



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **79756** (13) **C2**

(51) МПК (2006)

**A61K 31/427****A61K 31/506****A61K 31/53****A61K 31/5377** (2007.01)**A61P 1/04** (2007.01)**A61P 1/16** (2007.01)**A61P 5/00****A61P 9/00****A61P 9/04** (2007.01)**A61P 9/10** (2007.01)**A61P 11/00****A61P 17/00****A61P 17/02** (2007.01)**A61P 17/06** (2007.01)**A61P 19/02** (2007.01)**A61P 19/10** (2007.01)**A61P 25/16** (2007.01)**A61P 27/02** (2007.01)**A61P 27/16** (2007.01)**A61P 29/00****A61P 31/04** (2007.01)**A61P 31/12** (2007.01)**A61P 31/22** (2007.01)**A61P 33/14** (2007.01)**A61P 35/00****A61P 37/02** (2007.01)**A61P 37/06** (2007.01)**A61P 37/08** (2007.01)**A61P 39/02** (2007.01)**C07D 277/24** (2007.01)**C07D 277/28** (2007.01)**C07D 417/04** (2007.01)**C07D 417/14** (2007.01)МІНІСТЕРСТВО  
ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ  
ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

## ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) 2,4,5-ТРИЗАМІЩЕНІ ПОХІДНІ ТІАЗОЛІЛУ З ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ АКТИВНІСТЮ

1

2

(21) 2004031902

(22) 09.08.2002

(24) 25.07.2007

(86) PCT/EP02/08956, 09.08.2002

(31) 01203088.4

(32) 13.08.2001

(33) EP

(46) 25.07.2007, Бюл. № 11, 2007 р.

(72) Лав Крістофер Джон, GB, Ван Бауве Жан, BE, Де Брабандер Марк, BE, Моузес Роджер Клайв, GB, Гончаренко Михайло, Коойманс Людвіг Пауль, BE, Вандермезен Ніл, BE, Ділс Гастон Станіслав, BE, Сіблі Ентоні Уільям, GB, Нула Катеріна, GB

(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., BE

(56) WO 98 01449 A (ASTRA PHARMA PROD; PERRY MATTHEW (GB); THORNE PHILIP (GB); BANTICK) 15 January 1998 (1998-01-15)

WO 96 03392 A (SEARLE &amp; CO; TALLEY JOHN J (US); CARTER JEFFERY S (US); COLLINS PA) 8 February 1996 (1996-02-08)

US 5 240 929 A (CONNOR DAVID T ET AL) 31 August 1993 (1993-08-31)

WO 00 35911 A (RHONE-POULENC RORER LTD; HALLEY FRANK (GB); COLLIS ALAN JOHN (GB);) 22 June 2000 (2000-06-22)

I. SIMITI ET AL: "Synthese und antibakterielle Wirkung von "-Aryl-4-R-5-glyoxyloyl-thiazolen" ARCH. PHARM., vol. 314, no. 9, 1981

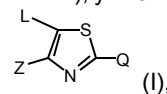
S.N. SAWHNEY ET AL: "Thiazole Derivatives: part I - Synthesis &amp; Anti-Inflammatory Activity of Some 2'-Alkyl/Aryl-2-aryl-4-methyl-4',5-bithiazolyis &amp; 2'-Amino/Substituted amino-2-aryl-4-methyl-4',5-bithiazolyis" INDIAN J CHEMISTRY, vol. 14b, no. 7, 1976

WO 02 50048 A (SIERRA MICHAEL LAWRENCE; BESWICK PAUL JOHN (GB); GLAXO GROUP LTD) 27 June 2002 (2002-06-27)

WO 02 50047 A (SIERRA MICHAEL LAWRENCE; GLAXO GROUP LTD (GB)) 27 June 2002 (2002-06-27)

WO 02 059098 A (GLAXO GROUP LTD; LAMBERT MILLARD HURST III (US); SZNAIDMAN NARCOS) 1 August 2002 (2002-08-01)

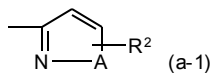
WO 02 062774 A (SIERRA MICHAEL LAWRENCE; GOSMINI ROMAIN LUC MARIE (FR); GLAXO GROU) 15 August 2002 (2002-08-15)

(57) 1. Використання сполуки для виробництва лікарського засобу для профілактики або лікування захворювань, опосередковуваних 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 його стереохімічно ізомерною формою, де

(13) **C2**(11) **79756**(19) **UA**

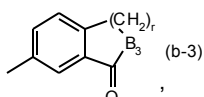
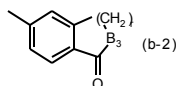
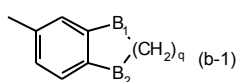
Z означає галоїд; C<sub>1-6</sub>-алкіл; C<sub>1-6</sub>-алкіл, заміщений гідроксильною групою, карбоксилем, ціаногрупою, аміногрупою, моно- або ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупою, амінокарбонілом моно- або ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілом, C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілом або C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупою; полігалоїд-C<sub>1-4</sub>-алкіл; C<sub>1-4</sub>-алкілоксигрупу; ціаногрупу; аміногрупу; амінокарбоніл; моно- або ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбоніл; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбоніл; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупу; H<sub>2</sub>N-S(=O)<sub>2</sub>; моно- або ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміно-S(=O)<sub>2</sub>; -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>; R<sup>x</sup> означає гідроген, C<sub>1-6</sub>-алкіл, ціаногрупу, нітрогрупу або -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; R<sup>y</sup> означає гідроген, C<sub>1-6</sub>-алкіл, C<sub>2-6</sub>-алкеніл або C<sub>2-6</sub>-алкініл; R<sup>z</sup> означає гідроген або C<sub>1-6</sub>-алкіл; Q означає C<sub>3-6</sub>-циклоалкіл, фураніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, тiazоліл, імідазоліл, піразоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, оксадіазоліл, триазоліл, тіадіазоліл, феніл, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, бензтіазоліл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, індазоліл або імідазопіридил, де кожна з вказаних кільцевих систем може необов'язково мати до трьох замісників, причому кожний з вказаних замісників незалежно вибирають з галоїду; гідроксильної групи; ціаногрупи; карбоксилу; азидогрупи; аміногрупи; моно- або 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- або ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміногрупою; C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; C<sub>1-6</sub>-алкіліогрупи; 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> або R<sup>1</sup>NH-S(=O)<sub>n</sub>, де R<sup>1</sup> означає гідроген або радикал формули



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

R<sup>2</sup> означає гідроген, C<sub>1-6</sub>-алкіл або C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупу; або

Q означає радикал формули



де B<sub>1</sub> та B<sub>2</sub> кожний незалежно позначають O, NR<sup>3</sup>, CH<sub>2</sub> або S, i R<sup>3</sup> означає гідроген або C<sub>1-4</sub>-алкіл; B<sub>3</sub> означає O або NR<sup>4</sup>, де R<sup>4</sup> означає гідроген або C<sub>1-4</sub>-алкіл;

q означає ціле число від 1 до 4;

r означає ціле число від 1 до 3;

n означає ціле число, яке дорівнює 1 або 2;

L означає феніл, який має до 4 замісників, причому кожний замісник незалежно вибирають з C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупи; амінокарбонілу; моно- або 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- або ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміно-C(=O)-NH-; Het-NH-; Het<sup>1</sup>-NH-; -NH-C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>; -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>; Het<sup>1</sup>; або радикала формули -X-C<sub>1</sub>-Y<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Y<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Z (c-1), у якій

X означає NR<sup>5</sup>, O, S або простий зв'язок;

C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> та C<sub>4</sub> кожний незалежно позначають C<sub>1-6</sub>-алкандііл, C<sub>2-6</sub>-алкендііл, C<sub>2-6</sub>-алкіндііл або простий зв'язок;

Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> та Y<sub>3</sub> кожний незалежно позначають NR<sup>5</sup>, O, S або простий зв'язок;

Z означає гідроген, галоїд, ціаногрупу, гідроксильну групу, карбоксил, -P(=O)(OH)H, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -P(=O)(OH)CH<sub>3</sub>, -P(=O)(OH)(OCH<sub>3</sub>), -P(=O)(OH)(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -P(=O)(OH)NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>H, -S(=O)<sub>2</sub>(OH), -S(=O)<sub>2</sub>NH, -C(=O)-NH-S(=O)<sub>2</sub>H, тетразоліл, 3-гідроксіізотіазоліл, 3-гідроксіізоксазоліл, 3-гідроксітіадіазоліл, меркаптотетразоліл, 3-меркаптотриазоліл, 3-сульфінілтриазоліл, 3-сульфонілтриазоліл;

R<sup>5</sup> означає гідроген, C<sub>1-6</sub>-алкіл або -C(=NH)-N(R<sup>z</sup>)<sub>2</sub>; i

у якій від 1 до 3 атомів гідрогену C<sub>1-6</sub>-алкільної, C<sub>1-6</sub>-алкандіільної, C<sub>2-6</sub>-алкендіільної або C<sub>2-6</sub>-алкіндіільної груп у визначеннях R<sup>5</sup> та радикала формули (c-1) можуть необов'язково і кожний незалежно бути заміщеними галоїдом, гідроксильною групою, карбоксилем, -P(=O)(OH)H, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -P(=O)(OH)CH<sub>3</sub>, -P(=O)(OH)(OCH<sub>3</sub>), -P(=O)(OH)(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -P(=O)(OH)NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>H, -S(=O)<sub>2</sub>(OH), -S(=O)<sub>2</sub>NH, -C(=O)-NH-S(=O)<sub>2</sub>H, тетразолілом, 3-гідроксіізотіазолілом, 3-гідроксіізоксазолілом, 3-гідроксітіадіазолілом, меркаптотетразолілом, 3-меркаптотриазолілом, 3-сульфінілтриазолілом, 3-сульфонілтриазолілом; або

L означає моноциклічний 5- або 6-членний частково насичений або ароматичний гетероцикл або біциклічний частково насичений або ароматичний гетероцикл, у якому кожна з вказаних кільцевих систем може необов'язково мати до 3 замісників, причому кожний замісник незалежно вибирають з C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупи; амінокарбонілу; моно- або 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- або ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміно-C(=O)-NH-; Het-NH-; Het<sup>1</sup>-NH-; -NH-C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>; -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>; Het<sup>1</sup>; або радикал формули -X-C<sub>1</sub>-Y<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Y<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Z (c-1), у якій

X означає NR<sup>5</sup>, O, S або простий зв'язок;

C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> та C<sub>4</sub> кожний незалежно позначають C<sub>1-6</sub>-алкандііл, C<sub>2-6</sub>-алкендііл, C<sub>2-6</sub>-алкіндііл або простий зв'язок;

Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> та Y<sub>3</sub> кожний незалежно позначають NR<sup>5</sup>, O, S або простий зв'язок; Z означає гідроген, галоїд, ціаногрупу, гідроксильну групу, карбоксил, -P(=O)(OH)H, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -P(=O)(OH)CH<sub>3</sub>, -P(=O)(OH)(OCH<sub>3</sub>), -P(=O)(OH)(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -P(=O)(OH)NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>H, -S(=O)<sub>2</sub>(OH), -S(=O)<sub>2</sub>NH, -C(=O)-NH-S(=O)<sub>2</sub>H, тетразоліл, 3-гідроксіізотіазоліл, 3-гідроксіізоксазоліл, 3-гідроксітіадіазоліл, меркаптотетразоліл, 3-

меркаптотриазоліл, 3-сульфінілтриазоліл, 3-сульфонілтриазоліл;  
 $R^5$  означає гідроген,  $C_{1-6}$ -алкіл або  $-C(=NH)-N(R^2)_2$ ;  
 $i$

у якій від 1 до 3 атомів гідрогену  $C_{1-6}$ -алкільної,  $C_{1-6}$ -алкандільної,  $C_{2-6}$ -алкендільної або  $C_{2-6}$ -алкіндільної груп у визначеннях  $R^5$  та радикала формули (с-1) можуть необов'язково і кожний незалежно бути заміщеними галоїдом, гідроксильною групою, карбоксилу,  $-P(=O)(OH)H$ ,  $-P(=O)(OH)_2$ ,  $-P(=O)(OH)CH_3$ ,  $-P(=O)(OH)-(OCH_3)$ ,  $-P(=O)(OH)(OCH_2CH_3)$ ,  $-P(=O)(OH)NH_2$ ,  $-S(=O)_2H$ ,  $-S(=O)_2(OH)$ ,  $-S(=O)_2NH$ ,  $-C(=O)-NH-S(=O)_2H$ , тетразоліл, 3-гідроксіізоіазоліл, 3-гідроксізоксазоліл, 3-гідроксітіадиазоліл, меркаптотетразоліл, 3-меркаптотриазоліл, 3-сульфінілтриазоліл, 3-сульфонілтриазоліл;

Het означає моноциклічний 5- або 6-членний частково насичений або ароматичний гетероцикл або біциклічний частково насичений або 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- або ді- $(C_{1-6}$ -алкіл)аміногрупи,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -алкілу, заміщеного гідроксильною групою або  $C_{1-4}$ -алкілоксигрупою, або аміногрупою, або моно- або 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- або ді- $(C_{1-6}$ -алкіл)амінокарбонілу,  $C_{1-6}$ -алкіл- $C(=O)-NH-$ ,  $C_{1-6}$ -алкілокси- $C(=O)-NH-$ ,  $H_2N-C(=O)-NH-$  або моно- або ді- $(C_{1-4}$ -алкіл)аміно- $C(=O)-NH-$ ;

Het<sup>1</sup> означає насичений 6-членний гетероцикл, вибраний з піперидинілу, морфолінілу, тіоморфолінілу, піперазинілу, де вказаний насичений 6-членний гетероцикл може необов'язково бути заміщений аміногрупою або  $C_{1-4}$ -алкілом, необов'язково, заміщеним арилом;

арил означає феніл, який, необов'язково, має до п'яти замісників, кожний з яких незалежно вибирають з галоїду, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкілу, полігалоїд- $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -алкілоксигрупи,  $C_{1-6}$ -алкілтіогрупи, ціаногрупи, нітрогрупи, аміногрупи, моно- або ді- $(C_{1-6}$ -алкіл)аміногрупи;

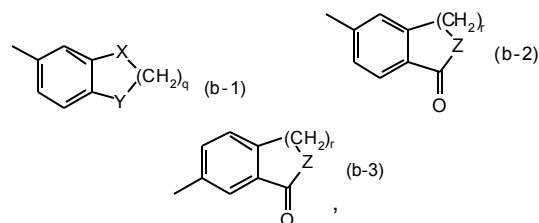
за умови, що коли Z є метилом, Q є фенілом або фенілом заміщеним у пара-положенні метилом, атомом хлору, нітрогрупою або метоксигрупою, тоді L є іншим ніж тіазоліл, заміщений метилом або аміногрупою.

2. Використання сполуки за п. 1, яке відрізняється тим, що Q означає  $C_{3-6}$ -циклоалкіл, феніл, піридин, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, бензтіазоліл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, індазоліл або імідазопіридиніл, 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- або ді- $(C_{1-6}$ -алкіл)аміногрупи;  $C_{1-6}$ -алкілкарбоніламіногрупи;  $C_{1-6}$ -алкілу;  $C_{2-6}$ -алкенілу;  $C_{2-6}$ -алкінілу;  $C_{3-6}$ -циклоалкілу;  $C_{1-6}$ -алкілу, заміщеного гідроксильною групою,  $C_{1-6}$ -алкілоксигрупою, аміногрупою, моно- або ді- $(C_{1-4}$ -алкіл)аміногрупою;

$C_{1-6}$ -алкілоксигрупи;  $C_{1-6}$ -алкілтіогрупи;  $C_{1-6}$ -алкілкарбонілу;  $C_{1-6}$ -алкілоксикарбонілу; арил- $C_{1-6}$ -алкілоксигрупи; арилоксигрупи; полігалоїд- $C_{1-6}$ -алкілу; полігалоїд- $C_{1-6}$ -алкілоксигрупи; полігалоїд- $C_{1-6}$ -алкілкарбонілу;  $C_{1-4}$ -алкіл- $S(=O)_n$  або  $R^1HN-S(=O)_n$ ;

або

Q означає радикал формули



, чи

де X та Y кожний незалежно позначають O,  $NR^3$ ,  $CH_2$  або S, i

$R^3$  означає гідроген або  $C_{1-4}$ -алкіл;

q означає ціле число від 1 до 4;

Z означає O або  $NR^4$ , де  $R^4$  означає гідроген або  $C_{1-4}$ -алкіл;

r означає ціле число від 1 до 3;

Z означає галоїд;  $C_{1-6}$ -алкіл;  $C_{1-6}$ -алкіл, заміщений гідроксильною групою, карбоксилу, ціаногрупою, аміногрупою, моно- або ді- $(C_{1-6}$ -алкіл)аміногрупою, амінокарбонілом, моно- або ді- $(C_{1-6}$ -алкіл)амінокарбонілом,  $C_{1-6}$ -алкілоксикарбонілом,  $C_{1-6}$ -алкілоксигрупою; полігалоїд- $C_{1-4}$ -алкіл; ціаногрупу; аміногрупу; амінокарбонілу; моно- або ді- $(C_{1-6}$ -алкіл)амінокарбонілу;  $C_{1-6}$ -алкілоксикарбонілу;  $C_{1-6}$ -алкілкарбонілоксигрупу; аміно- $S(=O)_2$ ; моно- або ді- $(C_{1-6}$ -алкіл)аміно- $S(=O)_2$ ;  $-C(=N-R^x)NR^yR^z$ ;

L означає феніл, що має до 4 замісників, кожний з яких незалежно вибирають з галоїду, гідроксильної групи, меркаптогрупи, аміногрупи, ціаногрупи, карбоксилу, моно- або ді- $(C_{1-6}$ -алкіл)аміногрупи,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -алкілу, заміщеного гідроксильною групою або  $C_{1-4}$ -алкілоксигрупою, або аміногрупою, або моно- або ді- $(C_{1-4}$ -алкіл)аміногрупою, полігалоїд- $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -алкілоксигрупи,  $C_{1-6}$ -алкілоксикарбонілу,  $C_{1-6}$ -алкілкарбонілоксигрупи, амінокарбонілу, моно- або 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- або ді- $(C_{1-4}$ -алкіл)аміно- $C(=O)-NH-$  або Het-NH-,  $-C(=N-R^x)NR^yR^z$ ; або

L означає моноциклічний 5- або 6-членний частково насичений або ароматичний гетероцикл або біциклічний частково насичений або 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- або ді- $(C_{1-6}$ -алкіл)аміногрупи,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -алкілу, заміщеного гідроксильною групою або  $C_{1-4}$ -алкілоксигрупою, або аміногрупою, або моно- або 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- або 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- або ді-

(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміно-C(=O)-NH- або Het-NH-, -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>.

3. Використання сполуки за пп. 1 або 2, яке **відрізняється** тим, що L означає фураніл, піроліл, оксазоліл, імідазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, оксадіазоліл, триазоліл, тіадіазоліл, 5-членний частково насичений гетероцикл, 6-членний частково насичений або ароматичний гетероцикл або біциклічний частково насичений або ароматичний гетероцикл, де кожна з вказаних кільцевих систем може необов'язково мати до 3 замісників, причому кожний замісник незалежно вибирають з C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупи; амінокарбонілу; моно- або 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- або ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміно-C(=O)-NH-; Het-NH-; Het<sup>1</sup>-NH-; -NH-C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>; -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>; Het<sup>1</sup>; або радикал формули -X-C<sub>1</sub>-Y<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Y<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Z, за умови, що L не може бути необов'язково заміщеним хіноксалінілом.

4. Використання сполуки за будь-яким з пп. 1-3, яке **відрізняється** тим, що L означає 6-членний частково насичений або ароматичний гетероцикл, у якому кожна з вказаних кільцевих систем може необов'язково мати до 3 замісників, причому кожний замісник незалежно вибирають з C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупи; амінокарбонілу; моно- або 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- або ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміно-C(=O)-NH-; Het-NH-; Het<sup>1</sup>-NH-; -NH-C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>; -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>; Het<sup>1</sup>; або радикал формули -X-C<sub>1</sub>-Y<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Y<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Z.

5. Використання сполуки за п. 1, яке **відрізняється** тим, що Q означає феніл, піридил, піроліл, піразоліл або тієніл, де кожна з вказаних кільцевих систем може необов'язково бути заміщеною одним або двома замісниками, кожний з яких незалежно вибирають з галоїду або полігалюїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу; Z означає C<sub>1-6</sub>-алкіл, галоїд, C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупу, амінокарбоніл; L означає прімідиніл, піразоліл, триазоліл або триазиніл, де кожна з вказаних кільцевих систем може необов'язково бути заміщеною одним або двома замісниками, кожний з яких незалежно вибирають з аміногрупи, C<sub>1-6</sub>-алкілкарбоніламіногрупи, галоїду, Het-NH-, гідроксильної групи, C<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи, C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи, C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>1-12</sub>-алкіламіногрупи, моно- або ди(гідроксі-C<sub>1-12</sub>-алкіл)аміногрупи, де C<sub>1-12</sub>-алкіл може бути необов'язково додатково заміщеним гідроксильною групою, Het<sup>1</sup>, амінокарбонілом, ціаногрупою, аміно-C<sub>1-12</sub>-алкіламіногрупою, гідроксі-C<sub>1-12</sub>-алкілоксигрупою, -NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>, карбокси-C<sub>1-12</sub>-алкіламіногрупою або аміно-C<sub>1-6</sub>-алкілокси-C<sub>1-6</sub>-алкілокси-C<sub>1-6</sub>-алкіламіногрупою.

6. Сполука, визначена у будь-якому з пп. 1-5, за умови, що:

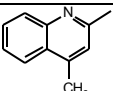
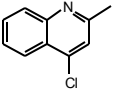
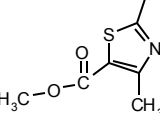
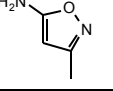
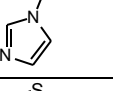
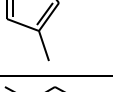
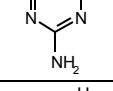
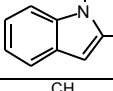
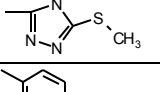
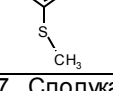
L не може бути заміщеним фенілом;  
якщо Z означає метил, CH<sub>2</sub>Cl чи CH<sub>2</sub>OH, Q означає феніл або феніл, заміщений галоїдом, метилом або етилоксигрупою, то L не може бути хіноксалінілом;  
якщо Z означає метил, Q означає феніл або феніл, заміщений у пара-положенні метилом, хлором, нітрогрупою або метилоксигрупою, то L не може бути тіазолілом, заміщеним метилом або аміногрупою;  
сполука не може мати

нітрогрупою або метилоксигрупою, то L не може бути тіазолілом, заміщеним метилом або аміногрупою;

якщо Z означає трифлюорметил, та Q означає 4-етилфеніл, то L не може бути 1,2,3-триазолілом, моно- або дизаміщеним метилоксикарбонілом;

L не може бути незаміщеним або заміщеним бензоксазолілом або незаміщеним або заміщеним бензімідазолілом;

сполука не може мати

L	Z	Q
	CH <sub>3</sub> -	феніл
3-піридил	CH <sub>3</sub> -	4-піридил
	CH <sub>3</sub> -C(=O)-O-	феніл
	CH <sub>3</sub> -	4-хлорфеніл
	CH <sub>3</sub> -	феніл
	-CF <sub>3</sub>	4-метилфеніл
	CH <sub>2</sub> -C(=O)-O-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-хлорфеніл
	CH <sub>3</sub> -	4-хлорфеніл
	CH <sub>3</sub> -	феніл
	CH <sub>3</sub> -	феніл
	CH <sub>3</sub> -	4-хлорфеніл

7. Сполука, визначена у будь-якому з пп. 1-5, за умови, що:

L не може бути заміщеним фенілом;  
якщо Z означає метил, CH<sub>2</sub>Cl чи CH<sub>2</sub>OH, Q означає феніл або феніл, заміщений галоїдом, CH<sub>3</sub> або етилоксигрупою, то L не може бути хіноксалінілом;  
якщо Z означає метил, Q означає феніл або феніл, заміщений у пара-положенні метилом, хлором, нітрогрупою або метилоксигрупою, то L не може бути тіазолілом, заміщеним метилом або аміногрупою;

сполука не може мати

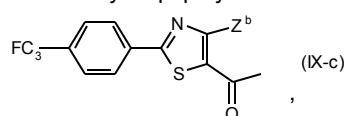
L	Z	Q
3-піридил	феніл	4-піридил
	CH <sub>3</sub> -	4-хлорфеніл
	CH <sub>3</sub> -	феніл
	-CH <sub>2</sub> -C(=O)- OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-хлорфеніл

призначена для використання як лікарський засіб.

8. Фармацевтична композиція, яка включає фармацевтично прийнятний носій та, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість сполуки за пп. 6 або 7.

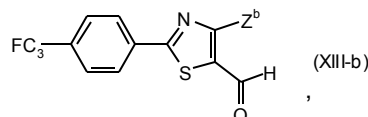
9. Спосіб одержання композиції за п. 8, який **відрізняється** тим, що фармацевтично прийнятний носій ретельно перемішують з терапевтично ефективною кількістю сполуки за пп. 6 або 7.

10. Сполука формули



яка відрізняється тим, що Z<sup>b</sup> означає галоїд або C<sub>2-4</sub>-алкіл.

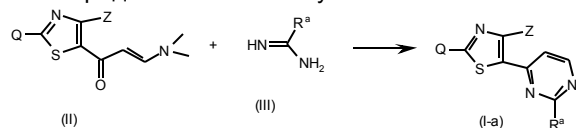
11. Сполука формули



яка **відрізняється** тим, що Z<sup>b</sup> означає галоїд або C<sub>2-4</sub>-алкіл.

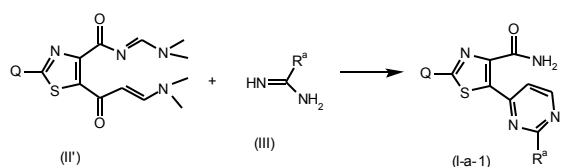
12. Спосіб одержання сполуки за п. 6, який **відрізняється** тим, що:

а) проводять реакцію проміжної сполуки формули (II) з проміжною сполукою формули (III) або її придатною сіллю, у присутності придатного розчинника та придатного алкогляту



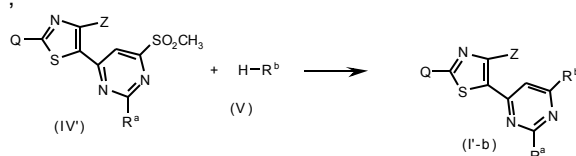
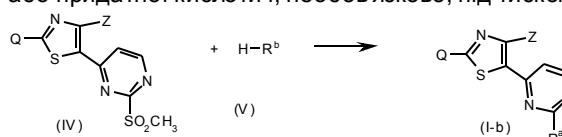
де Q та Z мають значення, визначені у п. 1, та R<sup>a</sup> означає гідроген, аміногрупу, необов'язково заміщену C<sub>1-6</sub>-алкілом, необов'язково, заміщеним моно- або ді-(C<sub>1-12</sub> алкіл)аміногрупою, Het-NH- або Het<sup>1</sup>;

б) проводять реакцію проміжної сполуки формули (II') з проміжною сполукою формули (III) або її придатною сіллю, у присутності придатного розчинника та придатного алкогляту



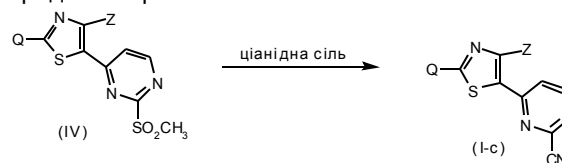
де Q був визначений у п. 1, а R<sup>a</sup> означає гідроген, аміногрупу, необов'язково, заміщену C<sub>1-6</sub>-алкілом, необов'язково, заміщеним моно- або ді-(C<sub>1-12</sub>-алкіл)аміногрупою, Het-NH- або Het<sup>1</sup>;

с) проводять реакцію проміжної сполуки формули (IV) або (IV') з проміжною сполукою формули (V), необов'язково, при підвищеній температурі та, необов'язково, у присутності придатного розчинника і, необов'язково, у присутності придатної основи або придатної кислоти і, необов'язково, під тиском



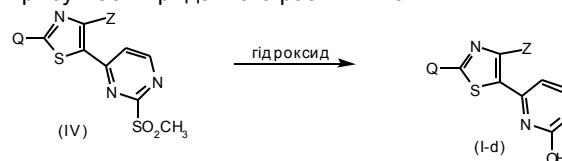
де Q та Z були визначені у п. 1, R<sup>a</sup> означає гідроген, аміногрупу, необов'язково, заміщену C<sub>1-6</sub>-алкілом, необов'язково, заміщеним моно- або ді-(C<sub>1-12</sub>-алкіл)аміногрупою, Het-NH- або Het<sup>1</sup>, та R<sup>b</sup> означає -NH<sub>2</sub>, Het'-NH-; Het<sup>1</sup>; -NH-C(=NH)-N(R<sup>Z</sup>)<sub>2</sub>; C<sub>1-12</sub>-алкілоксигрупу, необов'язково, заміщену однією, двома або трьома гідроксильними групами; необов'язково заміщену моно- або ді-(C<sub>1-12</sub>-алкіл)аміногрупу, зокрема, незаміщену моно- або ді-(C<sub>1-12</sub>-алкіл)аміногрупу або моно- або ді-(C<sub>1-12</sub>-алкіл)аміногрупу, у якій C<sub>1-12</sub>-алкіл є заміщеним одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксильної групи, карбоксилу, аміногрупи, аміно-C<sub>1-4</sub>-алкілокси-C<sub>1-4</sub>-алкілоксигрупи;

д) проводять реакцію проміжної сполуки формули (IV) з придатною ціанідною сіллю у присутності придатного розчинника



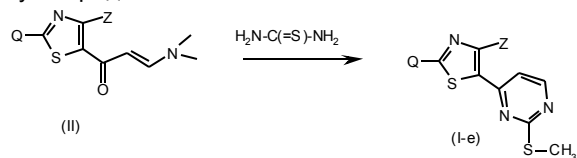
де Q та Z були визначені у п. 1;

е) проводять реакцію проміжної сполуки формули (IV) з придатною основою у формі гідроксиду в присутності придатного розчинника



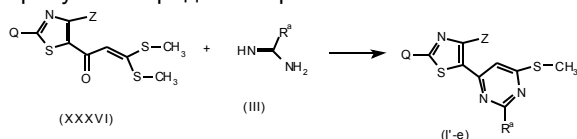
де Q та Z були визначені у п. 1;

f) проводять реакцію проміжної сполуки формули (II) з тіосечовиною у присутності придатного розчинника, придатного алкогляту, диметилсульфату та придатної основи



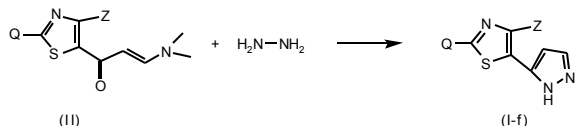
де Q та Z були визначені у п. 1;

g) проводять реакцію проміжної сполуки формули (XXXVI) з проміжною сполукою формули (III) у присутності придатного розчинника



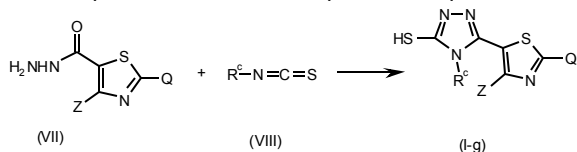
де Q та Z були визначені у п. 1, та R<sup>a</sup> був визначений вище у варіантах способу а) та б);

h) проводять реакцію проміжної сполуки формули (II) з гідразинмоногідратом у присутності придатної кислоти



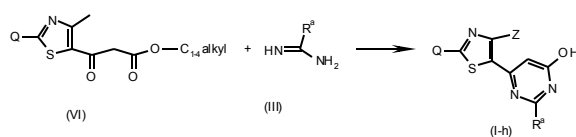
де Q та Z були визначені у п. 1;

i) проводять реакцію проміжної сполуки формули (VI) з проміжною сполукою формули (VIII) у присутності придатної основи та придатного розчинника



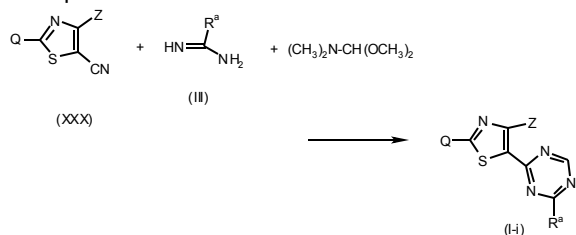
де Q та Z були визначені у п. 1, та R<sup>c</sup> означає гідроген або C<sub>1-6</sub>-алкіл;

j) проводять реакцію проміжної сполуки формули (VI) з проміжною сполукою формули (III) або її придатною сіллю, у присутності придатного розчинника



де Q та Z були визначені у п. 1, та R<sup>a</sup> був визначений вище у варіантах способу а) та б);

k) проводять реакцію проміжної сполуки формули (XXX) з проміжною сполукою формули (III) або її придатною сіллю, у присутності 1,1-диметокси-N,N-диметилметанаміну та у присутності придатного розчинника



де Q та Z були визначені у п. 1, і R<sup>a</sup> був визначений вище у варіантах процесу а) та б);

та, якщо бажано, перетворюють сполуки формули (I) одну на іншу з використанням відомих у цій галузі способів перетворення, і далі, якщо бажано, перетворюють сполуки формули (I) на терапевтично активну нетоксичну адитивну сіль кислоти шляхом обробки кислотою, або на терапевтично активну нетоксичну адитивну сіль основи шляхом обробки основою, або навпаки, перетворюють адитивну сіль кислоти на вільну основу шляхом обробки лугами, або перетворюють адитивну сіль основи на вільну кислоту шляхом обробки кислотою; і, якщо бажано, одержують їхні стереохімічно ізомерні форми, четвертинні аміни або N-оксидні форми.

13. Продукт, який містить (а) сполуку, визначену у п. 6 або 7, та іншу протизапальну сполуку або імунодепресант, як комбінований препарат для одночасного, роздільного або послідовного використання при лікуванні запальних або аутоімунних захворювань.

14. Фармацевтична композиція, яка включає фармацевтично прийнятний носій та, як активні інгредієнти, (а) сполуку, визначену у п. 6 або 7, та (б) іншу протизапальну сполуку або імунодепресант.

Даний винахід стосується 2,4,5-тризаміщених тіазолільних похідних, здатних інгібувати продукування прозапальних цитокінів. Винахід далі стосується способів їхнього одержання та фармацевтичних композицій, що їх містять. Винахід також стосується використання 2,4,5-тризаміщених тіазолільних похідних для виготовлення лікарського засобу для профілактики чи лікування захворювань, медійованих фактором некрозу пухлин-α (TNF-α) та/або інтерлейкіном-12 (IL-12).

[WO 00/35911] описує ацетальні похідні як інгібітори TNF-α.

[WO 96/03392] описує сульфонільні похідні для лікування запалення.

[WO 98/01449] описує піримідинові конденсовані сполуки як протиалергічні та протизапальні агенти.

[US 5240929] описує 2-гетероцикл-5-гідрокси-1,3-піримідини, придатні для застосування як протизапальні агенти.

[Z. Chem., 1969, 9(5), 186-187] описує тіазоліліноліни як флуоресцентні індикатори.

[EP 117082] описує тіазольні похідні як кардіотонічні засоби, агенти регулювання кров'яного тиску та противиразкові агенти.

[Chem. Pharm. Bull., 1982, 30(6), 1974-1979] розкриває дослідження третинних амінооксидів.

[WO 97/05131] описує гетероарилкарбоксамідів як агрохімічних засобів та медичних фунгіцидів.

[JP 91-144612] стосується ізоксазолів як дезінфектантів, антисептиків, протизапальних агентів, бактерицидів, протівірусних засобів.

[Arch. Pharm., 1981, 314(9), 744-750] описує синтез та антибактеріальну дію 2-арил-4-R-5-гліоксилтіазолів.

[Z. Naturforsch. B Chem. Sci., 1990, 45(12), 1695-1708] стосується реакцій циклоприєднання з 5-азидо-4-(трифлюорометил)-1,3-азолами.

[Synthesis, 1988, 3, 194-198] описує способи регіоселективного введення трифлюорометильних груп у гетероарени.

[J. Med. Chem., 1988, 31(6), 1197-1204] описує синтез оксазолних похідних як гіполіпідемічних, антихолестеринемічних засобів та агентів інгібування агрегації тромбоцитів.

[Chem. Ber., 1982, 115(7), 2494-2507] стосується синтезу 1,3-азолів.

[DD 258165] описує хіноксалинові похідні як гербіциди та фунгіциди.

[Z. Chem., 1979, 19(1), 21-22] стосується гетероциклічних заміщених тіазолів як пестицидів.

[Indian J. Chem., Sect. B, 1976, 14B(7), 552-555] стосується синтезу та протизапальної активності бітіазолільних похідних.

[Justus Liebigs Ann. Chem., 1974, 8, 1195-1205] описує синтез тіазольних сполук.

[DE 1959307] описує бензоксазолні похідні як флуоресцентні відбілювачі.

[GB 1189008] описує бензоксазолні похідні як флуоресцентні відбілювачі.

[JP 41012946] описує бензоксазолні та бензімідазолні похідні як флуоресцентні освітлювачі для органічних волокон.

[Chem. Ber., 1967, 100(7), 2184-2187] описує синтез тіазольних похідних.

[US 6231786] описує флюоровані азоли та їхнє використання у рідкокристалічних сумішах.

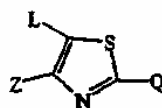
[WO 01/30778] розкриває тіазоли та імідазопіридини для лікування захворювань, медійованих TNF та IL-1.

[WO 98/08830 та WO 98/08841] розкривають тіазольні похідні, здатні інгібувати фосфодіестеразу IV (PDEIV).

[WO 01/64674] описує 2,4-дизаміщені тіазолільні похідні як інгібітори TNF- $\alpha$  та/або IL-12.

Сполуки за даним винаходом відрізняються від відомого рівня техніки своєю структурою, фармакологічною активністю, ефективністю чи фізико-хімічними характеристиками (поліпшена хімічна стабільність, поліпшена розчинність).

Даний винахід стосується використання сполуки для виробництва лікарського засобу для профілактики чи лікування захворювань, медійованих TNF- $\alpha$  (фактор некрозу пухлин-альфа) та/або IL-12 (інтерлейкін 12), де сполука є сполукою формули



(1)

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

у якій

Z позначає галоїд; C<sub>1-6</sub>-алкіл; 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 чи C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупою; полігалоїд-C<sub>1-4</sub>-алкіл; C<sub>1-4</sub>-алкілоксигрупу; ціаногрупу; аміногрупу; амінокарбонілі; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілі; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілі; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупу; H<sub>2</sub>N-S(=O)<sub>2</sub>-; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміно-S(=O)<sub>2</sub>-; -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, фуранілі, тієнілі, піролілі, оксазолілі, тіазолілі, імідазолілі, піразолілі, ізоксазолілі, ізотіазолілі, оксадіазолілі, триазолілі, тіадіазолілі, фенілі, піридилі, піримідинілі, піразинілі, піридазинілі, бензтіазолілі, бензоксазолілі, бензімідазолілі, індазолілі чи імідазопіридилі, де кожна з вказаних кільцевих систем може необов'язково мати до трьох замісників, причому кожний з вказаних замісників 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; C<sub>1-4</sub>-алкіл-S(=O)<sub>n</sub>- чи R<sup>1</sup>HN-S(=O)<sub>n</sub>-, де R<sup>1</sup> позначає гідроген або радикал формули



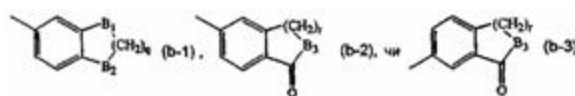
(a-1)

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

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

Або

Q позначає радикал формули



де B<sub>1</sub> та B<sub>2</sub> 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;

$V_3$  позначає O чи  $NR^4$ , де  $R^4$  позначає гідроген чи  $C_{1-4}$ -алкіл;

$q$  позначає ціле число від 1 до 4;

$r$  позначає ціле число від 1 до 3;

$n$  позначає ціле число, що дорівнює 1 чи 2;

$L$  позначає феніл, який має до 4 замісників, причому кожний замісник незалежно вибирають з  $C_{1-6}$ -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- $C(=O)-NH-$ ;  $Het-NH-$ ;  $Het^1-NH-$ ;  $-NH-C(=N-R^X)NR^YR^Z$ ;  $-C(=N-R^X)NR^YR^Z$ ;  $Het^1$ ; або радикал формули  $-X-C_1-Y_1-C_2-Y_2-C_3-Y_3-C_4-Z$  (с-1), у якій

$X$  позначає  $NR^5$ , O, S або простий зв'язок;

$C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  та  $C_4$  кожний незалежно позначають  $C_{1-6}$ -алкандііл,  $C_{2-6}$ -алкендііл,  $C_{2-6}$ -алкіндііл або простий зв'язок;

$Y_1$ ,  $Y_2$  та  $Y_3$  кожний незалежно позначають  $NR^5$ , O, S або простий зв'язок;  $Z$  позначає гідроген, галоїд, ціаногрупу, гідроксильну групу, карбоксил,  $-P(=O)(OH)H$ ,  $-P(=O)(OH)_2$ ,  $-P(=O)(OH)CH_3$ ,  $-P(=O)(OH)(OCH_3)$ ,  $-P(=O)(OH)(OCH_2CH_3)$ ,  $-P(=O)(OH)NH_2$ ,  $-S(=O)_2H$ ,  $-S(=O)_2(OH)$ ,  $-S(=O)_2NH$ ,  $-C(=O)-NH-S(=O)_2H$ , тетразоліл, 3-гідроксіізотіазоліл, 3-гідроксізоксазоліл, 3-гідрокситіадіазоліл, меркаптотетразоліл, 3-меркаптотриазоліл, 3-сульфінілтриазоліл, 3-сульфонілтриазоліл;

$R^5$  позначає гідроген,  $C_{1-6}$ -алкіл чи  $-C(=NH)-N(R^Z)_2$ ; і

у якій від 1 до 3 атомів гідрогену  $C_{1-6}$ -алкільної,  $C_{1-6}$ -алкандіільної,  $C_{2-6}$ -алкендіільної чи  $C_{2-6}$ -алкіндіільної груп у визначеннях  $R^5$  та радикала формули (с-1) можуть необов'язково і кожний незалежно бути заміщеними галоїдом, гідроксильною групою, карбоксилем,  $-P(=O)(OH)H$ ,  $-P(=O)(OH)_2$ ,  $-P(=O)(OH)CH_3$ ,  $-P(=O)(OH)(OCH_3)$ ,  $-P(=O)(OH)(OCH_2CH_3)$ ,  $-P(=O)(OH)NH_2$ ,  $-S(=O)_2H$ ,  $-S(=O)_2(OH)$ ,  $-S(=O)_2NH$ ,  $-C(=O)-NH-S(=O)_2H$ , тетразоліл, 3-гідроксіізотіазоліл, 3-гідроксізоксазоліл, 3-гідрокситіадіазоліл, меркаптотетразоліл, 3-меркаптотриазоліл, 3-сульфінілтриазоліл, 3-сульфонілтриазоліл;

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  $C_{1-6}$ -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- $C(=O)-NH-$ ;  $Het-NH-$ ;  $Het^1-NH-$ ;  $-NH-C(=N-R^X)NR^YR^Z$ ;  $-C(=N-R^X)NR^YR^Z$ ;  $Het^1$ ; або радикала формули  $-X-C_1-Y_1-C_2-Y_2-C_3-Y_3-C_4-Z$  (с-1), у якій

$X$  позначає  $NR^5$ , O, S або простий зв'язок;

$C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  та  $C_4$  кожний незалежно позначають  $C_{1-6}$ -алкандііл,  $C_{2-6}$ -алкендііл,  $C_{2-6}$ -алкіндііл або простий зв'язок;

$Y_1$ ,  $Y_2$  та  $Y_3$  кожний незалежно позначають  $NR^5$ , O, S або простий зв'язок;  $Z$  позначає гідроген, галоїд, ціаногрупу, гідроксильну групу, карбоксил,  $-P(=O)(OH)H$ ,  $-P(=O)(OH)_2$ ,  $-P(=O)(OH)CH_3$ ,  $-P(=O)(OH)(OCH_3)$ ,  $-P(=O)(OH)(OCH_2CH_3)$ ,  $-P(=O)(OH)NH_2$ ,  $-S(=O)_2H$ ,  $-S(=O)_2(OH)$ ,  $-S(=O)_2NH$ ,  $-C(=O)-NH-S(=O)_2H$ , тетразоліл, 3-гідроксіізотіазоліл, 3-гідроксізоксазоліл, 3-гідрокситіадіазоліл, меркаптотетразоліл, 3-меркаптотриазоліл, 3-сульфінілтриазоліл, 3-сульфонілтриазоліл;  $R^5$  позначає гідроген,  $C_{1-6}$ -алкіл чи  $-C(=NH)-N(R^Z)_2$ ; і

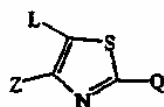
у якій від 1 до 3 атомів гідрогену  $C_{1-6}$ -алкільної,  $C_{1-6}$ -алкандіільної,  $C_{2-6}$ -алкендіільної чи  $C_{2-6}$ -алкіндіільної груп у визначеннях  $R^5$  та радикала формули (с-1) можуть необов'язково і кожний незалежно бути заміщеними галоїдом, гідроксильною групою, карбоксилем,  $-P(=O)(OH)H$ ,  $-P(=O)(OH)_2$ ,  $-P(=O)(OH)CH_3$ ,  $-P(=O)(OH)(OCH_3)$ ,  $-P(=O)(OH)(OCH_2CH_3)$ ,  $-P(=O)(OH)NH_2$ ,  $-S(=O)_2H$ ,  $-S(=O)_2(OH)$ ,  $-S(=O)_2NH$ ,  $-C(=O)-NH-S(=O)_2H$ , тетразоліл, 3-гідроксіізотіазоліл, 3-гідроксізоксазоліл, 3-гідрокситіадіазоліл, меркаптотетразоліл, 3-меркаптотриазоліл, 3-сульфінілтриазоліл, 3-сульфонілтриазоліл;

$Het$  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, карбоксиду, моно- чи ді- $(C_{1-6}$ -алкіл)аміногрупи,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $S_{6b}$ -алкілу, заміщеного гідроксильною групою чи  $C_{1-4}$ -алкілоксигрупою чи аміногрупою або моно- чи ді- $(C_{1-6}$ -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- $C(=O)-NH-$ ,  $H_2N-C(=O)-NH-$  або моно- чи ді- $(C_{1-4}$ -алкіл)аміно- $C(=O)-NH-$ ;

$Het^1$  позначає насичений 6-членний гетероцикл, вибраний з піперидинілу, морфолінілу, тіоморфолінілу, піперазінілу, де вказаний насичений 6-членний гетероцикл може необов'язково бути заміщений аміногрупою чи  $C_{1-4}$ -алкілом, необов'язково, заміщеним арилом;

арил позначає феніл, який, необов'язково, має до п'яти замісників, кожний з яких незалежно вибирають з галоїду, гідроксильної групи,  $C_{1-6}$ -алкілу, полігалоїд- $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -алкілоксигрупи,  $C_{1-6}$ -алкілтіогрупи, ціаногрупи, нітрогрупи, аміногрупи, моно- чи ді- $(C_{1-6}$ -алкіл)аміногрупи.

Даний винахід також стосується сполуки формули



(1)

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>-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 чи C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупою; полігалоїд-C<sub>1-4</sub>-алкіл; C<sub>1-4</sub>-алкілоксигрупу; ціаногрупу; аміногрупу; амінокарбонілі; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілі; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілі; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупу; H<sub>2</sub>N-S(O)<sub>2</sub>-; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміно-S(=O)<sub>2</sub>-; -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, фураніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, оксадіазоліл, триазоліл, тіадіазоліл, феніл, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, бензтіазоліл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, індазоліл чи імідазопіридил, де кожна з вказаних кільцевих систем може необов'язково мати до трьох замісників, причому кожний з вказаних замісників 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; C<sub>1-4</sub>-алкіл-S(=O)<sub>n</sub>- чи R<sup>1</sup>NH-S(=O)<sub>n</sub>-, де R<sup>1</sup> позначає гідроген або радикал формули



(a-1)

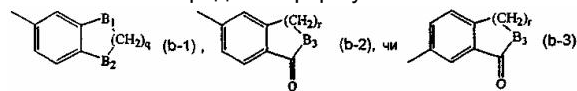
де A позначає O, S чи бівалентний радикал формули -CR<sup>2</sup>=N-, де CR<sup>2</sup>

приєднаний до N формули (a-1); i

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

Або

Q позначає радикал формули



де B<sub>1</sub> та B<sub>2</sub> 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;

B<sub>3</sub> позначає O чи NR<sup>4</sup>, де R<sup>4</sup> позначає гідроген чи C<sub>1-4</sub>-алкіл;

q позначає ціле число від 1 до 4;

r позначає ціле число від 1 до 3;

n позначає ціле число, яке дорівнює 1 чи 2;

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 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-; Het<sup>1</sup>NH-; -NH-C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>; -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>; Het<sup>1</sup>; або радикал формули -X-C<sub>1</sub>-Y<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Y<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Z (c-1), у якій

X позначає NR<sup>5</sup>, O, S або простий зв'язок;

C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> та C<sub>4</sub> кожний незалежно позначають C<sub>1-6</sub>-алканділі, C<sub>2-6</sub>-алкенділі, C<sub>2-6</sub>-алкінділі або простий зв'язок;

Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> та Y<sub>3</sub> кожний незалежно позначають NR<sup>5</sup>, O, S або простий зв'язок; Z позначає гідроген, галоїд, ціаногрупу, гідроксильну групу, карбоксил, -P(=O)(OH)H, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -P(=O)(OH)CH<sub>3</sub>, -P(=O)(OH)(OCH<sub>3</sub>), -P(=O)(OH)(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -P(=O)(OH)NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>H, -S(=O)<sub>2</sub>(OH), -S(=O)<sub>2</sub>NH, -C(=O)-NH-S(=O)<sub>2</sub>H, тетразоліл, 3-гідроксіізотіазоліл, 3-гідроксіізоксазоліл, 3-гідрокситіадіазоліл, меркаптотетразоліл, 3-меркаптотриазоліл, 3-сульфінілтриазоліл, 3-сульфонілтриазоліл; R<sup>5</sup> позначає гідроген, C<sub>1-6</sub>-алкіл чи -C(=NH)-N(R<sup>z</sup>)<sub>2</sub>; i

у якій від 1 до 3 атомів гідрогену C<sub>1-6</sub>-алкільної, C<sub>2-6</sub>-алкандільної, C<sub>2-6</sub>-алкендільної чи C<sub>2-6</sub>-алкіндільної груп у визначеннях R<sup>5</sup> та радикала формули (c-1) можуть необов'язково і кожний незалежно бути заміщеними галоїдом, гідроксильною групою, карбоксилем, -P(=O)(OH)H, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -P(=O)(OH)CH<sub>3</sub>, -P(=O)(OH)(OCH<sub>3</sub>), -P(=O)(OH)(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -P(=O)(OH)NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>H, -S(=O)<sub>2</sub>(OH), -S(=O)<sub>2</sub>NH, -C(=O)-NH-S(=O)<sub>2</sub>H, тетразолілом, 3-гідроксіізотіазолілом, 3-гідроксіізоксазолілом, 3-гідрокситіадіазолілом, меркаптотетразолілом, 3-меркаптотриазолілом, 3-сульфінілтриазолілом, 3-сульфонілтриазолілом;

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 чи C<sub>1-4</sub>-алкілоксигрупою чи 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-;

Het<sup>1</sup> позначає насичений 6-членний гетероцикл, вибраний з піперидинілу, морфолінілу, тіоморфолінілу, піперазинілу, де вказаний насичений 6-членний гетероцикл може необов'язково бути заміщений аміногрупою чи C<sub>1-4</sub>-алкілом, необов'язково, заміщеним арилом;

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-С<sub>1-6</sub>-алкілу, С<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи, С<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи, ціаногрупи, нітрогрупи, аміногрупи, моно- чи ді-(С<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи, за умови, що:

- якщо Z позначає метил, а Q позначає феніл чи феніл, заміщений галоїдом, метилом чи етилоксигрупою, то L не може бути хіноксалінілом;

- якщо Z позначає метил, а Q позначає феніл чи феніл, заміщений у пара-положенні метилом, хлором, нітрогрупою чи метилоксигрупою, то L не може бути тіазолілом, заміщеним метилом чи аміногрупою;

- якщо Z позначає трифлюорметил, а Q позначає 4-метилфеніл, то L не може бути 1,2,3-тіазолілом, моно- чи дизаміщеним метилоксикарбонілом;

- L не може бути незаміщеним чи заміщеним бензоксазолілом або незаміщеним чи заміщеним бензімідазолілом;

- сполука не може мати

	CH <sub>3</sub> -	4-хлорфеніл
	CH <sub>3</sub> -	феніл
	-CF <sub>3</sub>	4-метилфеніл
	-CH <sub>2</sub> -C(=O)-O-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-хлорфеніл
	-CF <sub>3</sub>	феніл
	CH <sub>3</sub> -	феніл
	CH <sub>3</sub> -	4-хлорфеніл
	CH <sub>3</sub> -	феніл
	CH <sub>3</sub> -	2-тієніл
	F-	
	CH <sub>3</sub> -	феніл
	CH <sub>3</sub> -	4-хлорфеніл

Даний винахід далі стосується сполуки формули



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

Z позначає галоїд; С<sub>1-6</sub>-алкіл; С<sub>1-6</sub>-алкіл, заміщений гідроксильною групою, карбоксилем, ціаногрупою, аміногрупою, моно- чи ді-(С<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупою, амінокарбонілом, моно- чи ді-(С<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілом, С<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілом чи С<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупою; полі-

галоїд-С<sub>1-4</sub>-алкіл; С<sub>1-4</sub>-алкілоксигрупу; ціаногрупу, аміногрупу; амінокарбоніл; моно- чи ді-(С<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбоніл; С<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбоніл; С<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупу; H<sub>2</sub>N-S(=O)<sub>2</sub>-; моно- чи ді-(С<sub>1-6</sub>-алкіл)аміно-S(=O)<sub>2</sub>-; -C(=N-R<sup>X</sup>)NR<sup>Y</sup>R<sup>Z</sup>;

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

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

R<sup>Z</sup> позначає гідроген чи С<sub>1-6</sub>-алкіл;

Q позначає С<sub>3-6</sub>-циклоалкіл, фураніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, оксадіазоліл, триазоліл, тіадіазоліл, феніл, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, бензтіазоліл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, індазоліл чи імідазопіридил, де кожна з вказаних кільцевих систем може необов'язково мати до трьох замісників, причому кожний з вказаних замісників незалежно вибирають з галоїду; гідроксильної групи; ціаногрупи; карбоксилу; азидогрупи; аміногрупи; моно- чи ді-(С<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи; С<sub>1-6</sub>-алкілкарбоніламіногрупи; С<sub>1-6</sub>-алкілу; С<sub>2-6</sub>-алкенілу; С<sub>2-6</sub>-алкінілу; С<sub>3-6</sub>-циклоалкілу; С<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного гідроксильною групою, С<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою, моно- чи ді-(С<sub>1-4</sub>-алкіл)аміногрупою; С<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; С<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи; С<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілу; С<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; арил-С<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; арилоксигрупи; полігалоїд-С<sub>1-6</sub>-алкілу; полігалоїд-С<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; полігалоїд-С<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілу; С<sub>1-4</sub>-алкіл-S(=O)<sub>n</sub>- чи R<sup>1</sup>NH-S(=O)<sub>n</sub>-, де R<sup>1</sup> позначає гідроген або радикал формули



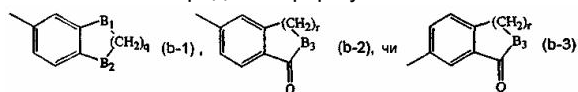
де А позначає О, S чи бівалентний радикал формули -CR<sup>2</sup>=N-, де CR<sup>2</sup>

приєднаний до N формули (a-1); і

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

Або

Q позначає радикал формули



де В<sub>1</sub> та В<sub>2</sub> кожний незалежно позначають О, NR<sup>3</sup>, CH<sub>2</sub> чи S, і R<sup>3</sup> позначає

гідроген чи С<sub>1-4</sub>-алкіл;

В<sub>3</sub> позначає О чи NR<sup>4</sup>, де R<sup>4</sup> позначає гідроген чи С<sub>1-4</sub>-алкіл;

q позначає ціле число від 1 до 4;

г позначає ціле число від 1 до 3;

п позначає ціле число, яке дорівнює 1 чи 2;

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 С<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу;

С<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупи; амінокарбонілу; моно- чи ді-(С<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілу; С<sub>1-6</sub>-алкіл-C(=O)-NH-; С<sub>1-6</sub>-алкілокси-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; моно- чи ді-(С<sub>1-4</sub>-алкіл)аміно-C(=O)-NH-; Het-NH-; Het<sup>1</sup>NH-; -

$\text{NH}-\text{C}(=\text{N}-\text{R}^x)\text{NR}^y\text{R}^z$ ;  $-\text{C}(=\text{N}-\text{R}^x)\text{NR}^y\text{R}^z$ ;  $\text{Het}^1$ ; або радикал формули  $-\text{X}-\text{C}_1-\text{Y}_1-\text{C}_2-\text{Y}_2-\text{C}_3-\text{Y}_3-\text{C}_4-\text{Z}$  (с-1), у якому

X позначає  $\text{NR}^5$ , O, S або простий зв'язок;

$\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$  та  $\text{C}_4$  кожний незалежно позначають  $\text{C}_{1-6}$ -алкандііл,  $\text{C}_{2-6}$ -алкендііл,

$\text{C}_{2-6}$ -алкіндііл або простий зв'язок;

$\text{Y}_1$ ,  $\text{Y}_2$  та  $\text{Y}_3$  кожний незалежно позначають  $\text{NR}^5$ , O, S або простий зв'язок;

Z позначає гідроген, галоїд, ціаногрупу, гідроксильну групу, карбоксил,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})\text{H}$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})(\text{OCH}_3)$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{H}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{OH})$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{H}$ , тетразоліл, 3-гідроксіізотіазоліл, 3-гідроксізоксазоліл, 3-гідроксітіадіазоліл, меркаптотетразоліл, 3-меркаптотриазоліл, 3-сульфінілтриазоліл, 3-сульфонілтриазоліл;  $\text{R}^5$  позначає гідроген,  $\text{C}_{1-6}$ -алкіл чи  $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^z)_2$ ; i

у якому від 1 до 3 атомів гідрогену  $\text{C}_{1-6}$ -алкільної,  $\text{C}_{1-6}$ -алкандільної,  $\text{C}_{2-6}$ -алкендільної чи  $\text{C}_{2-6}$ -алкіндільної груп у визначеннях  $\text{R}^5$  та радикала формули (с-1) можуть необов'язково і кожний незалежно бути заміщеними галоїдом, гідроксильною групою, карбоксиллом,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})\text{H}$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})(\text{OCH}_3)$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{H}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{OH})$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{H}$ , тетразолілом, 3-гідроксіізотіазолілом, 3-гідроксізоксазолілом, 3-гідроксітіадіазолілом, меркаптотетразолілом, 3-меркаптотриазолілом, 3-сульфінілтриазолілом, 3-сульфонілтриазолілом;

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- $(\text{C}_{1-6}$ -алкіл)аміногрупи.  $\text{C}_{1-6}$ -алкілу,  $\text{C}_{1-6}$ -алкілу, заміщеного гідроксильною групою чи  $\text{C}_{1-6}$ -алкілоксигрупою чи аміногрупою або моно- чи ді- $(\text{C}_{1-4}$ -алкіл)аміногрупою, полігалоїд- $\text{C}_{1-6}$ -алкілу,  $\text{C}_{1-6}$ -алкілоксигрупи,  $\text{C}_{1-6}$ -алкіліогрупи,  $\text{C}_{1-6}$ -алкілоксикарбонілу,  $\text{C}_{1-6}$ -алкілкарбонілоксигрупи, амінокарбонілу, моно- чи ді- $(\text{C}_{1-6}$ -алкіл)амінокарбонілу,  $\text{C}_{1-6}$ -алкіл- $\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ,  $\text{C}_{1-6}$ -алкілокси- $\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ,  $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$  або моно- чи ді- $(\text{C}_{1-4}$ -алкіл)аміно- $\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ;

Het позначає насичений 6-членний гетероцикл, вибраний з піперидинілу, морфолінілу, тіоморфолінілу, піперазинілу, де вказаний насичений 6-членний гетероцикл може необов'язково бути заміщений аміногрупою чи  $\text{C}_{1-4}$ -алкілом, необов'язково, заміщеним арилом;

арил позначає феніл, який, необов'язково, має до п'яти замісників, кожний з яких незалежно вибирають з галоїду, гідроксильної групи,  $\text{C}_{1-6}$ -алкілу, полігалоїд- $\text{C}_{1-6}$ -алкілу,  $\text{C}_{1-6}$ -алкілоксигрупи,  $\text{C}_{1-6}$ -алкіліогрупи, ціаногрупи, нітрогрупи, аміногрупи, моно- чи ді- $(\text{C}_{1-6}$ -алкіл)аміногрупи,

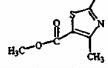
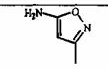
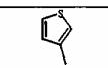
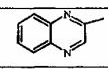
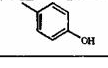
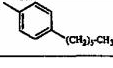
за умови, що

- L не може бути заміщеним фенілом;

- якщо Z позначає метил, а Q позначає феніл чи феніл, заміщений галоїдом,  $\text{CH}_3$  чи етилоксигрупою, то L не може бути хіноксалінілом;

- якщо Z позначає метил, а Q позначає феніл чи феніл, заміщений у пара-положенні метилом, хлором, нітрогрупою чи метилоксигрупою, то L не може бути тiazолілом, заміщеним метилом чи аміногрупою;

- сполука не може мати

L	Z	Q
3-піридил	$\text{CH}_3-$	4-піридил
	$\text{CH}_3-$	4-хлорфеніл
	$\text{CH}_3-$	феніл
	$-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$	4-хлорфеніл
	$\text{CH}_3-$	феніл
	F-	

для використання як лікарський засіб.

В тому значенні, що використовувалося вище і буде використовуватися далі,  $\text{C}_{1-4}$ -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, 2-метилпропіл і т.п.;  $\text{C}_{1-6}$ -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  $\text{C}_{1-4}$ -алкілу, та пентил, гексил, 2-метилбутіл, 3-метилпентил і т.п.;  $\text{C}_{1-12}$ -алкіл як група чи частина групи визначає насичені вуглеводневі радикали з лінійним чи розгалуженим ланцюгом, що містять від 1 до 12 атомів карбону, такі як групи, визначені для  $\text{C}_{1-6}$ -алкілу, та гептил, октил, ноніл, децил, 3-етилпентил і т.п.;  $\text{C}_{1-6}$ -алкандііл визначає насичені бівалентні вуглеводневі радикали з лінійними чи розгалуженими ланцюгами, що містять від 1 до 6 атомів карбону, такі як метилен, 1,2-етандііл чи 1,2-етиліден, 1,3-пропандііл чи 1,3-пропіліден, 1,4-бутандііл чи 1,4-бутиліден, 1,5-пентандііл, 1,6-гександііл і т.п.;  $\text{C}_{2-6}$ -алкеніл 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.;  $\text{C}_{2-6}$ -алкендііл як група чи частина групи визначає бівалентні вуглеводневі радикали з лінійним чи розгалуженим ланцюгом, що містять від 2 до 6 атомів карбону і мають 1 подвійний зв'язок, такі як етендііл, 2-бутен-1,4-дііл і т.п.;  $\text{C}_{2-6}$ -алкініл як група чи частина групи визначає вуглеводневі радикали з лінійним чи розгалуженим ланцюгом, що містять від 2 до 6 атомів карбону і мають 1 потрійний зв'язок, такі як етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл, гексиніл, 3-метилбутиніл і т.п.;  $\text{C}_{2-6}$ -алкіндііл як група чи частина групи визначає бівалентні вуглеводневі радикали з лінійним чи розгалуженим ланцюгом,

що містять від 2 до 6 атомів карбону і мають 1-п'ятичленний зв'язок, такі як етидініл, 3-пентин-1,5-дііл і т.п.;  $C_{3-6}$ -циклоалкіл є родовою назвою циклопропілу, циклобутану, циклопентилу та циклогексилу; моноциклічний чи біциклічний частково насичений гетероцикл позначає кільцеву систему, що складається з 1 чи 2 кілець, включає щонайменше один гетероатом, вибраний з O, N чи S, і має 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.  $\pi$ -електронами (правило Гюккеля).

Радикал L чи Q, описаний вище для сполук формули (I), може бути приєднаний до решти молекули формули (I) через будь-який кільцевий атом карбону чи гетероатом, залежно від обставин. Наприклад, якщо Q позначає піридил, він може бути 2-піридилом, 3-піридилом чи 4-піридилом.

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, брому та йоду. У тому значенні, що використовувалося вище і буде використовуватися далі, полігалоїд- $C_{1-6}$ -алкіл як група чи частина групи визначається як моно- чи полігалоїдзаміщений  $C_{1-6}$ -алкіл, зокрема, метил з одним чи кількома атомами флюору, наприклад, дифлюорметил чи трифлюорметил. У тому випадку, коли до алкільної групи у визначенні полігалоїд- $C_{1-6}$ -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.

В тому значенні, що використовувалося вище чи буде використовуватися далі, якщо стверджується, що замісники можуть бути вибрані кожний незалежно з переліку численних визначень, такі як, наприклад, замісники L чи Q, то передбачаються усі можливі комбінації, що є хімічно можливими і приводять до одержання хімічно стабільних молекул. Якщо кільцеві системи є приєднаними до решти молекули через з'єднувальний фрагмент, такий як, наприклад  $\text{Het}^1\text{NH}-$ , то це передбачає усі можливі комбінації кільцевої системи та з'єднувального фрагмента, що є хімічно можливими і приводять до утворення хімічно стабільних молекул.

Якщо кілька послідовних замісників у радикалі формули (c-1) позначають простий зв'язок, то вони

мають тлумачитися як один окремий простий зв'язок. Наприклад, якщо X позначає простий зв'язок, C1 позначає  $\text{CH}_2$ , Y1, C2, Y2, C3, Y3 та C4 позначають простий зв'язок і Z позначає гідроген, то вказаний радикал формули (c-1) є метилом.

Слід розуміти, що деякі сполуки формули (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) та їхні N-оксиди, адитивні солі, четвертинні аміни чи фізіологічно 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 кожну з індивідуальних ізомерних форм сполуки формули (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) безсумнівно мають бути включені до обсягу даного винаходу.

Для терапевтичного використання, солями сполук формули (I) є такі, у яких протіон 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). 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, памоєва і т.п. кислоти.

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

Сполуки формули (I), що містять кислотний протон, можуть бути також перетворені на їхні нетоксичні форми солей приєднання металу чи аміну шляхом обробки відповідними органічними та не-

органічними основами. Відповідні основні сольові форми включають, наприклад, амонієві солі, солі лужних та лужноземельних металів, наприклад, літієві, 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 гідрабіаміну 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), 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) шляхом проведення реакції між основним атомом нітрогену сполуки формули (I) та відповідним кватернізуючим агентом, таким як, наприклад, необов'язково заміщений алкілгалогід, арилгалогід чи арилалкілгалогід, наприклад, метилйодид чи бензил йодид. Можуть бути також використані інші реагенти з придатними відхідними групами, такі як алкіл трифлюорметансульфонати, 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 окислені до так званого N-оксиду.

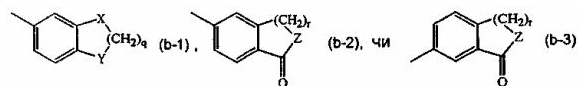
Деякі сполуки формули (I) можуть також існувати у таутомерній формі. Хоч такі форми не визначені явно у наведеній вище формулі, слід вважати, що вони входять до обсягу даного винаходу.

Конкретними прикладами моноциклічних чи біциклічних частково насичених гетероциклів є піролін, 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, піридазиніл, триазиніл, піраніл, бензофурил, ізобензофурил, бензотієніл, ізобензотієніл, індолізиніл, індоліл, ізоіндоліл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, індазоліл, бензізоксазоліл, бензізотіазоліл, бензопіразоліл, бензоксадіазоліл, бензотіадіазоліл, бензотри-

азоліл, пуриніл, хінолініл, ізохінолініл, цинолініл, хінолізиніл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл, нафтиридиніл, птеридиніл, бензопіраніл, піролопіридил, тієнопіридил, фулопіридил, ізотіазолопіридил, тіазолопіридил, ізоксазолопіридил, оксазолопіридил, піразолопіридил, імідазопіридил, піролопіразиніл, тієнопіразиніл, фулопіразиніл, ізотіазолопіразиніл, тіазолопіразиніл, ізоксазолопіразиніл, оксазолопіразиніл, піразолопіразиніл, імідазопіразиніл, піролопіримідиніл, тієнопіримідиніл, фулопіримідиніл, ізотіазолопіримідиніл, тіазолопіримідиніл, ізоксазолопіримідиніл, оксазолопіримідиніл, піразолопіримідиніл, імідазопіримідиніл, піролопіридазиніл, тієнопіридазиніл, фулопіридазиніл, ізотіазолопіридазиніл, тіазолопіридазиніл, ізоксазолопіридазиніл, оксазолопіридазиніл, піразолопіридазиніл, імідазопіридазиніл, оксадіазолопіридил, тіадіазолопіридил, тіазолопіридил, оксадіазолопіразиніл, тіадіазолопіразиніл, триазолопіразиніл, оксадіазолопіримідиніл, тіадіазолопіримідиніл, 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), 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 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; арилокси; полігалогід-C<sub>1-6</sub>-алкілу; полігалогід-C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; полігалогід-C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілу; 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



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

г позначає ціле число від 1 до 3;

Z позначає галоїд; C<sub>1-6</sub>-алкіл; C<sub>1-6</sub>-алкіл, заміщений гідроксильною групою, карбоксиллом, 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; полі-

галоїд-С<sub>1-4</sub>-алкіл; ціаногрупу; аміногрупу; амінокарбоніл; моно- чи ді-(С<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбоніл; С<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбоніл; С<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупу; аміно-S(=O)<sub>2</sub>-; моно- чи ді-(С<sub>1-6</sub>-алкіл)аміно-S(=O)<sub>2</sub>-C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>;

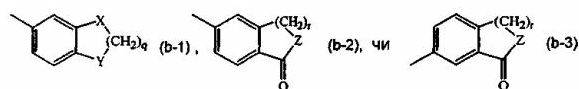
L позначає феніл, що має до 4 замісників, кожний з яких незалежно вибирають з галоїду, гідроксильної групи, меркаптогрупи, аміногрупи, ціаногрупи, карбоксилу, моно- чи ді-(С<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи, С<sub>1-6</sub>-алкілу, С<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного гідроксильною групою чи С<sub>1-4</sub>-алкілоксигрупою чи аміногрупою або моно- чи ді-(С<sub>1-4</sub>-алкіл)аміногрупою, полігалоїд-С<sub>1-6</sub>-алкілу, С<sub>1-4</sub>-алкілоксигрупи, С<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу, С<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупи, амінокарбонілу, моно- чи ді-(С<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілу, С<sub>1-6</sub>-алкіл-C(=O)-NH-, С<sub>1-6</sub>-алкілокси-C(=O)-NH-, H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-, моно- чи ді-(С<sub>1-4</sub>-алкіл)аміно-C(=O)-NH- чи 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-(С<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи, С<sub>1-6</sub>-алкілу, С<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного гідроксильною групою чи С<sub>1-4</sub>-алкілоксигрупою чи аміногрупою або моно- чи ді-(С<sub>1-4</sub>-алкіл)аміногрупою, полігалоїд-С<sub>1-6</sub>-алкілу, С<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи, С<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи, С<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу, С<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупи, амінокарбонілу, моно- чи ді-(С<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілу, С<sub>1-6</sub>-алкіл-C(=O)-NH-, С<sub>1-6</sub>-алкілокси-C(=O)-NH-, H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-, моно- чи ді-(С<sub>1-4</sub>-алкіл)аміно-C(=O)-NH- чи Het-NH-, -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), у яких Q позначає С<sub>3-6</sub>-циклоалкіл, феніл, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, бензтіазоліл, 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-(С<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи; С<sub>1-6</sub>-алкілкарбоніламіногрупи; С<sub>1-6</sub>-алкілу; С<sub>2-6</sub>-алкенілу; С<sub>2-6</sub>-алкінілу; С<sub>3-6</sub>-циклоалкілу; С<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного гідроксильною групою, С<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупою, аміногрупою, моно- чи ді-(С<sub>1-4</sub>-алкіл)аміногрупою; С<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; С<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи; С<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілу; С<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; арил-С<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; арилоксигрупи; полігалоїд-С<sub>1-6</sub>-алкілу; полігалоїд-С<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи; полігалоїд-С<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілу; С<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, і R<sup>3</sup> позначає гідроген чи С<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 С<sub>1-4</sub>-алкіл;

г позначає ціле число від 1 до 3;

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

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-(С<sub>1-6</sub>-алкіл)аміногрупи, С<sub>1-6</sub>-алкілу, С<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного гідроксильною групою чи С<sub>1-4</sub>-алкілоксигрупою чи аміногрупою або моно- чи ді-(С<sub>1-4</sub>-алкіл)аміногрупою, полігалоїд-С<sub>1-6</sub>-алкілу, С<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи, С<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи, С<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу, С<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупи, амінокарбонілу, моно- чи ді-(С<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілу, С<sub>1-6</sub>-алкіл-C(=O)-NH-, С<sub>1-6</sub>-алкілокси-C(=O)-NH-, H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-, моно- чи ді-(С<sub>1-4</sub>-алкіл)аміно-C(=O)-NH- чи Het-NH-, -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>.

Інший цікавий варіант втілення даного винаходу стосується використання таких сполук формули (I), у яких 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 С<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; С<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупи; амінокарбонілу; моно- чи ді-(С<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілу; С<sub>1-6</sub>-алкіл-C(=O)-NH-; С<sub>1-6</sub>-алкілокси-C(=O)-NH-; H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-; моно- чи ді-(С<sub>1-4</sub>-алкіл)аміно-C(=O)-NH-; Het-NH-; Het<sup>1</sup>-NH-; -NH-C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>; -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>; Het<sup>1</sup>; або радикал формули -X-C<sub>1</sub>-Y<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Y<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Z (с-1).

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

а) Q позначає С<sub>3-6</sub>-циклоалкіл, фураніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, оксадіазоліл, триазоліл, тіадіазоліл, феніл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, бензтіазоліл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, індазоліл чи імідазопіридил, де кожна з вказаних кільцевих систем може необов'язково мати до трьох замісників, кожний з яких незалежно вибирають з галоїду, гідроксильної групи; ціаногрупи; карбоксилу; азидогрупи; аміногрупи; моно- чи ді-

с) Q позначає фураніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, тiazоліл, імідазоліл, піразоліл, ізоксазоліл, ізо-тіазоліл, оксадіазоліл, триазоліл, тіадіазоліл, фе-ніл, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, бензтіазоліл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, інда-золіл чи імідазопіридил, де кожна з вказаних кіль-цевих систем може необов'язково мати до трьох замісників, причому кожний з вказаних замісників незалежно вибирають з галоїду; гідроксильної гру-пи; ціаногрупи; карбоксилу; азидогрупи; аміногру-пи; 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, заміще-ного 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>-алкіл карбонілу, 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>;

г) L позначає 6-членний 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 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-; Het<sup>1</sup>NH-; -NH-C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>; -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>; Het<sup>1</sup>; або радикал формули -X-C<sub>1</sub>-Y<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Y<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Z (c-1);

h) 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 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-; -NH-C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>; -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>; Het<sup>1</sup>; або радикал формули -X-C<sub>1</sub>-Y<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Y<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Z (c-1);

i) 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 радикала формули -X-C<sub>1</sub>-Y<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Y<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Z (c-1);

j) 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 радикала формули -X-C<sub>1</sub>-Y<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Y<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Z (c-1), за умови, що вказаний радикал не може бути гідроксильною групою;

k) 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 бути заміщена 1 чи 2 замісниками, причому кожний з вказаних двох замісників незалежно вибирають з 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-; Het<sup>1</sup>NH-; -NH-C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>; -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>; Het<sup>1</sup>; або радикал формули -X-C<sub>1</sub>-Y<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Y<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Z (c-1);

l) 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>1-4</sub>-алкіл)аміногрупи, необов'язково заміщеної одним, двома чи трьома замісниками, кожний з яких незалежно вибирають з гідроксильної групи, аміногрупи, моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміногрупи, C<sub>1-4</sub>-алкілоксигрупи, C<sub>1-4</sub>-алкілокси-C<sub>1-4</sub>-алкіл оксигрупи, аміно-C<sub>1-4</sub>-алкілоксигрупи, аміно-C<sub>1-4</sub>-алкілокси-C<sub>1-4</sub>-алкілоксигрупи, моно- чи ді-(C<sub>1-4</sub>-алкіл)аміно-C<sub>1-4</sub>-

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

m) Z позначає галоїд; C<sub>1-6</sub>-алкіл; 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 чи C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупою; полігалоїд-C<sub>1-4</sub>-алкіл; ціаногрупу; амінокарбонілу; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)амінокарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілу; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупу; H<sub>2</sub>N-S(=O)<sub>2</sub>-; моно- чи ді-(C<sub>1-6</sub>-алкіл)аміно-S(=O)<sub>2</sub>-; -C(=N-R<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>.

Також цікавий варіант втілення даного винаходу стосується тих сполук формули (I), у яких L позначає заміщений ароматичний 6-членний гетероцикл, зокрема, заміщений піримідиніл чи заміщений триазиніл, ще конкретніше, заміщений піримідин-4-іл, ще точніше, піримідин-4-іл, заміщений 1 чи 2 замісниками, краще, вибраними з аміногрупи, аміно-C<sub>1-6</sub>-алкіламіногрупи, гідрокси-C<sub>1-6</sub>-алкіламіногрупи (наприклад, 3-гідроксипропіламіно), карбокси-C<sub>1-6</sub>-алкіламіногрупи (наприклад, 2-карбоксидетиламіно) чи галоїду (наприклад, флюор).

Інший варіант втілення даного винаходу стосується тих сполук формули (I), у яких Q позначає феніл; феніл, заміщений одним чи двома замісниками, вибраними з галоїду, полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу; піридилу; Z позначає C<sub>1-6</sub>-алкіл чи галоїд; L позначає піримідиніл, піразоліл чи триазоліл, причому кожне з вказаних трьох кілець є, необов'язково, заміщеним одним чи двома замісниками, вибраними з галоїду, аміногрупи, C<sub>1-6</sub>-алкілкарбоніламіногрупи, C<sub>1-6</sub>-алкіламіногрупи, C<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи, Het-NH-.

Також кращий варіант втілення даного винаходу стосується тих сполук формули (I), у яких Q позначає феніл, заміщений полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілом, зокрема, трифлюорметилом.

Також кращими є ті сполуки формули (I), у яких Z позначає галоїд чи C<sub>1-6</sub>-алкіл, зокрема, хлор чи метил.

Також кращий варіант втілення даного винаходу стосується тих сполук формули (I), у яких Q позначає феніл, піридил, піроліл, піразоліл чи тієніл, де кожна з вказаних кільцевих систем може необов'язково бути заміщеною одним чи двома замісниками, кожний з яких незалежно вибирають з галоїду чи полігалоїд-C<sub>1-6</sub>-алкілу; Z позначає C<sub>1-6</sub>-алкіл, галоїд, C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупу, амінокарбонілу; L позначає піримідиніл, піразоліл, триазоліл чи триазиніл, де кожна з вказаних кільцевих систем може необов'язково бути заміщеною одним чи двома замісниками, кожний з яких незалежно вибирають



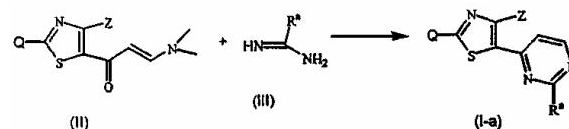
з аміногрупи, C<sub>1-6</sub>-алкілкарбоніламіногрупи, галоїду, Het-NH-, гідроксильної групи, C<sub>1-6</sub>-алкілтіогрупи, C<sub>1-6</sub>-алкілоксигрупи, C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>1-12</sub>-алкіламіногрупи, моно- чи ді(гідроксі-C<sub>1-12</sub>-алкіл)аміногрупи, де C<sub>1-12</sub>-алкіл може додатково бути необов'язково заміщеним гідроксильною групою, Het<sup>1</sup>, амінокарбонілом, ціаногрупою, аміно-C<sub>1-12</sub>-алкіламіногрупою, гідроксі-C<sub>1-12</sub>-алкілоксигрупою, -NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>, карбокси-C<sub>1-12</sub>-алкіл аміногрупою чи аміно-C<sub>1-6</sub>-алкілокси-C<sub>1-6</sub>-алкілокси-C<sub>1-6</sub>-алкіламіногрупою.

Ще інший цікавий варіант втілення даного винаходу стосується тих сполук формули (I), у яких Q позначає феніл; феніл, заміщений одним чи двома замісниками, вибраними з хлору, флюору, трифлюорметилу, 2-піридилу чи 3-піридилу; Z позначає метил; L позначає 2-амінопіримідин-4-іл, 2-метилкарбоніламінопіримідин-4-іл, 2-метиламінопіримідин-4-іл, 2-метилтіопіримідин-4-іл, 2-[(4-метил-2-тіазоліл)аміно]піримідин-4-іл, 2-аміно-5-бромпіримідин-4-іл, 2-аміно-5-хлорпіримідин-4-іл, 4-піримідиніл, 3-піразоліл, 2-метилтіо-1-метил-1,3,4-триазол-5-іл.

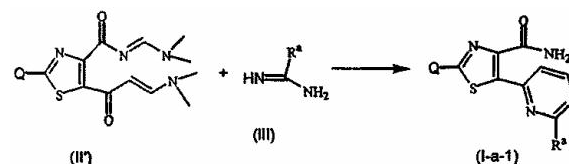
Інший цікавий варіант втілення даного винаходу стосується тих сполук формули (I), у яких Q позначає піроліл; піразоліл; тієніл; феніл; феніл, заміщений одним чи двома замісниками, вибраними з хлору, флюору, метилу, трифлюорметилу, 2-піридил; 2-піридил, заміщений хлором, флюором чи трифлюорметилом; 3-піридил; Z позначає метил, хлор, метоксигрупу чи амінокарбоніл; L позначає 2-амінопіримідин-4-іл, 2-метилкарбоніламінопіримідин-4-іл, 2-метиламінопіримідин-4-іл, 2-метилтіопіримідин-4-іл, 2-[(4-метил-2-тіазоліл)аміно]піримідин-4-іл, 2-аміно-5-бромпіримідин-4-іл, 2-аміно-5-хлорпіримідин-4-іл, 2-аміно-5-флюорпіримідин-4-іл, 2-(2-гідроксі)етиламінопіримідин-4-іл, 2-(3-гідроксі)пропіламінопіримідин-4-іл, 2-піперазинілпіримідин-4-іл, 2-(4-метилпіперазиніл)піримідин-4-іл, 2-(2-аміно)етиламінопіримідин-4-іл, 2-(3-аміно)пропіламінопіримідин-4-іл, 2-(6-аміно)гексиламінопіримідин-4-іл, 2-(7-аміно)гептиламінопіримідин-4-іл, 2-(8-аміно)октиламінопіримідин-4-іл, 2-гідроксиламінопіримідин-4-іл, 2-(2-гідрокси-3-гідрокси)пропіламінопіримідин-4-іл, 2-гуанідинопіримідин-4-іл, 2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл, 2-(ди-(2-гідроксі)етил)амінопіримідин-4-іл, 2-(1-метил)піперидин-4-ілпіримідин-4-іл, 2-(1-бензил)піперидин-4-ілпіримідин-4-іл, 2-[(1-гідроксиметил-2-гідроксі)етиламіно]піримідин-4-іл, 2-метилпіримідин-4-іл, 2-амінокарбонілпіримідин-4-іл, 2-ціанопіримідин-4-іл, 2-(піперидин-1-іл)піримідин-4-іл, 2-метиламінопіримідин-4-іл, 4-піримідиніл, 3-піразоліл, 2-метилтіо-1-метил-1,3,4-триазол-5-іл, 2-аміно-1,3,5-триазин-4-іл, 2-метоксипіримідин-4-іл, 2-(2-карбокси)етиламінопіримідин-4-іл, 2-карбоксиметиламінопіримідин-4-іл, 2-(2-гідроксі)етилоксипіримідин-4-іл, 6-гідроксі-2-амінопіримідин-4-іл, 2-(2-аміно)етилоксіетилоксіетилпіримідин-4-іл.

Найкращими сполуками є сполуки 9 (див. Таблицю 3), 34 (див. Таблицю 2), 58 (див. Таблицю 2) та 84 (див. Таблицю 3).

Загалом, сполуки формули (I), у якій L позначає 4-піримідиніл, заміщений R<sup>a</sup> у положенні 2, де R<sup>a</sup> позначає гідроген, аміногрупу, необов'язково заміщений C<sub>1-6</sub>-алкіл, необов'язково заміщену моно- чи ді-(C<sub>1-12</sub>-алкіл)аміногрупу, Het-NH- чи Het<sup>1</sup>, які представлені формулою (1-a), можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (II) з проміжною сполукою формули (III) чи її придатною сіллю, такою як, наприклад, формамідин ацетат, гуанідин гідрохлорид, гуанідин карбонат (2:1), гуанідин сульфат, гуанідин гемісульфат, N-(3-гідроксипропіл)гуанідин гемісульфат, 1-піперазинкарбоксимідамід сульфат (2:1) і т.п., у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, N,N-диметилформамід, диметилсульфоксид, спирт, такий як, наприклад, етанол, 2-етоксіетанол, 2-метоксіетанол і т.п., придатної основи, наприклад, метилату натрію (метоксиду натрію), етилату натрію (етоксиду натрію), гідриду натрію і т.п. Може бути використаний також натрій у присутності придатного спирту. Реакція може бути проведена при підвищеній температурі.

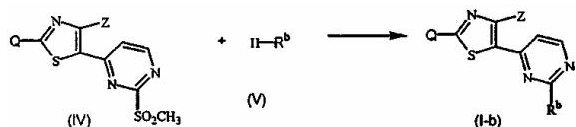


Сполуки формули (1-a), у якій Z позначає амінокарбоніл, представлені формулою (1-a-1), можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (II) з проміжною сполукою формули (III) чи її придатною сіллю, такою як, наприклад, формамідин ацетат, гуанідин гідрохлорид, гуанідин карбонат (2:1), гуанідин сульфат, гуанідин гемісульфат, N-(3-гідроксипропіл)гуанідин гемісульфат, 1-піперазинкарбоксимідамід сульфат (2:1) і т.п., у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, N,N-диметилформамід, диметилсульфоксид, спирт, такий як, наприклад, етанол, 2-етоксіетанол, 2-метоксіетанол і т.п., придатної основи, наприклад, метилату натрію (метоксиду натрію), гідриду натрію і т.п. Може бути використаний також натрій у присутності придатного спирту. Реакція може бути проведена при підвищеній температурі.

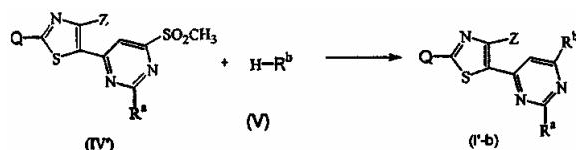


Сполуки формули (I), у якій L позначає 4-піримідиніл, заміщений R<sup>b</sup> у положенні 2, де R<sup>b</sup> позначає NH<sub>2</sub>, Het<sup>1</sup>NH-, Het<sup>1</sup>, -NH-C(=NH)-N(R<sup>Z</sup>)<sub>2</sub>; C<sub>1-12</sub>-алкілоксигрупу, необов'язково заміщену однією, двома чи трьома гідроксильними групами; необов'язково заміщену моно- чи ді-(C<sub>1-12</sub>-алкіл)аміногрупу, зокрема, незаміщену моно- чи ді-

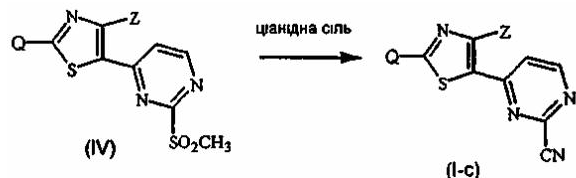
(C<sub>1-12</sub>-алкіл)аміногрупу або моно- чи ді-(C<sub>1-12</sub>-алкіл)аміногрупу, у якій C<sub>1-12</sub>-алкіл є заміщеним одним, двома чи трьома замісниками, вибраними з гідроксильної групи, карбоксилу, аміногрупи, аміно-C<sub>1-4</sub>-алкілокси-C<sub>1-4</sub>-алкілоксигрупи, які представлені формулою (I-b), можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (IV) з проміжною сполукою формули (V), необов'язково, при підвищеній температурі та, необов'язково, у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, N,N-диметилформамід, диметилсульфоксид, тетрагідрофуран, спирт, наприклад, 2-пропанол, метанол, метанол/метоксид натрію і т.п., і, необов'язково, у присутності придатної основи, такої як, наприклад, карбонат натрію, з метою одержання відповідної солі, якщо це можливо, або придатної кислоти, такої як, наприклад, хлористоводнева кислота чи оцтова кислота і т.п., і, необов'язково, у присутності гідриду натрію, наприклад, коли H-R<sup>0</sup> позначає гідроксі-C<sub>1-12</sub>-алкілоксигрупу, та, необов'язково, під тиском.



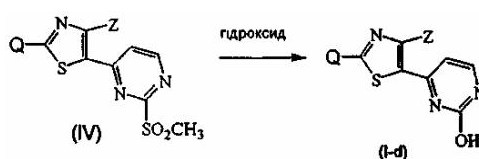
Аналогічна реакція може бути проведена для перетворення проміжної сполуки формули (IV) на сполуку формули (I'-b).



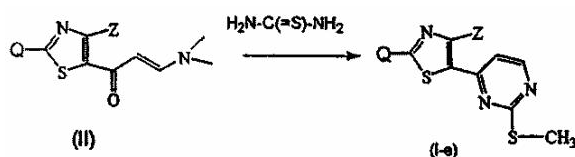
Сполуки формули (I), у якій L позначає 4-піримідиніл, заміщений ціаногрупою у положенні 2, які представлені формулою (I-c), можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (IV) з придатною ціанідною сіллю, такою як, наприклад, ціанід калію, у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, N,N-диметилформамід. Реакція може бути проведена при підвищеній температурі.



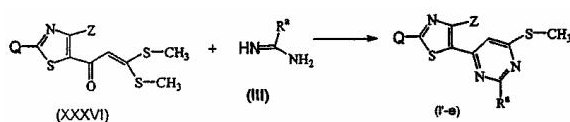
Сполуки формули (I), у якій L позначає 4-піримідиніл, заміщений гідроксильною групою у положенні 2, які представлені формулою (I-d), можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (IV) з придатним основним гідроксидом, таким як, наприклад, гідроксид натрію, у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, вода, тетрагідрофуран.



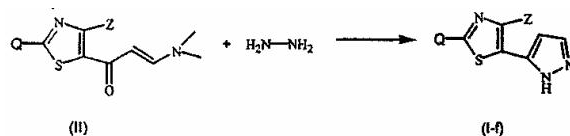
Сполуки формули (I), у якій L позначає 4-піримідиніл, заміщений CH<sub>3</sub>-S- у положенні 2, які представлені формулою (I-e), можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (II) з тиосечовиною у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, етанол і т.п., придатний алкоголят, наприклад, етилат натрію (етоксид натрію) і т.п., диметилсульфату та придатної основи, такої як, наприклад, гідроксид натрію.



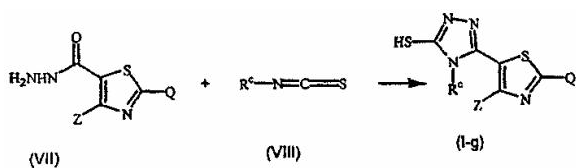
Сполуки формули (I), у якій L позначає 4-піримідиніл, заміщений R<sup>a</sup> у положенні 2 та CH<sub>3</sub>-S- у положенні 6, які представлені формулою (I'-e), можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (XXXV) з проміжною сполукою формули (III) у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, N,N-диметилформамід. Реакція може бути проведена при підвищеній температурі.



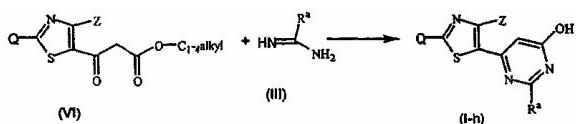
Сполуки формули (I), у якій L позначає 3-піразоліл, які представлені формулою (I-f), можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (II) з гідразинмоногідратом у присутності придатної кислоти, такої як, наприклад, оцтова кислота.



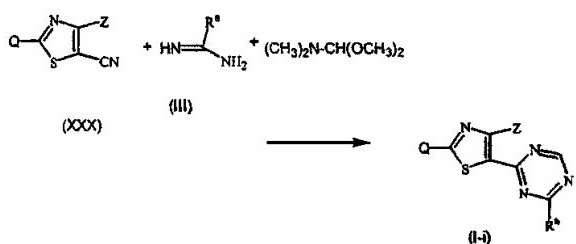
Сполуки формули (I), у якій L позначає триазоліл, заміщений меркаптогрупою, які представлені формулою (I-g), можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (VII) з проміжною сполукою формули (VIII), у якій R<sup>c</sup> позначає гідроген чи C<sub>1-6</sub>-алкіл, у присутності придатної основи, такої як, наприклад, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, та придатного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, бутанол.



Сполуки формули (I), у якій L позначає 4-піримідиніл, заміщений  $R^a$  у положенні 2 та гідроксильною групою у положенні 6, які представлені формулою (I-h), можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (VI) з проміжною сполукою формули (III) чи її придатною сіллю, такою як, наприклад, формамідин ацетат, гуанідин гідрохлорид, гуанідин карбонат (2:1), гуанідин сульфат, гуанідин гемісульфат, N-(3-гідроксипропіл)гуанідин гемісульфат, 1-піперазинкарбоксимідамід сульфат (2:1) і т.п., у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, 2-етоксетанол/метоксид натрію. Реакція може бути проведена при підвищеній температурі.



Сполуки формули (I), у якій L позначає 1,3,5-триазин-4-іл, заміщений  $R^a$  у положенні 2, які представлені формулою (I-i), можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (XXX) з проміжною сполукою формули (III) чи її придатною сіллю, такою як, наприклад, формамідин ацетат, гуанідин гідрохлорид, гуанідин карбонат (2:1), гуанідин сульфат, гуанідин гемісульфат, N-(3-гідроксипропіл)гуанідин гемісульфат, 1-піперазинкарбоксимідамід сульфат (2:1) і т.п., у присутності 1,1-диметокси-N,N-диметилметанаміну та у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, метанол/метоксид натрію.



Сполуки формули (I) можуть бути перетворені одна на одну з використанням 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 тріхвалентного нітрогену на його N-оксидну форму. Вказана реакція N-оксидзації може загалом бути здійснена шляхом проведення реакції вихідного матеріалу формули (I) з відповідним органічним чи неорганічним пероксидом. Відповідні неорганічні пероксиди включають, наприклад, пероксид вод-

ню, 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, наддоцтова 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 чи L є заміщеними ціаногрупою, можуть бути перетворені на сполуку формули (I), у якій Q чи L є заміщеними 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 Q чи L є заміщеними ціаногрупою, можуть також бути перетворені на сполуку формули (I), у якій Q чи L є заміщеними амінокарбонілом, за реакцією з придатною кислотою, такою як, наприклад, сірчана кислота, у присутності 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.

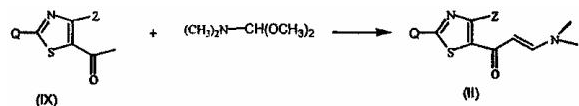
Сполуки формули (I), у якій L є заміщеним меркаптогрупою, можуть бути перетворені на сполуку формули (I), у якій L є заміщеним  $C_{1-6}$ -алкілтіогрупою, за реакцією з придатним алкілувальним агентом, таким як, наприклад,  $C_{1-6}$ -алкіл-I, наприклад,  $CH_3-I$ , у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, етанол.

Сполуки формули (I), у якій L є заміщеним флюором, можуть бути одержані зі сполуки формули (I), у якій L є незаміщеним флюором, за реакцією з реагентом Selectfluor (1-хлорметил-4-флюор-1,4-діазонійбіцикло[2.2.2]октан біс-тетрафлюорборат) у присутності 2,6-лутидину та придатного розчинника, такого як, наприклад, N,N-диметилформамід. Сполуки формули (I), у якій L є заміщеним хлором чи бромом, можуть бути одержані зі сполуки формули (I), у якій L є незаміщеним хлором чи бромом, за реакцією з N-хлорсукцинимідом чи N-бромсукцинимідом у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, чотирихлористий вуглець.

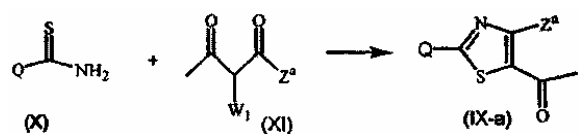
Далі наведено кілька методів одержання проміжних сполук для описаних вище синтезів. Ряд проміжних сполук та вихідних матеріалів є комер-

ційно доступними чи відомими сполуками, що можуть бути одержані у відповідності до звичайних процедур реакцій, загальновідомих фахівцям.

Проміжні сполуки формули (II) можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (IX) з  $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$  при підвищеній температурі, необов'язково, у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, N,N-диметилформамід чи толуол.



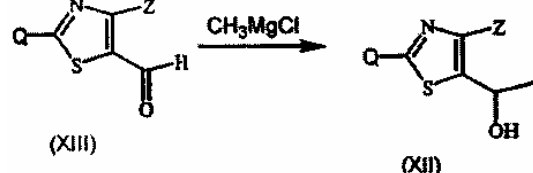
Проміжні сполуки формули (IX), у якій Z позначає  $\text{C}_{1-6}$ -алкіл чи  $\text{C}_{1-6}$ -алкілоксикарбоніл, де вказаний Z представлений  $\text{Z}^a$ , а вказані проміжні сполуки представлені формулою (IX-a), можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (X) з проміжною сполукою формули (XI), у якій  $\text{W}_1$  позначає придатну відхідну групу, таку як галогід, наприклад, хлор, бром, і  $\text{Z}^a$  позначає  $\text{C}_{1-6}$ -алкіл чи  $\text{C}_{1-6}$ -алкілоксикарбоніл, як описано вище, у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, метанол, етанол і т.п., при підвищеній температурі.



Проміжні сполуки формули (IX) можуть бути також одержані окисненням проміжної сполуки формули (XII) у присутності придатного окисного реагента, такого як, наприклад, хлорхромат піридинію, у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, 1,2-дихлоретан, та при підвищеній температурі.

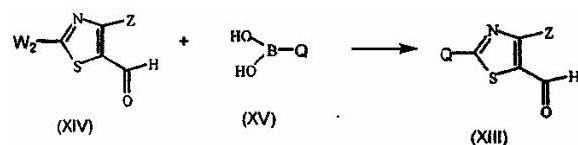


Проміжні сполуки формули (XII) можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (XIII) з  $\text{CH}_3\text{MgCl}$  у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.

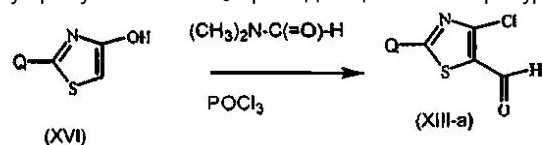


Проміжні сполуки формули (XIII) можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (XIV), у якій  $\text{W}_2$  позначає придатну відхідну групу, таку як, наприклад, галогід, наприклад, хлор і т.п., з проміжною сполукою формули (XV) у присутності придатного каталізатора, такого як, наприклад, паладійтетракістрifenілфо-

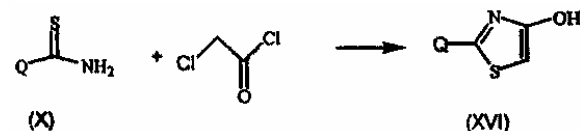
сфін, та придатного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран, і придатної солі, такої як, наприклад, карбонат натрію, у воді.



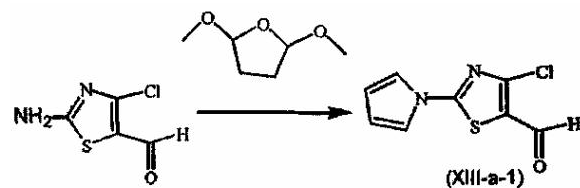
Проміжні сполуки формули (IX), у якій Z позначає хлор, представлені формулою (IX-b), чи проміжні сполуки формули (XIII), у якій Z позначає хлор, представлені формулою (XIII-a), можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (XVI) з N,N-диметилформамідом у присутності  $\text{POCl}_3$  при підвищеній температурі.



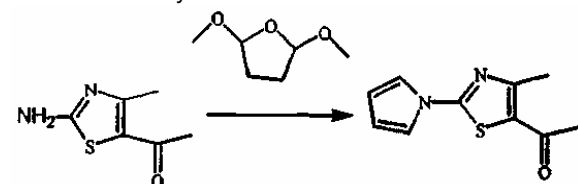
Проміжні сполуки формули (XVI) можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (X) з  $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Cl}$  при підвищеній температурі.



Проміжні сполуки формули (XIII-a), у якій Q позначає 1-піроліл, представлені формулою (XIII-a-1), можуть бути одержані шляхом проведення реакції 2-аміно-4-хлор-5-тіазолкарбоксальдегіду (CAS 76874-79-8) з тетрагідро-2,5-диметоксифураном (CAS 696-59-3) у присутності придатної кислоти, такої як, наприклад, оцтова кислота.



Аналогічно, може бути проведена реакція 2-аміно-4-метил-5-тіазолілетанону (CAS 106012-40-2) з тетрагідро-2,5-диметоксифураном у присутності придатної кислоти, такої як, наприклад, оцтова кислота, з утворенням 2-пірол-1-іл-4-метил-5-тіазолілетанону.

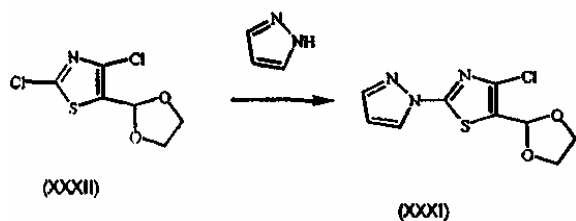


Проміжні сполуки формули (XIII-a), у якій Q позначає 1-піразоліл, представлені формулою (XIII-a-2), можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки (XXXI) з кислотою, такою як, наприклад, оцтова кислота, у присутності

придатного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, метанол і т.п., при підвищеній температурі.



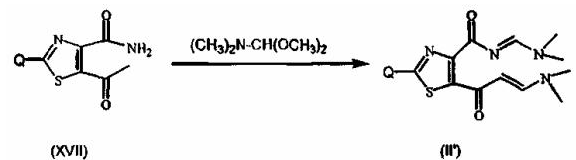
Проміжні сполуки формули (XXXI) можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (XXXII) з піразолом у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, N,N-диметилформамід, та у присутності гідриду натрію.



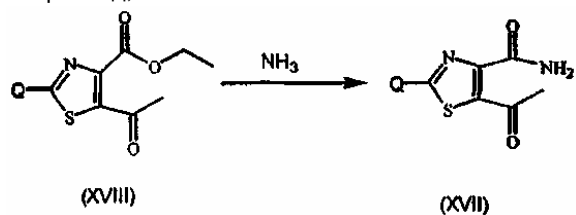
Проміжні сполуки формули (XXXII) можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (XXXIII) з етан-1,2-діолом у присутності придатної кислоти, такої як 4-толуолсульфонова кислота, та придатного розчинника, такого як толуол.



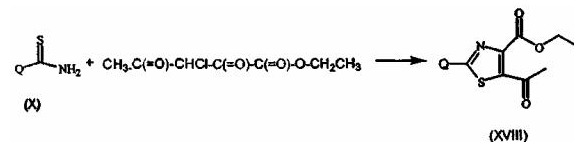
Проміжні сполуки формули (II') можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (XVII) з  $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$  при підвищеній температурі.



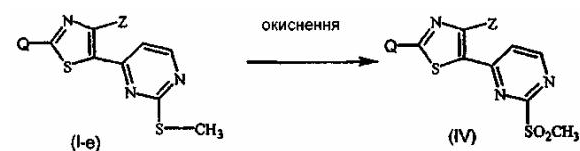
Проміжні сполуки формули (XVII) можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (XVIII) з  $\text{NH}_3$  у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, метанол і т.п.



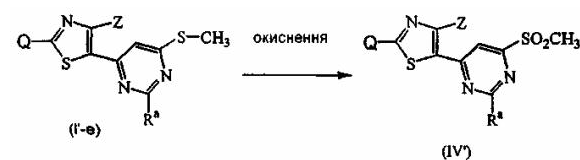
Проміжні сполуки формули (XVIII) можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (X) з  $\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{CHCl}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$  при підвищеній температурі у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, етанол і т.п.



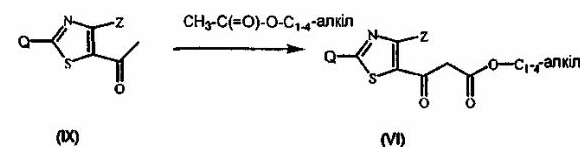
Проміжні сполуки формули (IV) можуть бути одержані шляхом проведення реакції сполуки формули (I-e) з придатним окисним реагентом, таким як, наприклад, 3-хлорпероксибензойна кислота, у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, метиленхлорид.



Проміжні сполуки формули (IV) можуть бути одержані шляхом проведення реакції сполуки формули (I'-e) з придатним окисним реагентом, таким як, наприклад, 3-хлорпероксибензойна кислота, у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, хлороформ, та придатної основи, такої як, наприклад, карбонат натрію та метабісульфіт натрію.



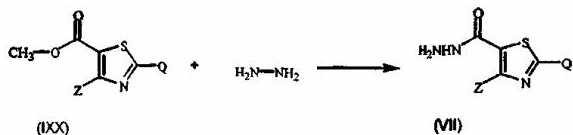
Проміжні сполуки формули (VI) можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (IX) з  $\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{-алкіл}$  при підвищеній температурі у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран, та у присутності гідриду натрію.



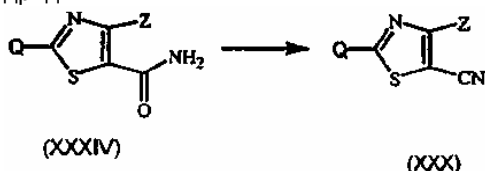
Проміжні сполуки формули (IX), у якій Z позначає хлор, представлені формулою (IX-b), можуть бути перетворені на проміжну сполуку формули (IX), у якій Z позначає  $\text{C}_{1-4}$ -алкілоксигрупу, представлені формулою (IX-c), шляхом проведення реакції при підвищеній температурі з придатним алкоголем, таким як, наприклад, метилат натрію (метоксид натрію), у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, метанол.



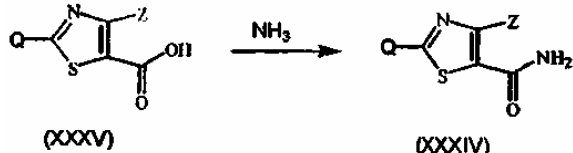
Проміжні сполуки формули (VII) можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (IXX) з гідразингідратом.



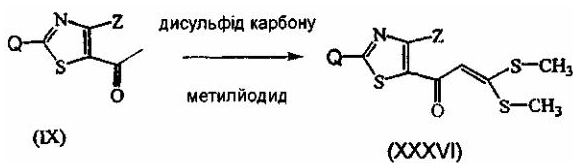
Проміжні сполуки формули (XXX) можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (XXXIV) з придатним ангідридом, таким як, наприклад, трифлюороцтовий ангідрид.



Проміжні сполуки формули (XXXIV) можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (XXXV) з аміаком у присутності оксалілхлориду та придатного розчинника, такого як, наприклад, метиленхлорид та N,N-диметилформамід.

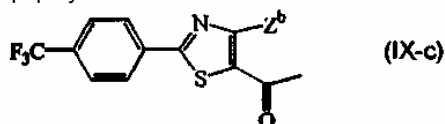


Проміжні сполуки формули (XXXVI) можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (IX) з дисульфідом карбону та метилйодидом у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран, та придатної основи, такої як, наприклад, трет-бутоксид калію.



Проміжні сполуки формули (IX), у якій Q позначає 4-трифлюорметилфеніл і Z позначає галоїд чи C<sub>1-4</sub>-алкіл, де Z представлений формулою Z<sup>b</sup>, представлені формулою (IX-c), є новими і також утворюють частину даного винаходу.

Отже, даний винахід також стосується сполуки формули

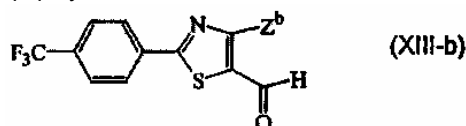


де Z<sup>b</sup> позначає галоїд чи C<sub>1-4</sub>-алкіл.

Кращими сполуками формули (IX-c) є такі сполуки, у яких Z позначає галоїд, зокрема, хлор.

Проміжні сполуки формули (XIII), у якій Q позначає 4-трифлюорметилфеніл і Z позначає галоїд чи C<sub>1-4</sub>-алкіл, де Z представлений формулою Z<sup>b</sup>, представлені формулою (XIII-b), є новими і також утворюють частину даного винаходу.

Отже, даний винахід також стосується сполуки формули



де Z позначає галоїд чи C<sub>1-4</sub>-алкіл.

Кращими сполуками формули (XIII-b) є такі, у яких Z<sup>b</sup> позначає галоїд, зокрема, хлор.

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 інгібуючий вплив на продукування хемотактичних цитокінів чи хемокинів, відповідальних за транспортування та активацію лейкоцитів. Продукування хемокинів, що інгібуються сполуками формули (I), є продукуванням MCP-1 (моноцитарний хемотактичний протеїн 1).

Продукування цитокінів, специфічно інгібоване сполуками формули (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 вершини 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 медіюванні чи загостренні перебігу ряду захворювань, включаючи 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 аспергільоз, нодозний поліартеріїт, еозинофілну

гранульому, спричинені реакцією на лікарські засоби еозиннофіл-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, пневмококіоз (алюміноз, антракоз, асбестоз, халікоз, птілоз, сидероз, силікоз, тобачкоз, бісиноз), туберкульоз, силікоз, загострення гіперреактивності дихальних шляхів на інші види лікарської терапії (наприклад, курс лікування аспірином чи  $\beta$ -агоністом), легеневиї 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 злоякісності; малярійної та гельмінтної кахексії; кахексії, спричиненої дисфункцією гіпофізу, щитовидної чи вилочкової залози, а також уремічної кахексії; кахексії, вторинної щодо синдрому набутого імунodefіциту (СНІД), СНІД, ARC (СНІД-споріднений комплекс), діабет, рак, ангіогенез, лімфому, хворобу Кавасакі, синдром Бехчета, афтозну ультрерацію, шкіра-асоційовані розлади, такі як псоріаз, екзема, опіки, дерматит, утворення келоїду, утворення рубцевої тканини, нодозна лейкопромактозна 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 1L-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 тину 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 інфільтратами 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) 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, що лікується, 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, циклопептидні чи макропептидні імуносупресанти чи протизапальні лікарські засоби, такі як лікарські засоби, що належать до класу циклоспоринолу, наприклад, циклоспорин А чи G, такролімусні (tacrolimus) речовини, аскоміцин, рапаміцин, глюкокортикостероїдні лікарські засоби, наприклад, будесонід, бекламетасон, флутікасон, мометасон.

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

Розлади, медіовані 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, чи 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, медійованих 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, гранульоматоз 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 аспергілез, 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, пневмоконіоз (алюмініоз, антракоз, асбестоз, халікоз, птілоз, 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 пілофізу, 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 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, 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-Геркссхаймера, 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 інфільтраціями інтерстиціальних клітин; чи для профілактики цих захворювань. Зокрема, сполуки формули (I) можуть бути використані для лікування ревматоїдного артрити, хвороби Крона, хвороби подразненого кишечника, коліту, псоріазу чи розсіяного склерозу.

Активність сполук формули (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) 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 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, медійованих цитокінами, конкретніше, захворювань, медійованих TNF- $\alpha$  та/або IL-12, таких як запальні та автоімунні хвороби.

З урахуванням корисності сполук формули (I), пропонується спосіб лікування теплокровних тварин, включаючи людей, що страждають від, чи спосіб профілактики у теплокровних тварин, включаючи людей, захворювань, медійованих цитокінами, зокрема, медійованих TNF- $\alpha$  та/або IL-12, таких як запальні та автоімунні хвороби. Вказані способи включають введення, краще, пероральне введення, ефективної кількості сполуки формули (I), її N-оксидної форми, фармацевтично прийнятної адитивної солі, четвертинного аміну чи можли-



вої стереоізомерної форми, теплокровним тваринам, включаючи людей.

Даний винахід також передбачає композиції для профілактики чи лікування захворювань, медійованих цитокінами, зокрема, TNF- $\alpha$  та/або IL-12, які включають терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) та фармацевтично прийнятної 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, узятую 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. Можуть бути виготовлені, наприклад, розчини для ін'єкцій, у яких носій включає сольовий розчин, розчин глюкози чи суміш сольового та глюкозного розчинів. Можуть 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 пластирів, 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 гідроксibuтилом; карбокси-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 намоль ангідроглюкози. Середній ступінь заміщення (D.S.) позначає середнє число заміщених гідроксильних груп 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 (14). 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 (1) та водорозчинного полімеру у відповідному розчиннику, необов'язково, при підвищеній температурі;

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

У методі розпилювального сушіння два компоненти також розчиняють у відповідному розчиннику, і одержаний розчин потім розпилюють з сопла розпилювальної сушарки з наступним випаровуванням 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 600мкм, краще, менш ніж 400мкм, і найкраще, менш ніж 125мкм.

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, гідроксиполіцелюлози, гідроксиполіалкілцелюлози, карбоксиполіцелюлози, лужні солі карбоксиполіцелюлози, карбоксиполіалкілцелюлози, складні ефіри карбоксиполіцелюлози, 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 пропіл еноксиду. 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 фахів-

цям, зокрема,  $\alpha$ ,  $\beta$  чи  $\gamma$ -циклодекстрини або їхні фармацевтично прийнятні похідні.

Заміщені циклодекстрини, які можуть бути використані для виготовлення описаних вище дисперсних продуктів, включають полієфіри, [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, карбоксі- $C_{1-6}$ -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 карбоксі- $C_{1-2}$ -алкіл або, конкретніше, на метил, етил, гідроксietил, гідроксипропіл, гідроксипропіл, 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 полієфіри, 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 частинки 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 множину маленьких кульок, внаслідок чого така композиція є зручною у вироб-

ництві 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), 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) 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, буфексмак, диклофенаку калієва сіль, суліндак, диклофенаку натрієва сіль, кеторолак, трометамол, толметин, ібупрофен, напроксен, напроксену натрієва сіль, тіапрофен-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, антити-

моцитарні імуноглобуліни, азатиоприн, циклоспорин, субстанція такролімусу, аскіміцин, рапаміцин, муромонаб-CD3.

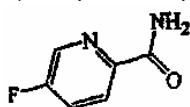
Таким чином, даний винахід також стосується комбінації сполуки формули (I) та іншого протизапального агента чи імунодепресанта. Вказана комбінація може бути використана як лікарський засіб. Даний винахід також стосується продукту, що містить (а) сполуку формули (I), і (б) іншу протизапальну сполуку чи 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

А. Одержання проміжних сполук

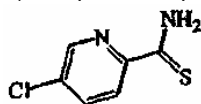
Приклад A1A

а) Одержання проміжної сполуки 1a



Ацетат паладію(II) (0,0003моль) та 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропан (0,0006моль) додають до розчину 2-хлор-5-флюорпіридину (0,001моль) у тетрагідрофурані (100мл) в автоклаві. Додають рідкий аміак (0,6моль) і впускають моноксид карбону при тиску 40атм. Суміш нагрівають при 150°C протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури додають метанол (200мл) і суміш перемішують протягом 1 години. Суміш фільтрують і залишок промивають метанолом. Об'єднані фільтрати випарюють до сухого залишку при зниженому тиску, залишок тритурують з діізопропіловим ефіром та висушують при зниженому тиску. Вихід: 0,56г проміжної сполуки 1a (40%).

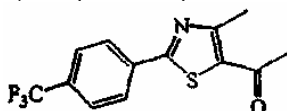
б) Одержання проміжної сполуки 1b



Суміш 5-хлор-2-піридинкарбоксаміду (0,004моль), пентасульфиду фосфору (0,004моль) та тетрагідрофурану (25мл) нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш охолоджують до кімнатної температури, фільтрують і залишок промивають тетрагідрофураном. Залишок суспендують у воді (20мл) і суміш кип'ятять протягом 15 хвилин. Після охолодження її екстрагують сумішшю дихлорметан:метанол 9:1. Фази розділяють, органічний шар осушають (MgSO<sub>4</sub>) і розчинник видаляють при зниженому тиску. Вихід: 0,57г проміжної сполуки 1b (82%).

Приклад A1B

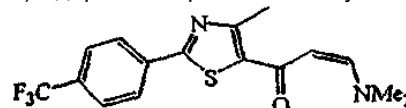
а) Одержання проміжної сполуки 1



Суміш 3-хлор-2,4-пентандіону (0,098моль) та 4-трифлюорметилфенілкарботіоаміду (0,098моль) у етанолі (160мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш

фільтрують і залишок промивають етанолом та висушують при зниженому тиску. Вихід: 17г проміжної сполуки 1 (60%) (т.пл. 87-88°C).

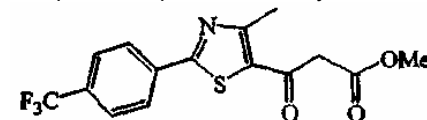
б) Одержання проміжної сполуки 2



Суспензію проміжної сполуки 1 (0,035моль) у 1,1-диметокси-N,N-диметилметанаміні (150мл) нагрівають при 80°C протягом 6 годин. Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок тритурують під діізопропіловим ефіром. Суміш фільтрують, залишок промивають діізопропіловим ефіром, а потім висушують при зниженому тиску. Вихід: 11,0г проміжної сполуки 2 (92%) (т.пл. 147°C).

Приклад A1C

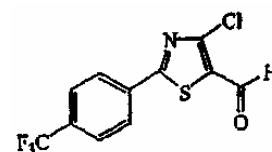
Одержання проміжної сполуки 2a



Диметилкарбонат (0,07моль) додають до суспензії гідриду натрію (0,07моль) у тетрагідрофурані (70мл) і суміш нагрівають до 60°C. Додають по краплях розчин проміжної сполуки 1 (0,035моль) у тетрагідрофурані (50мл). Реакційну суміш нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником протягом 45 хвилин, охолоджують до кімнатної температури і додають метанол для знищення залишкового гідриду натрію. Суміш нейтралізують оцтовою кислотою і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок розподіляють між етилацетатом та водою, фази розділяють і водний шар екстрагують двічі етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивають розсолем, осушають (MgSO<sub>4</sub>) і розчинник видаляють при зниженому тиску. Одержану маслянисту рідину тритурують під сумішшю діетиловий ефір/гексан, суміш фільтрують і залишок промивають гексаном. Вихід: 10,4г проміжної сполуки 2a (87%).

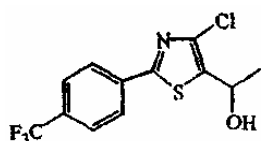
Приклад A2

а) Одержання проміжної сполуки 3



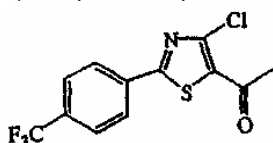
Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,002моль) розчиняють у тетрагідрофурані (120мл). Додають 2,4-дихлор-5-тіазолкарбоксальдегід (0,02моль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додають [4-(трифлюорметил)феніл]боронову кислоту (0,021моль) TaNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O (11 г/80мл). Реакційну суміш перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджують, додають воду. Суміш екстрагують CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар відокремлюють, осушають (MgSO<sub>4</sub>) і розчинник випаровують. Залишок тритурують під етанолом, промивають етанолом та висушують при зниженому тиску. Вихід: 3,2г проміжної сполуки 3 (55%).

б) Одержання проміжної сполуки 4



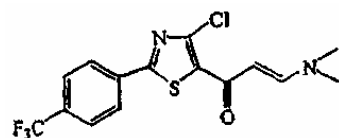
Проміжну сполуку 3 (0,011моль) розчиняють у тетрагідрофурані (50мл) та охолоджують до  $-10^{\circ}\text{C}$ . Додають по краплях 3М розчин метилмагнійхлориду у тетрагідрофурані (3,7мл, 0,011моль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Додають воду (3мл), а потім  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (1мл) (екзотермічний процес). Реакційну суміш екстрагують етилацетатом, органічний шар відокремлюють, осушають, фільтрують і розчинник випаровують. Вихід: 3,4г проміжної сполуки 4 (100%).

с) Одержання проміжної сполуки 5



Проміжну сполуку 4 (0,01моль) розчиняють у 1,2-дихлоретані (40мл). До реакційної суміші додають хлорхромат піридинію (0,02моль). Реакційну суміш перемішують при  $70^{\circ}\text{C}$  протягом 3 годин, охолоджують до кімнатної температури, виливають на пробку з силікагелю та елюють дихлорметаном. Елюент випаровують при зниженому тиску і залишок висушують при зниженому тиску. Вихід: 2,2г проміжної сполуки 5 (72%) (т.пл.  $178^{\circ}\text{C}$ ).

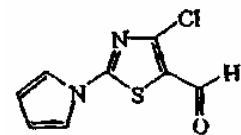
d) Одержання проміжної сполуки 6



Проміжну сполуку 5 (0,004моль) розчиняють у 1,1-диметокси-N,N-диметилметанаміні (50мл) та перемішують при  $80^{\circ}\text{C}$  протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджують, додають воду і суміш фільтрують. Залишок промивають водою та висушують при зниженому тиску. Вихід: 1,1г проміжної сполуки 6 (76%) (т.пл.  $198^{\circ}\text{C}$ ).

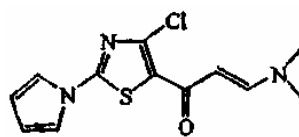
Приклад А3А

а) Одержання проміжної сполуки 7



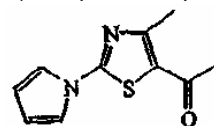
2-Аміно-4-хлор-5-тіазолкарбоксальдегід (0,012моль) розчиняють у  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (80мл) та нагрівають. До гарячого розчину додають по краплях тетрагідро-2,5-диметоксифуран (0,015моль). Реакційну суміш нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчинник випаровують. Залишок висушують при зниженому тиску. Вихід: 2,0г проміжної сполуки 7 (78%).

Проміжну сполуку 7 перетворюють на проміжну сполуку 7



у спосіб, аналогічний до перетворення проміжної сполуки 3 на проміжну сполуку 6, описаного у Прикладі А2. Вихід: 57% проміжної сполуки 7' (т.пл.  $201^{\circ}\text{C}$ ).

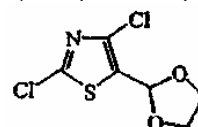
b) Одержання проміжної сполуки 7а



2-Аміно-4-метил-5-ацетилтіазол (0,030моль) розчиняють в  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (160мл) та нагрівають. До гарячого розчину додають по краплях тетрагідро-2,5-диметоксифуран (0,035моль). Реакційну суміш перемішують при кипінні зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчинник випаровують. Залишок висушують при зниженому тиску. Вихід: 5,3г проміжної сполуки 7а (86%).

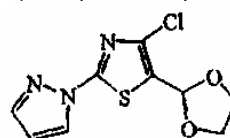
Приклад А3В

а) Одержання проміжної сполуки 7b



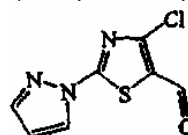
2,4-Дихлор-5-тіазолкарбоксальдегід (0,027моль), етан-1,2-діол і 4-толуолсульфонову кислоту розчиняють у толуолі (60мл) та нагрівають під пасткою Діна-Старка протягом 16 годин. Розчинник видаляють при зниженому тиску та залишок піддають хроматографії на силікагелі, використовуючи дихлорметан як елюент. Вихід: 2,0г проміжної сполуки 7b (33%).

b) Одержання проміжної сполуки 7с



Гідрид натрію (0,009моль) додають порціями при перемішуванні до суспензії піразолу (0,009моль) у N,N-диметилформаміді (20мл). Перемішування триває протягом 1 години, після чого додають проміжну сполуку 7b (0,009моль). Суміш перемішують протягом 72 годин і додають обережно воду з льодом. Суміш фільтрують, залишок промивають водою, а потім висушують при зниженому тиску. Вихід: 1,7г проміжної сполуки 7с (74%).

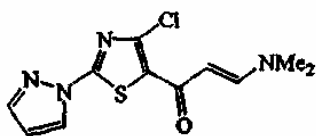
с) Одержання проміжної сполуки 7d



До розчину оцтової кислоти (5мл) у воді (30мл) додають проміжну сполуку 7с (0,0058моль) і достатню кількість метанолу для того, щоб спричинити розчинення. Розчин нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником протягом 1 години, охолоджують, а потім фільтрують. Залишок про-

мивають водою і висушують при зниженому тиску. Вихід: 1,2г проміжної сполуки 7d (97%).

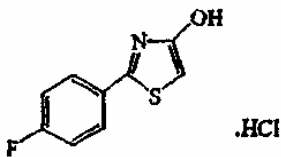
d) Одержання проміжної сполуки 7e



Проміжну сполуку 7d (0,0052моль) перетворюють на проміжну сполуку 7e (0,0028моль) у спосіб, аналогічний до перетворення проміжної сполуки 3 на проміжну сполуку 6, описаного у Прикладі A2. Вихід: 0,8г проміжної сполуки 7e (54%) (т.пл. 232°C).

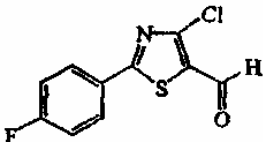
Приклад A4

a) Одержання проміжної сполуки 8



4-Флуорфенілкарботіоамід (0,05моль) та хлорацетилхлорид (0,2моль) змішують та перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Температуру реакційної суміші повільно підвищують до 60°C. Через 30 хвилин реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і леткі компоненти видаляють при зниженому тиску. Залишок розчиняють у діетиловому ефірі, додають гексан і суміш фільтрують. Залишок промивають сумішшю діетиловий ефір/гексан (1/4), а потім висушують при зниженому тиску. Вихід: 8,9г проміжної сполуки 8 (77%).

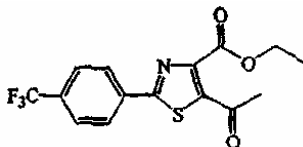
b) Одержання проміжної сполуки 9



Оксихлорид фосфору (0,44моль) додають по краплях до N,N-диметилформаміду (0,22моль) при температурі від 0°C до 5°C при швидкому перемішуванні. Реакційну суміш перемішують протягом 30 хвилин при 0°C, а потім додають проміжну сполуку 8 (0,044моль), дозволяючи реакційній суміші нагрітися до кімнатної температури. Реакційну суміш нагрівають до 60°C протягом 1 години, а потім нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником протягом 90 хвилин. Обережно додають воду, суміш фільтрують. Залишок тритурують під діетиловим ефіром і висушують при зниженому тиску. Вихід: 6,8г проміжної сполуки 9 (64%).

Приклад A5

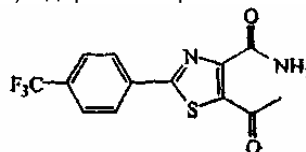
a) Одержання проміжної сполуки 11



4-Трифлуорметилфенілкарботіоамід (0,10моль) розчиняють у етанолі (150мл) і додають етил-3-хлорацетопіруват (0,11моль), розчинений в етанолі (50мл). Реакційну суміш перемішують при

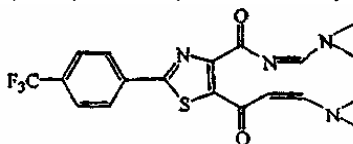
кипінні зі зворотним холодильником протягом 90 хвилин. Розчинник випаровують при зниженому тиску та залишок розподіляють між  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та насиченим водним бікарбонатом натрію. Фази розділяють і водну фазу екстрагують двічі  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Об'єднані органічні шари промивають водою, а потім розсолем, осушають ( $\text{MgSO}_4$ ) і концентрують до сухого залишку. Залишок сирової маслянистої речовини тритурують під гексаном, піддають хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент суміш етилацетат:гексан (1:4) і одержуючи проміжну сполуку 11. Вихід: 8,2г проміжної сполуки 11 (24%) (т.пл. 72-74°C).

b) Одержання проміжної сполуки 12



Розчин аміаку в метанолі (M, 80мл) додають по краплях до охолодженої, перемішуваної суспензії проміжної сполуки 11 (0,01моль) у метанолі (30мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішують при 0°C протягом ще 30 хвилин, а потім перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчинник видаляють при зниженому тиску, додають метанол і більшу частину розчинника видаляють при зниженому тиску. Розчин охолоджують до 0°C, фільтрують і залишок промивають холодним метанолом, а потім гексаном. Сировий продукт перекристалізують з суміші етанол:вода (3:1). Вихід: 1,7г (54%) проміжної сполуки 12 (т.пл. 196-200°C).

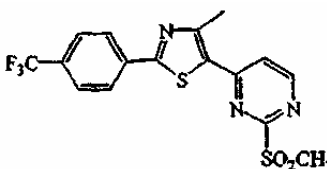
c) Одержання проміжної сполуки 13



Проміжну сполуку 12 (0,002моль) змішують з 1,1-диметокси-N,N-диметилметанаміном (0,010моль) і суміш нагрівають до 110°C протягом 40 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрують і залишок тритурують під гексаном та відокремлюють. Вихід: 0,84г проміжної сполуки 13 (95%).

Приклад A6

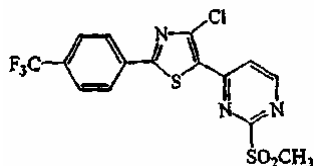
Одержання проміжної сполуки 14



Сполуку 37 (одержану згідно з B6) (0,035моль) та 3-хлорпероксибензойну кислоту (0,077моль) перемішують у дихлорметані протягом 16 годин. Реакційну суміш розводять дихлорметаном (150мл) і промивають 5% водним метабісульфітом натрію (3×100мл), а потім 5% водним карбонатом натрію (2×100мл). Реакційну суміш потім промивають багаторазово водою, доки промивні води не матимуть pH7. Нерозчинені тверді речовини відокремлюють на фільтрі. Фільтрат осушають

(MgSO<sub>4</sub>) і випаровують до сухого залишку при зниженому тиску, одержуючи залишок, який об'єднують з нерозчиненими твердими речовинами. Вихід: 14г проміжної сполуки 14 (100%) (т.пл. 223°C).

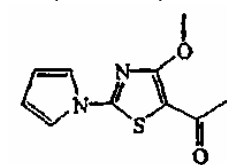
Проміжна сполука 14a



була одержана зі сполуки 91 з використанням описаного вище метода для проміжної сполуки 14. Вихід: 74% проміжної сполуки 14a.

Приклад A7

Одержання проміжної сполуки 15

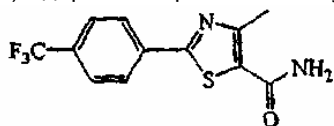


Сполуку (одержану з про-

міжної сполуки 7 аналогічно до Прикладу A2, b) та c)) (0,0044моль) розчиняють у метанолі (50мл) та нагрівають до повного розчинення. Додають 30% мас. розчину метоксиду натрію у метанолі (0,02моль). Реакційну суміш перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 годин і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок промивають двічі водою і висушують при зниженому тиску. Вихід: 0,7г проміжної сполуки 15 (71%).

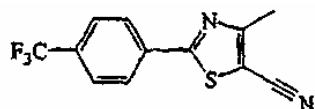
Приклад A8

а) Одержання проміжної сполуки 16



Оксалілхлорид (0,039моль) додають по краплях до перемішуваної суспензії 4-метил-2-(4-трифлюорометилфеніл)-5-тіазолкарбонової кислоти (0,039моль) та N,N-диметилформаміду (1 крапля) у дихлорметані (200мл) при 0°C. Суміші дають нагрітися до кімнатної температури при перемішуванні на протязі 16 годин. Розчинник видаляють при зниженому тиску і додають дихлорметан (100мл). Додають розчин аміаку в метанолі (7M, 30мл) і суміш перемішують протягом 8 годин. Суміш фільтрують, залишок промивають дихлорметаном, а потім висушують при зниженому тиску. Вихід: 10г проміжної сполуки 16 (90%) (т.пл. 213-216°C).

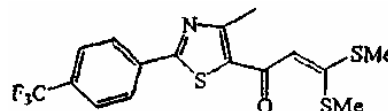
б) Одержання проміжної сполуки 17



Трифлюороцтовий ангідрид (0,0063моль) додають по краплях до перемішуваної суспензії проміжної сполуки 16 (0,0016моль) та піридину (0,010моль) у 1,4-діоксані при 0°C. Перемішування здійснюють протягом 30 хвилин, реакційні суміші дозволяють нагрітися до кімнатної температури і суміш перемішують протягом ще 16 годин. Розчинник видаляють при зниженому тиску, залишок тритурують під водою та висушують при зниженому тиску. Вихід: 0,39г проміжної сполуки 17 (91%) (т.пл. 90°C).

Приклад A9

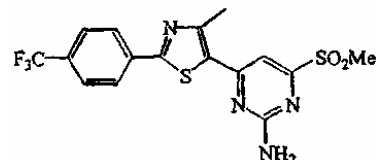
Одержання проміжної сполуки 18



Розчин проміжної сполуки 1 (0,020моль) у тетрагідрофурані (25мл) додають по краплях до перемішуваної суспензії трет-бутоксиду калію (0,040моль) у тетрагідрофурані (100мл) при кімнатній температурі. Утворюється темно-червоний розчин, який перемішують протягом ще 30 хвилин. Додають по краплях дисульфід карбону (1,5мл), а через 30 хвилин - метилйодид (4мл). Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин, потім виливають у воду (1л) і фільтрують. Залишок промивають водою та висушують при зниженому тиску. Вихід: 4,6г проміжної сполуки 18 (59%), т.пл. 164-166°C (розкладається).

Приклад A10

Одержання проміжної сполуки 19

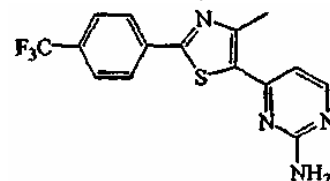


3-Хлорпероксибензойну кислоту (0,0045моль) додають порціями до перемішуваної суспензії сполуки 99 (0,0015моль) у хлороформі (10мл) при кімнатній температурі. Перемішування здійснюють протягом 16 годин. Додають хлороформ (50мл), а потім насичений водний метабісульфіт натрію (10мл) і швидко перемішують протягом 15 хвилин. Додають по краплях насичений водний карбонат натрію до припинення виділення газу. Суміш промивають водою та фази розділяють. Органічний шар осушають (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і розчинник видаляють при зниженому тиску. Вихід: 0,60г проміжної сполуки 19 (97%) (т.пл. 155-158°C).

В. Одержання кінцевих сполук

Приклад B1

Одержання сполуки 9



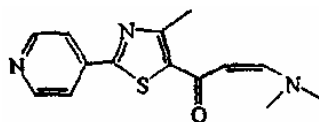
Метоксид натрію (0,045моль) додають до суміші дигуанідинкарбонату (0,023моль) у 2-етоксіетанолі (300мл) і суміш перемішують до утворення гомогенного розчину. Додають проміж-

ну сполуку 2 (0,023моль) і реакційну суміш нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Після охолодження додають воду та суміш фільтрують. Залишок промивають водою та висушують при зниженому тиску. Вихід: 5,9г сполуки 9 (76%).

Альтернативними розчинниками є етанол, N,N-диметилформамід чи диметилсульфоксид.

Приклад B2

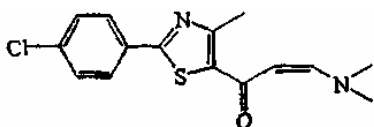
Суміш



(0,016моль) (одержану за процедурами, описаними у Прикл. A1B) та гідазинмоногідрату (0,018моль) в оцтовій кислоті (20мл) перемішують при кипінні зі зворотним холодильником протягом ночі. До гарячої реакційної суміші додають киплячу воду (100мл) і одержаному розчину дозволяють охолонути. Суміш фільтрують та залишок перекристалізують з етанолу. Вихід: 2,2г сполуки 28 (57%).

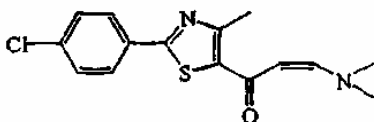
Приклад B3

a) Сполуку



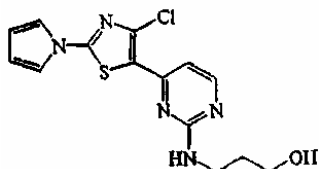
(0,016моль) (одержану згідно з процедурами, описаними у Прикл. A1B), додають до суміші метилгуанідину гідрохлориду (0,024моль) та метоксиду натрію (0,026моль) у N,N-диметилформаміді (30мл). Суміш нагрівають при 100°C протягом 26 годин. Суміш розводять водою (80мл) та підкислюють оцтовою кислотою (2мл). Суміш фільтрують. Залишок осушають та перекристалізують із суміші ізооктан:толуол 3:1. Вихід: 4,4г сполуки 17 (87%).

b) Сполуку



(0,0073моль) (одержану згідно з процедурами, описаними у Прикл. A1B) додають до суміші формамідацетату (0,022моль) та етоксиду натрію (0,024моль) у етанолі (20мл) і суміш нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Додають суміш формамідацетату (0,012моль) та етоксиду натрію (0,013моль) у етанолі (10мл) і суміш нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником протягом ще 24 годин. Суміш розводять водою (30мл) та підкислюють оцтовою кислотою (3мл). Розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок висушують при зниженому тиску і перекристалізують з бутан-1-олу. Вихід: 1,2г сполуки 22 (57%).

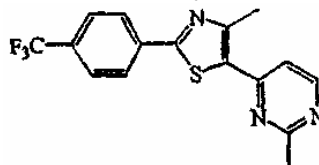
с) Одержання сполуки 59



Метоксид натрію (0,0014моль) додають до суміші 3-гідроксипропілгуанідину гемісульфату (0,0014моль) у 2-метоксіетанолі. Перемішування здійснюють протягом 30 хвилин, а потім додають проміжну сполуку 7' (0,0007моль). Суміш перемішують при 100°C протягом 16 годин, охолоджують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок піддають хроматографії на силікагелі, використовуючи дихлорметан як елюент. Залишок тритують під діїзопропіловим ефіром, фільтрують, промивають діїзопропіловим ефіром і висушують при зниженому тиску. Вихід: 0,013г сполуки 59 (6%).

Приклад B4

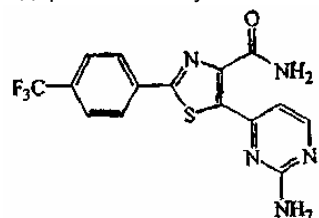
Одержання сполуки 35



Метоксид натрію (0,0041моль) суспендують у 2-етоксіетанолі (6мл) і додають ацетамідин гідрохлорид (0,0041моль). Суміш перемішують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Додають проміжну сполуку 2 (одержану згідно з Пр. A1Bb) (0,0018моль) і суміш перемішують при кипінні зі зворотним холодильником протягом 8 годин. Додають суспензію метоксиду натрію (0,020моль) та ацетамідину гідрохлориду (0,020моль) у 2-етоксіетанолі (2мл). Після перемішування при кипінні зі зворотним холодильником протягом 1 години, реакційну суміш охолоджують та виливають у льодяну воду (70мл). Суміш фільтрують та залишок промивають водою. Вихід: 0,59г сполуки 35 (98%).

Приклад B5

Одержання сполуки 36



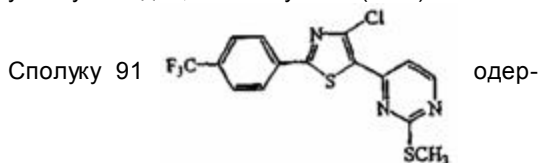
Гуанідин гідрохлорид (0,0054моль) додають до розчину метоксиду натрію (0,0054моль) в етанолі (10мл) і суміш перемішують протягом 30 хвилин. Додають розчин проміжної сполуки 13 (одержаної згідно з A5c) (0,0018моль) у етанолі (10мл) і реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години. Після охолодження додають воду, суміш фільтрують і залишок промивають сумішшю етанол-вода. Залишок осушають та перекристалізують з 2-етоксіетанолу. Вихід: 0,23г сполуки 36 (35%) (т.пл. 286-287°C).

Приклад B6

Проміжну сполуку 2 (0,009моль) та тіосечовину (0,010моль) додають до розчину гідроксиду калію (0,009моль) у етанолі (25мл) і одержану суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Суміш охолоджують на льодяній бані, фільтрують і залишок промивають діетиловим ефіром. Залишок висушують при зниженому тиску



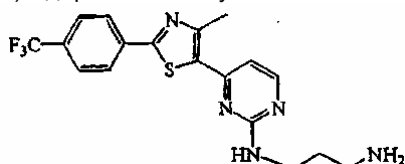
і розчиняють у розчині гідроксиду натрію (0,027моль) у воді (40мл). Додають по краплях диметилсульфат (0,018моль) при кімнатній температурі. Через 2 години, додають воду (10мл) і реакційну суміш екстрагують діетиловим ефіром (2×40мл). Органічні шари об'єднують, промивають водою (10мл), а потім розсоллом (1мл), і потім осушають ( $\text{MgSO}_4$ ). Розчинник видаляють при зниженому тиску. Вихід: 2,28г сполуки 37 (69%).



жують з проміжної сполуки 6 з використанням методики, описаної для сполуки 37. Вихід: 52% сполуки 91.

Приклад B7

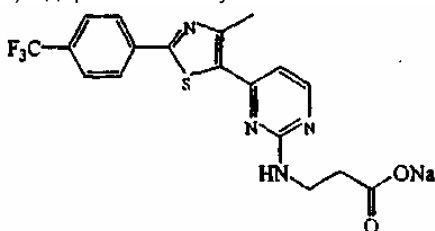
а) Одержання сполуки 38



Проміжну сполуку 14 (одержану згідно з A6) (0,001моль) суспендують у пропан-1,3-діаміні (2мл) і суміш нагрівають при 130°C протягом 15 хвилин. Після охолодження, додають воду при перемішуванні і суміш залишають стояти протягом 16 годин. Суміш фільтрують та залишок промивають водою. Залишок висушують при зниженому тиску. Вихід: 0,35г сполуки 38 (89%).

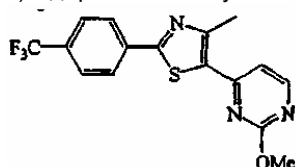
В аналогічних реакціях, може бути доданий придатний розчинник, такий як N,N-диметилформамід, якщо використаний амін при 20°C не знаходиться у рідкому стані.

б) Одержання сполуки 84



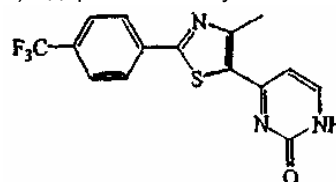
Проміжну сполуку 14 (одержану згідно з A6) (0,0005моль), 3-амінопропіонову кислоту (0,001моль) і карбонат натрію (0,001моль) суспендують у диметилсульфоксиді та суміш нагрівають до 120°C протягом 3 годин. Суміш охолоджують до кімнатної температури і додають воду (6мл) при перемішуванні. Перемішування продовжують до завершення кристалізації, суміш фільтрують і залишок висушують при зниженому тиску. Вихід: 0,2г сполуки 84 (93%).

с) Одержання сполуки 83



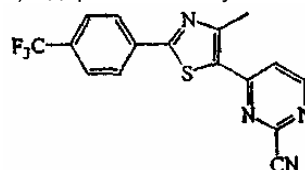
Розчин метоксиду натрію у метанолі (30% мас, 0,2мл) додають до розчину проміжної сполуки 14 (одержаної згідно з A6) (0,0002моль) та метанолу (0,8мл) у тетрагідрофурани (4мл) і розчин перемішують протягом 16 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок перемішують у ацетонітрилі (2мл) та воді (4мл). Суміш фільтрують та залишок висушують при зниженому тиску. Вихід: 0,051г сполуки 83 (73%).

д) Одержання сполуки 82



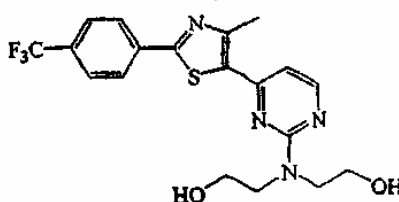
Розчин гідроксиду натрію (1М, 0,4мл) додають до розчину проміжної сполуки 14 (одержаної згідно з A6) (0,0002моль) та води (0,6мл) у тетрагідрофурани (4мл). Розчин ненадовго нагрівають, а потім перемішують при кімнатній температурі протягом 72 годин. Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок перемішують в ацетонітрилі (2мл), воді (2мл) і водній хлористоводневій кислоті (1М, 0,4мл). Суміш фільтрують та залишок висушують при зниженому тиску. Вихід: 0,058г сполуки 82 (86%).

е) Одержання сполуки 40



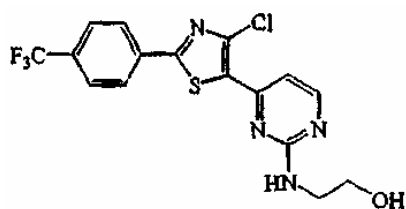
Проміжну сполуку 14 (одержану згідно з A6) (0,0013моль) суспендують у N,N-диметилформаміді (5мл) та додають ціанід калію (0,003моль). Реакційну суміш нагрівають при 100°C протягом 15 хвилин, охолоджують до кімнатної температури і додають воду. Суміш фільтрують та залишок промивають водою. Залишок висушують при зниженому тиску. Вихід: 0,43г сполуки 40 (96%).

ф) Одержання сполуки 70



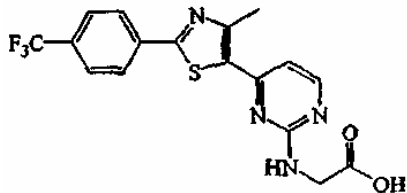
Проміжну сполуку 14 (одержану згідно з A6) (0,001моль) суспендують у ди-(2-гідроксіетил)аміні (1мл) і суміш нагрівають при 100°C протягом 30 хвилин. Після охолодження, додають воду при перемішуванні і суміш фільтрують. Залишок промивають водою та висушують при зниженому тиску. Вихід: 0,18г сполуки 70 (42%).

г) Одержання сполуки 87



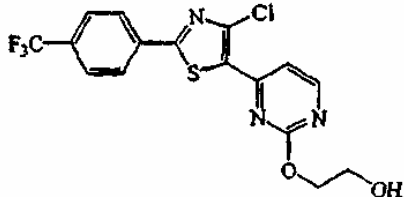
Проміжну сполуку 14a (одержану згідно з А6) (0,0001моль) розчиняють у тетрагідрофурані (4мл) і додають 2-аміноетанол (0,0002моль). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години, розчинник видаляють при зниженому тиску та залишок розчиняють у MeOH (2мл). Розчин підкислюють 6М розчином хлористого водню у 2-пропанолі. Додають 2-пропанон (4мл) і суміш перемішують протягом 16 годин. Суміш фільтрують та залишок висушують при зниженому тиску. Вихід: 0,354г сполуки 87 (87%).

h) Одержання сполуки 90



Проміжну сполуку 14 (одержану згідно з А6) (0,0005моль) додають до диметилсульфоксиду (5мл) і суспензію обережно нагрівають до повного розчинення. Додають гліцин (0,001моль), а потім карбонат натрію (0,001моль). Суміш перемішують при 120°C протягом 4 годин, охолоджують до 100°C, а потім додають воду (5мл). Розчин нейтралізують 1М хлористоводневою кислотою. Додають воду (3мл), а потім охолоджують при швидкому перемішуванні до 0°C. Суміш фільтрують та залишок висушують при зниженому тиску. Вихід: 0,192г сполуки 90 (92%).

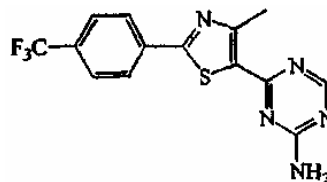
i) Одержання сполуки 89



Етан-1,2-діол (1мл) додають по краплях до суміші гідриду натрію (60% в маслі, 0,0005моль) у N,N-диметилформаміді і продовжують перемішування протягом 30 хвилин. Додають проміжну сполуку 14a (0,0002моль) та реакцію перемішують протягом 20 годин. Розчинник видаляють при зниженому тиску, розводять у воді (5мл) та нейтралізують оцтовою кислотою. Суміш обережно нагрівають та додають повільно ацетонітрил до повного розчинення. Після охолодження, суміш фільтрують і залишок висушують при зниженому тиску та піддають хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан:метанол 99:1 як елюент. Вихід: 0,023г сполуки 89 (29%).

Приклад В8

Одержання сполуки 81

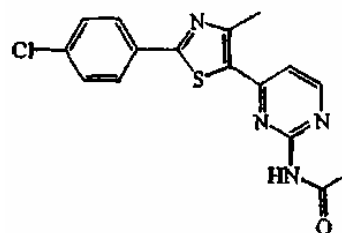


Метоксид натрію (0,0028моль) додають до перемішаного розчину проміжної сполуки 17 (0,0028моль) (одержаної згідно з Пр. А8b) у метанолі (20мл) і продовжують перемішування протягом 16 годин.

В окремій колбі гуанідину гідрохлорид (0,0028моль) суспендують у метанолі (15мл) та додають метоксид натрію (0,0028моль) і продовжують перемішування протягом 1 години. Цей розчин потім додають до першого розчину. Продовжують перемішування протягом 16 годин. Розчинник видаляють при зниженому тиску і додають 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамін (0,0028моль), а потім розчин метоксиду натрію (0,0028моль) у метанолі (5мл). Реакцію перемішують протягом 16 годин. Розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок суспендують у гарячому етанолі і суміш фільтрують у гарячому стані. Охолоджений фільтрат фільтрують і залишок висушують при зниженому тиску. Вихід: 0,080г сполуки 81 (7%).

Приклад В9

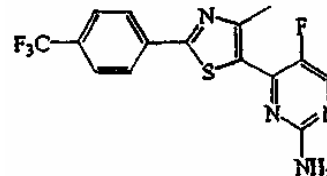
Одержання сполуки 2



Розчин ацетилхлориду (1,5мл) у дихлорметані (10мл) додають по краплях до суміші сполуки 32 (0,019моль) у піридині (30мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 75 годин, додають воду (30мл) і суміш фільтрують. Залишок промивають гексаном та перекристалізують з оцтової кислоти. Вихід: 3,55г сполуки 2 (54%).

Приклад В10

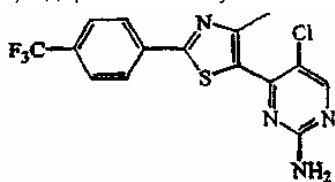
а) Одержання сполуки 49



Реагент "Selectfluor" [1-(хлорметил)-4-флюор-1,4-діазонійбіцикло[2.2.2]октан біс(тетрафлюорборат)] (0,003моль) додають до розчину сполуки 9 (0,0024моль) (одержаної згідно з В1) та 2,6-лутидину (0,045моль) у N,N-диметилформаміді (5мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 48 годин і леткі компоненти видаляють при зниженому тиску. Залишок піддають хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент суміш тетрагі-

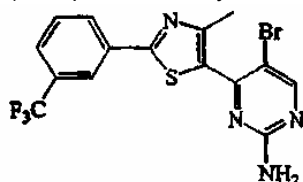
дрофуран:гексан 1:4. Вихід: 0,093г сполуки 49 (11%).

b) Одержання сполуки 16



N-Хлорсукцинімід (0,0038моль) додають до розчину сполуки 9 (0,0035моль) (одержаної згідно з B1) у чотирьохлористому карбоні (30мл). Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5 годин і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок суспендують у воді, і суміш кип'ятять протягом 5 хвилин та фільтрують. Залишок пере-кристалізують з етанолу. Вихід: 0,81г сполуки 16 (62%).

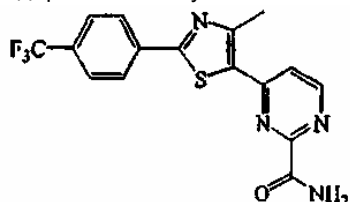
c) Одержання сполуки 11



N-Бромсукцинімід (0,0026моль) додають до розчину сполуки 6 (одержаної згідно з B1) (0,0024моль) у чотирьохлористому карбоні (3мл). Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 годин і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок перекристалізують з етанолу/води (4:1), а потім з етанолу. Вихід: 0,89г сполуки 11 (89%).

Приклад B11

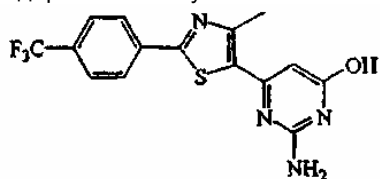
Одержання сполуки 42



Сполуку 40 (одержану згідно з B7e) (0,00087моль) розчиняють у концентрованій сірчаній кислоті (98%, 28мл) та суміш нагрівають до 40°C. Повільно додають воду (0,35мл). Після перемішування протягом 2 годин, реакційну суміш виливають на лід та нейтралізують холодним водним аміаком. Суміш фільтрують і залишок промивають водою, а потім сумішшю етанол:діетиловий ефір (1:5). Вихід: 0,25г сполуки 42 (79%).

Приклад B12

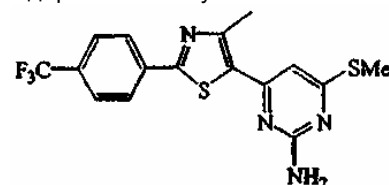
Одержання сполуки 80



Суміш гуанідину гідрохлориду (0,025моль) та метоксиду натрію (0,025моль) у 2-етоксіетанолі (20мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 15 хвилин, а потім додають однією порцією проміжну сполуку 2a (0,013моль). Продовжують перемішування при кипінні зі зворотним холодильником протягом 90 хвилин і розчин охолоджують та розводять етанолом та водою. Доводять pH до 3 за допомогою оцтової кислоти. Суміш фільтрують і залишок промивають водою, а потім висушують при зниженому тиску. Вихід: 3,6г сполуки 80 (79%).

Приклад B13

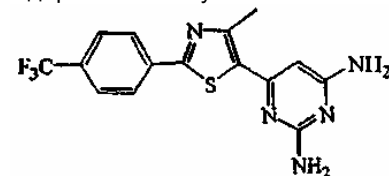
Одержання сполуки 99



Гідрид натрію (0,020моль) додають до розчину гуанідину гідрохлориду (0,020моль) у N,N-диметилформаміді (10мл) та продовжують перемішування протягом 30 хвилин. Додають розчин проміжної сполуки 18 (0,014моль) у N,N-диметилформаміді (10мл) і реакцію нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчин охолоджують до 0°C, додають воду (150мл) і суміш фільтрують. Залишок висушують при зниженому тиску. Вихід: 1,5г сполуки 99 (28%). Зразок перекристалізують з ацетонітрилу, одержуючи сполуку 99 у вигляді твердої речовини жовтого кольору (т.пл. 178-180°C).

Приклад B14

Одержання сполуки 97

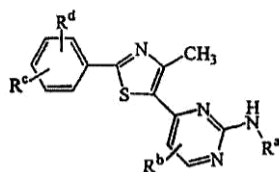


Проміжну сполуку 20 (0,001моль) розчиняють у тетрагідрофурані (10мл) в автоклаві та додають рідкий аміак (0,6моль). Автоклав закривають та реакцію перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш фільтрують і леткі компоненти видаляють з фільтрату при зниженому тиску. Залишок піддають хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент суміш дихлорметан:метанол 99:1. Вихід: 0,15г сполуки 97 (42%).

Сполуки 92, 93, 94, 95, 96 та 98 були одержані аналогічно, з використанням методу, описаного у Прикладі B7a) чи B7f).

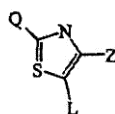
Таблиці 1, 2 та 3 містять перелік сполук формули (I), які були одержані аналогічно до одного з описаних вище прикладів та методів.

Таблиця 1

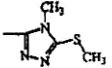







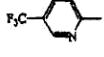

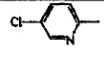





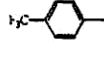

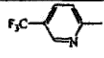



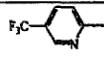



Сп. №	Пр. №	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	R <sup>c</sup>	R <sup>d</sup>	Фізичні дані (т.пл.)
1	B1	H	H	H	H	203
2	B9	-C(=O)-CH <sub>3</sub>	H	4-Cl	H	>280
3	B1	H	H	2-Cl	H	209
4	B1	H	H	2-Cl	3-Cl	220
5	B1	H	H	2-Cl	4-Cl	
6	B1	H	H	3-CF <sub>3</sub>	H	168
7	B1	H	H	3-Cl	H	175
8	B1	H	H	3-F	H	198
10	B1	H	H	4-F	H	221
11	B10c	H	5-Br	3-CF <sub>3</sub>	H	166
12	B10c	H	5-Br	3-F	H	136
14	B10c	H	5-Br	4-F	H	169
15	B10b	H	5-Cl	3-CF <sub>3</sub>	H	174
17	B3a	CH <sub>3</sub>	H	4-Cl	H	
32	B1	H	H	4-Cl	H	
43	B1	H	H	4-CH <sub>3</sub>	H	209
80	B12	H	6-OH	4-CF <sub>3</sub>	H	>270

Таблиця 2




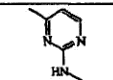

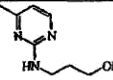
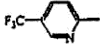
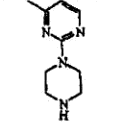

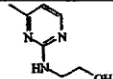
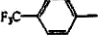
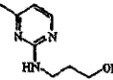

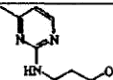

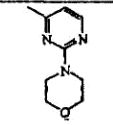
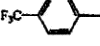
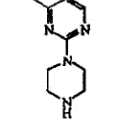
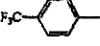
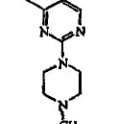
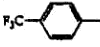
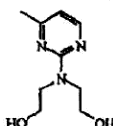
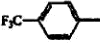
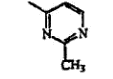
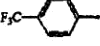
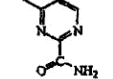
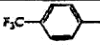
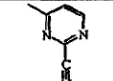
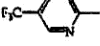
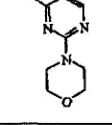
Сп. №	Пр. №	Q	L	Z	Фізичні дані (т.пл.)
20	B1	2-піридил		CH <sub>3</sub>	248
21	B1	3-піридил		CH <sub>3</sub>	
22	B3b	4-хлорфеніл	4-піримідиніл	CH <sub>3</sub>	191
23	B2	феніл	3-піразоліл	CH <sub>3</sub>	200
24	B2	4-хлорфеніл	3-піразоліл	CH <sub>3</sub>	204

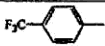
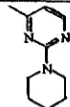
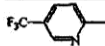
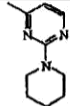
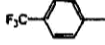

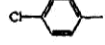

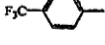

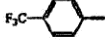

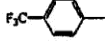

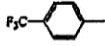

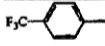
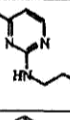
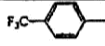
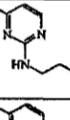
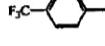
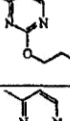
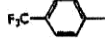

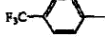
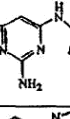
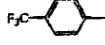
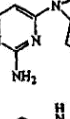
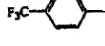
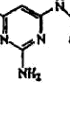
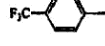
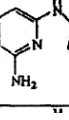
25	B2	2-піридил	3-піразоліл	CH <sub>3</sub>	190
26	B2	3-піридил	3-піразоліл	CH <sub>3</sub>	177
27		феніл		CH <sub>3</sub>	138
28	B2	4-піридил	3-піразоліл	CH <sub>3</sub>	198
29	B3a	4-піридил		CH <sub>3</sub>	188
30	B3b	4-піридил	4-піримідиніл	CH <sub>3</sub>	144
31	B1	4-піридил		CH <sub>3</sub>	249
32	B1	1-піроліл		CH <sub>3</sub>	188
33	B1	2-тієніл		CH <sub>3</sub>	198
34	B1	1-піроліл		Cl	239
44	B1	4-флюорфеніл		Cl	241
45	B1	феніл		Cl	213
46	B1			CH <sub>3</sub>	197
47	B1			CH <sub>3</sub>	251
48	B1			CH <sub>3</sub>	247
50	B1			Cl	240
36	B5			C(=O)-NH <sub>2</sub>	287
51	B3c			CH <sub>3</sub>	
52	B1			OCH <sub>3</sub>	177
53	B3a			CH <sub>3</sub>	·HCl (1:1) 194

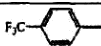
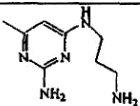
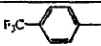
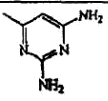
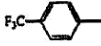
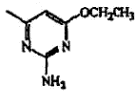
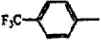
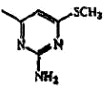
75

79756

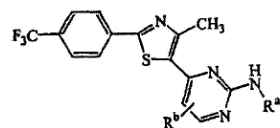
76

54	B3a			Cl	220
55	B3c			CH <sub>3</sub>	172
56	B3a			CH <sub>3</sub>	·HCl (1:2) ·H <sub>2</sub> O (1:1) >250
57	B3c			Cl	184
58	B3c			Cl	177
59	B3c			Cl	182
67	B7a			CH <sub>3</sub>	184
68	B7a			CH <sub>3</sub>	139
69	B7a			CH <sub>3</sub>	124
70	B7f			CH <sub>3</sub>	164-180
35	B4			CH <sub>3</sub>	106
42	B11			CH <sub>3</sub>	231
40	B7e			CH <sub>3</sub>	214
76	B3a			CH <sub>3</sub>	188

77	B7a			CH <sub>3</sub>	114
78	B3a			CH <sub>3</sub>	
37	B6			CH <sub>3</sub>	123
79	B6			CH <sub>3</sub>	
81	B8			CH <sub>3</sub>	208
82	B7d			CH <sub>3</sub>	>260
83	B7c			CH <sub>3</sub>	128
86	B3a			Cl	216
87	B7g			Cl	HCl 210
88	B7a			Cl	>250
89	B7i			Cl	152
91	B6			Cl	146
92	B7f			CH <sub>3</sub>	174
93	B7f			CH <sub>3</sub>	145 (розкл.)
94	B7f			CH <sub>3</sub>	HCl 210 (розкл.)
95	B7a			CH <sub>3</sub>	84 (розкл.)

96	B7a			CH <sub>3</sub>	·HCl 260 (розкл.)
97	B14			CH <sub>3</sub>	207
98	B7c			CH <sub>3</sub>	163
99	B13			CH <sub>3</sub>	

Таблиця 3



Сп. №	Пр. №	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	Фізичні дані (т.пл.)
9	B1	H	H	186





## С. Фармакологічні приклади

Приклад С1: Інгібування продукування TNF- $\alpha$  in vitro у крові людини

## 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 2мМ L-глутаміну, 100од./мл пеніциліну та 100мкг/мл стрептоміцину і розподіляли порціями по 300мкл 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- $\alpha$ .

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 300мкл 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, 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 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 багатошаровому 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- $\alpha$  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.

Приклад С.4: Інгібування продукування IL-12p70 in vitro у крові людини

## Стимулювання цільної крові людини

Периферичну кров від здорових донорів 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 200мкл на 96-лункових багатодискових планшетах (Nunc, Roskilde, Denmark). Зразки крові піддають попередній інкубації (5 хвилин при 37°C) у зволоженій атмосфері з 5% CO<sub>2</sub> з 25мкл розчинника, використовуюваного для лікарського засобу (кінцева концентрація 0,1% диметилсульфоксиду у RPMI 1640), чи з 25мкл відповідної дози випробовуваної сполуки перед стимулюванням шляхом додавання 25мкл ліпополісахариду у кінцевій концентрації 100нг/мл. Через 24 години збирають центрифугуванням рідкий супернатант, що не містить клітин, та зберігають при -20°C до проведення аналізу на присутність IL-12.

## Приклад С.5: Вимірювання цитокінів

Концентрації цитокінових протеїнів визначають методом сендвіч-ELISA, [як описано у Van Wauwe et al. (1996, Inflamm. Res., 45, 357-363)]. Для кількісного визначення рівнів цитокінів (IL12 p70) у супернатанті був використаний аналітичний комплект quantikine HS (R&D HS120, Abingdon, United Kingdom).

У Таблиці 4 наведено процент інгібування продукування TNF- $\alpha$  та IL-12 (колонки "% інгіб.") при тестовій дозі сполук за даним винаходом  $1 \times 10^{-6}$ ,  $1 \times 10^{-7}$  чи  $1 \times 10^{-8}$ М.

Таблиця 4

Сп. №	% інгіб. TNF- $\alpha$		% інгіб. IL-12 (p40)	% інгіб. IL-12 (p70)
	$1 \times 10^{-6}$ М	$1 \times 10^{-7}$ М	$1 \times 10^{-6}$ М	$1 \times 10^{-8}$ М
1	50	51	55	
5			46	
8			59	
9			57	92
10			53	
20	54		51	
32	55	54	56	
34				95
35				94
38				93
40				93
49				92
58				84
63				93
70				90
73				92
74				82
80			49	
81				94
83			59	
84				95
90			56	

