



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **82176** (13) **C2**

(51) МПК (2006)

**A61K 31/429**

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61K 31/4545** (2006.01)

**A61K 31/5377** (2006.01)

**A61P 29/00**

**A61P 33/00**

**A61P 35/00**

**A61P 37/00**

**A61P 43/00**

**C07D 277/42** (2006.01)

**C07D 417/04** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 513/04** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) 2-АМІНО-4,5-ТРИЗАМІЩЕНІ ПОХІДНІ ТІАЗОЛІЛУ

1

2

(21) 2004031904

(22) 09.08.2002

(24) 25.03.2008

(86) РСТ/EP02/08955, 09.08.2002

(31) 01203087.0

(32) 13.08.2001

(33) EP

(46) 25.03.2008, Бюл.№ 6, 2008 рік

(72) ЛАВ КРИСТОФЕР ДЖОН, GB/BE, ВАН ЛОММЕН ГҮЙ РОЗАЛІЯ ЕУГЕЕН, ДОЙОН ЖЮЛЬЄН ЖОРЖ П'ЄР-ОЛІВ'Є, FR/BE, БОНГАРТЦ ЖАН-П'ЄР АНДРЕ МАРК, ВАН ДЕР АА МАРСЕЛЬ ЖОЗЕФ МАРІЯ, ХЕНДРІКС РОБЕРТ ЖОЗЕФ МАРІЯ, БУЙНСТЕРС ПІТЕР ЯКОБУС ЙОХАННЕС АНТОНІУС, КООЙМАНС ЛЮДВІГ ПАУЛЬ, ВАНДЕРМЕЗЕН НІЛ, КОЗЕМАНС ЕРВІН, БОКС ГУСТААФ МАРІЯ

(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В.

(56) EP 0 154 190 A 11.09.1985

EP 0 790 057 A 20.08.1997

US 3 933 838 A 20.01.1976

DRIDI, K. ET AL: "Reaction of mercaptoacetate and halides containing activated methylenes with thiocarbamoylimidates: a novel approach to the synthesis of aminothiazole derivatives" SYNTHETIC COMMUNICATIONS (1998), 28(1), 167-174, XP008005382

NAGATOMI, H. ET AL: "Studies on the antiinflammatory activity and ulcerogenic adverse effect o thiazole derivatives, especially 2-amino-

thiazoleacetic acid derivatives" ARZNEIM.-FORSCH. (1984), 34(5), 599-603, XP001074027  
RICHTER, MONIKA ET AL: "Reaction behavior of selected carboxylic acid amides towards heterocumulenes. Synthesis of N-aryloyl(heteroaryloyl)guanidines, aroylisothioureas, and 2-aminothiazoles" Z. CHEM. (1982), 22(3), 103-4, XP008005386

BADACHIKAR, S. V. ET AL: "Antiinflammatory, analgesic and antibacterial activities of 4-(2'-dialkyl/diaryl-amino-4'-phenyl-5'-thi azolylcarbonyl)-3-arylsydnone" INDIAN J. CHEM., SECT. B (1986), 25B(4), 444-6, XP008005384  
CORSARO, ANTONINO ET AL: "A convenient synthesis of 2-(alkylamino)- and 2-(arylamino)-4-aryl-5- cyanothiazoles" HETEROCYCLES (1985), 23(10), 2645-9, XP008005385

US 4 649 146 A 10.03.1987

US 5 000 775 A 19.03.1991

LIEBSCHER J ET AL: "RING TRANSFORMATIONS VIA BRIDGED 1,3-DICARBONYL HETEROANALOGS;PART II. SYNTHESIS OF 4-(OMEGA-AMINOALKYL)-THIAZOLES BY A NOVEL RING TRANSFORMATION REACTION OF SEMICYCLIC THIOACYLAMIDINES WITH ACIDIC METHYL HALIDES" SYNTHESIS, GEORG THIEME VERLAG. STUTTGART, DE, vol. 12, 1989, pages 968-970, XP001026249 ISSN: 0039-7881  
GAWANDE N G ET AL: "SYNTHESIS OF THIAZOLYL-PYRAZOLINES & ISOXAZOLINES

(13) **C2**

(11) **82176**

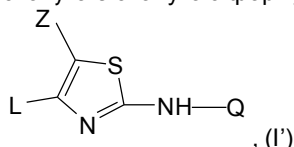
(19) **UA**

FROM ACRYLOTHIAZOLES & THEIR MICROBIAL ACTIVITY" INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, SECTION B: ORGANIC, INCL. MEDICINAL, PUBLICATIONS & INFORMATIONS DIRECTORATE, NEW DELHI, IN, vol. 26B, April 1987 (1987-04), pages 351-355, XP001027320 ISSN: 0019-5103

REDDY B RAMCHANDRA ET AL: "Activity of acryloylthiazoles, thiazolylaminopyrimidines and thiazolylthiopyrimidines on *Aspergillus flavus* Link. ex Fries in vitro" INDIAN BOTANICAL REPORTER, MARATHWADA UNIVERSITY, AURANGABAD, IN, vol. 4, no. 2, 1985, pages 144-147, XP001026807 ISSN: 0254-4091

(57)

1. Застосування сполуки для виробництва лікарського засобу для профілактики чи лікування запальних та/або автоімунних захворювань, медійованих TNF- $\alpha$  (фактор некрозу пухлин-альфа) та/або IL-12 (інтерлейкін 12), у якому сполука є сполукою формули



її N-оксидом, фармацевтично прийнятною адитивною сіллю, четвертинним аміном та стереохімічно ізомерною формою, де

Z позначає галоїд; C<sub>1-6</sub>-алкіл; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбоніл; амінокарбоніл; C<sub>1-6</sub>-алкіл, заміщений гідроксильною групою, карбоксилем, ціаногрупою, аміногрупою, аміногрупою, заміщеною піперидинілом, аміногрупою, заміщеною C<sub>1-6</sub>-алкілом, заміщеним піперидинілом, моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупою, амінокарбонілом, моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілом, C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілом, C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупою, піперидинілом, піперазинілом, морфолінілом чи тіоморфолінілом; полігалоїд-C<sub>1-4</sub>-алкіл; ціаногрупу; аміногрупу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбоніл; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбоніл; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупу; аміно-S(=O)<sub>2</sub>-; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміно-S(=O)<sub>2</sub> чи -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>;

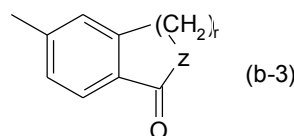
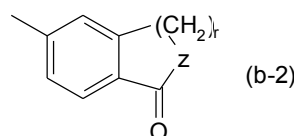
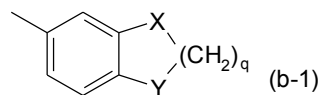
R<sup>x</sup> позначає гідроген, C<sub>1-6</sub>-алкіл, ціаногрупу, нітрогрупу чи -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>;

R<sup>y</sup> позначає гідроген, C<sub>1-6</sub>-алкіл, C<sub>2-6</sub>-алкеніл чи C<sub>2-6</sub>-алкініл;

R<sup>z</sup> позначає гідроген чи C<sub>1-6</sub>-алкіл;

Q позначає C<sub>3-6</sub>-циклоалкіл, феніл, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, індазоліл чи імідазопіридил, причому кожне з вказаних кілець необов'язково має до трьох замісників, кожний з яких незалежно вибирають з галоїду; гідроксильної групи; ціаногрупи; карбоксилу; азидогрупи; аміногрупи; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбоніламіногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>2-6</sub>-алкенілу; C<sub>2-6</sub>-алкінілу; C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного гідроксильною групою, C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою або моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміногрупою; C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілу; C<sub>1-6</sub>-

алкілоксикарбонілу; арил-C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; арилоксигрупи; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілу; Het; C<sub>1-4</sub>-алкіл-S(=O)<sub>n</sub>- чи R<sup>1</sup>HN-S(=O)<sub>n</sub>-; або Q позначає радикал формули



чи

де X та Y кожний незалежно позначають O, NR<sup>3</sup>, CH<sub>2</sub> чи S, i

R<sup>3</sup> позначає гідроген чи C<sub>1-4</sub>-алкіл;

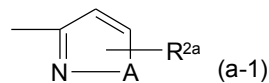
q позначає ціле число від 1 до 4;

Z позначає O чи NR<sup>4</sup>, де R<sup>4</sup> позначає гідроген чи C<sub>1-4</sub>-алкіл;

r позначає ціле число від 1 до 3;

n позначає ціле число, яке дорівнює 1 чи 2;

R<sup>1</sup> позначає гідроген або радикал формули



де A позначає O, S чи бівалентний радикал формули -CR<sup>2a</sup>=N-, де CR<sup>2a</sup> приєднаний до N формули (a-1); i

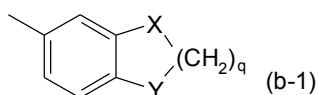
R<sup>2a</sup> позначає гідроген, C<sub>1-6</sub>-алкіл чи C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупу;

L позначає феніл, який необов'язково має до 4 замісників, кожний з яких незалежно вибирають з галоїду; гідроксильної групи; меркаптогрупи; аміногрупи; ціаногрупи; карбоксилу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного гідроксильною групою, C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою або моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміногрупою; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупи; амінокарбонілу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкіл-C(=O)-NH-; C<sub>1-6</sub>-алкілокси-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміно-C(=O)-NH-; Het-NH-; -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>; або

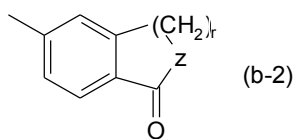
L позначає моноциклічний 5- чи 6-членний частково насичений чи ароматичний гетероцикл або біциклічний частково насичений чи ароматичний гетероцикл, у якому кожна з вказаних кільцевих систем може необов'язково мати до 3 замісників, причому кожний замісник незалежно вибирають з галоїду; гідроксильної групи; меркаптогрупи; аміногрупи; ціаногрупи; карбоксилу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи; C<sub>1-</sub>

6-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного гідроксильною групою, C<sub>1-4</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою або моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупою; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупи; амінокарбонілу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкіл-C(=O)-NH-; C<sub>1-6</sub>-алкілокси-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміно-C(=O)-NH-; Het-NH- чи -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>; Het позначає моноциклічний 5- чи 6-членний частково насичений чи ароматичний гетероцикл або біциклічний частково насичений чи ароматичний гетероцикл, у якому кожна з вказаних кільцевих систем може необов'язково мати до 3 замісників, причому кожен замісник незалежно вибирають з галоїду; гідроксильної групи; аміногрупи; ціаногрупи; карбоксилу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного гідроксильною групою, C<sub>1-4</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою або моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупою; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупи; амінокарбонілу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкіл-C(=O)-NH-; C<sub>1-6</sub>-алкілокси-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH- або моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміно-C(=O)-NH-; арил позначає феніл, який необов'язково має до п'яти замісників, кожен з яких незалежно вибирають з галоїду, гідроксильної групи, C<sub>1-6</sub>-алкілу, полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи, C<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи, ціаногрупи, нітрогрупи, аміногрупи або моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи.

2. Застосування сполуки за п. 1, у якій Q позначає C<sub>3-6</sub>-циклоалкіл, феніл, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, індазоліл чи імідазопіридил, причому кожне з вказаних кілець необов'язково має до трьох замісників, кожен з яких незалежно вибирають з галоїду; гідроксильної групи; ціаногрупи; карбоксилу; азидогрупи; аміногрупи; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбоніламіногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>3-6</sub>-алкенілу; C<sub>1-6</sub>-алкінілу; C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного гідроксильною групою, C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою або моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміногрупою; C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; арил-C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; арилоксигрупи; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкіл-S(O)<sub>n</sub>- чи R<sup>1</sup>NH-S(=O)<sub>n</sub>-; або Q позначає радикал формули

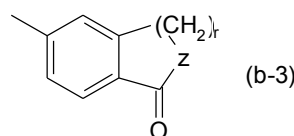


(b-1)



(b-2)

чи



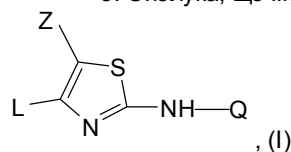
(b-3)

де Z позначає галоїд; C<sub>1-6</sub>-алкіл; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбоніл; амінокарбоніл; C<sub>1-6</sub>-алкіл, заміщений гідроксильною групою, карбоксилем, ціаногрупою, аміногрупою, моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупою, амінокарбонілом, моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілом, C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілом, C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупою, піперидинілом, піперазинілом, морфолінілом чи тіоморфолінілом; полігалоїд-C<sub>1-4</sub>-алкіл; ціаногрупу; аміногрупу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбоніл; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбоніл; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупу; аміно-S(=O)<sub>2</sub>-; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміно-S(=O)<sub>2</sub> чи -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>.

3. Застосування сполуки за п. 1 чи 2, у якій L позначає моноциклічний 5- чи 6-членний частково насичений чи ароматичний гетероцикл або біциклічний частково насичений чи ароматичний гетероцикл, у якому кожна з вказаних кільцевих систем може необов'язково мати до 3 замісників, причому кожен замісник незалежно вибирають з галоїду; гідроксильної групи; меркаптогрупи; аміногрупи; ціаногрупи; карбоксилу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного гідроксильною групою, C<sub>1-4</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою або моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміногрупою; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупи; амінокарбонілу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкіл-C(=O)NH-; C<sub>1-6</sub>-алкілокси-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміно-C(=O)-NH-; Het-NH- чи -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>.

4. Застосування сполуки за п. 1 чи 3, у якій Z позначає галоїд; C<sub>1-6</sub>-алкіл; C<sub>1-6</sub>-алкіл, заміщений аміногрупою; C<sub>1-6</sub>-алкіл, заміщений гідроксильною групою; 4-піперидиніламінометил; 1-метил-4-піперидиніламінометил.

5. Сполука, що має формулу



(I)

її N-оксид, фармацевтично прийнятна адитивна сіль, четвертинний амін та стереохімічно ізомерна форма, у якій

Z позначає галоїд; C<sub>1-6</sub>-алкіл; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбоніл; амінокарбоніл; C<sub>1-6</sub>-алкіл, заміщений гідроксильною групою, карбоксилем, ціаногрупою, аміногрупою, аміногрупою, заміщеною піперидинілом, аміногрупою, заміщеною C<sub>1-6</sub>-алкілом, заміщеним піперидинілом, моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупою, амінокарбонілом, моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілом, C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілом, C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупою, піперидинілом, піперазинілом, морфолінілом чи тіоморфолінілом; полігалоїд-C<sub>1-4</sub>-алкіл; ціаногрупу; аміногрупу; моно-

чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілі; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілі; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупи; аміно-S(=O)<sub>2</sub>-; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміно-S(=O)<sub>2</sub> чи -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>;

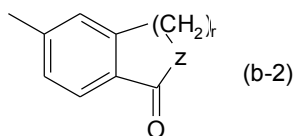
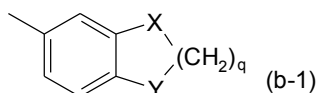
R<sup>x</sup> позначає гідроген, C<sub>1-6</sub>-алкіл, ціаногрупу, нітрогрупу чи -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>;

R<sup>y</sup> позначає гідроген, C<sub>1-6</sub>-алкіл, C<sub>2-6</sub>-алкенілі чи C<sub>2-6</sub>-алкінілі;

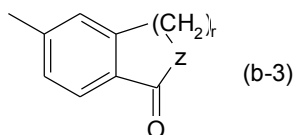
R<sup>z</sup> позначає гідроген чи C<sub>1-6</sub>-алкіл;

Q позначає C<sub>3-6</sub>-циклоалкіл, феніл, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, індазоліл чи імідазопіридил, причому кожне з вказаних кілець необов'язково має до трьох замісників, кожний з яких незалежно вибирають з галоїду; гідроксильної групи; ціаногрупи; карбоксилу; азидогрупи; аміногрупи; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи;

C<sub>1-6</sub>-алкілкарбоніламіногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>2-6</sub>-алкенілу; C<sub>2-6</sub>-алкінілу; C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного гідроксильною групою, C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою або моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміногрупою; C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; арил-C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; арилоксигрупи; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілу; Het; C<sub>1-4</sub>-алкіл-S(=O)<sub>n</sub>- чи R<sup>1</sup>NN-S(=O)<sub>n</sub>-; або Q позначає радикал формули



чи



де X та Y кожний незалежно позначають O, NR<sup>3</sup>, CH<sub>2</sub> чи S, i

R<sup>3</sup> позначає гідроген чи C<sub>1-4</sub>-алкіл;

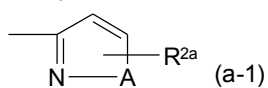
q позначає ціле число від 1 до 4;

Z позначає O чи NR<sup>4</sup>, де R<sup>4</sup> позначає гідроген чи C<sub>1-4</sub>-алкіл;

r позначає ціле число від 1 до 3;

p позначає ціле число, яке дорівнює 1 чи 2;

R<sup>1</sup> позначає гідроген або радикал формули



де A позначає O, S чи бівалентний радикал формули -CR<sup>2a</sup>=N-, де CR<sup>2a</sup> приєднаний до N формули (a-1); i

R<sup>2a</sup> позначає гідроген, C<sub>1-6</sub>-алкіл чи C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупу;

L позначає феніл, який необов'язково має до 4 замісників, кожний з яких незалежно вибирають з галоїду; гідроксильної групи; меркаптогрупи; аміногрупи; ціаногрупи; карбоксилу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного гідроксильною групою, C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою або моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміногрупою; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупи; амінокарбонілу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкіл-C(=O)-NH-; C<sub>1-6</sub>-алкілокси-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміно-C(=O)-NH-; Het-NH-; -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>; або

L позначає моноциклічний 5- чи 6-членний частково насичений чи ароматичний гетероцикл або біциклічний частково насичений чи ароматичний гетероцикл, у якому кожна з вказаних кільцевих систем може необов'язково мати до 3 замісників, причому кожний замісник незалежно вибирають з галоїду; гідроксильної групи; меркаптогрупи; аміногрупи; ціаногрупи; карбоксилу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного гідроксильною групою, C<sub>1-4</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою або моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупою; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупи; амінокарбонілу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкіл-C(=O)-NH-; C<sub>1-6</sub>-алкілокси-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміно-C(=O)-NH-; Het-NH- чи -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>; Het позначає моноциклічний 5- чи 6-членний частково насичений чи ароматичний гетероцикл або біциклічний частково насичений чи ароматичний гетероцикл, у якому кожна з вказаних кільцевих систем може необов'язково мати до 3 замісників, причому кожний замісник незалежно вибирають з галоїду; гідроксильної групи; аміногрупи; ціаногрупи; карбоксилу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного гідроксильною групою, C<sub>1-4</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою або моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупою; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупи; амінокарбонілу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкіл-C(=O)-NH-; C<sub>1-6</sub>-алкілокси-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH- або моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміно-C(=O)-NH-;

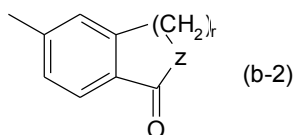
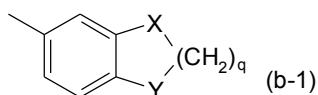
арил позначає феніл, який необов'язково має до п'яти замісників, кожний з яких незалежно вибирають з галоїду, гідроксильної групи, C<sub>1-6</sub>-алкілу, полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи, C<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи, ціаногрупи, нітрогрупи, аміногрупи або моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи;

за умови, що сполука не може бути 1,2-дигідро-5-[2-[(4-метоксифеніл)аміно]-5-метил-4-тіазоліл]-6-метил-2-оксо-3-піридинкарбонітрилом, та

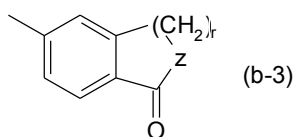
за умови, що коли біциклічний ароматичний гетероцикл у визначенні L позначає імідазопіридил, то вказаний імідазопіридил є незаміщеним.

6. Сполука за п. 5, у якій Q позначає C<sub>3-6</sub>-циклоалкіл, феніл, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, індазоліл чи імідазопіридил, причому кожне з вказаних кілець необов'язково має до трьох замісників, кожний з яких незалежно вибирають з галоїду; гідроксильної групи; ціаногрупи; карбоксилу; азидогрупи; аміногрупи; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбоніламіногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>2-6</sub>-алкенілу; C<sub>2-6</sub>-алкінілу; C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного гідроксильною групою, C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою або моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміногрупою; C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; арил-C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; арилоксигрупи; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкіл-S(=O)<sub>n</sub>- чи R<sup>1</sup>NH-S(=O)<sub>n</sub>-; або

Q позначає радикал формули



чи



де Z позначає галоїд; C<sub>1-6</sub>-алкіл; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбоніл; амінокарбоніл, C<sub>1-6</sub>-алкіл, заміщений гідроксильною групою, карбоксилем, ціаногрупою, аміногрупою, моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупою, амінокарбонілом, моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілом, C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілом, C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупою, піперидинілом, піперазинілом, морфолінілом чи тіоморфолінілом; полігалоїд-C<sub>1-4</sub>-алкіл; ціаногрупу; аміногрупу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбоніл; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбоніл; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупу; аміно-S(=O)<sub>2</sub>-; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміно-S(=O)<sub>2</sub> чи -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>.

7. Сполука за п. 5, у якій L позначає моноциклічний 5- чи 6-членний частково насичений чи ароматичний гетероцикл або біциклічний частково насичений чи ароматичний гетероцикл, у якому кожна з вказаних кільцевих систем може необов'язково мати до 3 замісників, причому кожний замісник незалежно вибирають з галоїду; гідроксильної групи; меркаптогрупи; аміногрупи; ціаногрупи; карбоксилу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного гідроксильною групою, C<sub>1-4</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою або моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміногрупою; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупи; амінокарбонілу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкіл-C(=O)-NH-; C<sub>1-6</sub>-

алкілокси-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміно-C(=O)-NH-; Het-NH- чи -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>.

8. Сполука за будь-яким з пп. 5-7, у якій L позначає 6-членний частково насичений чи ароматичний гетероцикл, який необов'язково має до 3 замісників, причому кожний замісник незалежно вибирають з галоїду; гідроксильної групи; меркаптогрупи; аміногрупи; ціаногрупи; карбоксилу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного гідроксильною групою, C<sub>1-4</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою або моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміногрупою; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупи; амінокарбонілу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкіл-C(=O)-NH-; C<sub>1-6</sub>-алкілокси-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміно-C(=O)-NH-; Het-NH- чи -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>.

9. Сполука за п. 5, у якій Q позначає бензотіазоліл, піридил, заміщений галоїдом чи C<sub>1-6</sub>-алкілом; феніл чи феніл, заміщений одним, двома чи трьома замісниками, вибраними з галоїду, C<sub>1-6</sub>-алкілу, полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу, гідроксильної групи, C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи, C<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи, 1-метил-2-імідазолілу; Z позначає галоїд; ціаногрупу; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбоніл; амінокарбоніл; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбоніл; C<sub>1-6</sub>-алкіл; C<sub>1-6</sub>-алкіл, заміщений гідроксильною групою, C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою, моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупою, піперидиніламіногрупою, 1-метил-4-піперидиніламіногрупою чи морфолінілом; L позначає піридил; піридил, заміщений аміногрупою; 3-галоїдфеніл; імідазопіридил; імідазотіазоліл; піримідиніл; фураніл.

10. Сполука за будь-яким з пп. 5, 7, 8 чи 9, у якій Z позначає галоїд; C<sub>1-6</sub>-алкіл; C<sub>1-6</sub>-алкіл, заміщений аміногрупою; C<sub>1-6</sub>-алкіл, заміщений гідроксильною групою; 4-піперидиніламінометил; 1-метил-4-піперидиніламінометил.

11. Сполука за будь-яким з пп. 5-10, у якій L позначає 3-піридил.

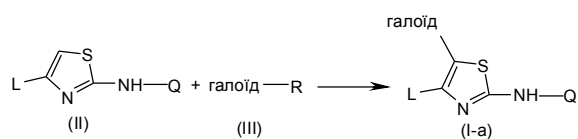
12. Сполука за будь-яким з пп. 5-10, призначена для використання як лікарський засіб.

13. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний носій і, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 5-10.

14. Спосіб виготовлення композиції за п. 13, який **відрізняється** тим, що фармацевтично прийнятний носій ретельно перемішують з терапевтично ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пп. 5-10.

15. Спосіб одержання сполуки за п. 5, який **відрізняється** тим, що:

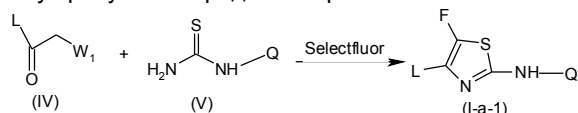
проводять реакцію проміжної сполуки формули (II) з агентом введення галоїду формули галоїд-R (III), у якій R позначає залишок агента введення галоїду, у присутності придатного розчинника, необов'язково, у присутності придатної основи



де L та Q були визначені у п. 5.

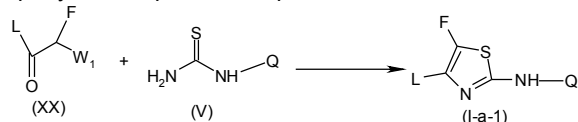
16. Спосіб одержання сполуки за п. 5, який **відрізняється** тим, що:

а) проводять реакцію проміжної сполуки формули (IV) з проміжною сполукою формули (V) у присутності придатного агента введення флюору та у присутності придатного розчинника



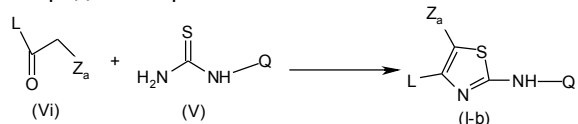
де L та Q були визначені у п. 5, а W<sub>1</sub> позначає придатну відхідну групу; або

б) проводять реакцію проміжної сполуки формули (XX) з проміжною сполукою формули (V) у присутності придатного розчинника



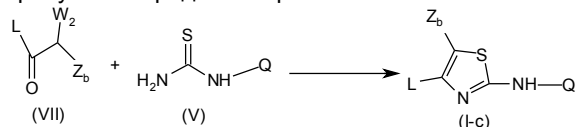
де L та Q були визначені у п. 5, а W<sub>1</sub> позначає придатну відхідну групу; або

с) проводять реакцію проміжної сполуки формули (VI) з проміжною сполукою формули (V) у присутності придатного агента введення галоїду та придатного розчинника



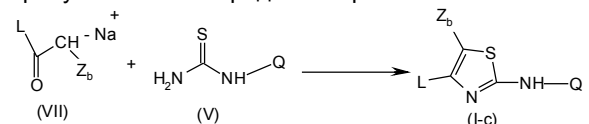
де L та Q були визначені у п. 5, а Z<sub>a</sub> позначає C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбоніл чи C<sub>1-6</sub>-алкілкарбоніл; або

д) проводять реакцію проміжної сполуки формули (VII) з проміжною сполукою формули (V) у присутності придатного розчинника



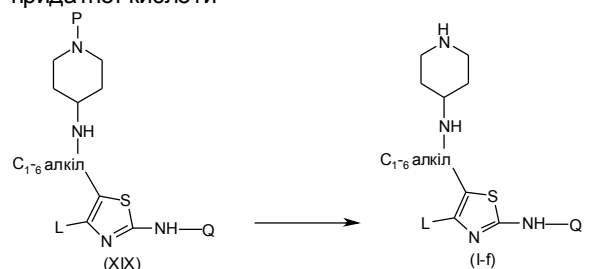
де L та Q були визначені у п. 5, Z<sub>b</sub> позначає C<sub>1-6</sub>-алкіл чи ціаногрупу і W<sub>2</sub> позначає придатну відхідну групу; або

е) проводять реакцію проміжної сполуки формули (VII) з проміжною сполукою формули (V) у присутності Br<sub>2</sub> та придатного розчинника



де L та Q були визначені у п. 5, а Z<sub>b</sub> позначає C<sub>1-6</sub>-алкіл чи ціаногрупу;

і) за необхідності видаляють захисну групу проміжної сполуки формули (XIX) у присутності придатної кислоти



де L та Q були визначені у п. 5, і Р позначає придатну захисну групу;

і, якщо бажано, перетворюють сполуки формули (I) одну на іншу з використанням відомих фахівцям способів перетворення, і далі, якщо бажано, перетворюють сполуки формули (I) на терапевтично активну нетоксичну адитивну сіль кислоти шляхом обробки кислотою, чи на терапевтично активну нетоксичну адитивну сіль основи шляхом обробки основою, чи навпаки, перетворюють сольову форму приєднання кислоти на вільну основу шляхом обробки лугами, чи перетворюють адитивну сіль основи на вільну кислоту шляхом обробки кислотою; і, якщо бажано, одержують її стереохімічно ізомерні форми, четвертинні аміни чи N-оксидні форми.

17. Продукт, який містить (а) сполуку, визначену у п. 5, і (b) іншу протизапальну сполуку чи імунодепресант, як комбінований препарат для одночасного, роздільного чи послідовного використання у лікуванні запальних чи аутоімунних захворювань.

Даний винахід стосується 2-аміно-4,5-тризаміщених тіазолільних похідних, здатних інгібувати продукування прозапальних цитокінів, зокрема, TNF-α та/або IL-12. Винахід далі стосується способів їхнього одержання та фармацевтичних композицій, що їх містять. Винахід також стосується використання 2-аміно-4,5-тризаміщених тіазолільних похідних для

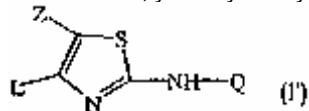
виробництва лікарського засобу для профілактики чи лікування захворювань, медійованих TNF-α та/або IL-12, особливо, IL-12.

[WO 99/64418] описує арил-піридинні похідні тіазолів як інгібітори TNF-α.

[WO 02/34748] стосується імідазопіридинних похідних як протипухлинних агентів.

Сполуки за даним винаходом відрізняються від відомого рівня техніки своєю структурою, фармакологічною активністю чи дієвістю.

Даний винахід стосується використання сполуки для виробництва лікарського засобу для профілактики чи лікування запальних та/або аутоімунних захворювань, медійованих TNF- $\alpha$  та/або IL-12, у якому сполука є сполукою формули



де  
її N-оксидом, фармацевтично прийнятною адитивною сіллю, четвертинним аміном та стереохімічно ізомерною формою,

де  
Z позначає галоїд; C<sub>1-6</sub>-алкіл; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбоніл; амінокарбоніл; C<sub>1-6</sub>-алкіл, заміщений гідроксильною групою, карбоксилем, ціаногрупою, аміногрупою, аміногрупою, заміщеною піперидинілом, аміногрупою, заміщеною C<sub>1-4</sub>-алкілом, заміщеним піперидинілом, моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупою, амінокарбонілом, моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілом, C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілом, C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупою, піперидинілом, піперазинілом, морфолінілом чи тіоморфолінілом; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкіл; ціаногрупу; аміногрупу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбоніл; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбоніл; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупу; аміно-S(=O)<sub>2</sub>-; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміно-S(=O)<sub>2</sub>; чи -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>;

R<sup>x</sup> позначає гідроген, C<sub>1-6</sub>-алкіл, ціаногрупу, нітрогрупу чи -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>;

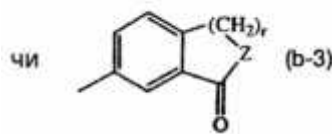
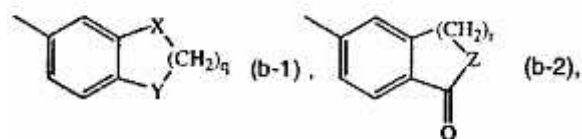
R<sup>y</sup> позначає гідроген, C<sub>1-6</sub>-алкіл, C<sub>2-6</sub>-алкеніл чи C<sub>2-6</sub>-алкініл;

R<sup>z</sup> позначає гідроген чи C<sub>1-6</sub>-алкіл;

Q позначає C<sub>3-6</sub>-циклоалкіл, феніл, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, індазоліл чи імідазопіридил, причому кожне з вказаних кілець необов'язково має до трьох замісників, кожний з яких незалежно вибирають з галоїду; гідроксильної групи; ціаногрупи; карбоксилу; азидогрупи; аміногрупи; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбоніламіногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>2-6</sub>-алкенілу; C<sub>2-6</sub>-алкінілу; C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного гідроксильною групою, C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою або моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупою; C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; арил-C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; арилоксигрупи; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілу; Het; C<sub>1-4</sub>-алкіл-S(=O)<sub>n</sub>- чи R<sup>1</sup>NH-S(=O)<sub>n</sub>;

або

Q позначає радикал формули



де X та Y кожний незалежно позначають O, NR<sup>3</sup>, CH<sub>2</sub> чи S, i

R<sup>3</sup> позначає гідроген чи C<sub>1-4</sub>-алкіл;

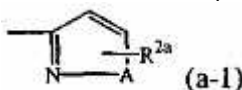
q позначає ціле число від 1 до 4;

Z позначає O чи NR<sup>4</sup>, де R<sup>4</sup> позначає гідроген чи C<sub>1-4</sub>-алкіл;

r позначає ціле число від 1 до 3;

n позначає ціле число, яке дорівнює 1 чи 2;

R<sup>1</sup> позначає гідроген або радикал формули



де A позначає O, S чи бівалентний радикал формули -CR<sup>2a</sup>=N-, де CR<sup>2a</sup> приєднаний до N формули (a-1); i

R<sup>2a</sup> позначає гідроген, C<sub>1-6</sub>-алкіл чи C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупу;

L позначає феніл, який необов'язково має до 4 замісників, кожний з яких незалежно вибирають з галоїду; гідроксильної групи; меркаптогрупи; аміногрупи; ціаногрупи; карбоксилу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілу; заміщеного гідроксильною групою, C<sub>1-4</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою або моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміногрупою; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупи; амінокарбонілу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкіл-C(=O)-NH-; C<sub>1-6</sub>-алкілокси-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміно-C(=O)-NH-; Het-NH-; -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>; або

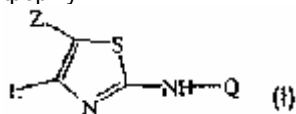
L позначає моноциклічний 5- чи 6-членний частково насичений чи ароматичний гетероцикл або біциклічний частково насичений чи ароматичний гетероцикл, у якому кожна з вказаних кільцевих систем може необов'язково мати до 3 замісників, причому кожний замісник незалежно вибирають з галоїду; гідроксильної групи; меркаптогрупи; аміногрупи; ціаногрупи; карбоксилу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного гідроксильною групою, C<sub>1-4</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою або моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміногрупою; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкіл; C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупи; амінокарбонілу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкіл-C(=O)-NH-; C<sub>1-6</sub>-алкілокси-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміно-C(=O)-NH-; Het-NH- чи -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>;

Het позначає моноциклічний 5- чи 6-членний частково насичений чи ароматичний гетероцикл або біциклічний частково насичений чи ароматичний гетероцикл, у якому кожна з вказаних кільцевих систем може необов'язково мати до 3 замісників, причому кожний замісник незалежно вибирають з галоїду; гідроксильної групи; аміногрупи; ціаногрупи; карбоксилу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілу,

заміщеного гідроксильною групою, C<sub>1-4</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою або моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміногрупою; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупи; амінокарбонілу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкіл-C(=O)-NH-; C<sub>1-6</sub>-алкілокси-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH- або моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміно-C(=O)-NH-;

арил позначає феніл, який необов'язково має до п'яти замісників, кожний з яких незалежно вибирають з галоїду, гідроксильної групи, C<sub>1-6</sub>-алкілу, полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи, C<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи, ціаногрупи, нітрогрупи, аміногрупи або моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи.

Даний винахід також стосується сполуки формули



її N-оксиду, фармацевтично прийнятної адитивної солі, четвертинного аміну та стереохімічно ізомерної форми,

у якій

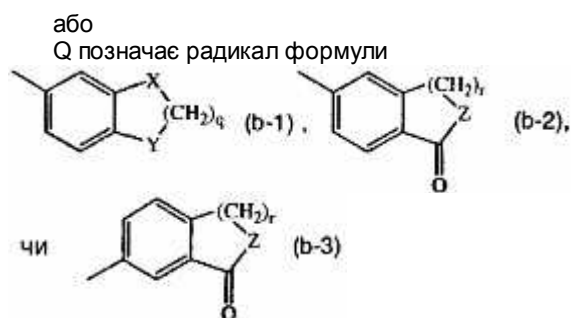
Z позначає галоїд; C<sub>1-6</sub>-алкіл; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбоніл; амінокарбоніл; C<sub>1-6</sub>-алкіл, заміщений гідроксильною групою, карбоксилем, ціаногрупою, аміногрупою, аміногрупою, заміщеною піперидинілом, аміногрупою, заміщеною C<sub>1-4</sub>-алкілом, заміщеним піперидинілом, моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупою, амінокарбонілом, моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілом, C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілом, C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупою, піперидинілом, піперазинілом, морфолінілом чи тіоморфолінілом; полігалоїд-C<sub>1-4</sub>-алкіл; ціаногрупу; аміногрупу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбоніл; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбоніл; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупу; аміно-S(=O)<sub>2</sub>-; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміно-S(=O)<sub>2</sub> чи -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>;

R<sup>x</sup> позначає гідроген, C<sub>1-6</sub>-алкіл, ціаногрупу, нітрогрупу чи -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>;

R<sup>y</sup> позначає гідроген, C<sub>1-6</sub>-алкіл, C<sub>2-6</sub>-алкеніл чи C<sub>2-6</sub>-алкініл;

R<sup>z</sup> позначає гідроген чи C<sub>1-6</sub>-алкіл;

Q позначає C<sub>3-6</sub>-циклоалкіл, феніл, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, індазоліл чи імідазопіридил, причому кожне з вказаних кілець необов'язково має до трьох замісників, кожний з яких незалежно вибирають з галоїду; гідроксильної групи; ціаногрупи; карбоксилу; азидогрупи; аміногрупи; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбоніламіногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>2-6</sub>-алкенілу; C<sub>2-6</sub>-алкінілу; C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного гідроксильною групою, C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою або моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміногрупою; C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; арил-C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; арилоксигрупи; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілу; Het; C<sub>1-4</sub>-алкіл-S(=O)<sub>n</sub>- чи R<sup>1</sup>NH-S(=O)<sub>n</sub>-;



де X та Y кожний незалежно позначають O, NR<sup>3</sup>, CH<sub>2</sub> чи S, i

R<sup>3</sup> позначає гідроген чи C<sub>1-4</sub>-алкіл;

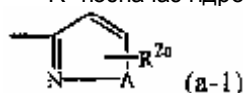
q позначає ціле число від 1 до 4;

Z позначає O чи NR<sup>4</sup>, де R<sup>4</sup> позначає гідроген чи C<sub>1-4</sub>-алкіл;

r позначає ціле число від 1 до 3;

n позначає ціле число, яке дорівнює 1 чи 2;

R<sup>1</sup> позначає гідроген або радикал формули



де A позначає O, S чи бівалентний радикал формули -CR<sup>2a</sup>=N-, де CR<sup>2a</sup> приєднаний до N формули (a-1); i

R<sup>2a</sup> позначає гідроген, C<sub>1-6</sub>-алкіл чи C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупу;

L позначає 3-галоїдфеніл чи 3-ціанофеніл, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2 чи 3 замісниками, кожний з яких незалежно вибирають з галоїду; гідроксильної групи; меркаптогрупи; аміногрупи; ціаногрупи; карбоксилу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного гідроксильною групою, C<sub>1-4</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою або моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміногрупою; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупи; амінокарбонілу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкіл-C(=O)-NH-; C<sub>1-6</sub>-алкілокси-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміно-C(=O)-NH-; Het-NH-; -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>; або

L позначає моноциклічний 5- чи 6-членний частково насичений чи ароматичний гетероцикл або біциклічний частково насичений чи ароматичний гетероцикл, у якому кожна з вказаних кільцевих систем може необов'язково мати до 3 замісників, причому кожний замісник незалежно вибирають з галоїду; гідроксильної групи; меркаптогрупи; аміногрупи; ціаногрупи; карбоксилу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного гідроксильною групою, C<sub>1-4</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою або моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміногрупою; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупи; амінокарбонілу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкіл-C(=O)-NH-; C<sub>1-6</sub>-алкілокси-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміно-C(=O)-NH-; Het-NH- чи -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>;

Het позначає моноциклічний 5- чи 6-членний частково насичений чи ароматичний гетероцикл або біциклічний частково насичений чи



ароматичний гетероцикл, у якому кожна з вказаних кільцевих систем може необов'язково мати до 3 замісників, причому кожний замісник незалежно вибирають з галоїду; гідроксильної групи; аміногрупи; ціаногрупи; карбоксилу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного гідроксильною групою, C<sub>1-4</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою або моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміногрупою; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупи; амінокарбонілу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкіл-C(=O)-NH-; C<sub>1-6</sub>-алкілокси-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH- або моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміно-C(=O)-NH-;

арил позначає феніл, який необов'язково має до п'яти замісників, кожний з яких незалежно вибирають з галоїду, гідроксильної групи, C<sub>1-6</sub>-алкілу, полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи, C<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи, ціаногрупи, нітрогрупи, аміногрупи або моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи;

за умови, що сполука не може бути 1,2-дигідро-5-[2-[(4-метоксифеніл)аміно]-5-метил-4-тіазоліл]-6-метил-2-оксо-3-піридинкарбонітрилом, і

за умови, що коли біциклічний ароматичний гетероцикл у визначенні L позначає імідазопіридил, то вказаний імідазопіридил є незаміщеним.

У тому значенні, що використовувалося вище чи буде використовуватися далі, C<sub>1-4</sub>-алкіл як група чи частина групи визначає насичені вуглеводневі радикали з лінійним чи розгалуженим ланцюгом, що містять від 1 до 4 атомів карбону, такі як метил, етил, пропіл, 1-метилетил, бутіл; C<sub>1-6</sub>-алкіл як група чи частина групи визначає насичені вуглеводневі радикали з лінійним чи розгалуженим ланцюгом, що містять від 1 до 6 атомів карбону, такі як групи, визначені для C<sub>1-4</sub>-алкілу, та пентил, гексил, 2-метилбутіл і т.п.; C<sub>2-6</sub>-алкенил як група чи частина групи визначає вуглеводневі радикали з лінійним чи розгалуженим ланцюгом, що містять від 2 до 6 атомів карбону і мають 1 подвійний зв'язок, такі як етеніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл, гексеніл, 3-метилбутеніл і т.п.; C<sub>2-6</sub>-алкініл як група чи частина групи визначає вуглеводневі радикали з лінійним чи розгалуженим ланцюгом, що містять від 2 до 6 атомів карбону та мають 1 потрійний зв'язок, такі як етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл, гексиніл, 3-метилбутиніл і т.п.; C<sub>3-6</sub>-циклоалкіл є родовою назвою циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу та циклогексилу; моноциклічний чи біциклічний частково насичений гетероцикл позначає кільцеву систему, що складається з 1 чи 2 кілець і включає щонайменше один гетероатом, вибраний з O, N чи S, і щонайменше один подвійний зв'язок, за умови, що кільцева система не є ароматичною системою; моноциклічний чи біциклічний ароматичний гетероцикл позначає ароматичну кільцеву систему, що складається з 1 чи 2 кілець та включає щонайменше один гетероатом, вибраний з O, N чи S; термін "ароматичний" є добре відомим фахівцям і позначає циклічно кон'юговані системи з 4n+2 електронами, тобто, з 6, 10, 14 і т.д., π-електронами (правило Гюкеля).

Радикал L чи Q, як описано вище для сполуки формули (I) чи (I'), може бути приєднаний до решти молекули формули (I) чи (I') через будь-який кільцевий атом карбону чи гетероатом, у залежності від обставин. Наприклад, якщо Q позначає піридил, то це може бути 2-піридил, 3-піридил чи 4-піридил.

Лінії, проведені усередину кільцевих систем, вказують, що зв'язок може бути приєднаний до будь-якого придатного атома кільця. Якщо кільцева система є біциклічною кільцевою системою, то зв'язок може бути приєднаний до будь-якого придатного кільцевого атома будь-якого з двох кілець.

У тому значенні, що використовувалося вище, фрагмент (=O) утворює карбонільну групу, якщо він приєднаний до атома карбону, сульфоксидну групу, якщо він приєднаний до атома сульфуру, і сульфонільну групу, якщо два вказаних фрагмента приєднані до атома сульфуру.

Термін галоїд є родовою назвою флюору, хлору, бромов та йоду. У тому значенні, що використовувалося вище і буде використовуватися далі, полігалоїд-C<sub>1-4</sub>-алкіл чи полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкіл як група чи частина групи визначається як моно- чи полігалоїдзаміщений C<sub>1-4</sub>-алкіл чи C<sub>1-6</sub>-алкіл, зокрема, метил з одним чи кількома атомами флюору, наприклад, дифлюорметил чи трифлюорметил, 1,1-дифлюоретил і т.п. У тому випадку, коли до алкільної групи у визначенні полігалоїд-C<sub>1-4</sub>-алкілу чи полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу приєднано кілька атомів галогену, вони можуть бути однаковими чи різними.

Якщо будь-яка змінна зустрічається більше одного разу у будь-якому заміснику, то кожне її визначення є незалежним.

Слід розуміти, що деякі сполуки формули (I) чи (I') та їхні N-оксиди, адитивні солі, четвертинні аміни та стереохімічно ізомерні форми можуть містити один чи кілька хіральних центрів та існувати у стереохімічно ізомерних формах.

Термін "стереохімічно ізомерні форми" у тому значенні, що використовувалося вище чи буде використовуватися далі, визначає усі можливі стереоізомерні форми, які можуть мати сполуки формули (I) чи (I') та їхні N-оксиди, адитивні солі, четвертинні аміни чи фізіологічні функціональні похідні. Якщо не згадується чи вказується інше, хімічне визначення сполуки позначає суміш усіх можливих стереохімічно ізомерних форм, причому вказані суміші містять усі діастереомери та енантіомери базової молекулярної структури, а також кожен з індивідуальних ізомерних форм сполуки формули (I) чи (I') та її N-оксидів, солей, сольватів, четвертинних амінів у по суті вільному стані, тобто, асоційованими з менш ніж 10%, краще, менш ніж 5%, зокрема, менш ніж 2%, і найкраще, менш ніж 1%, інших ізомерів. Стереохімічно ізомерні форми сполук формули (I) чи (I') безсумнівно мають бути включені до обсягу даного винаходу.

Для терапевтичного використання, солями сполук формули (I) чи (I') є такі, у яких протион є фармацевтично прийнятним. Однак, солі кислот та основ, які не є фармацевтично прийнятними,

також можуть знайти застосування, наприклад, при одержанні чи очищенні фармацевтично прийнятної сполуки. Всі солі, будь то фармацевтично прийнятні чи ні, включені до обсягу даного винаходу.

Фармацевтично прийнятні адитивні солі кислот та основ, у тому значенні, що використовувалося вище чи буде використовуватися далі, мають включати терапевтично активні нетоксичні сольові форми приєднання кислот та основ, що можуть бути утворені сполуками формули (I) чи (I'). Фармацевтично прийнятні адитивні солі кислот можуть бути зручно одержані шляхом обробки основної форми такою відповідною кислотою. Відповідні кислоти включають, наприклад, неорганічні кислоти, такі як галоїдводневі кислоти, наприклад, хлористоводнева чи бромистоводнева кислота, сірчана, азотна, фосфорна і т.п. кислоти; або органічні кислоти, такі як, наприклад, оцтова, пропіонова, оксіоцтова, молочна, піровиноградна, щавлева (тобто, етандіова), малінова, бурштинова (тобто, бутандіова кислота), малінова, фумарова, яблучна, винна, лимонна, метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова, п-толуолсульфонова, цикламова, саліцилова, п-аміносаліцилова, памоева і т.п. кислоти.

Навпаки, вказані сольові форми можуть бути перетворені шляхом обробки відповідною основою на вільну основну форму.

Сполуки формули (I) чи (I'), що містять кислотний протон, можуть бути також перетворені на їхні нетоксичні форми солей приєднання металу чи аміну шляхом обробки відповідними органічними та неорганічними основами. Відповідні основні сольові форми включають, наприклад, амонієві солі, солі лужних та лужноземельних металів, наприклад, літєві, натрієві, калієві, магнієві, кальцієві солі і т.п., солі з органічними основами, наприклад, первинними, вторинними та третинними аліфатичними та ароматичними амінами, такими як метиламін, етиламін, пропіламін, ізопропіламін, чотири ізомери бутиламіну, диметиламін, діетиламін, діетаноламін, дипропіламін, діізопропіламін, ди-н-бутиламін, піролідін, піперидин, морфолін, триметиламін, триетиламін, трипропіламін, хінуклідін, піридин, хінолін та ізохінолін; бензатин, N-метил-D-глюкамін, солі гідрабітаміну і солі амінокислот, таких як, наприклад, аргінін, лізин і т.п.

Навпаки, сольова форма може бути перетворена шляхом обробки кислотою на вільну кислотну форму.

Термін "адитивна сіль", у тому значенні, що використовується вище, включає також сольвати, що можуть бути утворені сполуками формули (I) чи (I'), а також їхніми солями. Такими сольватами є, наприклад, гідрати, алкоголяти і т.п.

Термін "четвертинний амін", у тому значенні, що використовується вище, визначає четвертинні амонієві солі, що можуть бути утворені сполуками формули (I) чи (I') шляхом проведення реакції між основним атомом нітрогену сполуки формули (I)

чи (I') та відповідним кватернізуючим агентом, таким як, наприклад, необов'язково заміщений алкілгалогід, арилгалогід чи арилалкілгалогід, наприклад, метилйодид чи бензилйодид. Можуть бути також використані інші реагенти з придатними відхідними групами, такі як алкілтрифлюорметансульфонати, алкілметансульфонати та алкіл-п-толуолсульфонати. Четвертинний амін має позитивно заряджений атом нітрогену. Фармацевтично прийнятні протиіони включають, наприклад, хлор, бром, йод, трифлюорацетат та ацетат. Форма з бажаним протиіоном може бути одержана за допомогою колонок з іонообмінними смолами.

N-оксидні форми сполук за даним винаходом мають включати сполуки формули (I), у яких один чи кілька третинних атомів нітрогену є окисленими до так званого N-оксиду.

Деякі сполуки формули (I) чи (I') можуть також існувати у таутомерній формі. Хоч такі форми не визначені явно у наведеній вище формулі, слід вважати, що вони входять до обсягу даного винаходу.

Конкретними прикладами моноциклічних чи біциклічних частково насичених гетероциклів є піролініл, імідазолініл, піразолініл, 2,3-дигідробензофураніл, 1,3-бензодіоксоліл, 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксиніл, індолініл і т.п.

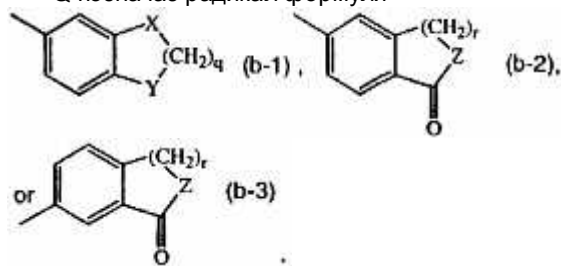
Конкретними прикладами моноциклічних чи біциклічних ароматичних гетероциклів є азетил, оксетиліденіл, піроліл, фурил, тієніл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піразоліл, триазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, тетразоліл, піридил, піримідиніл, піразиніл, придазиніл, триазиніл, піраніл, бензофурил, ізобензофурил, бензотієніл, ізобензотієніл, індолізиніл, індоліл, ізоіндоліл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, індазоліл, бензізоксазоліл, бензізотіазоліл, бензопіразоліл, бензоксадіазоліл, бензотіадіазоліл, бензотриазоліл, пуриніл, хінолініл, ізохінолініл, цинолініл, хінолізиніл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл, нафтиридиніл, птеридиніл, бензопіраніл, піролопіридил, тієнопіридил, фуропіридил, ізотіазолопіридил, тіазолопіридил, ізоксазолопіридил, оксазолопіридил, піразолопіридил, імідазопіридил, піролопіразиніл, тієнопіразиніл, фуропіразиніл, ізотіазолопіразиніл, тіазолопіразиніл, ізоксазолопіразиніл, оксазолопіразиніл, піразолопіразиніл, імідазопіразиніл, піролопіримідиніл, тієнопіримідиніл, фуропіримідиніл, ізотіазолопіримідиніл, тіазолопіримідиніл, ізоксазолопіримідиніл, оксазолопіримідиніл, піразолопіримідиніл, імідазопіримідиніл, піролопіридазиніл, тієнопіридазиніл, ізотіазолопіридазиніл, ізоксазолопіридазиніл, піразолопіридазиніл, імідазопіридазиніл, оксазолопіридазиніл, тіадіазолопіридил, триазолопіридил, оксадіазолопіразиніл, тіадіазолопіразиніл, триазолопіразиніл, оксадіазолопіримідиніл, триазолопіримідиніл,

оксадіазолопіридазиніл, тіадіазолопіридазиніл,  
 триазолопіридазиніл, імідазооксазоліл,  
 імідазотіазоліл, імідазоімідазоліл,  
 ізоксазолотриазиніл, ізотіазолотриазиніл,  
 піразолотриазиніл, оксазолотриазиніл,  
 тіазолотриазиніл, імідазотриазиніл,  
 оксадіазолотриазиніл, тіадіазолотриазиніл,  
 триазолотриазиніл.

Цікавий варіант втілення даного винаходу стосується використання таких сполук формули (I) чи (I'), у яких Q позначає C<sub>3-6</sub>-циклоалкіл, феніл, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, індазоліл чи імідазопіридил, причому кожне з вказаних кілець необов'язково має до трьох замісників, кожний з яких незалежно вибраний з галоїду; гідроксильної групи; ціаногрупи; карбоксилу; азидогрупи; аміногрупи; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбоніламіногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>2-6</sub>-алкенілу; C<sub>2-6</sub>-алкінілу; C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного гідроксильною групою, C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою, моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміногрупою; C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; арил-C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; арилоксигрупи; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілу; C<sub>1-4</sub>-алкіл-S(=O)<sub>n</sub>- чи R<sup>1</sup>NH-S(=O)<sub>n</sub>;

або

Q позначає радикал формули



де Z позначає галоїд; C<sub>1-6</sub>-алкіл; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбоніл; амінокарбоніл; C<sub>1-6</sub>-алкіл, заміщений гідроксильною групою, карбоксилем, ціаногрупою, аміногрупою, моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупою, амінокарбонілом, моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілом, C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілом, C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупою, піперидинілом, піперазинілом, морфолінілом чи тіоморфолінілом; полігалоїд-C<sub>1-4</sub>-алкіл; ціаногрупу; аміногрупу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбоніл; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбоніл; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупу; аміно-S(=O)<sub>2</sub>-; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміно-S(=O)<sub>2</sub> чи -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>.

Інший цікавий варіант втілення даного винаходу стосується тих сполук формули (I') чи (I), у яких Q позначає C<sub>3-6</sub>-циклоалкіл, феніл, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, індазоліл чи імідазопіридил, причому кожне з вказаних кілець необов'язково має до трьох замісників, кожний з яких незалежно вибирають з галоїду; гідроксильної групи; ціаногрупи; карбоксилу; азидогрупи; аміногрупи; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбоніламіногрупи;

C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>2-6</sub>-алкенілу; C<sub>2-6</sub>-алкінілу; C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного гідроксильною групою, C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою, моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміногрупою; C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; арил-C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; арилоксигрупи; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілу; Het чи C<sub>1-4</sub>-алкіл-S(=O)<sub>n</sub>-, або

у яких Q позначає C<sub>3-6</sub>-циклоалкіл, феніл, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, індазоліл чи імідазопіридил, причому кожне з вказаних кілець необов'язково має до трьох замісників, кожний з яких незалежно вибирають з галоїду; гідроксильної групи; ціаногрупи; карбоксилу; азидогрупи; аміногрупи; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи;

C<sub>1-6</sub>-алкілкарбоніламіногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>2-6</sub>-алкенілу; C<sub>2-6</sub>-алкінілу; C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного гідроксильною групою, C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою, моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміногрупою; C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; арил-C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; арилоксигрупи; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілу чи C<sub>1-4</sub>-алкіл-S(=O)<sub>n</sub>-.

Також цікавий варіант втілення даного винаходу стосується таких сполук формули (I) чи (I'), до яких застосовне одне чи, якщо можливо, кілька з таких обмежень:

а) L позначає 3-галоїдфеніл чи 3-ціанофеніл, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2 чи 3 замісниками, кожний з яких незалежно вибирають з галоїду; гідроксильної групи; меркаптогрупи; аміногрупи; ціаногрупи; карбоксилу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного гідроксильною групою, C<sub>1-4</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою або моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміногрупою; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупи; амінокарбонілу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкіл-C(=O)-NH-; C<sub>1-6</sub>-алкілокси-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміно-C(=O)-NH-; Het-NH-; -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>; зокрема, L позначає 3-галоїдфеніл чи 3-ціанофеніл; або

L позначає моноциклічний 5- чи 6-членний частково насичений чи ароматичний гетероцикл або біциклічний частково насичений чи ароматичний гетероцикл, у якому кожна з вказаних кільцевих систем може необов'язково мати до 3 замісників, причому кожний замісник незалежно вибирають з галоїду; гідроксильної групи; меркаптогрупи; аміногрупи; ціаногрупи; карбоксилу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного гідроксильною групою, C<sub>1-4</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою або моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміногрупою; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупи; амінокарбонілу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкіл-C(=O)-NH-; C<sub>1-6</sub>-алкілокси-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; моно- чи

ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміно-C(=O)-NH-; Het-NH- чи -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>;

b) L позначає моноциклічний 5- чи 6-членний частково насичений чи ароматичний гетероцикл або біциклічний частково насичений чи ароматичний гетероцикл, у якому кожна з вказаних кільцевих систем може необов'язково мати до 3 замісників, причому кожен замісник незалежно вибирають з галоїду; гідроксильної групи; меркаптогрупи; аміногрупи; ціаногрупи; карбоксилу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного гідроксильною групою, C<sub>1-4</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою або моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміногрупою; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупи; амінокарбонілу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкіл-C(=O)-NH-; C<sub>1-6</sub>-алкілокси-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміно-C(=O)-NH-, Het-NH- чи -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>;

c) Q позначає феніл, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, індазоліл чи імідазопіридил, причому кожне з вказаних кілець необов'язково має до трьох замісників, кожен з яких незалежно вибирають з галоїду; гідроксильної групи; ціаногрупи; карбоксилу; азидогрупи; аміногрупи; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбоніламіногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>2-6</sub>-алкенілу; C<sub>2-6</sub>-алкінілу; C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного гідроксильною групою, C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою або моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміногрупою; C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; арил-C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; арилоксигрупи; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілу; Het чи C<sub>1-4</sub>-алкіл-S(=O)<sub>n</sub>;

d) Z позначає галоїд; C<sub>1-6</sub>-алкіл; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; амінокарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкіл, заміщений гідроксильною групою, ціаногрупою, аміногрупою, аміногрупою, заміщеною піперидинілом, аміногрупою, заміщеною C<sub>1-4</sub>-алкілом, заміщеним піперидинілом, моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупою, амінокарбонілом, моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілом, C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупою, піперидинілом, піперазинілом, морфолінілом чи тіоморфолінілом; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкіл; ціаногрупу; аміногрупу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупу; аміно-S(=O)<sub>2</sub>; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміно-S(=O)<sub>2</sub> чи -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>.

Інший конкретний варіант втілення даного винаходу стосується тих сполук формули (I) чи (I'), до яких застосовне одне з таких обмежень:

a) L позначає біциклічний частково насичений чи ароматичний гетероцикл, який не є 3,4-дигідробензоксазин-3-оном, де кожна з вказаних кільцевих систем може, необов'язково, мати до 3 замісників, причому кожен замісник незалежно вибирають з галоїду; гідроксильної групи; меркаптогрупи; аміногрупи; ціаногрупи; карбоксилу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи;

C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного гідроксильною групою, C<sub>1-4</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою або моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміногрупою; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупи; амінокарбонілу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкіл-C(=O)-NH-; C<sub>1-6</sub>-алкілокси-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміно-C(=O)-NH- чи Het-NH-;

b) L позначає біциклічний ароматичний гетероцикл, у якому кожна з вказаних кільцевих систем може необов'язково мати до 3 замісників, причому кожен замісник незалежно вибирають з галоїду; гідроксильної групи; меркаптогрупи; аміногрупи; ціаногрупи; карбоксилу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного гідроксильною групою, C<sub>1-4</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою або моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміногрупою; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупи; амінокарбонілу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкіл-C(=O)-NH-; C<sub>1-6</sub>-алкілокси-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміно-C(=O)-NH- чи Het-NH-;

c) L позначає 6-членний частково насичений чи ароматичний гетероцикл, який необов'язково має до 3 замісників, причому кожен замісник незалежно вибирають з галоїду; гідроксильної групи; меркаптогрупи; аміногрупи; ціаногрупи; карбоксилу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного гідроксильною групою, C<sub>1-4</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою або моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміногрупою; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупи; амінокарбонілу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкіл-C(=O)-NH-; C<sub>1-6</sub>-алкілокси-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміно-C(=O)-NH- чи Het-NH-;

d) L позначає 6-членний ароматичний гетероцикл, який необов'язково має до 3 замісників, причому кожен замісник незалежно вибирають з галоїду; гідроксильної групи; меркаптогрупи; аміногрупи; ціаногрупи; карбоксилу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного гідроксильною групою, C<sub>1-4</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою або моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміногрупою; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупи; амінокарбонілу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкіл-C(=O)-NH-; C<sub>1-6</sub>-алкілокси-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміно-C(=O)-NH- чи Het-NH-;

e) L позначає 5-членний частково насичений чи ароматичний гетероцикл, який необов'язково має до 3 замісників, причому кожен замісник незалежно вибирають з галоїду; гідроксильної групи; меркаптогрупи; аміногрупи; ціаногрупи; карбоксилу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного гідроксильною групою, C<sub>1-4</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою або моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміногрупою; полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу; C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; C<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи;

$C_{1-6}$ -алкілоксикарбонілу;  $C_{1-6}$ -алкілкарбонілоксигрупи; амінокарбонілу; моно- чи ді-( $C_{1-6}$ -алкіл)амінокарбонілу;  $C_{1-6}$ -алкіл- $C(=O)$ -NH-;  $C_{1-6}$ -алкілокси- $C(=O)$ -NH-;  $H_2N$ - $C(=O)$ -NH-; моно- чи ді-( $C_{1-4}$ -алкіл)аміно- $C(=O)$ -NH- чи Het-NH-;

f) L позначає 5-членний ароматичний гетероцикл, який необов'язково має до 3 замісників, причому кожний замісник незалежно вибирають з галоїду; гідроксильної групи; меркаптогрупи; аміногрупи; ціаногрупи; карбоксилу; моно- чи ді-( $C_{1-6}$ -алкіл)аміногрупи;  $C_{1-6}$ -алкілу;  $C_{1-6}$ -алкілу, заміщеного гідроксильною групою,  $C_{1-4}$ -алкілоксигрупою, аміногрупою або моно- чи ді-( $C_{1-4}$ -алкіл)аміногрупою; полігалоїд- $C_{1-6}$ -алкілу;  $C_{1-6}$ -алкілоксигрупи;  $C_{1-6}$ -алкілтіогрупи;  $C_{1-6}$ -алкілоксикарбонілу;  $C_{1-6}$ -алкілкарбонілоксигрупи; амінокарбонілу; моно- чи ді-( $C_{1-6}$ -алкіл)амінокарбонілу;  $C_{1-6}$ -алкіл- $C(=O)$ -NH-;  $C_{1-6}$ -алкілокси- $C(=O)$ -NH-;  $H_2N$ - $C(=O)$ -NH-; моно- чи ді-( $C_{1-4}$ -алкіл)аміно- $C(=O)$ -NH- чи Het-NH-.

Також цікавий варіант втілення даного винаходу стосується тих сполук формули (I) чи (I'), у яких L позначає необов'язково заміщений піридил, зокрема, необов'язково заміщений 3-піридил, ще конкретніше, незаміщений 3-піридил.

Інший варіант втілення даного винаходу стосується тих сполук формули (I) чи (I'), у яких Z позначає галоїд;  $C_{1-6}$ -алкіл;  $C_{1-6}$ -алкілкарбоніл; амінокарбоніл;  $C_{1-6}$ -алкіл, заміщений гідроксильною групою, ціаногрупою, аміногрупою, аміногрупою, заміщеною піперидинілом, аміногрупою, заміщеною  $C_{1-4}$ -алкілом, заміщений піперидинілом, моно- чи ді-( $C_{1-6}$ -алкіл)аміногрупою, амінокарбонілом, моно- чи ді-( $C_{1-6}$ -алкіл)амінокарбонілом,  $C_{1-6}$ -алкілоксикарбонілом,  $C_{1-6}$ -алкілоксигрупою, піперидинілом, піперазинілом, морфолінілом чи тіоморфолінілом; полігалоїд- $C_{1-4}$ -алкіл; ціаногрупу; аміногрупу; моно- чи ді-( $C_{1-6}$ -алкіл)амінокарбоніл;  $C_{1-6}$ -алкілоксикарбоніл;  $C_{1-6}$ -алкілкарбонілоксигрупу; аміно- $S(=O)_2$ -; моно- чи ді-( $C_{1-6}$ -алкіл)аміно- $S(=O)_2$ ; чи  $-C(=N-R^X)NR^YR^Z$ .

Інший варіант втілення даного винаходу стосується тих сполук формули (I) чи (I'), у яких Z позначає галоїд, зокрема, флюор;  $C_{1-6}$ -алкіл, зокрема, метил;  $C_{1-6}$ -алкіл, заміщений аміногрупою, зокрема,  $-CH_2-NH_2$ ;  $C_{1-6}$ -алкіл, заміщений гідроксильною групою, зокрема,  $-CH(OH)CH_3$ ,  $C_{1-6}$ -алкіл, заміщений аміногрупою, яка є заміщеною піперидинілом, зокрема, 4-піперидиніламінометил;  $C_{1-6}$ -алкіл, заміщений аміногрупою, яка є заміщеною  $C_{1-4}$ -алкілом, заміщенням піперидинілом, зокрема, 1-метил-4-піперидиніламінометил. Інший варіант втілення даного винаходу стосується тих сполук формули (I) чи (I'), у яких Z позначає флюор, метил чи  $-CH(OH)CH_3$ .

Інший варіант втілення даного винаходу стосується тих сполук формули (I) чи (I'), у яких Z позначає флюор, метил чи  $-CH(OH)CH_3$ , і L позначає 5- чи 6-членний частково насичений чи ароматичний гетероцикл, який необов'язково має до 3 замісників, причому кожний замісник незалежно вибирають з галоїду; гідроксильної групи; аміногрупи; ціаногрупи; карбоксилу; моно-

чи ді-( $C_{1-6}$ -алкіл)аміногрупи;  $C_{1-6}$ -алкілу;  $C_{1-6}$ -алкілу, заміщеного гідроксильною групою,  $C_{1-4}$ -алкілоксигрупою, аміногрупою або моно- чи ді-( $C_{1-4}$ -алкіл)аміногрупою; полігалоїд- $C_{1-6}$ -алкілу;  $C_{1-6}$ -алкілоксигрупи;  $C_{1-6}$ -алкілтіогрупи;  $C_{1-6}$ -алкілоксикарбонілу;  $C_{1-6}$ -алкілкарбонілоксигрупи; амінокарбонілу; моно- чи ді-( $C_{1-6}$ -алкіл)амінокарбонілу;  $C_{1-6}$ -алкіл- $C(=O)$ -NH-;  $C_{1-6}$ -алкілокси- $C(=O)$ -NH-;  $H_2N$ - $C(=O)$ -NH-; моно- чи ді-( $C_{1-4}$ -алкіл)аміно- $C(=O)$ -NH- чи Het-NH-.

Інший варіант втілення даного винаходу стосується тих сполук формули (I) чи (I'), у яких Q позначає бензотіазоліл; піридил, заміщений галоїдом чи  $C_{1-6}$ -алкілом; феніл чи феніл, заміщений одним, двома чи трьома замісниками, вибраними з галоїду,  $C_{1-6}$ -алкілу, полігалоїд- $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -алкілоксикарбонілу, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкілоксигрупи,  $C_{1-6}$ -алкілтіогрупи, 1-метил-2-імідазолілу; Z позначає галоїд; ціаногрупу;  $C_{1-6}$ -алкілкарбоніл; амінокарбоніл;  $C_{1-6}$ -алкілоксикарбоніл;  $C_{1-6}$ -алкіл;  $C_{1-6}$ -алкіл, заміщений гідроксильною групою,  $C_{1-6}$ -алкілоксигрупою, аміногрупою, моно- чи ді-( $C_{1-6}$ -алкіл)аміногрупою, піперидиніламіногрупою, 1-метил-4-піперидиніламіногрупою чи морфолінілом; L позначає піридил; піридил, заміщений аміногрупою; 3-галоїдфеніл; імідазопіридил; імідазотіазоліл; піримідиніл; фураніл.

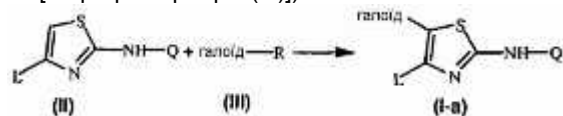
Ще інший варіант втілення даного винаходу стосується тих сполук формули (I) чи (I'), у яких Q позначає феніл, 3-трифлюорметилфеніл, 3-трифлюорметил-4-флюорфеніл, 4-трифлюорметилфеніл, 3-бромфеніл, 4-бромфеніл, 4-флюорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 3-метилфеніл, 3-гідроксифеніл, 4-гідроксифеніл, 3-метоксифеніл, 4-метоксифеніл, 3,4-диметоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл, 3-метилтіофеніл, 4-метилфеніл, 2,3-дихлорфеніл, 3-метил-4-флюорфеніл, 3-етиллоксикарбонілфеніл, 4-етиллоксикарбонілфеніл, 6-бензотіазоліл, 6-хлорпірид-2-ил, 6-метилпірид-2-ил, 5-хлорпірид-3-ил, 3-трифлюорметил-4-метоксифеніл; Z позначає бром, хлор, флюор, ацетил, амінокарбоніл, етилоксикарбоніл, морфолінілетил, морфолінілметил, ди(метил)аміноетил, ди(метил)амінометил, етиламінометил, 4-піперидиніламінометил, 1-метил-4-піперидиніламінометил,  $-CH(OH)CH_3$ , амінометил, гідроксиметил, метоксиметил, ціаногрупу, метилоксикарбоніл, метил; L позначає 2-аміно-5-піридил, 3-флюорфеніл, 3-піридил, 4-піридил, 3-імідазопіридил, імідазотіазол-5-іл, 5-піримідиніл, 5-флюорпірид-3-ил, 3-фураніл.

Також цікавий варіант втілення даного винаходу стосується тих сполук формули (I) чи (I'), у яких Q позначає феніл, 3-трифлюорметилфеніл, 3-трифлюорметил-4-флюорфеніл, 4-трифлюорметилфеніл, 3-бромфеніл, 4-бромфеніл, 4-флюорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 3-метилфеніл, 4-метоксифеніл, 3-метилтіофеніл, 4-метилфеніл, 2,3-дихлорфеніл, 3-метил-4-флюорфеніл, 3-етиллоксикарбонілфеніл, 4-етиллоксикарбонілфеніл, 6-бензотіазоліл, 2-хлорпірид-5-ил, 2-метилпірид-5-ил, 5-хлорпірид-3-ил; Z позначає флюор, 4-піперидиніламінометил,

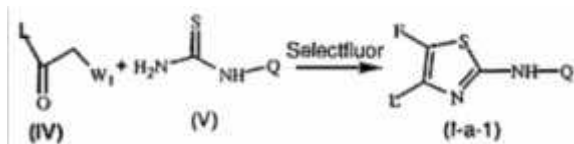
1-метил-4-піперидиніламінометил, морфолінілметил,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ , амінометил, гідроксиметил, метил; L позначає 2-аміно-5-піридил, 3-флюорфеніл, 3-піридил, 5-флюорпіриділ, 3-фураніл, імідазотіазол-5-іл.

Кращими сполуками формули (I) чи (I') є сполуки 1, 4 та 14 (див. Таблицю 1).

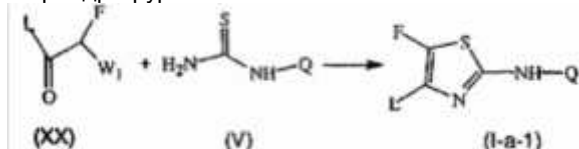
Загалом, сполуки формули (I), у якій Z позначає галоїд, представлені формулою (I-a), можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (II) з агентом введення галоїду формули галоїд-R (III), у якій R позначає залишок агента введення галоїду, у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, N,N-диметилформамід, необов'язково, у присутності придатної основи, такої як, наприклад, 2,6-лутидин. Придатними агентами введення галоїду є, наприклад, 1-хлорпіролідіндіон, 1-бромпіролідіндіон чи реагент Selectfluor<sup>®</sup> (1-(хлорметил)-4-флюор-1,4-діазонійбіцикло[2.2.2]октан, біс[тетрафлюорборат(1')]).



Сполуки формули (I), у якій Z позначає флюор, що представлені формулою (I-a-1), можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (IV), у якій  $W_1$  позначає придатну відхідну групу, таку як, наприклад, хлор, з проміжною сполукою формули (V) у присутності придатного агента введення флюору, такого як, наприклад, реагент Selectfluor<sup>®</sup>, і у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, N,N-диметилформамід чи спирт, наприклад, етанол і т.п.

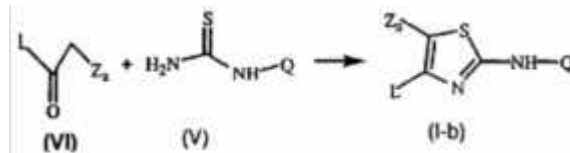


За іншим варіантом, сполуки формули (I-a-1) можуть також бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (XX) з проміжною сполукою формули (V) у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.

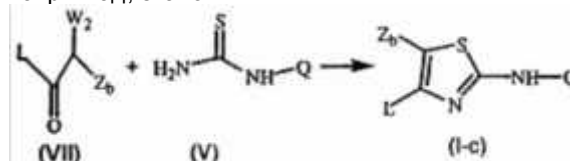


Сполуки формули (I), у якій Z позначає  $\text{C}_{1-6}$ -алкілоксикарбоніл чи  $\text{C}_{1-6}$ -алкілкарбоніл, причому вказаний Z представлений  $Z_a$ , і вказані сполуки представлені формулою (I-b), можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (VI) з проміжною сполукою формули (V) у присутності феніл-N,N,N-триметиламоній тригалоїду, наприклад, феніл-N,N,N-триметиламоній триброміду чи бензилтриметиламоній дихлорйодату і т.п., і придатного розчинника, такого як, наприклад,

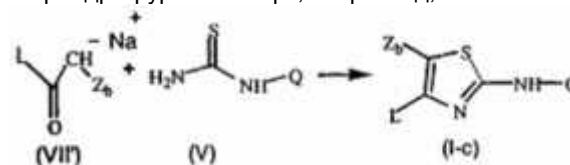
тетрагідрофуран чи спирт, наприклад, метанол, етанол і т.п.



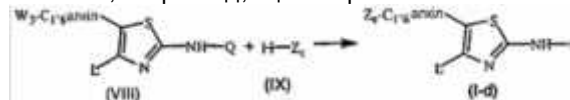
Сполуки формули (I), у якій Z позначає  $\text{C}_{1-6}$ -алкіл чи ціаногрупу, де вказаний Z представлений  $Z_b$ , і вказані сполуки представлені формулою (I-c), можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (VII), у якій  $W_2$  позначає придатну відхідну групу, таку як, наприклад, галоїд, наприклад, бром, з проміжною сполукою формули (V) у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, етанол і т.п.



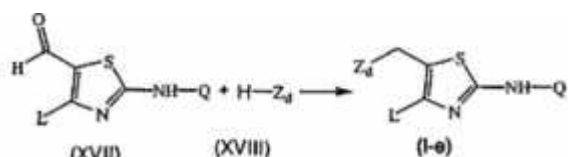
Сполуки формули (I-c) можуть бути також одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (VII') з проміжною сполукою формули (V) у присутності  $\text{Br}_2$  чи фенілтриметиламоній триброміду та придатного розчинника, такого як, наприклад, метиленхлорид, тетрагідрофуран та спирт, наприклад, етанол.



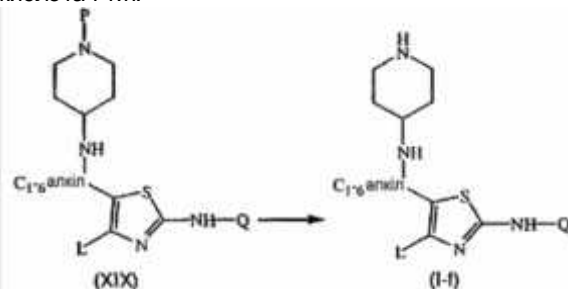
Сполуки формули (I), у якій Z позначає  $\text{C}_{1-6}$ -алкіл, заміщений аміногрупою, моно- чи ді-( $\text{C}_{1-6}$ -алкіл)аміногрупою, піперидинілом, піперазинілом, морфолінілом, тіоморфолінілом, де вказаний Z представлений  $Z_c$ - $\text{C}_{1-6}$ -алкілом, і вказані сполуки представлені формулою (I-d), можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (VIII), у якій  $W_3$  позначає придатну відхідну групу, таку як, наприклад, галоїд, наприклад, хлор, з проміжною сполукою формули (IX) у присутності придатної основи, такої як, наприклад,  $\text{NaHCO}_3$ , і придатного розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрл.



Сполуки формули (I), у якій Z позначає  $\text{CH}_2$ , заміщений піперидинілом, піперазинілом, морфолінілом чи тіоморфолінілом, де вказаний Z представлений формулою  $\text{CH}_2\text{-Z}_d$ , і вказані сполуки представлені формулою (I-e), можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (XVII) з проміжною сполукою формули (XVIII) у присутності  $\text{H}_2$ , придатного каталізатора, такого як, наприклад, Pt/C і придатного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, метанол.



Сполуки формули (I), у якій Z позначає  $C_{1-6}$ -алкіл, заміщений аміногрупою, що є заміщеною 4-піперидинілом, які представлені формулою (I-f), можуть бути одержані шляхом видалення захисної групи з проміжної сполуки формули (XIX), у якій R позначає придатну захисну групу, таку як, наприклад,  $C_{1-6}$ -алкілоксикарбоніл чи бензілоксикарбоніл, у присутності придатної кислоти, такої як, наприклад, хлористоводнева кислота і т.п.



Використання захисних груп повністю описане у книгах "Protective Groups in Organic Chemistry", ред. J.W.F.McOmie, Plenum Press (1973) і "Protective Groups in Organic Synthesis", 2<sup>nd</sup> edition, T.W.Greene & P.G.M.Wutz, Wiley Interscience (1991).

Сполуки формули (I) можуть бути перетворені одна на іншу з використанням добре відомих фахівцям реакцій перетворення функціональних груп, включаючи ті, що описані далі.

Сполуки формули (I) можуть бути перетворені на відповідні N-оксидні форми з використанням відомих фахівцям процедур перетворення трьохвалентного нітрогену на його N-оксидну форму. Вказана реакція N-оксидації може загалом бути здійснена шляхом проведення реакції вихідного матеріалу формули (I) з відповідним органічним чи неорганічним пероксидом. Відповідні неорганічні пероксиди включають, наприклад, пероксид водню, пероксиди лужних металів чи лужноземельних металів, наприклад, пероксид натрію, пероксид калію; відповідні органічні пероксиди можуть включати пероксикислоти, такі як, наприклад, пероксибензойна кислота чи галоїдзаміщена пероксибензойна кислота, наприклад, 3-хлорпероксибензойна кислота, пероксоалканові кислоти, наприклад, надоцтова кислота, алкілгідроперокси, наприклад, трет-бутилгідропероксид. Придатними розчинниками є, наприклад, вода, нижчі спирти, наприклад, етанол і т.п., вуглеводні, наприклад, толуол, кетони, наприклад, 2-бутанон, галогеновані вуглеводні, наприклад, дихлорметан, та суміші таких розчинників.

Сполуки формули (I), у якій L є заміщеним аміногрупою, можуть бути перетворені на сполуку формули (I), у якій L є заміщеним  $C_{1-6}$ -алкілкарбоніламіногрупою, за реакцією з  $C_{1-6}$ -

алкілкарбонілхлоридом у придатному розчиннику, такому як, наприклад, піридин.

Сполуки формули (I), у якій Q заміщений ціаногрупою, можуть бути перетворені на сполуку формули (I), у якій Q заміщений карбоксилем, за реакцією з придатною кислотою, такою як концентрована хлористоводнева кислота, у присутності придатного інертного щодо реакції розчинника, наприклад, води.

Сполуки формули (I), у якій L є заміщеним  $C_{1-6}$ -алкіл- $C(=O)-NH-$ , можуть бути перетворені на сполуку формули (I), у якій L є заміщеним аміногрупою, за реакцією з придатною кислотою, такою як, наприклад, бромистоводнева кислота і т.п., у присутності придатного розчинника, такого як вода.

Сполуки формули (I), у якій Z позначає ціаногрупу, можуть бути перетворені на сполуку формули (I), у якій Z позначає амінокарбоніл, шляхом проведення реакції у суміші  $H_2SO_4/H_2O$ .

Сполуки формули (I), у якій Z позначає ціаногрупу, можуть бути також перетворені на сполуку формули (I), у якій Z позначає  $-CH_2-NH_2$ , за реакцією з придатним відновним агентом, таким як, наприклад,  $H_2$ , у присутності придатного каталізатора, такого як, наприклад, нікель Ренея, і придатного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран,  $NH_3$ , спирт, наприклад,  $CH_3OH$ .

Сполуки формули (I), у якій Z позначає  $C_{1-6}$ -алкілоксикарбоніл, можуть бути перетворені на сполуку формули (I), у якій Z позначає  $-CH_2-OH$ , у присутності придатного відновного агента, такого як, наприклад,  $LiAlH_4$ , і придатного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.

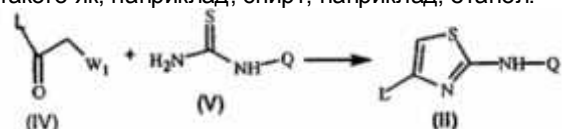
Сполуки формули (I), у якій Z позначає  $C_{1-6}$ -алкілкарбоніл, можуть бути перетворені на сполуку формули (I), у якій Z позначає  $C_{1-5}$ -алкіл- $CHOH-$ , у присутності придатного відновного агента, такого як, наприклад,  $NaBH_4$  чи  $LiAlH_4$ , і придатного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран чи діетиловий ефір.

Сполуки формули (I), у якій Z позначає  $C_{1-6}$ -алкіл, заміщений аміногрупою, можуть бути перетворені на сполуку формули (I), у якій Z позначає  $C_{1-6}$ -алкіл, заміщений аміногрупою, яка є заміщеною піперидинілом чи  $C_{1-4}$ -алкілом, заміщеним піперидинілом, за реакцією з піперидином чи  $C_{1-4}$ -алкілом, заміщеним піперидином, у присутності  $H_2$ , придатного каталізатора, такого як, наприклад, паладій на вугіллі, придатної каталітичної отрути, такої як, наприклад, розчин тіофену, і придатного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, метанол і т.п.

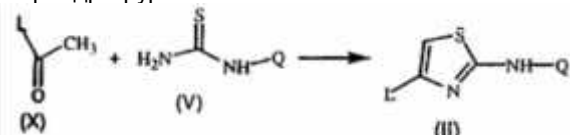
Сполуки формули (I), у якій Z позначає  $C_{1-6}$ -алкіл, заміщений аміногрупою, можуть бути також перетворені на сполуку формули (I), у якій Z позначає  $C_{1-6}$ -алкіл, заміщений диметиламіногрупою, за реакцією з параформальдегідом у присутності  $H_2$ , придатного каталізатора, такого як, наприклад, паладій на вугіллі, придатної каталітичної отрути, такої як, наприклад, розчин тіофену, і придатного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, метанол і т.п.

Далі описано кілька методів одержання проміжних сполук, згаданих у наведених вище описах способів одержання. Ряд проміжних сполук та вихідних матеріалів є комерційно доступними чи відомими сполуками, які можуть бути одержані у відповідності до звичайних процедур реакцій, загальновідомих фахівцям.

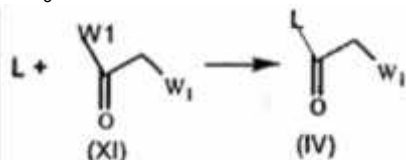
Проміжні сполуки формули (II) можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (IV) з проміжною сполукою формули (V) у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, етанол.



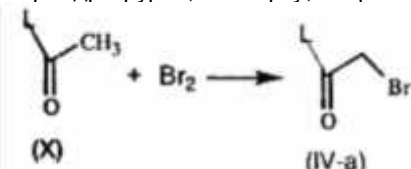
Проміжні сполуки формули (II) можуть бути також одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (X) з проміжною сполукою формули (V) у присутності феніл N,N,N-триметиламоній тригалогеніду, наприклад, феніл-N,N,N-триметиламоній триброміду, чи бензил-N,N,N-триметиламоній дихлоридату і т.п., і придатного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.



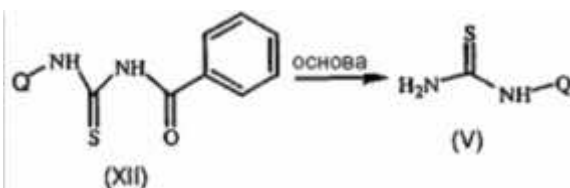
Проміжні сполуки формули (IV) можуть бути одержані шляхом проведення реакції L з проміжною сполукою формули (XI), у якій W<sub>1</sub> має вказані вище значення, у присутності C(=S)<sub>2</sub> та AlCl<sub>3</sub>.



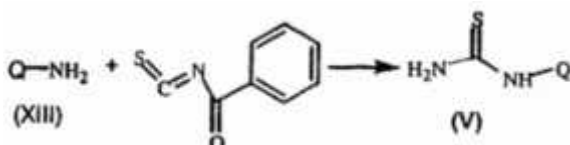
Проміжні сполуки формули (IV), у якій W<sub>1</sub> позначає бром, що представлені формулою (IV-a), можуть бути також одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (X) з N,N,N-триметилбензоламоній трибромідом у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран, та спирту, наприклад, метанолу.



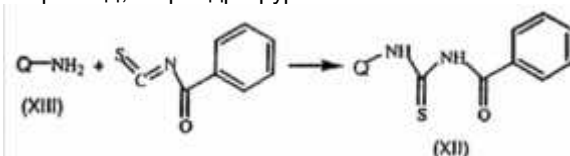
Проміжні сполуки формули (V) можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (XII) з придатною основою, такою як, наприклад, гідроксид натрію, у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, етанол.



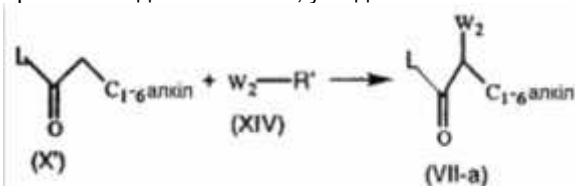
Проміжні сполуки формули (V) можуть бути також одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (XIII) з бензоїлізотіоціанатом у присутності придатної основи, такої як, наприклад, гідроксид натрію, і придатного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран, чи спирт, такий як, наприклад, етанол.



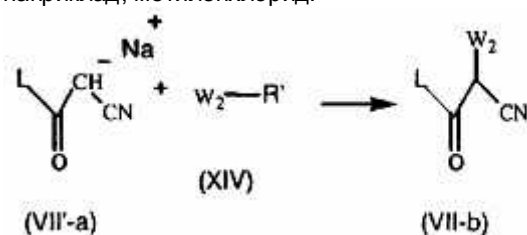
Проміжні сполуки формули (XII) можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (XIII) з бензоїлізотіоціанатом у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.



Проміжні сполуки формули (VII), у якій Z<sub>6</sub> позначає C<sub>1-6</sub>-алкіл, представлені формулою (VII-a), можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (X') з агентом введення відхідної групи формули (XIV), таким як, наприклад, Br<sub>2</sub>, де R' позначає залишок агента введення відхідної групи, у присутності придатної кислоти, такої як оцтова кислота чи бромистоводнева кислота, у воді.

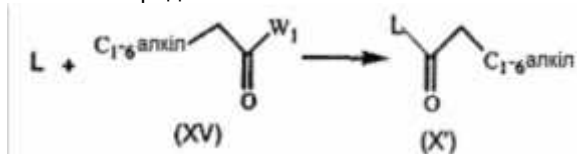


Проміжні сполуки формули (VII), у якій Z<sub>6</sub> позначає ціаногрупу, представлені формулою (VII-b), можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (VII'), у якій Z<sub>6</sub> позначає ціаногрупу, представлені формулою (VII'-a), з проміжною сполукою формули (XIV) у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, метиленхлорид.

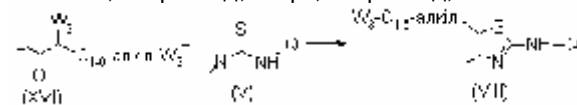




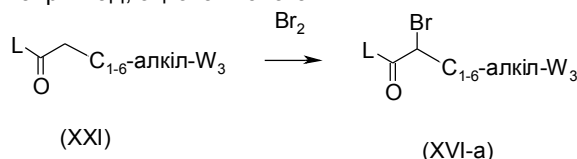
Проміжні сполуки формули (X') можуть бути одержані шляхом проведення реакції L з проміжною сполукою формули (XV), у якій W<sub>1</sub> має вказані вище значення, у присутності AlCl<sub>3</sub> та придатного розчинника, такого як, наприклад, метиленхлорид.



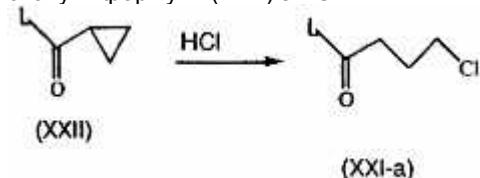
Проміжні сполуки формули (VIII) можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (XVI), у якій W<sub>2</sub> та W<sub>3</sub> мають вказані вище значення, з проміжною сполукою формули (V) у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, метанол.



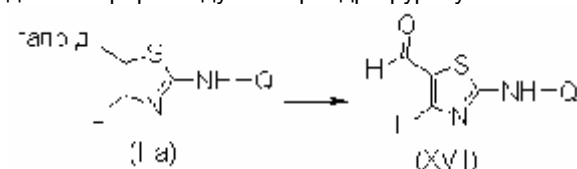
Проміжні сполуки формули (XVI), у якій W<sub>2</sub> позначає бром, представлені формулою (XVI-a), можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (XXI) з Br<sub>2</sub> у присутності придатної кислоти, такої як, наприклад, оцтова кислота і т.п.



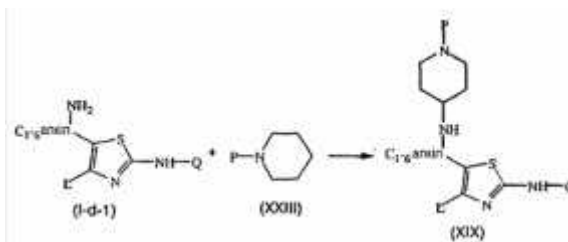
Проміжні сполуки формули (XXI), у якій W<sub>3</sub> позначає хлор, а C<sub>1-6</sub>-алкіл позначає -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, представлені формулою (XXI-a), можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (XXII) з HCl.



Проміжні сполуки формули (XVII) можуть бути одержані шляхом проведення реакції сполуки формули (I-a) з n-BuLi у присутності N,N-диметилформаміду та тетрагідрофурану.



Проміжні сполуки формули (XIX) можуть бути одержані шляхом проведення реакції сполуки формули (I-d), у якій Z позначає C<sub>1-6</sub>-алкіл-NH<sub>2</sub>, де вказана сполука представлена формулою (I-d-1), з проміжною сполукою формули (XXIII) у присутності H<sub>2</sub>, придатного каталізатора, такого як, наприклад, паладій на вугіллі, придатної каталітичної отрути, такої як, наприклад, розчин тіофену, і придатного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, метанол і т.п.



Сполуки за даним винаходом виявляють здатність модулювати продукування цитокінів, зокрема, здатність інгібувати продукування цитокінів, конкретніше, здатність інгібувати продукування прозапальних цитокінів. Цитокін є будь-яким секретованим поліпептидом, який впливає на функцію інших клітин шляхом модулювання взаємодій між клітинами при імунній чи запальній відповіді. Приклади цитокінів включають інтерлейкіни від інтерлейкіну-1 (IL-1) до інтерлейкіну-23 (IL-23), фактор некрозу пухлин-альфа (TNF-α), фактор некрозу пухлин-бета (TNF-β). Сполуки за даним винаходом виявляють також інгібувальний вплив на продукування хемотактичних цитокінів чи хемокінів, відповідальних за транспортування та активацію лейкоцитів. Продукування хемокінів, що інгібується сполуками формули (I) чи (I'), є продукуванням MCP-1 (моноцитарний хемотактичний протеїн 1).

Продукування цитокінів, специфічно інгібоване сполуками формули (I) чи (I'), є продукуванням TNF-α та/або інтерлейкіну-12 (IL-12).

TNF-α переважно продукується моноцитами, макрофагами, T- та B-лімфоцитами, нейтрофілами, мастоцитами, клітинами пухлин, фібробластами, кератиноцитами, астроцитами, клітинами мікроглії, клітинами гладких м'язів та іншими. Визнано, що ці прозапальні цитокіни знаходяться у вершині прозапальних каскадів; вони відіграють ключову роль у цитокіновій мережі по відношенню до патогенезу багатьох інфекційних, запальних та аутоімунних захворювань. Надлишкове чи нерегульоване продукування TNF-α відіграє певну роль у медюванні чи загостренні перебігу ряду захворювань, включаючи ревматоїдний артрит, ревматоїдний спондиліт, спонділоартропатії, системний червоний вовчак, остеоартрит, подагричний артрит, ювенільний артрит та інші артритні стани, поліхондрію, склеродому, гранулематоз Вегенера, дерматоміозит, синдром Стівена-Джонсона, ідіопатичну спру, ендокринну офтальмопатію, базедову хворобу, альвеоліт, хронічний гіперчутливий пневмоніт, первинний біліарний цироз печінки, увеїт, сухий кератокон'юнктивіт та весінній кератокон'юнктивіт, алергічний риніт, пемфігус, еозинофілію, синдром Леффлера, еозинофілію пневмонію, паразитарну інвазію, бронхолегеневий аспергілез, нодозний поліартеріт, еозинофілію гранульому, спричинені реакцією на лікарські засоби еозиніфілії асоційовані розлади, що уражають дихальні шляхи, сепсис, септичний шок, ендотоксичний шок, грамнегативний сепсис, синдром токсичного шоку, церебральну малярію, респіраторний дистрес-синдром дорослих, бронхіт (гострий,

арахідний, катаральний, хронічний, крупозний, гнійний туберкульозний бронхіт), хронічну обструктивну хворобу дихальних шляхів чи легень, фіброз легень, пневмокніоз (алюмінотоз, антракоз, асбестоз, халікоз, птілоз, сидероз, силікоз, тобакоз, бісиноз), туберкульоз, силікоз, загострення гіперреактивності дихальних шляхів на інші види лікарської терапії (наприклад, курс лікування аспірином чи  $\beta$ -агоністом), легеневої саркоїдоз, хвороби резорбції кісток, менінгіт, реперфузійне ушкодження, реакцію "трансплантат проти хазяїна", відторгнення алотрансплантатів, відторгнення трансплантатів, лихоманку та міалгії, спричинені інфекцією, такою як грип, кахексія (внаслідок, наприклад, бактеріальної, вірусної чи паразитарної інфекції або втрати чи погіршення гуморальної чи іншої органічної функції, або вторинної щодо злоскисності; малярійної та гельмінтної кахексії; кахексії, спричиненої дисфункцією гіпофізу, щитовидної чи вилочкової залози, а також уремичної кахексії; кахексії, вторинної щодо синдрому набутого імунodefіциту (СНІД), СНІД, ARC (СНІД-споріднений комплекс), діабет, рак, ангіогенез, лімфому, хворобу Кавасакі, синдром Бехчета, афтозну улцерацию, шкіра-асоційовані розлади, такі як псоріаз, екзема, опіки, дерматит, утворення келоїду, утворення рубцевої тканини, нодозна лепроматозна еритема, хвороба Крона, виразковий коліт, запальну хворобу кишечника, синдром подразненого кишечника, пірез, астму (спадкову, набуту, алергічну, неатопічну, індуковану фізичними вправами та професійну і астму, індуковану бактеріальною інфекцією), синдром стерторозного дихання дітей, розсіяний склероз, хворобу Паркінсона, панкреатит, серцеву хворобу, застійну серцеву недостатність, інфаркт міокарда, гостру печінкову недостатність, гломерулонефрит, синдроми, асоційовані з курсом лікування, включаючи реакцію Яріша-Герксаймера, та синдроми, асоційовані з інфузією IL-2, інфузією анти-CD3 антитіл, гемодіалізом, вакцинацією жовтої лихоманки. Було також показано, що TNF- $\alpha$  активує реплікацію ВІЛ (вірус імунodefіциту людини) у моноцитах та/або макрофагах. Таким чином, інгібування продукування чи активності TNF- $\alpha$  допомагає обмежити розвиток ВІЛ. TNF- $\alpha$  також відіграє певну роль при інших вірусних інфекціях, таких як гепатит С, CMV (цитомегаловірус), інфекції вірусів грипу та герпесу, включаючи вірус простого герпесу типу 1, вірус простого герпесу типу 2, вірус вітряної віспи, вірус Епштейна-Барр, вірус герпесу людини-6, -7 та -8, несправжній сказ та ринотрахеїт.

IL-12 продукується переважно моноцитами, макрофагами та дендритними клітинами як реакція на бактерії, бактеріальні продукти (ліпополісахариди) та імунні сигнали. Продукування IL-12 регулюється іншими цитокінами та ендогенними медіаторами, продукованими під час запальних та імунологічних відповідей. IL-12 відіграє центральну роль в імунній системі. Дані, одержані на тваринних моделях та людських хворобах, дозволяють припустити, що невідповідне та пролонговане

продукування IL-12 і здатність IL-12 індукувати генерування відповідей Т-хелперних клітин типу 1 може бути фактором розвитку і підтримання хронічних запальних захворювань, таких як ревматоїдний артрит, колаген-індукований артрит, алергічний енцефаліт, коліт, запальна хвороба кишечника, хвороба Крона та розсіяний склероз, та ініціювання автоімунних розладів, таких як діабет, або хвороб "трансплантат проти хазяїна", шок чи хвороби скелетно-м'язових та з'єднувальних тканин. Небажані ефекти також включають анемію (гемолітичну, апластичну, справжню червоних клітин, ідіопатичну тромбоцитопенію), нейтропенію, лімфопенію, гепатоспленомегалію з інфільтрацією моноядерних клітин та набряк легень з інфільтраціями інтерстиціальних клітин. Надлишкове продукування IL-12 може прискорити запальний розвиток хвороби або початок хвороби, такої як ревматоїдний артрит, або воно може також посилити тяжкість хвороби.

Інгібування продукування TNF- $\alpha$  та/або IL-12 сполуками формули (I) чи (I') може скласти цікаву, потенційно менш токсичну альтернативу неспецифічному імуносупресивному (наприклад, кортикостероїдам) у лікуванні хронічних запальних та автоімунних захворювань. Комбіноване модулювання продукування TNF- $\alpha$  та IL-12 може поліпшити стан хвороби, лікування якої проводиться, в більшому ступені, ніж монотерапія. Терапевтичний ефект об'єднаного пригнічення як імунної, так і запальної гілки хвороби може створити додатковий сприятливий клінічний ефект. Сполуки за даним винаходом є також показаними для застосування як співтерапевтичні агенти для використання у поєднанні з імуносупресантами та/або протизапальними лікарськими засобами, наприклад, як засоби потенціювання терапевтичної активності вказаних лікарських засобів, для зниження потрібних доз чи також для зменшення потенційних побічних ефектів вказаних лікарських засобів. Імуносупресанти та/або протизапальні лікарські засоби включають, наприклад, циклопептиди, циклопептоліди чи макроліди імуносупресанти чи протизапальні лікарські засоби, такі як лікарські засоби, що належать до класу циклоспоринолу, наприклад, циклоспорин А чи G, субстанції такролімусу (tacrolimus), аскроміцин, рапаміцин, глюкокортикостероїдні лікарські засоби, наприклад, будесонід, бекламетазон, флутиказон, мометазон.

Сполуки формули (I) чи (I') є корисними для профілактики чи лікування цитокін-медійованих захворювань, і як такі, інгібують, пригнічують чи антагонізують продукування чи активність прозапальних цитокінів, таких як TNF- $\alpha$  та/або IL-12.

Розлади, медійовані TNF- $\alpha$  та/або IL-12, стосуються будь-яких та усіх розладів та хворобливих станів, у яких TNF- $\alpha$  та/або IL-12 відіграють певну роль, будь то сам цитокін, або шляхом спричинення цитокіном вивільнення іншого цитокіну, такого як, наприклад, IL-1 чи IL-6, чи певного медіатора.

Завдяки своїй здатності інгібувати продукування цитокінів, зокрема, своїй здатності інгібувати продукування прозапальних цитокінів, конкретніше, своїй здатності інгібувати TNF- $\alpha$  та/або IL-12, ще конкретніше, своїй здатності інгібувати IL-12, сполуки формули (I), їхні N-оксиди, фармацевтично прийнятні адитивні солі, четвертинні аміни та стереохімічно ізомерні форми є придатними для лікування чи профілактики захворювань чи станів, медіюваних цитокінами, зокрема, захворювань чи станів, асоційованих з надлишковим чи нерегульованим продукуванням протизапальних цитокінів, таких як TNF- $\alpha$  та/або IL-12, включаючи запальні хвороби чи автоімунні хвороби. Захворювання чи стани, пов'язані з надлишковим чи нерегульованим продукуванням прозапальних цитокінів, включають ревматоїдний артрит, ревматоїдний спондиліт, спондилоартропатії, системний червоний вовчак, остеоартрит, подагричний артрит, ювенільний артрит та інші артритні стани, поліхондрію, склеродому, гранулематоз Вегенера, дерматоміозит, синдром Стівена-Джонсона, ідіопатичну спру, ендокринну офтальмопатію, базедову хворобу, альвеоліт, хронічний гіперчутливий пневмоніт, первинний біліарний цироз печінки, увеїт, сухий кератокон'юнктивіт та весінний кератокон'юнктивіт, алергічний риніт, пемфігус, еозинофілію, синдром Леффлера, еозинофілну пневмонію, паразитарну інвазію, бронхолегеневий аспергіллез, нодозний поліартеріт, еозинофілну гранульому, спричинені реакцією на лікарські засоби еозинофіл-асоційовані розлади, що уражають дихальні шляхи, сепсис, септичний шок, ендотоксичний шок, грамнегативний сепсис, синдром токсичного шоку, церебральну малярію, респіраторний дистрес-синдром дорослих, бронхіт (гострий, арахідний, катаральний, хронічний, крупозний, гнійний туберкульозний бронхіт), хронічну обструктивну хворобу дихальних шляхів чи легень, фіброз легень, туберкульоз, пневмокозіоз (алюмініоз, антракоз, асбестоз, халікоз, пиліоз, сидероз, силікоз, тобакоз, бісиноз), загострення гіперреактивності дихальних шляхів на інші види лікарської терапії (наприклад, курс лікування аспірином чи  $\beta$ -агоністом), силікоз, легеневий саркоїдоз, хвороби резорбції кісток, менінгіт, алергічний енцефаліт, реперфузійне ушкодження, реакцію «трансплантат проти хазяїна», відторгнення алотрансплантатів, відторгнення трансплантатів, хвороби скелетно-м'язової та з'єднувальної тканини, лихоманку та міалгії, спричинені інфекцією, такою як грип, кахексію (внаслідок, наприклад, бактеріальної, вірусної чи паразитарної інфекції або втрати чи погіршення гуморальної чи іншої органічної функції, або вторинної стосовно злоякісності; малярійної та гельмінтної кахексії; кахексії, спричиненої дисфункцією гіпофізу, щитовидної чи виличкової залози, а також уремичної кахексії; кахексії, вторинної щодо синдрому набутого імунodefіциту (СНІД), СНІД, ARC (СНІД-споріднений комплекс), діабет, рак, ангіогенез, лімфому, хворобу Кавасакі, синдром Бехчета, афтозну ульцерацію, шкіра-

асоційовані розлади, такі як псоріаз, екзема, опіки, дерматит, утворення келоїду, утворення рубцевої тканини, нодозна лепроматозна еритема, хворобу Крона, виразковий коліт, запальну хворобу кишечника, синдром подразненого кишечника, пірез, астму (спадкову, набуту, алергічну, неатопічну, індуковану фізичними вправами і професійну та астму, індуковану бактеріальною інфекцією), синдром стерторозного дихання дітей, розсіяний склероз, хворобу Паркінсона, панкреатит, серцеву хворобу, застійну серцеву недостатність, інфаркт міокарда, гостру печінкову недостатність, гломерулонефрит, синдроми, асоційовані з курсом лікування, включаючи реакцію Яріша-Герксаймера, та синдроми, асоційовані з інфузією IL-2, інфузією анти-CD3 антитіл, гемодіалізом, вакцинацією жовтої лихоманки, ВІЛ чи іншими вірусними інфекціями, такими як гепатит С, CMV, інфекції вірусів грипу та герпесу, несправжній сказ та ринотрахеїт, ангіофолікулярну лімфоїдну гіперплазію, анемію (гемолітичну, апластичну, справжню червоних клітин, ідіопатичну тромбоцитопенію), нейтропенію, лімфопенію, гепатоспленомегалію з інфільтрацією моноядерних клітин та набряк легень з інфільтратами інтерстиціальних клітин; чи для профілактики цих захворювань. Зокрема, сполуки формули (I) чи (I') можуть бути використані для лікування ревматоїдного артрити, хвороби Крона, хвороби подразненого кишечника, коліту, псоріазу чи розсіяного склерозу.

Активність сполук формули (I) чи (I') з інгібування продукування цитокінів, такого як інгібування продукування TNF- $\alpha$  та/або IL-12, може бути продемонстрована за допомогою тесту *in vitro* "Інгібування продукування цитокінів в культурах цільної крові людини". Придатними тестами *in vivo* є "Визначення цитокінів в сироватці мишей, яким було введено провокаційну пробу ЛПС (ліпополісахарид) та анти-CD3", "Інгібування у мишей шоку, індукованого ЛПС-галактозаміном", "Інгібування колаген-індукованого артрити у мишей".

Сполуки формули (I) чи (I') можуть також інгібувати інтерлейкін-6 (IL-6).

Сполуки за даним винаходом можуть також використовуватись як проміжні сполуки для одержання інших тіазолільних похідних.

З урахуванням описаних вище фармакологічних властивостей, сполуки формули (I) чи (I') чи будь-яка їхня підгрупа, їхні N-оксиди, фармацевтично прийнятні адитивні солі, четвертинні аміни та стереохімічно ізомерні форми можуть бути використані як лікарський засіб. Зокрема, сполуки за даним винаходом можуть бути використані для виробництва лікарського засобу для лікування чи профілактики захворювань, медіюваних цитокінами, конкретніше, захворювань, медіюваних TNF- $\alpha$  та/або IL-12, таких як запальні та автоімунні хвороби.

З урахуванням корисності сполук формули (I) чи (I'), пропонується спосіб лікування теплокровних тварин, включаючи людей, що страждають від, чи спосіб профілактики у

теплокровних тварин, включаючи людей, захворювань, медіованих цитокінами, зокрема, медіованих TNF- $\alpha$  та/або IL-12, таких як запальні та автоімунні хвороби. Вказані способи включають введення, краще, пероральне введення, ефективної кількості сполуки формули (I) чи (I'), її N-оксидної форми, фармацевтично прийнятної адитивної солі, четвертинного аміну чи можливої стереоізомерної форми, теплокровним тваринам, включаючи людей.

Даний винахід також передбачає композиції для профілактики чи лікування захворювань, медіованих цитокінами, зокрема, TNF- $\alpha$  та/або IL-12, які включають терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) та фармацевтично прийняттого носія чи розріджувача.

Сполуки за даним винаходом чи будь-яка їхня підгрупа можуть бути введені до складу різноманітних фармацевтичних форм, призначених для введення. Як відповідні композиції, можна назвати всі композиції, що звичайно використовуються для системного введення лікарських засобів. Для виготовлення фармацевтичних композицій за даним винаходом, ефективну кількість певної сполуки, необов'язково, у формі адитивної солі, узятій як активний інгредієнт, поєднують при ретельному перемішуванні з фармацевтично прийнятним носієм, який може набувати різноманітних форм, у залежності від форми препарату, бажаної для введення. Ці фармацевтичні композиції, краще, знаходяться у виді дозованих лікарських форм, придатних, зокрема, для введення перорально, ректально, черезшкірно чи парентеральною ін'єкцією. Наприклад, при виготовленні композицій у виді дозованої форми для орального введення, може бути використане будь-яке звичайне фармацевтичне середовище, таке як, наприклад, вода, гліколі, масла, спирти і т.п. у випадку рідких препаратів для орального введення, таких як суспензії, сиропи, еліксири, емульсії та розчини; або тверді носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, наповнювачі, змащувальні речовини, зв'язуючі, розпушувальні агенти і т.п. у випадку порошків, пілюль, капсул та таблеток. Найкращими дозованими лікарськими формами для орального введення, внаслідок зручності їхнього введення, є таблетки та капсули, для яких, зрозуміло, використовують тверді фармацевтичні носії. Для парентеральних композицій, носій буде звичайно включати стерильну воду, щонайменше, більшою частиною, хоч можуть бути включені інші інгредієнти, наприклад, для поліпшення розчинності. Могуть бути виготовлені, наприклад, розчини для ін'єкцій, у яких носій включає сольовий розчин, розчин глюкози чи суміш сольового та глюкозного розчинів. Могуть бути також виготовлені суспензії для ін'єкцій, у яких можуть бути використані відповідні рідкі носії, суспендувальні агенти і т.п. Передбачені також препарати у твердій формі, призначені для перетворення, незабаром до використання, на препарати у рідкій формі. У композиціях, придатних для черезшкірного введення, носій необов'язково включає агент поліпшення

проникності та/або придатний змочувальний агент, необов'язково, у поєднанні з придатними добавками будь-якої природи у невеликій кількості, які не викликають значного шкідливого ефекту для шкіри. Вказані добавки можуть сприяти введенню до шкіри та/або можуть допомагати виготовленню бажаних композицій. Ці композиції можуть бути введені різними шляхами, наприклад, у вигляді трансдермальних пластрів, засобу для локального введення, мазі. Сполуки за даним винаходом можуть бути введені також шляхом інгаляції чи інсуфляції з використанням методів та композицій, використовуваних фахівцями для введення таким шляхом. Таким чином, загалом сполуки за даним винаходом можуть бути введені до легень у формі розчину, суспензії чи сухого порошку. Будь-яка система, розроблена для доставки розчинів, суспензій чи сухих порошків шляхом оральної чи назальної інгаляції чи інсуфляції, є придатною для введення сполук за даним винаходом.

Для поліпшення розчинності сполук формули (I), до композиції можуть бути включені придатні інгредієнти, наприклад, циклодекстрини (CD). Відповідними циклодекстринами є  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -циклодекстрини чи їхні прості ефіри та змішані ефіри, у яких одна чи кілька з гідроксильних груп ангідроглюкозних ланок циклодекстрину є заміщеними C<sub>1-6</sub>-алкілом, зокрема, метилом, етилом чи ізопропілом, наприклад, випадково метилований  $\beta$ -CD; гідроксі-C<sub>1-6</sub>-алкілом, особливо, гідроксіетилом, гідроксипропілом чи гідроксибутилом; карбоксі-C<sub>1-6</sub>-алкілом, особливо, карбоксиметилом чи карбоксіетилом; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілом, особливо, ацетилом. Особливо придатними для використання як комплексанти та/або солюбілізатори є  $\beta$ -CD, випадково метилований  $\beta$ -CD, 2,6-диметил- $\beta$ -CD, 2-гідроксіетил- $\beta$ -CD, 2-гідроксіетил- $\gamma$ -CD, 2-гідроксипропіл- $\gamma$ -CD та (2-карбоксиметокси)пропіл- $\beta$ -CD, і, зокрема, 2-гідроксипропіл- $\beta$ -CD (2-ГП- $\beta$ -CD).

Термін "змішаний простий ефір" позначає циклодекстринові похідні, у яких щонайменше дві циклодекстринові гідроксильні групи є етерифікованими різними групами, такими як, наприклад, гідроксипропільною та гідроксіетильною.

Середнє молярне заміщення (M.S.) використовується як показник середнього числа молей алкоксильних ланок на моль ангідроглюкози. Середній ступінь заміщення (D.S.) позначає середнє число заміщених гідроксилів на ангідроглюкозну ланку. Величини показників M.S. та D.S. можуть бути визначені різними аналітичними методами, такими як ядерний магнітний резонанс (ЯМР), мас-спектрометрія (МС) та інфрачервона спектроскопія (ІЧ). В залежності від використовуваної методики, можуть бути одержані дещо відмінні величини для одного конкретного циклодекстринового похідного. Краще, за результатами мас-спектрометрії, M.S. знаходиться в інтервалі від 0,125 до 10, а D.S. – в інтервалі від 0,125 до 3.

Інші придатні композиції для орального чи ректального введення включають частинки, що складаються з твердої дисперсії, яка включає сполуку формули (I) та один чи кілька відповідних фармацевтично прийнятних водорозчинних полімерів.

Термін "тверда дисперсія" у тому значенні, що використовується далі, позначає систему у твердому стані (на відміну від рідкого чи газоподібного стану), яка включає щонайменше два компоненти, а саме, сполуку формули (I) та водорозчинний полімер, у якій один компонент є диспергованим більш чи менш рівномірно в іншому компоненті чи компонентах (у випадку використання додаткових фармацевтично прийнятних технологічних агентів, загальновідомих в даній області техніки, таких як пластифікатори, консерванти і т.п.). Якщо вказана дисперсія компонентів є такою, що система є хімічно та фізично однорідною чи цілком гомогенною або складається з однієї фази, як вона визначається у термодинаміці, то така тверда дисперсія буде називатися "твердим розчином". Тверді розчини є кращими фізичними системами, тому що компоненти, які входять до їхнього складу, мають гарну біодоступність для організмів, до яких вони вводяться. Цю перевагу, можливо, краще пояснити тим, наскільки просто вказані тверді розчини можуть утворювати рідкі розчини при контакті з рідким середовищем, таким як шлунково-кишкові соки. Легкість розчинення може бути пояснена принаймні частково тим, що енергія, потрібна для розчинення компонентів з твердого розчину, є меншою, ніж та, що потрібна для розчинення компонентів з кристалічної чи мікрокристалічної твердої фази.

Термін "тверда дисперсія" також включає дисперсії, які є гомогенними в меншому ступені, ніж тверді розчини. Такі дисперсії не є хімічно та фізично цілком однорідними або включають більш ніж одну фазу. Наприклад, термін "тверда дисперсія" також стосується системи, що має домени чи маленькі ділянки, у яких аморфна, мікрокристалічна чи кристалічна сполука формули (I), або аморфний, мікрокристалічний чи кристалічний водорозчинний полімер, або обидва, є диспергованими більш чи менш рівномірно в іншій фазі, яка включає водорозчинний полімер чи сполуку формули (I) чи твердий розчин, що включає сполуку формули (I) та водорозчинний полімер. Вказані домени є ділянками у твердій дисперсії, які чітко відрізняються за якою-небудь фізичною ознакою, мають маленький розмір, і рівномірно та випадково розподілені у твердій дисперсії.

Існують різні методи одержання твердих дисперсій, включаючи екструзію у розплаві, розпилювальне сушіння та випарювання розчину.

Метод випарювання розчину включає такі стадії:

а) розчинення сполуки формули (I) та водорозчинного полімеру у відповідному розчиннику, необов'язково, при підвищеній температурі;

б) обробка розчину, одержаного за пунктом а), необов'язково, під вакуумом, до випарювання розчинника. Розчин може бути також вилитий на велику поверхню для утворення тонкої плівки та випарювання розчинника з неї.

У методі розпилювального сушіння два компоненти також розчиняють у відповідному розчиннику, і одержаний розчин потім розпиляють з сопла розпилювальної сушарки з наступним випарюванням розчинника з краплин, що утворюються, при підвищеній температурі.

Кращим способом одержання твердих дисперсій є спосіб екструзії розплаву, що включає такі стадії:

а) змішування сполуки формули (I) та відповідного водорозчинного полімеру,

б) необов'язково, змішування добавок з одержаною у такий спосіб сумішшю,

с) нагрівання та перемішування одержаної таким чином суміші до утворення гомогенного розплаву,

д) нагнітання одержаного таким чином розплаву до одного чи кількох сопел; та

е) охолодження розплаву до його затвердіння.

Терміни "розплав" та "розплавлення" повинні тлумачитися широко. Ці терміни не лише позначають перехід з твердого стану у рідкий стан, але можуть також стосуватися переходу до склоподібного стану чи каучукоподібного стану, у якому один компонент суміші може бути більш чи менш гомогенно вроблений в інший. У певних випадках, один компонент розплавляється, а інший компонент(и) розчиняється у розплаві, утворюючи розчин, який після охолодження може утворити твердий розчин, що має кращу здатність до розчинення.

Після виготовлення твердих дисперсій, як описано вище, одержані продукти можуть бути необов'язково розмелені та просіяні.

Готова тверда дисперсія може бути розмелена чи подрібнена до частинок, що мають розмір менш ніж 600 мкм, краще, менш ніж 400 мкм, і найкраще, менш ніж 125 мкм.

Дисперсний продукт, виготовлений, як описано вище, може бути згодом введений звичайними методами до композицій фармацевтичних дозованих форм, таких як таблетки та капсули.

Слід розуміти, що фахівець в даній області зможе оптимізувати параметри методик одержання твердої дисперсії, описаних вище, таких як найбільш придатний розчинник, робоча температура, вид використовуваного апарата, швидкість розпилювального сушіння, продуктивність екструдера по розплаву.

Водорозчинні полімери у дисперсних продуктах є полімерами, що мають уявну в'язкість при розчиненні при 20°C у водному розчині в концентрації 2% (мас./об.), від 1 до 5000мПа·с, краще, від 1 до 700мПа·с, і найкраще, від 1 до 100мПа·с. Наприклад, придатні водорозчинні полімери включають алкілцелюлози, гідроксіалкілцелюлози, гідроксіалкілалкілцелюлози, карбоксіалкілцелюлози, лужні солі карбоксіалкілцелюлози,

карбоксилкілалцелюлози, складні ефіри карбоксилкілцелюлози, крохмалі, пектини, похідні хітину, ди-, оліго- та полісахариди, такі як трегалоза, альгінова кислота чи її лужні та амонієві солі, карагенани, галактоманани, трагакант, агар-агар, гуміарабік, гуарова камедь та ксантанова камедь, поліакрилові кислоти та їхні солі, поліметакрилові кислоти та їхні солі, метакрилатні співполімери, полівініловий спирт, полівінілпіролідон, співполімери полівінілпіролідону з вінілацетатом, комбінації полівінілового спирту та полівінілпіролідону, поліалкіленоксиди і співполімери етиленоксиду та пропіленоксиду. Кращими водорозчинними полімерами є гідроксипропілметилцелюлози.

Як водорозчинний полімер при виготовленні вищезгаданих дисперсних продуктів можуть бути використані також один чи кілька циклодекстринів, як [розкрито у WO 97/18839]. Вказані циклодекстрини включають фармацевтично прийнятні незаміщені та заміщені циклодекстрини, відомі фахівцям, зокрема,  $\alpha$ ,  $\beta$  чи  $\gamma$ -циклодекстрини або їхні фармацевтично прийнятні похідні.

Заміщені циклодекстрини, які можуть бути використані для виготовлення описаних вище дисперсних продуктів, включають поліефіри, [описані у патенті США № 3459731]. Іншими заміщеними циклодекстринами є ефіри, у яких гідроген однієї чи кількох циклодекстринових гідроксильних груп є заміщеним на  $C_{1-6}$ -алкіл, гідроксі- $C_{1-6}$ -алкіл, карбокси- $C_{1-6}$ -алкіл чи  $C_{1-6}$ -алкілоксикарбоніл- $C_{1-6}$ -алкіл чи їхні змішані прості ефіри. Зокрема, такі заміщені циклодекстрини є простими ефірами, у яких гідроген однієї чи кількох циклодекстринових гідроксильних груп є заміщеним на  $C_{1-3}$ -алкіл, гідроксі- $C_{2-4}$ -алкіл чи карбокси- $C_{1-2}$ -алкіл або, конкретніше, на метил, етил, гідроксietил, гідроксипропіл, гідроксибутил, карбоксиметил чи карбоксietил.

Особливо корисними є прості ефіри  $\beta$ -циклодекстрину, наприклад, диметил- $\beta$ -циклодекстрин, як [описано M.Nogradi у *Drugs of the Future*, Vol.9, No.8, p.577-578 (1984)], та поліефіри, прикладами яких є, наприклад, гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрин та гідроксietил- $\beta$ -циклодекстрин. Такий простий алкільний ефір може бути метиловим простим ефіром, що має ступінь заміщення приблизно 0,125-3, наприклад, приблизно 0,3-2. Такий гідроксипропілциклодекстрин може бути одержаний, наприклад, шляхом проведення реакції між  $\beta$ -циклодекстрином та пропіленоксидом, і може мати величину MS приблизно 0,125-10, наприклад, приблизно 0,3-3.

Іншим типом заміщених циклодекстринів є сульфобутилциклодекстрини. Співвідношення сполуки формули (I) до водорозчинного полімеру може змінюватися в широких межах. Наприклад, можуть бути використані співвідношення від 1/100 до 100/1. Цікавим інтервалом співвідношень сполуки формули (I) до циклодекстрину є інтервал від 1/10 до 10/1. Ще більш цікавий інтервал співвідношень складає приблизно від 1/5 до 5/1.

Крім того, може бути зручним виготовляти композиції сполук формули (I) у формі наночастинок, що мають адсорбований на своїй поверхні модифікатор поверхні у кількості, достатній для підтримання ефективного середнього розміру частинок менш ніж 1000 нм. Придатні модифікатори поверхні, як вважається, включають такі, що мають фізичну адгезію до поверхні сполуки формули (I), але не зв'язуються хімічно з вказаною сполукою.

Придатні модифікатори поверхні, краще, можуть бути вибрані з відомих органічних та неорганічних фармацевтичних ексципієнтів. Такі ексципієнти включають різні полімери, низькомолекулярні олігомери, природні продукти та поверхнево-активні речовини. Кращі модифікатори поверхні включають неіонні та аніонні поверхнево-активні речовини.

Ще інший цікавий спосіб виготовлення композицій сполук формули (I) включає фармацевтичні композиції, у яких сполуки формули (I) вводяться до гідрофільних полімерів, і ця суміш наноситься як покривна плівка на множині маленьких кульок, внаслідок чого така композиція є зручною у виробництві та придатною для виготовлення фармацевтичних дозованих форм для перорального введення.

Вказані кульки мають центральне скруглене чи сферичне ядро, покривну плівку з гідрофільного полімеру та сполуки формули (1) і, необов'язково, шар герметизуючого покриття.

Матеріали, придатні для використання як серцевина кульок, є різноманітними, за умови, що вказані матеріали є фармацевтично прийнятними і мають відповідні розміри та міцність. Прикладами таких матеріалів є полімери, неорганічні речовини, органічні речовини і сахариди та їхні похідні.

Особливо кращим для зручності введення та однаковості доз є виготовлення вищевказаних фармацевтичних композицій у виді дозованих лікарських форм. Дозовані лікарські форми в тому значенні, що використовуються тут, стосуються фізично дискретних одиниць, придатних для застосування як разові дози, причому кожна одиниця включає попередньо визначену кількість активного інгредієнта, розраховану на досягнення бажаного терапевтичного ефекту, у сполученні з бажаним фармацевтичним носієм. Прикладами таких дозованих лікарських форм є таблетки (включаючи таблетки з покриттям чи з надрізом), капсули, пілюлі, порошки у пакетиках, облатки, супозиторії, розчини чи суспензії для ін'єкцій і т.п., та їхні відокремлені кратні долі.

Сполуки за даним винаходом є активними при оральному введенні, і краще вводяться перорально.

Точні дози та частота введення залежать від конкретної використовуваної сполуки формули (I) чи (I'), конкретного стану, що лікується, тяжкості стану, що лікується, віку, ваги, статі, ступеню розладу та загального фізичного стану конкретного пацієнта, а також інших лікарських засобів, які він може приймати, як добре відомо фахівцям. Крім того, очевидно, що вказана ефективна добова кількість може бути зменшена

чи збільшена в залежності від реакції суб'єкта, що одержує лікування, та/або в залежності від думки лікаря, який прописав сполуки за даним винаходом.

Сполуки формули (I) чи (I') можуть бути використані також у комбінації з іншими звичайними протизапальними агентами чи імунодепресантами, такими як стероїди, інгібітори циклооксигенази-2, нестероїдні протизапальні лікарські засоби, антитіла до TNF- $\alpha$ , такі як, наприклад, ацетилсаліцилова кислота, буфексамак, диклофенаку калієва сіль, суліндак, диклофенаку натрієва сіль, кеторолак трометамол, толметин, ібупрофен, напроксен, напроксену натрієва сіль, тіaproфен-кислота, флурбіпрофен, мефенамова кислота, ніфлумова кислота, меклофенамат, індометацин, проглуметацин, кетопрофен, набуметон, парацетомол, піроксикам, теноксикам, німесулід, фенілбутазон, трамадол, беклометазон дипропіонат, бетаметазон, бекламетазон, будесонід, флутиказон, мометазон, дексаметазон, гідрокортизон, метилпреднізолон, преднізалон, преднізон, триамцинолон, целекоксиб, рофекоксиб, інфліксимаб, лефлуномід, етанерцепт, CPN 82, метотрексат, сульфасалазин, антилімфоцитарні імуноглобуліни, антитимоцитарні імуноглобуліни, азатиоприн, циклоспорин, субстанція такролімусу, асcomicин, рапаміцин, муромонаб-CD3.

Таким чином, даний винахід також стосується комбінації сполуки формули (I) чи (I') та іншого протизапального агента чи імунодепресанта. Вказана комбінація може бути використана як лікарський засіб. Даний винахід також стосується продукту, що містить (а) сполуку формули (I) чи (I'), і (б) іншу протизапальну сполуку чи імунодепресант, як комбінований препарат для одночасного, роздільного чи послідовного використання у лікуванні захворювань, асоційованих з надлишковим чи нерегульованим продукуванням цитокінів. Різні лікарські засоби можуть бути об'єднані в одному препараті разом з фармацевтично прийнятним носієм.

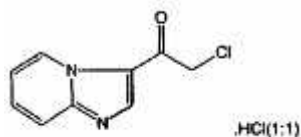
#### Експериментальна частина

Тут та надалі, "ДМФ" позначає N,N-диметилформамід, "DIPE" позначає діізопропіловий ефір, "ТГФ" позначає тетрагідрофуран.

#### А. Одержання проміжних сполук

##### Приклад А1

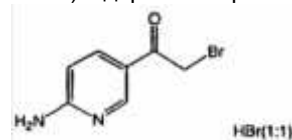
##### а) Одержання проміжної сполуки 1



$\text{AlCl}_3$  (50г) додають порціями до розчину імідазо[1,2-а]піридину (0,05моль) у  $\text{CS}_2$  (250 мл). Суміш нагрівають до  $\pm 40^\circ\text{C}$ . Потім додають по краплях хлорацетилхлорид (0,11моль) у  $\text{CS}_2$  (50мл) і одержану реакційну суміш перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш охолоджують, потім охолоджують на бані з сумішшю лід/етанол та розкладають шляхом додавання по краплях

льодяної води. Додають по краплях  $\text{CH}_3\text{OH}$  (100мл) і реакційну суміш перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі. Одержаний осад відокремлюють на фільтрі та висушують (вакуум). Вихід: 7,3г проміжної сполуки 1 (63%).

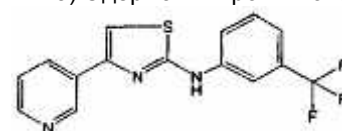
##### б) Одержання проміжної сполуки 2



1-(6-Аміно-3-піридиніл)етанон гідробромід (0,007моль) розчиняють у ТГФ, ч.д.а. (р.а.) (50мл)/ $\text{CH}_3\text{OH}$ , р.а. (10мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі. Додають порціями N,N,N-триметилбензоламоній трибромід (0,007моль) і реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випаровують. Залишок перемішують у суміші 2-пропанон/2-пропанол, відокремлюють на фільтрі та осушають. Вихід: 1,85г проміжної сполуки 2 (88,6%).

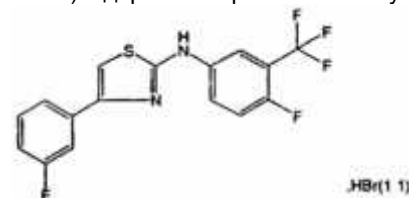
#### Приклад А2

##### а) Одержання проміжної сполуки 3



Суміш 2-бром-1-(3-піридиніл)етанону гідроброміду (0,0030моль) та [3-(трифлюорметил)феніл]тіосечовини (0,0030 моль) в етанолі (30мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 годин, потім залишають охолонути при перемішуванні. Суміш фільтрують і залишок на фільтрі промивають етанолом, а потім 2-пропаном. Залишок розводять у суміші  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{H}_2\text{O}/\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{NaOAc})$  та перемішують протягом 10 хвилин до розчинення більшої частини матеріалу. Шари розділяють. Водну фазу екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (при цьому розчиняється решта твердого матеріалу) ( $\times 4$ ). Об'єднані органічні шари осушають ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрують і розчинник випаровують. Вихід: 0,84 г проміжної сполуки 3 (88%; т.пл.  $204-206^\circ\text{C}$ ).

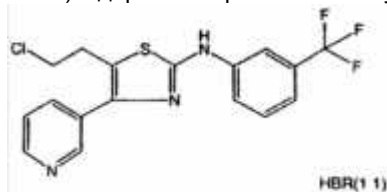
##### б) Одержання проміжної сполуки 4



1-(3-Флюорфеніл)етанон (0,0082моль) у ТГФ (50мл) перемішують при кімнатній температурі. N,N,N-Триметилбензоламоній трибромід (0,0082моль) додають порціями на протязі 1 години. Осад, що утворюється, відокремлюють на фільтрі та промивають. Фільтрат перемішують при кімнатній температурі. Додають [4-флюор-3-(трифлюорметил)феніл]тіосечовину (0,0082моль). Суміш перемішують протягом 18 годин. Розчинник випаровують. Залишок кристалізують з  $\text{CH}_3\text{CN}$

(25мл). Осад відокремлюють на фільтрі, промивають DIPE та осушають. Вихід: 1,7г. Цю фракцію перекристалізують з  $\text{CH}_3\text{CN}$  (25мл). Осад відокремлюють на фільтрі, промивають DIPE та осушають. Вихід: 1,3г проміжної сполуки 4.

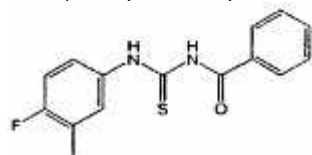
с) Одержання проміжної сполуки 5



Розчин проміжної сполуки 14 (0,005моль) (одержаної згідно з Прикладом А8b), [3-(трифлюорометил)феніл]тіосечовини (0,005моль) у метанолі (50мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджують. Осад відокремлюють на фільтрі та осушають. Вихід: 1,5г проміжної сполуки 5.

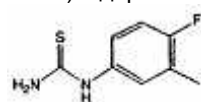
Приклад А3

а) Одержання проміжної сполуки 6



Розчин бензоїлізотіоціанату (0,068моль) у ТГФ (50мл) додають по краплях до розчину 4-флюор-3-метилбензоламіну (0,068моль) у ТГФ (150мл). Реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випаровують. Залишок суспендують у DIPE, відокремлюють на фільтрі, промивають та висушують (вакуум). Вихід: проміжна сполука 6.

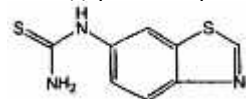
б) Одержання проміжної сполуки 7



Суміш проміжної сполуки 6 (0,055моль) та 1М NaOH (0,06моль) у EtOH (500мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджують та розчинник випаровують. Залишок суспендують у  $\text{H}_2\text{O}$ , відокремлюють на фільтрі, промивають та висушують (вакуум). Вихід: 9,8г проміжної сполуки 7 (97%).

Приклад А4

Одержання проміжної сполуки 8

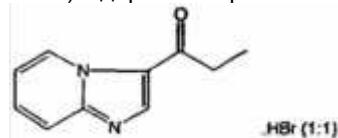


Суміш бензоїлізотіоціанату (0,027моль) у ТГФ р.а. (10мл) додають по краплях при кімнатній температурі до суміші 6-бензотіазоламіну (0,027моль) у ТГФ р.а. (80мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник випаровують. До залишку додають EtOH (100мл). Суміш підігрівують. Додають по краплях 1М NaOH р.а. (0,027моль). Суміш перемішують, поки температура не повернеться

до кімнатної температури. Осад відокремлюють на фільтрі та осушають. Вихід: 4г. Фільтрат випаровують. Вихід: 5г F1. Зібраний фільтрацією осад та F1 об'єднують та перемішують у воді. Осад відокремлюють на фільтрі та висушують. Вихід: 5г проміжної сполуки 8 (88%).

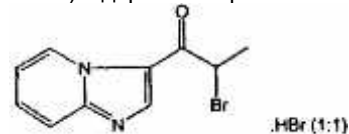
Приклад А5

а) Одержання проміжної сполуки 9



Суміш імідазо[1,2-а]піридину (0,42моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1000мл) охолоджують до  $5^\circ\text{C}$  (лід/EtOH). Додають порціями  $\text{AlCl}_3$  (150г) (температура підвищується до  $30^\circ\text{C}$ ). Додають по краплях суміш пропаноїлхлориду (0,84моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500мл) при  $10^\circ\text{C}$  протягом 30 хвилин. Суміш перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 48 годин, а потім охолоджують. Додають по краплях суміш лід/MeOH (1000мл). Суміш перемішують протягом 4 годин. Органічний шар відокремлюють та розчинник випаровують. Залишок перемішують у 2-пропаноні, фільтрують та висушують під вакуумом при  $40^\circ\text{C}$ . Вихід: 64,79г проміжної сполуки 9 (73%).

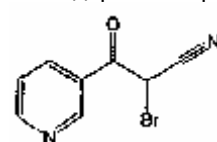
б) Одержання проміжної сполуки 10



HBr 48% у  $\text{H}_2\text{O}$  (50мл) додають до суміші проміжної сполуки 9 (0,095моль) у HOAc (150мл). Суміш нагрівають до  $70^\circ\text{C}$ . Додають по краплях  $\text{Br}_2$  (0,095моль). Суміш перемішують протягом 14 годин при  $70^\circ\text{C}$ , а потім охолоджують. Розчинник випаровують. Залишок спів-випаровують з сумішшю EtOH/толуол. Залишок перемішують у 2-пропаноні. Осад відокремлюють на фільтрі та осушають при  $40^\circ\text{C}$  під вакуумом. Залишок (12,682 г) перемішують у киплячому зі зворотним холодильником 2-пропаноні. Додають EtOH до утворення гомогенної реакційної суміші. Суміші дають охолонути. Осад відокремлюють на фільтрі та осушають під вакуумом при  $50^\circ\text{C}$ . Вихід: 100% проміжної сполуки 10.

Приклад А6

Одержання проміжної сполуки 11



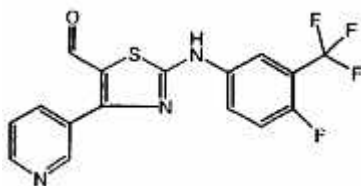
Реакція під атмосферою  $\text{N}_2$ . Суміш натрій-β-оксо-3-піридинпропаннітрил-іону (1') (0,005 моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  р.а. перемішують при  $-70^\circ\text{C}$ . Додають по краплях  $\text{Br}_2$  (0,005моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , р.а. (10мл) протягом 30 хвилин при  $-70^\circ\text{C}$ . Суміші дозволяють нагрітися до кімнатної температури. Суміш перемішують протягом ночі при  $20^\circ\text{C}$ . Додають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100мл). Суміш фільтрують та фільтрат



випаровують (при низькій температурі). Вихід: 1г (91%) проміжної сполуки 11.

Приклад А7

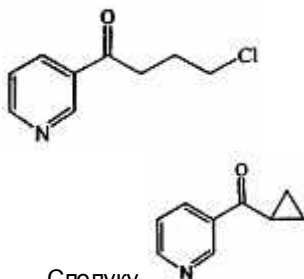
Одержання проміжної сполуки 12



Суміш сполуки 99 (0,0141моль) у тетрагідрофурані (125мл) перемішують під  $N_2$  на охолоджувальній бані з сумішшю ізопропанол/ $CO_2$ . Додають тетрагідрофуран (100мл) і перемішування продовжують до досягнення температури  $-78^\circ C$ . Додають по краплях  $n-BuLi$ . Після додавання, реакційну суміш далі перемішують при  $-78^\circ C$  протягом щонайменше 1 години, а потім додають по краплях ДМФ (11мл). Після додавання, продовжують перемішування при  $-78^\circ C$  протягом ще години. Потім, реакційній суміші дозволяють нагрітися до  $-15^\circ C$  і додають по краплях 100мл 1Н  $HCl$ +100мл льодяної води. Після додавання, продовжують перемішування протягом 30 хвилин, а потім екстрагують 500мл етилацетату. До відокремленого водного шару додають  $K_2CO_3$  до встановлення рН близько 9 і суміш знов екстрагують 100мл етилацетату. Об'єднані органічні шари осушають ( $MgSO_4$ ), фільтрують та випаровують. Залишок перемішують у 50мл киплячої суміші ацетонітрил/ $CH_2Cl_2$  3/1. Залишок відокремлюють на фільтрі, промивають ацетонітрилом та висушують при  $50^\circ C$  (вакуум). Вихід: 3,08г проміжної сполуки 12.

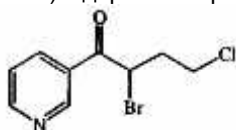
Приклад А8

а) Одержання проміжної сполуки 13



Сполуку (0,14моль) та 12Н  $HCl$  (240мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником. Розчинник випаровують і залишок розводять у суміші лід/ $CH_2Cl_2$ . Суміш підлюговують за допомогою  $Na_2CO_3$ . Органічний шар відокремлюють, промивають  $H_2O$ , осушають, фільтрують та випаровують. Залишок очищають на  $SiO_2$  (елюент:  $CH_2Cl_2/CH_3OH$ ). Бажану фракцію випаровують. Вихід: 15г проміжної сполуки 13.

б) Одержання проміжної сполуки 14

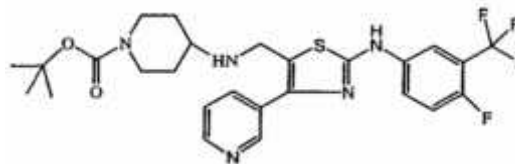


До суміші проміжної сполуки 13 (15г) та оцтової кислоти (60мл) додають по краплях  $Br_2$

(0,08моль) і перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випаровують і залишок кристалізують з діізопропілового ефіру. Осад відокремлюють на фільтрі та висушують. Вихід: 14г проміжної сполуки 14.

Приклад А9

Одержання проміжної сполуки 15

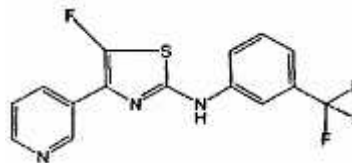


Розчин сполуки 93 (0,00122моль) та 1-трет-бутоксикарбоніл-4-піперидинону (0,3г) у розчині тіофену (0,1мл) та метанолі (50мл) гідрують за допомогою  $H_2$  (1екв.) над  $Pd/C$  10% (0,1г). Каталізатор відокремлюють на фільтрі. Фільтрат випаровують та спів-випаровують з толуолом. Залишок очищають на діоксиді силіцію, використовуючи як елюент суміш  $CH_2Cl_2/MeOH$  96/4. Потрібні фракції об'єднують та випаровують. Тверду речовину кристалізують з 10мл діізопропілового ефіру, відокремлюють на фільтрі, промивають та висушують при  $50^\circ C$  (вакуум). Вихід: 0,276г проміжної сполуки 15.

В. Одержання кінцевих сполук

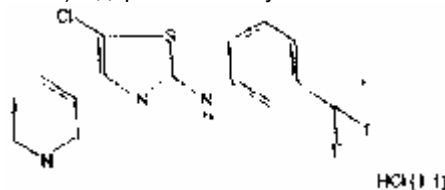
Приклад В1

а) Одержання сполуки 1



Проміжну сполуку 3 (0,016моль) розчиняють у ДМФ (40мл), охолоджують до  $5^\circ C$ , а потім додають однією порцією 1-(хлорметил)-4-флюор-1,4-діазонійбіцикло[2.2.2]октан біс[тетрафлюорборат(1')] (реагент Selectfluor®) (0,017моль). Реакційну суміш перемішують та дозволяють їй повільно нагрітися до кімнатної температури і перемішують далі протягом 24 годин. Додають при швидкому перемішуванні та охолодженні розчин  $NH_3$  у  $MeOH$  та  $H_2O$  і суміш перемішують протягом 6 годин. Суміш виливають у  $H_2O$  (100мл), фільтрують та промивають  $H_2O$ . Залишок очищають флеш-хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: суміш ТГФ/гексан 20/80). Фракції продукту збирають та розчинник випаровують. Залишок висушують (24 годин,  $20^\circ C$ , вакуум). Вихід: 2,19г сполуки 1 (40%; т.пл.  $208-210^\circ C$ ).

б) Одержання сполуки 2

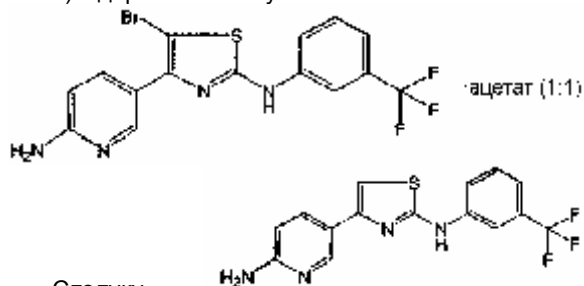


Проміжну сполуку 3 (0,0026моль) розчиняють у ДМФ (10мл), а потім охолоджують до  $\pm 0^\circ C$ . Додають однією порцією 1-хлор-2,5-піролідиндіон

(0,0026моль). Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин, дозволяючи їй нагрітися до кімнатної температури. Розчинник випаровують. Залишок тритурують під сумішшю вода + Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (водн.), відокремлюють на фільтрі, промивають водою, CH<sub>3</sub>CN, а потім розчиняють в етанолі (150 мл). Розчин фільтрують і фільтрат підкислюють (до pH=1) за допомогою суміші HCl/2-пропанол. Розчинник випаровують. Вихід: 0,30г сполуки 2 (29%).

Для одержання 5-бромованих похідних, таких як сполука 99, може бути використаний 1-бром-2,5-піролідиндіон.

с) Одержання сполуки 3

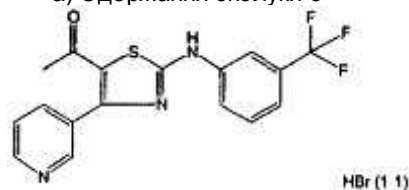


Сполуку

(0,03моль, сировий залишок, що містить Br<sup>-</sup>) (одержану згідно з A2a) у ДМФ (50мл) перемішують до розчинення. Додають порціями реагент Selectfluor® (0,003моль) і суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випаровують та співвипаровують з толуолом. Залишок перемішують у толуолі. Осад відокремлюють на фільтрі та висушують. Вихід: 1,2г. Фільтрат очищають хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2; 90/10). Потрібні фракції збирають та розчинник випаровують. Залишок перекристалізують з CH<sub>3</sub>CN. Осад відокремлюють на фільтрі та висушують. Вихід: 0,34г. Цю фракцію висушують протягом ночі (80-90°C; вакуум). Вихід: 0,3г сполуки 3.

Приклад B2

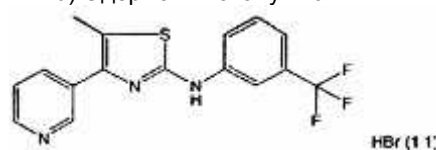
а) Одержання сполуки 5



Перемішують 1-(3-піридиніл)-1,3-бутандіон (0,01моль) у ТГФ (200мл). Додають порціями N,N,N-триметилбензоламоній трибромід (0,01моль) при 20°C. Суміш перемішують протягом 45 хвилин. Додають EtOH (100мл) і суміш перемішують протягом 15 хвилин. Додають [3-(трифлюорметил)феніл]тіосечовину (0,01моль). Суміш перемішують протягом ночі при 20°C, а потім перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником. Суміш перемішують протягом 1 години. Осад відокремлюють на фільтрі та осушають. Вихід: 0,6г. Випаровують розчинник з фільтрату. Залишок кристалізують з 2-пропанолу.

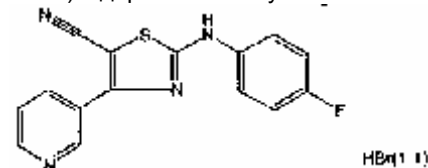
Осад відокремлюють на фільтрі та висушують. Вихід: 1,5г сполуки 5 (34%).

b) Одержання сполуки 6



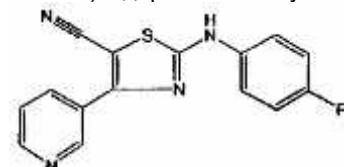
Суміш 2-бром-1-(3-піридиніл)-1-пропанону гідроброміду (0,005моль) та [3-(трифлюор)феніл]тіосечовини (0,005моль) у EtOH (50мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 8 годин. Реакційну суміш охолоджують, фільтрують, промивають EtOH та 2-пропанолом, а потім осушають (60°C, вакуум, 16 годин). Вихід: 1,52г сполуки 6 (73%).

с) Одержання сполуки 7



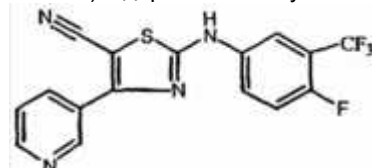
Суміш проміжної сполуки 11 (0,007моль) та (4-флюорфеніл)тіосечовини (0,008моль) у етанолі (150 мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 годин, а потім перемішують протягом ночі при 20°C. Осад відокремлюють на фільтрі, промивають 2-пропанолом і висушують. Вихід: 0,8г сполуки 7 (30%).

d-1) Одержання сполуки 8



Суміш натрій-β-оксо-3-піридинпропаннітрил-іону (1<sup>-</sup>) (0,029моль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, р.а. (100мл) перемішують при -60°C. Додають по краплях розчин Br<sub>2</sub> (0,029моль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, р.а. (20мл) при -60°C і реакційній суміші дозволяють нагрітися до кімнатної температури. Додають розчин (4-флюорфеніл)тіосечовини (0,029моль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, р.а. (50мл). Додають етанол (100мл) і реакційну суміш перемішують протягом ночі. Розчинник випаровують. Залишок перемішують у 2-пропанолі, відокремлюють на фільтрі, перемішують у NH<sub>4</sub>OH, відокремлюють на фільтрі та висушують. Вихід: 4,2г сполуки 8.

d-2) Одержання сполуки 96

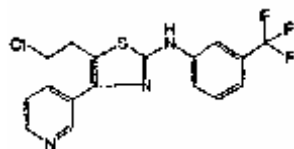
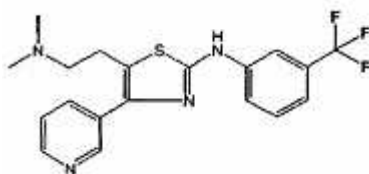


До перемішаної суміші натрій-β-оксо-3-піридинпропаннітрил-іону (1<sup>-</sup>) (0,088моль) та тетрагідрофурану (250мл) під атмосферою N<sub>2</sub> додають порціями фенілтриметиламоній трибромід (0,088моль). Після додавання, реакційну суміш перемішують далі протягом 3

годин при кімнатній температурі. Додають (4-флюор-3-трифлюорметилфеніл)тіосечовину (0,084моль), а потім етанол (100мл). Реакційну суміш перемішують далі при кімнатній температурі протягом 3 годин, кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 годин та перемішують далі при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додають тетрагідрофуран (150мл) та продовжують перемішування протягом 1 години. Суміш фільтрують та залишок промивають тетрагідрофураном. Залишок потім перемішують у киплячій суміші ацетонітрил (75мл)/H<sub>2</sub>O (100 мл)/насичений водний розчин NaHCO<sub>3</sub> (50мл) протягом 30 хвилин. Суміш фільтрують при 35°C, залишок промивають сумішшю ацетонітрил-H<sub>2</sub>O (1/2), H<sub>2</sub>O, етанолом та діізопропіловим ефіром. Залишок висушують при 60 °C (вакуум). Вихід: 11,74г сполуки 96.

#### Приклад В3

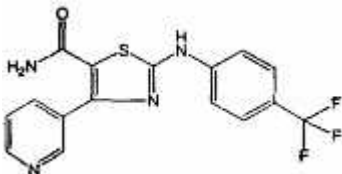
##### Одержання сполуки 9



Суміш сполуки (проміжна сполука 5; одержана згідно з A2.c) (0,0025моль), N-метилметанаміну гідрохлориду (0,003моль) та NaHCO<sub>3</sub> (0,01моль) у CH<sub>3</sub>CN (25мл) перемішують протягом ночі при 50°C. Додають ще N-метилметанаміну гідрохлорид (0,012моль) та NaHCO<sub>3</sub> (0,0125моль) і суміш перемішують при 70°C протягом 48 годин (у товстостінній пробірці). Суміш охолоджують. Розчинник випаровують. Залишок розчиняють у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> та промивають H<sub>2</sub>O. Відокремлений органічний шар осушають, фільтрують та розчинник випаровують. Залишок очищають хроматографією на колонці на силікагелі (елюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2). Потрібні фракції збирають і розчинник випаровують. Залишок тритурують під DIPE. Осад відокремлюють на фільтрі та висушують. Вихід: 0,1г сполуки 9.

#### Приклад В4

##### Одержання сполуки 10

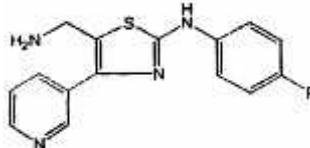


У реакційній колбі перемішують H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O 90/10 (50мл). Потім додають порціями сполуку 84 (одержану згідно з B2.c) (0,0082 моль) при 20°C. Реакційну суміш нагрівають до ±70°C, а потім перемішують протягом ночі при 20°C. Суміш повторно нагрівають та перемішують протягом однієї години при 70°C, а потім протягом 3 годин

при 20°C. Суміш виливають на лід і цю суміш підлугують за допомогою NH<sub>4</sub>OH (конц.) та залишають на ніч. Осад відокремлюють на фільтрі, промивають H<sub>2</sub>O та висушують. Залишок кристалізують з суміші ДМФ/метанол, відокремлюють на фільтрі та висушують. Вихід: 1,5г сполуки 10.

#### Приклад В5

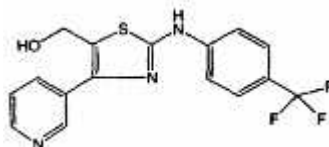
##### Одержання сполуки 11



Суміш сполуки 8 (одержаної згідно з B2.d) (0,014моль) у NH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH (150мл) та ТГФ (50 мл) гідрують при 14°C за допомогою нікелю Ренея (каталітична кількість). Після поглинання H<sub>2</sub> (2екв.), каталізатор відокремлюють на фільтрі і фільтрат випаровують. Залишок перемішують у 2-пропанолі, відокремлюють на фільтрі та висушують. Вихід: 2,8г. Частину (0,5г) цієї фракції очищають хроматографією на колонці на силікагелі (елюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 97/3). Фракції з продуктом збирають і розчинник випаровують. Залишок висушують. Вихід: 0,4г сполуки 11.

#### Приклад В6

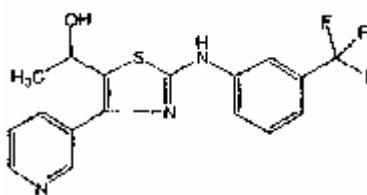
##### Одержання сполуки 13



LiAlH<sub>4</sub> (0,007 моль) суспендують у ТГФ (100мл) та перемішують при кімнатній температурі. Додають сполуку 12 (одержану згідно з B2.a) (0,0034моль) і суміш перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі. Додають по краплях H<sub>2</sub>O (5мл). Додають по краплях NaOH (1Н, 10мл). Додають по краплях H<sub>2</sub>O (50мл). Суміш фільтрують крізь дікаліт. Розчинник випаровують. Залишок розводять у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> та H<sub>2</sub>O. Відокремлений органічний шар промивають H<sub>2</sub>O, осушають та фільтрують. Розчинник випаровують. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99/1). Потрібні фракції збирають і розчинник випаровують. Залишок тритурують. Осад відокремлюють на фільтрі та висушують. Вихід: 0,1г сполуки 13.

#### Приклад В7

##### Одержання сполуки 14

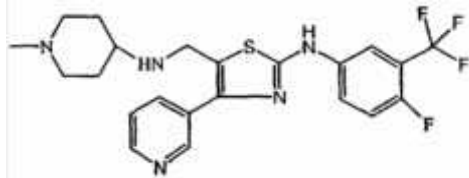


NaBH<sub>4</sub> (0,015 моль) повільно додають протягом 30 хвилин при 20°C до суміші сполуки 5 (одержаної згідно з B2.a) (0,0034моль) у метанолі (100 мл). Суміш перемішують протягом ночі. Додають по краплях ще NaBH<sub>4</sub> (0,5г) при 20°C.

Суміш знов перемішують протягом ночі при 20°C. Реакційну суміш фільтрують, промивають водою, а потім висушують. Вихід: 1,6г сполуки 15.

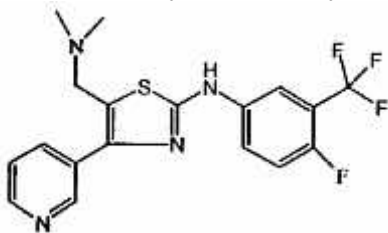
Приклад В8

а) Одержання сполуки 89

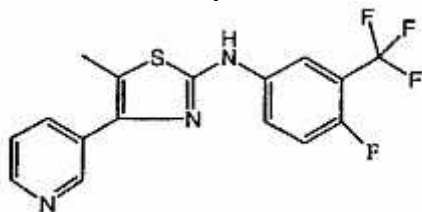


Суміш сполуки 93 (0,2г, 0,0005моль), 1-метил-4-піперидинону (0,1г), Pd/C 10% (0,1г), розчин тіофену (0,1мл) та метанол (50 мл) перемішують протягом 7 днів при кімнатній температурі під H<sub>2</sub> (0,0005моль). Кілька разів додають 1-метил-4-піперидинон. Каталізатор відокремлюють на фільтрі, залишок фільтрують крізь силікагель (елюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>3</sub>OH-NH<sub>3</sub>, від 95/5/0 до 90/10/0, а потім до 90/5/0). Потрібні фракції збирають, розчинник випаровують. Залишок очищують хроматографією на колонці (елюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH-NH<sub>3</sub> 95/5). Потрібні фракції збирають, розчинник випаровують і залишок висушують. Вихід: 0,044г сполуки 89.

б) Одержання сполуки 90 та сполуки 91



Сполука 91

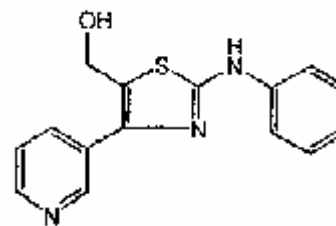


Сполука 90

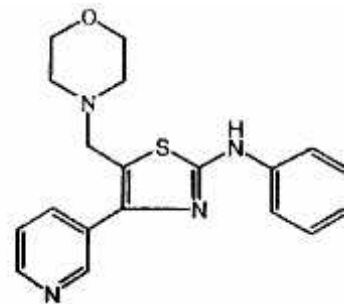
Суміш сполуки 93 (0,5г, 0,00135моль), параформальдегіду (0,85г), Pd/C 10% (0,9г), розчину тіофену (1мл) та метанолу (50мл) перемішують при кімнатній температурі під H<sub>2</sub> (0,0027моль). Через 24 години каталізатор відокремлюють на фільтрі та фільтрат випаровують. Залишок очищують хроматографією на колонці (елюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH-NH<sub>3</sub>: від 98/2 до 95/5). Збирають дві фракції (F1, F2). Розчинник F1 випаровують, залишок перемішують у діізопропіловому ефірі, відокремлюють на фільтрі та висушують. Вихід: 0,069г сполуки 90. Розчинник F2 випаровують, залишок перемішують у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, відокремлюють на фільтрі та висушують. Вихід: 0,023г сполуки 91.

Приклад В9

Одержання сполуки 100 та сполуки 101



Сполука 101

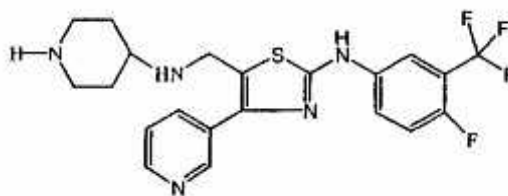


Сполука 100

Суміш проміжної сполуки 12 (0,0008моль) та морфоліну (0,006моль) у метанолі (50 мл) гідрують при кімнатній температурі протягом 4 днів з Pt/C 5% як каталізатором. Після поглинання H<sub>2</sub> (1екв.) каталізатор відокремлюють на фільтрі та розчинник випаровують. Залишок очищують хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5), одержуючи дві фракції. Ці дві фракції збирають та розчинник випаровують, одержуючи залишки I та II. Залишок I перемішують у діізопропіловому ефірі. Осад відокремлюють на фільтрі та висушують. Вихід: 0,079г сполуки 100. Залишок II висушують. Вихід: 0,056г сполуки 101.

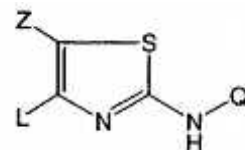
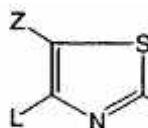
Приклад В10

Одержання сполуки 88



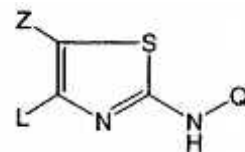
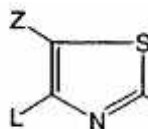
До перемішаного розчину проміжної сполуки 15 (0,0005моль) у ізопропанолі (10мл) додають 6N HCl у ізопропанолі (2мл). Реакційну суміш перемішують при 100°C протягом 3 1/2 годин, а потім залишають охолонути до кімнатної температури. Розчинник випаровують. Залишок перемішують у 10мл водного насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub>+5мл H<sub>2</sub>O протягом 1 години. Осад відокремлюють на фільтрі, промивають H<sub>2</sub>O та висушують при 50°C. Вихід: 0,170г сполуки 88.

Таблиця 1 містить перелік сполук формули (I), одержаних у відповідності до одного з наведених вище прикладів (Пр. №).

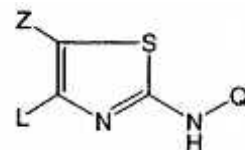
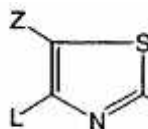


Сп. №	Пр.№	L	Z
3	B1c		Br
15	B1c		Br
5	B2a	3-піридил	-C(=O)CH <sub>3</sub>
16	B4	3-піридил	-C(=O)NH <sub>2</sub>
10	B4	3-піридил	-C(=O)NH <sub>2</sub>
17	B3	3-піридил	
14	B7	3-піридил	-CH(OH)CH <sub>3</sub>
18	B5	3-піридил	-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
11	B5	3-піридил	-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
19	B6	4-піридил	-CH <sub>2</sub> OH
13	B6	3-піридил	-CH <sub>2</sub> OH
2	B1b	3-піридил	Cl
20	B1b		Cl
21	B1b	3-піридил	Cl
22	B1b	3-піридил	Cl
23	B1a		F
24	B1a	3-піридил	F

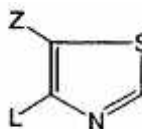
Сп. №	Пр.№	L	Z
25	B1a		F
4	B1a		F
1	B1a	3-піридил	F
26	B1a		F
27	B1a	3-піридил	F
28	B1a		F
29	B1a		F
30	B1a	3-піридил	F
31	B1a	3-піридил	F
32	B1a		F
33	B1a	3-фурил	F
34	B1a	3-піридил	F
35	B1a		F
36	B1a	3-піридил	F
37	B2b		CH <sub>3</sub>
38	B2b	3-піридил	CH <sub>3</sub>
39	B2b	4-піридил	CH <sub>3</sub>



Сп. №	Пр.№	L	Z	Сп. №	Пр.№	L	Z
40	B2b		CH <sub>3</sub>	55	B2b	3-піридил	CH <sub>3</sub>
41	B2b	3-піридил	CH <sub>3</sub>	56	B2b	3-піридил	CH <sub>3</sub>
42	B2b	4-піридил	CH <sub>3</sub>	57	B2b	3-піридил	CH <sub>3</sub>
43	B2b	3-піридил	CH <sub>3</sub>	58	B2b		CH <sub>3</sub>
44	B2b	3-піридил	CH <sub>3</sub>	59	B2b	3-піридил	CH <sub>3</sub>
45	B2b		CH <sub>3</sub>	60	B2b	3-піридил	CH <sub>3</sub>
6	B2b	3-піридил	CH <sub>3</sub>	61	B2b		CH <sub>3</sub>
46	B2b	3-піридил	CH <sub>3</sub>	62	B2b	3-піридил	CH <sub>3</sub>
47	B2b		CH <sub>3</sub>	63	B2b	3-піридил	CH <sub>3</sub>
48	B2b	3-піридил	CH <sub>3</sub>	64	B2b		CH <sub>3</sub>
49	B2b	4-піридил	CH <sub>3</sub>	65	B2b	3-піридил	CH <sub>3</sub>
50	B2b	3-піридил	CH <sub>3</sub>	66	B2b	4-піридил	CH <sub>3</sub>
51	B2b	3-піридил	CH <sub>3</sub>	67	B2b	3-піридил	CH <sub>3</sub>
52	B2b		CH <sub>3</sub>	68	B2b		CH <sub>3</sub>
53	B2b	3-піридил	CH <sub>3</sub>	69	B2b	3-піридил	CH <sub>3</sub>
54	B2b	3-піридил	CH <sub>3</sub>	70	B2b		CH <sub>3</sub>



Сп. №	Пр.№	L	Z	Сп. №	Пр.№	L	Z
71	B2b	3-пiридил	CH <sub>3</sub>	8	B2d-1	3-пiридил	CN
72	B2b	3-пiридил	CH <sub>3</sub>	85	B2a	3-пiридил	CH <sub>3</sub> -O-C(=O)-
73	B2b		CH <sub>3</sub>	12	B2a	3-пiридил	CH <sub>3</sub> -O-C(=O)-
74	B2b	3-пiридил	CH <sub>3</sub>	86	B2a	3-пiридил	CH <sub>3</sub> -O-C(=O)-
75	B2b		CH <sub>3</sub>	87	B9	3-пiридил	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -
76	B2b	3-пiридил	CH <sub>3</sub>	88	B10	3-пiридил	
77	B2b		CH <sub>3</sub>	89	B8a	3-пiридил	
78	B2b	3-пiридил	CH <sub>3</sub>	90	B8b	3-пiридил	CH <sub>3</sub>
79	B2b		CH <sub>3</sub>	91	B8b	3-пiридил	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -
80	B2b	3-пiридил	CH <sub>3</sub>	92	B5	3-пiридил	H <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -
81	B2a	4-пiридил	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -O-C(=O)-	93	B5	3-пiридил	H <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -
9	B3	3-пiридил	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -C(=O)-	95	B8b	3-пiридил	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -
82	B2c	3-пiридил	CN	96	B2d-2	3-пiридил	CN
83	B2c	3-пiридил	CN	97	B1a		F
84	B2c	3-пiридил	CN	98	B1a	3-пiридил	F
7	B2c	3-пiридил	CN	99	B1b	3-пiридил	Br



Сп. №	Пр.№	L	Z
100	B9	3-піридил	
101	B9	3-піридил	HO-CH <sub>2</sub> -

Таблиця 2 містить результати як експериментального (у колонці із заголовком "Експ."), так і теоретичного (у колонці "Теор.") елементного аналізу карбону (C), водню (H) та азоту (N) для сполук, одержаних, як описано вище в експериментальній частині.

Сп. №	C		Теор.
	Теор.	Експ.	
62	46,17	45,80	3,15
4	46,87	47,32	2,10
1	53,10	53,16	2,67
30	63,14	62,98	4,24
27	50,42	50,72	2,26
3	42,96	43,75	2,97
20	59,91	59,45	3,84
25	53,97	53,19	2,66

Інтерпретація ЯМР-спектрів для сполук 46 та 100

Сполука 46: <sup>1</sup>H ЯМР (360МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>) δ мн<sup>-1</sup> 2,57 (с, 1H), 7,30 (д, J=7,68Гц, 1H), 7,56 (т, J=7,96Гц, 1H), 7,92 (д, J=9,51Гц, 1H), 8,15 (м, 2H), 8,82 (дт, J=8,37, 1,58 Гц, 1H), 8,89 (д, J=4,94 Гц, 1H), 9,15 (д, J=1,92 Гц, 1H), 10,73 (с, 1H).

Сполука 100: <sup>1</sup>H ЯМР (360МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>) δ мн<sup>-1</sup> 2,45 (м, 4H), 3,59 (т, J=4,30Гц, 4H), 3,72 (с, 2H), 7,49 (т, J=9,40Гц, 1H), 7,52 (ддд, J=7,89, 4,83, 0,82Гц, 1H), 7,90 (дт, J=8,76, 3,58Гц, 1H), 8,05 (дт, J=7,91, 1,94Гц, 1H), 8,29 (дд, J=6,36, 2,79Гц, 1H), 8,58 (дд, J=4,76, 1,65Гц, 1H), 8,89 (д, J=1,56Гц, 1H), 10,59 (с, 1H).

С. Фармакологічні приклади

Приклад С1: Інгібування продукування TNF-α у крові людини in vitro

Стимулювання цільної крові людини

Периферичну кров від здорових донорів-чоловіків відбирали у гепаринізовані шприци (12,5од. гепарину/мл). Зразки крові розводили утричі середовищем RPMI 1640 (Life Technologies, Belgium) з добавкою 2 мМ L-глутаміну, 100од./мл пеніциліну та 100 мкг/мл стрептоміцину і розподіляли порціями по 300 мкл на 24-лункових багатодискових планшетах (Nunc, Roskilde,

Denmark). Зразки крові піддавали попередній інкубації (60 хвилин при 37°C) у зволоженій атмосфері з 6% CO<sub>2</sub> зі 100мкл розчинника, використовуюваного для лікарського засобу (кінцева концентрація 0,02% диметилсульфоксиду у RPMI 1640), чи зі 100мкл відповідної дози випробовуваної сполуки перед стимулюванням шляхом додавання 100мкл ліпополісахариду у кінцевій концентрації 100нг/мл. Через 6 годин, збирають центрифугуванням рідкий супернатант, що не містить клітин, та зберігають при -20°C до проведення аналізу на присутність TNF-α.

Приклад С.2: Інгібування in vitro продукування IL-12p40 у крові людини

Стимулювання цільної крові людини

Периферичну кров від здорових донорів-чоловіків відбирають у гепаринізовані шприци (12,5од. гепарину/мл). Зразки крові розводять утричі середовищем RPMI 1640 (Life Technologies, Belgium) з добавкою 2мМ L-глутаміну, 100од./мл пеніциліну та 100мкг/мл стрептоміцину і розподіляють порціями по 300 мкл на 24-лункових багатодискових планшетах (Nunc, Roskilde, Denmark). Зразки крові піддають попередній інкубації (60 хвилин при 37 °C) у зволоженій атмосфері з 6% CO<sub>2</sub> зі 100мкл розчинника, 2 використовуюваного для лікарського засобу (кінцева концентрація 0,02% диметилсульфоксиду у RPMI 1640), чи зі 100 мкл відповідної дози випробовуваної сполуки перед стимулюванням шляхом додавання 100 мкл ліпополісахариду у кінцевій концентрації 100 нг/мл. Через 24 години збирають центрифугуванням рідкий супернатант, що не містить клітин, та зберігають при -20°C до проведення аналізу на присутність IL-12 p40.

Приклад С.3 : Вимірювання цитокінів

Концентрації цитокінових протеїнів визначають методом сендвіч-ELISA (твердофазовий імуноферментний аналіз на багаточаровому комплексі), як описано у Van Wauwe et al. (1996, Inflamm Res, 45, 357-363). Мишачі моноклональні продукти, використані для зв'язування антитіл до цитокінів людини, були одержані від фірми R&D Systems (Abingdon, United Kingdom) та позначені MAB210 та MAB611 для TNF-α і IL-12 p40, відповідно. Біотинільовані поліклональні антитіла кози, використані для детектування цитокінів людини, були одержані від R&D Systems (BAF210, BAF219). Рівні цитокінів обчислювали зі стандартних кривих з використанням рекомбінантних цитокінів, придбаних у R&D Systems.

У Таблиці 3 наведено процент інгібування продукування TNF-α та IL-12 (колонки "% інгіб.") при тестових дозах сполук за даним винаходом 1×10<sup>-6</sup> та 1×10<sup>-7</sup>М.

Сп. №	% інгіб. TNF-α	
	1×10 <sup>-6</sup> М	1×10 <sup>-7</sup> М
1	60	58
25	53	49
62	49	46



65

82176

66

75			56	52
32			51	
14			52	
4			57	
27			58	
3			49	
20			51	
46			44	
23			48	