

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16.12.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.12.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/98204336**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.03.2002**
(Věstník č. 3/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/10169**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/37451**

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 2062

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. C1. ⁷:

C 07 D 253/06

C 07 D 401/14

C 07 D 405/14

C 07 D 409/14

A 61 K 31/53

A 61 P 11/06

(71) Přihlašovatel:

JANSSEN PHARMACEUTICA N. V., Beerse, BE;

(72) Původce:

Freyne Eddy Jean Edgard, Beerse, BE;

Deroose Frederik Dirk, Beerse, BE;

**Lacrampe Jean Fernand Armand, Issy-les-Moulineaux
Cedex, FR;**

Embrechts Werner Constant Johan, Beerse, BE;

**Fortin Jerome Michel Claude, Issy-les-Moulineaux
Cedex, FR;**

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

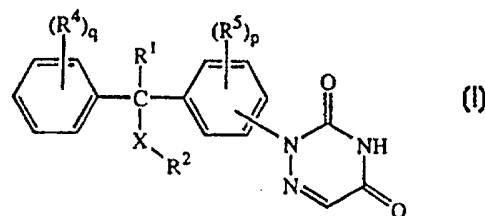
(54) Název přihlášky vynálezu:

Deriváty 6-azauracilu inhibující IL-6

(57) Anotace:

Předložené řešení se týká sloučenin vzorce I, jejich N-oxidů, farmaceuticky přijatelných adičních solí, kvarterního aminu nebo jejich stereochemicky isomerních forem, kde p je 0 až 4; q je 0 až 5; X je O, S, NR³ nebo přímá vazba; nebo -X-R² je CN; R¹ je H, OH, halogen, NH₂, mono- nebo di(C₁₋₄alkyl)NH₂, C₁₋₆alkylo, C₃₋₇cykloalkyl, aryl, arylC₁₋₆alkyl, NH₂C₁₋₄alkyl, mono- nebo di(C₁₋₄alkyl)NH₂C₁₋₄alkyl nebo mono- nebo di(C₁₋₄alkyl)NH₂-C₁₋₄alkylNH₂; R² je aryl, Het¹, popřípadě substituovaný C₃₋₇cykloalkyl; popřípadě substituovaný C₁₋₆alkyl; R³ je H nebo C₁₋₄alkyl; R⁴ a R⁵ jsou -C(=O)-Z-R¹⁴, C₁₋₆alkyl, halogen, polyhalogenC₁₋₆alkyl, OH, merkapt, C₁₋₆alkylP, C₁₋₆alkylthio, C₁₋₆alkylC(=O)O, aryl, kyano, nitro, Het³, R⁶, NR⁷R⁸ nebo C₁₋₄alkyl substituovaný s -C(=O)-Z-R¹⁴, Het³, R⁶ nebo NR⁷R⁸; Z je O, S, NH, -CH₂-S-; R¹⁴ je H, C₁₋₂₀acyl, popřípadě substituovaný C₁₋₂₀alkyl, popřípadě substituovaný C₃₋₂₀alkenyl, C₃₋₂₀alkynyl, C₃₋₇cykloalkyl, polyhalogenC₁₋₂₀alkyl, Het⁵, fenyl; nebo R¹⁴ je radikál obsahující kyslík; aryl je popřípadě substituovaný fenyl; Het¹, Het², Het³, a Het⁵ jsou popřípadě substituované heterocykly; H⁴ je monocyklický heterocyklus; s tím, že R² je jiné než COOH, C₁₋₄alkylOC(=O), NH₂C(=O), C₁₋₄alkylNH₂, -C(=O), OHC₁₋₄alkylNH₂C(=O), OHC₁₋₄alkylNH₂C(=O), C₁₋

alkyl-C(=O)NH₂C(=O), C₃₋₇cykloalkylNH₂C(=O); a R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹², R¹³, R¹⁵, a R¹⁶ jsou jiné než C₁₋₄alkylC(=O)OC₁₋₄alkylC(=O), OHC₁₋₄alkylC(=O); a Het³ je jiné než monocyklický heterocyklus substituovaný s COOH nebo C₁₋₄alkylOC(=O); a sloučeniny I obsahují alespoň jednu -C(=O)-Z-R¹⁴ část; způsobů jejich přípravy a prostředků, které je obsahují. Dále se týká jejich použití jako léčiva pro léčení bronchiálního astmatu.



Deriváty 6-azauracilu inhibující IL-6

Oblast techniky:

Předložený vynález se týká nových derivátů 6-azauracilu inhibujících IL-6, vhodných pro léčení eozinofil-dependentních zánětlivých onemocnění; způsobů jejich přípravy a prostředků, které je obsahují. Dále se týká jejich použití jako léčiva.

Dosavadní stav techniky:

Eozinofilní přítok, vedoucí k následnému poškození tkáně, je důležitou patogenní událostí v bronchiálním astmatu a alergických onemocněních. Cytokin interleukin-5 (IL-5), produkováný zejména T lymfocyty jako glykoprotein, indukuje diferenciaci eozinofilů v kostní dřeni a připravuje eozinofily pro aktivaci v periferní krvi a zajišťuje jejich přežití v tkáni. Jako takový IL-5 hraje kritickou roli v procesu eozinofilních zánětů, tj. zánětů způsobených eozinofily. Tudíž možnost, že inhibitory IL-5 produkce budou redukovat produkci, aktivaci a/nebo přežití eozinofilů, poskytuje terapeutické řešení pro léčbu bronchiálního astmatu a alergických nemocí, jako jsou atopická dermatitida, alergická rinitida, alergický zánět spojivek a také dalších eozinofil-dependentních zánětlivých onemocnění.

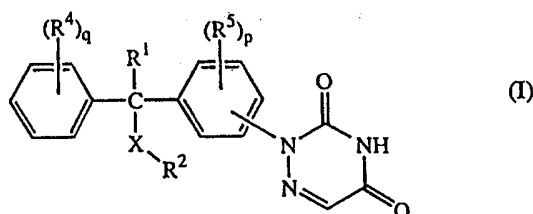
Steroidy, které silně inhibují IL-5 produkci in vitro, jsou dlouho používány jako jediná léčiva, která významně ovlivňují bronchiální astma a atopickou dermatitidu, ale způsobují různé závažné nepříznivé reakce, jako je diabetes, hypertenze a katarakty. Proto by bylo vhodné nalézt nesteroidní sloučeniny mající schopnost inhibovat produkci IL-5 v lidských T-buňkách a které by měly malé nebo žádné negativní účinky.

Patent US 4 631 278 popisuje α -aryl-4-(4,5-dihydro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H(-yl)-benzenacetonylyl) a US 4 767 760 popisuje 2-(substituovaný fenyl)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diony, všechny mající anti-protozoální aktivitu, zvláště anti-kokcidiální aktivitu. Dokument EP 831 088 popisuje 1,2,4-triazin-3,5-diony jako anti-kokcidiální činidla.

Podstata vynálezu:

Předložený vynález poskytuje sloučeniny, které nebyly nikdy předtím popsány a které vykazují význačnou farmakologickou aktivitu jako inhibitory produkce IL-5.

Předložený vynález se týká sloučenin vzorce



jejich N-oxidů, farmaceuticky přijatelných adičních solí, kvarterních aminů a jejich stereochemicky isomerních forem, kde:

p znamená celé číslo 0, 1, 2, 3 nebo 4;

q znamená celé číslo 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5;

X znamená O, S, NR^3 nebo přímá vazba; nebo

$-\text{X}-\text{R}^2$ spolu dohromady mohou znamenat kyanoskupinu;

R^1 označuje vodík, hydroxyskupinu, halogen, aminoskupinu, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminoskupinu, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxyskupinu, C_{3-7} cykloalkyl, aryl, aryl C_{1-6} alkyl, amino C_{1-4} alkyl, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkyl nebo mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)amino- C_{1-4} alkylaminoskupinu;

R^2 označuje aryl, Het^1 , C_{3-7} cykloalkyl popřípadě substituovaný s $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} alkylem nebo C_{1-6} alkylem substituovaným jedním nebo dvěma substituenty vybranými z hydroxyskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)-aminoskupiny, $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} alkyloxyskupiny popřípadě substituované $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} alkylsulfonyloxyskupinou, C_{3-7} cykloalkylem popřípadě substituovaným $-C(=O)-Z-R^{14}$, arylem, araloxyskupinou, arylthioskupinou, Het^1 , Het^1 oxyskupinou a Het^1 thioskupinou; a jestliže X je O, S nebo NR^3 , potom R^2 může také reprezentovat $-C(=O)-Z-R^{14}$, aminothiokarbonyl, C_{1-4} alkylkarbonyl popřípadě substituovaný s $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-4} alkylthiokarbonylem popřípadě substituovaným s $-C(=O)-Z-R^{14}$, arylkarbonylem, arylthiokarbonylem, Het^1 karbonylem nebo Het^1 thiokarbonylem;

R^3 reprezentuje vodík nebo C_{1-4} alkyl;

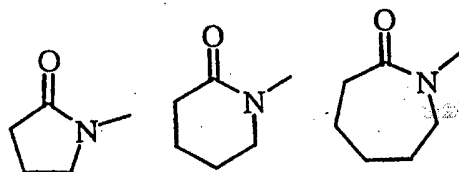
každé R^4 nezávisle znamená $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} alkyl, halogen, polyhalogen C_{1-6} alkyl, hydroxyskupinu, merkaptoskupinu, C_{1-6} alkyloxyskupinu, C_{1-6} alkylthioskupinu, C_{1-6} alkylkarbonyloxyskupinu, aryl, kyanoskupinu, nitroskupinu, Het^3 , R^6 , NR^7R^8 nebo C_{1-4} alkyl substituovaný s $-C(=O)-Z-R^{14}$, Het^3 , R^6 nebo NR^7R^8 ;

každé R^5 nezávisle znamená $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} alkyl, halogen, polyhalogen C_{1-6} alkyl, hydroxyskupinu, merkaptoskupinu, C_{1-6} alkyloxyskupinu, C_{1-6} alkylthioskupinu, C_{1-6} alkylkarbonyloxyskupinu, aryl, kyanoskupinu, nitroskupinu, Het^3 , R^6 , NR^7R^8 nebo C_{1-4} alkyl substituovaný s $-C(=O)-Z-R^{14}$, Het^3 , R^6 nebo NR^7R^8 ;

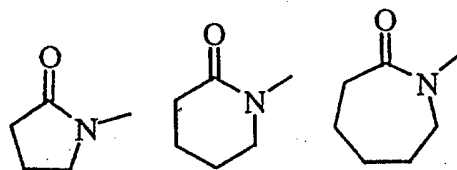
každé R^6 nezávisle znamená C_{1-6} alkylsulfonyl, aminosulfonyl, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminosulfonyl, mono- nebo di(benzyl)aminosulfonyl, polyhalogen C_{1-6} alkylsulfonyl,

C₁₋₆alkylsulfinyl, fenylC₁₋₄alkylsulfonyl, piperazinylsulfonyl, piperidinylsulfonyl, aminopiperidinylsulfonyl, piperidinyl-aminosulfonyl, N-C₁₋₄alkyl-N-piperidinylaminosulfonyl nebo mono- nebo di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkylsulfonyl;

každý R⁷ a každý R⁸ jsou nezávisle vybrány z vodíku, C₁₋₄alkylu, hydroxyC₁₋₄alkylu, dihydroxyC₁₋₄alkylu, arylu, arylC₁₋₄alkylu, C₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkylu, C₁₋₄alkylkarbonylu, arylkarbonylu, Het³karbonylu, -C(=O)-Z-R¹⁴, mono- nebo di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkylu, arylaminokarbonylu, arylaminothiokarbonylu, Het³aminokarbonylu, Het³aminothiokarbonylu, C₃₋₇cykloalkylu, pyridinylC₁₋₄alkylu, C₁₋₄alkandiyl-C(=O)-Z-R¹⁴, -Y-C₁₋₄alkandiyl-C(=O)-Z-R¹⁴, Het³ a R⁶; nebo R⁷ a R⁸ dohromady s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, tvoří radikál vzorce

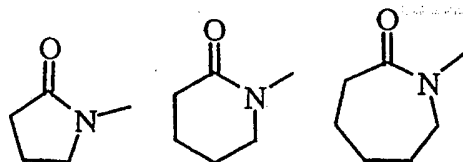


R⁹ a R¹⁰ jsou každý nezávisle vybrány z vodíku, C₁₋₄alkylu, hydroxyC₁₋₄alkylu, dihydroxyC₁₋₄alkylu, fenylu, fenylC₁₋₄alkylu, C₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkylu, C₁₋₄alkylkarbonylu, fenylkarbonylu, Het³karbonylu, -C(=O)-Z-R¹⁴, mono- nebo di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkylu, fenylaminokarbonylu, fenylaminothiokarbonylu, Het³aminokarbonylu, Het³aminothiokarbonylu, C₃₋₇cykloalkylu, pyridinylC₁₋₄alkylu, C₁₋₄alkandiyl-C(=O)-Z-R¹⁴, -Y-C₁₋₄alkandiyl-C(=O)-Z-R¹⁴, Het³ a R⁶; nebo R⁹ a R¹⁰ spolu dohromady s atomem dusíku, na nějž jsou navázány, tvoří radikál vzorce



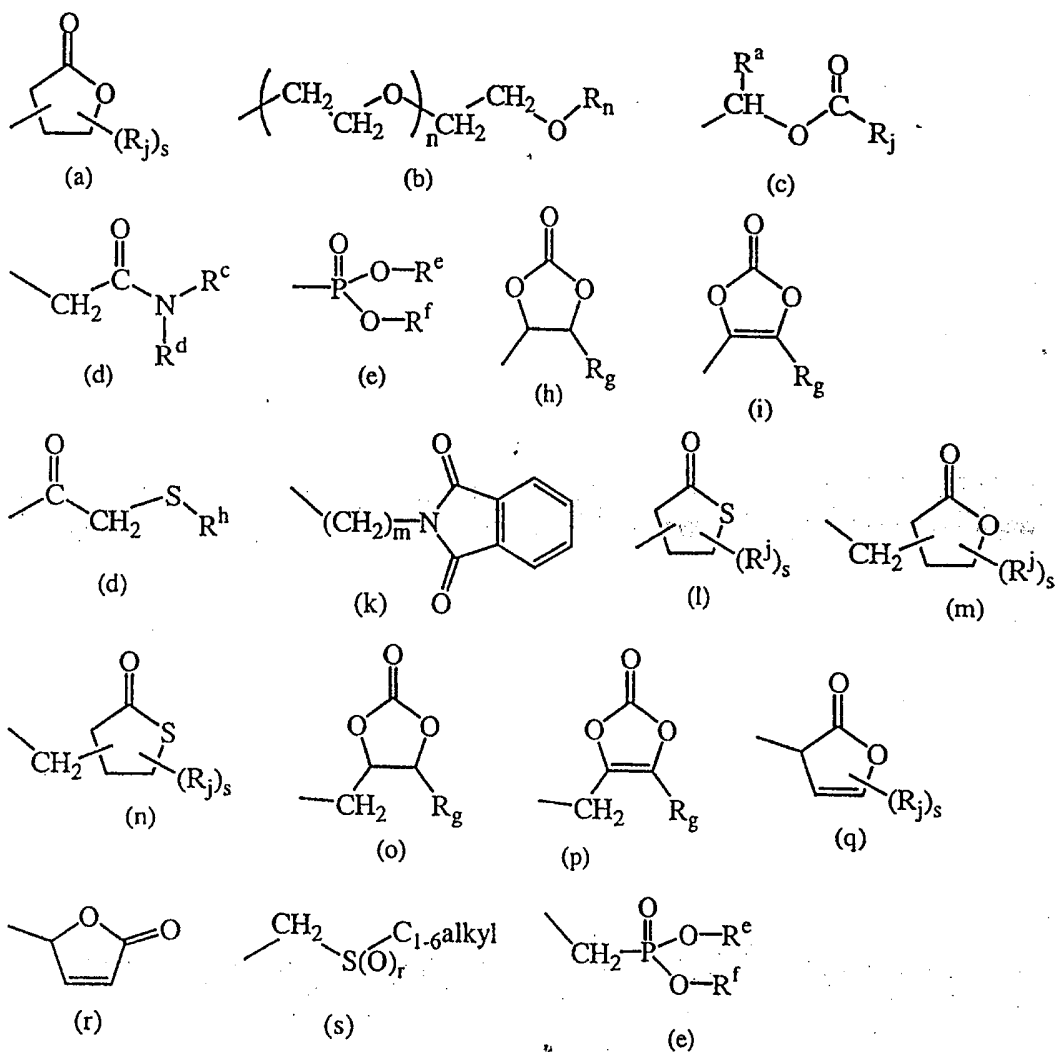
každé R^{11} nezávisle je vybráno z hydroxyskupiny, merkaptoskupiny, kyanoskupiny, nitroskupiny, halogenu, $-C(=O)-Z-R^{14}$, $-Y-C_{1-4}$ alkandiyl- $C(=O)-Z-R^{14}$, trihalogenmethyly, C_{1-4} alkyloxyskupiny popřípadě substituované s $-C(=O)-Z-R^{14}$, formylu, trihalo C_{1-4} alkylsulfonyloxyskupiny, R^6 , NR^7R^8 , $C(=O)NR^{15}R^{16}$, arylu, aryloxyskupiny, arylkarbonylu, C_{3-7} cykloalkylu popřípadě substituovaného $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{3-7} cykloalkylu popřípadě substituovaného $-C(=O)-Z-R^{14}$, ftalimid-2-yl, Het^3 , Het^4 a $C(=O)Het^3$;

R^{12} a R^{13} jsou každý nezávisle vybrány z vodíku, C_{1-4} alkylu, hydroxy C_{1-4} alkylu, dihydroxy C_{1-4} alkylu, fenylu, fenyl C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkylkarbonylu, fenylkarbonylu, $-C(=O)-Z-R^{14}$, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkylu, fenylaminokarbonylu, fenylaminothiokarbonylu, C_{3-7} cykloalkylu, pyridinyl C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkandiyl- $C(=O)-Z-R^{14}$, $-Y-C_{1-4}$ alkandiyl- $C(=O)-Z-R^{14}$, a R^6 ; nebo R^9 a R^{10} dohromady s atomem dusíku, ne něž jsou navázány společně tvoří radikál vzorce



každé Z nezávisle reprezentuje O, S, NH, $-CH_2-O-$ nebo CH_2-S- přičemž $-CH_2-$ je navázáno na karbonylovou skupinu;

každé R^{14} nezávisle označuje vodík, C_{1-20} acyl (mající přímý nebo větvený, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový řetězec mající 1 až 20 atomů uhlíku), C_{1-20} alkyl, C_{3-20} alkenyl popřípadě substituovaný fenylem, C_{3-20} alkynyl, C_{3-7} cykloalkyl, polyhalogen C_{1-20} alkyl, Het^5 , fenyl nebo C_{1-20} alkyl substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými z hydroxyskupiny, $NR^{17}R^{18}$, fenylu, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)-aminoskupiny, kyanoskupiny, Het^5 , C_{1-4} alkyloxykarbonylu, fenyl C_{1-4} alkyloxykarbonylu a C_{3-7} cykloalkylu; nebo R^{14} znamená radikál vzorce



Kde n je 0 až 5; m je 1 až 4; s je nula až 4; r je 0 až 2;

R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , a R^f , jsou každý nezávisle vodík, C_{1-6} alkyl fenyl nebo C_{3-7} cykloalkyl; nebo

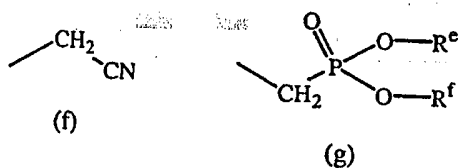
R^e a R^f dohromady mohou tvořit $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

R^g , R^h a R^k jsou každý nezávisle vodík nebo C_{1-4} alkyl; každý R^j nezávisle je C_{1-4} alkyl;

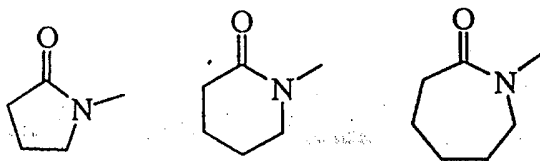
R^i je $-\text{O}-R^b$, C_{1-6} alkyl, fenyl nebo C_{3-7} cykloalkyl popřípadě substituovaný s C_{1-4} alkyloxyskupinou;

R^n je vodík, C_{1-4} alkyl, fenyl, fenyl C_{1-4} alkyl, nebo C_{3-7} cykloalkyl;

R^m je vodík nebo C_{1-4} alkyloxyskupina, nebo $-\text{Z}-R^{14}$ dohromady tvoří radikál vzorce



R^{15} a R^{16} jsou každý nezávisle vybrány z vodíku, C_{1-4} alkylu, hydroxy C_{1-4} alkylu, dihydroxy C_{1-4} alkylu, arylu, aryl C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkylu, $-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}-R^{14}$, arylkarbonylu, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkylu, arylaminokarbonylu, arylaminothiokarbonylu, aminokarbonylmethylen, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminokarbonylmethylen, Het³aminokarbonylu, Het³aminothiokarbonylu, pyridinyl C_{1-4} alkylu, Het³ nebo R^6 ; nebo R^{15} a R^{16} dohromady s atomem dusíku, na nějž jsou navázány, tvoří radikál vzorce



R^{17} a R^{18} jsou každý nezávisle zvoleny z vodíku, C_{1-4} alkylu, hydroxy C_{1-4} alkylu, dihydroxy C_{1-4} alkylu, fenylu, fenyl C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkylkarbonylu, fenylkarbonylu, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkylu, fenylaminokarbonylu, fenylaminothiokarbonylu, C_{3-7} cykloalkylu, pyridinyl C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkandiyl- $C(=O)$ -Z- C_{1-6} alkylu, $-C(=O)$ -Z- C_{1-6} alkylu, $-Y$ - C_{1-4} alkandiyl- $C(=O)$ -Z- C_{1-6} alkylu a R^6 ;

aryl reprezentuje fenyl substituovaný popřípadě jedním nebo dvěma nebo třemi substituenty, každým nezávisle zvoleným z nitroskupiny, azidoskupiny, kyanoskupiny, halogenu, hydroxyskupiny, C_{1-4} alkylu, C_{3-7} cykloalkylu, C_{1-4} alkyloxyskupiny, formylu, polyhalogen C_{1-4} alkylu, NR^9R^{10} , $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-C(=O)$ -Z- R^{14} , R^6 , $-O-R^6$, fenylu, Het^3 , a C_{1-4} alkylu substituovaného jedním nebo více substituenty každým nezávisle zvoleným z halogenu, hydroxyskupiny, C_{1-4} alkyloxyskupiny, $-C(=O)$ -Z- R^{14} , $-Y$ - C_{1-4} alkandiyl- $C(=O)$ -Z- R^{14} , Het^3 nebo NR^9R^{10} ;

Het^1 reprezentuje heterocyklus vybraný z pyrrolylu, pyrrolinyly, imidazolyly, imidazolinylu, pyrazolyly, pyrazolinylu, triazolyly, tetrazolyly, furanyly, tetrahydrofuranly, thienylu, thiolanyly, dioxolanyly, oxazolyly, oxazolinylu, isoxazolyly, thiazolyly, thiazolinylu, isothiazolyly, thiadiazolyly, oxadiazolyly, pyridinylu, pyrimidinylu, pyrazinylu, pyranly, pyridazinylu, pyrrolidinylu, piperidinylu, piperazinylu, morfolinylu, thiomorfolinylu, dioxanyly, dithianylu, trithianylu, triazinylu, benzothienylu, isobenzothienylu, benzofuranly, isobenzofuranly, benzothiazolyly, benzoxazolyly, benzodioxanyly, indolyly, isoindolyly, indolinylu, purinylu, 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinylu, benzimidazolyly, chinolyly, isochinolyly, cinnolinylu, ftalazinylu, chinazolinylu, chinoxalinylu, thiazolopyridinylu, oxazolopyridinylu,

imidazo[2,1-b]thiazolyly; přičemž uvedený heterocyklus každý nezávisle může být popřípadě substituován jedním, nebo kde je to možné, dvěma nebo třemi substituenty každým nezávisle vybraným z Het^2 , R^{11} a C_{1-4} alkylu popřípadě substituovanými jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými z Het^2 a R^{11} ;

Het^2 znamená heterocyklus vybraný z pyrrolylu, pyrrolinyly, imidazolyly, imidazolinylu, pyrazolyly, pyrazolinylu, triazolyly, tetrazolyly, furanyly, tetrahydrofuranlyly, thienylu, thiolanyly, dioxolanyly, oxazolyly, oxazolinylu, isoxazolyly, thiazolyly, thiazolinylu, isothiazolyly, thiadiazolyly, oxadiazolyly, pyridinyly, pyrimidinylu, pyrazinyly, pyranlyly, pyridazinylu, dioxanyly, dithianylu, trithianylu, triazinylu, benzothienylu, isobenzothienylu, benzofuranlyly, isobenzofuranlyly, benzothiazolyly, benzoxazolyly, indolyly, isoindolyly, indolinylu, pyrinylu, 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinylu, benzimidazolyly, chinolyly, isochinolyly, cinnolinylu, ftalazinylu, chinazolinylu, chinoxalinylu, thiazolopyridinylu, oxazolopyridinylu a imidazo[2,1-b]thiazolyly; přičemž uvedený heterocyklus každý nezávisle může být popřípadě substituován jedním, nebo kde je to možné, dvěma nebo třemi substituenty každým nezávisle vybraným z R^{11} a C_{1-4} alkylu popřípadě substituovaného jedním nebo dvěma substituenty každým nezávisle zvoleným z R^{11} ;

Het^3 reprezentuje monocyklický heterocyklus vybraný z azetidinyly, pyrrolidinylu, piperidinylu, piperazinylu, morfolinyly, thiomorfolinyly a tetrahydropyranyly; kde uvedené monocyklické heterocykly každý nezávisle může být popřípadě substituován s, kde je to možné, jedním, dvěma, třemi nebo čtyřmi substituenty, každým nezávisle zvoleným z hydroxyskupiny, C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkyloxyskupiny,

-C(=O)-Z-R¹⁴, C₁₋₄alkylkarbonylu, fenylC₁₋₄alkylu, piperidinyly, NR¹²R¹³, R⁶ a C₁₋₄alkylu substituovaného jedním nebo dvěma substituenty každým nezávisle vybraným z hydroxyskupiny, C₁₋₄alkyloxyskupiny, fenylu, -Y-C₁₋₄alkandiyl-C(=O)-Z-R¹⁴, -C(=O)-Z-R¹⁴, R⁶ nebo NR¹²R¹³;

Het⁴ reprezentuje monocyklický heterocyklus vybraný z pyrrolylu, imidazolyly, pyrazolyly, triazolyly, tetrazolyly, furanyly, thienyly, oxazolyly, isoxazolyly, thiazolyly, isothiazolyly, thiadiazolyly, oxadiazolyly, pyridinyly, pyrimidinyly, pyrazinyly, pyranyly, pyridazinyly a triazinyly;

Het⁵ reprezentuje heterocyklus vybraný z pyrrolylu, pyrrolinyly, imidazolyly, imidazolinylu, pyrazolyly, pyrazolinylu, triazolyly, tetrazolyly, furanyly, tetrahydrofuranyly, thienyly, thiolanyly, dioxolanyly, oxazolyly, oxazolinylu, isoxazolyly, thiazolyly, thiazolinylu, isothiazolyly, thiadiazolyly, oxadiazolyly, pyridinyly, pyrimidinyly, pyrazinyly, pyranyly, pyridazinyly, pyrrolidinyly, piperidinyly, piperazinyly, morfolinyly, thiomorfolinyly, tetrahydropyranyly, dioxanyly, dithianylu, trithianylu, triazinyly, benzothienylu, isobenzothienylu, benzofuranyly, isobenzofuranyly, benzothiazolyly, benzoxazolyly, benzodioxanyly, indolyly, isoindolyly, indolinylu, purinyly, 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyly, benzimidazolyly, chinolyly, isochinolyly, cinnolinylu, ftalazinyly, chinazolinylu, chinoxalinyly, thiazolopyridinyly, oxazolopyridinyly a imidazo[2,1-b]thiazolyly; přičemž uvedený heterocyklus každý nezávisle může být popřípadě substituován jedním, nebo kde je to možné, dvěma nebo třemi substituenty každým nezávisle vybraným z hydroxyskupiny, C₁₋₄alkylu, C₁₋₄alkyloxyskupiny, C₁₋₄alkylkarbonylu, piperidinyly, NR¹⁷R¹⁸, C(=O)-Z-C₁₋₆alkylu, R⁶, sulfonamidoskupiny a C₁₋₄alkylu substituovaného jedním nebo dvěma substituenty nezávisle

vybranými z hydroxyskupiny, C_{1-4} alkyloxyskupiny, fenylu, $C(=O)-Z-C_{1-6}$ alkylu, $Y-C_{1-6}$ alkandiyl- $C(=O)-Z-C_{1-6}$ alkylu, R^6 a $NR^{17}R^{18}$;

ale s tou podmínkou, že

- R^2 je jiný než aminokarbonyl, C_{1-6} alkyloxykarbonyl C_{1-6} alkyl;
a
- R^{11} je jiný než karboxyl, C_{1-4} alkyloxykarbonyl, aminokarbonyl, C_{1-4} alkylaminokarbonyl, hydroxy C_{1-4} alkylaminokarbonyl, C_{1-4} alkylakarbonylaminokarbonyl, C_{3-7} cykloalkylaminokarbonyl; a
- R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{12} , R^{13} , R^{15} a R^{16} jsou jiné než C_{1-4} alkylkarbonyloxy C_{1-4} alkylkarbonyl, hydroxy C_{1-4} alkylkarbonyl; a
- Het^3 je jiné než monocyklický heterocyklus substituovaný karboxylem nebo C_{1-4} alkyloxykarbonylem; a
- Sloučeniny vzorce (I) obsahují alespoň jednu $-C(=O)-Z-R^{14}$ část.

Zvláštní skupinou sloučenin jsou ty sloučeniny vzorce (I), kde R^2 znamená aryl, Het^1 , C_{3-7} cykloalkyl popřípadě substituovaný s $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} alkylem nebo C_{1-6} alkylem substituovaným s jedním nebo dvěma substituenty vybranými z hydroxyskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminoskupiny, $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} alkyloxyskupiny popřípadě substituované s $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} alkylsulfonyloxyskupiny, C_{3-7} cykloalkylu popřípadě substituovaného s $-C(=O)-Z-R^{14}$, arylem, aryloxyskupinou, Het^1 , Het^1 oxyskupinou, a Het^1 thioskupinou; a jestliže X je O, S nebo NR^3 , potom R^2 může také znamenat $-C(=O)-Z-R^{14}$, aminokarbonyl, C_{1-4} alkylkarbonyl popřípadě substituovaný s $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-4} alkylthiokarbonyl popřípadě substituovaný s $-C(=O)-Z-R^{14}$, arylkarbonyl, arylthiokarbonyl;

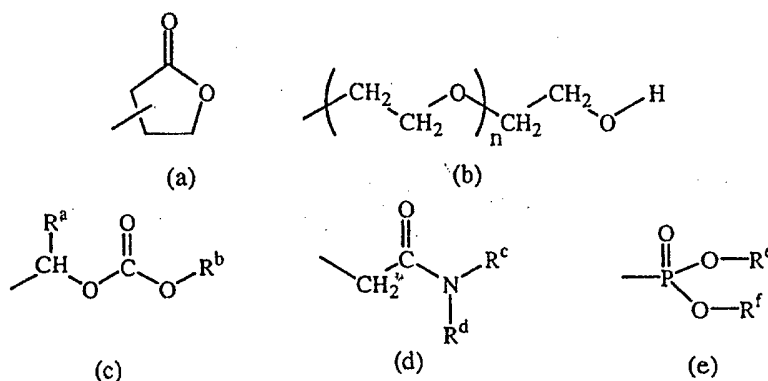
každé R^6 nezávisle znamená C_{1-6} alkylsulfonyl, aminosulfonyl, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminosulfonyl, mono- nebo di(benzyl)-aminosulfonyl, polyhalogen C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylsulfinyl, fenyl C_{1-4} alkylsulfonyl, piperazinylsulfonyl, aminopiperidinylsulfonyl, piperidinylaminosulfonyl, N- C_{1-4} alkyl-N-piperidinylaminosulfonyl;

každý R^7 a každý R^8 jsou nezávisle vybrány z vodíku, C_{1-4} alkylu, hydroxy C_{1-4} alkylu, dihydroxy C_{1-4} alkylu, arylu, aryl C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkylkarbonylu, arylkarbonylu, $-C(=O)-Z-R^{14}$, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkylu, arylaminokarbonylu, arylaminothiokarbonylu, Het³aminokarbonylu, Het³aminothiokarbonylu, C_{3-7} cykloalkylu, pyridinyl C_{1-4} alkylu, Het³ a R^6 ;

R^9 a R^{10} jsou každý nezávisle vybrány z vodíku, C_{1-4} alkylu, hydroxy C_{1-4} alkylu, dihydroxy C_{1-4} alkylu, fenylu, fenyl C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkylkarbonylu, fenylkarbonylu, $-C(=O)-Z-R^{14}$, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkylu, fenylaminokarbonylu, fenylaminothiokarbonylu, Het³aminokarbonylu, Het³aminothiokarbonylu, C_{3-7} cykloalkylu, pyridinyl C_{1-4} alkylu, Het³ a R^6 ;

každé R^{11} nezávisle je vybráno z hydroxyskupiny, merkaptoskupiny, kyanoskupiny, nitroskupiny, halogenu, $-C(=O)-Z-R^{14}$, trihalogenmethylu, C_{1-4} alkyloxyskupiny popřípadě substituované s $-C(=O)-Z-R^{14}$, formylu, trihalo C_{1-4} alkylsulfonyloxyskupiny, R^6 , NR^7R^8 , $C(=O)NR^{15}R^{16}$, arylu, aryloxyskupiny, arylkarbonylu, C_{3-7} cykloalkylu popřípadě substituovaného $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{3-7} cykloalkylu popřípadě substituovaného $-C(=O)-Z-R^{14}$, ftalimid-2-yl, Het³, Het⁴ a $C(=O)Het^3$;

každé R^{14} nezávisle označuje vodík, C_{1-20} acyl (mající přímý nebo větvený, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový řetězec mající 1 až 20 atomů uhlíku), C_{1-20} alkyl, C_{3-7} cykloalkyl, polyhalogen- C_{1-20} alkyl; nebo R^{14} znamená radikál vzorce



R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , a R^f , jsou každý nezávisle vodík, C_{1-6} alkyl nebo C_{3-7} cykloalkyl; nebo
 R^e a R^f dohromady mohou tvořit $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ nebo $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$;

R¹⁵ a R¹⁶ jsou každý nezávisle vybrány z dihydroxyC₁₋₄alkylu, arylu, arylC₁₋₄alkylu, C₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkylu, -C(=O)-Z-R¹⁴, arylkarbonylu, mono- nebo di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkylu, arylaminokarbonylu, arylaminothiokarbonylu, Het³aminokarbonylu, Het³aminothiokarbonylu, pyridinyl-C₁₋₄alkylu, Het³ nebo R⁶;

aryl reprezentuje fenyl substituovaný popřípadě jedním nebo dvěma nebo třemi substituenty, každým nezávisle zvoleným z nitroskupiny, azidoskupiny, kyanoskupiny, halogenu, hydroxyskupiny, C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkyloxyskupiny, polyhalogen- C_{1-4} alkylu, NR^9R^{10} , $-C(=O)-Z-R^{14}$, R^6 , fenylu, Het^3 , a C_{1-4} alkylu substituovaného $-C(=O)-Z-R^{14}$ nebo NR^9R^{10} ;

Het^1 reprezentuje heterocyklus vybraný z pyrrolylu, pyrrolinyly, imidazolyly, imidazolinylu, pyrazolyly, pyrazolinylu, triazolyly, tetrazolyly, furanyly, tetrahydrofuranyly, thienylu, thiolanyly, dioxolanyly, oxazolyly, oxazolinylu, isoxazolyly, thiazolyly, thiazolinylu, isothiazolyly, thiadiazolyly, oxadiazolyly, pyridinyly, pyrimidinylu, pyrazinyly, pyranyly, pyridazinylu, pyrrolidinylu, piperidinylu, piperazinylu, morfolinyly, thiomorfolinyly, dioxanyly, dithianylu, trithianylu, triazinylu, benzothienylu, isobenzothienylu, benzofuranyly, isobenzofuranyly, benzothiazolyly, benzoxazolyly, indolyly, isoindolyly, indolinylu, purinyly, 1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidinylu, benzimidazolyly, chinolyly, isochinolyly, cinnolinylu, ftalazinylu, chinazolinylu, chinoxalinyly, thiazolopyridinyly, oxazolopyridinyly, imidazo[2,1-b]thiazolyly; přičemž uvedený heterocyklus každý nezávisle může být popřípadě substituován jedním, nebo kde je to možné, dvěma nebo třemi substituenty každým nezávisle vybraným z Het^2 , R^{11} a C_{1-4} alkylu popřípadě substituovaným s Het^2 a R^{11} ;

Het^2 znamená heterocyklus vybraný z pyrrolylu, pyrrolinyly, imidazolyly, imidazolinylu, pyrazolyly, pyrazolinylu, triazolyly, tetrazolyly, furanyly, tetrahydrofuranyly, thienylu, thiolanyly, dioxolanyly, oxazolyly, oxazolinylu, isoxazolyly, thiazolyly, thiazolinylu, isothiazolyly, thiadiazolyly, oxadiazolyly, pyridinyly, pyrimidinylu, pyrazinyly, pyranyly, pyridazinylu, dioxanyly, dithianylu, trithianylu, triazinylu; přičemž uvedený heterocyklus každý nezávisle může být popřípadě substituován

jedním, nebo kde je to možné, dvěma nebo třemi substituenty každým nezávisle vybraným z R^{11} a C_{1-4} alkylu popřípadě substituovaného s R^{11} ;

Het³ reprezentuje monocyklický heterocyklus vybraný z pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morfoliny, thiomorfoliny; přičemž uvedený monocyklický heterocyklus každý nezávisle může být popřípadě substituován s, kde je to možné, jedním, dvěma substituenty, každým nezávisle zvoleným z C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkyloxyskupiny, $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-4} alkylkarbonylu, fenyl C_{1-4} alkylu, piperidiny, $NR^{12}R^{13}$, R^6 a C_{1-4} alkylu substituovaného s $-C(=O)-Z-R^{14}$, R^6 nebo $NR^{12}R^{13}$.

Jak se používá ve výše uvedených definicích, termín halogen je generickým označením pro fluor, chlor, jod a brom; termín C_{3-7} cykloalkyl je generickým názvem pro cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a cykloheptyl; C_{1-4} alkyl definuje přímý a větvený řetězec nasycených uhlovodíkových radikálů, mající od 1 do 4 atomů uhlíku, jako je například methyl, ethyl, propyl, butyl, 1-methylethyl, 2-methylpropyl, 2,2-dimethylethyl a podobné; termín C_{1-6} alkyl je míněn tak, že zahrnuje C_{1-4} alkylové radikály a jejich vyšší homology, mající 5 nebo 6 atomů uhlíku, jako je například 2-methylbutyl, pentyl, hexyl, 2-methylpentyl a podobné; C_{1-20} alkyl je míněn, že zahrnuje C_{1-6} alkyl a jeho vyšší homology mající 7 až 20 uhlíkových atomů jako je, například, heptyl, oktyl, nonyl, decyl, undecyl, dodecyl, tridecyl, tetradecyl, pentadecyl, oktadecyl, nonadecyl, eikosyl a podobné; C_{5-20} alkyl je míněn, že zahrnuje C_{1-20} alkyl s výjimkou C_{1-4} alkylu; polyhalogen C_{1-4} alkyl je definován jako polyhalogenosubstituovaný C_{1-4} alkyl, zejména C_{1-4} alkyl substituovaný 1 až 6 atomy halogenu, zvláště difluoro- nebo trifluoromethyl; polyhalogen C_{1-6} alkyl je definován jako polyhalogenosubstituovaný C_{1-6} alkyl; polyhalogen C_{1-20} alkyl je definován jako

polyhalogenosubstituovaný C_{1-20} alkyl. Termín C_{1-4} alkandiyl definuje dvojbazný přímý nebo větvený řetězec alkandiylových radikálů majících od 1 do 4 atomů uhlíku, jako je například methylen, 1,2-ethandiyl, 1,3-propandiyl, 1,4-butandiyl a podobné; C_{2-6} alkandiyl definuje dvojbazný přímý nebo větvený řetězec alkandiylových radikálů majících od 2 do 6 atomů uhlíku, jako je například 1,2-ethandiyl, 1,3-propandiyl, 1,4-butandiyl, 1,5-pentandiyl, 1,6-hexandiyl a podobné. Termín C_{3-20} alkenyl definuje přímý nebo větvený řetězec uhlovodíkových radikálů obsahujících dvojnou vazbu a mající od 3 do 20 atomů uhlíku jako je např. 2-propenyl, 3-butenyl, 2-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 3-methyl-2-butenyl, 3-hexenyl a podobné; a uhlík uvedeného C_{3-20} alkenylu navázaný na zbytek molekuly je přednostně nasycený; a termín C_{3-20} alkynyl definuje přímý nebo větvený řetězec uhlovodíkových radikálů obsahujících trojnou vazbu a mající od 3 do 20 atomů uhlíku jako je např. 2-propynyl, 3-butynyl, 2-butynyl, 2-pentynyl, 3-pentynyl, 3-methyl-2-butynyl, 3-hexynyl, a podobné; a uhlík uvedeného C_{3-20} alkynylu navázaný na zbytek molekuly je přednostně nasycený.

Het¹, Het², Het³, Het⁴ a Het⁵ jsou míněny, že zahrnují všechny možné isomerní formy heterocyklů zmíněných v definici Het¹, Het², Het³, Het⁴ nebo Het⁵, například pyrrolyl také zahrnuje 2H-pyrrolyl; triazolyl zahrnuje 1,2,4-triazolyl a 1,3,4-triazolyl; oxadiazolyl zahrnuje 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, a 1,3,4-oxadiazolyl; thiadiazolyl zahrnuje 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, a 1,3,4-thiadiazolyl; pyranyl zahrnuje 2H-pyranyl a 4H-pyranyl.

Heterocykly reprezentované Het¹, Het², Het³, Het⁴ a Het⁵ mohou být navázány na zbytek molekuly vzorce (I) přes jakýkoliv uhlík v kruhu nebo heteroatom, jak je to vhodné. Takto tedy, například, když je heterocyklem imidazolyl, může to být 1-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl a 5-imidazolyl; když je to thiazolyl, může to být 2-thiazolyl, 4-thiazolyl a 5-thiazolyl; když

je to triazolyl, může to být 1,2,4-triazo-1-yl, 1,2,4-triazo-3-yl, 1,2,4-triazo-5-yl, 1,3,4-triazo-1-yl a 1,3,4-triazo-2-yl; když je to benzthiazolyl. Může to být 2-benzthiazolyl, 4-benzthiazolyl, 5-benzthiazolyl, 6-benzthiazolyl a 7-benzthiazolyl.

C₁₋₂₀acyl je odvozen od následujících:

Octová kyselina	CH ₃ COOH
Propionová kyselina	C ₂ H ₅ COOH
Butyrová kyselina	C ₃ H ₇ COOH
Valerová kyselina	C ₄ H ₉ COOH
Hexanová kyselina	C ₅ H ₁₁ COOH
Heptanová kyselina	C ₆ H ₁₃ COOH
Oktanová kyselina	C ₇ H ₁₅ COOH
Nonanová kyselina	C ₈ H ₁₇ COOH
Dekanová kyselina	C ₉ H ₁₉ COOH
Undekanová kyselina	C ₁₀ H ₂₁ COOH
Laurová kyselina	C ₁₁ H ₂₃ COOH
Tridekanová kyselina	C ₁₂ H ₂₅ COOH
Myristová kyselina	C ₁₃ H ₂₇ COOH
Pentadekanová kyselina	C ₁₄ H ₂₉ COOH
Palmitová kyselina	C ₁₅ H ₃₁ COOH
Heptadekanová kyselina	C ₁₆ H ₃₃ COOH
Stearová kyselina	C ₁₇ H ₃₅ COOH
Olejová kyselina	C ₁₇ H ₃₃ COOH
Linolová kyselina	C ₁₇ H ₃₁ COOH
Linolenová kyselina	C ₁₇ H ₂₉ COOH
Nonadekanová kyselina	C ₁₈ H ₃₇ COOH
Isokanová kyselina	C ₁₉ H ₃₉ COOH

Farmaceuticky přijatelné adiční soli, jak byly zmíněny výše, jsou míněny, že zahrnují formy terapeuticky účinných netoxických kyselinových adičních solí, které jsou sloučeniny vzorce (I) schopné tvořit. Farmaceuticky přijatelné adiční soli

kyselin mohou být běžně získány zpracováním bázecké formy s vhodnými příslušnými kyselinami, jako jsou anorganické kyseliny, například jako kyseliny halogenovodíkové, tedy chlorovodíková nebo bromovodíková kyselina apod.; sírová kyselina; dusičná kyselina; fosforečná kyselina a podobné kyseliny; nebo organické kyseliny, jako je například kyselina octová, propanová, hydroxyoctová, 2-hydroxypropanová, 2-oxopropanová, ethandiová, propandiová, butandiová, (Z)-2-butendiová, (E)-2-butendiová, 2-hydroxybutandiová, 2,3-dihydroxybutandiová, 2-hydroxy-1,2,3-propantrikarboxylová, methansulfonová, ethansulfonová, benzensulfonová, 4-methylbenzensulfonová, cyklohexansulfamová, 2-hydroxybenzoová, 4-amino-2-hydroxybenzoová a podobné kyseliny. Obráceně mohou být uvedené formy solí přeměněny s příslušnou bází na formu volné báze.

Sloučeniny vzorce (I) obsahující kyselé protony mohou být přeměněny na jejich netoxickou kovovou nebo aminovou adiční formu solí zpracováním s příslušnými organickými nebo anorganickými bázemi. Příslušné formy bázeckých solí zahrnují například amoniové soli, soli alkalických kovů a kovů alkalických zemin, jako lithné, sodné, draselné, hořečnaté, vápenaté soli a podobné, soli s organickými bázemi, jako je sůl benzathinu, N-methyl-D-glucaminu, 2-amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propan-diolu, hydrabaminové soli, a soli s aminokyselinami, jako například arginin, lysin, cholin a podobné. Naopak formy solí mohou být konvertovány zpracováním s kyselinami na volnou kyselinovou formu.

Termín adiční soli zahrnuje také hydráty a rozpouštědlové adiční formy, které jsou schopné sloučeniny vzorce (I) tvořit. Příklady takových forem jsou například hydráty, alkoholáty a podobné.

Formy N-oxidů předložených sloučenin vzorce (I) jsou míněny, že zahrnují ty sloučeniny vzorce (I), kde je jeden nebo několik atomů dusíku oxidováno na takzvaný N-oxid. Například jeden nebo více atomů dusíku některého z heterocyklů v definici Het¹, Het², Het³, Het⁴ a Het⁵ mohou být N-oxidovány.

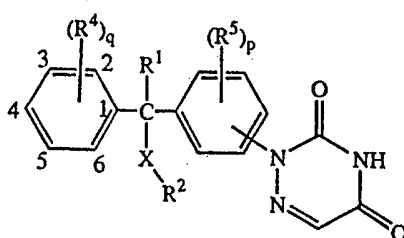
Některé ze sloučenin vzorce (I) mohou rovněž existovat ve svých tautomerních formách. Tyto formy, ačkoliv nejsou explicitně uvedeny ve výše uvedeném vzorci, jsou předpokládány, že jsou zahrnuty do rozsahu předloženého vynálezu. Například, triazinová část substituovaná hydroxyskupinou může také existovat jako odpovídající triazinonová část; hydroxy-substituovaná pyrimidinová část může také existovat jako odpovídající pyrimidinonová část.

Termín „stereochemicky isomerní formy“, jak se zde používá, definuje všechny možné isomerní formy, v nichž se sloučeniny vzorce (I) mohou vyskytovat. Pokud není uvedeno nebo zmíněno jinak, označuje chemické označení sloučenin směs všech možných stereochemicky isomerních forem, uvedené směsi obsahující všechny diastereomery a enantiomery základní molekulové struktury. Přesněji, stereogenní centra mohou mít R- nebo S-konfiguraci, používanou zde v souladu s nomenklaturou Chemical Abstracts. Stereochemicky isomerní formy sloučenin vzorce (I) jsou obecně uvažovány za zahrnuté do rozsahu tohoto vynálezu.

Sloučeniny vzorce (I) a některé z meziproduktů v předloženém vynálezu obsahují jeden nebo více asymetrických uhlíkových atomů. Čisté a směsné stereochemicky isomerní formy sloučeniny vzorce (I) jsou uvažovány za zahrnuté do rozsahu předloženého vynálezu.

Pokud nebude uvedeno jinak, termín „sloučeniny vzorce (I)“ je míněn, že zahrnuje také jejich N-oxidové formy, jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli, kvartérní aminy a jejich stereochemicky isomerní formy.

Číslování na fenylovém kruhu nesoucím substituent R^4 je uveden dále a je zde se tak používá při označování umístění R^4 substituentů na uvedeném fenylovém kruhu, pokud nebude uvedeno jinak.



Uhlíkový atom nesoucí dva fenylové kruhy a R^1 a $-X-R^2$ substituenty zde bude označován jako centrální uhlíkový atom.

Zajímavou skupinou sloučenin jsou ty sloučeniny vzorce (I), kde 6-azauracilová část je navázána na fenylový kruh v para nebo meta pozici vzhledem k centrálnímu uhlíkovému atomu; přednostně v para pozici.

Jiná zajímavá skupina obsahuje ty sloučeniny vzorce (I), kde platí jedno nebo více z následujících omezení:

- p je 0, 1 nebo 2;
- X je S, NR^3 , nebo přímá vazba; zejména NH nebo přímá vazba;
- Každé R^5 nezávisle je halogen, polyhalogeno $C_{1-6=alkyl}$, $C_{1-6alkyl}$, $C_{1-6alkyloxyskupina}$ nebo aryl, přednostně chlor nebo trifluormethyl, výhodněji chloro;

- Alespoň jedna $-C(=O)-Z-R^{14}$ část obsažená ve sloučenině vzorce (I) je nesena R^2 ;
- R^2 je Het^1 nebo C_{1-6} alkyl substituovaný jedním nebo dvěma substituenty vybranými z hydroxyskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)-aminoskupiny, $C(=O)-Z-R^{14}C_{1-6}$ alkyloxyskupiny popřípadě substituované s $C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} alkylsulfonyloxy-skupiny, C_{3-7} cykloalkylu popřípadě substituovaného s $C(=O)-Z-R^{14}$, arylem, aryloxyskupinou, arylthioskupinou, Het^1 , Het^1 oxyskupinou a Het^1 thioskupinou; a jestliže X je O, S nebo NR^3 , potom R^2 může také reprezentovat aminothiokarbonyl, C_{1-4} alkylkarbonyl popřípadě substituovaný s $C(=O)-Z-R^{14}$, $C_{1,4}$ alkylthiokarbonyl popřípadě substituovaný s $C(=O)-Z-R^{14}$, arylkarbonyl, arylthiokarbonyl, Het^1 karbonyl nebo Het^1 thiokarbonyl; zejména R^2 je Het^1 nebo v případě, že X je NH, R^2 může také být aminothiokarbonyl nebo Het^1 karbonyl;
- R^1 je vodík nebo methyl; přednostně methyl;
- R^6 je C_{1-6} alkylsulfonyl nebo aminosulfonyl;
- R^7 a R^8 jsou každý nezávisle vodík, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl,
- R^9 a R^{10} jsou každý nezávisle vodík, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylkarbonyl, aminokarbonyl, Het^3 karbonyl, Het^3 nebo R^6 ;
- R^{11} je kyanoskupina, nitroskupina, halogen, C_{1-4} alkyloxyskupina, formyl, NR^7R^8 , $C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)-Z-R^{14}$, aryl, arylkarbonyl, Het^3 , Het^4 nebo $C(=O)Het^3$; výhodněji R^{11} je fenyl, $-C(=O)-O-R^{14}$, $-C(=O)-S-R^{14}$ nebo $-C(=O)-NH-R^{14}$;
- R^{14} je dihydrofuranyl, C_{5-20} alkyl, C_{3-20} alkenyl, polyhalogen C_{1-6} alkyl, Het^5 nebo C_{1-20} alkyl substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými z fenylu, C_{1-4} alkylaminoskupiny, kyanoskupiny, Het^1 , hydroxyskupiny a C_{3-7} cykloalkylu;

- R^{17} a R^{18} jsou každý nezávisle vodík nebo fenyl;
- Aryl je fenyl popřípadě substituovaný jedním, dvěma nebo třemi substituenty, každým nezávisle zvoleným z nitroskupiny, kyanoskupiny, halogenu, hydroxyskupiny, C_{1-4} alkylu, C_{3-7} cykloalkylu, C_{1-4} alkyloxyskupiny, formylu, polyhalogen C_{1-4} alkylu, NR^9R^{10} , $C(=O)NR^9R^{10}$, $C(=O)-O-R^{14}$, $-O-R^6$, fenylu, $C(=O)Het^3$ a C_{1-4} alkylu substituovaného jedním nebo více substituenty, každým nezávisle zvoleným z halogenu, hydroxyskupiny, C_{1-4} alkyloxyskupiny, $C(=O)-Z-R^{14}$, Het^3 nebo NR^9R^{10} ;
- Het^1 je monocyklický heterocyklus vybraný z pyrrolylu, imidazolylu, pyrazolylu, triazolylu, tetrazolylu, furanylu, thienylu, oxazolylu, isoxazolylu, thiazolylu, isothiazolylu, thiadiazolylu, oxadiazolylu, pyridinylu, pyrimidinylu, pyrazinalu, pyranlylu, pyridazinylu a triazinylu, zvláště imidazolylu, oxadiazolylu, thiazolylu, pyrimidinylu nebo pyridinylu, přičemž uvedený monocyklický heterocyklus každý nezávisle může být popřípadě substituován jedním, nebo, kde je to možné, dvěma nebo třemi substituenty každým nezávisle vybraným z Het^2 , R^{11} a C_{1-4} alkylu popřípadě substituovaného s Het^2 nebo R^{11} ; přednostně je Het^1 imidazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl nebo pyridinyl, každý nezávisle a popřípadě substituován jedním, nebo kde je to možné dvěma nebo třemi substituenty, každým nezávisle zvoleným z Het^2 , R^{11} a C_{1-4} alkylu popřípadě substituovaného s Het^2 nebo R^{11} ;
- Het^2 je aromatický heterocyklus, zejména furanyl, thienyl, pyridinyl nebo benzothieryl, přičemž uvedené aromatické heterocykly každý nezávisle mohou být popřípadě substituovány jedním, nebo kde je to možné, dvěma nebo třemi substituenty, každým nezávisle vybraným z R^{11} a C_{1-4} alkylu;

- Het³ je azetidiny, piperidiny, piperaziny, morfoliny a tetrahydropyrany, každý nezávisle a popřípadě substituovaný s, kde je to možné, jedním, dvěma, třemi nebo čtyřmi substituenty, každým nezávisle zvoleným z hydroxyskupiny, C₁₋₄alkylu, C₁₋₄alkylkarbonylu, piperidiny a C₁₋₄alkylu substituovaného jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými z hydroxyskupiny, C₁₋₄alkyloxyskupiny a fenylu;
- Het⁴ je thienyl;
- Het⁵ je piperidiny nebo piperaziny popřípadě substituovaný s C₁₋₄alkylem nebo sulfonamidoskupinou.

Výhodně Het¹ reprezentuje heterocyklus vybraný z imidazoly, triazoly, furany, oxazoly, thiazoly, thiazolinu, thiadiazoly, oxadiazoly, pyridiny, pyrimidiny, pyraziny, piperidiny, piperaziny, triaziny, benzothiazoly, benzoxazoly, puriny, 1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidiny, benzimidazoly, thiazolopyridiny, oxazolopyridiny, imidazo[2,1-b]thiazoly; přičemž uvedený heterocyklus každý nezávisle může být popřípadě substituován jedním, nebo kde je to možné, dvěma nebo třemi substituenty každým nezávisle vybraným z Het², R¹¹ a C₁₋₄alkylu popřípadě substituovaným s Het² a R¹¹;

Výhodně Het² reprezentuje furanyl, thienyl nebo pyridyl; přičemž uvedený monocyklický heterocyklus každý nezávisle může být popřípadě substituován C₁₋₄alkylem.

Výhodně Het³ reprezentuje pyrrolidinyl, piperidiny, piperaziny, morfoliny, thiomorfoliny; přičemž uvedený monocyklický heterocyklus každý nezávisle může být popřípadě substituován s, kde je to možné, jedním, dvěma nebo třemi substituenty, každým nezávisle zvoleným z C₁₋₄alkylu, C₁₋₄alkyloxyskupiny, -C(=O)-Z-R¹⁴, C₁₋₄alkylkarbonylu, fenylC₁₋₄alkylu, piperidiny, NR¹²R¹³, a C₁₋₄alkylu substituovaného s -C(=O)-Z-R¹⁴, nebo NR¹²R¹³.

Konkrétními sloučeninami jsou ty sloučeniny vzorce (I), kde R^4 a R^5 každý nezávisle znamená $-C(=O)-Z-R^{14}$, halogen, polyhalogen C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl popřípadě substituovaný s $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} alkyl-oxyskupinu nebo aryl, zejména chlor nebo trifluormethyl.

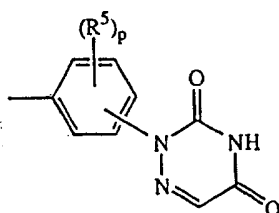
Dalšími výhodnými sloučeninami jsou ty sloučeniny vzorce (I), kde R^2 reprezentuje aryl, Het^1 , C_{3-7} cykloalkyl popřípadě substituovaný s $-C(=O)-Z-R^{14}$ nebo C_{1-6} alkyl substituovaný jedním nebo dvěma substituenty vybranými z hydroxyskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminoskupiny, C_{1-6} alkyl-sulfonyloxyskupiny, C_{1-6} alkyloxykarbonylu, C_{3-7} cykloalkylu, arylu, aryloxyskupiny, arylthioskupiny, Het^1 , Het^1 thio; a jestliže X je O, S nebo NR^3 , potom R^2 může také znamenat $-C(=O)-Z-R^{14}$, aminothiokarbonyl, C_{1-4} alkylkarbonyl, C_{1-4} alkylthiokarbonyl, arylkarbonyl nebo arylthiokarbonyl; zejména R^2 je oxadiazolyl, thiazolyl, pyrimidinyl nebo pyridinyl; přičemž uvedený heterocyklus každý nezávisle může být popřípadě substituován jedním, nebo kde je to možné dvěma nebo třemi substituenty každým nezávisle zvoleným z Het^2 , nebo R^{11} .

Ještě dalšími výhodnými sloučeninami jsou ty sloučeniny vzorce (I), kde X je O, S, NH nebo přímá vazba, ještě výhodněji S je přímá vazba, nejvýhodněji přímá vazba.

Výhodnými sloučeninami jsou ty sloučeniny vzorce (I), kde q je 1 nebo 2 a jeden R^4 substituent, přednostně chlor, je na 4-pozici.

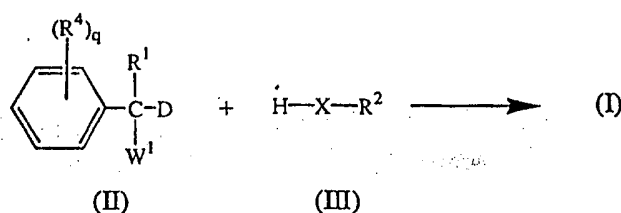
Dalšími výhodnými sloučeninami jsou ty sloučeniny vzorce (I), kde p je 1 nebo 2 a jeden nebo dva R^5 substituenty, přednostně chlor, jsou na orto-pozici s ohledem na centrální atom dusíku.

Aby se zjednodušilo strukturní znázornění sloučenin vzorce (I), bude skupina:



dále označována symbolem D.

Sloučeniny vzorce (I) mohou být obecně připraveny reakcí meziprojektu vzorce (II), kde W^1 je vhodnou odstupující skupinou, jako je například halogenový atom, s příslušným reakčním činidlem vzorce (III).

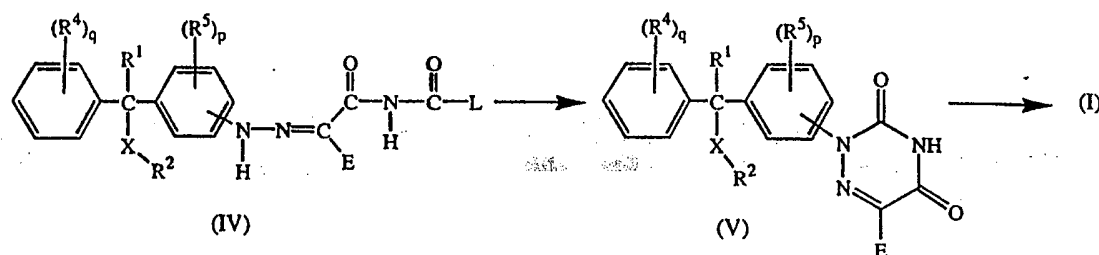


Uvedená reakce se může provádět v reakčně inertním rozpouštědle, jako je např. acetonitril, N,N-dimethylformamid, kyselina octová, tetrahydrofuran, ethanol nebo jejich směs. Obdobně, v případě, kdy reakční činidlo vzorce (III) působí jako rozpouštědlo, není vyžadováno žádné další reakčně inertní rozpouštědlo. Reakce se popřípadě provádí za přítomnosti báze, jako je například 1,8-diaza-bicyklo[5,4,0]undek-7-en, hydrogenuhličitan sodný, methanolát sodný a podobné. Běžné reakční teploty leží v rozmezí mezi $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ a teplotou refluxu.

V tomto a následujících přípravách mohou být reakční produkty izolovány z reakčního media a, pokud je to nezbytné, dále

purifikovány metodami obecně známými ze stavu techniky, jako je například extrakce, krystalizace, destilace, roztírání a chromatografie.

Alternativně sloučeniny vzorce (I) mohou být obecně připraveny cyklizací meziprojektu vzorce (IV), kde L je vhodná odstupující skupina, jako je například C_{1-6} alkyloxyskupina nebo halogen, a E znamená příslušnou elektronakceptorovou skupinu, jako je např. ester, amid, kyanid, C_{1-6} alkylsulfonyloxyskupina a podobné skupiny; a eliminací skupiny E z takto získaného triazindionu vzorce (V). Uvedený reakční postup je analogický k postupu popsánému v EP-A-0 176 316.

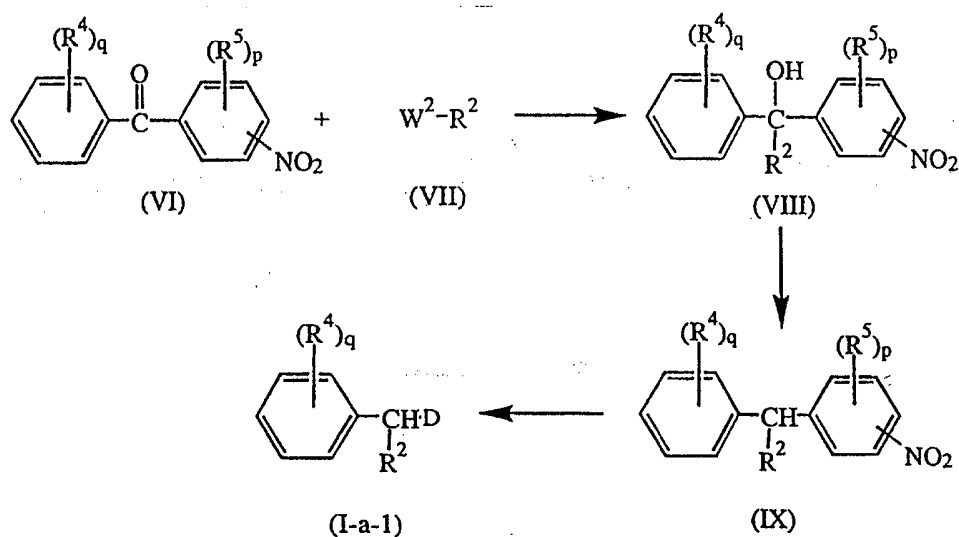


Některé ze sloučenin a meziprojektů předloženého vynálezu mohou být připraveny podle, nebo analogicky s, postupem popsáným v EP-A-0 170 316 a EP-A-0 232 932.

Například schéma 1 znázorňuje reakční cestu pro přípravu sloučenin vzorce (I), kde R^1 je vodík, a X je přímá vazba, uvedené sloučeniny jsou reprezentovány vzorcem (I-a-1). Keton vzorce (VI) může reagovat s reakčním činidlem vzorce (VII), kde W^2 je vhodná odstupující skupina, jako je například halogen, v reakčně inertním rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran, diethylether, a za přítomnosti vhodné báze, jako je například butyllithium, a tvoří tak meziprojekt vzorce (VIII). Hydroxyskupina meziprojektů vzorce

(VIII) může být eliminována použitím vhodného reakčního činidla, jako je například formamid v kyselině octové nebo triethylsilan v trifluoroctové kyselině, takto za získání meziprojektu vzorce (IX), v němž může být nitroskupina následně redukována na aminoskupinu, která naopak potom může být konvertována na 6-azauracilovou skupinu, jak je popsáno v EP-A-0-170 316. Takto se získají sloučeniny vzorce (I-a-1).

Schéma 1



Spolu s reakčním postupem uvedeným ve schématu 1 mohou být připraveny další sloučeniny vzorce (I), kde X je přímá vazba, když se vychází z ketonu vzorce (X) (Schéma 2). Výsledkem reakce uvedeného ketonu vzorce (X) s meziprojektu vzorce (III), kde X je přímá vazba, uvedené meziprojektu jsou reprezentovány vzorcem (III-a), je sloučenina vzorce (I), kde R^1 je hydroxyskupina a X je přímá vazba, uvedené sloučeniny jsou reprezentovány vzorcem (I-a-2). Uvedená reakce může být prováděna v reakčně inertním rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran, diethylether, diisopropylacetamid, nebo jejich směs, za přítomnosti báze, jako je například butyllithium.

Alternativně meziprodukt vzorce (III-a) může být nejprve transformován Grignardovým činidlem, a potom může reagovat s ketonem vzorce (X). Uvedené sloučeniny vzorce (I-a-2) mohou být dále konvertovány na sloučeniny vzorce (I), kde R^1 je C_{1-6} alkyl-oxyskupina reprezentovaná vzorcem (I-a-3) použitím ze stavu techniky známých reakcí pro transformaci skupin. Sloučeniny vzorce (I-a-2) mohou být také konvertovány na sloučeniny vzorce (I), kde R^1 je halogen, uvedené sloučeniny jsou reprezentovány vzorcem (I-a-4). Běžným postupem je konvertování hydroxyskupiny na atom chloru použitím vhodného reakčního činidla, jako je například thionylchlorid. Uvedené sloučeniny vzorce (I-a-4) mohou být dále konvertovány na sloučeniny vzorce (I), kde R^1 je aminoskupina, uvedené sloučeniny jsou reprezentovány vzorcem (I-a-5), použitím amoniaku nebo jeho funkčních derivátů, v reakčně inertním rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran; nebo může být konvertován na sloučeniny vzorce (I-a-3) použitím ze stavu techniky známých transformačních reakcí skupin.

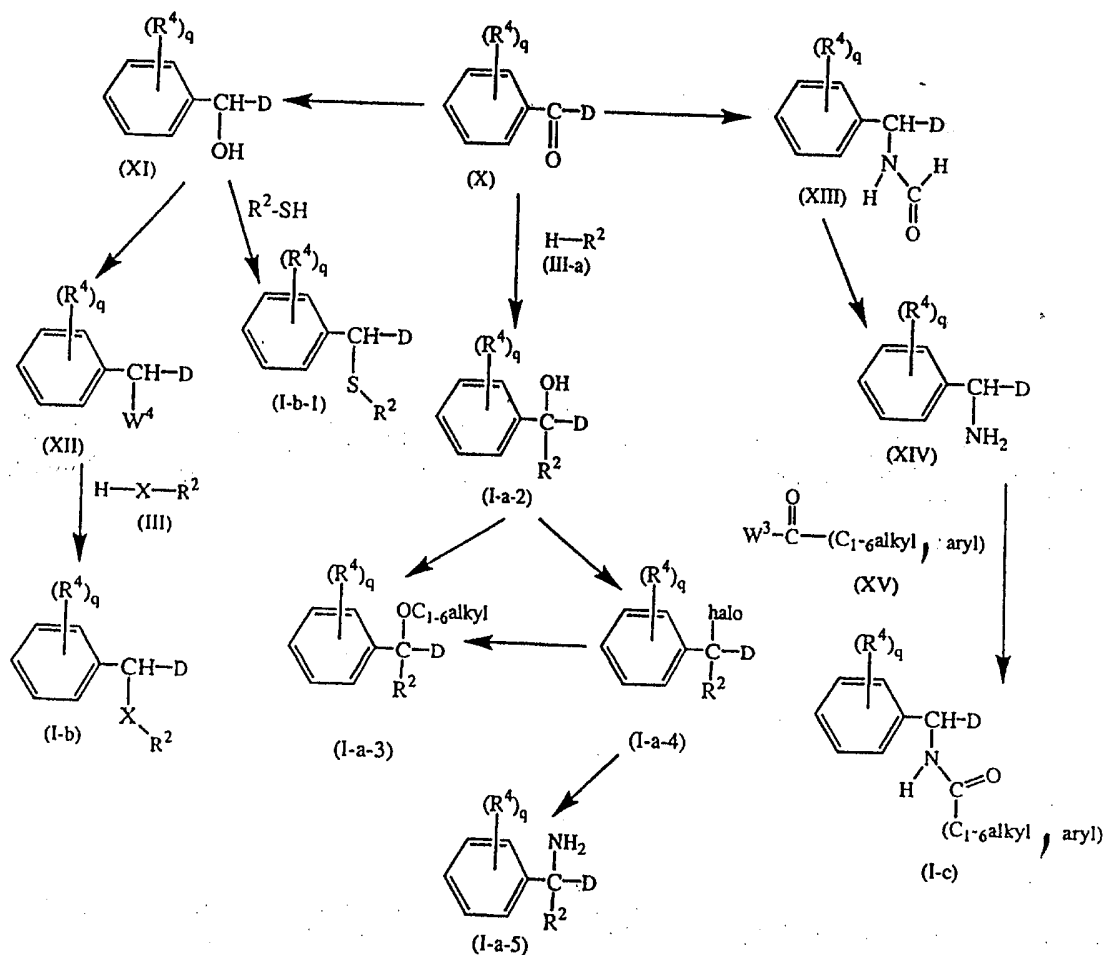
Výsledkem redukce ketonu vzorce (X) na jeho odpovídající hydroxyderivát vzorce (XI) použitím vhodného redukčního činidla jako je např. tetrahydroboritan sodný v reakčně inertním rozpouštědle, jako je např. voda, alkohol, tetrahydrofuran nebo jejich směs; následně konvertování uvedené hydroxyskupiny na vhodnou odstupující skupinu W^4 , kterou je například halogen, takto se získá meziprodukt vzorce (XII), a nakonec reakcí uvedeného meziproduktu vzorce (XII) s meziproduktem vzorce (III) ve vhodném rozpouštědle, jako je např. tetrahydrofuran, N,N-dimethylformamid, acetonitril, kyselina octová, ethanol nebo jejich směs, a popřípadě za přítomnosti vhodné báze, jako je např. 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en nebo hydrogenuhličitán sodný, bude sloučeniny vzorce (I), kde R^1 je vodík, uvedené sloučeniny jsou reprezentovány vzorcem (I-b).

Alternativně meziprodukty vzorce (XI) mohou být přímo transformovány na sloučeniny vzorce (I-b), kde X je S, uvedené sloučeniny jsou reprezentovány vzorcem (I-b-1) použitím vhodného

čínidla obsahujícího merkaptoskupinu vzorce R^2-SH ve vhodném reakčním rozpouštědle, jako je například trifluoroctová kyselina, methansulfonová kyselina, trifluormethansulfonová kyselina a podobné.

Také pokud se vychází z ketonu vzorce (X), mohou být připraveny sloučeniny vzorce (I), kde R^1 je vodík a $-X-R^2$ je $-NH-C(=O)-(aryl\text{ nebo }C_{1-6}alkyl)$, uvedené sloučeniny jsou reprezentovány vzorcem (I-c). Z tohoto důvodu reaguje keton vzorce (X) s formamidem v kyselině mravenčí nebo jejích funkčních derivátech, při zvýšených teplotách. Výsledný meziprodukt vzorce (XIII) je hydrolyzován na odpovídající amin vzorce (XIV), který potom dále reaguje s meziproduktem vzorce (XV), kde W^3 je vhodná odstupující skupina, za přítomnosti vhodné báze, jako je například pyridin, popřípadě za přítomnosti reakčně inertního rozpouštědla, jako je např. dichlormethan.

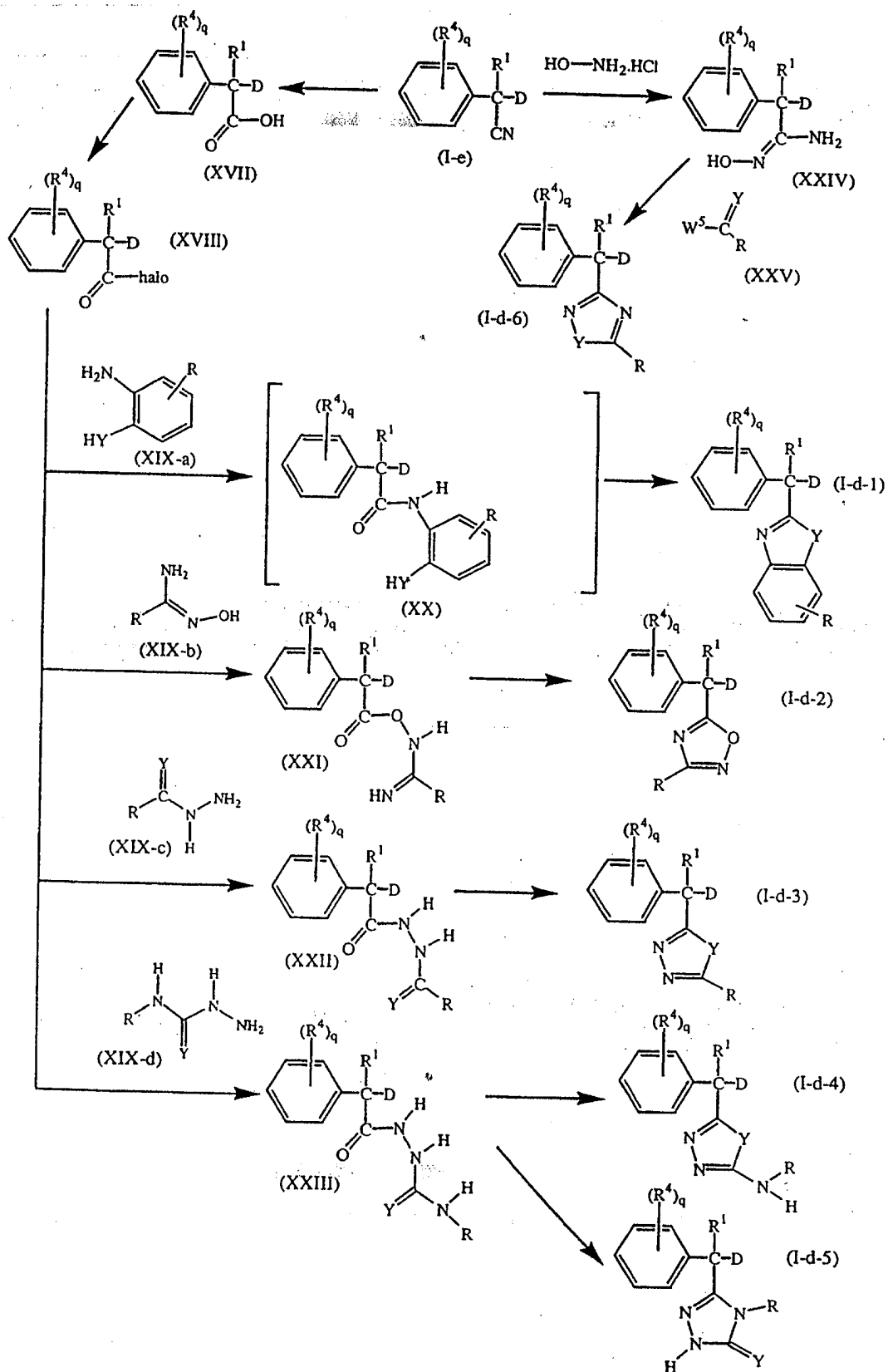
Schéma 2

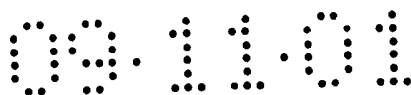


Sloučeniny vzorce (I), kde X je přímá vazba a R^2 je heterocyklus, uvedené sloučeniny jsou obecně reprezentovány vzorcem (I-d), mohou být běžně připraveny cyklizací příslušného meziproduktu. Postupy intramolekulární cyklizace jsou reálné a schéma 3 uvádí několik příkladů.

Výchozím bodem je konverze kyanoskupiny sloučeniny vzorce (I), kde $-X-R^2$ je kyanoskupina, uvedené sloučeniny jsou reprezentovány vzorcem (I-e), na karboxylovou skupinu takto tvořící meziprodukty vzorce (XVII) použitím ze stavu techniky známých postupů, jako je například použití kombinace sírové a octové kyseliny ve vodě, která naopak může dále reagovat na acylhalogenidy vzorce (XVIII), například derivát acylchloridu může být připraven použitím thionylchloridu.

Schéma 3



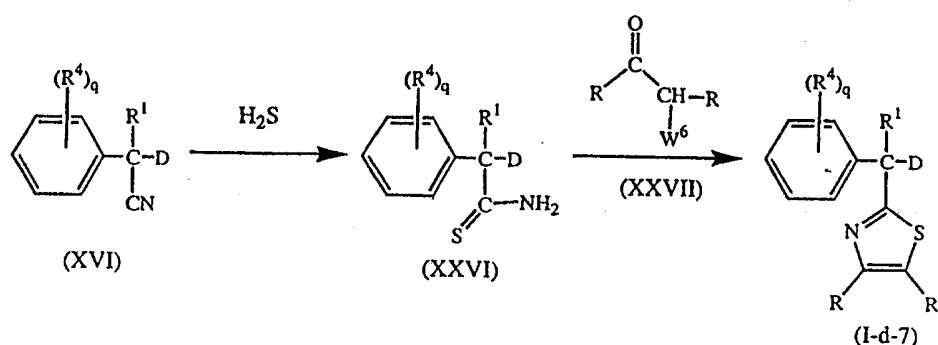


Meziprodukt vzorce (XVIII) může reagovat s meziproduktem vzorce (XIX-a), kde Y je O, S nebo NR^3 , za vzniku meziproduktu vzorce (XX) za přítomnosti báze, jako je například pyridin. Uvedený meziprodukt vzorce (XX) může být dále cyklizován na sloučeninu vzorce (I), kde $-\text{X-R}^2$ je popřípadě substituovaný benzothiazol nebo benzoxazol, uvedené sloučeniny jsou reprezentovány vzorcem (I-d-1), za přítomnosti vhodného rozpouštědla, jako je například kyselina octová, při zvýšené teplotě, přednostně při teplotě refluxu. Může být vhodné připravit sloučeniny vzorce (I-d-1) bez izolování meziproduktů vzorce (XX). Analogicky meziprodukt vzorce (XVIII) může reagovat s meziproduktem vzorce (XIX-b) za vzniku meziproduktu vzorce (XXI), který je cyklizován na sloučeninu vzorce (I), kde $-\text{X-R}^2$ je popřípadě 3-substituovaný 1,2,4-oxadiazol, uvedené sloučeniny jsou reprezentovány vzorcem (I-d-2), v reakčně inertním rozpouštědle, jako je například toluen, při zvýšené teplotě, přednostně při teplotě refluxu. Analogicky také může meziprodukt vzorce (XVIII) reagovat s meziproduktem vzorce (XIX-c), kde Y je O, S nebo NR^3 , za vzniku meziproduktu vzorce (XXII), který je cyklizován na sloučeninu vzorce (I), kde $-\text{X-R}^2$ je popřípadě substituovaný 1,2,4-triazol, 1,3,4-thiadiazol nebo 1,3,4-oxadiazol, uvedené sloučeniny jsou reprezentovány vzorcem (I-d-3), ve vhodném rozpouštědle, jako je například oxychlorid forforečný.

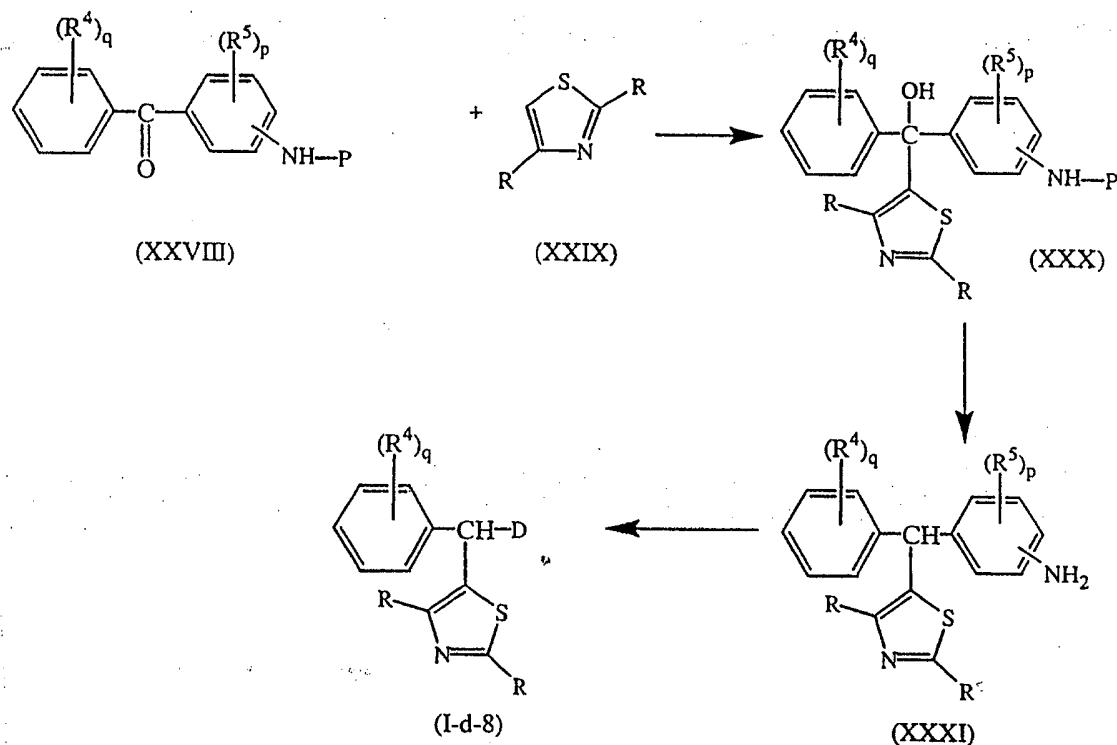
Rovněž může analogicky meziprodukt vzorce (XVIII) reagovat s meziproduktem vzorce (XIX-d), kde Y je O, S nebo NR^3 , za vzniku meziproduktu vzorce (XXIII), který je cyklizován na sloučeninu vzorce (I), kde $-\text{X-R}^2$ je popřípadě amino-substituovaný 1,2,4-triazol, 1,3,4-thiadiazol nebo 1,3,4-oxadiazol, uvedené sloučeniny jsou reprezentovány vzorcem (I-d-4) v reakčně inertním rozpouštědle jako je, například, toluen, a za přítomnosti kyseliny; nebo, který je cyklizován na sloučeninu vzorce (I), kde $-\text{X-R}^2$ je disubstituovaný 1,3,4-triazol, uvedené sloučeniny jsou reprezentovány vzorcem (I-d-5).

Nitrilové deriváty vzorce (XVI) mohou také reagovat s hydroxylaminem hydrochloridem nebo jejich funkčními deriváty, a tak tvoří meziprodukt vzorce (XXIV), který může reagovat s meziproduktem vzorce (XXV) za vzniku sloučeniny vzorce (I), kde $-X-R^2$ je popřípadě 5-substituovaný 1,2,4-triazol, 1,2,4-thiadiazol nebo 1,2,4-oxadiazol, uvedené sloučeniny jsou reprezentovány vzorcem (I-d-6), v reakčně inertním rozpouštědle, jako je například methanol, butanol nebo jejich směs, a za přítomnosti báze, jako je například methanolát sodný.

Sloučeniny vzorce (I-d), kde heterocyklus je substituovaný 2-thiazolyl, uvedené sloučeniny jsou reprezentovány vzorcem (I-d-7), mohou být připraveny reakcí meziproduktu vzorce (XVI) s hydrogensulfidem nebo jeho funkčními deriváty, v reakčně inertním rozpouštědle, jako je například pyridin, popřípadě za přítomnosti vhodné báze, jako je například triethylamin, a za vytvoření meziproduktu vzorce (XXVI), který může následně reagovat s meziproduktem vzorce (XXVII) nebo jeho funkčními deriváty, jako jsou jeho ketalové deriváty, v reakčně inertním rozpouštědle, jako je například ethanol, a popřípadě za přítomnosti kyseliny, jako je například chlorovodík.



Sloučeniny vzorce (I-d), kde heterocyklus je substituovaný 5-thiazolyl a R^1 je vodík, uvedené sloučeniny jsou reprezentovány vzorcem (I-d-8), mohou být připraveny podle reakčních schématu znázorněného ve schématu 4

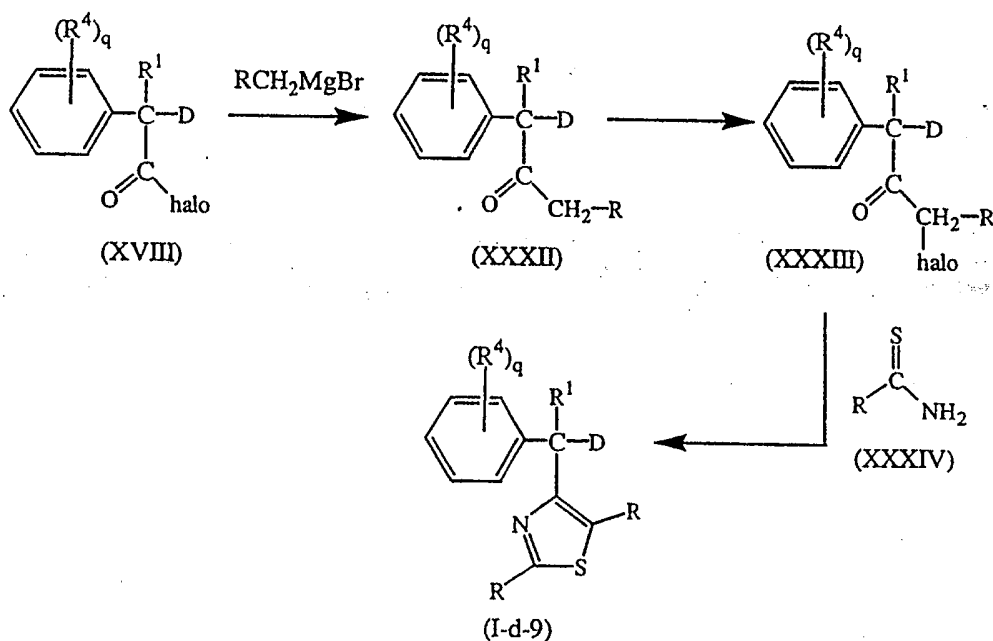
Schéma 4

Nejprve meziprodukt vzorce (XXVIII), kde P je chránící skupina, jako je například C_{1-6} alkylkarbonylová skupina, reaguje s derivátem thiazolu vzorce (XXIX) za přítomnosti vhodné báze, jako je například butyllithium, v reakčně inertním rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran, za vytvoření meziproduktu vzorce (XXX). Může být výhodné provádět uvedenou reakci pod inertní atmosférou při nižší teplotě, přednostně při asi $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Hydroxyskupina a chránící skupina P uvedených meziproduktů (XXX) může být odstraněna za použití ze stavu techniky známých metod, jako je například chlorid cínatý a chlorovodíková kyselina v kyselině octové, za vytvoření meziproduktu vzorce (XXXI), na němž může být aminoskupina dále konvertována na

6-azauracilovou část podle postupu popsaneho v EP-A-0 170 316, a takto tvořící sloučeninu vzorce (I-d-8).

Také sloučeniny vzorce (I-d), kde je heterocyklem 4-thiazolyl, uvedené sloučeniny jsou reprezentovány vzorcem (I-d-9), mohou být připraveny následujícím reakčním postupem zobrazeným ve schématu 5.

Schéma 5



Meziprodukt vzorce (XVIII) reaguje s Grignardovým činidlem vzorce RCH_2MgBr nebo jeho funkčním derivátem za vzniku meziproduktu vzorce (XXXII), který může být halogenován, přednostně bromován, na α -pozici použitím vhodného reakčního činidla, jako je trimethylfenylamonium tribromid v tetrahydrofuranu, takto za vzniku meziproduktu vzorce (XXXIII). Uvedený meziprodukt (XXXIII) potom může reagovat s thioamidem vzorce (XXXIV) za vzniku sloučeniny vzorce (I-d-9), v reakčně inertním rozpouštědle,

jako je například ethanol, při zvýšené teplotě, přednostně teplotě refluxu.

Sloučeniny vzorce (I) mohou být také konvertovány navzájem následujícími ze stavu techniky známými postupy transformace funkčních skupin, z nichž některé příklady jsou zmíněny dále.

Sloučeniny vzorce (I) mohou být také konvertovány na odpovídající formy N-oxidu ze stavu techniky známými postupy pro konvertování trojvazného dusíku na jeho N-oxidovou formu. Uvedená N-oxidační reakce se může obecně provádět reakcí výchozího materiálu (I) s 3-fenyl-2-(fenylsulfonyl)oxaziridinem nebo s příslušným organickým nebo anorganickým peroxidem. Příslušné anorganické peroxidy zahrnují například peroxid vodíku, peroxidy alkalického kovu nebo alkalických zemin, jako je peroxid sodný, peroxid draselný; příslušné organické peroxidy mohou zahrnovat peroxykyseliny, jako je např. benzenkarboperoxová kyselina nebo halogenem substituovaná benzenkarboperoxová kyselina, např. kyselina 3-chlorbenzenkarboperoxová, peroxoalkanové kyseliny, jako je kyselina peroxxoctová, alkylhydroperoxidy, např. terc.butylhydroperoxid. Vhodnými rozpouštědly jsou, například, voda, nižší alkanoly, jako je ethanol a podobné, uhlovodíky, např. toluen, ketony, jako 2-butanon, halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan a směsi takových rozpouštědel.

Čisté stereochemicky isomerní formy sloučenin vzorce (I) mohou být získány použitím ze stavu techniky známých postupů. Diastereomery mohou být odděleny fyzikálními postupy jako je selektivní krystalizace a chromatografické techniky, např. protiproudá distribuce, kapalinová chromatografie a podobné.

Některé ze sloučenin vzorce (I) a některé z meziproduktů v předloženém vynálezu mohou obsahovat asymetrický uhlíkový atom. Čisté stereochemicky isomerní formy uvedených sloučenin a uvedené meziprodukty mohou být získány použitím ze stavu techniky

známých postupů. Například diastereomery mohou být separovány fyzikálními metodami, jako je selektivní krystalizace, nebo chromatografické postupy, jako je protiproudá distribuce, kapalinová chromatografie a podobné metody. Enantiomery mohou být získány z racemické směsi nejprve konvertováním uvedených racemických směsí s vhodnými resolvujícími činidly, jako jsou např. chirální kyseliny, na směsi diastereomerních solí nebo sloučenin; potom fyzikální separací uvedených směsí diastereomerních solí nebo sloučenin, např. selektivní krystalizací nebo chromatografickými technikami, jako je kapalinová chromatografie a podobné metody; a nakonec konvertováním uvedených oddělených diastereomerních solí nebo sloučenin na odpovídající enantiomery. Čisté stereochemicky isomerní formy mohou být také získány z čistých stereochemicky isomerních forem příslušných meziproduktů a výchozích materiálů, s tím, že intervenující reakce probíhají stereospecificky.

Alternativní postup separace enantiomerních forem sloučenin vzorce (I) a meziproduktů zahrnuje kapalinovou chromatografii, zejména kapalinovou chromatografii využívající chirální stacionární fáze.

Některé z meziproduktů a výchozích materiálů, jak se používají v reakčních postupech zmíněných výše, jsou známými sloučeninami a mohou být komerčně dostupné nebo mohou být připraveny postupy známými ze stavu techniky.

IL-5, také známý jako eosinofilní diferenciační faktor (EDF) nebo eosinofilní koloniový stimulační faktor (Eo-CSF), je podstatným faktorem pro přežití eosinofilů a diferenciačním faktorem eosinofilů a tudíž se předpokládá, že hraje klíčovou roli v infiltraci eosinofilů do tkáně. Je více než zřejmé, že eosinofilový influx je důležitou patogenní událostí v bronchiálním astmatu a alergických onemocněních, jako je cheilitida, dráždivé střevní onemocnění, ekzém, kopřivka, vaskulitida, vulvitida, „zimní nohy“, atopická dermatitida, senná rýma, alergická rýma a alergická konjunktivitida.; a jiné

zánětlivé choroby, jako je eosinofilní syndrom, alergická angitida, eosinofilní fascitida, eosinofilní pneumonie, PIE syndrom, idiopatická eosinofilie, eosinofilní myalgie, Crohnova nemoc, vředovitá kolitida a podobné nemoci.

Předložené sloučeniny také inhibují produkci dalších chemokinů, jako je monocytní chemotaktický protein-1 a -3 (MCP-1 a MCP-3). MCP-1 je známý, že přitahuje obě, T-buňky, v nichž zejména probíhá produkce IL-5, i monocyty, o kterých je známo, že působí synergicky s eosinofily (Carr a kol., 1994, *Immunology*, 91, 3652-3656). MCP-3 také hraje primární roli v alergických zánětech, jak je znám, že mobilizuje a aktivuje basofilní a eosinofilní leukocyty (Baggiolini a kol., 1994, *Immunology Today*, 15(0), 127-133).

Předložené sloučeniny nemají žádný účinek, nebo mají malý vliv, na produkci jiných chemokinů, jako je IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-10, γ -interferon (INF- γ) a granulocyt-makrofágovou kolonii stimulující faktor (GM-CSF) indikující, že předložené IL-5 inhibitory nepůsobí jako širokospektrální imunosupresiva.

Účinek předložených sloučenin jako selektivních chemokinových inhibitorů může být demonstrován *in vitro* měřeními chemokinů v lidské krvi. *In vivo* pozorování, jako je inhibice eosinofilie v uchu myši, inhibice krevní eosinofilie v myším modelu *Ascaris*; redukce produkce séra IL-5 proteinu a exprese sleziné IL-5 RNA indukovaná anti-CD3 protilátkou u myši a inhibice alergenem nebo Sephadexem indukovaného plicního influxu eosinofilů u morčete jsou indikacemi pro využitelnost předložených sloučenin při léčení eosinofil-dependentních zánětlivých onemocnění.

Předložené inhibitory IL-5 produkce jsou zejména výhodné pro podávání inhalací.

Meziprodukty vzorce (XI-a) jsou zajímavými meziprodukty.

Nejenom, že mají zvláštní využití jako meziprodukty při přípravě sloučenin vzorce (I), ale mají také výhodnou farmakologickou aktivitu.

Vzhledem k výše uvedeným farmakologickým vlastnostem mohou být sloučeniny vzorce (I) použity jako léčivo. Konkrétně mohou být předložené sloučeniny použity při výrobě léčiva pro léčení eosinofil-dependentních zánětlivých onemocnění, jak bylo zmíněno výše, konkrétněji pro bronchiální astma, atopickou dermatitidu, alergickou rinitidu (rýmu) a alergickou konjunktivitidu (zánět spojivek).

S ohledem na využitelnost sloučenin vzorce (I) se poskytuje způsob léčení teplokrevných živočichů, včetně lidí, trpících eosinofil-dependentními zánětlivými onemocněními, konkrétně bronchiálním astmatem, atopickou dermatitidou, alergickou rinitidou a alergickou konjunktivitidou. Uvedená metoda zahrnuje systémové nebo topické podávání účinného množství sloučeniny vzorce (I), N-oxidové formy, farmaceuticky přijatelných adičních solí nebo jejich možných stereoisomerních forem, teplokrevným živočichům, včetně lidí.

Předložený vynález rovněž poskytuje prostředky pro léčení eosinofil-dependentních zánětlivých onemocnění zahrnujících terapeuticky účinné množství sloučeniny vzorce (I) a farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo.

Při přípravě farmaceutických prostředků podle tohoto vynálezu je terapeuticky účinné množství konkrétní sloučeniny, ve formě báze nebo adiční soli, jako účinné složky, spojeno v dokonalou směs s farmaceuticky přijatelným nosičem, který může mít řadu forem v závislosti na formě přípravku požadované pro podávání. Tyto farmaceutické prostředky jsou vhodně v jednotné dávkové formě, vhodné, přednostně pro systémové podávání, jako je parenterální podávání; nebo topické podávání, jako je podávání inhalováním, nosním sprejem a podobné. Aplikace uvedených prostředků může být aerosolem, např. s propelentem jako je dusík, oxid uhličitý, freon, nebo

bez propelentu, jako jsou pumpičkové spreje, kapky, lotiony, nebo jako polotuhé, jako jsou zahuštěné prostředky, které mohou být aplikovány tamponem. Konkrétně polotuhé prostředky, jako jsou masti, krémy, želé, mazadla a podobné, jsou používány běžně.

Zejména výhodné je formulovat výše uvedené farmaceutické prostředky pro usnadnění podávání a jednotnost dávek v jednotkové dávkové formě. Jednotková dávková forma, jak se používá v popise a nárocích, označuje fyzikálně diskrétní jednotky vhodné jako jednotné dávkování, kdy každá jednotka obsahuje předem stanovené množství účinné složky vypočtené pro zajištění požadovaného léčebného účinku, ve spojení s požadovaným farmaceutickým nosičem. Příklady takových jednotkových dávkových forem jsou tablety (včetně dělených nebo potahovaných tablet), kapsle, pilule, sáčky s práškem, oplatky, injekční roztoky nebo suspenze, obsahy čajové lžičky, obsahy polévkové lžice a podobné, a jejich oddělené násobky.

Aby se zvýšila rozpustnost a/nebo stabilita sloučenin vzorce (I) ve farmaceutických prostředcích, může být výhodné použít α -, β -, nebo γ -cyklodextriny nebo jejich deriváty. Také spolurozpouštědla, jako jsou alkoholy, mohou vylepšit rozpustnost a/nebo stabilitu sloučenin vzorce (I) ve farmaceutických prostředcích. Při přípravě vodných prostředků jsou obvykle vhodnější adiční soli předmětných sloučenin vzhledem k jejich zvýšené rozpustnosti ve vodě.

Příslušnými cyklodextriny jsou α -, β -, nebo γ -cyklodextriny nebo jejich ethery a směsné ethery, kde jedna nebo více hydroxyskupin anhydroglukózových jednotek cyklodextrinu jsou substituované C_{1-4} -alkylem, zejména methylem, ethylem nebo isopropylem, jako je nahodile methylovaný β -CD; hydroxy C_{1-6} alkylem, zejména hydroxyethylem, hydroxypropylem nebo hydroxybutylem; karboxy C_{1-6} alkylem, zejména karboxymethylem nebo karboxyethylem; C_{1-6} alkylkarbonylem, zejména acetylem; C_{1-6} alkyloxykarbonyl C_{1-6} alkylem nebo karboxy- C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkylem, zejména karboxymethoxypropylem nebo karboxyethoxypropylem; C_{1-6} alkylkarbonyloxy C_{1-6} alkylem,

zejména 2-acetyloxypropylem. Zejména pozoruhodné jako komplexanty a/nebo solubilizátory jsou β -CD, nahodile methylovaný β -CD, 2,6-dimethyl- β -CD, 2-hydroxyethyl- β -CD, 2-hydroxyethyl- γ -CD, 2-hydroxypropyl- γ -CD a (2-karboxymethoxy)propyl- β -CD, a zvláště 2-hydroxypropyl- β -CD (2-HP- β -CD).

Termín směsné ethery označuje deriváty cyklodextrinu, kde alespoň dvě hydroxyskupiny cyklodextrinu jsou etherifikovány různými skupinami, jako je například hydroxypropyl a hydroxyethyl.

Průměrná molární substituce (M.S.) se používá při měření průměrného počtu molů alkoxyjednotek na mol anhydroglukózy. Hodnota M.S. může být stanovena různými analytickými metodami, přednostně je, když je měřeno hmotovou spektrometrií, M.S. v rozmezí od 0,125 do 10.

Průměrný stupeň substituce (D.S.) označuje průměrný počet substituovaných hydroxylů na jednotku anhydroglukózy. Hodnota D.S. může být stanovena různými analytickými technikami, přednostně, když je měřena hmotovou spektrometrií, je D.S. v rozmezí od 0,123 do 3.

Vzhledem ke svým vysokým stupňům selektivity jako IL-5 inhibitorů jsou sloučeniny vzorce (I), jak jsou definovány výše, vhodné také k označování nebo identifikaci receptorů. Za tímto účelem musí být sloučeniny podle předloženého vynálezu radioaktivně označeny, konkrétně nahrazením, částečně nebo zcela, jednoho nebo více atomů v molekule jejich radioaktivním izotopem. Příklady zajímavých značených sloučenin jsou ty sloučeniny, mající alespoň jeden halogen, který je radioaktivním izotopem jodu, bromu nebo fluoru; nebo ty sloučeniny, mající alespoň jeden ^{11}C -atom nebo atom tritia.

Jedna konkrétní skupina sestává z těch sloučenin vzorce (I), kde R^4 a/nebo R^5 jsou radioaktivní atomy halogenu. V podstatě jakákoliv sloučenina vzorce (I) obsahující atom halogenu je schopná pro radioaktivní značení náhradou atomu halogenu vhodným izotopem, Vhodnými halogenovými izotopy pro tyto účely jsou radioaktivní jodidy

jako je ^{122}I , ^{123}I , ^{131}I ; radioaktivní bromidy, jako je ^{75}Br , ^{76}Br a ^{82}Br , a radioaktivní fluoridy, jako je ^{18}F . Zavedení radioaktivního atomu halogenu se může provádět vhodnou výměnnou reakcí nebo použitím některého z postupů, jak byly popsány výše pro přípravu halogenových derivátů vzorce (I).

Další zajímavou formou radioaktivního značení je substituce atomu uhlíku atomem ^{11}C nebo substituce atomu vodíku atomem tritia.

Uvedené radioaktivně značené sloučeniny vzorce (I) mohou být použity v postupu specifického značení receptorových míst v biologickém materiálu. Uvedený postup obsahuje kroky (a) radioaktivního značení sloučeniny vzorce (I), (b) podávání této radioaktivně značené sloučeniny biologickému materiálu a následně (c) detekci emisí z radioaktivně značené sloučeniny. Termín biologický materiál je míněn, že obsahuje každý druh materiálu, který má biologický původ. Konkrétněji tento termín označuje vzorky tkáně, plasmy nebo tělesných tekutin, ale také zvířata, zejména teplokrevné živočichy, nebo části živočichů, jako jsou orgány.

Radioaktivně značené sloučeniny vzorce (I) jsou také vhodné jako činidla pro screening, jelikož testovaná sloučenina má schopnost obsazovat nebo vázat se na konkrétní receptorové místo. Stupeň, do jakého testovaná sloučenina nahradí sloučeninu vzorce (I) z takového konkrétních receptorového místa, ukáže schopnost testované sloučeniny buď jako agonisty, antagonisty nebo směsného agonisty/antagonisty uvedeného receptoru.

Když se používají v *in vivo* testech, jsou radioaktivně značené sloučeniny podávány živočichům v příslušném prostředí a umístění uvedených radioaktivně značených sloučenin je detekováno použitím zobrazovacích technik, jako je například počítačová tomografie SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography) nebo tomografie PET (Positron Emission Tomography) a podobné. Tímto způsobem může být v těle detekována distribuce konkrétních receptorových míst a

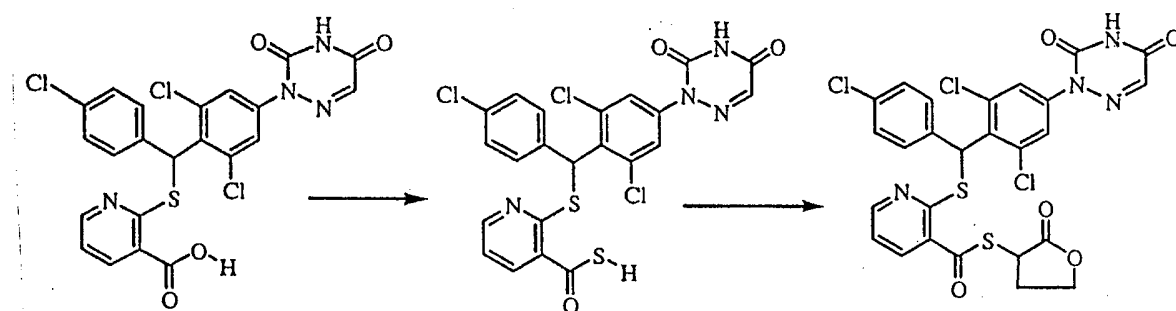
orgány obsahující uvedená receptorová místa mohou být vizualizovány zobrazovacími technikami zmíněnými výše. Tento postup zobrazování orgánu podáváním radioaktivně značené sloučeniny vzorce (I) a detekce emisí z radioaktivně značené sloučeniny je také součástí předloženého vynálezu.

Obecně se předpokládá, že účinné denní množství bude od 0,01 mg/kg do 50 mg/kg tělesné hmotnosti, přednostně od 0,05 mg/kg do 10 mg/kg tělesné hmotnosti. Způsob léčby může také zahrnovat podávání účinné látky v režimu mezi dvěma nebo čtyřmi dávkami v průběhu dne.

Příklady provedení vynálezu:

A. Příprava sloučenin vzorce (I)

Příklad A1



Meziprodukt 1

meziprodukt 2

sloučenina 1

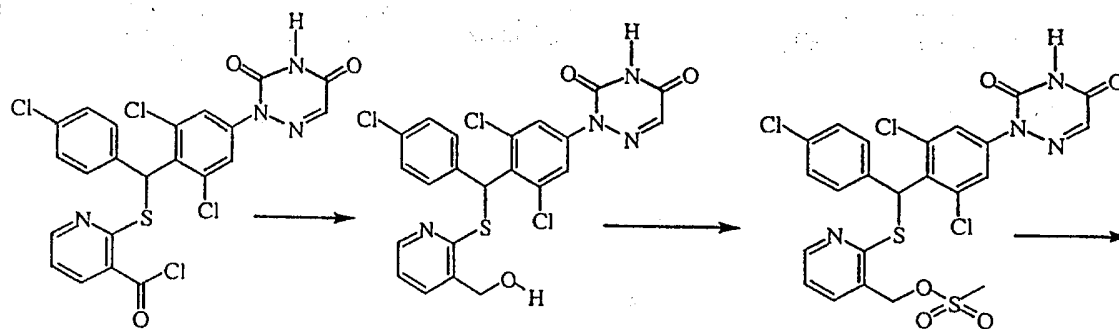
a) Směs 2-[3,5-dichlor-4-[(4-chlorfenyl)hydroxymethyl]-fenyl]-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionu (0,0063 mol) a 1,2-dihydro-2-thio-3-pyridinkarboxylové kyseliny (0,0063 mol) byla přidávána po částech do methansulfonové kyseliny (20 ml), míchána při teplotě místnosti po 2 hodiny. Reakční směs byla nalita na ledovou vodu a byl přidán ethylacetát. Organická vrstva byla oddělena, promyta solankou, sušena, filtrována a rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek byl míchán ve vroucím ethanolu, odfiltrován, promyt diisopropyletherem a

sušen, bylo získáno 3,1 g (91%) meziproduktu (1) {MS (ES⁺)m/z 535 [MH⁺]}

b) Reakce pod atmosférou N₂. Roztok meziproduktu (1) (0,00187 mol) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) byl zpracován s 1,1'-karbonylbis-1H-imidazolem (0,00373 mol) a směs byla míchána po 12 hodin při teplotě místnosti. H₂S byl probubláván směsí po 14 až 30 minut. Potom byla reakční směs míchána po 2 hodiny. Směs byla nalita na ledovou vodu (solanka) a extrahována 3krát s ethylacetátem. Spojené organické vrstvy byla promyty solankou, sušeny, filtrovány a rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek byl společně odpařen 3krát s toluenem, za získání 1 g (100%) meziproduktu (2) {MS (ES⁺)m/z 551 [MH⁺]}

c) Roztok 3-bromdihydro-2(3H)-furanonu (1 mmol) v N,N-dimethylformamidu (2 ml) byl přidáván po kapkách do ledově chladné suspenze meziproduktu 2 (0,91 mmol) a NaHCO₃ (1 mmol) v N,N-dimethylformamidu (5 ml). Reakční směs byla míchána po 15 minut, a potom byla rozdělena mezi vodu (25 ml) a ethylacetát (25 ml). Organická vrstva byla oddělena, promyta vodou (2 x 25 ml), sušena, filtrována a rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek byl purifikován chromatografií na silikagelu (eluens: ethylacetát/hexan, gradient od 20-80 do 90-20 % (obj./obj.)). Čisté frakce byly spojeny a jejich rozpouštědla byla odpařena, za získání 0,243 g (42 %) sloučeniny (1) {MS (ES⁺)m/z 635 [MH⁺]}

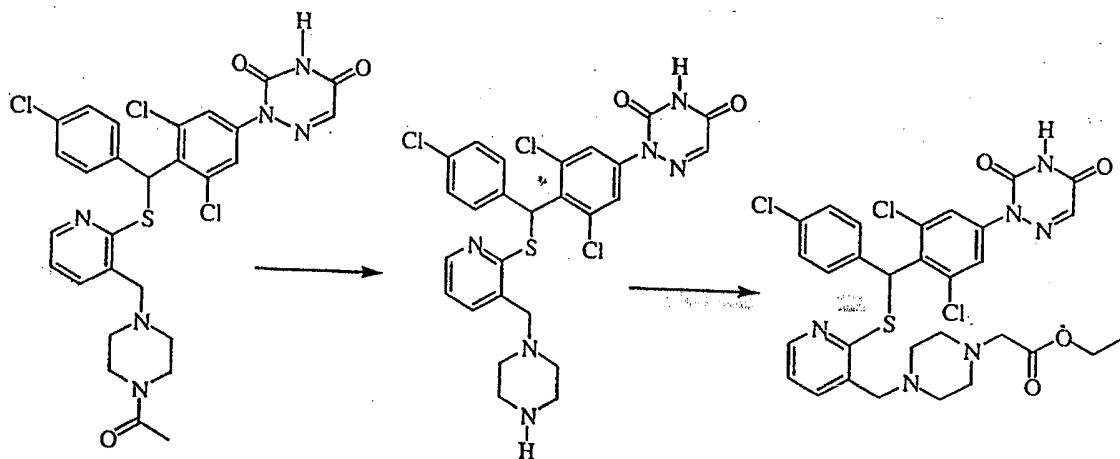
Příklad A2



Meziprodukt 1

meziprodukt 4

meziprodukt 5



Meziprodukt 6

meziprodukt 7

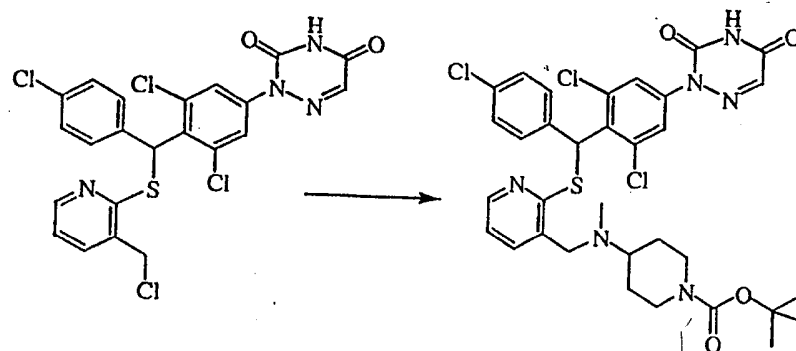
meziprodukt 2

- a) Směs meziproduktu 1 (0,075 mol) v SOCl_2 (300 ml) byla míchána a refluxována po 2 hodiny. Rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek byl rozpuštěn v toluenu a rozpouštědlo bylo odpařeno za získání 41,6 g meziproduktu 3.
- b) NaBH_4 (0,495 mol) byl přidáván po částech po dobu 90 min do směsi meziproduktu 3 (0,075 mol) v 1,4-dioxanu (500 ml), míchán při teplotě místnosti. Získaná směs byla míchána po 48 hodin při teplotě místnosti, potom byla ochlazená v ledové lázni. Po kapkách byla přidávána HCl (2 N) (do $\text{pH}=2$) a tato směs byla extrahována CH_2Cl_2 . Oddělená organická vrstva byla sušena a rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek byl purifikován přes silikagel na skleněné fritě (eluens: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97/3). Čisté frakce byly spojeny a rozpouštědlo bylo odpařeno za získání 2,2 g meziproduktu 4.
- c) Směs meziproduktu 4 (0,004 mol) a triethylaminu (0,005 mol) v CH_2Cl_2 (40 ml) byla míchána při 0-5 °C. Roztok methylsulfonfylchloridu (0,005 mol) v CH_2Cl_2 (10 ml) byl přidáván po kapkách po dobu 15 min při 0-5 °C a získaná reakční směs byla míchána po jednu hodinu při ± 5 °C. Triethylamin (0,70 ml) byl přidán a získaná reakční směs byla míchána po jednu hodinu při 0 °C za získání 2,4 g meziproduktu 5.

- d) Roztok 1-acetyl-piperazinu (0,03624 mol) v CH_2Cl_2 (30 ml) byl přidán po kapkách do roztoku meziprojektu 5 (0,01208 mol) a triethylaminu (0,0302 mol) v CH_2Cl_2 (150 ml), míchán při 0 °C. Reakční směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti, potom byla promyta nasyceným roztokem NaHCO_3 , solankou, sušena, filtrována a rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně přes silikagel (eluens: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ gradient od 98/2 do 95/5). Čisté frakce byly spojeny a rozpouštědlo bylo odpařeno, potom bylo společně odpařeno s ethylacetátem. Zbytek byl míchán ve 2-methoxy-2-methylpropanu, odfiltrován a sušen, bylo získáno 1,51 g (20%) meziprojektu 6.
- e) Meziprojekt 6 (0,00321 mol) byl rozpuštěn v 1,4-dioxanu (50 ml). HCl (2 N (0,05 mol) byl přidán a reakční směs byla míchána a refluxována po 12 hodin. Reakční směs byla ochlazená, nalita pomalu do nasyceného vodného roztoku NaHCO_3 (150 ml) + ledu (100 g) a tato směs byla extrahována s $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (90/10). Spojené organické vrstvy byly promyty solankou, sušeny, filtrovány a rozpouštědlo bylo odpařeno, potom bylo spoluodpařeno s ethylacetátem. Po přidání ethylacetátu podruhé byla získána sraženina. Tato sraženina byla odfiltrována, promyta diisopropyletherem a sušena, bylo získáno 1,39 g (74%) meziprojektu 7.
- f) Směs meziprojektu 7 (0,0034 mol) v CH_3CN (60 ml) byla míchána při teplotě místnosti. Byl přidán triethylamin (1,47 ml). Po kapkách byly přidávány kyselina bromoctová, ethylester (0,0034 mol) a získaná reakční směs byla míchána po 90 min při teplotě místnosti. Rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek byl odebrán do CH_2Cl_2 . Organický roztok byl promyt vodou. Vodná vrstva byla extrahována s CH_2Cl_2 . Organický roztok byl promyt vodou. Vodná vrstva byla extrahována $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90/10. 2) Organická vrstva byla promyta vodou, spojená s další organickou vrstvou, sušena, filtrována a rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek

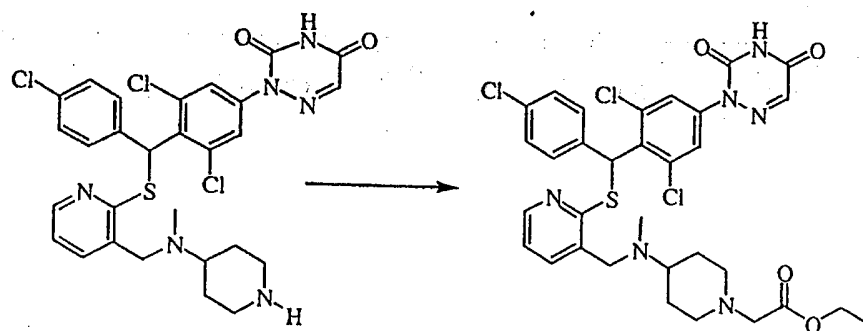
byl purifikován mžikovou chromatografií na koloně přes silikagel (eluens: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1). Čisté frakce byly spojeny a rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek byl spoluodpařen s ethylacetátem. Zbytek byl míchán v diisopropyletheru, odfiltrován, promyt a sušen, bylo získáno 0,44 g sloučeniny 2.

Příklad A3



Meziprodukt 8

meziprodukt 9



Meziprodukt 10

sloučenina 3

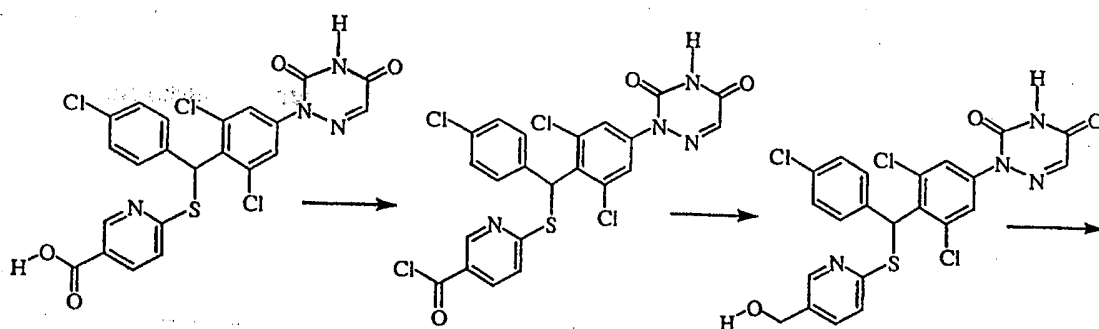
- a) CH_2Cl_2 (20 ml) byl míchán při teplotě místnosti. HCl (plyn) probublával roztokem 15 min. Tento roztok byl přidáván po kapkách do roztoku meziproduktu 4 (0,01 mol) v CH_2Cl_2 (50 ml). HCl sůl se vysrážela. Byl přidán SOCl_2 (0,05 mol) a směs byla míchána a refluxována po 2 hodiny. Byl přidán SOCl_2 (3,6 ml) a reakční směs byl míchána a refluxována po 2 hodiny. Směs byla ochlazená. Sraženina byla odfiltrována. Pevná látka a filtrát byly spojeny, Rozpouštědlo bylo odpařeno. Další CH_2Cl_2 (70 ml) a SOCl_2 (3,6 ml) byly přidány a reakční směs byla míchána a refluxována po 3 hodiny, potom byla ochlazená a získaná

sraženina byla odfiltrována, promyta diisopropyletherem a sušena, byly získány 4 g meziprojektu 8.

- b) Roztok 4-methylamino-1-piperidinkarboxylové kyseliny, 1,1-dimethylethylesteru (0,02244 mol) v CH_3CN (20 ml) byl přidán do roztoku meziprojektu 8 (0,00748 mol) v CH_3CN (60 ml) a získaná reakční směs byla 3 hodiny při 60 °C, potom přes noc při teplotě místnosti. Rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek byl míchán ve vroucím ethylacetátu, potom odfiltrován a odebrán do $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5. Organický roztok byl promyt solankou, sušen, filtrován a rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek byl purifikován HPLC přes silikagel (eluens: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}$ 90/10)/ CH_3OH (0 min) 100/0/0, (34 min) 65/35/0, (40 min) 50/0/50, (43 min) 0/0/100, (46,6-60 min) 100/0/0). Čisté frakce byly spojeny a rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek byl míchán v diisopropyletheru, odfiltrován a sušen, bylo získáno 3,42 g (64 %) meziprojektu 9.
- c) Směs meziprojektu 9 (0,00409 mol) v methanolu (30 ml) a $\text{HCl}/2$ -propanolu (4 ml) byla míchána přes noc při teplotě místnosti. Byl přidán další $\text{HCl}/2$ -propanol (ml) a míchání pokračovalo po 2 hodiny. Reakční směs byla nalita do vody (300 ml) a byl přidán $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90/10 (400 ml). Reakční směs byla neutralizována přidáváním po kapkách nasyceného vodného roztoku NaHCO_3 . Vrstvy byly odděleny. Vodná vrstva byla extrahována $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90/10. Spojené organické vrstvy byly sušeny, filtrovány a rozpouštědlo bylo odpařeno. Byl přidán ethylacetát a směs byla azeotropicky dělena na rotační odparce. Zbytek byl míchán ve vroucím CH_3CN , ochlazen, odfiltrován, promyt diisopropyletherem a sušen, bylo získáno 2,27 g (90%) meziprojektu 10.
- d) Triethylamin (1,42 ml) byl přidán do meziprojektu 10 (0,00304 mol) v dimethylsulfoxidu (100 ml). Směs byla míchána při 60 °C. Potom byla přidána kyselina bromoctová, ethylester (0,00304

mol) a získaný roztok byl ponechán ochladit na teplotu místnosti a byl míchán přes noc. Reakční směs byla nalita do vody (300 ml) a tato směs byla extrahována toluenem. Toluénové vrstvy byla spojeny, sušeny, filtrovány a rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek byl purifikován HPLC přes silikagel (eluens: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ gradient). Dvě skupiny čistých frakcí byly spojeny a jejich rozpouštědlo bylo odpařeno. Požadovaná frakce byla rozpuštěna v ethylacetátu, filtrována přes skládaný papírový filtr a rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek byl míchán v n-hexanu, odfiltrován a sušen, bylo získáno 0,84 g (41%) sloučeniny 3.

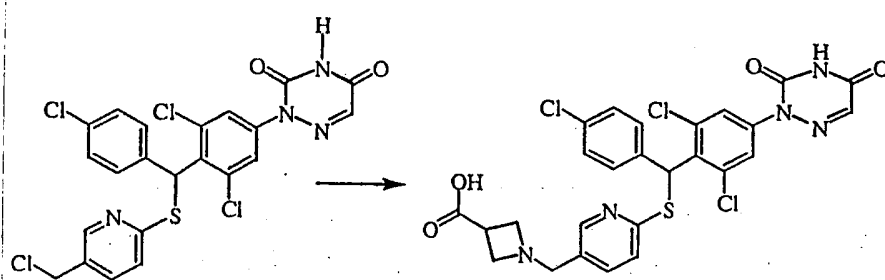
Příklad A4



Meziprodukt 11

meziprodukt 12

meziprodukt 13



Meziprodukt 14

sloučenina 4

a) Směs 2-[3,5-dichlor-4-[(4-chlorfenyl)hydroxymethyl]-fenyl]- -1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dionu (0,05 mol) [CAS 219981-46-1] a 6-merkapto-3-piperidinkarboxylové kyseliny (0,05 mol) byla přidávána po částech po dobu 1 hodiny do methansulfonové kyseliny (100 ml), míchána při teplotě místnosti. Reakce byla

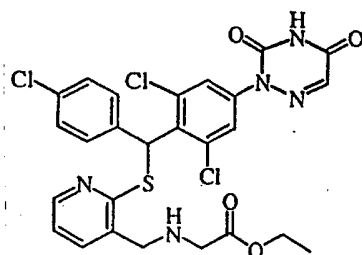
míchána přes noc při teplotě místnosti, potom byla nalita do ledové vody a tato směs byla extrahována ethylacetátem. Organická vrstva byla oddělena, sušena, filtrována a rozpouštědlo bylo odpařeno, bylo získáno 26,8 g meziprojektu 11.

b) Směs meziprojektu 11 (0,05 mol) v SOCl_2 (250 ml) byla míchána a refluxována po 2 hodiny. Rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek byl rozpouštěn v toluenu a rozpouštědlo bylo odpařeno, bylo získáno 27,7 g meziprojektu 12.

c) NaBH_4 (0,33 mol) byl přidáván po částech po dobu 60 minut do směsi meziprojektu 12 (0,05 mol) v 1,4-dioxanu (350 ml), mícháno při teplotě místnosti. Získaná reakční směs byla míchána po 2 hodiny při teplotě místnosti, potom byla ochlazená v ledové lázni. HCl (konc.) byl přidáván po kapkách do okyselení. Byla přidána voda a tato směs byla extrahována CH_2Cl_2 . Oddělená organická vrstva byla sušena, filtrována a rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek byl purifikován přes silikagel na skleněné fritě (eluens: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ od 98/2 do 97/3). Čisté frakce byly spojeny a rozpouštědlo bylo odpařeno, bylo získáno 10,4 g meziprojektu 13.

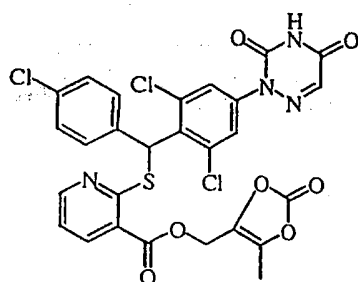
d) Směs SOCl_2 (0,2375 mol) v CH_2Cl_2 (200 ml) byla míchána při teplotě místnosti. Směs meziprojektu 13 (0,0475 mol) v CH_2Cl_2 (50 ml) byla přidávána po kapkách. Reakční směs byla míchána po 2 hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek byl míchán v diisopropyletheru, odfiltrován a sušen, bylo získáno 13,8 g meziprojektu 14.

e) Triethylamin (0,001388 mol) byl přidán do roztoku meziprojektu 14 (0,000347 mol) a 3-azetidinylnkarboxylové kyseliny (0,000381 mol) v CH_3CN (4 ml). Reakční směs byla míchána po 12 hodin při 60 °C. Požadovaná sloučenina byla izolována a purifikována HPLC (eluční gradient: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$). Požadované frakce byly spojeny a rozpouštědlo bylo odpařeno za získání 0,009 g (5 %) sloučeniny 4.

Příklad A5

Sloučenina 5

Směs meziprojektu 5 (0,004 mol), glycinu, ethylester hydrochloridu (0,0044 mol) a triethylaminu (0,016 mol) v CH_3CN (50 ml) byla míchána po 24 hodiny při 50 °C. Rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek byl míchán ve vodě a extrahován CH_2Cl_2 . Oddělená organická vrstva byla sušena, filtrována a rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek byl purifikován mžikovou chromatografií na koloně přes silikagel (eluens: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ od 99,5/0,5 do 98,2). Požadované frakce byly spojeny a rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek byl dále purifikován HPLC (eluens: 0,5 % NH_4OAc v H_2O)/ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_3\text{OH}$ gradient). Čisté frakce byly spojeny a rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek byl sušen, bylo získáno 0,11 g (4,5 %) sloučeniny 5.

Příklad A6

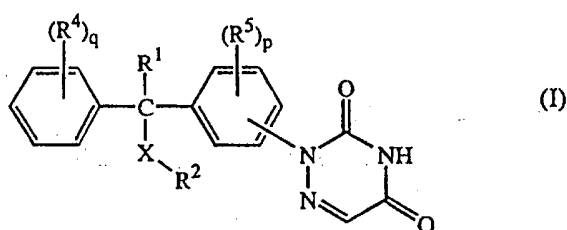
Sloučenina 6

Roztok 4-(bromethyl)-5-methyl-1,3-dioxol-2-onu (0,0062 mol) v N,N-dimethylformamidu (5 ml) byl přidán po kapkách do roztoku meziprojektu 1 (0,00373 mol) a 1H-imidazolu (0,007 mol) v N,N-dimethylformamidu (25 ml). Směs byla míchána při 60 °C přes noc.

Rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek byl odebrán do ethylacetátu, promyt H_2O a nasyceným roztokem NaCl. Organická vrstva byla oddělena, sušena, filtrována a rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně přes silikagel (eluens: hexan/ethylacetát 75/25). Požadované frakce byly spojeny a rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek byl purifikován opět přes silikagel na skleněné fritě (eluens: hexan/ethylacetát 75/25 až 50/50). Čisté frakce byly spojeny a rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek byl míchán v diisopropyletheru. Sraženina byla odfiltrována, promyta diisopropyletherem a sušena za získání 0,595 g (25 %) sloučeniny 6.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina vzorce



její N-oxid, farmaceuticky přijatelná adiční sůl, kvarterní amin nebo jejich stereochemicky isomerní forma, kde:

p znamená celé číslo 0, 1, 2, 3 nebo 4;

q znamená celé číslo 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5;

X znamená O, S, NR^3 nebo přímá vazba; nebo

$-\text{X}-\text{R}^2$ spolu dohromady mohou znamenat kyanoskupinu;

R^1 označuje vodík, hydroxyskupinu, halogen, aminoskupinu, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminoskupinu, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxyskupinu, C_{3-7} cykloalkyl, aryl, aryl C_{1-6} alkyl, amino C_{1-4} alkyl, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkyl nebo mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)amino- C_{1-4} alkylaminoskupinu;

R^2 označuje aryl, Het^1 , C_{3-7} cykloalkyl popřípadě substituovaný s $-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}-\text{R}^{14}$, C_{1-6} alkylem nebo C_{1-6} alkylem substituovaným jedním nebo dvěma substituenty vybranými z hydroxyskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)-aminoskupiny, $-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}-\text{R}^{14}$, C_{1-6} alkyloxyskupiny popřípadě substituované $-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}-\text{R}^{14}$, C_{1-6} alkylsulfonyloxyskupinou, C_{3-7} cykloalkylem popřípadě substituovaným $-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}-\text{R}^{14}$, arylem, aryloxyskupinou, arylthioskupinou, Het^1 , Het^1 oxyskupinou a Het^1 thioskupinou; a jestliže X je O, S nebo NR^3 , potom R^2 může také reprezentovat $-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}-\text{R}^{14}$,

aminothiokarbonyl, C_{1-4} alkylkarbonyl popřípadě substituovaný s $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-4} alkylthiokarbonylem popřípadě substituovaným s $-C(=O)-Z-R^{14}$, arylkarbonylem, arylthiokarbonylem, Het^1 karbonylem nebo Het^1 thiokarbonylem;

R^3 reprezentuje vodík nebo C_{1-4} alkyl;

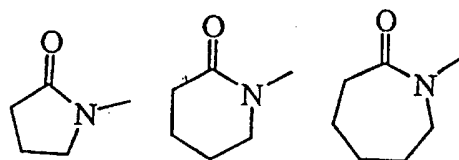
každé R^4 nezávisle znamená $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} alkyl, halogen, polyhalogen C_{1-6} alkyl, hydroxyskupinu, merkaptoskupinu, C_{1-6} alkyloxyskupinu, C_{1-6} alkylthioskupinu, C_{1-6} alkylkarbonyloxyskupinu, aryl, kyanoskupinu, nitroskupinu, Het^3 , R^6 , NR^7R^8 nebo C_{1-4} alkyl substituovaný s $-C(=O)-Z-R^{14}$, Het^3 , R^6 nebo NR^7R^8 ;

každé R^5 nezávisle znamená $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} alkyl, halogen, polyhalogen C_{1-6} alkyl, hydroxyskupinu, merkaptoskupinu, C_{1-6} alkyloxyskupinu, C_{1-6} alkylthioskupinu, C_{1-6} alkylkarbonyloxyskupinu, aryl, kyanoskupinu, nitroskupinu, Het^3 , R^6 , NR^7R^8 nebo C_{1-4} alkyl substituovaný s $-C(=O)-Z-R^{14}$, Het^3 , R^6 nebo NR^7R^8 ;

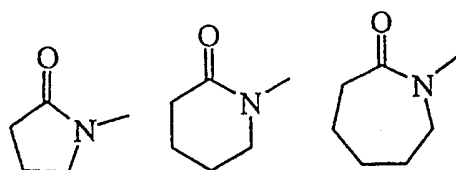
každé R^6 nezávisle znamená C_{1-6} alkylsulfonyl, aminosulfonyl, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminosulfonyl, mono- nebo di(benzyl)aminosulfonyl, polyhalogen C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylsulfinyl, fenyl C_{1-4} alkylsulfonyl, piperazinylsulfonyl, piperidinylsulfonyl, aminopiperidinylsulfonyl, piperidinylaminosulfonyl, N- C_{1-4} alkyl-N-piperidinylaminosulfonyl nebo mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkylsulfonyl;

každý R^7 a každý R^8 jsou nezávisle vybrány z vodíku, C_{1-4} alkylu, hydroxy C_{1-4} alkylu, dihydroxy C_{1-4} alkylu, arylu, aryl C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkylkarbonylu, arylkarbonylu, Het^3 karbonylu, $-C(=O)-Z-R^{14}$, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkylu, arylaminokarbonylu, arylaminothiokarbonylu,

Het³aminokarbonylu, Het³aminothiokarbonylu, C₃₋₇cykloalkylu, pyridinylC₁₋₄alkylu, C₁₋₄alkandiyl-C(=O)-Z-R¹⁴, -Y-C₁₋₄alkandiyl-C(=O)-Z-R¹⁴, Het³ a R⁶; nebo R⁷ a R⁸ dohromady s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, tvoří radikál vzorce



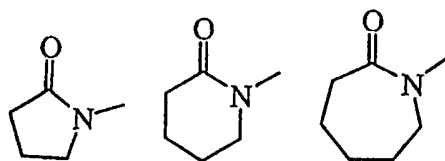
R⁹ a R¹⁰ jsou každý nezávisle vybrány z vodíku, C₁₋₄alkylu, hydroxyC₁₋₄alkylu, dihydroxyC₁₋₄alkylu, fenylu, fenylC₁₋₄alkylu, C₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkylu, C₁₋₄alkylkarbonylu, fenylkarbonylu, Het³karbonylu, -C(=O)-Z-R¹⁴, mono- nebo di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkylu, fenylaminokarbonylu, fenylaminothiokarbonylu, Het³aminokarbonylu, Het³aminothiokarbonylu, C₃₋₇cykloalkylu, pyridinylC₁₋₄alkylu, C₁₋₄alkandiyl-C(=O)-Z-R¹⁴, -Y-C₁₋₄alkandiyl-C(=O)-Z-R¹⁴, Het³ a R⁶; nebo R⁹ a R¹⁰ spolu dohromady s atomem dusíku, na nějž jsou navázány, tvoří radikál vzorce



každé R¹¹ nezávisle je vybráno z hydroxyskupiny, merkaptoskupiny, kyanoskupiny, nitroskupiny, halogenu, -C(=O)-Z-R¹⁴, -Y-C₁₋₄alkandiyl-C(=O)-Z-R¹⁴, trihalogenmethyly, C₁₋₄alkyloxyskupiny popřípadě substituované s -C(=O)-Z-R¹⁴, formylu,

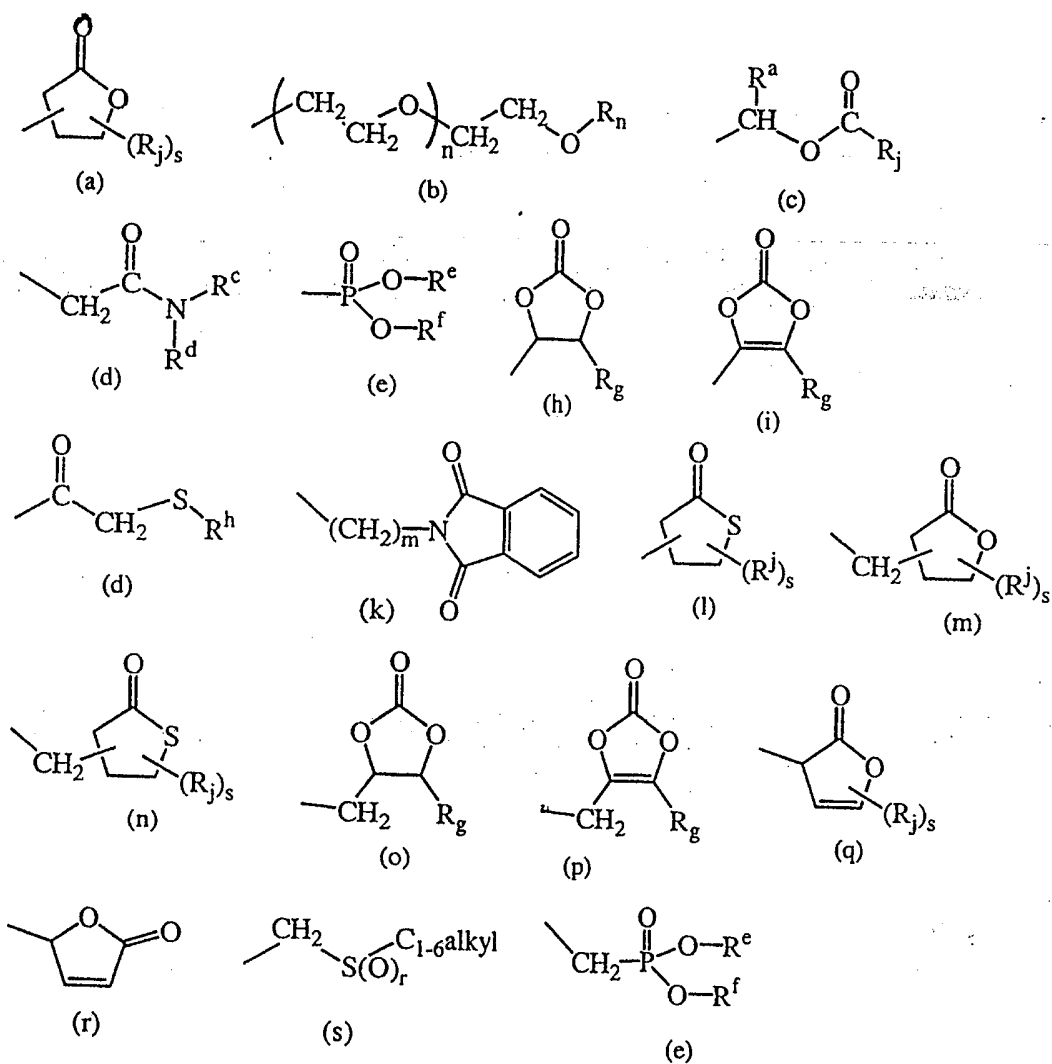
trihaloC₁₋₄alkylsulfonyloxyskupiny, R⁶, NR⁷R⁸, C(=O)NR¹⁵R¹⁶, arylu, aryloxyskupiny, arylkarbonylu, C₃₋₇cykloalkylu popřípadě substituovaného -C(=O)-Z-R¹⁴, C₃₋₇cykloalkylu popřípadě substituovaného -C(=O)-Z-R¹⁴, ftalimid-2-yl, Het³, Het⁴ a C(=O)Het³;

R¹² a R¹³ jsou každý nezávisle vybrány z vodíku, C₁₋₄alkylu, hydroxyC₁₋₄alkylu, dihydroxyC₁₋₄alkylu, fenylu, fenylC₁₋₄alkylu, C₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkylu, C₁₋₄alkylkarbonylu, fenylkarbonylu, -C(=O)-Z-R¹⁴, mono- nebo di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkylu, fenylaminokarbonylu, fenylaminothiokarbonylu, C₃₋₇cykloalkylu, pyridinylC₁₋₄alkylu, C₁₋₄alkandiyl-C(=O)-Z-R¹⁴, -Y-C₁₋₄alkandiyl-C(=O)-Z-R¹⁴, a R⁶; nebo R⁹ a R¹⁰ dohromady s atomem dusíku, na nějž jsou navázány společně tvoří radikál vzorce



každé Z nezávisle reprezentuje O, S, NH, -CH₂-O- nebo CH₂-S- přičemž -CH₂- je navázáno na karbonylovou skupinu; každé R¹⁴ nezávisle označuje vodík, C₁₋₂₀acyl (mající přímý nebo větvený, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový řetězec mající 1 až 20 atomů uhlíku), C₁₋₂₀alkyl, C₃₋₂₀alkenyl popřípadě substituovaný fenylem, C₃₋₂₀alkynyl, C₃₋₇cykloalkyl, polyhalogenC₁₋₂₀alkyl, Het⁵, fenyl nebo C₁₋₂₀alkyl substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými z hydroxyskupiny, NR¹⁷R¹⁸, fenylu, mono- nebo di(C₁₋₄alkyl)-aminoskupiny, kyanoskupiny, Het⁵, C₁₋₄alkyloxykarbonylu, fenylC₁₋₄alkyloxykarbonylu a C₃₋₇cykloalkylu;

nebo R^{14} znamená radikál vzorce



Kde n je 0 až 5; m je 1 až 4; s je nula až 4; r je 0 až 2;

R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , a R^f , jsou každý nezávisle vodík, C_{1-6} alkyl fenyl nebo C_{3-7} cykloalkyl; nebo

R^e a R^f dohromady mohou tvořit $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

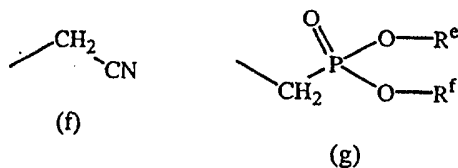
R^g , R^h a R^k jsou každý nezávisle vodík nebo C_{1-4} alkyl; každý R^j nezávisle je C_{1-4} alkyl;

R^i je $-O-R^b$, C_{1-6} alkyl, fenyl nebo C_{3-7} cykloalkyl popřípadě substituovaný s C_{1-4} alkyloxyskupinou;

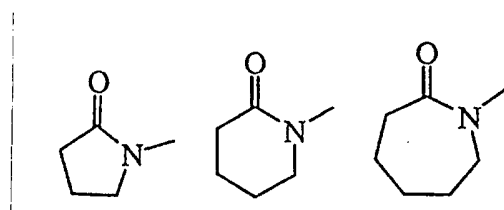
R^n je vodík, C_{1-4} alkyl, fenyl, fenyl C_{1-4} alkyl, nebo C_{3-7} cykloalkyl;

R^m je vodík nebo C_{1-4} alkyloxyskupina, nebo

$-Z-R^{14}$ dohromady tvoří radikál vzorce



R^{15} a R^{16} jsou každý nezávisle vybrány z vodíku, C_{1-4} alkylu, hydroxy C_{1-4} alkylu, dihydroxy C_{1-4} alkylu, arylu, aryl C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkylu, $-C(=O)-Z-R^{14}$, arylkarbonylu, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkylu, arylaminokarbonylu, arylaminothiokarbonylu, aminokarbonylmethyleny, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminokarbonylmethyleny, Het³aminokarbonylu, Het³aminothiokarbonylu, pyridinyl C_{1-4} alkylu, Het³ nebo R^6 ; nebo R^{15} a R^{16} dohromady s atomem dusíku, na nějž jsou navázány, tvoří radikál vzorce



R^{17} a R^{18} jsou každý nezávisle zvoleny z vodíku, C_{1-4} alkylu, hydroxy C_{1-4} alkylu, dihydroxy C_{1-4} alkylu, fenylu, fenyl C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkylkarbonylu, fenylkarbonylu, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkylu, fenylaminokarbonylu, fenylaminothiokarbonylu, C_{3-7} cykloalkylu, pyridinyl C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkandiyl- $C(=O)-Z-C_{1-6}$ alkylu, $-C(=O)-Z-C_{1-6}$ alkylu, $-Y-C_{1-4}$ alkandiyl- $C(=O)-Z-C_{1-6}$ alkylu a R^6 ;

aryl reprezentuje fenyl substituovaný popřípadě jedním nebo dvěma nebo třemi substituenty, každým nezávisle zvoleným z nitroskupiny, azidoskupiny, kyanoskupiny, halogenu, hydroxyskupiny, C_{1-4} alkylu, C_{3-7} cykloalkylu, C_{1-4} alkyloxyskupiny, formylu, polyhalogen C_{1-4} alkylu, NR^9R^{10} , $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-C(=O)-Z-R^{14}$, R^6 , $-O-R^6$, fenylu, Het^3 , a C_{1-4} alkylu substituovaného jedním nebo více substituenty každým nezávisle zvoleným z halogenu, hydroxyskupiny, C_{1-4} alkyloxyskupiny, $-C(=O)-Z-R^{14}$, $-Y-C_{1-4}$ alkandiyl- $-C(=O)-Z-R^{14}$, Het^3 nebo NR^9R^{10} ;

Het^1 reprezentuje heterocyklus vybraný z pyrrolylu, pyrrolinyly, imidazolyly, imidazolinylu, pyrazolyly, pyrazolinylu, triazolyly, tetrazolyly, furanyly, tetrahydrofuranyly, thienylu, thiolanyly, dioxolanyly, oxazolyly, oxazolinylu, isoxazolyly, thiazolyly, thiazolinylu, isothiazolyly, thiadiazolyly, oxadiazolyly, pyridinyly, pyrimidinyly, pyrazinyly, pyranly, pyridazinyly, pyrrolidinyly, piperidinyly, piperazinyly, morfolinyly, thiomorfolinyly, dioxanyly, dithianylu, trithianylu, triazinyly, benzothienylu, isobenzothienylu, benzofuranyly, isobenzofuranyly, benzothiazolyly, benzoxazolyly, benzodioxanyly, indolyly, isoindolyly, indolinyly, purinyly, 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyly, benzimidazolyly, chinolyly, isochinolyly, cinnolinyly, ftalazinyly, chinazolinylu, chinoxalinyly, thiazolopyridinyly, oxazolopyridinyly, imidazo[2,1-b]thiazolyly; přičemž uvedený heterocyklus každý nezávisle může být popřípadě substituován jedním, nebo kde je to možné, dvěma nebo třemi substituenty každým nezávisle vybraným z Het^2 , R^{11} a C_{1-4} alkylu popřípadě substituovanými jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými z Het^2 a R^{11} ;

Het^2 znamená heterocyklus vybraný z pyrrolylu, pyrrolinyly,

imidazolyly, imidazolinylu, pyrazolyly, pyrazolinylu, triazolyly, tetrazolyly, furanyly, tetrahydrofuranyly, thienylu, thiolanyly, dioxolanyly, oxazolyly, oxazolinylu, isoxazolyly, thiazolyly, thiazolinylu, isothiazolyly, thiadiazolyly, oxadiazolyly, pyridinylu, pyrimidinylu, pyrazinylu, pyranylu, pyridazinylu, dioxanyly, dithianylu, trithianylu, triazinylu, benzothienylu, isobenzothienylu, benzofuranyly, isobenzofuranyly, benzothiazolyly, benzoxazolyly, indolyly, isoindolyly, indolinylu, pyrinylu, 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinylu, benzimidazolyly, chinolyly, isochinolyly, cinnolinylu, ftalazinylu, chinazolinylu, chinoxalinyly, thiazolopyridinylu, oxazolopyridinylu a imidazo[2,1-b]thiazolyly; přičemž uvedený heterocyklus každý nezávisle může být popřípadě substituován jedním, nebo kde je to možné, dvěma nebo třemi substituenty každým nezávisle vybraným z R^{11} a C_{1-4} alkylu popřípadě substituovaného jedním nebo dvěma substituenty každým nezávisle zvoleným z R^{11} ;

Het³ reprezentuje monocyklický heterocyklus vybraný z azetidinyly, pyrrolidinyly, piperidinyly, piperazinyly, morfolinyly, thiomorfolinyly a tetrahydropyranyly; kde uvedené monocyklické heterocykly každý nezávisle může být popřípadě substituován s, kde je to možné, jedním, dvěma, třemi nebo čtyřmi substituenty, každým nezávisle zvoleným z hydroxyskupiny, C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkyloxyskupiny, $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-4} alkylkarbonyly, fenyl C_{1-4} alkylu, piperidinyly, $NR^{12}R^{13}$, R^6 a C_{1-4} alkylu substituovaného jedním nebo dvěma substituenty každým nezávisle vybraným z hydroxyskupiny, C_{1-4} alkyloxyskupiny, fenylu, $-Y-C_{1-4}alkandiyly-C(=O)-Z-R^{14}$, $-C(=O)-Z-R^{14}$, R^6 nebo $NR^{12}R^{13}$;

Het⁴ reprezentuje monocyklický heterocyklus vybraný z pyrrolyly, imidazolyly, pyrazolyly, triazolyly, tetrazolyly, furanyly, thienylu, oxazolyly, isoxazolyly, thiazolyly, isothiazolyly,

thiadiazolyly, oxadiazolyly, pyridinyly, pyrimidinyly,
pyrazinyly, pyranily, pyridazinyly a triazinyly;

Het⁵ reprezentuje heterocyklus vybraný z pyrrolyly, pyrrolinyly, imidazolyly, imidazolinily, pyrazolyly, pyrazolinily, triazolyly, tetrazolyly, furanyly, tetrahydrofuranily, thienily, thiolanyly, dioxolanyly, oxazolyly, oxazolinily, isoxazolyly, thiazolyly, thiazolinily, isothiazolyly, thiadiazolyly, oxadiazolyly, pyridinyly, pyrimidinyly, pyrazinyly, pyranily, pyridazinyly, pyrrolidinyly, piperidinyly, piperazinyly, morfolinyly, thiomorfolinyly, tetrahydropyranily, dioxanyly, dithianily, trithianily, triazinyly, benzothienily, isobenzothienily, benzofuranily, isobenzofuranily, benzothiazolyly, benzoxazolyly, benzodioxanyly, indolyly, isoindolyly, indolinily, purinyly, 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyly, benzimidazolyly, chinolyly, isochinolyly, cinnolinily, ftalazinyly, chinazolinily, chinoxalinyly, thiazolopyridinyly, oxazolopyridinyly a imidazo[2,1-b]thiazolyly; přičemž uvedený heterocyklus každý nezávisle může být popřípadě substituován jedním, nebo kde je to možné, dvěma nebo třemi substituenty každým nezávisle vybraným z hydroxyskupiny, C₁₋₄alkyly, C₁₋₄alkyloxyskupiny, C₁₋₄alkylkarbonyly, NR¹⁷R¹⁸, C(=O)-Z-C₁₋₆alkyly, R⁶, sulfonamidoskupiny a C₁₋₄alkyly substituovaného jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými z hydroxyskupiny, C₁₋₄alkyloxyskupiny, fenily, C(=O)-Z-C₁₋₆alkyly, Y-C₁₋₆alkandiyl-C(=O)-Z-C₁₋₆alkyly, R⁶ a NR¹⁷R¹⁸;

ale s tou podmínkou, že

- R² je jiný než aminokarbonyl, C₁₋₆alkyloxykarbonylC₁₋₆alkyl;
a
- R¹¹ je jiný než karboxyl, C₁₋₄alkyloxykarbonyl,
aminokarbonyl, C₁₋₄alkylaminokarbonyl, hydroxyC₁₋₄alkyl-

aminokarbonyl, C_{1-4} alkylakarbonylaminokarbonyl, C_{3-7} cykloalkylaminokarbonyl; a

- R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{12} , R^{13} , R^{15} a R^{16} jsou jiné než C_{1-4} alkylkarbonyloxy C_{1-4} alkylkarbonyl, hydroxy C_{1-4} alkylkarbonyl; a
- Het^3 je jiné než monocyklický heterocyklus substituovaný karboxylem nebo C_{1-4} alkyloxykarbonylem; a
- sloučeniny vzorce (I) obsahují alespoň jednu $-C(=O)-Z-R^{14}$ část.

2. Sloučeniny podle nároku 1, kde

R^2 znamená aryl, Het^1 , C_{3-7} cykloalkyl popřípadě substituovaný s $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} alkylem nebo C_{1-6} alkylem substituovaným s jedním nebo dvěma substituenty vybranými z hydroxyskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminoskupiny, $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} alkyloxyskupiny popřípadě substituované s $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} alkylsulfonyloxyskupiny, C_{3-7} cykloalkylu popřípadě substituovaného s $-C(=O)-Z-R^{14}$, arylem, aryloxyskupinou, Het^1 , Het^1 oxyskupinou, a Het^1 thioskupinou; a jestliže X je O, S nebo NR^3 , potom R^2 může také znamenat $-C(=O)-Z-R^{14}$, aminokarbonyl, C_{1-4} alkylkarbonyl popřípadě substituovaný s $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-4} alkylthiokarbonyl popřípadě substituovaný s $-C(=O)-Z-R^{14}$, arylkarbonyl, arylthiokarbonyl;

každé R^6 nezávisle znamená C_{1-6} alkylsulfonyl, aminosulfonyl, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminosulfonyl, mono- nebo di(benzyl)aminosulfonyl, polyhalogen C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylsulfinyl, fenyl C_{1-4} alkylsulfonyl, piperazinylsulfonyl, aminopiperidinylsulfonyl, piperidinylaminosulfonyl, N- C_{1-4} alkyl-N-piperidinylaminosulfonyl;

každý R^7 a každý R^8 jsou nezávisle vybrány z vodíku, C_{1-4} alkylu, hydroxy C_{1-4} alkylu, dihydroxy C_{1-4} alkylu, arylu, aryl C_{1-4} alkylu,

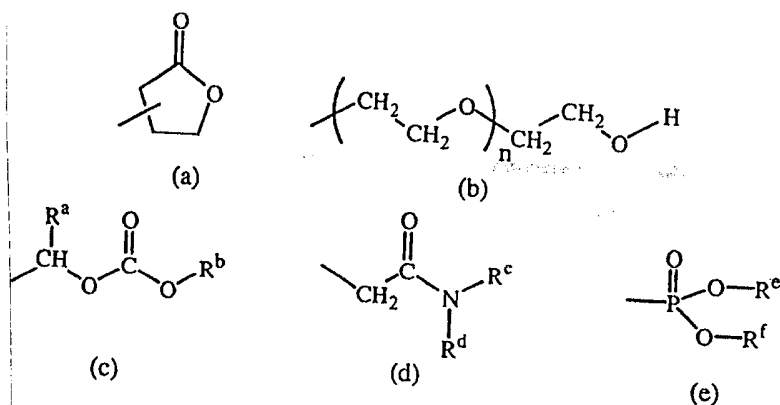
C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkylkarbonylu, arylkarbonylu, $-C(=O)-Z-R^{14}$, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkylu, arylaminokarbonylu, arylaminothiokarbonylu, Het³aminokarbonylu, Het³aminothiokarbonylu, C_{3-7} cykloalkylu, pyridinyl C_{1-4} alkylu, Het³ a R^6 ;

R^9 a R^{10} jsou každý nezávisle vybrány z vodíku, C_{1-4} alkylu, hydroxy C_{1-4} alkylu, dihydroxy C_{1-4} alkylu, fenylu, fenyl C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkylkarbonylu, fenylkarbonylu, $-C(=O)-Z-R^{14}$, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkylu, fenylaminokarbonylu, fenylaminothiokarbonylu, Het³aminokarbonylu, Het³aminothiokarbonylu, C_{3-7} cykloalkylu, pyridinyl C_{1-4} alkylu, Het³ a R^6 ;

každé R^{11} nezávisle je vybráno z hydroxyskupiny, merkaptoskupiny, kyanoskupiny, nitroskupiny, halogenu, $-C(=O)-Z-R^{14}$, trihalogenmethyly, C_{1-4} alkyloxyskupiny popřípadě substituované s $-C(=O)-Z-R^{14}$, formylu, trihalo C_{1-4} alkylsulfonyloxyskupiny, R^6 , NR^7R^8 , $C(=O)NR^{15}R^{16}$, arylu, aryloxyskupiny, arylkarbonylu, C_{3-7} cykloalkylu popřípadě substituovaného $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{3-7} cykloalkylu popřípadě substituovaného $-C(=O)-Z-R^{14}$, ftalimid-2-yl, Het³, Het⁴ a $C(=O)Het^3$;

R^{12} a R^{13} jsou každý nezávisle vybrány z vodíku, C_{1-4} alkylu, hydroxy C_{1-4} alkylu, dihydroxy C_{1-4} alkylu, fenylu, fenyl C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkylkarbonylu, fenylkarbonylu, $-C(=O)-Z-R^{14}$, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkylu, fenylaminokarbonylu, fenylaminothiokarbonylu, C_{3-7} cykloalkylu, pyridinyl C_{1-4} alkylu a R^6 ;

každé R^{14} nezávisle označuje vodík, C_{1-20} acyl (mající přímý nebo větvený, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový řetězec mající 1 až 20 atomů uhlíku), C_{1-20} alkyl, C_{3-7} cykloalkyl, polyhalogen- C_{1-20} alkyl; nebo R^{14} znamená radikál vzorce



R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , a R^f , jsou každý nezávisle vodík, C_{1-6} alkyl nebo C_{3-7} cykloalkyl; nebo
 R^e a R^f dohromady mohou tvořit $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

R^{15} a R^{16} jsou každý nezávisle vybrány z dihydroxy C_{1-4} alkylu, arylu, aryl C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkylu, $-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}-\text{R}^{14}$, arylkarbonylu, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkylu, arylaminokarbonylu, arylaminothiokarbonylu, Het³aminokarbonylu, Het³aminothiokarbonylu, pyridinyl- C_{1-4} alkylu, Het³ nebo R^6 ;

aryl reprezentuje fenyl substituovaný popřípadě jedním nebo dvěma nebo třemi substituenty, každým nezávisle zvoleným z nitroskupiny, azidoskupiny, kyanoskupiny, halogenu, hydroxyskupiny, C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkyloxyskupiny, polyhalogen- C_{1-4} alkylu, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}-\text{R}^{14}$, R^6 , fenylu, Het³, a C_{1-4} alkylu substituovaného $-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}-\text{R}^{14}$ nebo NR^9R^{10} ;

Het¹ reprezentuje heterocyklus vybraný z pyrrolylu, pyrroliny, imidazoly, imidazolinu, pyrazoly, pyrazolinu, triazoly, tetrazoly, furany, tetrahydrofurany, thieny, thiolany, dioxolany, oxazoly, oxazolinu, isoxazoly, thiazoly,

thiazolinyly, isothiazolyly, thiadiazolyly, oxadiazolyly, pyridinyly, pyrimidinyly, pyrazinyly, pyranily, pyridazinyly, pyrrolidinyly, piperidinyly, piperazinyly, morfolinyly, thiomorfolinyly, dioxanyly, dithianyly, trithianyly, triazinyly, benzothienily, isobenzothienily, benzofuranyly, isobenzofuranyly, benzothiazolyly, benzoxazolyly, indolyly, isoindolyly, indolinyly, purinyly, 1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidinyly, benzimidazolyly, chinolyly, isochinolyly, cinnolinyly, ftalazinyly, chinazolinyly, chinoxalinyly, thiazolopyridinyly, oxazolopyridinyly, imidazo[2,1-b]thiazolyly; přičemž uvedený heterocyklus každý nezávisle může být popřípadě substituován jedním, nebo kde je to možné, dvěma nebo třemi substituenty každým nezávisle vybraným z Het^2 , R^{11} a C_{1-4} alkyly popřípadě substituovaným s Het^2 a R^{11} ;

Het^2 znamená heterocyklus vybraný z pyrrolyly, pyrrolinyly, imidazolyly, imidazolinyly, pyrazolyly, pyrazolinyly, triazolyly, tetrazolyly, furanyly, tetrahydrofuranyly, thienily, thiolanyly, dioxolanyly, oxazolyly, oxazolinyly, isoxazolyly, thiazolyly, thiazolinyly, isothiazolyly, thiadiazolyly, oxadiazolyly, pyridinyly, pyrimidinyly, pyrazinyly, pyranily, pyridazinyly, dioxanyly, dithianyly, trithianyly, triazinyly; přičemž uvedený heterocyklus každý nezávisle může být popřípadě substituován jedním, nebo kde je to možné, dvěma nebo třemi substituenty každým nezávisle vybraným z R^{11} a C_{1-4} alkyly popřípadě substituovaného s R^{11} ;

Het^3 reprezentuje monocyklický heterocyklus vybraný z pyrrolidinyly, piperidinyly, piperazinyly, morfolinyly, thiomorfolinyly; přičemž uvedený monocyklický heterocyklus každý nezávisle může být popřípadě substituován s, kde je to možné, jedním, dvěma substituenty, každým nezávisle zvoleným z C_{1-4} alkyly, C_{1-4} alkyloxyskupiny, $-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}-\text{R}^{14}$, C_{1-4} alkyl-

karbonylu, fenylC₁₋₄alkylu, piperidinyly, NR¹²R¹³, R⁶ a C₁₋₄alkylu substituovaného s -C(=O)-Z-R¹⁴, R⁶ nebo NR¹²R¹³.

3. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2, kde 6-azauracilová část je v para pozici vzhledem k centrálnímu atomu uhlíku.

4. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 3, kde platí následující omezení:

- p je 0, 1 nebo 2;
- X je S, NR³, nebo přímá vazba; zejména NH nebo přímá vazba;
- každé R⁵ nezávisle je halogen, polyhalogenoC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxyskupina nebo aryl, přednostně chlor nebo trifluormethyl, výhodněji chloro;
- alespoň jedna -C(=O)-Z-R¹⁴ část obsažená ve sloučenině vzorce (I) je nesena R²;
- R² je Het¹ nebo C₁₋₆alkyl substituovaný jedním nebo dvěma substituenty vybranými z hydroxyskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, mono- nebo di(C₁₋₄alkyl)-aminoskupiny, C(=O)-Z-R¹⁴C₁₋₆alkyloxyskupiny popřípadě substituované s C(=O)-Z-R¹⁴, C₁₋₆alkylsulfonyloxy-skupiny, C₃₋₇cykloalkylu popřípadě substituovaného s C(=O)-Z-R¹⁴, arylem, aryloxyskupinou, arylthioskupinou, Het¹, Het¹oxyskupinou a Het¹thioskupinou; a jestliže X je O, S nebo NR³, potom R² může také reprezentovat aminothiokarbonyl, C₁₋₄alkylkarbonyl popřípadě substituovaný s C(=O)-Z-R¹⁴, C_{1,4}alkylthiokarbonyl popřípadě substituovaný s C(=O)-Z-R¹⁴, arylkarbonyl, arylthiokarbonyl, Het¹karbonyl nebo Het¹thiokarbonyl; zejména R² je Het¹ nebo v případě, že X je NH, R² může také být aminothiokarbonyl nebo Het¹karbonyl;
- R¹ je vodík nebo methyl; přednostně methyl;
- R⁶ je C₁₋₆alkylsulfonyl nebo aminosulfonyl;

- R^7 a R^8 jsou každý nezávisle vodík, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl,
- R^9 a R^{10} jsou každý nezávisle vodík, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylkarbonyl, aminokarbonyl, Het^3 karbonyl, Het^3 nebo R^6 ;
- R^{11} je kyanoskupina, nitroskupina, halogen, C_{1-4} alkyloxyskupina, formyl, NR^7R^8 , $C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)-Z-R^{14}$, aryl, arylkarbonyl, Het^3 , Het^4 nebo $C(=O)Het^3$; výhodněji R^{11} je fenyl, $-C(=O)-O-R^{14}$, $-C(=O)-S-R^{14}$ nebo $-C(=O)-NH-R^{14}$;
- R^{14} je dihydrofuranyl, C_{5-20} alkyl, C_{3-20} alkenyl, polyhalogen C_{1-6} alkyl, Het^5 nebo C_{1-20} alkyl substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými z fenylu, C_{1-4} alkylaminoskupiny, kyanoskupiny, Het^1 , hydroxyskupiny a C_{3-7} cykloalkylu;
- R^{17} a R^{18} jsou každý nezávisle vodík nebo fenyl;
- aryl je fenyl popřípadě substituovaný jedním, dvěma nebo třemi substituenty, každým nezávisle zvoleným z nitroskupiny, kyanoskupiny, halogenu, hydroxyskupiny, C_{1-4} alkylu, C_{3-7} cykloalkylu, C_{1-4} alkyloxyskupiny, formylu, polyhalogen C_{1-4} alkylu, NR^9R^{10} , $C(=O)NR^9R^{10}$, $C(=O)-O-R^{14}$, $-O-R^6$, fenylu, $C(=O)Het^3$ a C_{1-4} alkylu substituovaného jedním nebo více substituenty, každým nezávisle zvoleným z halogenu, hydroxyskupiny, C_{1-4} alkyloxyskupiny, $C(=O)-Z-R^{14}$, Het^3 nebo NR^9R^{10} ;
- Het^1 je monocyklický heterocyklus vybraný z pyrrolylu, imidazolylu, pyrazolylu, triazolylu, tetrazolylu, furanylu, thienylu, oxazolylu, isoxazolylu, thiazolylu, isothiazolylu, thiadiazolylu, oxadiazolylu, pyridinylu, pyrimidinylu, pyrazinalu, pyranu, pyridazinylu a triazinylu, zvláště imidazolylu, oxadiazolylu, thiazolylu, pyrimidinylu nebo pyridinylu, přičemž uvedený monocyklický heterocyklus každý nezávisle může být popřípadě substituován jedním, nebo, kde je to možné, dvěma nebo třemi substituenty

každým nezávisle vybraným z Het^2 , R^{11} a C_{1-4} alkylu popřípadě substituovaného s Het^2 nebo R^{11} ; přednostně je Het^1 imidazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl nebo pyridinyl, každý nezávisle a popřípadě substituován jedním, nebo kde je to možné dvěma nebo třemi substituenty, každým nezávisle zvoleným z Het^2 , R^{11} a C_{1-4} alkylu popřípadě substituovaného s Het^2 nebo R^{11} ;

- Het^2 je aromatický heterocyklus, zejména furanyl, thienyl, pyridinyl nebo benzothieryl, přičemž uvedené aromatické heterocykly každý nezávisle mohou být popřípadě substituovány jedním, nebo kde je to možné, dvěma nebo třemi substituenty, každým nezávisle vybraným z R^{11} a C_{1-4} alkylu;
- Het^3 je azetidiny, piperidiny, piperaziny, morfoliny a tetrahydropyrany, každý nezávisle a popřípadě substituovaný s, kde je to možné, jedním, dvěma, třemi nebo čtyřmi substituenty, každým nezávisle zvoleným z hydroxyskupiny, C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkylkarbonylu, piperidiny a C_{1-4} alkylu substituovaného jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými z hydroxyskupiny, C_{1-4} alkyloxyskupiny a fenylu;
- Het^4 je thienyl;
- Het^5 je piperidiny nebo piperaziny popřípadě substituovaný s C_{1-4} alkylem nebo sulfonamidoskupinou.

5. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 4, kde R^2 reprezentuje aryl, Het^1 , C_{3-7} cykloalkyl popřípadě substituovaný s $-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}-\text{R}^{14}$ nebo C_{1-6} alkyl substituovaný jedním nebo dvěma substituenty vybranými z hydroxyskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminoskupiny, C_{1-6} alkylsulfonyloxyskupiny, C_{1-6} alkyloxykarbonylu, C_{3-7} cykloalkylu, arylu, aryloxyskupiny, arylthioskupiny, Het^1 , Het^1 thio; a jestliže X je O, S nebo NR^3 , potom R^2 může také znamenat $-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}-\text{R}^{14}$,

aminothiokarbonyl, C_{1-4} alkylkarbonyl, C_{1-4} alkylthiokarbonyl, arylkarbonyl nebo arylthiokarbonyl; přičemž každý z výše uvedených heterocyklů a každý nezávisle může být popřípadě substituován jedním, nebo kde je to možné dvěma nebo třemi substituenty každým nezávisle zvoleným z Het^2 , R^{11} a C_{1-4} alkylu popřípadě substituovaného Het^2 nebo R^{11} .

6. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 5, kde R^2 je oxadiazolyl, thiazolyl, pyrimidinyl nebo pyridinyl; každý nezávisle může být popřípadě substituován jedním, nebo kde je to možné dvěma nebo třemi substituenty každým nezávisle zvoleným z Het^2 , R^{11} a C_{1-4} alkylu popřípadě substituovaného Het^2 nebo R^{11} .

7. Farmaceutický prostředek *vyznačující se tím, že obsahuje* farmaceuticky přijatelný nosič a jako účinnou složku terapeuticky účinné množství sloučeniny definované v nárocích 1 nebo 6.

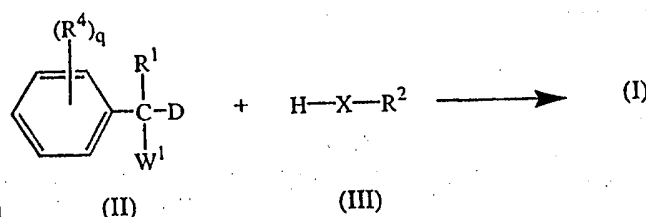
8. Způsob přípravy prostředku podle nároku 7 *vyznačující se tím, že se* farmaceuticky přijatelný nosič dokonale promísí s terapeuticky účinným množstvím sloučeniny podle nároků 1 nebo 6.

9. Sloučenina podle nároků 1 nebo 6 pro použití jako léčivo.

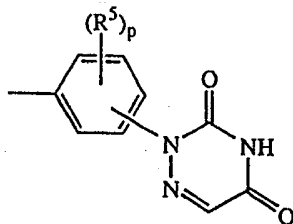
10. Použití sloučeniny podle nároků 1 nebo 6 pro výrobu léčiva pro léčení bronchiálního astma.

11. Způsob přípravy sloučeniny podle nároku 1 *vyznačující se*

- a) reakcí meziprojektu vzorce (II), kde W^1 je vhodná odstupující skupina, s příslušným reagens vzorce (III) popřípadě v reakčně inertním rozpouštědle a za přítomnosti báze;

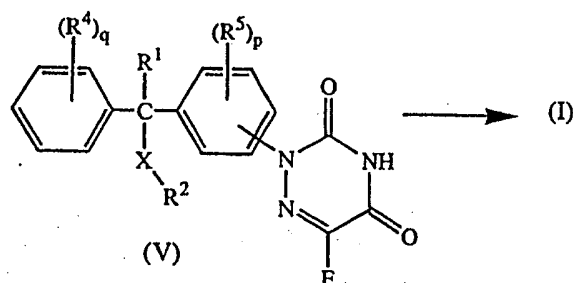


kde R^1 , R^2 , R^4 , X a q jsou definovány v nároku 1, a D reprezentuje



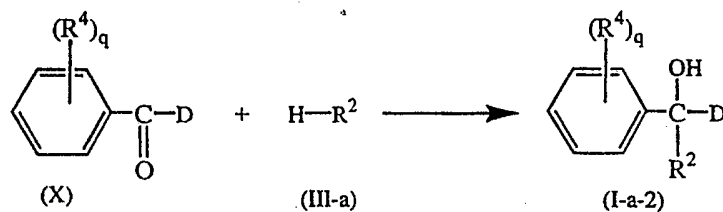
kde R^5 a p jsou definovány v nároku 1;

b) eliminací skupiny E z triazindionu vzorce (V)



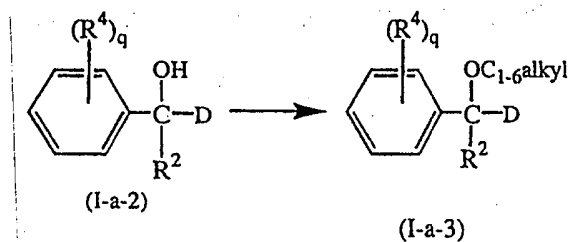
kde R^1 , R^2 , R^4 , R^5 a q jsou definovány v nároku 1;

c) reakcí ketonu vzorce (X) s meziproduktem vzorce (III-a) za přítomnosti báze a v reakčně inertním rozpouštědle; takto se získá sloučenina vzorce (I-a-2);



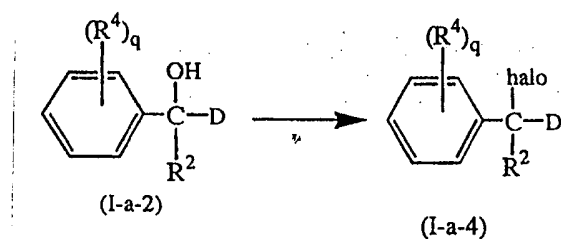
kde R^2 , R^4 a q jsou jak je definováno v nároku 1 a D je definováno jako v nároku 7a);

d) konvertováním sloučeniny vzorce (I-a-2) na sloučeninu vzorce (I-a-3) použitím ze stavu techniky známých transformačních reakcí,



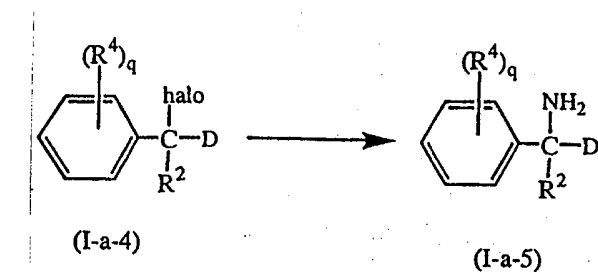
kde R^2 , R^4 a q jsou jak je definováno v nároku 1 a D je definováno jako v nároku 7a);

e) konvertováním sloučeniny vzorce (I-a-2) na sloučeninu vzorce (I-a-4) použitím ze stavu techniky známých transformačních reakcí,



kde R^2 , R^4 a q jsou definovány jako v nároku 1 a D je definováno jako v nároku 7a);

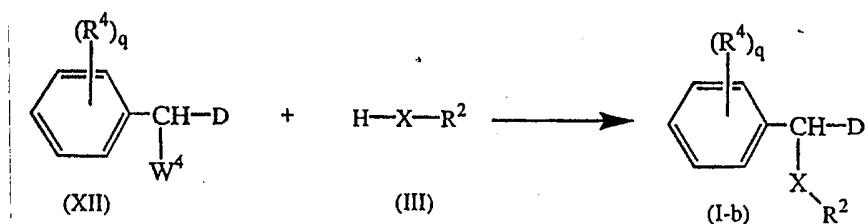
f) konvertováním sloučeniny vzorce (I-a-4) na sloučeninu vzorce (I-a-5) použitím ze stavu techniky známých transformačních reakcí,



kde R^2 , R^4 a q jsou definovány jako v nároku 1 a D je definován jako v nároku 7a);

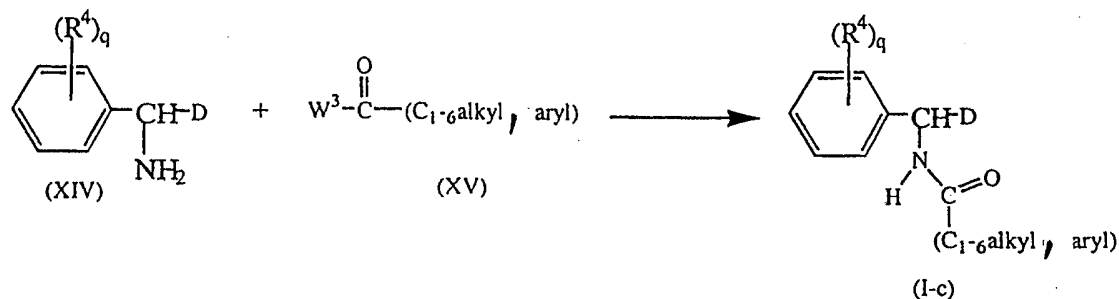
g) reakcí meziproductu vzorce (XII) popřípadě za přítomnosti vhodné

báze; takto za získání sloučenin vzorce (I-b);



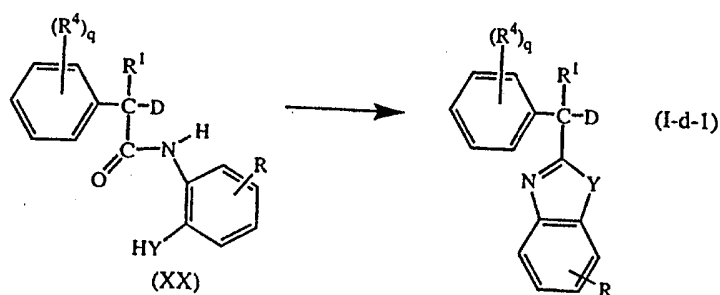
kde R^2 , R^4 , X a q jsou definovány jako v nároku 1 a D je definováno jako v nároku 7a);

h) reakcí meziprojektu vzorce (XIV) s meziprojektu vzorce (XV), kde W^3 je vhodná odstupující skupina, za přítomnosti vhodné báze a popřípadě za přítomnosti reakčně inertního rozpouštědla; takto za získání sloučeniny vzorce (I-c);



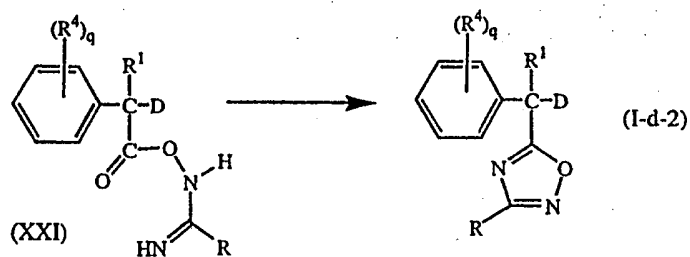
kde R^4 a q jsou jako jsou definovány v nároku 1 a D je definován jako v nároku 7a);

i) cyklizací meziprojektu vzorce (XX), kde Y je O , S nebo NR^3 , na sloučeninu vzorce (I-d-1), za přítomnosti vhodného rozpouštědla při zvýšené teplotě;



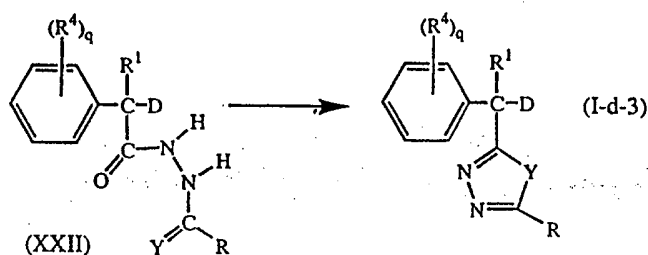
kde R , R^1 , R^4 a q jsou jak je definováno v nároku 1 a D je definováno jako v nároku 7a);

j) cyklizací meziproductu vzorce (XXI) na sloučeninu vzorce (I-d-2) v reakčně inertním rozpouštědle při zvýšené teplotě,



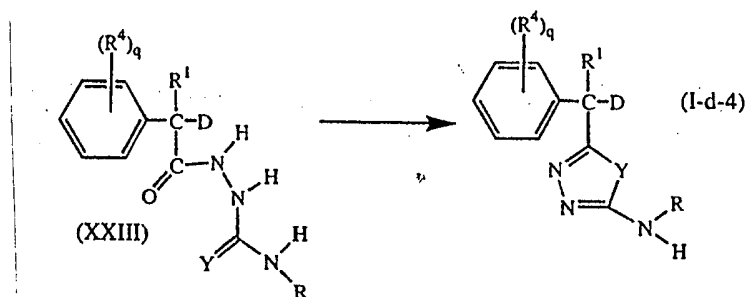
kde R , R^1 , R^4 a q jsou jak je definováno v nároku 1 a D je definováno jako v nároku 7a);

k) cyklizací meziproductu vzorce (XXII), kde Y je O, S nebo NR^3 , na sloučeninu vzorce (I-d-3), ve vhodném rozpouštědle,



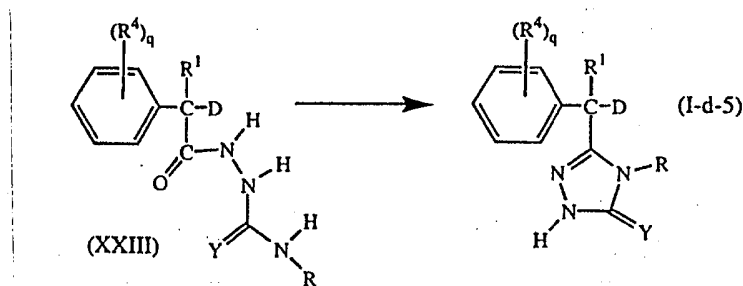
kde R , R^1 , R^4 a q jsou jak je definováno v nároku 1 a D je definováno jako v nároku 7a);

l) cyklizací meziprojektu vzorce (XXIII), kde Y je O , S nebo NR^3 , na sloučeninu vzorce (I-d-4), v reakčně inertním rozpouštědle a za přítomnosti kyseliny,



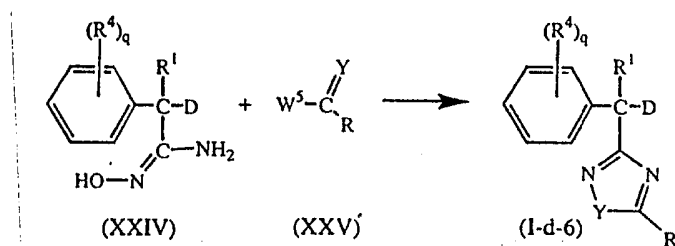
kde R , R^1 , R^4 a q jsou jak je definováno v nároku 1 a D je definováno jako v nároku 7a);

m) cyklizací meziprojektu vzorce (XXIII), kde Y je O , S nebo NR^3 , na sloučeninu vzorce (I-d-5), v reakčně inertním rozpouštědle a za přítomnosti kyseliny,



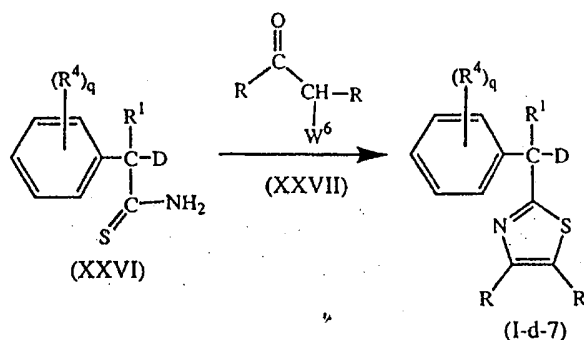
kde R , R^1 , R^4 a q jsou jak je definováno v nároku 1 a D je definováno jako v nároku 7a);

n) reakcí meziproduktu vzorce (XXIV) s meziproduktem vzorce (XXV), kde Y je O, S, nebo NR^3 , a W^5 je vhodná odstupující skupina; takto za vytvoření sloučeniny vzorce (I-d-6) v reakčně inertním rozpouštědle a za přítomnosti báze,



kde R, R^1 , R^4 a q jsou jak je definováno v nároku 1 a D je definováno jako v nároku 7a);

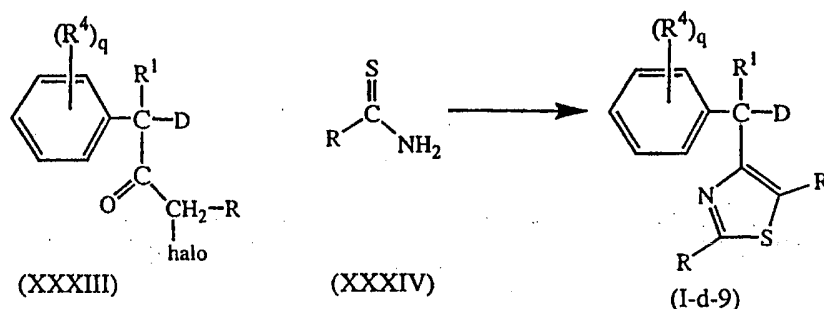
o) reakcí meziproduktu vzorce (XXVI) s meziproduktem vzorce (XXVII), kde W^6 je vhodná odstupující skupina; takto za vytvoření sloučeniny vzorce (I-d-7), v reakčně inertním rozpouštědle a za přítomnosti kyseliny;



kde R, R^1 , R^4 a q jsou jak je definováno v nároku 1 a D je definováno jako v nároku 7a);

p) reakcí meziproduktu vzorce (XXXIII) s thioamidem vzorce

(XXXIV); takto za vytvoření sloučeniny vzorce (I-d-9) v reakčně inertním rozpouštědle při zvýšené teplotě;



kde R , R^1 , R^4 a q jsou jak je definováno v nároku 1 a D je definováno jako v nároku 7a);

a, pokud je to vhodné, konvertováním sloučenin vzorce (I) navzájem následujícími ze stavu techniky známými transformacemi, a dále, pokud je to vhodné, konvertováním sloučenin vzorce (I) na terapeuticky účinnou netoxickou kyselou adiční sůl zpracováním s kyselinou, nebo na terapeuticky účinnou netoxickou bázičnou adiční sůl zpracováním s bází, nebo naopak, konvertováním kyselé formy adiční soli na volnou bázi zpracováním s alkálií, nebo konvertováním bázičké adiční soli na volnou kyselinu zpracováním s kyselinou; a také, pokud je to vhodné, přípravou stereochemicky isomerních forem nebo jejich N-oxidů.

12. Způsob značení receptoru vyznačující se tím, že zahrnuje kroky

- a) radioaktivní značení sloučeniny jak je definována v nároku 1;
- b) podávání uvedené radioaktivně značené sloučeniny biologickému materiálu
- c) detekci emisí z radioaktivně značené sloučeniny.

13. Způsob zobrazování orgánu vyznačující se podáváním postačujícího množství radioaktivně značené sloučeniny vzorce (I) v příslušném prostředku a detekováním emisí z radioaktivně značené sloučeniny.