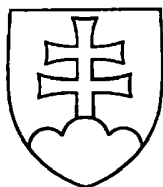


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **16. 12. 1999**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **98204336.6**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **18. 12. 1998**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **EP**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 4. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **4/2002**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP99/10169**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO00/37451**

(11), (21) Číslo dokumentu:

815-2001

(13) Druh dokumentu: **A3**

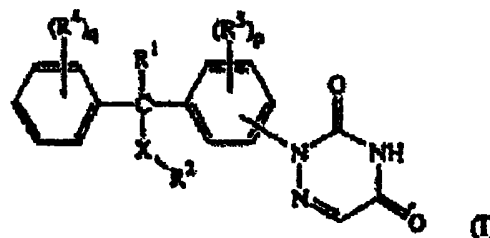
(51) Int. Cl.⁷ :

**C07D253/06,
A61K 31/53,
A61P 11/06,
C07D405/14,
C07D401/12,
C07D401/14**

- (71) Prihlasovateľ: **Janssen Pharmaceutica N. V., Beerse, BE;**
(72) Pôvodca: **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) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov **Deriváty 6-azauracilu inhibujúce IL-6**

- (57) Anotácia:
Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ich N-oxidy, farmaceuticky prijateľné adičné soli, kvartérne amíny a stereochemicky izomérmé formy; spôsob ich prípravy; farmaceutické prostriedky, ktoré ich obsahujú a ich použitie.



01-1808-01-Če

PV 2001-2062

Deriváty 6-azauracilu inhibujúce IL-6

Oblasť techniky:

Predložený vynález sa týka nových derivátov 6-azauracilu inhibujúcich IL-6, vhodných pre liečenie eozinofil-dependentných zápalových ochorení; spôsobov ich prípravy a prostriedkov, ktoré ich obsahujú. Ďalej sa týka ich použitia ako liečiva.

Doterajší stav techniky:

Eozinofilný prítok, vedúci k následnému poškodeniu tkaniva, je dôležitou patogénnou udalosťou v bronchiálnej astme a alergických ochoreniach. Cytokín interleukín-5 (IL-5), produkovaný najmä T lymfocytmi ako glykoproteín, indukuje diferenciáciu eozinofilov v kostnej dreni a pripravuje eozinofily pre aktiváciu v periférnej krvi a zaisťuje ich prežitie v tkanive. Ako taký IL-5 hrá kritickú rolu v procese eozinofilných zápalov, tzn. zápalov spôsobených eozinofilmi. Teda možnosť, že inhibítory IL-5 produkcie budú redukovať produkciu, aktiváciu a/alebo prežitie eozinofilov, poskytuje terapeutické riešenie pre liečbu bronchiálnej astmy a alergických chorôb, ako sú atopická dermatitída, alergická rinitída, alergický zápal spojiviek a tiež ďalších eozinofil-dependentných zápalových ochorení.

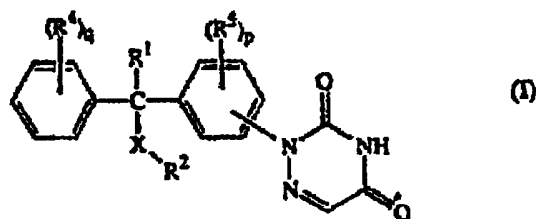
Steroidy, ktoré silne inhibujú IL-5 produkciu in vitro, sú dlho používané ako jediné liečiva, ktoré významne ovplyvňujú bronchiálnu astmu a atopickú dermatitídu, ale spôsobujú rôzne závažné nepriaznivé reakcie, ako je diabetes, hypertenziu a katarakty. Preto by bolo vhodné nájsť nesteroidné zlúčeniny majúce schopnosť inhibovať produkciu IL-5 v ľudských T-bunkách a ktoré by malo malé alebo žiadne negatívne účinky.

Patent US 4 631 278 popisuje α -aryl-4-(4,5-dihydro-3,5-dioxo-1,2,4-triazín-2(3H(-yl)-benzénacetonitily a US 4 767 760 popisuje 2-(substituovaný fenyl)-1,2,4-triazín-3,5(2H,4H)-dióny, všetky majúce anti-protozoálnu aktivitu, zvlášť anti-kokcidiálnu aktivitu. Dokument EP 831 088 popisuje 1,2,4-triazín-3,5-dióny ako anti-kokcidiálne činidlá.

Podstata vynálezu:

Predložený vynález poskytuje zlúčeniny, ktoré neboli nikdy predtým popísané a ktoré vykazujú význačnú farmakologickú aktivitu ako inhibítory produkcie IL-5.

Predložený vynález sa týka zlúčenín vzorca



ich N-oxidov, farmaceuticky prijateľných adičných solí, kvartérnych amínov a ich stereochemicky izomérnych foriem, kde:

- p znamená celé číslo 0, 1, 2, 3 alebo 4;
- q znamená celé číslo 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5;
- X znamená O, S, NR³ alebo priama väzba; alebo
- X-R² spolu dohromady môžu znamenať kyanoskupina;

- R^1 označuje vodík, hydroxyskupinu, halogén, aminoskupinu, mono- alebo 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- alebo di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkyl alebo mono- alebo di(C_{1-4} alkyl)amino- C_{1-4} alkylaminoskupinu;
- R^2 označuje aryl, Het¹, C_{3-7} cykloalkyl poprípade substituovaný s $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} alkylom alebo C_{1-6} alkylom substituovaným jedným alebo dvomi substituentmi vybranými z hydroxyskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, mono- alebo di(C_{1-4} alkyl)-aminoskupiny, $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} alkyloxyskupiny poprípade substituované $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} alkylsulfonyloxyskupinou, C_{3-7} cykloalkylom poprípade substituovaným $-C(=O)-Z-R^{14}$, arylom, araloxyskupinou, aryltioskupinou, Het¹, Het¹oxyskupinou a Het¹tioskupinou; a ak X je O, S alebo NR^3 , potom R^2 môže tiež reprezentovať $-C(=O)-Z-R^{14}$, aminotiokarbonyl, C_{1-4} alkylkarbonyl poprípade substituovaný s $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-4} alkyltiokarbonylom poprípade substituovaným s $-C(=O)-Z-R^{14}$, arylkarbonylom, aryltiokarbonylom, Het¹karbonylom alebo Het¹tiokarbonylom;

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

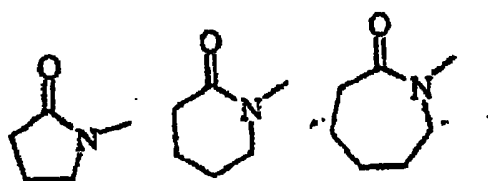
každé R^4 nezávisle znamená $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} alkyl, halogén, polyhalogén C_{1-6} alkyl, hydroxyskupinu, merkaptoskupinu, C_{1-6} alkyloxyskupinu, C_{1-6} alkyltioskupinu, C_{1-6} alkylkarbonyloxyskupinu, aryl, kyanoskupinu, nitroskupinu, Het³, R^6 , NR^7R^8 alebo C_{1-4} alkyl substituovaný s $-C(=O)-Z-R^{14}$, Het³, R^6 alebo NR^7R^8 ;

každé R^5 nezávisle znamená $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} alkyl, halogén, polyhalogén C_{1-6} alkyl, hydroxyskupinu, merkaptoskupinu, C_{1-6} alkyloxyskupinu, C_{1-6} alkyltioskupinu, C_{1-6} alkylkarbonyloxyskupinu, aryl, kyanoskupinu, nitroskupinu, Het³, R^6 , NR^7R^8

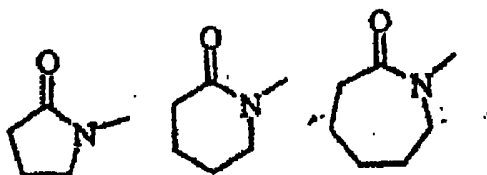
alebo C_{1-4} alkyl substituovaný s $-C(=O)-Z-R^{14}$, Het^3 , R^6 alebo NR^7R^8 ;

každé R^6 nezávisle znamená C_{1-6} alkylsulfonyl, aminosulfonyl, mono- alebo di(C_{1-4} alkyl)aminosulfonyl, mono- alebo di(benzyl)aminosulfonyl, polyhalogén C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylsulfinyl, fenyl C_{1-4} alkylsulfonyl, piperazinylsulfonyl, piperidinylsulfonyl, aminopiperidinylsulfonyl, piperidinyl-aminosulfonyl, 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 sú nezávisle vybrané z vodíka, 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- alebo di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkylu, arylaminokarbonylu, arylaminothiokarbonylu, Het^3 aminokarbonylu, Het^3 aminotiokarbonylu, C_{3-7} cykloalkylu, pyridinyl C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkandiyl- $C(=O)-Z-R^{14}$, $-Y-C_{1-4}$ alkandiyl- $C(=O)-Z-R^{14}$, Het^3 a R^6 ; nebo R^7 a R^8 dohromady s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, tvoria radikál vzorca

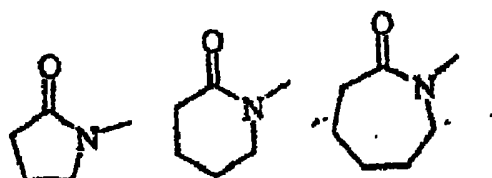


R^9 a R^{10} sú každý nezávisle vybrané z vodíka, C_{1-4} alkylu, hydroxy C_{1-4} alkylu, dihydroxy C_{1-4} alkylu, fenylu, fenyl C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkylkarbonylu, fenylkarbonylu, Het³karbonylu, $-C(=O)-Z-R^{14}$, mono- alebo di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkylu, fenylaminokarbonylu, fenylaminotiokarbonylu, Het³aminokarbonylu, Het³aminotiokarbonylu, C_{3-7} cykloalkylu, pyridinyl C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkandiyl- $C(=O)-Z-R^{14}$, $-Y-C_{1-4}$ alkandiyl- $C(=O)-Z-R^{14}$, Het³ a R^6 ; alebo R^9 a R^{10} spolu dohromady s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané, tvoria radikál vzorca

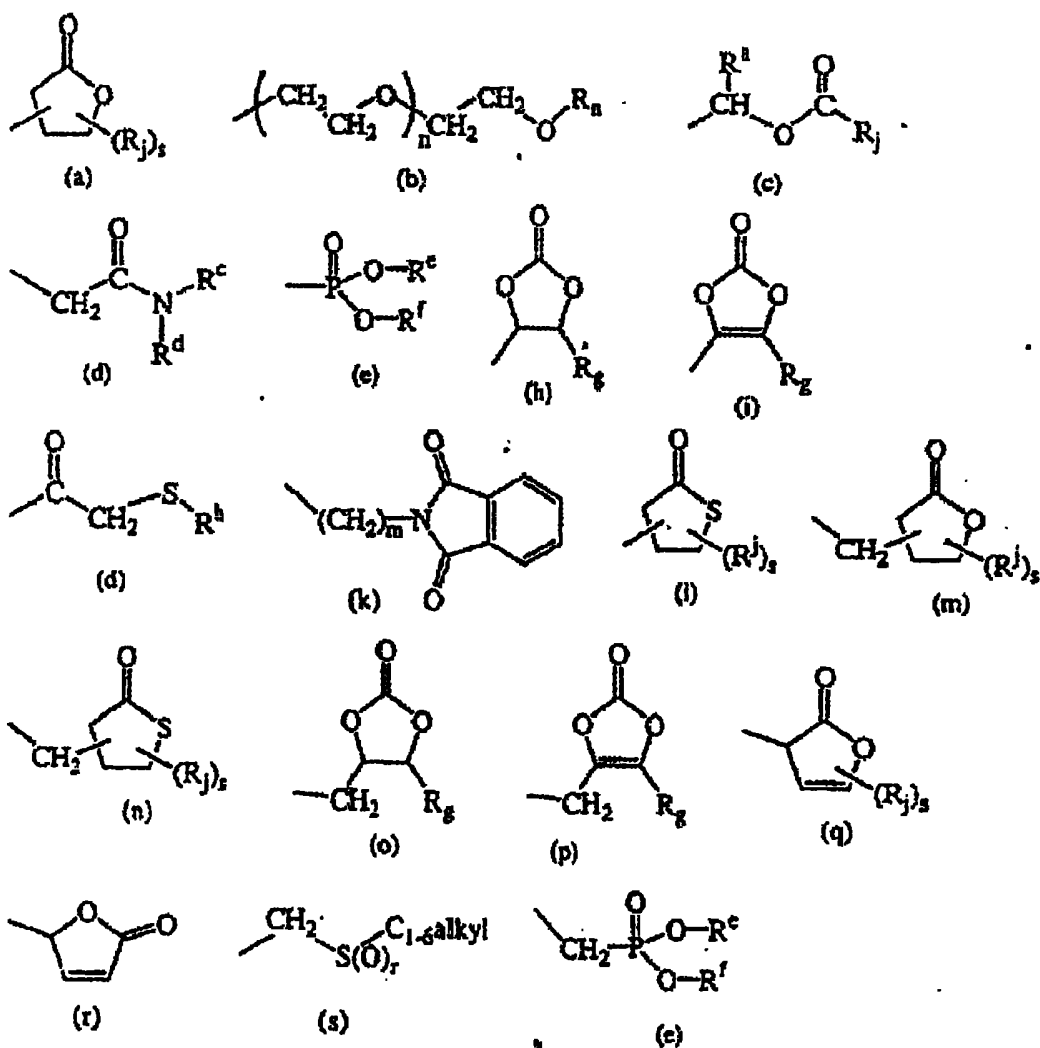


každé R^{11} nezávisle je vybrané z hydroxyskupiny, merkaptoskupiny, kyanoskupiny, nitroskupiny, halogénu, $-C(=O)-Z-R^{14}$, $-Y-C_{1-4}$ alkandiyl- $C(=O)-Z-R^{14}$, trihalogénmetylu, C_{1-4} alkyloxyskupiny popřípade substituovanej s $-C(=O)-Z-R^{14}$, formylu, trihalo C_{1-4} alkylsulfonyloxyskupiny,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

R^{12} a R^{13} sú každý nezávisle vybrané z vodíka, 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- alebo di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkylu, fenylaminokarbonylu, fenylaminotiokarbonylu, 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 ; alebo R^9 a R^{10} dohromady s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané spoločne tvoria radikál vzorca



každé Z nezávisle reprezentuje O, S, NH, $-CH_2-O-$ alebo CH_2-S- pritom $-CH_2-$ je naviazané na karbonylovú skupinu; každé R^{14} nezávisle označuje vodík, C_{1-20} acyl (majúci priamy alebo vetvený, nasýtený alebo nenasýtený uhlíkovú reťazec majúci 1 až 20 atómov uhlíka), C_{1-20} alkyl, C_{3-20} alkenyl popri prípade substituovaný fenylom, C_{3-20} alkynyl, C_{3-7} cykloalkyl, polyhalogén C_{1-20} alkyl, Het⁵, fenyl alebo C_{1-20} alkyl substituovaný jedným alebo viacej substituentmi vybranými z hydroxyskupiny, $NR^{17}R^{18}$, fenylu, mono- alebo di(C_{1-4} alkyl)-aminoskupiny, kyanoskupiny, Het⁵, C_{1-4} alkyloxykarbonylu, fenyl C_{1-4} alkyloxykarbonylu a C_{3-7} cykloalkylu; alebo R^{14} znamená radikál vzorca



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 , sú každý nezávisle vodík, $C_{1-6}alkyl$ fenyl alebo $C_{3-7}cykloalkyl$; alebo

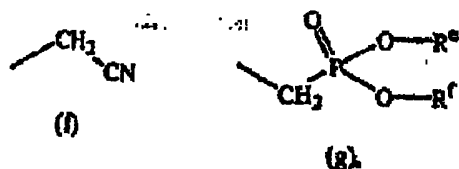
R^e a R^f dohromady môžu tvoriť $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ alebo $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$;

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

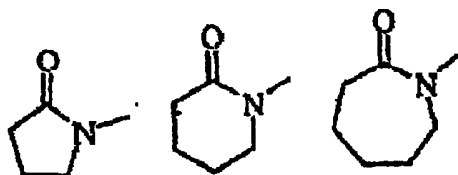
R^i je $-O-R^b$, $C_{1-6}alkyl$, fenyl alebo $C_{3-7}cykloalkyl$ poprípade substituovaný s $C_{1-4}alkyloxyskupinou$;

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

R^m je vodík alebo C_{1-4} alkyloxyskupina, alebo
 $-Z-R^{14}$ dohromady tvoria radikál vzorca



R^{15} a R^{16} sú každý nezávisle vybrané z vodíka, 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- alebo di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkylu, arylaminokarbonylu, arylaminothiokarbonylu, aminokarbonylmethylenu, mono- alebo di(C_{1-4} alkyl)aminokarbonylmethylenu, Het³aminokarbonylu, Het³aminotiokarbonylu, pyridinyl C_{1-4} alkylu, Het³ alebo R^6 ; alebo R^{15} a R^{16} dohromady s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané, tvoria radikál vzorca



R^{17} a R^{18} sú každý nezávisle zvolené z vodíka, 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-

alebo di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkylu, fenylaminokarbonylu, fenylaminothiokarbonylu, C₃₋₇cykloalkylu, pyridinylC₁₋₄alkylu, C₁₋₄alkandiyl-C(=O)-Z-C₁₋₆alkylu, -C(=O)-Z-C₁₋₆alkylu, -Y-C₁₋₄alkandiyl-C(=O)-Z-C₁₋₆alkylu a R⁶;

aryl reprezentuje fenyl substituovaný poprípade jedným alebo dvomi alebo tromi substituentmi, každým nezávisle zvoleným z nitroskupiny, azidoskupiny, kyanoskupiny, halogénu, hydroxyskupiny, C₁₋₄alkylu, C₃₋₇cykloalkylu, C₁₋₄alkyl-oxyskupiny, formylu, polyhalogénC₁₋₄alkylu, NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)-Z-R¹⁴, R⁶, -O-R⁶, fenylu, Het³, a C₁₋₄alkylu substituovaného jedným alebo viacej substituentmi každým nezávisle zvoleným z halogénu, hydroxyskupiny, C₁₋₄alkyl-oxyskupiny, -C(=O)-Z-R¹⁴, -Y-C₁₋₄alkandiyl-C(=O)-Z-R¹⁴, Het³ alebo NR⁹R¹⁰;

Het¹ reprezentuje heterocyklus vybraný z pyrrolylu, pyrrolinyly, imidazolyly, imidazolinylu, pyrazolyly, pyrazolinylu, triazolyly, tetrazolyly, furanyly, tetrahydrofuranyly, tienylu, tiolanyly, dioxolanyly, oxazolyly, oxazolinylu, izoxazolyly, tiazolyly, tiazolinylu, izotiazolyly, tiadiazolyly, oxadiazolyly, pyridinylu, pyrimidinylu, pyrazinylu, pyranly, pyridazinylu, pyrrolidinylu, piperidinylu, piperazinylu, morfolinylu, tiomorfolinylu, dioxanyly, ditianylu, tritianylu, triazinylu, benzotienylu, izobenzotienylu, benzofuranyly, izobenzofuranyly, benzotiazolyly, benzoxazolyly, benzodioxanyly, indolyly, izoindolyly, indolinylu, purinylu, 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinylu, benzimidazolyly, chinolyly, izochinolyly, cinnolinylu, ftalazinylu, chinazolinylu, chinoxalinyly, tiazolopyridinylu, oxazolopyridinylu, imidazo[2,1-b]tiazolyly; pritom uvedený heterocyklus každý nezávisle môže byť poprípade substituovaný jedným, alebo kde je to možné, dvomi alebo tromi substituentmi každým nezávisle vybraným z Het²,

R^{11} a C_{1-4} alkylu popřípade substituovanými jedným alebo dvomi substituentmi nezávisle vybranými z Het^2 a R^{11} ;

Het^2 znamená heterocyklus vybraný z pyrrolylu, pyrroliny, imidazoly, imidazolinu, pyrazoly, pyrazolinu, triazoly, tetrazoly, furanu, tetrahydrofuranu, tienu, tiolany, dioxolany, oxazoly, oxazolinu, izoxazoly, tiazoly, tiazolinu, izothiazoly, tiadiazoly, oxadiazoly, pyridinu, pyrimidinu, pyrazinu, pyranu, pyridazinu, dioxanu, ditiangu, tritiangu, triazinu, benzotienu, izobenzotienu, benzofuranu, izobenzofuranu, benzotiazoly, benzoxazoly, indoly, izoindoly, indolinu, pyrinu, 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinu, benzimidazoly, chinoly, izochinoly, cinnolinu, ftalazinu, chinazolinu, chinoxalinu, tiazolopyridinu, oxazolopyridinu a imidazo[2,1-b]tiazoly; pritom uvedený heterocyklus každý nezávisle môže byť popřípade substituovaný jedným, alebo kde je to možné, dvomi alebo tromi substituentmi každým nezávisle vybranými z R^{11} a C_{1-4} alkylu popřípade substituovaného jedným alebo dvomi substituentmi každým nezávisle zvoleným z R^{11} ;

Het^3 reprezentuje monocyklický heterocyklus vybraný z azetidinu, pyrrolidinu, piperidinu, piperazinu, morfolinu, tiomorfolinu a tetrahydropyranu; kde uvedené monocyklické heterocykly každý nezávisle môže byť popřípade substituovaný s, kde je to možné, jedným, dvomi, tromi alebo štyrmi substituentmi, každým nezávisle zvoleným z hydroxyskupiny, C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkyloxyskupiny, $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-4} alkylkarbonu, fenyl C_{1-4} alkylu, piperidinu, $NR^{12}R^{13}$, R^6 a C_{1-4} alkylu substituovaného jedným alebo dvomi substituentmi každým nezávisle vybraným z hydroxyskupiny, C_{1-4} alkyloxyskupiny, fenylu, $-Y-C_{1-4}alkandyl-C(=O)-Z-R^{14}$, $-C(=O)-Z-R^{14}$, R^6 alebo $NR^{12}R^{13}$;

Het⁴ reprezentuje monocyklický heterocyklus vybraný z pyrrolylu, imidazolyly, pyrazolyly, triazolyly, tetrazolyly, furanyly, tienyly, oxazolyly, izoxazolyly, tiazolyly, izotiazolyly, tiadiazolyly, oxadiazolyly, pyridinyly, pyrimidinyly, pyrazinyly, pyranyly, pyridazinyly a triazinyly;

Het⁵ reprezentuje heterocyklus vybraný z pyrrolylu, pyrrolinyly, imidazolyly, imidazolinily, pyrazolyly, pyrazolinily, triazolyly, tetrazolyly, furanyly, tetrahydrofuranyly, tienyly, tiolanyly, dioxolanyly, oxazolyly, oxazolinily, izoxazolyly, tiazolyly, tiazolinily, izotiazolyly, tiadiazolyly, oxadiazolyly, pyridinyly, pyrimidinyly, pyrazinyly, pyranyly, pyridazinyly, pyrrolidinyly, piperidinyly, piperazinyly, morfolinyly, tiomorfolinyly, tetrahydropyranyly, dioxanyly, ditianily, tritianily, triazinyly, benzotienily, iyobenzotienily, benzofuranyly, izobenzofuranyly, benzotiazolyly, benzoxazolyly, benzodioxanyly, indolyly, izoindolyly, indolinily, purinyly, 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyly, benzimidazolyly, chinolyly, izochinolyly, cinnolinily, ftalazinyly, chinazolinily, chinoxalinyly, tiazolopyridinyly, oxazolopyridinyly a imidazo[2,1-b]tiazolyly; pritom uvedený heterocyklus každý nezávisle môže byť poprípade substituovaný jedným, alebo kde je to možné, dvomi alebo tromi substituentmi každým nezávisle vybraným z hydroxyskupiny, C₁₋₄alkyly, C₁₋₄alkyloxyskupiny, C₁₋₄alkylkarbonyly, piperidinyly, NR¹⁷R¹⁸, C(=O)-Z-C₁₋₆alkyly, R⁶, sulfonamidoskupiny a C₁₋₄alkyly substituovaného jedným alebo dvomi substituentmi 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 podmienkou, že

- R² je iný ako aminokarbonyl, C₁₋₆alkyloxykarbonylC₁₋₆alkyl;
a

- R^{11} je iný ako 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} sú iné ako C_{1-4} alkylkarbonyloxy C_{1-4} alkylkarbonyl, hydroxy C_{1-4} alkylkarbonyl; a
- Het^3 je iné ako monocyklický heterocyklus substituovaný karboxylom alebo C_{1-4} alkyloxykarbonylom; a
- Zlúčeniny vzorca (I) obsahujú aspoň jednu $-C(=O)-Z-R^{14}$ časť.

Zvláštnou skupinou zlúčenín sú tie zlúčeniny vzorca (I), kde R^2 znamená aryl, Het^1 , C_{3-7} cykloalkyl poprípadе substituovaný s $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} alkylom alebo C_{1-6} alkylom substituovaným s jedným alebo dvomi substituentmi vybranými z hydroxyskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, mono- alebo di(C_{1-4} alkyl)amino-skupiny, $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} alkyloxyskupiny poprípadе substituované s $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} alkylsulfonyloxyskupiny, C_{3-7} cykloalkylu poprípadе substituovaného s $-C(=O)-Z-R^{14}$, arylom, aryloxyskupinou, Het^1 , Het^1 oxyskupinou, a Het^1 tioskupinou; a ak X je O, S alebo NR^3 , potom R^2 môže tiež znamenať $-C(=O)-Z-R^{14}$, aminokarbonyl, C_{1-4} alkylkarbonyl poprípadе substituovaný s $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-4} alkyltiokarbonyl poprípadе substituovaný s $-C(=O)-Z-R^{14}$, arylkarbonyl, aryltiokarbonyl;

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

každý R^7 a každý R^8 sú nezávisle vybrané z vodíka, 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- alebo di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkylu, arylaminokarbonylu, arylaminotiokarbonylu, Het³aminokarbonylu, Het³aminotiokarbonylu, C_{3-7} cykloalkylu, pyridinyl C_{1-4} alkylu, Het³ a R^6 ;

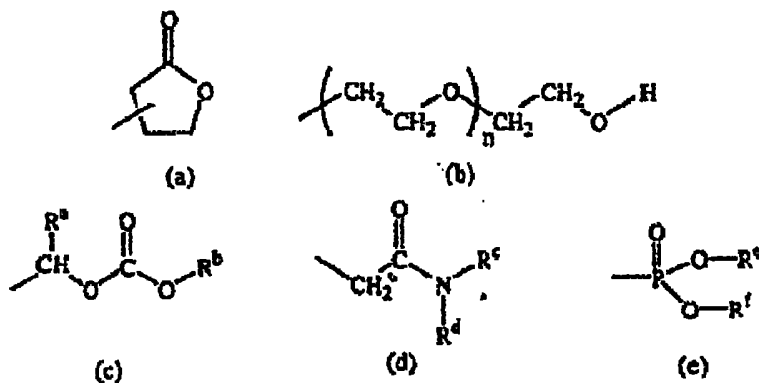
R^9 a R^{10} sú každý nezávisle vybrané z vodíka, C_{1-4} alkylu, hydroxy C_{1-4} alkylu, dihydroxy C_{1-4} alkylu, fenylu, fenyl C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkylkarbonylu, fenylkarbonylu, $-C(=O)-Z-R^{14}$, mono- alebo di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkylu, fenylaminokarbonylu, fenylaminotiokarbonylu, Het³aminokarbonylu, Het³aminotiokarbonylu, C_{3-7} cykloalkylu, pyridinyl C_{1-4} alkylu, Het³ a R^6 ;

každé R^{11} nezávisle je vybrané z hydroxyskupiny, merkaptoskupiny, kyanoskupiny, nitroskupiny, halogénu, $-C(=O)-Z-R^{14}$, trihalogénmetylu, C_{1-4} alkyloxyskupiny poprípade 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 poprípade substituovaného $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{3-7} cykloalkylu poprípade substituovaného $-C(=O)-Z-R^{14}$, ftalimid-2-yl, Het³, Het⁴ a $C(=O)Het^3$;

R^{12} a R^{13} sú každý nezávisle vybrané z vodíka, 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- alebo di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkylu, fenylaminokarbonylu, fenylaminotiokarbonylu, C_{3-7} cykloalkylu, pyridinyl C_{1-4} alkylu a R^6 ;

každé R^{14} nezávisle označuje vodík, C_{1-20} acyl (majúci priamy alebo

vetvený, nasýtený alebo nenasýtený uhľovodíkový reťazec majúci 1 až 20 atómov uhlíka), C_{1-20} alkyl, C_{3-7} cykloalkyl, polyhalogén- C_{1-20} alkyl; alebo R^{14} znamená radikál vzorca



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

R^e a R^f dohromady môžu tvoriť $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ alebo $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$;

R^{15} a R^{16} sú každý nezávisle vybrané z 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- alebo di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkylu, arylaminokarbonylu, arylaminotiokarbonylu, Het³aminokarbonylu, Het³aminotiokarbonylu, pyridinyl- C_{1-4} alkylu, Het³ alebo R^6 ;

aryl reprezentuje fenyl substituovaný poprípade jedným alebo dvomi alebo tromi substituentmi, každým nezávisle zvoleným z nitroskupiny, azidoskupiny, kyanoskupiny, halogénu, hydroxyskupiny, C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkyloxyskupiny, polyhalogén- C_{1-4} alkylu, NR^9R^{10} , $-C(=O)-Z-R^{14}$, R^6 , fenylu, Het³, a C_{1-4} alkylu substituovaného $-C(=O)-Z-R^{14}$ alebo NR^9R^{10} ;

Het¹ reprezentuje heterocyklus vybraný z pyrrolylu, pyrrolinyly, imidazolyly, imidazolinylu, pyrazolyly, pyrazolinylu, triazolyly, tetrazolyly, furanyly, tetrahydrofuranyly, tienylu, tiolanyly, dioxolanyly, oxazolyly, oxazolinylu, izoxazolyly, tiazolyly, tiazolinylu, izotiazolyly, tiadiazolyly, oxadiazolyly, pyridinyly, pyrimidinyly, pyrazinyly, pyranyly, pyridazinyly, pyrrolidinyly, piperidinyly, piperazinyly, morfolinyly, tiomorfolinyly, dioxanyly, ditianylu, tritianylu, triazinyly, benzotienylu, izobenzotienylu, benzofuranyly, izobenzofuranyly, benzotiazolyly, benzoxazolyly, indolyly, izoindolyly, indolinyly, purinyly, 1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidinyly, benzimidazolyly, chinolyly, izochinolyly, cinnolinyly, ftalazinyly, chinazolinylu, chinoxalinyly, tiazolopyridinyly, oxazolopyridinyly, imidazo[2,1-b]tiazolyly; pritom uvedený heterocyklus každý nezávisle môže byť poprípade substituovaný jedným, alebo kde je to možné, dvomi alebo tromi substituentmi každým nezávisle vybraným z Het², R¹¹ a C₁₋₄alkylu poprípade substituovaným s Het² a R¹¹;

Het² znamená heterocyklus vybraný z pyrrolylu, pyrrolinyly, imidazolyly, imidazolinylu, pyrazolyly, pyrazolinylu, triazolyly, tetrazolyly, furanyly, tetrahydrofuranyly, tienylu, tiolanyly, dioxolanyly, oxazolyly, oxazolinylu, izoxazolyly, tiazolyly, tiazolinylu, izotiazolyly, tiadiazolyly, oxadiazolyly, pyridinyly, pyrimidinyly, pyrazinyly, pyranyly, pyridazinyly, dioxanyly, ditianylu, tritianylu, triazinyly; pritom uvedený heterocyklus každý nezávisle môže byť poprípade substituovaný jedným, alebo kde je to možné, dvomi alebo tromi substituentmi každým nezávisle vybraným z R¹¹ a C₁₋₄alkylu poprípade substituovaného s R¹¹;

Het³ reprezentuje monocyklický heterocyklus vybraný z

pyrrolidinyľu, piperidinyľu, piperazinyľu, morfolinyľu, tiomorfolinyľu; pritom uvedený monocyklický heterocyklus každý nezávisle môže býť poprípade substituovaný s, kde je to možné, jedným, dvomi substituentmi, každým nezávisle zvoleným z C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkyloxyskupiny, $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-4} alkyl-karbonyľu, fenyl C_{1-4} alkylu, piperidinyľu, $NR^{12}R^{13}$, R^6 a C_{1-4} alkylu substituovaného s $-C(=O)-Z-R^{14}$, R^6 alebo $NR^{12}R^{13}$.

Ako sa používa vo vyššie uvedených definíciách, termín halogén je generickým označením pre fluór, chlór, jód a bróm; termín C_{3-7} cykloalkyl je generickým názvom pre cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a cykloheptyľ; C_{1-4} alkyl definuje priamy a vetvený reťazec nasýtených uhľovodíkových radikáľov, majúce od 1 do 4 atómov uhlíka, ako je napríklad metyl, etyl, propyl, butyl, 1-metyľetyl, 2-metyľpropyl, 2,2-dimetyľ-etyl a podobné; termín C_{1-6} alkyl je myslený tak, že zahrnuje C_{1-4} alkyľové radikály a ich vyššie homológy, majúce 5 alebo 6 atómov uhlíka, ako je napríklad 2-metyľbutyl, pentyl, hexyl, 2-metyľpentyl a podobné; C_{1-20} alkyl je mienený, že zahrnuje C_{1-6} alkyl a jeho vyššie homológy majúce 7 až 20 uhľíkových atómov ako je, napríklad, heptyľ, oktyľ, nonyl, decyl, undecyl, dodecyl, tridecyl, tetradecyl, pentadecyl, oktađecyl, nonađecyl, eikozyl a podobné; C_{5-20} alkyl je mienený, že zahrnuje C_{1-20} alkyl s výnimkou C_{1-4} alkylu; polyhalogén C_{1-4} alkyl je definovaný ako polyhalogénosubstituovaný C_{1-4} alkyl, najmä C_{1-4} alkyl substituovaný 1 až 6 atómami halogénu, zvlášť difluoro- alebo trifluorometyľ; polyhalogén C_{1-6} alkyl je definovaný ako polyhalogénosubstituovaný C_{1-6} alkyl; polyhalogén C_{1-20} alkyl je definovaný ako polyhalogénosubstituovaný C_{1-20} alkyl. Termín C_{1-4} alkandiyl definuje dvojvázbový priamy alebo vetvený reťazec alkandiľových radikáľov majúcich od 1 do 4 atómov uhlíka, ako je napríklad metylén, 1,2-etándiyl, 1,3-propándiyl, 1,4-butándiyl a podobné; C_{2-6} alkandiyl definuje dvojvázbový priamy alebo

vetvený reťazec alkandiylových radikálov majúcich od 2 do 6 atómov uhlíka, ako je napríklad 1,2-etándiyl, 1,3-propándiyl, 1,4-butándiyl, 1,5- -pentándiyl, 1,6-hexándiyl a podobné.

Termín C_{3-20} alkenyl definuje priamy alebo vetvený reťazec uhľovodíkových radikálov obsahujúcich dvojité väzbu a majúce od 3 do 20 atómov uhlíka ako je napr. 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 naviazaný na zvyšok molekuly je prednostne nasýtený; a termín C_{3-20} alkynyl definuje priamy alebo vetvený reťazec uhľovodíkových radikálov obsahujúcich trojitú väzbu a majúci od 3 do 20 atómov uhlíka ako je napr. 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 naviazaný na zvyšok molekuly je prednostne nasýtený.

Het¹, Het², Het³, Het⁴ a Het⁵ sú mienené, že zahrnujú všetky možné izoméne formy heterocyklov spomínaných v definícií Het¹, Het², Het³, Het⁴ alebo Het⁵, napríklad pyrrolyl tiež 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; tiadiazolyl zahrnuje 1,2,3-tiadiazolyl, 1,2,4-tiadiazolyl, 1,2,5-tiadiazolyl, a 1,3,4-tiadiazolyl; pyranyl zahrnuje 2H-pyranyl a 4H-pyranyl.

Heterocykly reprezentované Het¹, Het², Het³, Het⁴ a Het⁵ môžu byť naviazané na zvyšok molekuly vzorca (I) cez akýkoľvek uhlík v kruhu alebo heteroatóm, ako je to vhodné. Takto teda, napríklad, keď je heterocyklom imidazolyl, môže to byť 1-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl a 5-imidazolyl; keď je to tiazolyl, môže to byť 2-tiazolyl, 4-tiazolyl a 5-tiazolyl; keď je to triazolyl, môže to byť 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; keď je to benzťiazolyl. Môže to byť 2-benzťiazolyl, 4-benzťiazolyl, 5-benzťiazolyl, 6-benzťiazolyl a 7-benzťiazolyl.

C₁₋₂₀acyl je odvodený od nasledujúcich:

Octová kyselina	CH ₃ COOH
Propiónová kyselina	C ₂ H ₅ COOH
Butyrová kyselina	C ₃ H ₇ COOH
Valerová kyselina	C ₄ H ₉ COOH
Hexánová kyselina	C ₅ H ₁₁ COOH
Heptánová kyselina	C ₆ H ₁₃ COOH
Oktánová kyselina	C ₇ H ₁₅ COOH
Nonánová kyselina	C ₈ H ₁₇ COOH
Dekánová kyselina	C ₉ H ₁₉ COOH
Undekánová kyselina	C ₁₀ H ₂₁ COOH
Laurová kyselina	C ₁₁ H ₂₃ COOH
Tridekánová kyselina	C ₁₂ H ₂₅ COOH
Myristová kyselina	C ₁₃ H ₂₇ COOH
Pentadekánová kyselina	C ₁₄ H ₂₉ COOH
Palmitová kyselina	C ₁₅ H ₃₁ COOH
Heptadekánová 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
Nonadekánová kyselina	C ₁₈ H ₃₇ COOH
Izokánová kyselina	C ₁₉ H ₃₉ COOH

Farmaceuticky prijateľné adičné soli, ako boli spomínané vyššie, sú mienené, že zahŕňujú formy terapeuticky účinných netoxických kyselinových adičných solí, ktoré sú zlúčeniny vzorca (I) schopné tvoriť. Farmaceuticky prijateľné adičné soli kyselín môžu byť bežne získané spracovaním bázeickej formy s vhodnými príslušnými kyselinami, ako sú anorganické kyseliny, napríklad ako kyseliny halogenovodíkové, teda chlorovodíková alebo bromovodíková kyselina apod.; sírová kyselina; dusičná kyselina; fosforečná kyselina a podobné kyseliny; alebo organické kyseliny,

ako je napríklad kyselina octová, propánová, hydroxyoctová, 2-hydroxypropánová, 2-oxopropánová, etándiová, propándiová, butándiová, (Z)-2- -buténdiová, (E)-2-buténdiová, 2-hydroxybutándiová, 2,3-di-hydroxybutándiová, 2-hydroxy-1,2,3-propántrikarboxylová, metánsulfónová, etánsulfónová, benzénsulfónová, 4-metyl-benzénsulfónová, cyklohexánsulfámová, 2-hydroxybenzoová, 4-amino-2-hydroxybenzoová a podobné kyseliny. Obrátene môžu byť uvedené formy solí premenené s príslušnou bázou na formu voľnej bázy.

Zlúčeniny vzorca (I) obsahujúce kyslé protóny môžu byť premenené na ich netoxickú kovovú alebo amínovú adičnú formu soli spracovaním s príslušnými organickými alebo anorganickými bázami. Príslušné formy bázických solí zahŕňujú napríklad amóniové soli, soli alkalických kovov a kovov alkalických zemín, ako lítne, sodné, draselné, horečnaté, vápenaté soli a podobné, soli s organickými bázami, ako je soľ benzatínu, N-metyl-D-glucamínu, 2-amino-2-(hydroxymetyl)-1,3-propándiolu, hydrabamínovej soli, a soli s aminokyselinami, ako napríklad arginín, lyzín, cholín a podobné. Naopak formy solí môžu byť konvertované spracovaním s kyselinami na voľnú kyselinovú formu.

Termín adičné soli zahŕňa tiež hydráty a rozpúšťadlové adičné formy, ktoré sú schopné zlúčeniny vzorca (I) tvoriť. Príklady takých foriem sú napríklad hydráty, alkoholáty a podobné.

Formy N-oxidov predložených zlúčenín vzorca (I) sú mienené, že zahŕňujú tie zlúčeniny vzorca (I), kde je jeden alebo niekoľko atómov dusíka oxidované na taknazývaný N-oxid. Napríklad jeden alebo viacej atómov dusíka niektorého z heterocyklov v definícii Het¹, Het², Het³, Het⁴ a Het⁵ môžu byť N-oxidované.

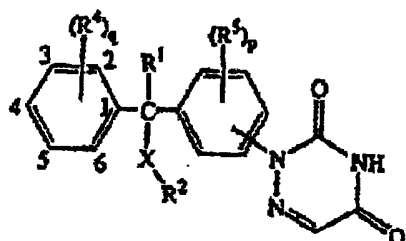
Niektoré zo zlúčenín vzorca (I) môžu taktiež existovať vo svojich tautomérnych formách. Tieto formy, ačkoľvek nie sú explicitne uvedené vo vyššie uvedenom vzorcu, sú predpokladané, že sú zahrnuté do rozsahu predloženého vynálezu. Napríklad, triazínová časť substituovaná hydroxyskupinou môže tiež existovať ako odpovedajúca triazinónová časť; hydroxy-substituovaná pyrimidínová časť môže tiež existovať ako odpovedajúca pyrimidinónová časť.

Termín „stereochemicky izomérne formy“, ako sa tu používa, definuje všetky možné izomérne formy, v ktorých sa zlúčeniny vzorca (I) môžu vyskytovať. Pokiaľ nie je uvedené alebo spomínané inak, označuje chemické označenie zlúčenín zmes všetkých možných stereochemicky izomérnych foriem, uvedenej zmesi obsahujúce všetky diastereoméry a enantioméry základnej molekulovej štruktúry. Presnejšie, stereogénne centrá môžu mať R- alebo S-konfiguráciu, používanú tu v súlade s nomenklatúrou Chemical Abstracts. Stereochemicky izomérne formy zlúčenín vzorca (I) sú obecné uvažované za zahrnuté do rozsahu tohto vynálezu.

Zlúčeniny vzorca (I) a niektoré z medziproduktov v predloženom vynálezu obsahujú jeden alebo viacej asymetrických uhlíkových atómov. Čisté a zmesné stereochemicky izomérne formy zlúčeniny vzorca (I) sú uvažované za zahrnuté do rozsahu predloženého vynálezu.

Pokiaľ nebude uvedené inak, termín „zlúčeniny vzorca (I)“ je mienený, že zahŕňa tiež ich N-oxidové formy, ich farmaceuticky prijateľné adičné soli, kvartérne amíny a ich stereochemicky izomérne formy.

Číslovanie na fenylovom kruhu nesúcom substituent R^4 je uvedený ďalej a je tu sa tak používa pri označovaní umiestnenia R^4 substituentov na uvedenom fenylovém kruhu, pokiaľ nebude uvedené inak.



Uhlíkový atóm nesúci dva fenylové kruhy a R^1 a $-X-R^2$ substituenty tu bude označovaný ako centrálny uhlíkový atóm.

Zaujímavou skupinou zlúčenín sú tie zlúčeniny vzorca (I), kde 6-azauracilová časť je naviazaná na fenylový kruh v para alebo meta pozícii vzhľadom k centrálnemu uhlíkovému atómu; prednostne v para pozícii.

Iná zaujímavá skupina obsahuje tie zlúčeniny vzorca (I), kde platí jedno alebo viacej z nasledujúcich obmedzení:

- p je 0, 1 alebo 2;
- X je S, NR^3 , alebo priama väzba; najmä NH alebo priama väzba;
- Každé R^5 nezávisle je halogén, polyhalogén, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyloxyskupina alebo aryl, prednostne chlór alebo trifluórmetyl, výhodnejšie chloro;

- Aspoň jedna $-C(=O)-Z-R^{14}$ časť obsiahnutá v zlúčenine vzorca (I) je nesená R^2 ;
- R^2 je Het^1 alebo C_{1-6} alkyl substituovaný jedným alebo dvomi substituentmi vybranými z hydroxyskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, mono- alebo di(C_{1-4} alkyl)-aminoskupiny, $C(=O)-Z-R^{14}C_{1-6}$ alkyloxyskupiny popřípade substituované s $C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} alkylsulfonyloxy-skupiny, C_{3-7} cykloalkylu popřípade substituovaného s $C(=O)-Z-R^{14}$, arylom, aryloxyskupinou, aryltioskupinou, Het^1 , Het^1 oxyskupinou a Het^1 tioskupinou; a ak X je O, S alebo NR^3 , potom R^2 môže tiež reprezentovať aminotiokarbonyl, C_{1-4} alkylkarbonyl popřípade substituovaný s $C(=O)-Z-R^{14}$, $C_{1,4}$ alkyltiokarbonyl popřípade substituovaný s $C(=O)-Z-R^{14}$, arylkarbonyl, aryltiokarbonyl, Het^1 karbonyl alebo Het^1 tiokarbonyl; najmä R^2 je Het^1 alebo v prípade, že X je NH, R^2 môže tiež byť aminotiokarbonyl alebo Het^1 karbonyl;
- R^1 je vodík alebo metyl; prednostne metyl;
- R^6 je C_{1-6} alkylsulfonyl alebo aminosulfonyl;
- R^7 a R^8 sú každý nezávisle vodík, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl,
- R^9 a R^{10} sú každý nezávisle vodík, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylkarbonyl, aminokarbonyl, Het^3 karbonyl, Het^3 alebo R^6 ;
- R^{11} je kyanoskupina, nitroskupina, halogén, 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 alebo $C(=O)Het^3$; výhodnejšie R^{11} je fenyl, $-C(=O)-O-R^{14}$, $-C(=O)-S-R^{14}$ alebo $-C(=O)-NH-R^{14}$;
- R^{14} je dihydrofuranyl, C_{5-20} alkyl, C_{3-20} alkenyl, polyhalogén C_{1-6} alkyl, Het^5 alebo C_{1-20} alkyl substituovaný jedným alebo viacej substituentmi vybranými z fenylu, C_{1-4} alkylaminoskupiny, kyanoskupiny, Het^1 , hydroxyskupiny a C_{3-7} cykloalkylu;

- R^{17} a R^{18} sú každý nezávisle vodík alebo fenyl;
- Aryl je fenyl poprípade substituovaný jedným, dvomi alebo tromi substituentmi, každým nezávisle zvoleným z nitroskupiny, kyanoskupiny, halogénu, 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 jedným alebo viacej substituentmi, každým nezávisle zvoleným z halogénu, hydroxyskupiny, C_{1-4} alkyloxyskupiny, $C(=O)-Z-R^{14}$, Het^3 alebo NR^9R^{10} ;
- Het^1 je monocyklický heterocyklus vybraný z pyrrolylu, imidazolylu, pyrazolylu, triazolylu, tetrazolylu, furanylu, tienylu, oxazolylu, izoxazolylu, tiazolylu, izotiazolylu, tiadiazolylu, oxadiazolylu, pyridinylu, pyrimidinylu, pyrazinalu, pyranylu, pyridazinylu a triazinylu, zvlášť imidazolylu, oxadiazolylu, tiazolylu, pyrimidinylu alebo pyridinylu, pritom uvedený monocyklický heterocyklus každý nezávisle môže byť poprípade substituovaný jedným, alebo, kde je to možné, dvomi alebo tromi substituentmi každým nezávisle vybraným z Het^2 , R^{11} a C_{1-4} alkylu poprípade substituovaného s Het^2 alebo R^{11} ; prednostne je Het^1 imidazolyl, oxadiazolyl, tiazolyl alebo pyridinyl, každý nezávisle a poprípade substituovaný jedným, alebo kde je to možné dvomi alebo tromi substituentmi, každým nezávisle zvoleným z Het^2 , R^{11} a C_{1-4} alkylu poprípade substituovaného s Het^2 alebo R^{11} ;
- Het^2 je aromatický heterocyklus, najmä furanyl, tienyl, pyridinyl alebo benzotienyl, pritom uvedené aromatické heterocykly každý nezávisle môžu byť poprípade substituované jedným, alebo kde je to možné, dvomi alebo tromi substituentmi, 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 tienyl;
- Het⁵ je piperidiny nebo piperaziny popřípadě substituovaný s C₁₋₄alkylolem nebo sulfonamidoskupinou.

Výhodně Het¹ reprezentuje heterocyklus vybraný z imidazoly, triazoly, furany, oxazoly, tiazoly, tiazoliny, tiadiazoly, oxadiazoly, pyridiny, pyrimidiny, pyraziny, piperidiny, piperaziny, triaziny, benzotiazoly, benzoxazoly, puriny, 1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidiny, benzimidazoly, tiazolopyridiny, oxazolopyridiny, imidazo[2,1-b]tiazoly; přitom uvedený heterocyklus každý nezávisle může být popřípadě substituovaný 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 furany, tienyl nebo pyridiny; přitom uvedený monocyklický heterocyklus každý nezávisle může být popřípadě substituován C₁₋₄alkylolem.

Výhodně Het³ reprezentuje pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morfoliny, tiomorfoliny; přitom uvedený monocyklický heterocyklus každý nezávisle může být popřípadě substituovaný s, kde je to možné, jedním, dvěma nebo třemi substituenty, každým nezávisle zvoleným z C₁₋₄alkylu, C₁₋₄alkyloxyskupiny, -C(=O)-Z-R¹⁴, C₁₋₄alkyl-

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

Konkrétnymi zlúčeninami sú tie zlúčeniny vzorca (I), kde R⁴ a R⁵ každý nezávisle znamená -C(=O)-Z-R¹⁴, halogén, polyhalogénC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl poprípade substituovaný s -C(=O)-Z-R¹⁴, C₁₋₆alkyloxyskupinu alebo aryl, najmä chlór alebo trifluórmetyl.

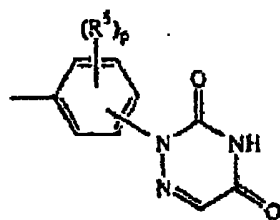
Ďalšími výhodnými zlúčeninami sú tie zlúčeniny vzorca (I), kde R² reprezentuje aryl, Het¹, C₃₋₇cykloalkyl poprípade substituovaný s -C(=O)-Z-R¹⁴ alebo C₁₋₆alkyl substituovaný jedným alebo dvomi substituentmi vybranými z hydroxyskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, mono- alebo di(C₁₋₄alkyl)aminoskupiny, C₁₋₆alkylsulfonyloxyskupiny, C₁₋₆alkyloxykarbonylu, C₃₋₇cykloalkylu, arylu, aryloxyskupiny, aryltioskupiny, Het¹, Het¹tio; a ak X je O, S alebo NR³, potom R² môže tiež znamenať -C(=O)-Z-R¹⁴, aminotiokarbonyl, C₁₋₄alkylkarbonyl, C₁₋₄alkyltiokarbonyl, arylkarbonyl alebo aryltiokarbonyl; najmä R² je oxadiazolyl, tiazolyl, pyrimidinyl alebo pyridinyl; pritom uvedený heterocyklus každý nezávisle môže byť poprípade substituovaný jedným, alebo kde je to možné dvomi alebo tromi substituentmi každým nezávisle zvoleným z Het², alebo R¹¹.

Ešte ďalšími výhodnými zlúčeninami sú tie zlúčeniny vzorca (I), kde X je O, S, NH alebo priama väzba, ešte výhodnejšie S je priama väzba, najvýhodnejšie priama väzba.

Výhodnými zlúčeninami sú tie zlúčeniny vzorca (I), kde q je 1 alebo 2 a jeden R⁴ substituent, prednostne chlór, je na 4-pozícii.

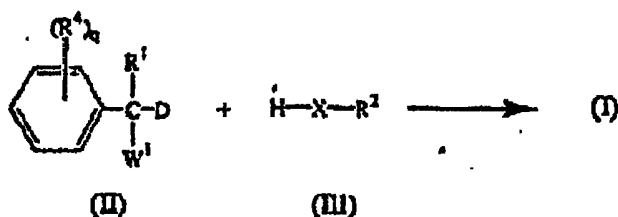
Ďalšími výhodnými zlúčeninami sú tie zlúčeniny vzorca (I), kde p je 1 alebo 2 a jeden alebo dva R⁵ substituenty, prednostne chlór, sú na orto-pozícii s ohľadom na centrálny atóm dusíka.

Aby sa zjednodušilo štruktúrne znázornenie zlúčenín vzorca (I), bude skupina:



ďalej označovaná symbolom D.

Zlúčeniny vzorca (I) môžu byť obecné pripravené reakciou medziproduktu vzorca (II), kde W^1 je vhodnou odstupujúcou skupinou, ako je napríklad halogénový atóm, s príslušným reakčným činidlom vzorca (III).

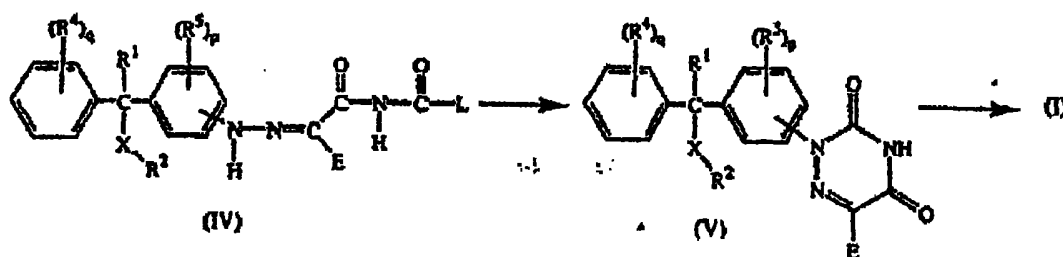


Uvedená reakcia sa môže prevádzať v reakčne inertnom rozpúšťadle, ako je napr. acetonitril, N,N-dimetylformamid, kyselina octová, tetrahydrofurán, etanol alebo ich zmes. Obdobne, v prípade, kedy reakčné činidlo vzorca (III) pôsobí ako rozpúšťadlo, nie je vyžadované žiadne ďalšie reakčne inertné rozpúšťadlo. Reakcia sa poprípade prevádza za prítomnosti bázy, ako je napríklad 1,8-diaza-bicyklo[5,4,0]undek-7-én, hydrogenuhličitan sodný, metanolát sodný a podobné. Bežné reakčné teploty ležia v rozmedzí medzi $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ a teplotou refluxu.

V tomto a nasledujúcich prípravách môžu byť reakčné produkty izolované z reakčného média a, pokiaľ je to nezbytné, ďalej

purifikované metódami obecné známymi zo stavu techniky, ako je napríklad extrakcia, kryštalizácia, destilácia, roztieranie a chromatografia.

Alternatívne zlúčeniny vzorca (I) môžu byť obecné pripravené cyklizáciou medziproduktu vzorca (IV), kde L je vhodná odstupujúca skupina, ako je napríklad C_{1-6} alkyloxyskupina alebo halogén, a E znamená príslušnú elektrónakceptorovú skupinu, ako je napr. ester, amid, kyanid, C_{1-6} alkylsulfonyloxyskupina a podobné skupiny; a elimináciou skupiny E z takto získaného triazindiónu vzorca (V). Uvedený reakčný postup je analogický k postupu popísanému v EP-A-0 176 316.

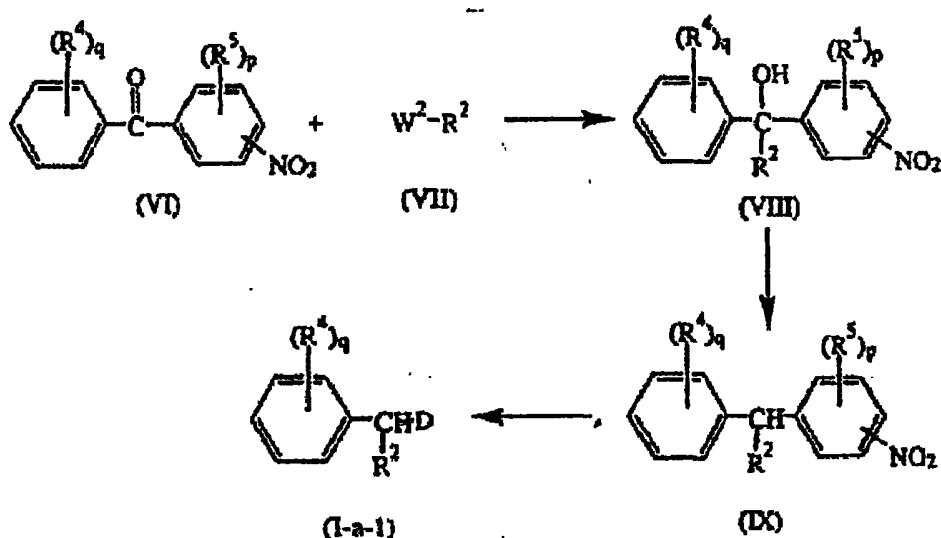


Niektoré zo zlúčenín a medziproduktov predloženého vynálezu môžu byť pripravené podľa, alebo analogicky s, postupom popísaným v EP-A-0 170 316 a EP-A-0 232 932.

Napríklad schéma 1 znázorňuje reakčnú cestu pre prípravu zlúčenín vzorca (I), kde R^1 je vodík, a X je priama väzba, uvedené zlúčeniny sú reprezentované vzorcom (I-a-1). Ketón vzorca (VI) môže reagovať s reakčným činidlom vzorca (VII), kde W^2 je vhodná odstupujúca skupina, ako je napríklad halogén, v reakčne inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad tetrahydrofurán, dietyléter, a za prítomnosti vhodnej bázy, ako je napríklad butyllítium, a tvorí tak medziprodukt vzorca (VIII). Hydroxyskupina medziproduktov vzorca (VIII) môže byť eliminovaná použitím vhodného reakčného činidla,

ako je napríklad formamid v kyseline octovej alebo trietylzilán v trifluorooctovej kyseline, takto za získania medziproduktu vzorca (IX), v ktorom môže byť nitroskupina následne redukovaná na aminoskupinu, ktorá naopak potom môže byť konvertovaná na 6-azauracilovú skupinu, ako je popísané v EP-A-0-170 316. Takto sa získajú zlúčeniny vzorca (I-a-1).

Schéma 1



Spolu s reakčným postupom uvedeným v schéme 1 môžu byť pripravené ďalšie zlúčeniny vzorca (I), kde X je priama väzba, keď sa vychádza z ketónu vzorca (X) (Schéma 2). Výsledkom reakcie uvedeného ketónu vzorca (X) s medziproduktom vzorca (III), kde X je priama väzba, uvedené medziprodukty sú reprezentované vzorcom (III-a), je zlúčenina vzorca (I), kde R^1 je hydroxyskupina a X je priama väzba, uvedené zlúčeniny sú reprezentované vzorcom (I-a-2). Uvedená reakcia môže byť prevádzaná v reakčne inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad tetrahydrofurán, dietyléter, diizopropylacetamid, alebo ich zmes, za prítomnosti bázy, ako je napríklad butyllítium. Alternatívne medziprodukt vzorca (III-a) môže byť najprv transformovaný Grignardovým činidlom, a potom môže reagovať s ketónom vzorca (X). Uvedené zlúčeniny vzorca (I-a-2) môžu byť ďalej konvertované na

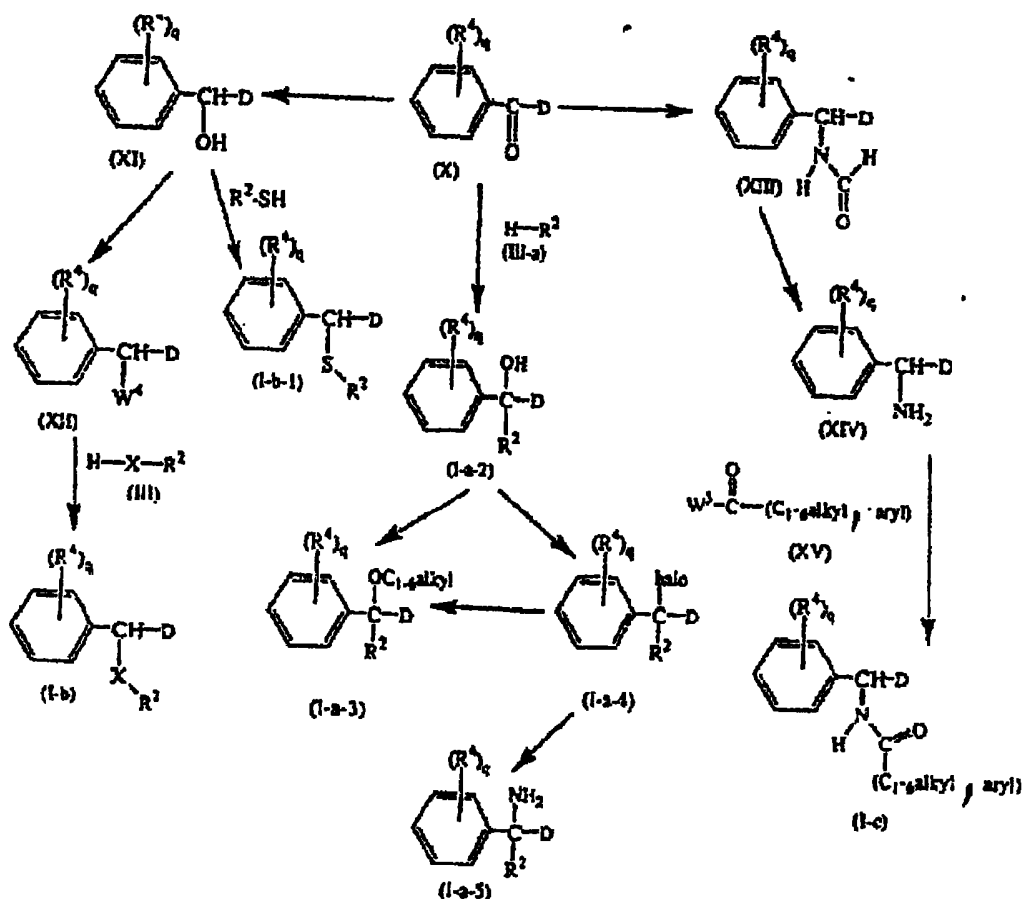
zlúčeniny vzorca (I), kde R^1 je C_{1-6} alkyl-oxyskupina reprezentovaná vzorcom (I-a-3) použitím zo stavu techniky známych reakcií pre transformáciu skupín. Zlúčeniny vzorca (I-a-2) môžu byť tiež konvertované na zlúčeniny vzorca (I), kde R^1 je halogén, uvedené zlúčeniny sú reprezentované vzorcom (I-a-4). Bežným postupom je konvertovanie hydroxyskupiny na atóm chlóru použitím vhodného reakčného činidla, ako je napríklad tionylchlorid. Uvedené zlúčeniny vzorca (I-a-4) môžu byť ďalej konvertované na zlúčeniny vzorca (I), kde R^1 je aminoskupina, uvedené zlúčeniny sú reprezentované vzorcom (I-a-5), použitím amoniaku alebo jeho funkčných derivátov, v reakčne inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad tetrahydrofurán; alebo môže byť konvertovaný na zlúčeniny vzorca (I-a-3) použitím zo stavu techniky známych transformačných reakcií skupín.

Výsledkom redukcie ketónu vzorca (X) na jeho odpovedajúci hydroxyderivát vzorca (XI) použitím vhodného redukčného činidla ako je napr. tetrahydroboritan sodný v reakčne inertnom rozpúšťadle, ako je napr. voda, alkohol, tetrahydrofurán alebo ich zmes; následne konvertovanie uvedenej hydroxyskupiny na vhodnú odstupujúcu skupinu W^4 , ktorou je napríklad halogén, takto sa získa medziprodukt vzorca (XII), a nakoniec reakciou uvedeného medziproduktu vzorca (XII) s medziproduktom vzorca (III) vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napr. tetrahydrofurán, N,N-dimetylformamid, acetonitril, kyselina octová, etanol alebo ich zmes, a poprípade za prítomnosti vhodnej bázy, ako je napr. 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-én alebo hydrogenuhličitán sodný, bude zlúčeniny vzorca (I), kde R^1 je vodík, uvedené zlúčeniny sú reprezentované vzorcom (I-b).

Alternatívne medziprodukty vzorca (XI) môžu byť priamo transformované na zlúčeniny vzorca (I-b), kde X je S, uvedené zlúčeniny sú reprezentované vzorcom (I-b-1) použitím vhodného činidla obsahujúceho merkaptoskupinu vzorca R^2-SH vo vhodnom reakčnom rozpúšťadle, ako je napríklad trifluóroctová kyselina, metánsulfónová kyselina, trifluórmotánsulfónová kyselina a podobné.

Tiež pokiaľ sa vychádza z ketónu vzorca (X), môžu byť pripravené zlúčeniny vzorca (I), kde R^1 je vodík a $-X-R^2$ je $-NH-C(=O)-(aryl \text{ alebo } C_{1-6}alkyl)$, uvedené zlúčeniny sú reprezentované vzorcom (I-c). Z tohto dôvodu reaguje ketón vzorca (X) s formamidom v kyseline mravčej alebo ich funkčných derivátoch, pri zvýšených teplotách. Výsledný medziprodukt vzorca (XIII) je hydrolyzovaný na odpovedajúci amín vzorca (XIV), ktorý potom ďalej reaguje s medziproduktom vzorca (XV), kde W^3 je vhodná odstupujúca skupina, za prítomnosti vhodnej bázy, ako je napríklad pyridín, poprípade za prítomnosti reakčne inertného rozpúšťadla, ako je napr. dichlórmetán.

Schéma 2

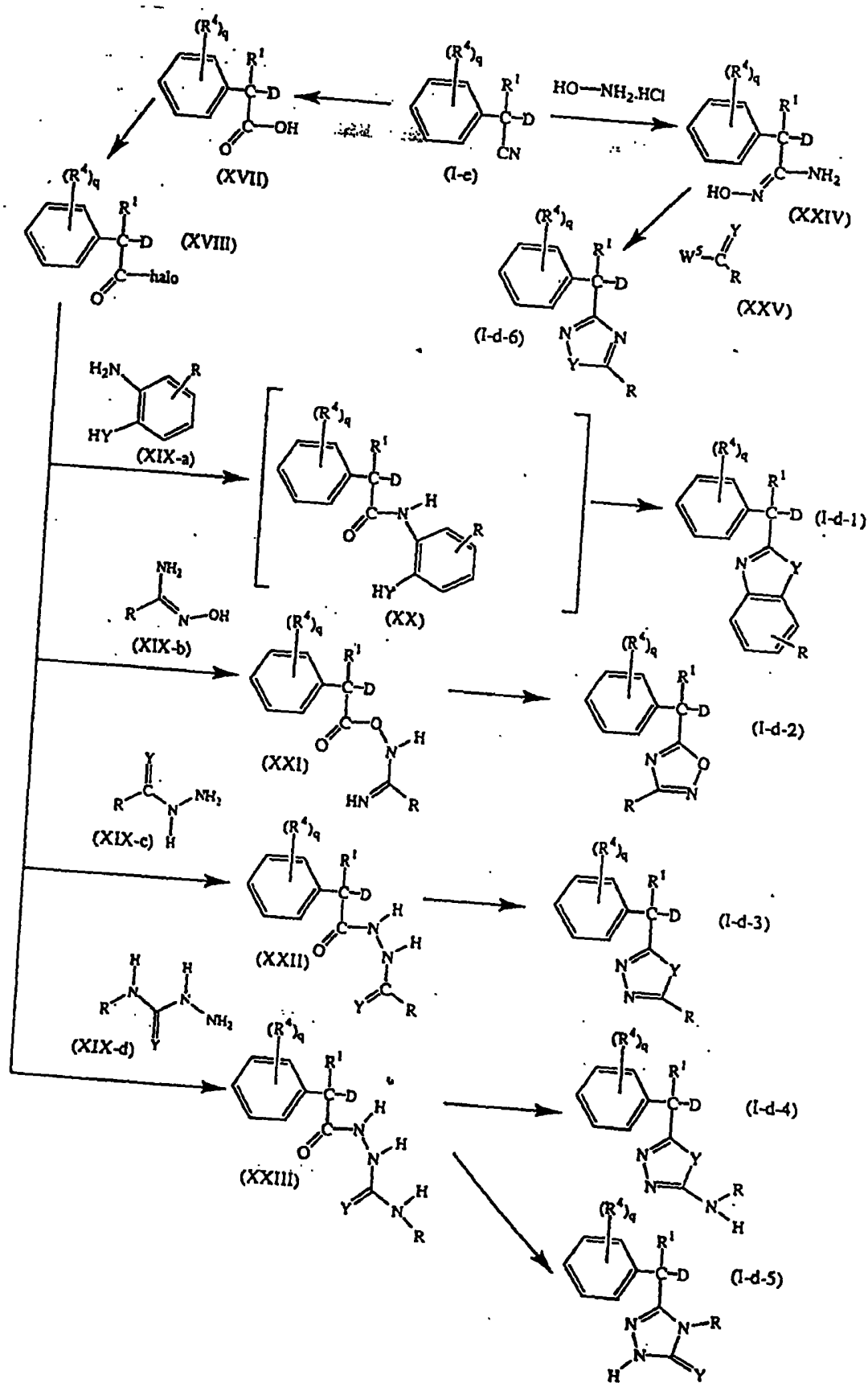


Zlúčeniny vzorca (I), kde X je priama väzba a R² je heterocyklus, uvedené zlúčeniny sú obecné reprezentované vzorcom

(I-d), môžu byť bežne pripravené cyklizáciou príslušného medziproduktu. Postupy intramolekulárnej cyklizácie sú reálne a schéma 3 uvádza niekoľko príkladov.

Východzím bodom je konverzia kyanoskupiny zlúčeniny vzorca (I), kde $-X-R^2$ je kyanoskupina, uvedené zlúčeniny sú reprezentované vzorcom (I-e), na karboxylovú skupinu takto tvoriace medziprodukty vzorca (XVII) použitím zo stavu techniky známych postupov, ako je napríklad použitie kombinácie sírovej a octovej kyseliny vo vode, ktorá naopak môže ďalej reagovať na acylhalogenidy vzorca (XVIII), napríklad derivát acylchloridu môže byť pripravený použitím tionylchloridu.

Schéma 3



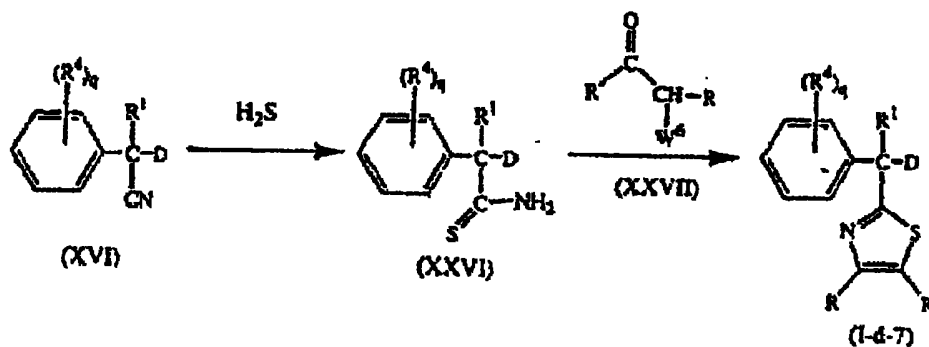
Medziprodukt vzorca (XVIII) môže reagovať s medziproduktom vzorca (XIX-a), kde Y je O, S alebo NR^3 , za vzniku medziproduktu vzorca (XX) za prítomnosti bázy, ako je napríklad pyridín. Uvedený medziprodukt vzorca (XX) môže byť ďalej cyklizovaný na zlúčeninu vzorca (I), kde $-\text{X-R}^2$ je poprípadе substituovaný benzotiazol alebo benzoxazol, uvedené zlúčeniny sú reprezentované vzorcom (I-d-1), za prítomnosti vhodného rozpúšťadla, ako je napríklad kyselina octová, pri zvýšenej teplote, prednostne pri teplote refluxu. Môže byť vhodné pripraviť zlúčeniny vzorca (I-d-1) bez izolovania medziproduktov vzorca (XX). Analogicky medziprodukt vzorca (XVIII) môže reagovať s medziproduktom vzorca (XIX-b) za vzniku medziproduktu vzorca (XXI), ktorý je cyklizovaný na zlúčeninu vzorca (I), kde $-\text{X-R}^2$ je poprípadе 3-substituovaný 1,2,4-oxadiazol, uvedené zlúčeniny sú reprezentované vzorcom (I-d-2), v reakčne inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad toluén, pri zvýšenej teplote, prednostne pri teplote refluxu. Analogicky tiež môže medziprodukt vzorca (XVIII) reagovať s medziproduktom vzorca (XIX-c), kde Y je O, S alebo NR^3 , za vzniku medziproduktu vzorca (XXII), ktorý je cyklizovaný na zlúčeninu vzorca (I), kde $-\text{X-R}^2$ je poprípadе substituovaný 1,2,4-triazol, 1,3,4-tiadiazol alebo 1,3,4-oxadiazol, uvedené zlúčeniny sú reprezentované vzorcom (I-d-3), vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad oxychlorid forforečný.

Taktiež môže analogicky medziprodukt vzorca (XVIII) reagovať s medziproduktom vzorca (XIX-d), kde Y je O, S alebo NR^3 , za vzniku medziproduktu vzorca (XXIII), ktorý je cyklizovaný na zlúčeninu vzorca (I), kde $-\text{X-R}^2$ je poprípadе amino-substituovaný 1,2,4-triazol, 1,3,4-tiadiazol alebo 1,3,4-oxadiazol, uvedené zlúčeniny sú reprezentované vzorcom (I-d-4) v reakčne inertnom rozpúšťadle ako je, napríklad, toluén, a za prítomnosti kyseliny; alebo, ktorý je cyklizovaný na zlúčeninu vzorca (I), kde $-\text{X-R}^2$ je disubstituovaný 1,3,4-triazol, uvedené zlúčeniny sú reprezentované vzorcom (I-d-5).

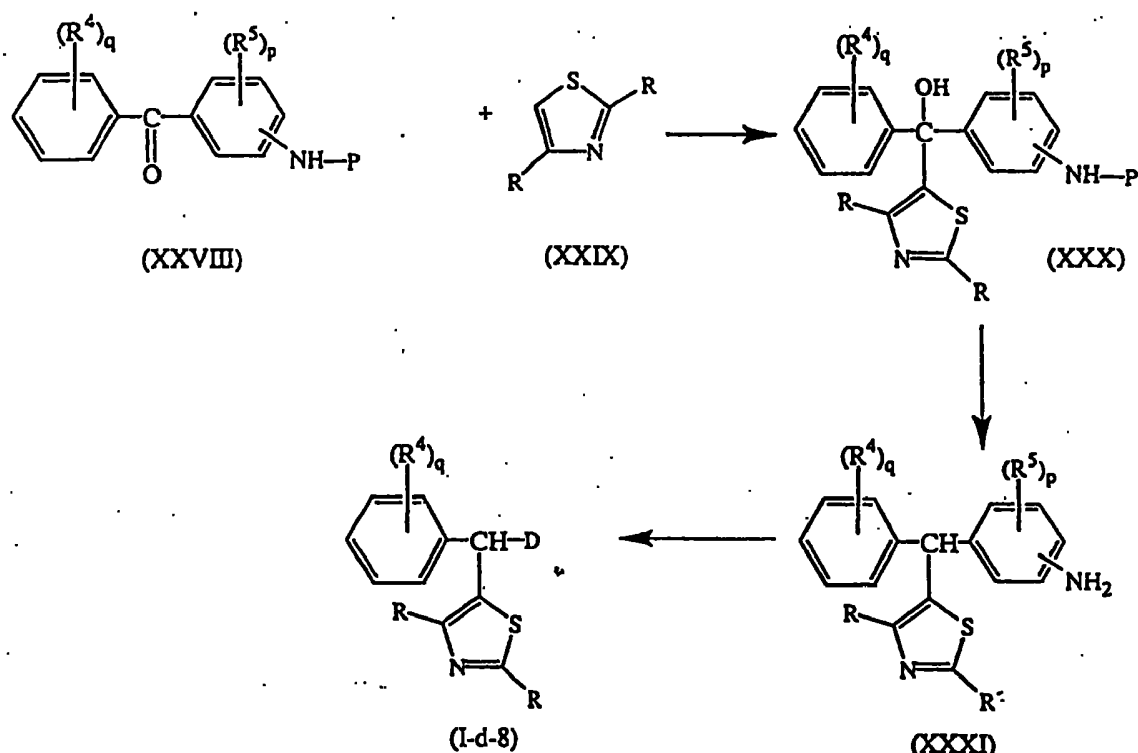
Nitrilové deriváty vzorca (XVI) môžu tiež reagovať s hydroxylamínom hydrochloridom alebo ich funkčnými derivátmi, a

tak tvoria medziprodukt vzorca (XXIV), ktorý môže reagovať s medziproduktom vzorca (XXV) za vzniku zlúčeniny vzorca (I), kde $-X-R^2$ je poprípadе 5-substituovaný 1,2,4-triazol, 1,2,4-tiadiazol alebo 1,2,4-oxadiazol, uvedené zlúčeniny sú reprezentované vzorcom (I-d-6), v reakčne inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad metanol, butanol alebo ich zmes, a za prítomnosti bázy, ako je napríklad metanolát sodný.

Zlúčeniny vzorca (I-d), kde heterocyklus je substituovaný 2-tiazolyl, uvedené zlúčeniny sú reprezentované vzorcom (I-d-7), môžu byť pripravené reakciou medziproduktu vzorca (XVI) s hydrogensulfidom alebo jeho funkčnými derivátmi, v reakčne inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad pyridín, poprípadе za prítomnosti vhodnej bázy, ako je napríklad trietylamín, a za vytvorenia medziproduktu vzorca (XXVI), ktorý môže následne reagovať s medziproduktom vzorca (XXVII) alebo jeho funkčnými derivátmi, ako sú jeho ketalové deriváty, v reakčne inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad etanol, a poprípadе za prítomnosti kyseliny, ako je napríklad chlorovodík.



Zlúčeniny vzorca (I-d), kde heterocyklus je substituovaný 5-tiazolyl a R^1 je vodík, uvedené zlúčeniny sú reprezentované vzorcom (I-d-8), môžu byť pripravené podľa reakčných schém znázorneného v schéme 4

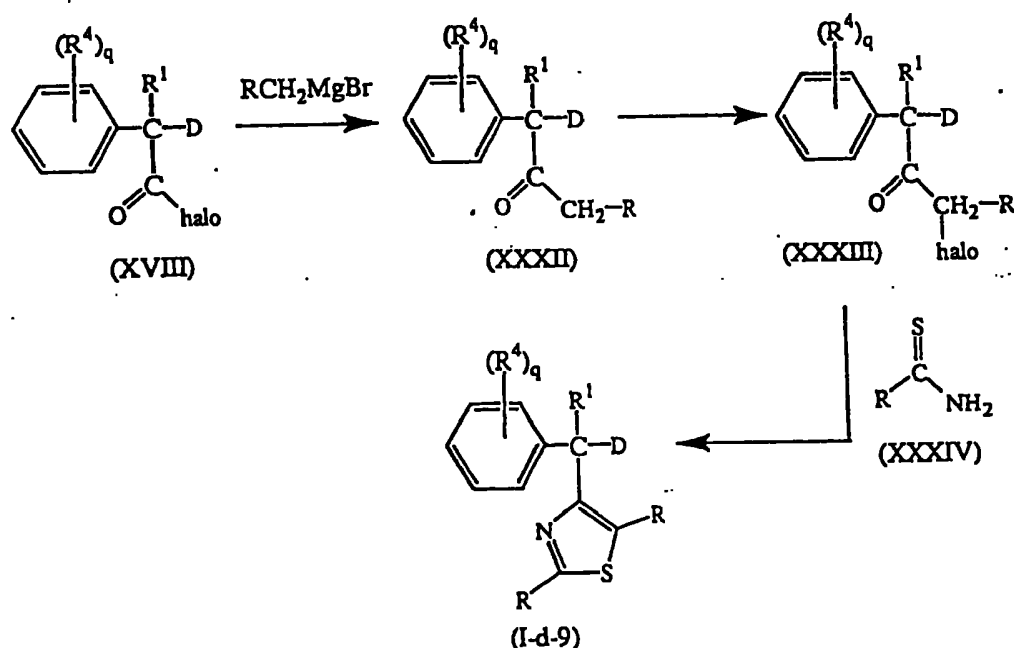
Schéma 4

Najskôr medziprodukt vzorca (XXVIII), kde P je chrániaca skupina, ako je napríklad C_{1-6} alkylkarbonylová skupina, reaguje s derivátom tiazolu vzorca (XXIX) za prítomnosti vhodnej bázy, ako je napríklad butyllítium, v reakčne inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad tetrahydrofurán, za vytvorenia medziproduktu vzorca (XXX). Môže byť výhodné prevádzať uvedenú reakciu pod inertnou atmosférou pri nižšej teplote, prednostne pri asi $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Hydroxyskupina a chrániaca skupina P uvedených medziproduktov (XXX) môže byť odstránená za použitia zo stavu techniky známych metód, ako je napríklad chlorid cínatý a chlorovodíková kyselina v kyseline octovej, za vytvorenia medziproduktu vzorca (XXXI), na ktorom môže byť aminoskupina ďalej konvertovaná na 6-azauracilovú časť podľa

postupu popísaného v EP-A-0 170 316, a takto tvoriacu zlúčeninu vzorca (I-d-8).

Také zlúčeniny vzorca (I-d), kde je heterocyklom 4-tiazolyl, uvedené zlúčeniny sú reprezentované vzorcom (I-d-9), môžu byť pripravené nasledujúcim reakčným postupom zobrazeným v schéme 5.

Schéma 5



Medziprodukt vzorca (XVIII) reaguje s Grignardovým činidlom vzorca RCH_2MgBr alebo jeho funkčným derivátom za vzniku medziproduktu vzorca (XXXII), ktorý môže byť halogénovaný, prednostne brómovaný, na α -pozícii použitím vhodného reakčného činidla, ako je trimetylfenylamónium tribromid v tetrahydrofuráne, takto za vzniku medziproduktu vzorca (XXXIII). Uvedený medziprodukt (XXXIII) potom môže reagovať s tioamidom vzorca (XXXIV) za vzniku zlúčeniny vzorca (I-d-9), v reakčne inertnom

rozpúšťadle, ako je napríklad etanol, pri zvýšenej teplote, prednostne teplote refluxu.

Zlúčeniny vzorca (I) môžu byť tiež konvertované navzájom nasledujúcimi zo stavu techniky známymi postupmi transformácie funkčných skupín, z ktorých niektoré príklady sú spomínané ďalej.

Zlúčeniny vzorca (I) môžu byť tiež konvertované na odpovedajúce formy N-oxidu zo stavu techniky známymi postupmi pre konvertovanie trojväzbového dusíka na jeho N-oxidovú formu. Uvedená N-oxidačná reakcia sa môže obecné provádzať reakciou východzieho materiálu (I) s 3-fenyl-2-(fenylsulfonyl)oxaziridínom alebo s príslušným organickým alebo anorganickým peroxidom. Príslušné anorganické peroxidy zahrnujú napríklad peroxid vodíka, peroxidy alkalického kovu alebo alkalických zemín, ako je peroxid sodný, peroxid draselný; príslušné organické peroxidy môžu zahŕňovať peroxykyseliny, ako je napr. benzénkarboperoxová kyselina alebo halogénom substituovaná benzénkarboperoxová kyselina, napr. kyselina 3-chlórbenzénkarboperoxová, peroalkánové kyseliny, ako je kyselina peroxooctová, alkylhydroperoxidy, napr. terc.butylhydroperoxid. Vhodnými rozpúšťadlami sú, napríklad, voda, nižšie alkanoly, ako je etanol a podobné, uhľovodíky, napr. toluén, ketóny, ako 2-butanón, halogénované uhľovodíky, ako je dichlórmetán a zmesi takých rozpúšťadiel.

Čisté stereochemicky izoméne formy zlúčenín vzorca (I) môžu byť získané použitím zo stavu techniky známych postupov. Diastereoméry môžu byť oddelené fyzikálnymi postupmi ako je selektívna kryštalizácia a chromatografické techniky, napr. protiprúdna distribúcia, kvapalinová chromatografia a podobné.

Niektoré zo zlúčenín vzorca (I) a niektoré z medziproduktov v predloženom vynáleze môžu obsahovať asymetrický uhlíkový atóm. Čisté stereochemicky izoméne formy uvedených zlúčeniny a uvedené medziprodukty môžu byť získané použitím zo stavu techniky známych

postupov. Napríklad diastereoméry môžu byť separované fyzikálnymi metódami, ako je selektívna kryštalizácia, alebo chromatografické postupy, ako je protiprúdna distribúcia, kvapalinová chromatografia a podobné metódy. Enantioméry môžu byť získané z racemickej zmesi najprv konvertovaním uvedených racemických zmesí s vhodnými resolvujúcimi činidlami, ako sú napr. chirálne kyseliny, na zmesi diastereomérnych solí alebo zlúčenín; potom fyzikálnou separáciou uvedených zmesí diastereomérnych solí alebo zlúčenín, napr. selektívnou kryštalizáciou alebo chromatografickými technikami, ako je kvapalinová chromatografia a podobné metódy; a nakoniec konvertovaním uvedených oddelených diastereomérnych solí alebo zlúčenín na odpovedajúce enantioméry. Čisté stereochemicky izoméne formy môžu byť tiež získané z čistých stereochemicky izomérnych foriem príslušných medziproduktov a východných materiálov, s tým, že intervenujúce reakcie prebiehajú stereošpecificky.

Alternatívny postup separácie enantiomérnych foriem zlúčenín vzorca (I) a medziproduktov zahrnuje kvapalinovú chromatografiu, najmä kvapalinovú chromatografiu využívajúcu chirálnej stacionárnej fázy.

Niektoré z medziproduktov a východných materiálov, ako sa používajú v reakčných postupoch spomínaných vyššie, sú známymi zlúčeninami a môžu byť komerčne dostupné alebo môžu byť pripravené postupmi známymi zo stavu techniky.

IL-5, tiež známy ako eozinofilný diferenciačný faktor (EDF) alebo eozinofilný kolóniový stimulačný faktor (Eo-CSF), je podstatným faktorom pre prežitie eozinofilov a diferenciačným faktorom eozinofilov a teda sa predpokladá, že hrá kľúčovú rolu v infiltrácii eozinofilov do tkaniva. Je viac ako zrejmé, že eozinofilný influx je dôležitou patogénnou udalosťou v bronchiálnej astme a alergických ochoreniach, ako je cheilitída, dráždivé črevné ochorenia, ekzém, koprivka, vaskulitída, vulvitída, „zimné nohy“, atopická dermatitída, senná nádcha, alergická nádcha a alergická

konjunktivitída.; a iné zápalové choroby, ako je eozinofilný syndróm, alergická angitída, eozinofilná fascitída, eozinofilná pneumónia, PIE syndróm, idiopatická eozinofília, eozinofilná myalgia, Crohnova choroba, vredovitá kolitída a podobné choroby.

Predložené zlúčeniny tiež inhibujú produkciu ďalších chemokínov, ako je monocytný chemotaktický proteín-1 a -3 (MCP-1 a MCP-3). MCP-1 je známy, že priťahuje obidve, T-bunky, v ktorých najmä prebieha produkcia IL-5, i monocytov, o ktorých je známe, že pôsobia synergicky s eozinofilmi (Carr a kol., 1994, *Immunology*, 91, 3652-3656). MCP-3 tiež hrá primárnu rolu v alergických zápaloch, ako je známe, že mobilizuje a aktivuje bazofilné a eozinofilné leukocyty (Baggiolini a kol., 1994, *Immunology Today*, 15(0), 127-133).

Predložené zlúčeniny nemajú žiadny účinok, alebo majú malý vplyv, na produkciu iných chemokínov, ako je IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-10, γ -interferón (INF- γ) a granulocyt-makrofágovú kolóniu stimulujúci faktor (GM-CSF) indikujúci, že predložené IL-5 inhibitory nepôsobia ako širokospektrálne imunosupresíva.

Účinok predložených zlúčenín ako selektívnych chemokínových inhibítorov môže byť demonštrovaný *in vitro* meraniami chemokínu v ľudskej krvi. *In vivo* pozorovanie, ako je inhibícia eozinofílie v uchu myši, inhibícia krvnej eozinofílie v myšacom modeli *Ascaris*; redukcia produkcie séra IL-5 proteínu a expzie slezinej IL-5 RNA indukovanej anti-CD3 protilátkou u myši a inhibícia alergénom alebo Sephadexom indukovaného pľúcneho influxu eozinofilov u morčatá sú indikáciami pre využiteľnosť predložených zlúčenín pri liečení eozinofil-dependentných zápalových ochorení.

Predložené inhibitory IL-5 produkcie sú najmä výhodné pre podávanie inhaláciou.

Medziprodukty vzorca (XI-a) sú zaujímavými medziproduktami.

Nielen, že majú zvláštne využitie ako medziprodukty pri príprave zlúčenín vzorca (I), ale majú tiež výhodnú farmakologickú aktivitu.

Vzhľadom k vyššie uvedeným farmakologickým vlastnostiam môžu byť zlúčeniny vzorca (I) použité ako liečivo. Konkrétne môžu byť predložené zlúčeniny použité pri výrobe liečiva pre liečenie eozinofi-dependentných zápalových ochorení, ako bolo spomínané vyššie, konkrétnejšie pre bronchiálnu astmu, atopickú dermatitídu, alergickú rinitídu (nádcha) a alergickú konjunktivitídu (zápal spojiviek).

S ohľadom na využiteľnosť zlúčenín vzorca (I) sa poskytuje spôsob liečenia teplokrvných živočíchov, vrátane ľudí, trpiacich eozinofil-dependentnými zápalovými ochoreniami, konkrétne bronchiálnou astmou, atopickou dermatitídou, alergickou rinitídou a alergickou konjunktivitídou. Uvedená metóda zahŕňa systémové alebo topické podávanie účinného množstva zlúčeniny vzorca (I), N-oxidovej formy, farmaceuticky prijateľných adičných solí alebo ich možných stereoizomérnych foriem, teplokrvným živočíchom, vrátane ľudí.

Predložený vynález taktiež poskytuje prostriedky pre liečenie eozinofil-dependentných zápalových ochorení zahrnujúcich terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny vzorca (I) a farmaceuticky prijateľný nosič alebo riedidlo.

Pri príprave farmaceutických prostriedkov podľa tohto vynálezu je terapeuticky účinné množstvo konkrétnej zlúčeniny, vo forme bázy alebo adičnej soli, ako účinnej zložky, spojené v dokonalú zmes s farmaceuticky prijateľným nosičom, ktorý môže mať rad foriem v závislosti na forme prípravku požadovanej pre podávanie. Tieto farmaceutické prostriedky sú vhodné v jednotnej dávkovej forme, vhodnej, prednostne pre systémové podávanie, ako je parenterálne podávanie; alebo topické podávanie, ako je podávanie inhalovaním, nosným sprejom a podobné. Aplikácie uvedených prostriedkov môže byť

aerosólom, napr. s propelentom ako je dusík, oxid uhličitý, freón, alebo bez propelentu, ako sú pumpičkové spreje, kvapky, lotióny, alebo ako polotuhé, ako sú zahustené prostriedky, ktoré môžu byť aplikované tampónom. Konkrétne polotuhé prostriedky, ako sú masti, krémy, želé, mazadlá a podobné, sú používané bežne.

Najmä výhodné je formulovať vyššie uvedené farmaceutické prostriedky uľahčenie podávania a jednotnosť dávok v jednotkovej dávkovej forme. Jednotková dávková forma, ako sa používa v popise a nárokoch, označuje fyzikálne diskkrétne jednotky vhodné ako jednotné dávkovanie, kedy každá jednotka obsahuje vopred stanovené množstvo účinnej zložky vypočítanej pre zaistenie požadovaného liečebného účinku, v spojení s požadovaným farmaceutickým nosičom. Príklady takých jednotkových dávkových foriem sú tablety (vrátane delených alebo potiahnutých tabliet), kapsuly, piluly, sáčky s práškom, obličky, injekčné roztoky alebo suspenzie, obsahy čajové lyžičky, obsahy polievkovej lyžice a podobné, a ich oddelené násobky.

Aby sa zvýšila rozpustnosť a/alebo stabilita zlúčenín vzorca (I) vo farmaceutických prostriedkoch, môže byť výhodné použiť α -, β -, alebo γ -cyklodextríny alebo ich deriváty. Také spolurozpúšťadlá, ako sú alkoholy, môžu vylepšiť rozpustnosť a/alebo stabilitu zlúčenín vzorca (I) vo farmaceutických prostriedkoch. Pri príprave vodných prostriedkov sú obvykle vhodnejšie adičné soli predmetných zlúčenín vzhľadom k ich zvýšenej rozpustnosti vo vode.

Príslušnými cyklodextrínymi sú α -, β -, alebo γ -cyklodextríny alebo ich étery a zmesné étery, kde jedna alebo viacej hydroxyskupín anhydroglukózových jednotiek cyklodextrínu sú substituované C_{1-4} -alkylom, najmä metylom, etylom alebo izopropylom, ako je nahodilo metylovaný β -CD; hydroxy C_{1-6} alkylom, najmä hydroxyetylom, hydroxypropylom alebo hydroxybutylom; karboxy C_{1-6} alkylom, najmä karboxymetylom alebo karboxyetylom; C_{1-6} alkyl-karbonylom, najmä acetylom; C_{1-6} alkyloxykarbonyl C_{1-6} alkylom alebo karboxy- C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkylom, najmä karboxymetoxypopylom alebo

karboxyetoxypropylom; C_{1-6} alkylkarbonyloxy C_{1-6} alkylom, najmä 2-acetyloxypropylom. Najmä pozoruhodné ako komplexanty a/alebo solubilizátory sú β -CD, nahodilo metylovaný β -CD, 2,6-di-metyl- β -CD, 2-hydroxyetyl- β -CD, 2-hydroxyetyl- γ -CD, 2-hydroxypropyl- γ -CD a (2-karboxymetoxy)propyl- β -CD, a zvlášť 2-hydroxypropyl- β -CD (2-HP- β -CD).

Termín zmesné étery označuje deriváty cyklodextrínu, kde aspoň dve hydroxyskupiny cyklodextrínu sú éterifikované rôznymi skupinami, ako je napríklad hydroxypropyl a hydroxyetyl.

Priemerná molárna substitúcia (M.S.) sa používa pri meraní priemerného počtu mólov alkoxyjednotiek na mól anhydroglukózy. Hodnota M.S. môže byť stanovená rôznymi analytickými metódami, prednostne je, keď je merané hmotovou spektrometriou, M.S. v rozmedzí od 0,125 do 10.

Priemerný stupeň substitúcie (D.S.) označuje priemerný počet substituovaných hydroxylov na jednotku anhydroglukózy. Hodnota D.S. môže byť stanovená rôznymi analytickými technikami, prednostne, keď je meraná hmotovou spektrometriou, je D.S. v rozmedzí od 0,123 do 3.

Vzhľadom k svojim vysokým stupňom selektivity ako IL-5 inhibítorov sú zlúčeniny vzorca (I), ako sú definované vyššie, vhodné tiež k označovaniu alebo identifikácii receptorov. Za týmto účelom musí byť zlúčeniny podľa predloženého vynálezu rádioaktívne označené, konkrétne nahradením, čiastočne alebo plne, jedného alebo viacej atómov v molekule ich rádioaktívnym izotopom. Príklady zaujímavých označených zlúčenín sú tie zlúčeniny, majúce aspoň jeden halogén, ktorý je rádioaktívnym izotopom jódu, brómu alebo fluóru; alebo tie zlúčeniny, majúce aspoň jeden ^{11}C -atom alebo atóm trítia.

Jedna konkrétna skupina zostáva z tých zlúčenín vzorca (I), kde R^4 a/alebo R^5 sú rádioaktívne atómy halogénu. V podstate akákoľvek zlúčenina vzorca (I) obsahujúca atóm halogénu je schopná pre rádioaktívne značenie náhradou atómu halogénu vhodným izotopom,

Vhodnými halogénovými izotopmi pre tieto účely sú rádioaktívne jodidy ako je ^{122}I , ^{123}I , ^{131}I ; rádioaktívne bromidy, ako je ^{75}Br , ^{76}Br a ^{82}Br , a rádioaktívne fluoridy, ako je ^{18}F . Zavedenie rádioaktívneho atómu halogénu sa môže prevádzať vhodnú výmennú reakciu alebo použitím niektorého z postupov, ako boli popísané vyššie pre prípravu halogénových derivátov vzorca (I).

Ďalšou zaujímavou formou rádioaktívneho značenia je substitúcia atómu uhlíku atómom ^{11}C alebo substitúcia atómu vodíka atómom trítia.

Uvedené rádioaktívne označené zlúčeniny vzorca (I) môžu byť použité v postupe špecifického značenia receptorových miest v biologickom materiáli. Uvedený postup obsahuje kroky (a) rádioaktívneho značenia zlúčeniny vzorca (I), (b) podávanie tejto rádioaktívne označenej zlúčeniny biologickému materiálu a následne (c) detekciu emisiou z rádioaktívne označenej zlúčeniny. Termín biologický materiál je mienený, že obsahuje každý druh materiálu, ktorý má biologický pôvod. Konkrétnejšie tento termín označuje vzorky tkaniva, plazmy alebo telesných tekutín, ale tiež zvieratá, najmä teplokrvné živočíchy, alebo časti živočíchov, ako sú orgány.

Rádioaktívne označené zlúčeniny vzorca (I) sú tiež vhodné ako činidlá pre screening, ako testovaná zlúčenina má schopnosť obsadzovať alebo viazať sa na konkrétne receptorové miesto. Stupeň, do akého testovaná zlúčenina nahradí zlúčeninu vzorca (I) z takého konkrétneho receptorového miesta, ukáže schopnosť testovanej zlúčeniny buď ako agonistu, antagonistu alebo zmesného agonistu/antagonistu uvedeného receptora.

Keď sa používajú v *in vivo* testoch, sú rádioaktívne označené zlúčeniny podávané živočíchom v príslušnom prostriedku a umiestnením uvedených rádioaktívne označených zlúčenín je detekované použitím zobrazovacích techník, ako je napríklad počítačová tomografia SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography) alebo tomografia PET (Positron Emission Tomography) a

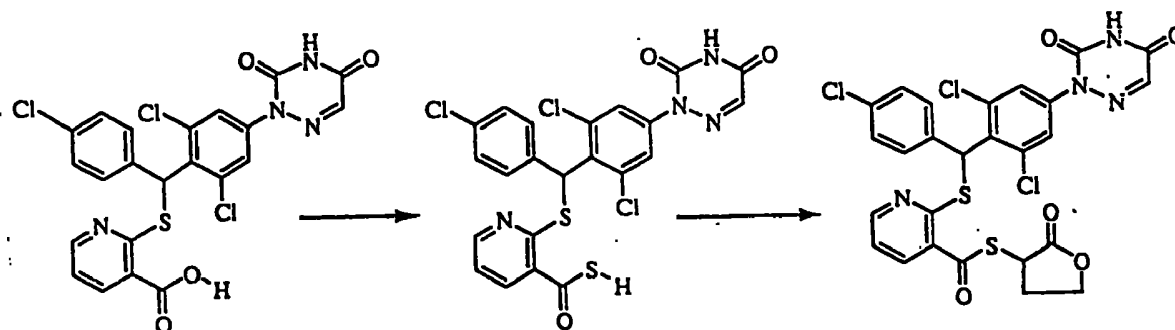
podobné. Týmto spôsobom môže byť v tele detekovaná distribúcia konkrétnych receptorových miest a orgány obsahujúce uvedené receptorové miesta môžu byť vizualizované zobrazovacími technikami spomínanými vyššie. Tento postup zobrazovania orgánu podávaním rádioaktívne označené zlúčeniny vzorca (I) a detekcia emisií z rádioaktívne označenej zlúčeniny je tiež súčasťou predloženého vynálezu.

Obecne sa predpokladá, že účinné denné množstvo bude od 0,01 mg/kg do 50 mg/kg telesnej hmotnosti, prednostne od 0,05 mg/kg do 10 mg/kg telesnej hmotnosti. Spôsob liečby môže tiež zahŕňať podávanie účinnej látky v režime medzi dvomi alebo štyrmi dávkami v priebehu dňa.

Príklady prevedenia vynálezu:

A. Príprava zlúčenín vzorca (I)

Príklad A1



Medziprodukt 1

medziprodukt 2

zlúčenina 1

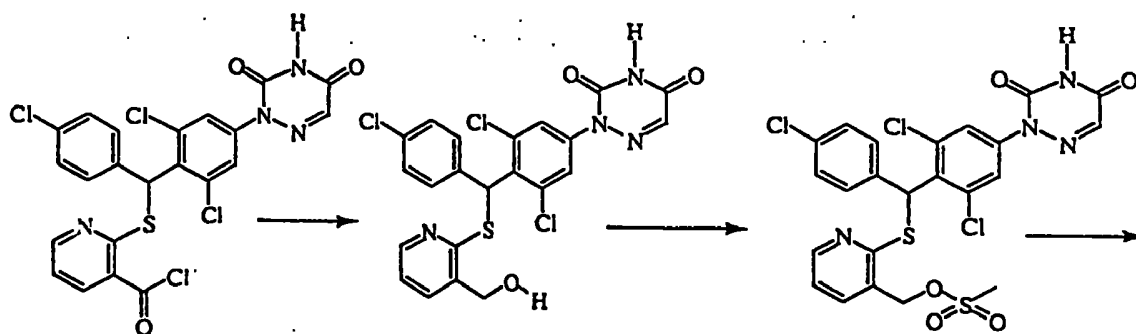
a) Zmes 2-[3,5-dichlór-4-[(4-chlórfenyl)hydroxymetyl]-fenyl]-1,2,4-triazín-3,5(2H,4H)-diónu (0,0063 mol) a 1,2-dihydro-2-tioxo-3-pyridínkarboxylovej kyseliny (0,0063 mol) bola pridávaná po častiach do metánsulfónovej kyseliny (20 ml), miešaná pri teplote miestnosti po 2 hodiny. Reakčná zmes bola naliata na ľadovú vodu a bol pridaný etylacetát. Organická vrstva bola oddelená, premytá

soľankou, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol miešaný vo variacom etanole, odfiltrovaný, premytý diizopropyléterom a sušený, bolo získané 3,1 g (91%) medziproduktu (1) {MS (ES+)m/z 535 [MH⁺]}

b) Reakcie pod atmosférou N₂. Roztok medziproduktu (1) (0,00187 mol) v N,N-dimetylformamidu (20 ml) bol spracovaný s 1,1'-karbonylbis-1H-imidazolom (0,00373 mol) a zmes bola miešaná po 12 hodín pri teplote miestnosti. H₂S bol prebublávaný zmesou po 14 až 30 minút. Potom bola reakčná zmes miešaná po 2 hodiny. Zmes bola naliata na ľadovú vodu (soľanka) a extrahovaná 3krát s etylacetátom. Spojené organické vrstvy boli premyté soľankou, sušené, filtrované a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol spoločne odparený 3krát s toluénom, za získania 1 g (100%) medziproduktu (2) {MS (ES+)m/z 551 [MH⁺]}

c) Roztok 3-brómdihydro-2(3H)-furanónu (1 mmol) v N,N-dimetylformamidu (2 ml) bol pridávaný po kvapkách do ľadovo chladnej suspenzie medziproduktu 2 (0,91 mmol) a NaHCO₃ (1 mmol) v N,N-dimetylformamidu (5 ml). Reakčná zmes bola miešaná po 15 minút, a potom bola rozdelená medzi vodu (25 ml) a etylacetát (25 ml). Organická vrstva bola oddelená, premytá vodou (2 x 25 ml), sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na silikagéle (eluens: etylacetát/hexán, gradient od 20-80 do 90-20 % (obj./obj.)). Čisté frakcie boli spojené a ich rozpúšťadla bola odparená, za získania 0,243 g (42 %) zlúčeniny (1) {MS (ES+)m/z 635 [MH⁺]}

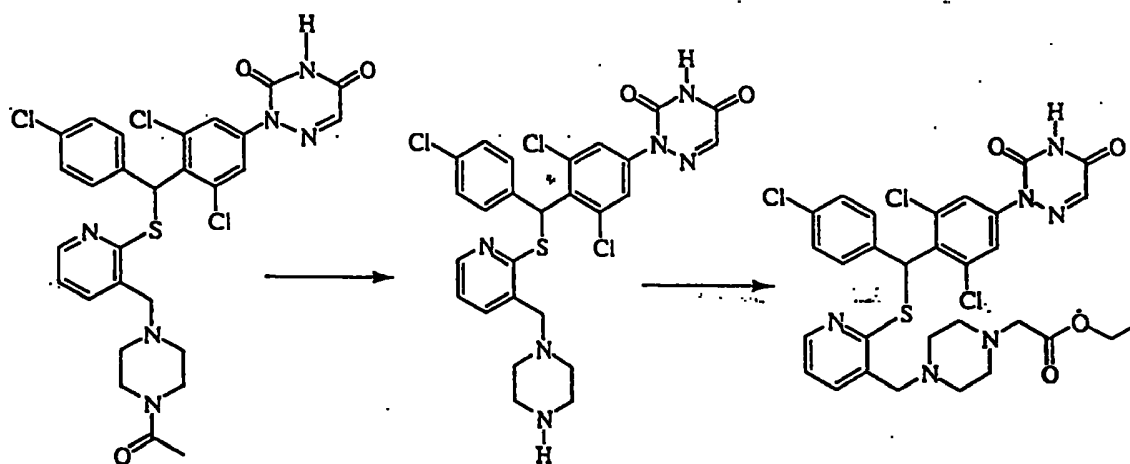
Príklad A2



Medziprodukt 1

medziprodukt 4

medziprodukt 5



Medziprodukt 6

medziprodukt 7

medziprodukt 2

- a) Zmes medziproduktu 1 (0,075 mol) v SOCl_2 (300 ml) bola miešaná a refluxovaná po 2 hodiny. Rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol rozpustený v toluéne a rozpúšťadlo bolo odparené za získania 41,6 g medziproduktu 3.
- b) NaBH_4 (0,495 mol) bol pridávaný po častiach po dobu 90 min do zmesi medziproduktu 3 (0,075 mol) v 1,4-dioxánu (500 ml), miešaný pri teplote miestnosti. Získaná zmes bola miešaná po 48 hodín pri teplote miestnosti, potom bola ochladená v ľadovom kúpeli. Po kvapkách bola pridávaná HCl (2 N) (do $\text{pH}=2$) a táto zmes bola extrahovaná CH_2Cl_2 . Oddelená organická vrstva bola sušená a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný cez

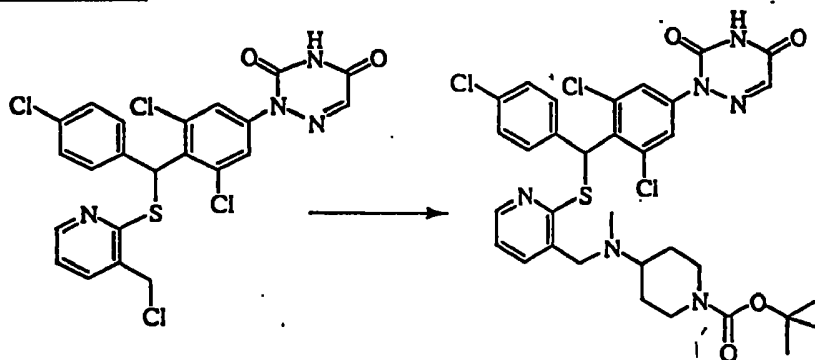
silikagél na sklenenej frite (eluens: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97/3). Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené za získania 2,2 g medziproduktu 4.

- c) Zmes medziproduktu 4 (0,004 mol) a trietylaminu (0,005 mol) v CH_2Cl_2 (40 ml) bola miešaná pri 0-5 °C. Roztok metyl-sulfonylchloridu (0,005 mol) v CH_2Cl_2 (10 ml) bol pridávaný po kvapkách po dobu 15 min pri 0-5 °C a získaná reakčná zmes bola miešaná po jednu hodinu pri ± 5 °C. Trietylamin (0,70 ml) bol pridávaný a získaná reakčná zmes bola miešaná po jednu hodinu pri 0 °C za získania 2,4 g medziproduktu 5.
- d) Roztok 1-acetyl-piperazínu (0,03624 mol) v CH_2Cl_2 (30 ml) bol pridávaný po kvapkách do roztoku medziproduktu 5 (0,01208 mol) a trietylaminu (0,0302 mol) v CH_2Cl_2 (150 ml), miešaný pri 0 °C. Reakčná zmes bola miešaná cez noc pri teplote miestnosti, potom bola premytá nasýteným roztokom NaHCO_3 , soľankou, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél (eluens: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ gradient od 98/2 do 95/5). Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené, potom bolo spoločne odparené s etylacetátom. Zvyšok bol miešaný v 2-metoxi-2-metyl-propáne, odfiltrovaný a sušený, bolo získané 1,51 g (20%) medziproduktu 6.
- e) Medziprodukt 6 (0,00321 mol) bol rozpustený v 1,4-dioxáne (50 ml). HCl (2 N (0,05 mol) bol pridávaný a reakčná zmes bola miešaná a refluxovaná po 12 hodín. Reakčná zmes bola ochladená, naliata pomaly do nasýteného vodného roztoku NaHCO_3 (150 ml) + ľadu (100 g) a táto zmes bola extrahovaná s $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (90/10). Spojené organické vrstvy boli premyté soľankou, sušené, filtrované a rozpúšťadlo bolo odparené, potom bolo spolu-odparené s etylacetátom. Po pridání etylacetátu druhý raz bola získaná zrazenina. Táto zrazenina bola

odfiltrovaná, premytá diizopropyléterom a sušená, bolo získané 1,39 g (74%) medziproduktu 7.

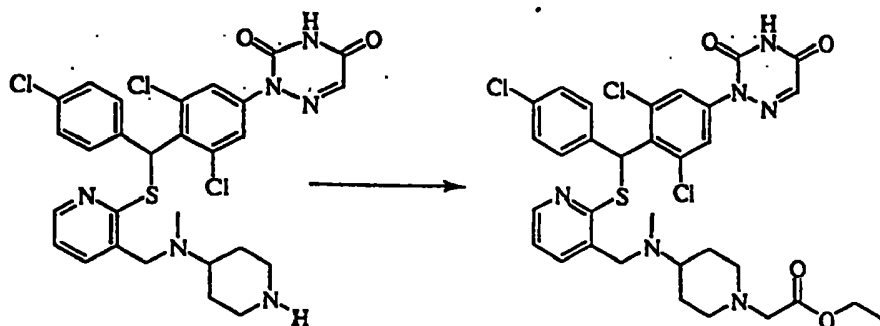
- f) Zmes medziproduktu 7 (0,0034 mol) v CH_3CN (60 ml) bola miešaná pri teplote miestnosti. Bol pridaný trietylamin (1,47 ml). Po kvapkách boli pridávané kyselina brómoctová, etylester (0,0034 mol) a získaná reakčná zmes bola miešaná po 90 min pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol odobratý do CH_2Cl_2 . Organický roztok bol premytý vodou. Vodná vrstva bola extrahovaná s CH_2Cl_2 . Organický roztok bol premytý vodou. Vodná vrstva bola extrahovaná $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90/10. 2) Organická vrstva bola premytá vodou, spojená s ďalšou organickou vrstvou, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný okamihovou chromatografiou na kolóne cez silikagél (eluens: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1). Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol spoluodparený s etylacetátom. Zvyšok bol miešaný v diizopropyléteru, odfiltrovaný, premytý a sušený, bolo získané 0,44 g zlúčeniny 2.

Príklad A3



Medziprodukt 8

medziprodukt 9



Medziprodukt 10

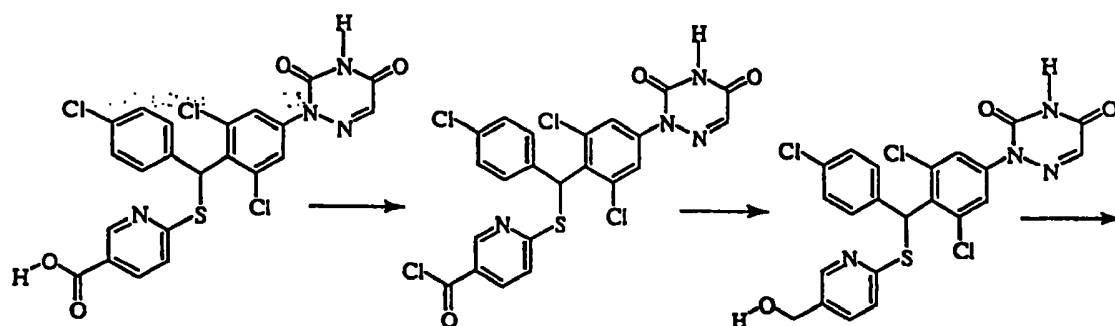
zlúčenina 3

- a) CH_2Cl_2 (20 ml) bol miešaný pri teplote miestnosti. HCl (plyn) prebublával roztokom 15 min. Tento roztok bol pridávaný po kvapkách do roztoku medziproduktu 4 (0,01 mol) v CH_2Cl_2 (50 ml). HCl soľ sa vyzrážala. Bol pridávaný SOCl_2 (0,05 mol) a zmes bola miešaná a refluxovaná po 2 hodiny. Bol pridávaný SOCl_2 (3,6 ml) a reakčná zmes bola miešaná a refluxovaná po 2 hodiny. Zmes bola ochladená. Zrazenina bola odfiltrovaná. Pevná látka a filtrát boli spojené. Rozpúšťadlo bolo odparené. Ďalší CH_2Cl_2 (70 ml) a SOCl_2 (3,6 ml) boli pridane a reakčná zmes bola miešaná a refluxovaná po 3 hodiny, potom bola ochladená a získaná zrazenina bola odfiltrovaná, premytá diizopropyléterom a sušená, boli získané 4 g medziproduktu 8.
- b) Roztok 4-metylamino-1-piperidínkarboxylovej kyseliny, 1,1-dimetyletylesteru (0,02244 mol) v CH_3CN (20 ml) bol pridávaný do roztoku medziproduktu 8 (0,00748 mol) v CH_3CN (60 ml) a získaná reakčná zmes bola 3 hodiny pri 60 °C, potom cez noc pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol miešaný vo variacom etylacetáte, potom odfiltrovaný a odobratý do $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5. Organický roztok bol premytý soľankou, sušený, filtrovaný a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný HPLC cez silikagél (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 frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol miešaný v diizopropyléteru, odfiltrovaný a sušený, bolo získané 3,42 g (64 %) medziproduktu 9.
- c) Zmes medziproduktu 9 (0,00409 mol) v metanole (30 ml) a $\text{HCl}/2$ -propanolu (4 ml) bola miešaná cez noc pri teplote miestnosti. Bol pridávaný ďalší $\text{HCl}/2$ -propanol (ml) a miešanie pokračovalo po 2 hodiny. Reakčná zmes bola naliata do vody

(300 ml) a bol pridaný $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90/10 (400 ml). Reakčná zmes bola neutralizovaná pridávaním po kvapkách nasýteného vodného roztoku NaHCO_3 . Vrstvy boli oddelené. Vodná vrstva bola extrahovaná $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90/10. Spojené organické vrstvy boli sušené, filtrované a rozpúšťadlo bolo odparené. Bol pridaný etylacetát a zmes bola azeotropicky delená na rotačnej odparke. Zvyšok bol miešaný vo variacom CH_3CN , ochladený, odfiltrovaný, premytý diizopropyléterom a sušený, bolo získané 2,27 g (90%) medziproduktu 10.

- d) Trietylamin (1,42 ml) bol pridaný do medziproduktu 10 (0,00304 mol) v dimetylsulfoxidu (100 ml). Zmes bola miešaná pri 60 °C. Potom bola pridaná kyselina brómoctová, etylester (0,00304 mol) a získaný roztok bol ponechaný ochladiť na teplotu miestnosti a bol miešaný cez noc. Reakčná zmes bola naliata do vody (300 ml) a táto zmes bola extrahovaná toluénom. Toluénové vrstvy boli spojené, sušené, filtrované a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný HPLC cez silikagél (eluens: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ gradient). Dve skupiny čistých frakcií boli spojené a ich rozpúšťadlo bolo odparené. Požadovaná frakcia bola rozpustená v etylacetáte, filtrovaná cez skladaný papierový filter a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol miešaný v n-hexáne, odfiltrovaný a sušený, bolo získané 0,84 g (41%) zlúčeniny 3.

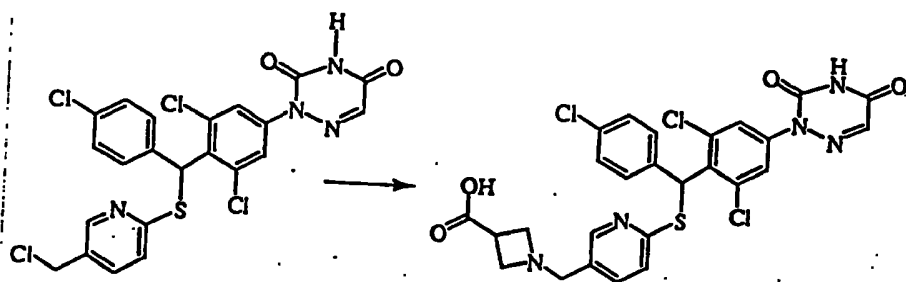
Príklad A4



Medziprodukt 11

medziprodukt 12

medziprodukt 13



Medziprodukt 14

zlúčenina 4

a) Zmes 2-[3,5-dichlór-4-[(4-chlórfenyl)hydroxymetyl]-fenyl]-1,2,4-triazín-3,5(2H,4H)-diónu (0,05 mol) [CAS 219981-46-1] a 6-merkapto-3-piperidínkarboxylovej kyseliny (0,05 mol) bola pridávaná po častiach po dobu 1 hodiny do metánsulfónovej kyseliny (100 ml), miešaná pri teplote miestnosti. Reakcia bola miešaná cez noc pri teplote miestnosti, potom bola naliata do ľadovej vody a táto zmes bola extrahovaná etylacetátom. Organická vrstva bola oddelená, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené, bolo získané 26,8 g medziproduktu 11.

b) Zmes medziproduktu 11 (0,05 mol) v SOCl_2 (250 ml) bola miešaná a refluxovaná po 2 hodiny. Rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol rozpustený v toluéne a rozpúšťadlo bolo odparené, bolo získané 27,7 g medziproduktu 12.

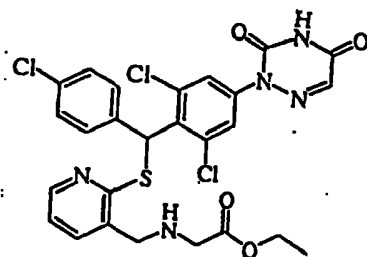
c) NaBH_4 (0,33 mol) bol pridávaný po častiach po dobu 60 minút do zmesi medziproduktu 12 (0,05 mol) v 1,4-dioxáne (350 ml), miešané pri teplote miestnosti. Získaná reakčná zmes bola miešaná po 2 hodiny pri teplote miestnosti, potom bola ochladená v ľadovom kúpeli. HCl (konc.) bola pridávaná po kvapkách do okyslenia. Bola pridána voda a táto zmes bola extrahovaná CH_2Cl_2 . Oddelená organická vrstva bola sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný cez silikagél na sklenenej frite (eluens: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ od 98/2 do 97/3). Čisté frakcie boli spojené

a rozpúšťadlo bolo odparené, bolo získané 10,4 g medziproduktu 13.

d) Zmes SOCl_2 (0,2375 mol) v CH_2Cl_2 (200 ml) bola miešaná pri teplote miestnosti. Zmes medziproduktu 13 (0,0475 mol) v CH_2Cl_2 (50 ml) bola pridávaná po kvapkách. Reakčná zmes bola miešaná po 2 hodiny pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol miešaný v diizopropylétere, odfiltrovaný a sušený, bolo získané 13,8 g medziproduktu 14.

e) Trietylamin (0,001388 mol) bol pridaný do roztoku medziproduktu 14 (0,000347 mol) a 3-azetidinylníkarboxylovej kyseliny (0,000381 mol) v CH_3CN (4 ml). Reakčná zmes bola miešaná po 12 hodín pri 60 °C. Požadovaná zlúčenina bola izolovaná a purifikovaná HPLC (elučný gradient: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$). Požadované frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené za získanie 0,009 g (5 %) zlúčeniny 4.

Príklad A5

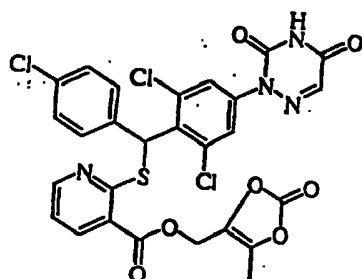


Zlúčenina 5

Zmes medziproduktu 5 (0,004 mol), glycínu, etylester hydrochloridu (0,0044 mol) a trietylaminu (0,016 mol) v CH_3CN (50 ml) bola miešaná po 24 hodiny pri 50 °C. Rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol miešaný vo vode a extrahovaný CH_2Cl_2 . Oddelená organická vrstva bola sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný okamihovou chromatografiou na kolóne cez silikagél (eluens: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ od 99,5/0,5 do 98,2). Požadované frakcie boli spojené a rozpúšťadlo

bolo odparené. Zvyšok bol ďalej purifikovaný HPLC (eluens: 0,5 % NH_4OAc v H_2O)/ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_3\text{OH}$ gradient). Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol sušený, bolo získané 0,11 g (4,5 %) zlúčeniny 5.

Príklad A6

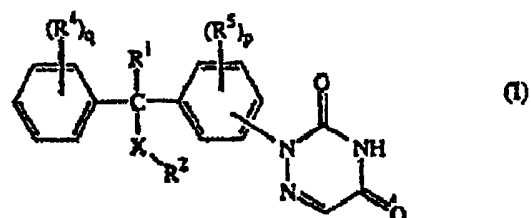


Zlúčenina 6

Roztok 4-(brómetyl)-5-metyl-1,3-dioxol-2-ónu (0,0062 mol) v N,N -dimetylformamidu (5 ml) bol pridaný po kvapkách do roztoku medziproduktu 1 (0,00373 mol) a 1H-imidazolu (0,007 mol) v N,N -dimetylformamidu (25 ml). Zmes bola miešaná pri 60 °C cez noc. Rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol odobratý do etylacetátu, premytý H_2O a nasýteným roztokom NaCl . Organická vrstva bola oddelená, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél (eluens: hexán/etylacetát 75/25). Požadované frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný opäť cez silikagél na sklenenej frite (eluens: hexán/etylacetát 75/25 až 50/50). Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol miešaný v diizopropyléteru. Zrazenina bola odfiltrovaná, premytá diizopropyléterom a sušená za získania 0,595 g (25 %) zlúčeniny 6.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčenina vzorca



jej N-oxid, farmaceuticky prijateľná adičná soľ, kvartérny amín alebo ich stereochemicky izomérna forma, kde:

- p znamená celé číslo 0, 1, 2, 3 alebo 4;
- q znamená celé číslo 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5;
- X znamená O, S, NR^3 alebo priama väzba; alebo
- $-\text{X}-\text{R}^2$ spolu dohromady môžu znamenať kyanoskupinu;
- R^1 označuje vodík, hydroxyskupinu, halogén, aminoskupinu, mono- alebo 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- alebo di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkyl alebo mono- alebo di(C_{1-4} alkyl)amino- C_{1-4} alkylaminoskupinu;
- R^2 označuje aryl, Het^1 , C_{3-7} cykloalkyl poprípadě substituovaný s $-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}-\text{R}^{14}$, C_{1-6} alkylom alebo C_{1-6} alkylom substituovaným jedným alebo dvomi substituentmi vybranými z hydroxyskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, mono- alebo di(C_{1-4} alkyl)-aminoskupiny, $-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}-\text{R}^{14}$, C_{1-6} alkyloxyskupiny poprípadě substituované $-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}-\text{R}^{14}$, C_{1-6} alkylsulfonyloxyskupinou, C_{3-7} cykloalkylom poprípadě substituovaným $-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}-\text{R}^{14}$, arylom, araloxyskupinou, aryltioskupinou, Het^1 , Het^1 oxyskupinou a Het^1 tioskupinou; a ak X je O, S alebo NR^3 , potom R^2 môže tiež reprezentovať $-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}-\text{R}^{14}$, aminotiokarbonyl, C_{1-4} alkylkarbonyl poprípadě substituovaný s –

$C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-4} alkyltiokarbonylom poprípade substituovaným s $-C(=O)-Z-R^{14}$, arylkarbonylom, aryltiokarbonylom, Het¹karbonylom alebo Het¹tiokarbonylom;

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

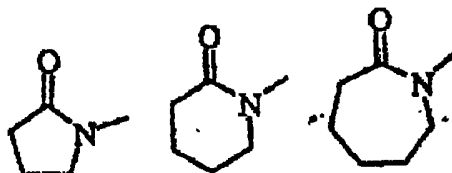
každé R^4 nezávisle znamená $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} alkyl, halogén, polyhalogén C_{1-6} alkyl, hydroxyskupinu, merkaptoskupinu, C_{1-6} alkyloxyskupinu, C_{1-6} alkyltioskupinu, C_{1-6} alkylkarbonyloxyskupinu, aryl, kyanoskupinu, nitroskupinu, Het³, R^6 , NR^7R^8 alebo C_{1-4} alkyl substituovaný s $-C(=O)-Z-R^{14}$, Het³, R^6 alebo NR^7R^8 ;

každé R^5 nezávisle znamená $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} alkyl, halogén, polyhalogén C_{1-6} alkyl, hydroxyskupinu, merkaptoskupinu, C_{1-6} alkyloxyskupinu, C_{1-6} alkyltioskupinu, C_{1-6} alkylkarbonyloxyskupinu, aryl, kyanoskupinu, nitroskupinu, Het³, R^6 , NR^7R^8 alebo C_{1-4} alkyl substituovaný s $-C(=O)-Z-R^{14}$, Het³, R^6 alebo NR^7R^8 ;

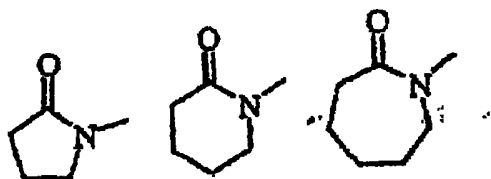
každé R^6 nezávisle znamená C_{1-6} alkylsulfonyl, aminosulfonyl, mono- alebo di(C_{1-4} alkyl)aminosulfonyl, mono- alebo di(benzyl)aminosulfonyl, polyhalogén C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylsulfinyl, fenyl C_{1-4} alkylsulfonyl, piperazinylsulfonyl, piperidinylsulfonyl, aminopiperidinylsulfonyl,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

každý R^7 a každý R^8 sú nezávisle vybrané z vodíka, 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, Het³karbonylu, $-C(=O)-Z-R^{14}$, mono- alebo di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkylu, arylaminokarbonylu, arylaminotiokarbonylu,

Het³aminokarbonylu, Het³aminotiokarbonylu, 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 atómom dusíka, na ktorý sú viazané, tvoria radikál vzorca



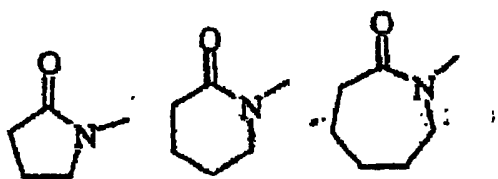
R⁹ a R¹⁰ sú každý nezávisle vybrané z vodíka, C₁₋₄alkylu, hydroxyC₁₋₄alkylu, C₁₋₄alkylkarbonylu, fenylkarbonylu, Het³karbonylu, -C(=O)-Z-R¹⁴, mono- alebo di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkylu, 4alkylu, dihydroxyC₁₋₄alkylu, fenylu, fenylC₁₋₄alkylu, C₁₋₄alkyloxyC₁₋fenylaminokarbonylu, fenylaminotiokarbonylu, Het³aminokarbonylu, Het³aminotiokarbonylu, C₃₋₇cykloalkylu, pyridinylC₁₋₄alkylu, C₁₋₄alkandiyl-C(=O)-Z-R¹⁴, -Y-C₁₋₄alkandiyl-C(=O)-Z-R¹⁴, Het³ a R⁶; alebo R⁹ a R¹⁰ spolu dohromady s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané, tvoria radikál vzorca



každé R¹¹ nezávisle je vybrané z hydroxyskupiny, merkaptoskupiny, kyanoskupiny, nitroskupiny, halogénu, -C(=O)-Z-R¹⁴, -Y-C₁₋₄alkandiyl-C(=O)-Z-R¹⁴, trihalogénmetylu, C₁₋₄alkyloxy skupiny poprípade substituovanej s -C(=O)-Z-R¹⁴, formylu,

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

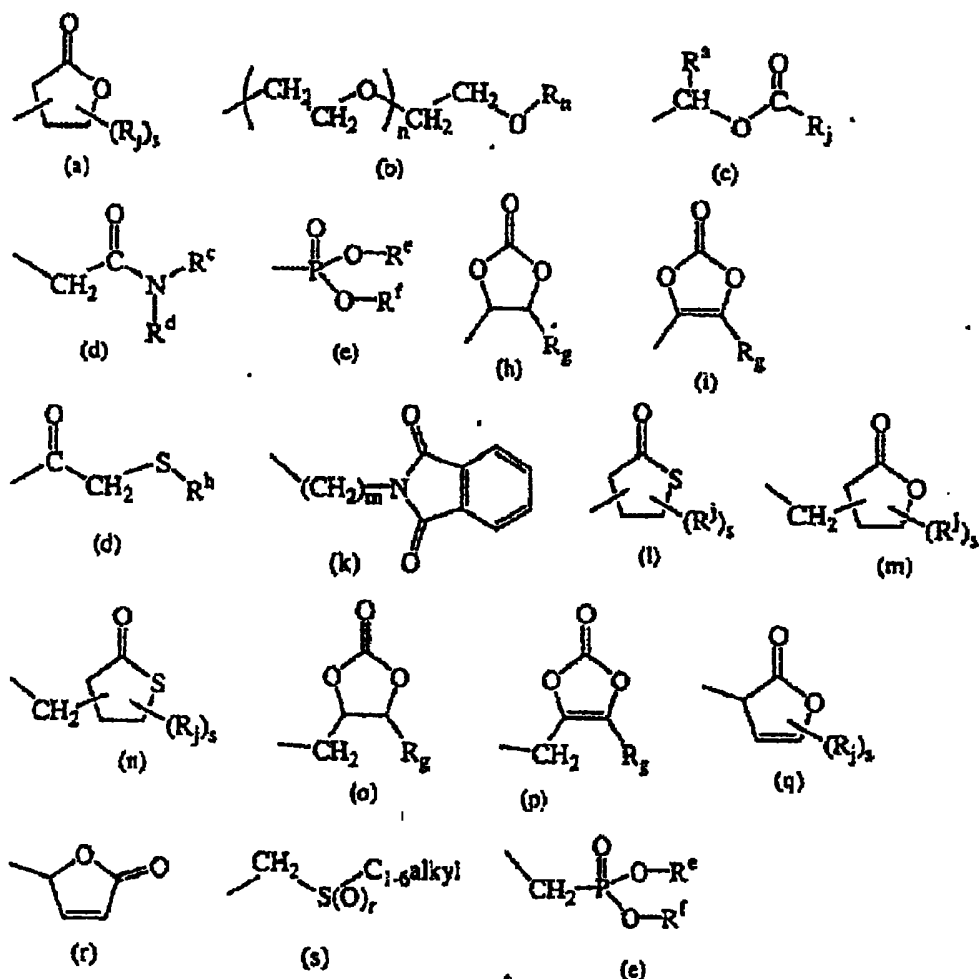
R¹² a R¹³ sú každý nezávisle vybrané z vodíka, C₁₋₄alkylu, hydroxyC₁₋₄alkylu, dihydroxyC₁₋₄alkylu, fenylu, fenylC₁₋₄alkylu, C₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkylu, C₁₋₄alkylkarbonylu, fenylkarbonylu, -C(=O)-Z-R¹⁴, mono- alebo di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkylu, fenylaminokarbonylu, fenylaminotiokarbonylu, C₃₋₇cykloalkylu, pyridinylC₁₋₄alkylu, C₁₋₄alkandiyl-C(=O)-Z-R¹⁴, -Y-C₁₋₄alkandiyl-C(=O)-Z-R¹⁴, a R⁶; alebo R⁹ a R¹⁰ dohromady s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané spoločne tvoria radikál vzorca



každé Z nezávisle reprezentuje O, S, NH, -CH₂-O- alebo CH₂-S-
prítom -CH₂- je naviazané na karbonylovú skupinu;

každé R¹⁴ nezávisle označuje vodík, C₁₋₂₀acyl (majúci priamy alebo vetvený, nasýtený alebo nenasýtený uhľovodíkový reťazec majúci 1 až 20 atómov uhlíka), C₁₋₂₀alkyl, C₃₋₂₀alkenyl poprípade substituovaný fenylom, C₃₋₂₀alkynyl, C₃₋₇cykloalkyl, polyhalogénC₁₋₂₀alkyl, Het⁵, fenyl alebo C₁₋₂₀alkyl substituovaný jedným alebo viacej substituentmi vybranými z hydroxyskupiny, NR¹⁷R¹⁸, fenylu, mono- alebo di(C₁₋₄alkyl)

-aminoskupiny, kyanoskupiny, Het⁵, C₁₋₄alkyloxykarbonylu, fenylC₁₋₄alkyl-oxykarbonylu a C₃₋₇cykloalkylu; alebo R¹⁴ znamená radikál vzorca



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, sú každý nezávisle vodík, C₁₋₆alkyl fenyl alebo C₃₋₇cykloalkyl; alebo

R^e a R^f dohromady môžu tvoriť -CH₂-CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- alebo -CH₂CH₂CH₂CH₂-;

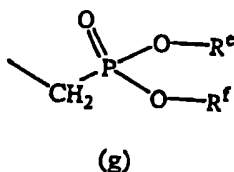
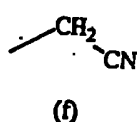
R^g, R^h a R^k sú každý nezávisle vodík alebo C₁₋₄alkyl; každý R^j nezávisle je C₁₋₄alkyl;

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

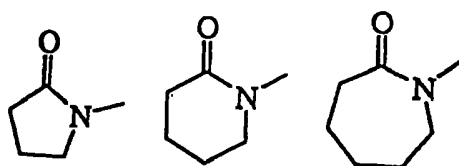
R^n je vodík, C_{1-4} alkyl, fenyl, fenyl C_{1-4} alkyl, alebo C_{3-7} cykloalkyl;

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

$-Z-R^{14}$ dohromady tvoria radikál vzorca



R^{15} a R^{16} sú každý nezávisle vybrané z vodíka, 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- alebo di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkylu, arylaminokarbonylu, arylaminothiokarbonylu, aminokarbonylmethylenu, mono- alebo di(C_{1-4} alkyl)aminokarbonylemetylenu, Het³aminokarbonylu, Het³aminotiokarbonylu, pyridinyl C_{1-4} alkylu, Het³ alebo R^6 ; alebo R^{15} a R^{16} dohromady s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané, tvoria radikál vzorca



R^{17} a R^{18} sú každý nezávisle zvolené z vodíka, 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- alebo di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkylu, fenylaminokarbonylu, 4alkandiy- $C(=O)-Z-C_{1-6}$ alkylu, $-C(=O)-Z-C_{1-6}$ alkylu,

-Y-C₁₋₄alkandiyl-C(=O)-Z-C₁₋₆alkylu a R⁶;

aryl reprezentuje fenyl substituovaný popřípade jedným alebo dvomi alebo tromi substituentmi, každým nezávisle zvoleným z nitroskupiny, azidoskupiny, kyanoskupiny, halogénu, hydroxyskupiny, C₁₋₄alkylu, C₃₋₇cykloalkylu, C₁₋₄alkyl-oxyskupiny, formylu, polyhalogénC₁₋₄alkylu, NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)-Z-R¹⁴, R⁶, -O-R⁶, fenylu, Het³, a C₁₋₄alkylu substituovaného jedným alebo viacej substituentmi každým nezávisle zvoleným z halogénu, hydroxyskupiny, C₁₋₄alkyl-oxyskupiny, -C(=O)-Z-R¹⁴, -Y-C₁₋₄alkandiyl-C(=O)-Z-R¹⁴, Het³ alebo NR⁹R¹⁰ ;

Het¹ reprezentuje heterocyklus vybraný z pyrrolylu, pyrrolinyly, imidazolyly, imidazolinylu, pyrazolyly, pyrazolinylu, triazolyly, tetrazolyly, furanyly, tetrahydrofuranyly, tienylu, tiolanyly, dioxolanyly, oxazolyly, oxazolinylu, izoxazolyly, tiazolyly, tiazolinylu, izotiazolyly, tiadiazolyly, oxadiazolyly, pyridinyly, pyrimidinyly, pyrazinyly, pyranyly, pyridazinyly, pyrrolidinyly, piperidinyly, piperazinyly, morfolinyly, tiomorfolinyly, dioxanyly, ditianylu, tritianylu, triazinyly, benzotienylu, izobenzotienylu, benzofuranyly, izobenzofuranyly, benzotiazolyly, benzoxazolyly, benzodioxanyly, indolyly, izoindolyly, indolinyly, purinyly, 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyly, benzimidazolyly, chinolyly, izochinolyly, cinnolinyly, ftalazinyly, chinazolinylu, chinoxalinyly, tiazolopyridinyly, oxazolopyridinyly, imidazo[2,1-b]tiazolyly; pritom uvedený heterocyklus každý nezávisle môže byť popřípade substituovaný jedným, alebo kde je to možné, dvomi alebo tromi substituentmi každým nezávisle vybraným z Het², R¹¹ a C₁₋₄alkylu popřípade substituovanými jedným alebo dvomi substituentmi nezávisle vybranými z Het² a R¹¹;

Het² znamená heterocyklus vybraný z pyrrolylu, pyrrolinyly,

imidazolyly, imidazolinylu, pyrazolyly, pyrazolinylu, triazolyly, tetrazolyly, furanyly, tetrahydrofuranyly, tienylu, tiolanyly, dioxolanyly, oxazolyly, oxazolinylu, izoxazolyly, tiazolyly, tiazolinylu, izotiazolyly, tiadiazolyly, oxadiazolyly, pyridinylu, pyrimidinylu, pyrazinylu, pyranylu, pyridazinylu, dioxanyly, ditianylu, tritianylu, triazinylu, benzotienylu, izobenzotienylu, benzofuranyly, izobenzofuranyly, benzotiazolyly, benzoxazolyly, indolyly, izoindolyly, indolinylu, pyrinylu, 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinylu, benzimidazolyly, chinolyly, izochinolyly, cinnolinylu, ftalazinylu, chinazolinylu, chinoxalinylu, tiazolopyridinylu, oxazolopyridinylu a imidazo[2,1-b]tiazolyly; pritom uvedený heterocyklus každý nezávisle môže byť poprípade substituovaný jedným, alebo kde je to možné, dvomi alebo tromi substituentmi každým nezávisle vybranými z R^{11} a C_{1-4} alkylu poprípade substituovaného jedným alebo dvomi substituentmi každým nezávisle zvoleným z R^{11} ;

Het³ reprezentuje monocyklický heterocyklus vybraný z azetidinyly, pyrrolidinyly, piperidinyly, piperazinyly, morfolinyly, tiomorfolinyly a tetrahydropyranyly; kde uvedené monocyklické heterocykly každý nezávisle môže byť poprípade substituovaný s, kde je to možné, jedným, dvomi, tromi alebo štyrmi substituentmi, každým nezávisle zvoleným z hydroxyskupiny, C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkyloxyskupiny, $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-4} alkylkarbonylu, fenyl C_{1-4} alkylu, piperidinyly, $NR^{12}R^{13}$, R^6 a C_{1-4} alkylu substituovaného jedným alebo dvomi substituentmi 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 alebo $NR^{12}R^{13}$;

Het⁴ reprezentuje monocyklický heterocyklus vybraný z pyrrolyly, imidazolyly, pyrazolyly, triazolyly, tetrazolyly, furanyly, tienylu, oxazolyly, izoxazolyly, tiazolyly, izotiazolyly,

tiadiazolyly, oxadiazolyly, pyridinyly, pyrimidinyly, pyrazinyly, pyransyly, pyridazinyly a triazinyly;

Het⁵ reprezentuje heterocyklus vybraný z pyrrolyly, pyrrolinyly, imidazolyly, imidazolinylu, pyrazolyly, pyrazolinylu, triazolyly, tetrazolyly, furanyly, tetrahydrofuranyly, tienylu, tiolanyly, dioxolanyly, oxazolyly, oxazolinylu, izoxazolyly, tiazolyly, tiazolinylu, izotiazolyly, tiadiazolyly, oxadiazolyly, pyridinyly, pyrimidinyly, pyrazinyly, pyransyly, pyridazinyly, pyrrolidinyly, piperidinyly, piperazinyly, morfolinyly, tiomorfolinyly, tetrahydropyransyly, dioxanyly, ditianylu, tritianylu, triazinyly, benzotienylu, iyobenzotienylu, benzofuranyly, izobenzofuranyly, benzotiazolyly, benzoxazolyly, benzodioxanyly, indolyly, izoindolyly, indolinylu, purinyly, 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyly, benzimidazolyly, chinolyly, izochinolyly, cinnolinylu, ftalazinyly, chinazolinylu, chinoxalinyly, tiazolopyridinyly, oxazolopyridinyly a imidazo[2,1-b]tiazolyly; pritom uvedený heterocyklus každý nezávisle môže byť poprípade substituovaný jedným, alebo kde je to možné, dvomi alebo tromi substituentmi každým nezávisle vybraným z hydroxyskupiny, C₁₋₄alkylu, C₁₋₄alkyloxyskupiny, C₁₋₄alkylkarbonyly, piperidinyly, NR¹⁷R¹⁸, C(=O)-Z-C₁₋₆alkylu, R⁶, sulfonamidoskupiny a C₁₋₄alkylu substituovaného jedným alebo dvomi substituentmi nezávisle vybranými z hydroxyskupiny, C₁₋₄alkyloxyskupiny, fenylu, C(=O)-Z-C₁₋₆alkylu, Y-C₁₋₆alkandiyl-C(=O)-Z-C₁₋₆alkylu, R⁶ a NR¹⁷R¹⁸;

ale s tou podmienkou, že

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

- aminokarbonyl, C₁₋₄alkylakarbonylaminokarbonyl, C₃₋₇cykloalkylaminokarbonyl; a
- R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹², R¹³, R¹⁵ a R¹⁶ sú iné ako C₁₋₄alkylkarbonyloxyC₁₋₄alkylkarbonyl, hydroxyC₁₋₄alkylkarbonyl; a
 - Het³ je iné ako monocyklický heterocyklus substituovaný karboxylom alebo C₁₋₄alkyloxykarbonylom; a
 - Zlúčeniny vzorca (I) obsahujú aspoň jednu -C(=O)-Z-R¹⁴ časť.

2. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde

- R² je iný ako aminokarbonyl, C₁₋₆alkyloxykarbonylC₁₋₆alkyl; a
- R¹¹ je iný ako karboxyl, C₁₋₄alkyloxykarbonyl, aminokarbonyl, C₁₋₄alkylaminokarbonyl, hydroxyC₁₋₄alkylaminokarbonyl, C₁₋₄alkylakarbonylaminokarbonyl, C₃₋₇cykloalkylaminokarbonyl; a
- R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹², R¹³, R¹⁵ a R¹⁶ sú iné ako C₁₋₄alkylkarbonyloxyC₁₋₄alkylkarbonyl, hydroxyC₁₋₄alkylkarbonyl; a
- Het³ je iné ako monocyklický heterocyklus substituovaný karboxylom alebo C₁₋₄alkyloxykarbonylom; a
- Zlúčeniny vzorca (I) obsahujú aspoň jednu -C(=O)-Z-R¹⁴ časť.

Zvláštnou skupinou zlúčenín sú tie zlúčeniny vzorca (I), kde R² znamená aryl, Het¹, C₃₋₇cykloalkyl poprípade substituovaný s -C(=O)-Z-R¹⁴, C₁₋₆alkylom alebo C₁₋₆alkylom substituovaným s jedným alebo dvomi substituentmi vybranými z hydroxyskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, mono- alebo di(C₁₋₄alkyl)amino-skupiny, -C(=O)-Z-R¹⁴, C₁₋₆alkyloxyskupiny poprípade substituované s -C(=O)-Z-R¹⁴, C₁₋₆alkylsulfonyloxyskupiny, C₃₋₇cykloalkylu poprípade substituovaného s -C(=O)-Z-R¹⁴, arylom, aryloxyskupinou, Het¹, Het¹oxyskupinou, a Het¹tioskupinou; a ak X je O, S alebo NR³, potom R² môže tiež

znamenat' $-C(=O)-Z-R^{14}$, aminokarbonyl, C_{1-4} alkylkarbonyl
popřípade substituovaný s $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-4} alkyltiokarbonyl
popřípade substituovaný s $-C(=O)-Z-R^{14}$, arylkarbonyl,
aryltiokarbonyl;

každé R^6 nezávisle znamená C_{1-6} alkylsulfonyl, aminosulfonyl, mono-
alebo di(C_{1-4} alkyl)aminosulfonyl, mono- alebo di(benzyl)-
aminosulfonyl, polyhalogén 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 sú nezávisle vybrané z vodíka, 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,
arylamínokarbonylu, arylamínotiokarbonylu,
Het³aminokarbonylu, Het³amínotiokarbonylu, C_{3-7} cykloalkylu,
pyridinyl C_{1-4} alkylu, Het³ a R^6 ;

R^9 a R^{10} sú každý nezávisle vybrané z vodíka, 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- alebo di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkylu,
fenylaminokarbonylu, fenylamínotiokarbonylu,
Het³aminokarbonylu, Het³amínotiokarbonylu, C_{3-7} cykloalkylu,
pyridinyl C_{1-4} alkylu, Het³ a R^6 ;

každé R^{11} nezávisle je vybrané z hydroxyskupiny, merkaptoskupiny,
kyanoskupiny, nitroskupiny, halogénu, $-C(=O)-Z-R^{14}$,
trihalogénmetylu, C_{1-4} alkyloxyskupiny popřípade 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 popřípade substituovaného $-C(=O)-Z-R^{14}$,

14-00000

14-00000

14-00000



14-00000

14-00000

Het³aminokarbonylu, Het³aminothiokarbonylu, pyridinyl-
C₁₋₄alkylu, Het³ nebo R⁶;

aryl reprezentuje fenyl substituovaný popřípadě jedním nebo dvomi
alebo třemi substituentmi, každým nezávisle zvoleným
z nitroskupiny, azidoskupiny, kyanoskupiny, halogénu,
hydroxyskupiny, C₁₋₄alkylu, C₁₋₄alkyloxyskupiny, polyhalogén-
-C₁₋₄alkylu, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-Z-R¹⁴, R⁶, fenylu, Het³, a C₁₋₄alkylu
substituovaného -C(=O)-Z-R¹⁴ alebo NR⁹R¹⁰ ;

Het¹ reprezentuje heterocyklus vybraný z pyrrolylu, pyrrolinyly,
imidazolyly, imidazolinylu, pyrazolyly, pyrazolinylu, triazolyly,
tetrazolyly, furanyly, tetrahydrofuranyly, tienylu, tiolanyly,
dioxolanyly, oxazolyly, oxazolinylu, izoxazolyly, tiazolyly,
tiazolinylu, izotiazolyly, tiadiazolyly, oxadiazolyly, pyridinylu,
pyrimidinylu, pyrazinylu, pyranylu, pyridazinylu, pyrrolidinylu,
piperidinylu, piperazinylu, morfolinylu, tiomorfolinylu,
dioxanyly, ditianylu, tritianylu, triazinylu, benzotienylu,
izobenzotienylu, benzofuranyly, izobenzofuranyly,
benzotiazolyly, benzoxazolyly, indolyly, izoindolyly, indolinylu,
purinylu, 1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidinylu, benzimidazolyly,
chinolyly, izochinolyly, cinnolinylu, ftalazinylu, chinazolinylu,
chinoxalinyly, tiazolopyridinylu, oxazolopyridinylu,
imidazo[2,1-b]tiazolyly; pritom uvedený heterocyklus každý
nezávisle môže byť popřípadě substituovaný jedním, alebo kde je
to možné, dvomi alebo třemi substituentmi každým nezávisle
vybraným z Het², R¹¹ a C₁₋₄alkylu popřípadě substituovaným s
Het² a R¹¹;

Het² znamená heterocyklus vybraný z pyrrolylu, pyrrolinyly,
imidazolyly, imidazolinylu, pyrazolyly, pyrazolinylu, triazolyly,
tetrazolyly, furanyly, tetrahydrofuranyly, tienylu, tiolanyly,
dioxolanyly, oxazolyly, oxazolinylu, izoxazolyly, tiazolyly,
tiazolinylu, izotiazolyly, tiadiazolyly, oxadiazolyly, pyridinylu,
pyrimidinylu, pyrazinylu, pyranylu, pyridazinylu, dioxanyly,

ditianylu, tritianylu, triazinylu; pritom uvedený heterocyklus každý nezávisle môže byť poprípade substituovaný jedným, alebo kde je to možné, dvomi alebo tromi substituentmi každým nezávisle vybraným z R^{11} a C_{1-4} alkylu poprípade substituovaného s R^{11} ;

Het³ reprezentuje monocyklický heterocyklus vybraný z pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morfoliny, tiomorfoliny; pritom uvedený monocyklický heterocyklus každý nezávisle môže byť poprípade substituovaný s, kde je to možné, jedným, dvomi substituentmi, každým nezávisle zvoleným z C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkyloxyskupiny, $-C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-4} alkyl-karbonylu, 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 alebo $NR^{12}R^{13}$.

3. Zlúčenina podľa nároku 1 alebo 2, kde 6-azauracilová časť je v para pozícii vzhľadom k centrálnemu atómu uhlíka.

- 4. Zlúčenina podľa niektorého z nárokov 1 až 3, kde platí nasledujúce obmedzenie: p je 0, 1 alebo 2;
- X je S, NR^3 , alebo priama väzba; najmä NH alebo priama väzba;
- Každé R^5 nezávisle je halogén, polyhalogén, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxyskupina alebo aryl, prednostne chlór alebo trifluórmetyl, výhodnejšie chloro;
- Aspoň jedna $-C(=O)-Z-R^{14}$ časť obsiahnutá v zlúčenine vzorca (I) je nesená R^2 ;
- R^2 je Het¹ alebo C_{1-6} alkyl substituovaný jedným alebo dvomi substituentmi vybranými z hydroxyskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, mono- alebo di(C_{1-4} alkyl)-aminoskupiny, $C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} alkyloxyskupiny poprípade substituované s $C(=O)-Z-R^{14}$, C_{1-6} alkylsulfonyloxy-skupiny, C_{3-7} cykloalkylu poprípade substituovaného s $C(=O)-Z-R^{14}$, arylom, aryloxyskupinou, aryltioskupinou,

Het¹, Het¹oxyskupinou a Het¹tioskupinou; a ak X je O, S alebo NR³, potom R² môže tiež reprezentovať aminotiokarbonyl, C₁₋₄alkylkarbonyl poprípade substituovaný s C(=O)-Z-R¹⁴, C_{1,4}alkyltiokarbonyl poprípade substituovaný s C(=O)-Z-R¹⁴, arylkarbonyl, aryltiokarbonyl, Het¹karbonyl alebo Het¹tiokarbonyl; najmä R² je Het¹ alebo v prípade, že X je NH, R² môže tiež byť aminotiokarbonyl alebo Het¹karbonyl;

- R¹ je vodík alebo metyl; prednostne metyl;
- R⁶ je C₁₋₆alkylsulfonyl alebo aminosulfonyl;
- R⁷ a R⁸ sú každý nezávisle vodík, C₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkyl,
- R⁹ a R¹⁰ sú každý nezávisle vodík, C₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylkarbonyl, aminokarbonyl, Het³karbonyl, Het³ alebo R⁶;
- R¹¹ je kyanoskupina, nitroskupina, halogén, C₁₋₄alkyl-oxyskupina, formyl, NR⁷R⁸, C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)-Z-R¹⁴, aryl, arylkarbonyl, Het³, Het⁴ alebo C(=O)Het³; výhodnejšie R¹¹ je fenyl, -C(=O)-O-R¹⁴, -C(=O)-S-R¹⁴ alebo -C(=O)-NH-R¹⁴;
- R¹⁴ je dihydrofuranyl, C₅₋₂₀alkyl, C₃₋₂₀alkenyl, polyhalogenC₁₋₆alkyl, Het⁵ alebo C₁₋₂₀alkyl substituovaný jedným alebo viacej substituentmi vybranými z fenylu, C₁₋₄alkylaminoskupiny, kyanoskupiny, Het¹, hydroxyskupiny a C₃₋₇cykloalkylu;
- R¹⁷ a R¹⁸ sú každý nezávisle vodík alebo fenyl;
- Aryl je fenyl poprípade substituovaný jedným, dvomi alebo tromi substituentmi, každým nezávisle zvoleným z nitroskupiny, kyanoskupiny, halogénu, hydroxyskupiny, C₁₋₄alkylu, C₃₋₇cykloalkylu, C₁₋₄alkyloxyskupiny, formylu, polyhalogenC₁₋₄alkylu, NR⁹R¹⁰, C(=O)NR⁹R¹⁰, C(=O)-O-R¹⁴, -O-R⁶, fenylu, C(=O)Het³ a C₁₋₄alkylu substituovaného jedným alebo viacej substituentmi,

- každým nezávisle zvoleným z halogénu, hydroxyskupiny, C_{1-4} alkyloxyskupiny, $C(=O)-Z-R^{14}$, Het^3 alebo NR^9R^{10} ;
- Het^1 je monocyklický heterocyklus vybraný z pyrrolylu, imidazolylu, pyrazolylu, triazolylu, tetrazolylu, furanylu, tienylu, oxazolylu, izoxazolylu, tiazolylu, izotiazolylu, tiadiazolylu, oxadiazolylu, pyridinylu, pyrimidinylu, pyrazinalu, pyranylu, pyridazinylu a triazinylu, zvlášť imidazolylu, oxadiazolylu, tiazolylu, pyrimidinylu alebo pyridinylu, pritom uvedený monocyklický heterocyklus každý nezávisle môže byť poprípade substituovaný jedným, alebo, kde je to možné, dvomi alebo tromi substituentmi každým nezávisle vybraným z Het^2 , R^{11} a C_{1-4} alkylu poprípade substituovaného s Het^2 alebo R^{11} ; prednostne je Het^1 imidazolyl, oxadiazolyl, tiazolyl alebo pyridinyl, každý nezávisle a poprípade substituovaný jedným, alebo kde je to možné dvomi alebo tromi substituentmi, každým nezávisle zvoleným z Het^2 , R^{11} a C_{1-4} alkylu poprípade substituovaného s Het^2 alebo R^{11} ;
 - Het^2 je aromatický heterocyklus, najmä furanyl, tienyl, pyridinyl alebo benzotienyl, pritom uvedené aromatické heterocykly každý nezávisle môžu byť poprípade substituované jedným, alebo kde je to možné, dvomi alebo tromi substituentmi, každým nezávisle vybraným z R^{11} a C_{1-4} alkylu;
 - Het^3 je azetidiny, piperidiny, piperaziny, morfoliny a tetrahydropyrany, každý nezávisle a poprípade substituovaný s, kde je to možné, jedným, dvomi, tromi alebo štyrmi substituentmi, každým nezávisle zvoleným z hydroxyskupiny, C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkylkarbonylu, piperidiny a C_{1-4} alkylu substituovaného jedným alebo dvomi substituentmi nezávisle zvolenými z hydroxyskupiny, C_{1-4} alkyloxyskupiny a fenylu;
 - Het^4 je tienyl;

- Het⁵ je piperidinyľ alebo piperazinyľ poprípade substituovaný s C₁₋₄alkylom alebo sulfonamidorskupinou

5. Zlúčenina podľa niektorého z nárokov 1 až 4, kde R² reprezentuje aryl, Het¹, C₃₋₇cykloalkyl poprípade substituovaný s -C(=O)-Z-R¹⁴ alebo C₁₋₆alkyl substituovaný jedným alebo dvom substituentmi vybranými z hydroxyskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, mono- alebo di(C₁₋₄alkyl)aminoskupiny, C₁₋₆alkyl-sulfonyloxyskupiny, C₁₋₆alkyloxykarbonylu, C₃₋₇cykloalkylu, arylu, aryloxyskupiny, aryltioskupiny, Het¹, Het¹thio; a ak X je O, S alebo NR³, potom R² môže tiež znamenať -C(=O)-Z-R¹⁴, aminotiokarbonyľ, C₁₋₄alkylkarbonyľ, C₁₋₄alkyltiokarbonyľ, arylkarbonyľ alebo aryltiokarbonyľ; pritom každý z vyššie uvedených heterocyklov a každý nezávisle môže byť poprípade substituovaný jedným, alebo kde je to možné dvomi alebo tromi substituentmi každým nezávisle zvoleným z Het², R¹¹ a C₁₋₄alkylu poprípade substituovaného Het² nebo R¹¹.

6. Zlúčenina podľa niektorého z nárokov 1 až 5, kde R² je oxadiazolyl, tiazolyl, pyrimidinyľ alebo pyridinyľ; každý nezávisle môže byť poprípade substituovaný jedným, alebo kde je to možné dvomi alebo tromi substituentmi každým nezávisle zvoleným z Het², R¹¹ a C₁₋₄alkylu poprípade substituovaného Het² alebo R¹¹.

7. Farmaceutický prostriedok *vyznačujúci sa tým, že* obsahuje farmaceuticky prijateľný nosič a ako účinnú zložku terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny definované v nárokoch 1 alebo 6.

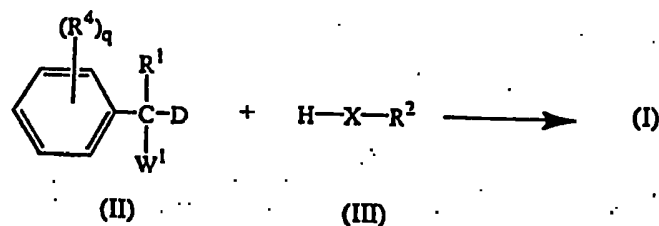
8. Spôsob prípravy prostriedku podľa nároku 7 *vyznačujúci sa tým, že* sa farmaceuticky prijateľný nosič dokonale premieša s terapeuticky účinným množstvom zlúčeniny podľa nárokov 1 alebo 6.

9. Zlúčenina podľa nárokov 1 alebo 6 pre použitie ako liečivo.

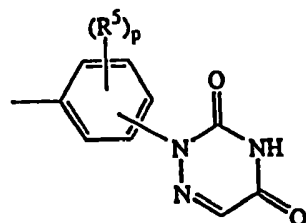
10. Použitie zlúčeniny podľa nárokov 1 alebo 6 pre výrobu liečiva pre liečenie bronchiálnej astmy.

11. Spôsob prípravy zlúčeniny podľa nároku 1 *vyznačujúci sa*

- a) reakciou medziproduktu vzorca (II), kde W^1 je vhodná odstupujúca skupina, s príslušným reagens vzorca (III) poprípadе v reakčne inertnom rozpúšťadle a za prítomnosti bázy;

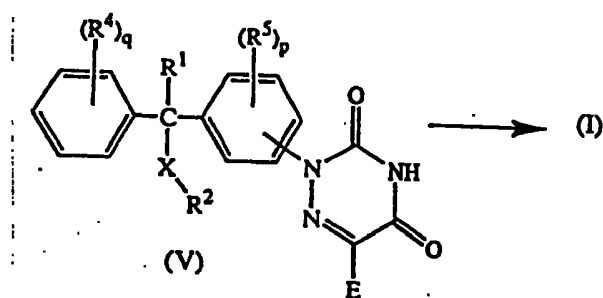


kde R^1 , R^2 , R^4 , X a q sú definované v nároku 1, a D reprezentuje



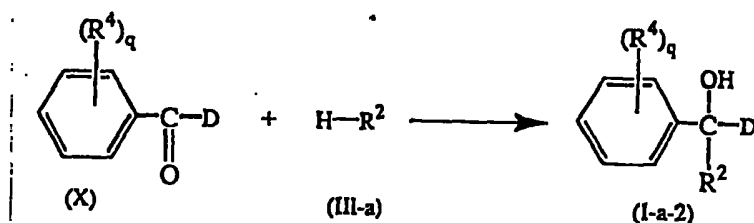
kde R^5 a p sú definované v nároku 1;

- b) elimináciou skupiny E z triazíndiónu vzorca (V)



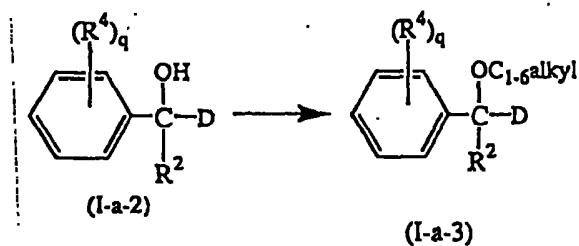
kde R^1 , R^2 , R^4 , R^5 a q sú definované v nároku 1;

- c) reakciou ketónu vzorca (X) s medziproduktom vzorca (III-a) za prítomnosti bázy a v reakčne inertnom rozpúšťadle; takto sa získa zlúčenina vzorca (I-a-2);



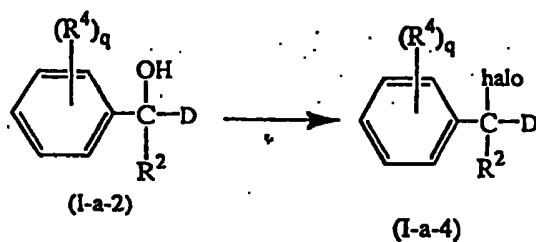
kde R^2 , R^4 a q sú ako je definované v nároku 1 a D je definované ako v nároku 7a);

- d) konvertovaním zlúčeniny vzorca (I-a-2) na zlúčeninu vzorca (I-a-3) použitím zo stavu techniky známych transformačných reakcií,



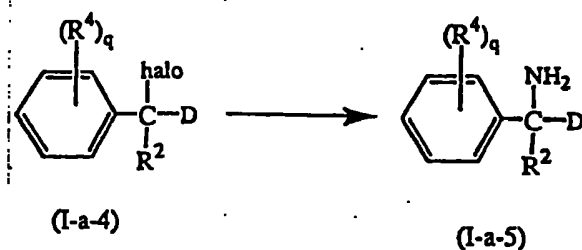
kde R^2 , R^4 a q sú ako je definované v nároku 1 a D je definované ako v nároku 7a);

- e) konvertovaním zlúčeniny vzorca (I-a-2) na zlúčeninu vzorca (I-a-4) použitím zo stavu techniky známych transformačných reakcií,



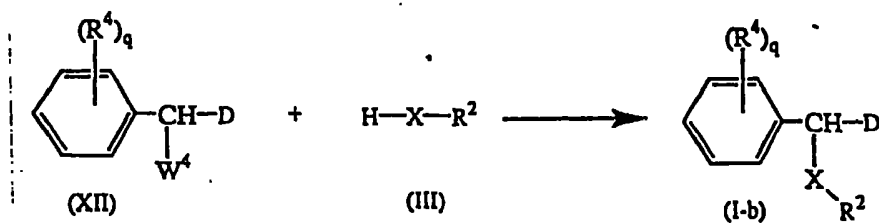
kde R^2 , R^4 a q sú definované ako v nároku 1 a D je definované ako v nároku 7a);

f) konvertovaním zlúčeniny vzorca (I-a-4) na zlúčeninu vzorca (I-a-5) použitím zo stavu techniky známych transformačných reakcií



kde R^2 , R^4 a q sú definované ako v nároku 1 a D je definovaný ako v nároku 7a);

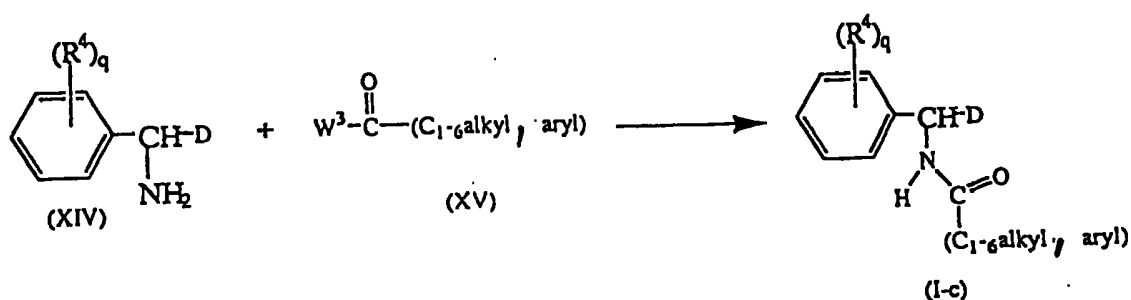
g) reakciou medziproduktu vzorca (XII) poprípade za prítomnosti vhodnej bázy; takto za získanie zlúčenín vzorca (I-b);



kde R^2 , R^4 , X a q sú definované ako v nároku 1 a D je definované ako v nároku 7a);

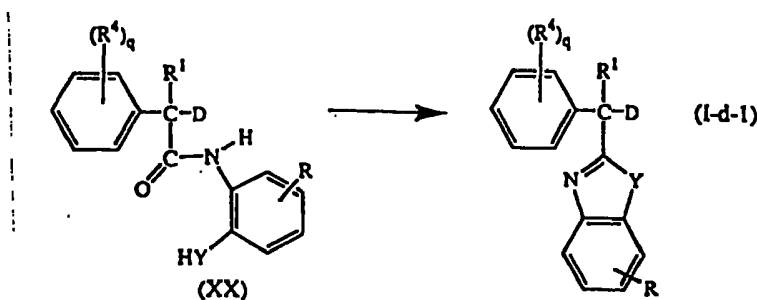
h) reakciou medziproduktu vzorca (XIV) s medziproduktom vzorca (XV),

kde W^3 je vhodná odstupujúca skupina, za prítomnosti vhodnej bázy a poprípadne za prítomnosti reakčne inertného rozpúšťadla; takto za získania zlúčeniny vzorca (I-c);



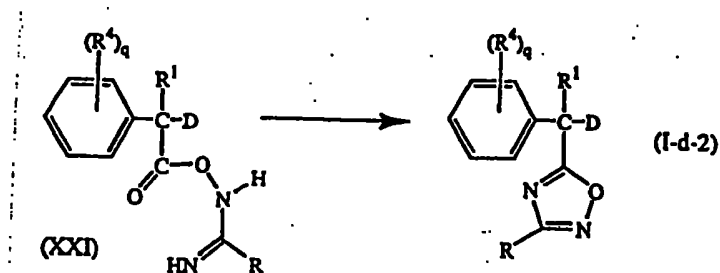
kde R^4 a q sú ako sú definované v nároku 1 a D je definovaný ako v nároku 7a);

i) cyklizáciou medziproduktu vzorca (XX), kde Y je O, S alebo NR^3 , na zlúčeninu vzorca (I-d-1), za prítomnosti vhodného rozpúšťadla pri zvýšenej teplote;



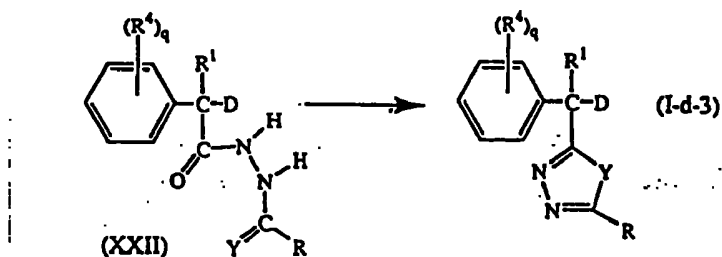
kde R , R^1 , R^4 a q sú ako je definované v nároku 1 a D je definované ako v nároku 7a);

j) cyklizáciou medziproduktu vzorca (XXI) na zlúčeninu vzorca (I-d-2) v reakčne inertnom rozpúšťadle pri zvýšenej teplote,



kde R , R^1 , R^4 a q sú ako je definované v nároku 1 a D je definované ako v nároku 7a);

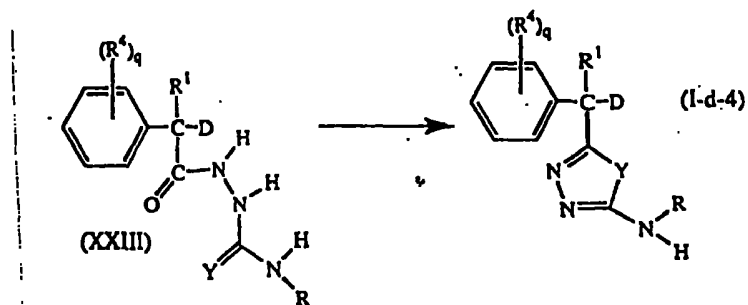
k) cyklizáciou medziproduktu vzorca (XXII), kde Y je O , S alebo NR^3 , na zlúčeninu vzorca (I-d-3), vo vhodnom rozpúšťadle,



kde R , R^1 , R^4 a q sú ako je definované v nároku 1 a D je definované ako v nároku 7a);

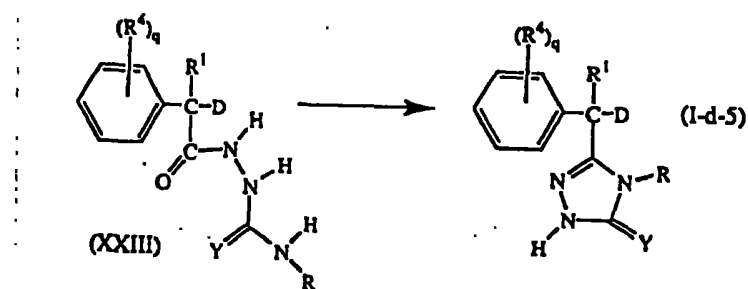
l)cyklizáciou medziproduktu vzorca (XXIII), kde Y je O, S alebo NR^3 , na

zlúčeninu vzorca (I-d-4), v reakčne inertnom rozpúšťadle a za prítomnosti kyseliny,



kde R, R^1 , R^4 a q sú ako je definované v nároku 1 a D je definované ako v nároku 7a);

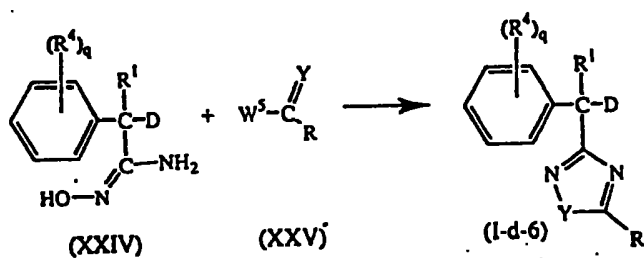
m)cyklizáciou medziproduktu vzorca (XXIII), kde Y je O, S alebo NR^3 , na zlúčeninu vzorca (I-d-5), v reakčne inertnom rozpúšťadle a za prítomnosti kyseliny,



kde R, R^1 , R^4 a q sú jak je definované v nároku 1 a D je definované ako v nároku 7a);

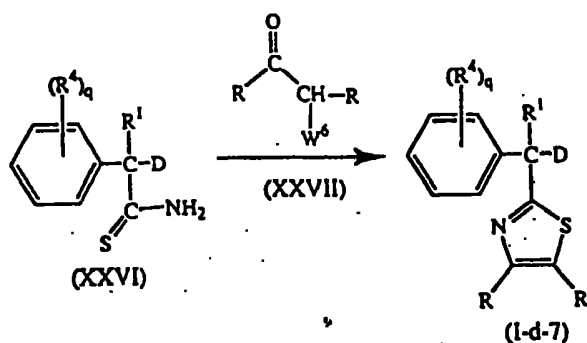
n) reakciou medziproduktu vzorca (XXIV) s medziproduktom vzorca (XXV),

kde Y je O, S, alebo NR^3 , a W^5 je vhodná odstupujúca skupina; takto za vytvorenia zlúčeniny vzorca (I-d-6) v reakčne inertnom rozpúšťadle a za prítomnosti bázy,



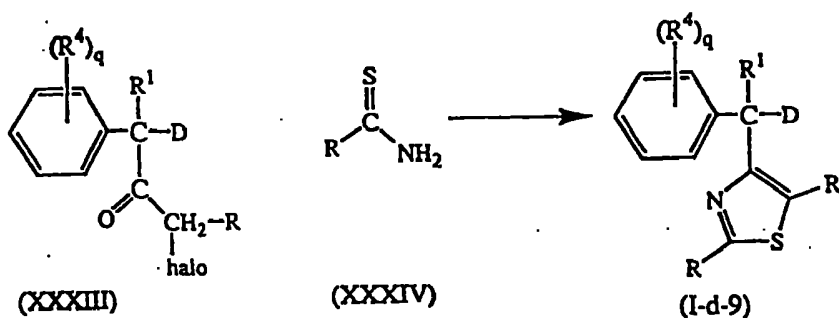
kde R , R^1 , R^4 a q sú ako je definované v nároku 1 a D je definované ako v nároku 7a);

o) reakciou medziproduktu vzorca (XXVI) s medziproduktom vzorca (XXVII), kde W^6 je vhodná odstupujúca skupina; takto za vytvorenia zlúčeniny vzorca (I-d-7), v reakčne inertnom rozpúšťadle a za prítomnosti kyseliny;



kde R, R¹, R⁴ a q sú ako je definované v nároku 1 a D je definované ako v nároku 7a);

- p) reakciou medziproduktu vzorca (XXXIII) s tioamidom vzorca (XXXIV); takto za vytvorenia zlúčeniny vzorca (I-d-9) v reakčne inertnom rozpúšťadle pri zvýšenej teplote;



kde R, R¹, R⁴ a q sú ako je definované v nároku 1 a D je definované ako v nároku 7a);

a, pokiaľ je to vhodné, konvertovaním zlúčenín vzorca (I) navzájom nasledujúcimi zo stavu techniky známymi transformáciami, a ďalej, pokiaľ je to vhodné, konvertovaním zlúčenín vzorca (I) na terapeuticky účinnú netoxickú kyslú adičnú soľ spracovaním s kyselinou, alebo na terapeuticky účinnú netoxickú bázičnú adičnú soľ spracovaním s bázou, alebo naopak, konvertovaním kyslej formy adičnej soli na voľnú bázu spracovaním s alkáliou, alebo konvertovaním bázičnej adičnej soli na voľnú kyselinu spracovaním s kyselinou; a tiež, pokiaľ je to vhodné, prípravou stereochemicky izomérnych foriem alebo ich N-oxidov.

12. Spôsob značenia receptora *vyznačujúci sa tým, že* zahrnuje kroky

- a) rádioaktívne značenie zlúčeniny ako je definovaná v nároku 1;
- b) podávanie uvedené rádioaktívne označenej zlúčeniny biologickému materiálu
- c) detekciu emisií z rádioaktívne označenej zlúčeniny.

13. Spôsob zobrazovania orgánu *v y z n a č u j ú c i s a* podávaním postačujúceho množstva rádioaktívne označenej zlúčeniny vzorca (I) v príslušnom prostriedku a detekovaním emisií z rádioaktívne označenej zlúčeniny.