 2-бутеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 3-метил-2-бутеніл, 3-гексеніл та їм подібні; та вуглець, згаданого C_{3-20} алкандиілу, що приєднується до залишку молекули є, бажано, насиченим; та термін " C_{3-20} алкініл" означає прямі вуглеводневі радикали прямого чи розгалуженого ланцюгу, що містять один потрійний зв'язок та мають від 3 до 20 атомів вуглецю, таких як, наприклад, 2-пропиніл, 3-бутиніл, 2-бутиніл, 2-пентиніл, 3-пентиніл, 3-метил-2-бутиніл, 3-гексиніл та їм подібні; та вуглець, згаданого C_{3-20} алкандиілу, що приєднується до залишку молекули є, бажано, насиченим;

Het^1 , Het^2 , Het^3 , Het^4 та Het^5 означає наявність усіх можливих ізомерних форм гетероциклів, згаданих при визначенні Het^1 , Het^2 , Het^3 , Het^4 та Het^5 , наприклад, піроліл також включає 2H-піроліл; триазоліл включає 1,2,4-триазоліл та 1,3,4-триазоліл; оксадіазоліл включає 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл та 1,3,4-оксадіазоліл; тіадіазоліл включає 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл та 1,3,4-тіадіазоліл; піраніл включає 2H-піраніл та 4H-піраніл.

Гетероцикли, що представлені Het^1 , Het^2 , Het^3 , Het^4 та Het^5 , можуть бути приєднані до залишку молекули формули (I) через будь-яке кільце вуглецю або гетероатому, як доцільно. Таким чином, наприклад, коли гетероцикл є імідазолілом, він може бути 1-імідазолілом, 2-імідазолілом, 4-імідазолілом та 5-імідазолілом; коли він є тіазолілом, він може бути 2-тіазолілом, 4-тіазолілом та 5-тіазолілом; коли він є триазолілом, він може бути 1,2,4-триазол-1-ілом, 1,2,4-триазол-3-ілом, 1,2,4-триазол-5-ілом, 1,3,4-триазол-1-ілом та 1,3,4-триазол-2-ілом; коли він є бензтіазолілом, він може бути 2-бензтіазолілом, 4-бензтіазолілом, 5-бензтіазолілом, 6-бензтіазолілом та 7-бензтіазолілом.

C_{1-20} алкандиіл отримаю з

оцтової кислоти	CH_3COOH	Тридеканової кислоти	$C_{12}H_{25}COOH$
Пропіонової кислоти	C_2H_5COOH	Міристинової кислоти	$C_{13}H_{27}COOH$
масляної кислоти	C_3H_7COOH	Пентадеканової кислоти	$C_{14}H_{29}COOH$
Валеріанової кислоти	C_4H_9COOH	Пальмітинової кислоти	$C_{15}H_{31}COOH$
Гексанової кислоти	$C_5H_{11}COOH$	Гептадеканової кислоти	$C_{16}H_{33}COOH$
Гептанової кислоти	$C_6H_{13}COOH$	Стеаринової кислоти	$C_{17}H_{35}COOH$
Каприлової кислоти	$C_7H_{15}COOH$	Олеїнової кислоти	$C_{17}H_{33}COOH$
Нонанової кислоти	$C_8H_{17}COOH$	Лінолевої кислоти	$C_{17}H_{31}COOH$
Деканової кислоти	$C_9H_{19}COOH$	Ліноленової кислоти	$C_{17}H_{29}COOH$
Ундеканової кислоти	$C_{10}H_{21}COOH$	Нонадеканової кислоти	$C_{18}H_{37}COOH$
Лауринової кислоти	$C_{11}H_{23}COOH$	Ікозанової кислоти	$C_{19}H_{39}COOH$

Згадані вище фармацевтично прийнятні адитивні солі, як передбачається, включають терапевтично активні нетоксичні кислотні форми адитивних солей, що можуть утворити сполуки формули (I). Останні можуть бути звичайно отримані шляхом обробки основної форми відповідними кислотами, такими як неорганічні кислоти, наприклад, галогеноводневі кислоти, наприклад, хлористоводнева або бромистоводнева кислота та подібні кислоти; сірчана кислота; азотна кислота; фосфорна кислота та подібні кислоти; або органічні кислоти, наприклад, оцтова, пропанова, гідроксіоцтова, 2-гідроксипропанова, 2-оксопропанова, етандіонова, пропандіонова, бутандіонова, (Z)-2-бутендіонова, (E)-2-бутендіонова, 2-гідроксибутандіонова, 2,3-дигідроксибутандіонова, 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбонова, метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова, 4-метилбензолсульфонова, циклогексансульфамінова, 2-гідроксибензойна, 4-аміно-2-

гідроксибензойна та подібні кислоти. Навпаки форма солі може бути перетворена у форму вільної основи шляхом обробки лугом.

Сполуки формули (I), що містять кислотні протони, можуть бути також перетворені в їх нетоксичні або адитивні форми солей метала або аміна шляхом обробки відповідними органічними або неорганічними основами. Відповідні основні сольові форми включають, наприклад, амонієві солі, солі лужних та лужноземельних металів, наприклад, літію, натрію, калію, магнію, кальцію і подібні, солі з органічними основами, наприклад, бензатином, N-метил-D-глюкаміном, 2-аміно-2-(гідроксиметил)-1,3-пропандіолом, гідрабіамінові солі та солі з амінокислотами, такими, наприклад, як аргінін, лізин, холін і подібними. Навпаки форма солі може бути перетворена у форму вільної кислоти шляхом обробки кислотою.

Термін "адитивна сіль", що використовується вище, також включає гідрати та розчинні адитивні форми, що можуть утворювати сполуки формули (I). Прикладами таких форм є, наприклад, гідрати, алкоголяти та їм подібні.

N-оксидні форми сполук за даним винаходом, як передбачається, включають сполуки формули (I), де один або декілька атомів азоту окислено до, так званого, N-оксиду. Наприклад, один або більше атомів азоту будь-якого з гетероциклів у визначенні Het¹, Het², Het³, Het⁴ та Het⁵ можуть бути N-окислені.

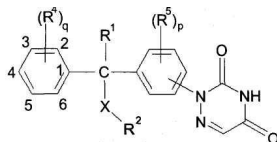
Деякі сполуки формули (I) можуть також існувати в їх таутомерних формах. Такі форми, хоча неявно зазначені у вищезгаданій формулі, також належать до обсягу патентних домагань даного винаходу. Наприклад, гідрокси заміщена триазинова складова може також існувати як відповідна триазинонова складова; гідрокси заміщена піримідинова складова може також існувати як відповідна піримідинова складова.

Термін "стереохімічно ізомерні форми", що використовується у попередніх визначеннях, визначає всі можливі стереоізомерні форми, у яких можуть існувати сполуки формули (I). Якщо окремо не зазначено або не вказано, хімічні позначення даних сполук відповідають суміші всіх можливих стереохімічно ізомерних форм, зазначені суміші містять всі діастереомери та енантіомери базової молекулярної структури. Зокрема, стереогенні центри можуть мати R- або S-конфігурацію, що використовується при цьому у відповідності з Chemical Abstracts термінологією. Як мається на увазі, стереохімічно ізомерні форми сполук формули (I) охоплюються даним винаходом.

Деякі сполуки формули (I) та деякі проміжні продукти даного винаходу можуть містити один або більше одного асиметричних вуглецевих атомів. Чисті та змішані стереохімічно ізомерні форми сполук формули (I) також охоплюються даним винаходом.

Кожного разу при використанні далі по тексту термін "сполуки формули (I)" означає, що вони включають також їх N-оксидні форми, фармацевтично прийнятні адитивні солі, четвертинні аміни та їх стереохімічно ізомерні форми.

Нумерація фенільного кільця, що несе замісник R⁴, надана нижче та використовується при зазначенні положення R⁴ замісників у згаданому фенільному кільці, якщо не зазначено інше.



Вуглецевий атом, що несе два фенільних кільця та R¹ та -X-R² замісники, згадується, при цьому, як центральний вуглецевий атом.

Цікавою групою сполук є ті сполуки формули (I), де 6-азаурацилова складова приєднана до фенільного кільця у пара- або мета-положенні відносно центрального вуглецевого атому, бажано у пара-положенні.

Інша цікава група містить ті сполуки формули (I), де застосовується одне або більше з наступних обмежень:

- * p є 0, 1 або 2;
- * X є S, NR³ або прямим зв'язком; більш особливо NH або прямим зв'язком;
- * кожний R⁵ незалежно є гало, полігалоC₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкілокси або арилом, переважно, хлоро трифторометил, більш переважно хлоро;
- * принаймні одну -C(=O)-Z-R¹⁴ складову, що міститься у сполуці формули (I) несе R²;
- * R² є Het¹ або C₁₋₆алкілом, що заміщений одним або двома замісниками, що вибираються з гідрокси, ціано, аміно, моно- або ді(C₁₋₄алкіл)аміно, C(=O)-Z-R¹, C₁₋₆алкілокси, що заміщений, при потребі, -C(=O)-Z-R¹⁴, C₁₋₆алкілсульфонілокси, C₃₋₇циклоалкілом, що заміщений, при потребі, -C(=O)-Z-R¹⁴, арилом, арилокси, арилтіо, Het¹, Het¹окси та Het¹тіо; та якщо X є O, S або NR³, тоді R² може бути амінотіокарбонілом, C₁₋₄алкілкарбонілом, що заміщений, при потребі, C(=O)-Z-R¹⁴, C₁₋₄алкілтіокарбонілом, що заміщений, при потребі, C(=O)-Z-R¹⁴, арилкарбонілом, арилтіокарбонілом, Het¹карбонілом або Het¹тіокарбонілом; особливо R² є Het¹ або у випадку X є NH, R² може бути амінотіокарбонілом або Het¹карбонілом;
- * R¹ є воднем або метилом; бажано, метилом;
- * R⁶ є C₁₋₆алкілсульфонілом або аміносульфонілом;
- * R⁷ та R⁸ кожний незалежно є воднем, C₁₋₄алкілом, Het³ або R⁶;
- * R⁹ та R¹⁰ кожний незалежно є воднем, C₁₋₄алкілоксиC₁₋₄алкілом, C₁₋₄алкілкарбонілом, амінокарбонілом, Het³карбонілом, Het³ або R⁶;
- * R¹¹ є ціано, нітро, гало, C₁₋₄алкілокси, формілом, NR⁷R⁸, C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)-Z-R¹⁴, арилом, арилкарбонілом, Het³, Het⁴ або C(=O)Het³; більш бажано R¹¹ є фенілом, -C(=O)-O-R¹⁴, -C(=O)-S-R¹⁴, або, -C(=O)-NH-R¹⁴;
- * R¹⁴ є дігідрофуранілом, C₅₋₂₀алкілом, C₃₋₂₀алкенілом, полігалоC₁₋₆алкілом, Het⁵ або C₁₋₂₀алкілом, що заміщений одним або більше замісниками, що вибираються з фенілу, C₁₋₄алкіламіно, ціано, Het¹, гідрокси та

С₃₋₇-циклоалкілу;

* R¹⁷ та R¹⁸ кожний незалежно є воднем або фенілом;

* арил є фенілом, що заміщений, при потребі, одним, двома або трьома замісниками, що вибираються незалежно з нітро, ціано, гало, гідрокси, С₁₋₄алкілу, С₃₋₇циклоалкілу, С₁₋₄алкілокси, формілу, полігалоС₁₋₄алкілу, NR⁹R¹⁰, C(=O)NR⁹R¹⁰, C(=O)-O-R¹⁴, -O-R⁶, фенілу, C(=O)Het³ та С₁₋₄алкілом, що заміщений одним або більше замісниками кожний незалежно вибирається з гало, гідрокси, С₁₋₄алкілокси, C(=O)-Z-R¹⁴, Het³ або NR⁹R¹⁰;

* Het¹ є моноциклічним гетероциклом, що вибирається з піролілу, імідазолілу, піразолілу, триазолілу, фуранілу, тіенілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, тіадіазолілу, оксадіазолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу, піранілу, піридазинілу та триазинілу, зокрема імідазолілу, оксадіазолілу, тіазолілу, піримідинілу або піридинілу, де згадані моноциклічні гетероцикли кожний незалежно може бути, при потребі, заміщений одним, або де можливо, двома або трьома замісниками, кожний незалежно вибирається з Het², R¹¹ та С₁₋₄алкілом, що заміщений, при потребі, Het² або R¹¹;

бажано Het¹ є імідазолілом, оксадіазолілом, тіазолілом або піридинілом кожний незалежно та необов'язково заміщений одним, або де можливо, двома або трьома замісниками кожний незалежно вибирається з Het², R¹¹ та С₁₋₄алкілом, що заміщений, при потребі, Het² або R¹¹;

* Het² є ароматичним гетероциклом; краще - фуранілом, тіенілом, піридинілом або бензотіенілу, де згадані ароматичні гетероцикли, кожний, може бути, при потребі, заміщений одним, або де можливо, двома або трьома замісниками кожний незалежно вибирається з R¹¹ та С₁₋₄алкілу;

* Het³ є азетидінілом, піперидинілом, піперазинілом, морфолінілом та тетрагідропіранілу кожен незалежно та при потребі заміщений, де можливо, одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен з яких незалежно вибирається з гідрокси, С₁₋₄алкілу, С₁₋₄алкілкарбонілу, піперидинілу та С₁₋₄алкілом, що заміщений одним або двома замісниками, що незалежно вибираються з гідрокси, С₁₋₄алкілокси та фенілу;

* Het⁴ є тіенілом;

* Het⁵ є піперидинілом або піразинілом, що заміщений, при потребі, С₁₋₄алкілом або сульфонамідом.

Прийнято, коли Het¹ є гетероциклом, що вибирається з імідазолілу, триазолілу, фуранілу, оксазолілу, тіазолілу, тіазолінілу, тіадіазолілу, оксадіазолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу, піперидинілу, піперидазинілу, триазинілу, бензотіазолілу, безоксазолілу, пуринілу, 1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідинілу, бензімідазолілу, тіазолопіридинілу, оксазолопіридинілу, імідазо[2,1-*b*]тіазолілу; де кожен з зазначених гетероциклів, незалежно, може бути заміщений, при потребі, одним, або, де можливо, двома або трьома замісниками, що незалежно вибираються з Het², R¹¹ та С₁₋₄алкілом, що заміщений, при потребі, Het² або R¹¹;

Прийнято, коли Het² є фуранілом, тіенілом або піридинілом; де згадані моноциклічні гетероцикли, кожний з яких може бути, при потребі, заміщений С₁₋₄алкілом;

Прийнято, коли Het³ є пірролідином, піперидинілом, піперазинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом; де згадані моноциклічні гетероцикли кожний незалежно може бути, при потребі, заміщений, де можливо, одним, двома або трьома замісниками кожний незалежно вибирається з С₁₋₄алкілу, С₁₋₄алкілокси, -C(=O)-Z-R¹⁴, С₁₋₄алкілкарбонілу, фенілС₁₋₄алкілу, піперидинілу, NR¹²R¹³ та С₁₋₄алкілом, що заміщений -C(=O)-Z-R¹⁴ або NR¹²R¹³.

Особливими сполуками є ті сполуки формули (I), де R⁴ та R⁵ кожний незалежно є -C(=O)-Z-R¹⁴, гало, полігалоС₁₋₄алкілом, С₁₋₆алкілом, що заміщений, при потребі, -C(=O)-Z-R¹⁴, С₁₋₆алкілокси або арилом, краще хлоро або трифторометилом.

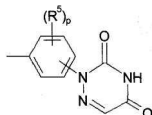
Іншими особливими сполуками є ті сполуки формули (I), де R² є арилом, Het¹, С₃₋₇циклоалкілом, що заміщений, при потребі, -C(=O)-Z-R¹⁴ або С₁₋₆алкілом, що заміщений одним або двома замісниками, що вибираються з гідрокси, ціано, аміно, моно- або ді(С₁₋₄алкіл)аміно, С₁₋₆алкілокси, С₁₋₆алкілсульфонілокси, С₁₋₆алкілоксикарбонілом, С₃₋₇циклоалкілом, арилом, арилокси, арилтіо, Het¹, Het¹окси та Het¹тіо; та якщо Х є О, S або NR³, тоді R² може бути -C(=O)-Z-R¹⁴, амінотіокарбонілом, С₁₋₄алкілтіокарбонілом, арилкарбонілом або арилтіокарбонілом; більш особливо R² є оксадіазолілом, тіазолілом, піримідинілом або піридинілом; де згадані гетероцикли кожний незалежно може бути, при потребі, заміщений одним, або де можливо, двома або трьома замісниками кожний незалежно вибирається з Het², R¹¹ та С₁₋₄алкілом, що заміщений, при потребі, Het² або R¹¹.

Крім того, іншими особливими сполуками є ті сполуки формули (I), де Х є О, S або NH або прямим зв'язком, більш бажано S або прямим зв'язком, найбільш бажано прямим зв'язком.

Згадані сполуки є ті сполуки формули (I), де q дорівнює 1 або 2 та один R⁴ замісник, бажано хлоро, знаходиться у 4 положенні.

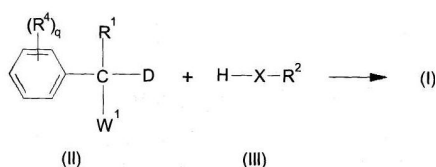
Інші згадані сполуки є ті сполуки формули (I), де p дорівнює 1 або 2 та один або два R⁵ замісника, бажано хлоро, знаходяться в орто положенні відносно центрального вуглецевого атому.

Для того, щоб спростити структурне представлення сполук формули (I), група



буде нижче предсталена символом D.

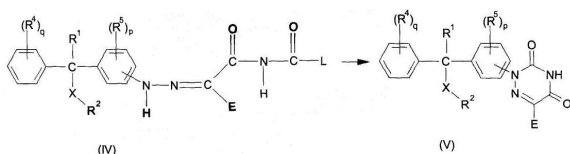
Сполуки формули (I) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (II), де W¹ є прийнятною відщеплюваною групою, такою, наприклад, як атом галогену, з прийнятим реагентом формули (III).



Згадана реакція може бути проведена у реакційно-інертному розчиннику, такому, як, наприклад, ацетонітрил, N,N-діметилформамід, оцтова кислота, тетрагідрофуран, етанол, або їх суміш. Як альтернатива у випадку, коли реагент формули (III) діє як розчинник, не потрібно ніякого додаткового реакційно-інертного розчинника. Реакція, при потребі, проводиться у присутності основи, такої як, наприклад, 1,8-діазобіцикло[5,4,0]ундек-7-ен, бікарбонат натрію, метанолат натрію та подібні. Прийнятна реакційна температура знаходиться у межах від -70°C та температури відгону з оберненим холодильником.

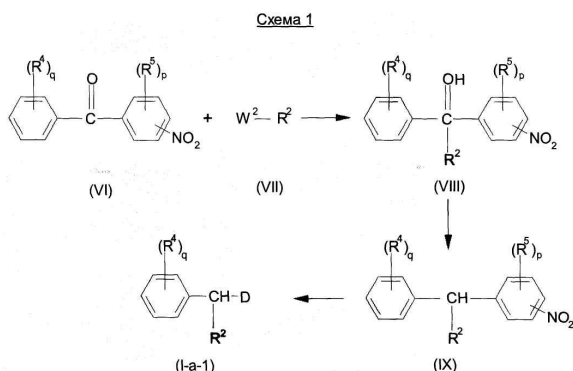
У цьому та наступних приготуваннях, продукти реакції можуть бути виділені з реакційного середовища та, якщо необхідно, у подальшому очищені відповідно до методик, які загалом відомі у даній галузі, такими як, наприклад, екстракція, кристалізація, перегонка, розтирання та хроматографія.

Альтернативно сполуки формули (I) можуть загалом бути приготовані шляхом циклізації проміжної сполуки (IV), де L є прийнятною відщеплюваною групою, такою, наприклад, як C₁₋₆алкілокси або гало, та E є прийнятною групою, що притягує електрон, такою як, наприклад, складний ефір, амід, ціанід, C₁₋₆алкілсульфонілокси та подібні групи; та елімінування групи E таким чином отриманого триазиндіону формули (V). Згадана послідовність виконання реакції є аналогічною до описаної у EP-A-0,170,316.



Деякі сполуки та проміжні сполуки за даним винаходом можуть бути приготовані відповідно до або аналогічно з методиками, описаними у EP-A-0170,316 та EP-A-0,232,932.

Наприклад, схема 1 показує шлях реакції для приготування сполук формули (I), де R¹ є воднем та X є прямим зв'язком, згадані сполуки представлені формулою (I-a-1). Кетон формули (VI) може вступити в реакцію з реагентом формули (VII), де W² є придатною відщеплюваною групою, такою як, наприклад, галоген, у реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофуран, діетиленфтор, та у присутності придатної основи такої як, наприклад, бутиллітій, таким чином утворюючи проміжну сполуку формули (VIII). Гідрокси група проміжних сполук формули (VIII) може бути елімінована шляхом використання придатного реагента, такого, як, наприклад, формамід у оцтовій кислоті або триетилсилан у трифтороцтовій кислоті, таким чином отримуючи проміжні сполуки формули (IX), нітрогрупа яких може бути згодом відновлена у аміно групу, яка, у свою чергу, може бути перетворена у 6-азаурацилову групу, як описано у EP-A-0,170,316, таким чином отримують сполуки формули (I-a-1).



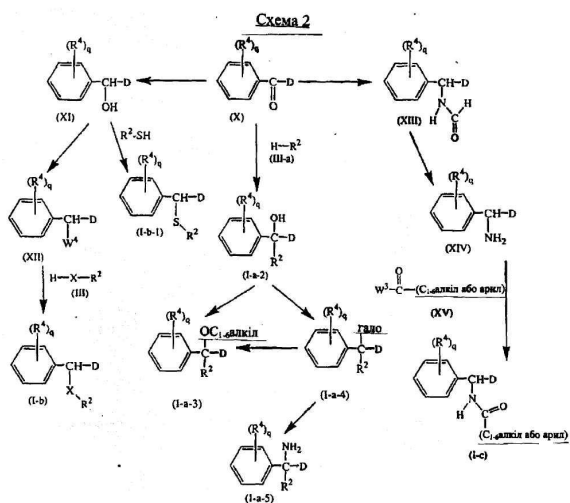
Додатково до послідовності реакції, що зображена на схемі 1, інші сполуки формули (I), де X є прямим зв'язком, можуть бути приготовані, починаючи з кетону формули (X) (схема 2). Реагування згаданого кетону формули (X) з проміжною сполукою формули (III), де X є прямим зв'язком, та згадані проміжні сполуки представлені формулою (III-a), має у результаті сполуку формули (I), де R¹ є гідрокси та X є прямим зв'язком, згадані сполуки представлені формулою (I-a-2). Згадана реакція може бути проведена у реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофуран, діетиленфтор, діізопропілацетамід або їх суміші, у присутності основи, такої як, наприклад, бутиллітій. Навпаки проміжна сполука формули (III-a) може спочатку бути перетворена у реактив Грін'яра, який може потім вступити у реакцію з кетоном формули (X). Згадані сполуки формули (I-a-2) можуть далі бути перетворені у сполуки формули (I), де R¹ є C₁₋₆алкілокси групою, що представлена формулою (I-a-3), з використанням відомих з рівня техніки реакцій трансформації груп. Сполуки формули (I-a-2) можуть також бути перетворені у сполуки формули (I), де R¹ є гало, згадані сполуки представлені формулою (I-a-4). Прийнятною процедурою є перетворення гідроксидної групи у атом хлору з використанням прийнятного реагенту, такого як, наприклад, тиніл хлорид. Згадані сполуки формули (I-a-4) можуть бути далі перетворені у сполуки формули (I), де R¹ є аміно, та згадані сполуки представлені формулою

(I-a-5) з використанням аміаку або його функціонального похідного, у реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофуран; або може бути перетворені у сполуки формули (I-a-3) з використанням відомих з рівня техніки реакцій трансформації груп.

Відновлюючи кетон формули (X) у його відповідне гідрокси-похідне формули (XI), використовуючи придатний відновлюючий агент, такий як, наприклад, борогідрид натрію у реакційно-інертному розчиннику, такому, як наприклад, вода, спирт, тетрагідрофуран або їх суміш; потім перетворюючи згадану гідрокси групу у прийнятну відщеплювальну групу W^4 , яка є, наприклад, галогеном, таким чином отримують проміжну сполуку формули (XII), та на закінчення взаємодія згаданої проміжної сполуки формули (XII) з проміжною сполукою формули (III) у прийнятному розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофуран, N,N-діметилформамід, ацетонітрил, оцтова кислота, етанол або їх суміш, та, при потребі, у присутності прийнятої основи, такої як, наприклад, 1,8-діазобіцикло[5.4.0]ундек-7-ен або бікарбонат натрію, спричиняє отримання сполуки формули (I), де R є воднем, та згадані сполуки представлені формулою (I-b).

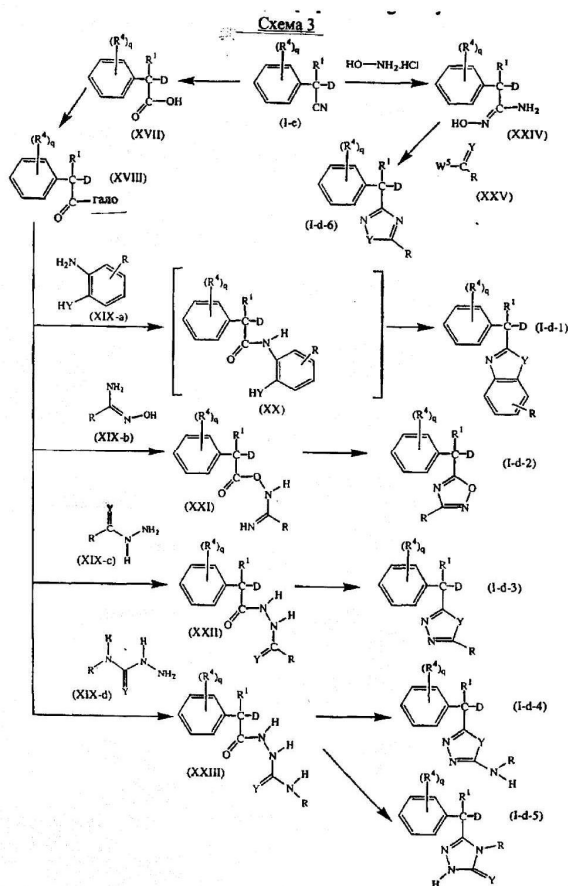
Альтернативно проміжні сполуки формули (XI) можуть бути прямо перетворені у сполуки формули (I-b), де X є S, згадані сполуки представлені формулою (I-b-1) з використанням прийнятого меркапто, що містить реагент формули R^2-SH у прийнятному реакційному розчиннику, такому як, наприклад, трифтороцтова кислота, метансульфонова кислота, трифлорометансульфонова кислота або їм подібні.

Також починаючи з кетону формули (X), можуть бути отримані сполуки формули (I), де R^1 є воднем та $-X-R^2$ є $-NH-C(=O)-$ (арил або C_{1-6} алкіл), та згадані сполуки представлені формулою (I-c). Для досягнення цієї мети, кетон формули (X) вступає в реакцію з формамідом у мурашиновій кислоті або його функціональним похідним при підвищеній температурі. Отримане у результаті похідне формули (XIII) гідролізують у відповідний амін формули (XIV), що може далі вступити в реакцію з проміжною сполукою формули (XV), де W^3 є прийнятною відщеплювальною групою, у присутності прийнятої основи, такої, як, наприклад, піридин, необов'язково у присутності реакційно-інертного розчинника, такого як, наприклад, діхлорметан.



Сполуки формули (I), де X є прямим зв'язком та R^2 є гетероциклом та згадані сполуки загалом представлені формулою (I-d), можуть бути прийнятно отримані шляхом циклізації відповідного похідного. Здійснені процедури внутрішньомолекулярної циклізації, та схема 3 показує кілька прикладів.

Початком є перетворення ціано групи сполуки формули (I), де $-X-R^2$ є ціано та згадані сполуки представлені формулою (I-e), у карбоксильну групу, з утворенням таким чином проміжних сполук формули (XVII) з використанням відомих з даної галузі методик, наприклад, з використанням комбінації сірчаної та оцтової кислоти у воді, яка, у свою чергу, може далі вступити у реакцію з ацил галогенідами формули (XVIII), наприклад, похідне ацил хлориду може бути отримано з використанням тіоніл хлориду.

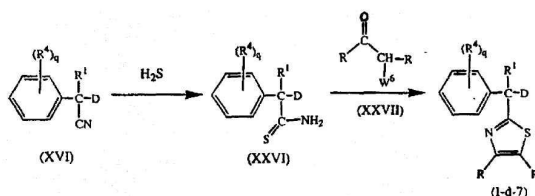


Проміжні сполуки формули (XVIII) можуть вступити у реакцію з проміжними сполуками формули (XIX-a), де $Y \in O, S$ або NR^3 , для утворення проміжної сполуки формули (XX) у присутності основи, такої як, наприклад, піридин. Згадана проміжна сполука формули (XX) може далі бути циклізована у сполуку формули (I), де $-X-R^2-$ є, при потребі, заміщений бензотіазол або бензоксазол, згадані сполуки представлені формулою (I-d-1), у присутності прийнятного розчинника, такого як, наприклад, оцтова кислота, при підвищеній температурі, бажано при температурі відгону з оберненим холодильником. Це може бути прийнятним для отримання сполук формули (I-d-1) без відділення проміжних сполук формули (XX). Аналогічно проміжна сполука формули (XVIII) може вступити у реакцію з проміжною сполукою формули (XIX-b) для утворення проміжної сполуки формули (XXI), що циклізована у сполуку формули (I), де $-X-R^2-$ є, при потребі, 3-заміщений 1,2,4-оксадіазол, згадані сполуки представлені формулою (I-d-2), у реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, толуол, при підвищеній температурі, бажано при температурі відгону з оберненим холодильником. Також аналогічно проміжна сполука формули (XVIII) може вступити у реакцію з проміжною сполукою формули (XIX-c), де $Y \in O, S$ або NR^3 для утворення проміжної сполуки формули (XXII), що циклізована у сполуку формули (I), де $-X-R^2-$ є, при потребі, заміщений 1,2,4-триазол, 1,3,4-тіадіазол або 1,3,4-оксадіазол, згадані сполуки представлені формулою (I-d-3), у прийнятному розчиннику, такому як, наприклад, оксихлорид фосфору.

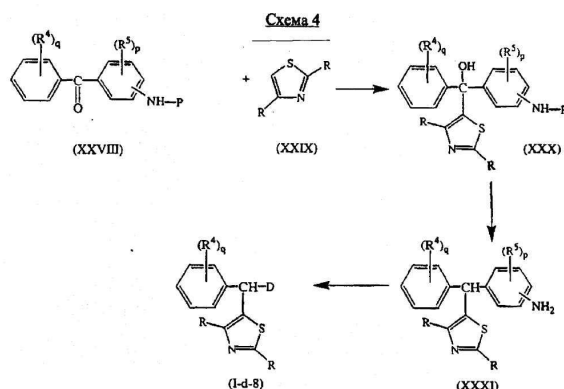
Також аналогічно проміжна сполука формули (XVIII) може вступити у реакцію з проміжною сполукою формули (XIX-d), де $Y \in O, S$ або NR^3 , для утворення проміжної сполуки формули (XXIII), що циклізована у сполуку формули (I), де $-X-R^2-$ є, при потребі, заміщений 1,2,4-триазол, 1,3,4-тіадіазол або 1,3,4-оксадіазол, згадані сполуки представлені формулою (I-d-4), у реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, толуол, та у присутності кислоти; або, яка циклізована у сполуку формули (I), де $-X-R^2-$ є, при потребі, дізаміщений 1,3,4-триазол, та згадані сполуки представлені формулою (I-d-5).

Похідні нітрилу формули (XVI) можуть також вступити у реакцію з гідрохлоридом гідроксиламіну або його функціональним похідним, таким чином утворюючи проміжну сполуку формули (XXIV), яка може вступити у реакцію з проміжною сполукою формули (XXV) для утворення сполуки формули (I), де $-X-R^2-$ є, при потребі, 5-заміщений 1,2,4-триазол, 1,2,4-тіадіазол або 1,2,4-оксадіазол, згадані сполуки представлені формулою (I-d-6), у реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, метанол, бутанол або їх суміш, та у присутності основи, такої як, наприклад, метанолат натрію.

Сполуки формули (I-d), де гетероцикл є, заміщеним 2-тіазолілом, та згадані сполуки представлені формулою (I-d-7), можуть бути отримані у результаті реакції проміжної сполуки формули (XVI) з сірководнем або його функціональним похідним, у реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, піридин, необов'язково у присутності прийнятої основи, такої як, наприклад, триетиламін, таким чином утворюючи проміжну сполуку формули (XXVI), яка може далі вступити у реакцію з проміжною сполукою формули (XXVII) або її функціональним похідним, таким як, її кеталь-похідне, у реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, етанол, та, при потребі, у присутності кислоти, такої як, наприклад, соляна кислота.

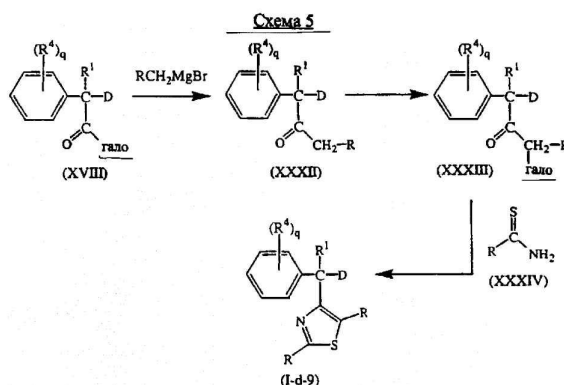


Сполуки формули (I-d), де гетероцикл є заміщений 5-тіазоліл та R^1 є воднем та згадані сполуки представлені формулою (I-d-8), можуть бути приготовані відповідно до процедури, зображеної на схемі 4.



Спочатку проміжна сполука формули (XXVIII), де Р є захисною групою, такою як, наприклад, C_{1-6} алкілкарбонільна група, вступає у реакцію з похідним тіазолу формули (XXIX) у присутності прийнятної основи, такої як, наприклад, бутиллітій, у реакційно інертному розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофуран, таким чином утворюючи проміжну сполуку формули (XXX). Це може бути зручним при проведенні згаданої реакції у інертній атмосфері, при пониженій температурі, бажано, при температурі приблизно -70°C . Гідрокси група та захисна група Р згаданих проміжних сполук (XXX), може бути відщеплена з використанням відомих з рівня техніки методик, таких як, наприклад, дихлорид олова та соляна кислота у оцтовій кислоті, з утворенням таким чином проміжної сполуки формули (XXXI), аміно група якої може далі бути перетворена у 6-азаурацилову складову відповідно до методики, описаної у EP-A-0,170,316, таким чином утворюють сполуки формули (I-d-8).

Також сполуки формули (I-d), де гетероцикл є 4-триазолілом та згадані сполуки представлені формулою (I-d-9), можуть бути приготовані за методикою, що показана на схемі 5.



Проміжна сполука формули (XVIII) вступає у реакцію з реактивом Грін'яра формули RCH_2MgBr або його функціональним похідним для утворення проміжної сполуки формули (XXXII), яка може бути піддана галогенуванню, бажано бромуванню, у а-положенні з використанням прийнятного реагенту, такого як трибромід триметилфеніламонію у тетрагідрофурані, з утворенням таким чином проміжної сполуки формули (XXXIII). Згадана проміжна сполука (XXXIII) може потім вступити у реакцію з тіоамідом формули (XXXIV) для утворення сполуки формули (I-d-9), у реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, етанол, при підвищеній температурі, бажано температурі відгону з оберненим холодильником.

Сполуки формули (I) можуть також бути перетворені одна в іншу згідно з відомими у даній галузі реакціями перегрупування функціональних груп, деякі приклади яких наведені вище.

Сполуки формули (I) можуть бути перетворені у відповідні N-оксидні форми у відповідності з відомими у даній галузі процедурами перетворення тривалентного азоту у його N-оксидну форму. Зазначена реакція N-окиснення може, загалом, здійснюватись шляхом реакції вихідного матеріалу формули (I) з 3-феніл-2-(фенілсульфоніл)оксазіридином або з відповідним органічним або неорганічним пероксидом. Відповідні неорганічні пероксиди включають, наприклад, пероксид водню, пероксиди лужних або лужноземельних металів, наприклад, пероксид натрію, пероксид калію; відповідні органічні пероксиди можуть включати

пероксикислоти, такі як, наприклад, бензолкарбопероксонова кислота або галозаміщена бензолкарбопероксонова кислота, наприклад, 3-хлорбензолкарбопероксонова кислота, пероксиалканові кислоти, наприклад, пероксиоцтова кислота, алкілгідроперокси, наприклад, t-бутил гідропероксид. Придатними розчинниками є, наприклад, вода, нижчі алканоли, наприклад, етанол та їм подібні, вуглеводні, наприклад, толуол, кетони, наприклад, 2-бутанон, галогеновані вуглеводні, наприклад, діхлорметан, та суміш таких розчинників.

Чисті стереохімічно ізомерні форми зазначених сполук формули (I) можуть бути отримані за допомогою застосування відомих у даній галузі способів. Діастереомери можуть бути розділені за допомогою фізичних методів, таких як селективна кристалізація або хроматографічні методи, наприклад, протиточним розподілом, рідинною хроматографією і подібними методами.

Деякі сполуки формули (I) та деякі проміжні сполуки відповідно до даного винаходу можуть містити асиметричний вуглецевий атом. Чисті стереохімічно ізомерні форми вищевказаних сполук та вищевказаних проміжних сполук можуть бути отримані шляхом процедур, що відомі з рівня техніки. Наприклад, діастереоізомери можна розділити фізичними методами, такими як селективна кристалізація, або хроматографічними методами, наприклад протиточним розподілом, рідкофазна хроматографія та подібними методами. Енантіомери отримують з рацемічних сумішей спочатку шляхом перетворення згаданих рацемічних сумішей прийнятними відповідними агентами, наприклад, хіральними кислотами, в суміші діастереомерних солей або сполук; з наступним розділенням згаданих сумішей діастереомерних солей або сполук фізичними методами, такими як селективна кристалізація або хроматографічними методами, наприклад, рідкофазна хроматографія та подібними методами; і, нарешті, перетворенням діастереомерних солей або сполук в відповідні енантіомери. Чисті стереохімічно ізомерні форми можуть бути отримані з чистих стереохімічно ізомерних форм вихідних та проміжних сполук з дотриманням стереоспецифічності реакцій, що проводяться.

Альтернативний спосіб розділення енантіомерних форм сполук формули (I) та проміжних сполук включає рідку хроматографію, а саме, рідку хроматографію з використанням хіральної стаціонарної фази.

Деякі проміжні сполуки та вихідні матеріали, що використовуються у методах реакцій, що згадані вище, є відомими сполуками та можуть бути комерційно доступними або можуть бути отримані відповідно до процедур, що відомі з рівня техніки.

IL-5, також відомий як еозинофіл диференційний фактор (ЕДФ) або еозинофіл колонія-стимулювальний фактор (Ео-КСФ), є важливим фактором життєздатності та диференційним фактором для еозинофілів та тому сприймається визначальним при проникненні еозинофілів у тканину. Існує багато доказів, що приплив еозинофілів є важливим патогенним випадком при бронхіальній астмі та алергічних захворюваннях, таких як, хейліт, подразливість внутрішніх органів, екзема, кропивниця, васкуліт, вульвіт, "зимова нога" (спазм судів при холодній температурі), atopічний дерматит, сінна лихоманка, алергічний реніт, алергічний кон'юнктивіт; та інші запальні захворювання, такі як, еозинофільний синдром, алергічний ангіт, еозинофільний фасцит, еозинофільна пневмонія, PIE синдром, ідіопатична еозинофілія, еозинофільна міалгія, Crohn's захворювання, виразковий коліт та подібні захворювання.

Сполуки за даним винаходом також пригнічують вироблення інших хемокинів, таких як, моноцит хемотаксичний протеїн-1 та -3 (МХП-1 та МХП-3). МХП-1 відомий як такий, що притягує обидві Т-клітини, у яких, головним чином, має місце виробництво IL-5, та моноцитів, які відомі, як такі, що синергічно взаємодіють з еозинофілами (Carr et. al, 1994, Immunology, 91, 3652-3656). МХП-3 також грає основну роль у алергічних запаленнях тому, що він відомий як такий, що мобілізує та активує базофільні та еозинофільні лейкоцити (Baggiolini et al., 1994, Immunology Today, 15(3), 127-133).

Сполуки за даним винаходом не мають або мають малий вплив на вироблення інших хемокинів, таких як, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-10, γ -інтерферон (ІФН- γ), та гранулоцит-макрофагова колонія-стимулювальний фактор (ГМ-КСФ) показує, що дані інгібітори IL-5 не діють як імунопригнічувачі широкого застосування.

Селективна пригнічуюча дія на хемокіни, яку мають сполуки за даним винаходом, може бути показана у *in vitro* вимірюваннях хемокінів у людській крові. *In vivo* спостереження, такі як пригнічення еозинофілії у мишиному вусі, пригнічення еозинофілії крові на моделі *Ascaris* миші; зменшення вироблення сироватки IL-5 протешу та селезінкова IL-5 mRNA експресія, що викликана антитілом анти-СОЗ у миші та пригнічення алерген- або Sephadex - викликаних легеневих припливів еозинофілів у морської свинки вказують на корисність сполук за даним винаходом при лікуванні еозинофіл-залежних запальних захворювань.

Дані інгібітори вироблення IL-5 є особливо корисними для введення за допомогою інгаляції.

Проміжні сполуки формули (XI-a) є цікавими сполуками. Вони не тільки мають особливу корисність як проміжні сполуки при приготуванні сполук формули (I), вони також мають корисну фармакологічну активність.

З погляду на вищезазначені фармакологічні властивості, сполуки формули (I) можуть бути використані як лікувальний засіб. Зокрема, сполуки за даним винаходом можуть бути використані при виготовленні засобу для лікування еозинофіл-залежних запальних захворювань, що згадані вище, а саме бронхіальна астма, atopічний дерматит, алергічний реніт та алергічний кон'юнктивіт.

З погляду на корисність сполук формули (I), винахід забезпечує спосіб лікування теплокровних тварин, включаючи людей, що страждають від еозинофіл-залежних запальних захворювань, а саме бронхіальної астми, поверхневого дерматиту, алергічного реніту та алергічного кон'юнктивіту. Згаданий спосіб включає систематичне місцеве призначення ефективної кількості сполуки формули (I), її N-оксидної форми, фармацевтично прийнятної адитивної солі або можливої стереоізомерної форми, до теплокровних тварин, включаючи людей.

Даний винахід також запроваджує композиції для лікування еозинофіл-залежних запальних захворювань, які містять терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) та фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

Для приготування фармацевтичних композицій за даним винаходом терапевтично ефективну кількість особливої сполуки, у основній формі або у формі адитивної солі, як активний інгредієнт, комбінують у однорідній суміші з фармацевтично прийнятним носієм, який може мати широку різноманітність форм, що

залежать від форми препарату, який є бажаним для призначення. Ці фармацевтичні композиції бажано використовувати у прийнятній формі одиничного дозування, бажано, для систематичного введення, такого як парентеральне введення; або місцевого введення, такого як введення через інгаляцію, аерозоль для носа або подібні. Застосування згаданих сполук може бути через аерозоль, наприклад диспергатор, такий як азот, вуглекислий газ, фреон, або при відсутності диспергатора, такі як розпилювач, краплі, лосьйони, або напівтверді композиції, такі як, мазі, креми, гелі, притирання та можуть бути використані подібні до них.

Особливі переваги дає використання вищезгаданих фармацевтичних композицій у формах одиничного дозування для більш легкого призначення та універсальності дозування. Під формою одиничного дозування, що використовується у описі та формулі, маються на увазі фізично дискретні одиниці, що прийнятні для одиничного використання, кожна з яких містить попередньо визначену кількість активного інгредієнту для створення бажаного терапевтичного ефекту та необхідну кількість фармацевтично прийнятної носії. Прикладами таких дозованих одиниць є таблетки (включаючи серцевинні або покриті таблетки), капсули, пілюлі, порошкові пакети, брикети, розчини або суспензії для ін'єкцій, дози в чайних та столових ложках та їм подібні, та їх різноманітні різновиди.

З метою поліпшення розчинності та/або стабільності сполук формули (I) у фармацевтичних композиціях, може бути вигідно використання α -, β -, γ -циклодекстрини або їх похідних. Також співрозчинники, такі як, спирти, можуть підвищувати розчинність та/або стабільність сполук формули (I) у фармацевтичних композиціях. При приготуванні водних композицій адитивні солі сполук за даним винаходом є явно більш прийнятними з погляду на їх підвищену розчинність у воді.

Прийнятними циклодекстринами є α -, β -, γ -циклодекстрини або їх прості ефіри та змішані ефіри, де одна або більше з гідроксигруп ангідроглюкозних одиниць даного циклодекстрину заміщена C_{1-6} алкілом, зокрема, метилом, етилом або ізопропілом, наприклад, довільно метильований β -CD; гідрокси C_{1-6} алкілом, зокрема, гідроксиетилом, гідроксипропілом або гідроксибутилом; карбокси C_{1-6} алкілом, зокрема, карбоксиметилом або карбоксиетилом; C_{1-6} алкілкарбонілом, зокрема, ацетилом; C_{1-6} алкілоксикарбоніл C_{1-6} алкілом або карбокси- C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкілом, зокрема карбоксиметоксипропілом або карбокси етоксипропілом; Сьбалкілкарбонілокси C_{1-6} алкілом, зокрема 2-ацетилоксипропілом. Особливо помітними як комплексуютьоровачі та/або солюбілізатори є β -CD, довільно метильований β -CD, 2,6-діметил- β -CO, 2-гідроксиетил- β -CO, 2-гідроксиетил- γ -CO, 2-гідроксипропіл- γ -CD та (2-карбоксиметокси)пропіл- β -CD і, зокрема, 2-гідроксипропіл- β -CD (2-HP- β -CD).

Під виразом змішаний простий ефір маються на увазі похідні циклодекстрину, у яких принаймні дві циклодекстринові гідроксигрупи є етерифіковані різними групами, такими як, наприклад, гідроксипропіл та гідроксиетил.

Мірою середнього числа молей алкокси одиниць на моль ангідроглюкози є середнє молярне заміщення (M.S.). Величини M.S. можуть бути визначені за допомогою різних аналітичних методів, бажано, за даними мас-спектроскопії M.S. варіюється від 0,125 до 10.

Середній ступінь заміщення (D.S.) стосується середнього числа заміщених гідроксилів на ангідроглюкозну одиницю. D.S. може бути визначено за допомогою різних аналітичних методів, бажано, за даними мас-спектроскопії D.S. варіюється від 0,125 до 3.

З погляду на їх високий рівень селективності як інгібіторів IL-5, сполуки формули (I), як визначається вище, є також корисними для маркірування або ідентифікації рецепторів. Для цих цілей сполуки за даним винаходом потрібно помітити, зокрема, шляхом заміщення частково або повністю, одного або більше атомів у молекулі на їх радіоактивні ізотопи. Прикладами цікавих помічених сполук є ті сполуки, що мають принаймні один гало, що є радіоактивним ізоотопом йоду, броду або фтору; або ті сполуки, що мають принаймні один ^{11}C -атом або атом тритію.

Одна особлива група містить ті сполуки формули (I), де R^4 та/або R^5 є радіоактивними атомами галогену. У принципі, будь-які сполуки формули (I), що містять атом галогену, придатні для введення радіоактивних ізоотопів шляхом заміщення атому галогену прийнятним ізоотопом. Прийнятні галогенні радіоізоотопи, що використовуються для цих цілей є радіоактивні йодиди, наприклад, 122i, 123i, 125i, 131i; радіоактивні броміди, наприклад, ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br та ^{82}Br , та радіоактивні фториди, наприклад, ^{18}F . Введення радіоактивного атому галогену може бути проведено шляхом прийнятної реакції заміни або шляхом використання будь-якої процедури, як описано вище для приготування галоген похідних формули (I).

Іншою цікавою формою введення радіоактивних ізоотопів є заміщення атому вуглецю ^{11}C -атомом або заміщення атому водню атомом тритію.

Тому згадані помічені радіоактивним ізоотопом сполуки формули (I) можуть бути використані у процесі індивідуального мічення рецепторних ділянок, що знаходяться у біологічному матеріалі. Згаданий процес включає стадії - (a) введення радіоактивного ізоотопу у сполуку формули (I), (b) введення цієї поміченої радіоактивним ізоотопом сполуки у біологічний матеріал та далі - (c) виявлення емісії з сполук, що помічені радіоактивним ізоотопом. Термін «біологічний матеріал» включає кожен різновидності матеріалу, що має біологічне походження. Більш особливо, цей термін відноситься до зразків тканини, плазми або рідин тіла, але також до тварин, зокрема теплокровних тварин або органів тварин.

Помічені радіоактивним ізоотопом сполуки формули (I) є також корисними для перевірки, чи мають сполуки, що тестуються, здатність до заповнення або приєднання до певної рецепторної ділянки.

Ступінь, до якої сполуки, що тестуються, будуть заміщувати сполуки формули (I), з такої певної рецепторної ділянки буде показувати здатність сполук, що тестуються, як агоніст, антагоніст або змішений агоніст/антагоніст згаданого рецептору.

Коли застосовують *in vivo* аналізи, сполуки, помічені радіоактивним ізоотопом, вводяться у відповідній композиції тварині та визначається положення згаданих сполук, що помічені радіоактивним ізоотопом, використовуючи методи утворення зображення, такі як, наприклад, Одиночних Фотонів Емісійна Комп'ютерна Томографія (ОФЕКТ) або Позитронна Емісійна Томографія (ПЕТ) та подібні. Таким чином, розподілення

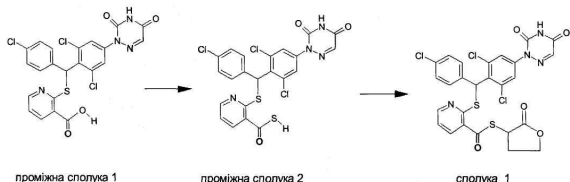
певних рецепторних ділянок по всьому тілу може бути визначено, та органи, що містять вказані рецепторні ділянки, можуть бути знайдені за допомогою методів утворення зображення, що наведені вище. Цей процес відображення органу шляхом введення сполуки формули (I), що помічена радіоактивним ізотопом, та визначення емісії з радіоактивної сполуки також складає частину даного винаходу.

Загалом, припускається, що терапевтично ефективна денна кількість буде від 0,01мг/кг до 50мг/кг ваги тіла, особливо від 0,05мг/кг до 10мг/кг ваги тіла. Спосіб лікування може також включати введення активного інгредієнту у режимі від двох до чотирьох прийомів на день.

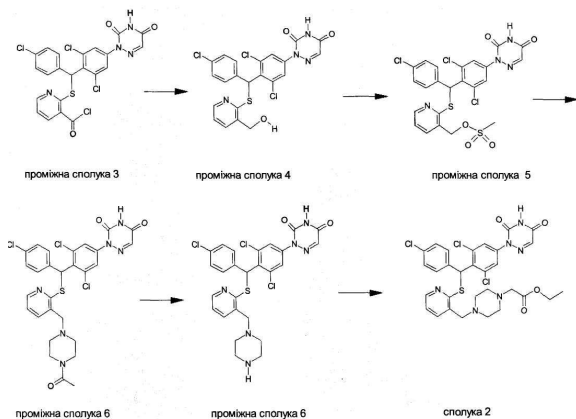
Експериментальна частина

А. Одержання сполук формули (I) Приклад А1

Приклад А1



а) Суміш 2-[3,5-діхлоро-4-[(4-хлорофеніл)гідрометил]феніл-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-діону (0,0063 моль) та 1,2-дігідро-2-тіоксо-3-піридинкарбонової кислоти (0,0063 моль) додавали по порціям до метансульфонової кислоти (20мл), перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш вилили у льодову воду та додали етилацетат. Органічний шар виділили, промили соляним розчином, висушили, відфільтрували та розчинник випарували. Залишок перемішували у киплячому етанолі, відфільтрували, промили діізопропиловим ефіром та висушили, що дало 3,1г (91%) проміжної сполуки (1) {MS (ES+) m/z 535 [MH⁺]}.
 б) Реакція у атмосфері N₂. Розчин проміжної сполуки (1) (0,00187 моль) у N,N-діметилформаміді (20мл) обробили 1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазолом (0,00373 моль) та суміш перемішували протягом 12 годин при кімнатній температурі. Н₂O барботували крізь суміш протягом від 15 до 30 хвилин. Потім, реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. Суміш вилили у льодяну воду (сольовий розчин) та екстрагували 3 рази етилацетатом. Комбіновані органічні шари були промиті водою, висушені та розчинник випарували. Залишок випарували три рази з толуолом, що дало 1г (100 %) проміжної сполуки (2) {MS (ES+) m/z 551 [MH⁺]}.
 с) Розчин 3-бромогідро-2(3Н)-фуранону (1 ммоль) у N,N-діметилформаміді (2мл) додавали по краплях до льодяної суспензії проміжної сполуки 2 (0,91 ммоль) та NaHCO₃ (1 ммоль) у N,N-діметилформаміді (5мл). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин, та розділили між водою (25 мл) та етилацетатом (25мл). Органічний шар виділили, промили водою (2x25мл), висушили, відфільтрували та розчинник випарували. Залишок очистили за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: етил ацетат/гексан, градієнт від 20-80 до 80-20% (v/v)). Чисті фракції зібрали та їх розчинник випарували, що дало 0,243г (42%) сполуки (1) {MS (ES+) m/z 635 [MH⁺]}.
 Приклад А2



а) Суміш проміжної сполуки 1 (0,075 моль) у SOCl₂ (300мл) перемішували та нагрівали з оберненим холодильником протягом 2 годин. Розчинник випарували. Залишок розчинили у толуолі та розчинник випарували, що дало 41,6г проміжної сполуки 3.

б) NaBH₄ (0,495 моль) додавали по порціям протягом більше 90 хвилин до суміші проміжної сполуки 3 (0,075 моль) у 1,4-діоксані (500мл), перемішували при кімнатній температурі. Вихідний розчин перемішували протягом 48 годин при кімнатній температурі, потім охолоджували у льодяній бані. HCl (2N) додавали по краплях (до pH=2) та цю суміш екстрагували CH₂Cl₂. Виділений органічний шар висушили, відфільтрували та розчинник випарували. Залишок очистили на силікагелі на скляному фільтрі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₃ 97/3). Чисті фракції зібрали та розчинник випарували, що дало 2,2г проміжної сполуки 4.

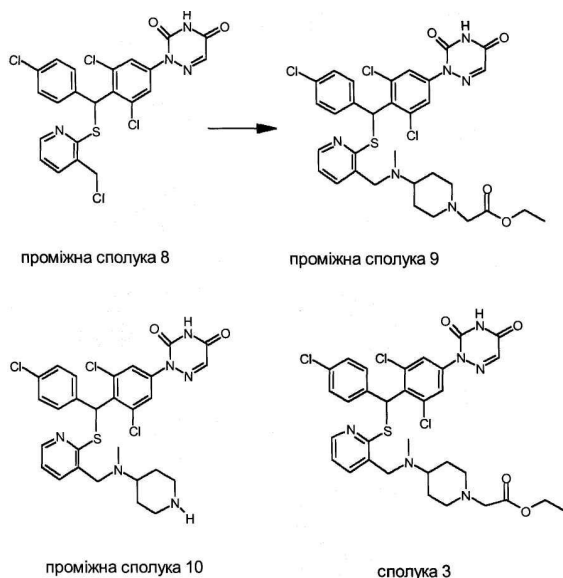
с) Суміш проміжної сполуки 4 (0,004 моль) та триетиламіну (0,005 моль) у CH₂Cl₂ (40 моль) перемішували при температурі 0-5°C. розчин метилсульфонілхлориду (0,005 моль) у CH₂Cl₂ (10мл) додавали по краплях протягом більше 15 хвилин при температурі 0-5°C та результуючий реакційний суміш перемішували протягом однієї години при температурі ± 5°C. Додали триетиламін (0,70мл) та отриману у результаті реакційну суміш перемішували протягом однієї години при температурі 0°C, що дало 2,4г проміжної сполуки 5.

d) Розчин 1-ацетил-піперазину (0,03624 моль) у CH_2Cl_2 (30мл) додавали по краплях до розчину проміжної сполуки 5 (0,01208 моль) та триетиламіну (0,0302 моль) у CH_2Cl_2 (150мл), перемішували при температурі 0°C . Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, потім промили насиченим розчином NaHCO_3 , сольовим розчином, висушили, відфільтрували та розчинник випарували. Залишок очистили методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ градієнт від 98/2 до 95/5). Чисті фракції зібрали та розчинник випарували, потім випарували з етилацетатом. Залишок перемішували у 2-метокси-2-метилпропані, відфільтрували та висушили, що дало 1,51г (20%) проміжної сполуки 6.

е) Проміжну сполуку 6 (0,00321 моль) розчинили у 1,4-діоксані (50мл). Додали HCl 2N (0,05 моль) та реакційну суміш перемішували та нагрівали з оберненим холодильником протягом 12 годин. Реакційну суміш охолодили, повільно вилили у насичений водний розчин NaHCO_3 (150мл)+льод (100г) та цю суміш екстрагували $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (90/10). Комбіновані органічні шари промили соляним розчином, висушили, відфільтрували та розчинник випарували, потім випарували з етилацетатом. При додаванні етилацетату у другий раз, отримали у результаті осад. Осад відфільтрували, промили діізопропіловим ефіром та висушили, що дало 1,39г (74 %) проміжної сполуки 7.

ф) Суміш проміжної сполуки 7 (0,0034 моль) у CH_3CN (60мл) перемішували при кімнатній температурі. Додали триетиламін (1,47мл). Додали по краплях бромоецтову кислоту, етиловий складний ефір (0,0034 моль) та отриману у результаті реакційну суміш перемішували протягом 90 хвилин при кімнатній температурі. Розчинник випарували. Залишок помістили у CH_2Cl_2 . Органічний розчин промили водою. Шар води екстрагували $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (90/10). 2) органічний шар промили водою, поєднали з іншим органічним шаром, висушили, відфільтрували та розчинник випарували. Залишок очистили методом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1). Чисті фракції зібрали і розчинник випарували. Залишок випарували з етилацетатом. Залишок перемішали з діізопропілефіром, відфільтрували, промили водою та висушили, що дало 0,44 г сполуки 2.

Приклад А3



a) CH_2Cl_2 (20мл) перемішували при кімнатній температурі. HCl (газ) барботували крізь розчин протягом 15 хвилин. Отриманий розчин додавали по краплях до розчину проміжної сполуки 4 (0,01 моль) у CH_2Cl_2 (50мл). Сіль HCl осаджується. Додали SOCl_2 (0,05 моль) та реакційну суміш перемішували та нагрівали з оберненим холодильником протягом 2 годин. Додали SOCl_2 (3,6 моль) та реакційну суміш перемішували та нагрівали з оберненим холодильником протягом 2 годин. Суміш охолоджували. Осад відфільтровували. Тверду масу та фільтрат поєднали. Розчинник випаровували. Додали додаткову кількість CH_2Cl_2 (70мл) та SOCl_2 (3,6мл) та реакційну суміш перемішували та нагрівали з оберненим холодильником протягом 3 годин, потім охолоджували та отриманий у результаті осад відфільтрували, промили діізопропіловим ефіром та висушили, що дало 4г проміжної сполуки 8.

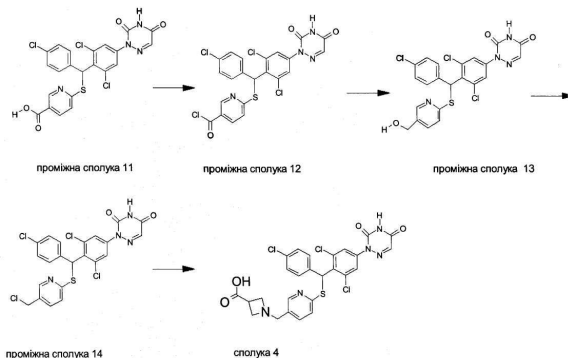
b) Розчин 4-метиламіно-1-піперидинкарбонової кислоти, складний 1,1-діметилетиленфір (0,02244 моль) у CH_3CN (20мл) додавали до розчину проміжної сполуки 8 (0,00748 моль) у CH_3CN (60мл) та отриману у результаті реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при температурі 60°C , потім протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випарували. Залишок перемішали у киплячому етилацетаті, потім відфільтрували та помістили у $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5. Органічний розчин промили солевим розчином, висушили, відфільтрували, та розчинник випарували. Залишок очистили методом високоефективної рідинної хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90/10) (0 хвилин) 100/0/0, (34 хвилини) 65/35/0, (40 хвилин) 50/0/50, (43 хвилини) 0/0/100, (46,6-60 хвилин) 100/0/0). Чисті фракції збирали та розчинник випарували. Залишок перемішали у діізопропіловому ефірі, відфільтрували та висушили, що дало 3,42г (64%) проміжної сполуки 9.

c) Суміш проміжної сполуки 9 (0,00409 моль) у метанолі (30мл) та $\text{HCl}/2$ -пропанолі (4мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додатково дадали $\text{HCl}/2$ -пропанол (2мл) та продовжили перемішування протягом 2 годин. Реакційну суміш вилили у воду (300мл) та додали $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90/10 (400мл). Реакційну суміш нейтралізували шляхом додавання насиченого водного розчину NaHCO_3 . Розділили

шари. Шар води екстрагували $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90/10. Комбіновані органічні шари висушили, відфільтрували та розчинник випарували. Додали етилацетат та азеотропували на роторному випарнику. Залишок перемішували у киплячому CH_3CN , охолодили, відфільтрували, промили діізопропиловим ефіром та висушили, що дало 2,27г (90%) проміжної сполуки 10.

d) Триетиламін (1,42мл) додали до проміжної сполуки 10 (0,00304 моль) у діметилсульфоксиді (100мл). Суміш перемішували при температурі 60°C. Потім, додали бром-оцтову кислоту, етиловий складний ефір (0,00304 моль) та отриманому у результаті розчину дозволили охолонути до кімнатної температури, та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш вилили у воду (300мл) та цю суміш екстрагували толуолом. Шари толуолу поєднали, висушили, відфільтрували та розчинник випарували. Залишок очистили методом вискоєфективної рідинної хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ градієнт). Дві чисті групи фракцій зібрали та їх розчинник випарували. Бажані фракції розчинили у етилацетаті, відфільтрували крізь гофрований паперовий фільтр та розчинник випарували. Залишок перемішували у н-гексані, відфільтрували та висушили, що дало 0,87г (41%) сполуки 3.

Приклад А4



a) Суміш 2-[3,5-діхлоро-4-[(4-хлорофеніл)гідроксиметил]феніл]-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-діону (0,05 моль) [CAS 219981-46-1] та 6-меркапто-3-піперидинкарбонової кислоти (0,05 моль) додавали по порціям протягом більше 1 години до метансульфонової кислоти (100мл), перемішували при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім вилили у льодяну воду та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар виділили, висушили та випарували, що дало 26,8г проміжної сполуки 11.

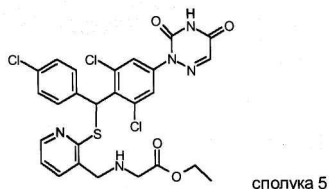
b) Суміш проміжної сполуки 11 (0,05 моль) у SOCl_2 (250мл) перемішували та нагрівали з оберненим холодильником протягом 2 годин. Розчинник випарували. Залишок розчинили у толуолі та розчинник випарували, що дало 27,7г проміжної сполуки 12.

c) NaBH_4 (0,033 моль) додавали по порціям протягом 60 хвилин до суміші проміжної сполуки 12 (0,05 моль) у 1,4-діоксані (350мл), перемішували при кімнатній температурі. Отриману у результаті реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, потім охолоджували у льодяній бані. HCl (концентрована) додавали по краплях до окислення. Додали воду та цю суміш екстрагували CH_2Cl_2 . Виділений органічний шар висушили, відфільтрували та розчинник випарували. Залишок очистили на силікагелі на скляному фільтрі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ від 98/2 до 97/3). Чисті фракції зібрали та розчинник випарували, що дало 10,4г проміжної сполуки 13.

d) Суміш SOCl_2 (0,2375 моль) у CH_2Cl_2 (200мл) перемішували при кімнатній температурі. Суміш проміжної сполуки 13 (0,0475 моль) у CH_2Cl_2 (50мл) додавали по краплях. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Розчинник випарували. Залишок перемішували у діізопропиловому ефірі, відфільтрували та висушили, що дало 23,8г проміжної сполуки 14.

e) Триетиламін (0,001388 моль) додавали до розчину проміжної сполуки 14 (0,00347 моль) та 3-азетидинілкарбонової кислоти (0,000381 моль) у CH_3CN (4мл). Реакційну суміш перемішували протягом 12 годин при температурі 60°C. Бажані фракції зібрали та розчинник випарували, що дало 0,009г (5%) сполуки 4.

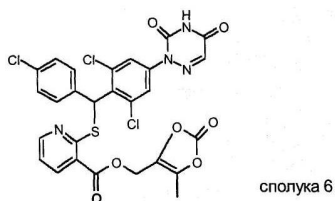
Приклад А5



Суміш проміжної сполуки 5 (0,004 моль), гліцину, гідрохлориду етилового складного ефіру (0,0044 моль) та триетиламіну (0,016 моль) у CH_3CN (50мл) перемішували протягом 24 годин при температурі 50°C. Розчинник випаровували. Залишок перемішували у воді та екстрагували CH_2Cl_2 . Виділений органічний шар висушували, відфільтрували та розчинник випарували. Залишок очищували методом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ від 99,5/0,5 до 98/2). Бажані фракції зібрали і розчинник випарували. Залишок далі очищували методом вискоєфективної рідинної хроматографії на силікагелі (елюент: (0,5% NH_4OAc у H_2O) $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_3\text{OH}$ градієнт). Чисті фракції зібрали та розчинник випарували. Залишок висушили,

що дало 0,11г (4,5%) сполуки 5.

Приклад А6



Розчин 4-(бромометил)-5-метил-1,3-діоксол-2-он (0,0062 моль) у N,N-діметилформаміді (5мл) додавали по краплях до розчину проміжної сполуки 1 (0,00373 моль) та 1H-імідазолу (0,007 моль) у N,N-діметилформаміді (25мл). Суміш перемішували при температурі 60°C протягом ночі. Розчинник випарували. Залишок поєднали з етилацетатом, промили H₂O та насиченим розчином NaCl. Виділили органічний шар, висушили, відфільтрували та розчинник випарували. Залишок очистили методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат 75/25). Чисті фракції зібрали та розчинник випарували. Залишок знову очистили на силікагелі на скляному фільтрі (елюент: гексан/етилацетат від 75/25 до 50/50). Чисті фракції зібрали та розчинник випарували. Залишок перемішували у діізопропиловому ефірі. Осад відфільтрували, промили діізопропиловим ефіром та висушили, що дало 0,595г (25%) сполуки 6.